

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3

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.,

РОДІОНОВ П. В. (заступник редактора),

ТКАЧУК В. А.,

ТУРКЕВИЧ М. М.,

ШУРАЄВА Т. К. (відповідальний секретар)

Максюнін Н. І.,

Домінг М. А. (Одеса), З

лінукін (Сіверськ)

Дасинська В. М. (Харків)

Кравченко І. М. (Київ),

Кудимчік В. (Київ)

Литвиненко М. М. (Харків),

Мініович І. О. (Київ),

Пушкура К. Д. (Київ), Родина М. С. (Київ),

Телли Н. Ф. (Київ), Черкес О. І. (Київ),

Гіагюнін Н. О. (Харків),

Лопатинська І. В. (Київ),

Московський (Воротникович)

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗМІСТ

Стор.

ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

- Григоренко Ф. І. Про розміщення товарних запасів в аптечному господарстві 3
Раціоналізація і мала механізація в аптеках 8

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

- Литвиненко В. І., Тюкавкіна Н. А. Полямідна хроматографія в хімії природних сполук 15

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Ладна Л. Я., Фуркун Г. П. Синтез тіазолідонів-4 на основі *p*-амінофенолу. Повідомлення I 25
Близнюков В. І., Касьяненко Н. Г., Сокіл Л. С. Будова і бактерицидна активність осарсолу 30
Франківський Ч. С., Кацнельсон Е. З., Ямщиков В. П. Дослідження в ряду *p*-оксизаміщених бензольного ряду. Повідомлення IV 35
Шкарова А. І. Дослідження розчинності сульфаніламідних сполук у водно-етанольних сумішах 39
Кириченко Л. О. Застосування фізико-хімічних методів для аналізу похідних пурину в препаратах та лікарських сумішах. Повідомлення III 42
Онищенко Ю. В. Кристаллооптичні константи тестостерону і його похідних 48

- Чекрішикіна Л. А., Шемякін Ф. М. Аналіз гіосциаміну технічним методом хроматографії в тонкому шарі 50
Башура Г. С., Глузман М. Х., Лабунський Е. В., Трунова М. А., Левитська І. Б. Дослідження поверхнево-активних та емульгуючих властивостей окситетильованих спиртів шерстяногого воску з метою застосування у виробництві мазей та емульсій. Повідомлення I 53

- Пашнєв П. Д., Сафіулін Р. М. Застосування деяких синтетичних барвників у виробництві таблеток 57
Левченко В. І., Носовицька С. А. Гранули амідопірину для дітей 60
Шумаков Ю. С. Виготовлення таблеток пара-аміносаліцилату натрію 61

CONTENTS

Стор.

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICS

- Grigorenko F. I. On Stock-in-Trade Distribution among Pharmacies. Rationalization and Small Mechanization in Pharmacies. 8

SURVEYS

- Litvinenko V. I. and Tiukavkina N. A. Polyamide Chromatography in the Chemistry of Natural Compounds. 15

ORIGINAL PAPERS

- Ladna L. Ya. and Furkun G. P. Synthesis of Thiazolidones-4 on Basis of *p*-Aminophenol. Communication I. 25
Blizniukov V. I., Kasianenko N. G. and Sokil L. S. Structure and Bactericidal Activity of Osarsol. 30
Frankovsky Ch. S., Katsnelson E. Z. and Yamshchikov V. P. A Study of *p*-Oxy-substituted of the Benzene Series. Communication IV. 35
Shkadova A. I. Investigation of the Solubility of Sulfanilamide Compounds in Aqueous-Ethanol Mixtures. 39
Kirichenko L. O. Employment of Physico-Chemical Methods for Analysis of Purine Derivatives in Preparations and Drugs. Communication III. 42
Onishchenko Yu. V. Crystallooptical Constants of Testosterone and Its Derivatives. 48
Chekrishkina L. A. and Shemiakin F. M. Thin-Layer Chromatographic Analysis of Technical Hyoscyamine. 50
Bashura G. S., Gluzman M. Kh., Labunsky E. V., Trunova M. A. and Levitska I. B. A Study of Surface-Active and Emulsifying Properties of Wool Wax Oxyethylated Alcohols with Aim of Making Emulsions and Ointments. Communication I. 53

- Pashnev P. D., Safiulin R. M. Use of Some Synthetic Dyes in Tablet Making. 57

- Levchenko V. I. and Nosovitska S. A. Amidopyrine Granules for Children. 60
Shumakov Yu. S. Manufacturing of Sodium Paraaminosalicylate Tablets. 61

Чаплинська М. Г., Губіна М. М. Дослідження самостерилізуючих властивостей в апрофену, тифену, спазмолітину та дипрофену (до технології ін'єкційних їх розчинів)	64
Фурса М. С., Кривенчук П. Е., Корещук К. Є. Вміст флавоноїдів в деяких рослинах родини хрестоцвітих. Повідомлення I	68
Павлій О. І., Макарова Г. В. Хімічне вивчення листя горобини дуболистої	71
Квач О. С., Крамаренко В. П. Ідентифікація совкайну та бенкаїну	75
Оболенцева Г. В., Хаджай Я. І., Дунайєва О. Г. Вплив натрій-карбоксиметилцелюлози на шлунково-кишковий тракт	78
Казановський М. Г. Етимологія назв офіциальних радянських хіміко-фармацевтичних препаратів. Повідомлення II	82
ДО ВИХОДУ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕІ СРСР X ВИДАННЯ	
Бушкова М. М., Ковалчук Т. В., Шах Ц. І. Про фізико-хімічні методи аналізу Державної фармакопеї СРСР X видання	85
КАДРИ	
КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ	
Реферати статей, надрукованих у «Фармацевтичному журналі»	94

Chaplinska M. G. and Gubina K. M. Investigation of Self-Sterilizing Properties of Aprofene, Tiphen, Spasmolytin and Diprophene (on the Technology of their Injection Solutions).
Fursa M. S., Krivenchuk P. E. and Koreshchuk K. E. Flavonoid Content in Some Cruciferae. Communication I.
Pavlyi O. I. and Makarova G. V. A Chemical Study of Sorbus Leaves.
Kvach O. S. and Kramarenko V. F. Identification of Sovcaine and Bencaine.
Obolenseva G. V., Khadjai Ya. I. and Dunayeva E. G. Effect of Sodium Carboxymethylcellulose on the Gastro-Intestinal Tract.
Kazanovsky M. G. Etymology of Names of Official Soviet Chemico-Pharmaceutical Preparations. Communication II.

TO THE PUBLISHING OF THE USSR STATE PHARMACOPEIA X EDITION

Bushkova M. M., Kovalchuk T. V. and Shakh C. I. On Physico-Chemical Methods of Analysis in the USSR State Pharmacopeia, X-th Edition.

PERSONNEL

BOOK REVIEWS

Abstracts of Papers Published in "Farmatsevtichnii Zhurnal".

«Фармацевтический журнал»

(на украинском языке)

Літредактор Т. К. Семенюк.

Техн. редактор Г. С. Дерев'янко.

Здано до набору 11.IV 1968 р. Підписано до друку 3.VI 1969 р. Формат паперу 70×108^{1/16}. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,5. Тираж 12397. БФ 33818. Зам. К-68. 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

ПРО РОЗМІЩЕННЯ ТОВАРНИХ ЗАПАСІВ В АПТЕЧНОМУ ГОСПОДАРСТВІ

Ф. І. ГРИГОРЕНКО

Київський науково-дослідний інститут фармакології та токсикології

Управління матеріальними ресурсами при соціалізмі передбачає планування розміру запасів і їх розміщення. Розміри товарних запасів знаходяться в прямій залежності від товарообороту. Наприклад, за роки семирічки товарооборот аптечної системи України збільшився на 45%, товарні запаси — на 55%. Криві на рис. 1 показують об'єктивну залежність розміру товарних запасів від товарообороту, причому темпи росту товарних запасів відповідають в основному темпам росту товарообороту. Більш значне зростання товарних запасів в останні роки семирічки було викликано більш активним впливом інших факторів, таких, як зміна структури товарообороту, розширення аптечної мережі і т. п.

При порівнянні нормативів і середніх товарних запасів по республіці й окремих областях за 1959—1965 рр. (рис. 2) видно постійне відставання нормативу від наявних запасів (в середньому на 15—30 днів). Протягом семирічки постійно існували наднормативні запаси: в республіці від 4 до 33,2%, в областях — від 8 до 50%. На 1 січня 1967 р. наднормативні запаси в республіці перевищували встановлений норматив на 11,1%, відповідно на 1 січня 1968 р. на 26,3%, на 1 жовтня 1968 р. на 34,8%. На 1 жовтня 1968 р. наднормативні запаси окремих аптечних управлінь були в межах від 16,1% (Дніпропетровське аптечне управління) до 56,4% (Донецьке аптечне управління). В 14 з 25 існуючих на Україні аптечних управлінь нормативи в цей час були завишені більш як на 30%. Положення, яке склалося в аптечному господарстві, могло виникнути від створення запасів, що перевищують дійсні потреби, і неприйняття заходів для ліквідації «наднормативів» або від недостатності встановлених нормативів.

У 1959—1968 рр. на Україні регулярно проводився перерозподіл товарів між областями, республіканські і міжобласні ярмарки для реалізації зайвих товарів; два рази на рік аптечні управління повідомляють Головне аптечне управління УРСР про наявність зайвих товарів, такі ж повідомлення надсилаються всім аптечним управлінням республіки. Це дає свої результати: в 1965 р. було реалізовано за межі областей зайвих товарів на 6,2 млн. крб., в 1966 р.— на 6,8 млн. крб., в 1967 р.— на 6 млн. крб. і за 9 місяців 1968 р.— на 5,7 млн. крб.

На 1.I 1966 р. аптечна система республіки мала наднормативних запасів на 16,9 млн. крб. (в оптових цінах), з яких дійсно зайвих товарів було на суму близько 7 млн. крб. (згідно з пропозиціями аптечних управлінь на реалізацію зайвих товарів); на 1.I 1967 р. було відповідно 9,1 і 4,7 млн. крб. Інші товари на суму близько 10 млн. крб.

в 1966 р. і 4,4 млн. крб. в 1967 р. не пропонувались для реалізації за межі області, тому що це могло викликати (а іноді і викликало) появу дефектури на відповідні медикаменти в області.

У 1962 р. завдяки вжитим заходам було досягнуто деякого зближення нормативів і наявних товарних запасів,— перехідні товарні запаси на 1 січня 1962 р. становили 166 днів, норматив 152 дні і запаси на 1 січня 1963 р. 156 днів. Але це зумовило сповільнення темпів росту товарообороту аптек в 1963 р. до 2% при середньорічному зростанні за семирічку на 8,5%. Затримати темпи росту товарообороту не могло сповільнення росту аптечної мережі, яка за 1963 рік розширилась на 5,9% при середньорічному показнику 6,5%.

9 аптечних управлінь в 1963 році не виконали плану товарообороту і в чотирьох з них (Львівське, Закарпатське, Полтавське і Кіровоградське) товарооборот 1963 р. не досяг рівня 1962 р. Протягом семирічки аналогічних явищ більше не спостерігалося (за винятком 1964 р., коли від системи аптечних управлінь почала відокремлюватися «Медтехніка»); це свідчить, що зниження темпів росту товарообороту зумовлене недостатністю товарних запасів.

Таким чином, рівномірність темпів росту товарообороту і товарних запасів, постійне існування наднормативних запасів в більш-менш стійких розмірах протягом 10 років, а також погіршення економічних показників при спробах наблизити рівень наявних запасів до нормативу підтверджують недостатність існуючого нормативу товарних запасів.

Розмір товарних запасів поряд з іншими факторами залежить також від їх розміщення. Тому ми проаналізували розміщення запасів в аптечній системі республіки.

В аптечному господарстві існує тільки складська форма руху товарів, тобто товари з підприємств в роздрібну мережу—аптеки надходять через оптову ланку—склади ГАПУ і ЦАСи аптекоуправлінь обласних відділів охорони здоров'я.

Транзитна форма доставки товарів, хоча і є більш економічно вигідною (зменшується час обігу товарів), в аптечній системі не може бути використаною, тому що деяким заводам довелось би відвантажувати медикаменти більш як 20 тисячам споживачів (аптек) по кілька разів у рік.

Контроль продукції, що надходить від заводів, концентрація товарних запасів, комплектування асортименту в аптечній системі здійснюється через склади. Зосередження вказаних та інших операцій на складах компенсує витрату обігу, викликані існуванням «проміжної» ланки в медичному постачанні, але відсутність транзитної форми значно збільшує розмір товарних запасів.

Таблиця 1
Питома вага запасів складів в залишках
товарів по деяких аптечних управліннях УРСР

Область	В середніх залишках		За ста- ном на 1.1. 1968 р.
	1964 р.	1965 р.	
Донецька	54	54	56
Івано-Франківська	50	59	58
Київська	52	54	50
Львівська	52	56	55
Херсонська	56	60	55
Чернігівська	49	50	50
По республіці	51,7	53,6	50,4

Особливо значні товарні запаси в аптечній мережі УРСР були в 1964—1965 рр. Тому при аналізі запасів ми і наводимо дані за ці роки. При недоотоварюванні, яке було в деяких аптечних управліннях, наприклад, в 1962 р., розподіл запасів не відповідав дійсним потребам аптечної системи.

Середні товарні запаси аптечної системи республіки в 1964 році розподілялись так: в аптечній мережі — на 44,9 млн. крб. (48,3%), на складах — на 48,1 млн. крб. (51,7%), від-

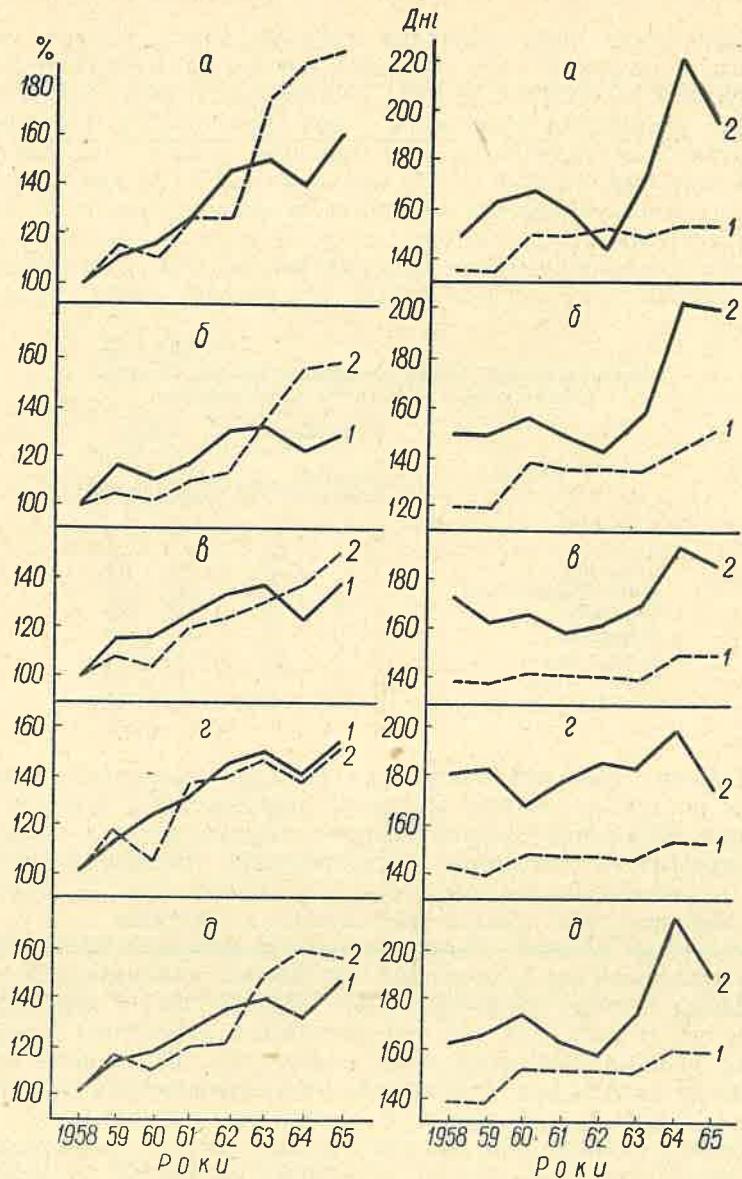


Рис. 1. Криві порівняння:

1 — товарообороту і 2 — товарних запасів а — Дніпропетровської, б — Київської, в — Миколаївської, г — Ровенської областей і д — УРСР.

Рис. 2. Криві порівняння:

1 — нормативів і 2 — середніх товарних запасів а — Дніпропетровської, б — Київської, в — Миколаївської, г — Ровенської областей і д — УРСР.

повідно в 1965 р.— на 44,6 млн. крб. (46,4%) і на 51,4 млн. крб. (53,6%).

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що товарні запаси оптової ланки перевищують товарні запаси роздрібної мережі і в республіці, і в областях. Подібне співвідношення товарних запасів спостерігалось як раніше, так і тепер. На 1 січня 1959 р. товарні запаси в аптечній системі Міністерства охорони здоров'я СРСР були в роздрібній мережі на 1525 млн. крб. (50,7%) і в оптовій — на 1483 млн. крб. (49,3%); на Україні на 1 жовтня 1968 р. в роздрібній мережі було на 82,9 млн. крб. (49,6%) і в оптовій — на 84,1 млн. крб. (50,4%).

Плановим розподілом товарів передбачається мати в наявності товарних запасів в аптечній мережі 60%, на складах — 40%. У дійсності,

як показано вище, рекомендоване співвідношення запасів виявилося порушеним, в результаті чого основна частка наднормативних запасів концентрується на складах. В 1964 р. наднормативних запасів в аптечній системі республіки було на 6,7 млн. крб. (17,5% по відношенню до нормативу), на складах на 15,9 млн. крб. (58,5%); в 1965 р. відповідно 0,2 млн. крб. (0,5%) і 14,3 млн. крб. (42,7%). Аналогічне становище в аптечних управліннях відділів охорони здоров'я. В 1965 році центральні аптечні склади деяких областей мали значні наднормативні запаси при недоотоварюванні аптечної мережі, тобто нормативи запасів були недостатні, головним чином, для оптової ланки (табл. 2).

Таблиця 2
Наднормативні запаси товарів в деяких аптечних управліннях УРСР (в % до нормативу)

Область ¹	1964 р.		1965 р.	
	аптечна мережа	склади	аптечна мережа	склади
Донецька	11	82	—	64
Івано-Франківська	14	64	—12	72
Київська	14	81	11	74
Львівська	23	91	—2	79
Херсонська	7	90	—13	86
Чернігівська	24	47	15	53
По республіці	17,5	53,5	0,5	42,7

Збільшення товарних запасів на складах дозволило безперервно і частіше постачати аптеки широким асортиментом товарів, знизити втрати при зберіганні товарів, зокрема медикаментів з малими строками придатності, зменшити затоварювання окремими предметами шляхом реалізації їх за межі області. Останнє було б неможливим, якщо б наднормативні запаси знаходилися в аптеках.

Отже, новий розподіл товарних запасів виник не випадково і стихійно, а закономірно, викликаний потребами економічного розвитку. Це зумовило і появу наднормативних запасів саме в складах і недостатність нормативів для них. Недостатність нормативу товарних запасів для складів підтверджується також тим, що, маючи наднормативні запаси, склади все ж своєчасно не задовольняють потреби аптек. Існування постійної дефектури на ті чи інші медикаменти в аптеках пояснюється, головним чином, відсутністю товарів на складах.

У Київському центральному аптечному складі на 1.I 1966 р. були наднормативні запаси аміназину (драже), хлориду амонію, нітрату вісмуту основного, відновленого заліза, фталазолу в порошку, етазолу в таблетках та інших медикаментів; одночасно були відсутні такі препарати, як глуконат кальцію, саліцилова кислота, амідопірин з кофеїном, бекарбон, нітропентон, пірамінал та ряд інших лікарських засобів. У I кварталі 1966 р. аптечні склади Запорізької області задовольняли заявики аптек на 40—50%, маючи наднормативні запаси на суму 335 тис. крб. Іноді при наявності наднормативних запасів на складах спостерігається відсутність значної кількості товарів обов'язкового асортименту (Закарпатська, Волинська області у 1966 році). Отже, існуюча в аптечних складах значна дефектура не покривається діючими нормативами і не може бути компенсована за рахунок ліквідації затоварювання іншими предметами.

За розрахунками А. П. Когана та інших розмір середнього нормативу часу, потрібного для руху товарів в оптовій ланці аптечного господарства, становить 99 днів. Фактичні товарні запаси аптечних складів України в 1965 році становили 94,2 дня товарообороту при

діючому нормативі 57,1 дня, тобто персвищували норматив на 37,1 дня, а вірніше, сам норматив був занижений на 41,9 дня.

Занижені нормативи не дозволяють створити товарні запаси, достатні для безперебійного забезпечення аптек повним асортиментом. Збільшити нормативи запасів для складів за рахунок аптек недоцільно, бо це виклике появу нової дефектури в аптеках у зв'язку із зменшенням їх нормативів. Нормативи для складів потрібно збільшити шляхом підвищення нормативів для аптечної системи в цілому. Це одночасно підвищить питому вагу запасів складів до 55—60%, тобто до фактично існуючого положення в областях, де складські площи більш-менш достатні.

Суб'єктивне розв'язання питання нормативів без врахування дійсного стану завдає шкоди господарчій діяльності аптечних установ і поліпшенню медикаментозного забезпечення населення. Це тільки на перший погляд здається, що нормативи товарних запасів в аптечному господарстві, особливо при порівнянні з торгівлею, занадто високі. В дійсності високий рівень викликаний об'єктивними умовами діяльності аптечних установ.

За семирічку (1965 р. в порівнянні з 1958 р.) товарооборот аптечної мережі в республіці збільшився на 59% за рахунок відкриття 1365 нових аптек* (приріст 45%) і значного збільшення потужності діючих. За цей же час товарооборот аптечних складів виріс на 57%, але їх матеріально-технічна база змінилась мало — збудовано всього три нових склади.

Значна частина існуючих складів не має достатньої площи для правильного розміщення товарів і механізації виробничих процесів. Це відбувається на зберіганні товарів, не дозволяє скоротити витрати часу і засобів на прийманні, зберіганні і відпуску товарів. Внаслідок цього склади мають недостатній асортимент товарів, потрібні товари затримуються на складах, нерівномірно і не так часто, як це потрібно, надходять в аптеки, тобто збільшується час їх обігу. Слабка матеріально-технічна база оптової ланки гальмує також зростання продуктивності праці, підвищує витрати обігу.

З другого боку, для заличення в обіг максимальної кількості ресурсів, для кращого маневрування ними потрібно було б мати більш значні товарні запаси на республіканських аптечних складах. Доцільно товари, які надходять від промисловості в малих кількостях, а також один раз в рік і деякі інші направляти на республіканські склади з наступним розподілом в міру уточнення потреби або при раптовому збільшенні попиту (епідемії, непланові профілактичні заходи та ін.).

Гарантійні запаси товарів, головним чином медикаментів, на республіканських складах підвищать надійність і ефективність постачання, товари цілеспрямовано попадуть до споживача. Це забезпечить безперебійність медикаментозного обслуговування населення й одночасно дасть змогу уникнути затоварювання.

Збільшення товарних запасів на складах Головного аптечного управління незначно сповільнить обіг товарів в аптечній системі республіки. Так, зростання товарообороту складів ГАПУ УРСР в два рази при зберіганні товарообороту і товарних запасів аптечних управлінь на рівні 1965 р. збільшило б час обігу товарів в республіці на 8,2 дня ** (4,3%). При цьому через склади ГАПУ пройшло б това-

* Фактично за семирічку відкрито 1374 нових аптеки, але за цей час 9 аптек закрито.

** Товарооборот Львівського і Харківського складів ГАПУ за 1958—1965 рр. збільшився з 11 до 25 млн. крб. (на 227%) при збільшенні товарних запасів з 2,7 до 4,2 млн. крб. (на 158%). Існування республіканської ланки збільшило час обігу товарів в аптечній системі республіки в 1958—1962 рр. і в 1965 р. на 7—9 днів, а в 1963—1964 рр. на 11 днів.

рів на 50 млн. крб. (28,5% всього товарообороту республіки). Капіталовкладення, виділені на розвиток матеріально-технічної бази торгівлі в 1966—1970 рр., передбачається направляти переважно на розвиток складського господарства. Цей принцип потрібно було б застосувати в аптечній системі.

В И С Н О В К И

1. При досліджені товарних запасів в аптечній системі України виявлено, що фактичні запаси товарів значно перевищують нормативи і що основна маса наднормативних запасів зосереджується на складах.
2. Обґрутовано необхідність збільшення нормативів товарних запасів для складів шляхом збільшення їх для аптечної системи в цілому.
3. Встановлено, що питома вага товарних запасів на складах повинна становити 55—60%.
4. Показана необхідність розширення й укріплення матеріально-технічної бази аптечних складів.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Баскін А., Корнеев Р., Куротченко В., Наумик В., Шубников А., Эмдин Г., Якоби А., Экономическая газета, 1966, № 4, 31.—2. Басовская Г. И., Гоголь Б. И., Давыдова Г. А., Иванов В. П., Игнатов И. А., Москвин В. И., Скворцов Л. И., Тарасюк Я. И., Чернявский У. Г., Экономика торговли, М., 1966, 303.—3. Коган А. П., Кузьмина К. К., Гурьева Э. М., Орлова О. И., Куприянов Н. С., Аптечное дело, 1966, № 3, 9.—4. Кравченко И. М., Аракельянц К. З., Фармацевтичный журнал, 1963, № 2, 73.—5. Локшина Р. Д., Кузьмина К. К., Кореневская Л. П., в кн. Сборник научных трудов ЦАНИИ, 2, М., 1961, 5.—6 Струев А., Экономическая газета, 1966, № 21, 7.

Наши раціоналізатори

УДК 614.27

РАЦІОНАЛІЗАЦІЯ І МАЛА МЕХАНІЗАЦІЯ В АПТЕКАХ

Раціоналізаторська діяльність широких мас трудящих є сьогодні одним з важливіших факторів технічного прогресу. Тисячі талановитих раціоналізаторів і винахідників в кожній галузі науки і техніки йдуть в авангарді всенародної боротьби за технічний прогрес.

Певний вклад в раціоналізацію виробничих процесів в аптечних установах вносять винахідники і раціоналізатори України. Впровадження раціоналізаторських пропозицій і прогресивних методів праці в аптечну практику дає можливість поліпшити якість обслуговування населення і стаціонарних хворих медикаментозною допомогою, полегшуючи роботу аптечних працівників, підвищуючи продуктивність праці.

На Україні питаннями раціоналізації і малої механізації в аптеках займаються бюро раціоналізації і винахідництва, які організовані при деяких аптечних управліннях. Впроваджують і поширюють нові форми роботи і раціоналізаторські пропозиції в аптеках 140 шкіл передового досвіду.

За останні роки аптечна мережа України поповнилась новою апаратурою й елементами малої механізації, які прискорюють і полегшують виготовлення ліків. Так, бюреткова установка, бюретки для дистильованої води, рефрактометри, ложки-дозатори для порошків

стали невід'ємною частиною аптечного устаткування. У переважній більшості аптек здійснюється подача дистильованої води на асистентський стіл, використовуються розливні і закатувальні машинки. В 140 аптеках встановлені електропідйомники, в 453 — балоноперевертувачі, в 345 аптеках проводиться фільтрування рідин за допомогою вакууму, в 266 застосовуються установки для відмірювання марлі, в 45 — електромішалки, в 386 аптеках між виробничими приміщеннями здійснюється селекторний зв'язок або зв'язок за допомогою звукової та світлової сигналізації.

Нам добре відомі імена таких раціоналізаторів, як Г. П. Мельниченко, П. В. Коваленко, Ю. С. Шумаков, О. І. Карбоненко, А. А. Никитенко, І. М. Карпова, Г. Л. Грінберг, про раціоналізаторські пропозиції яких свого часу повідомлялось на сторінках нашого журналу. Завдяки зусиллям і творчій думці цих і багатьох інших раціоналізаторів в аптеках впроваджено чимало раціоналізаторських пропозицій і елементів малої механізації.

Однак тим, що вже впроваджено в аптеках, не можна задоволити всіх потреб аптечного підприємства.

Варто було б активізувати роботу обласних бюро раціоналізації і винахідництва з тим, щоб ширше вивчати раціоналізаторські пропозиції аптечних працівників, націлювати їх творчі пошуки на розв'язання першочергових завдань для аптечного виробництва і особливо на скорочення ручної праці й одержання економічного ефекту.

Деякі раціоналізаторські пропозиції не знаходять широкого впровадження в аптеках, оскільки не можуть бути зразком, на який слід орієнтуватися. Багато з них ще зроблені досить примітивно, технічно недосконалі або не виправдовують себе через порівняно високу вартість. Тому питаннями доцільності їх впровадження і повинні займатися бюро раціоналізації і винахідництва і обласні відділення Все-союзного товариства винахідників і раціоналізаторів. Саме цим організаціям слід концентрувати всі творчі починання раціоналізаторів і кращим пропозиціям давати путівку для промислового виробництва.

Нижче ми наводимо кілька раціоналізаторських пропозицій наших читачів, які можуть викликати певний інтерес у працівників аптек.

«Буковинська» вертушка

Нині вже немає потреби переконувати аптечних працівників у значній перевагі бюреткової системи при виготовленні рідких лікарських форм перед старим, ваговим методом. Однак існуюча бюреткова система на 16 тубусів, що входить у комплект аптечних меблів на 4—6 робочих місць, передбачений для аптек з великим обсягом роботи, аж ніяк не влаштовує асистентів через недостатню кількість тубусів. Тому ми вирішили дещо раціоналізувати її.

У розв'язанні цього питання на допомогу нам прийшло обласне бюро раціоналізації і винахідництва. Ініціативу узяв у свої руки один з найактивніших раціоналізаторів провізор Г. Л. Грінберг, який ось уже близько 20 років беззмінно керує аптекою № 6 м. Чернівців і постійно бере активну участь в раціоналізації виробничих процесів в аптекі. Запропонована ним бюреткова система, названа «буковинською», дає змогу одночасно працювати двом асистентам. Вона має зовсім просту конструкцію, проте зручна в роботі і гарна на вигляд.

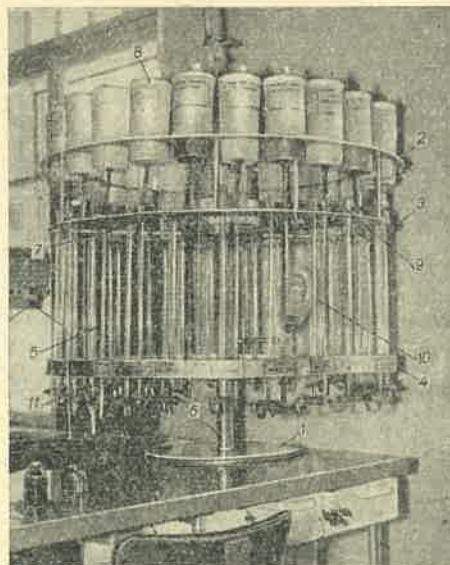


Рис. 1. «Буковинська» вертушка.

«Буковинська» бюреткова система (рис. 1) має 24 тубуси, виготовлена з доступних матеріалів, легко демонтується і міститься, зручна в роботі і повністю задовільняє потреби навіть самих великих аптек.

Металевий нікельований центральний стержень вмонтований в масивну за вагою також металеву нікельовану підставку, що ставиться на стіл. На стержні укрілені три дюралюмінієві диски з отворами для тубусів та бюреток. Замість тубусів використані поліетиленові посудини для харчових продуктів, які продаються в господарських магазинах. В дні зроблений отвір, з допомогою якого тубус з'єднується з бюреткою. Складається вона з нікельованого диска-основи 1 діаметром 400 мм, трьох легких дюралюмінієвих дисків 2, 3, 4 і освітлювача 10.

В отвори диска 2 вмонтовані поліетиленові посудини 8 на 900 мл, а на дисках 3, 4 кріпляться бюретки і скляні трубки, що з'єднують тубуси з бюреткою.

Усі три диски з допомогою нікельованих спиць 7 і шарикові підшипників з'єднуються і рухаються навколо нерухомого нікельованого стержня 6. До кожного тубуса 8 з допомогою двох поліетиленових гайок (зсередини та знизу) кріпляться поліетиленові трубки 5, які другим кінцем з'єднуються із скляними трубками і бюреткою.

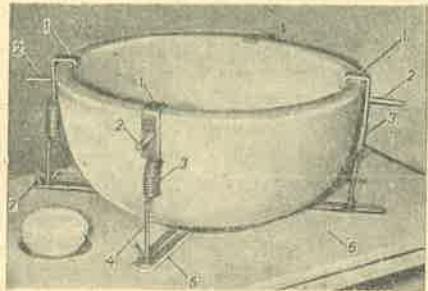


Рис. 2. Ступкотримач.

Навколо вертушки зроблено алюмінієвий обідок 11 з написами назив та концентрації розчинів, що знаходяться в тубусах.

У практику роботи аптеки № 6, яка постійно є ініціатором по впровадженню нових, прогресивних форм роботи, Г. Л. Грінберг запровадив ще чимало раціоналізаторських пропозицій. В аптекі змонтований ступкотримач (рис. 2), застосування якого дає змогу підвищити продуктивність праці асистента.

Ступкотримач складається з чотирьох металевих гачків 1, рукотяк 2, пружин 3 і тримача 4. В залежності від розміру ступки тримач може рухатися по пазу 5. В необхідному місці він фіксується гайкою 7. Щоб звільнити ступку для миття, досить з допомогою рукотяк 2 підняти гачок 1. Таке пристосування особливо необхідне для аптек, що готують великі кількості мазей і паст.

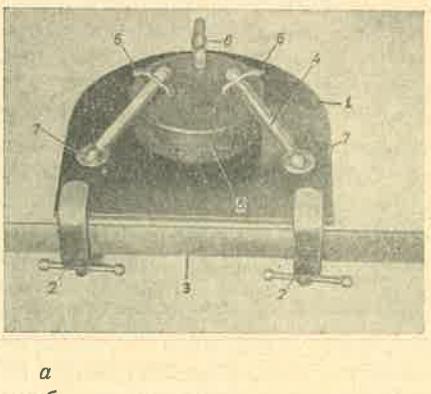
ЧАЙКА В. М.,

аптечне управління Чернівецького обласного відділу охорони здоров'я

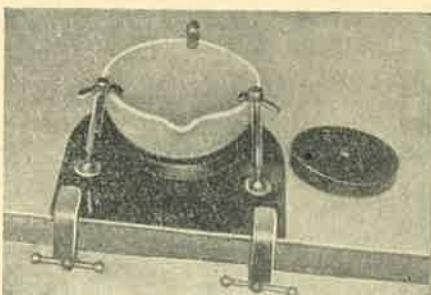
Пристрісування для кріплення ступок

Виготовлення великої кількості ліків: порошків, мазей, паст, бовтанок — вимагає значної витрати часу і фізичних зусиль. Особливо це стосується тих лікарських форм, окрім інгредієнти для яких слід подрібнювати або розтирати в ступці. Наприклад, важко подрібнювати буру, таблетки глюконату кальцію, кристалічну глюкозу. Не легше розтерти цинкову мазь, ланолін безводний, різноманітні пасти тощо. Робити це не тільки важко, але й незручно: однією рукою асистент або підсобник повинен міцно тримати ступку, другою — терти пестиком. Це призводить до того, що працівники швидко стомлюються і продуктивність їх праці зменшується.

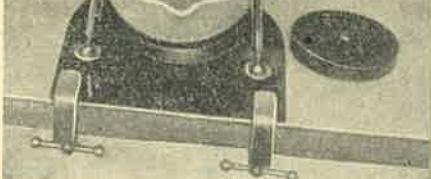
Щоб до деякої міри полегшити цю важку роботу, ми пропонуємо просте пристосування для кріплення ступок до столу



а



б



Пристрісування для кріплення ступок до столу: а — загальний вигляд, б — пристрісування для кріплення ступок до столу:

(рис.). Це пристосування складається з твердого пластмасового листа 1 розміром 20 × 20 см завтовшки 4–5 мм, один більш якого заокруглений. До листа прикріплені три відкидні тяжі 4, які забезпечують нерухомість ступки під час роботи. Тяжі кріпляться до листа за допомогою випуклої металевої накладки 7 і можуть повернутися навколо своєї осі (якщо ж вони кріпляться на шарнірах, то рухаються лише вперед і назад). Крізь проріз накладки проходить стержень тяжа з куловидним розширенням знизу.

До верхньої частини тяжа прикріплена

злегка зігнута впіз невелика металева планка 6, один кінець якої притискує ступку до листа і не дає їй рухатись, а другий піднімає тяж, коли потрібно звільнити ступку.

Верхня й нижня частини тяжа вмонтовані в металеву ручку і з'єднані між собою пружиною. Щоб ступка не ковзала по рівній поверхні листа, між ними кладуть гумову прокладку відповідного діаметра.

Місця кріплення тяжів вибирають з тим, щоб вони не заважали ставити між ними саму велику ступку. Довжина тяжів обумовлюється висотою ступки. В разі, коли доводиться закріпляти ступки менших розмірів, ми ставимо під них пластмасові кружечки завтовшки 30—40 мм. Щоб вони не розсувалися під час роботи, кожний такий кружок має знизу посередині круглий виступ довжиною 3—5 мм, діаметром 5 мм, а зверху відповідно до виступу заглибину. Таку ж заглибину має лист й у центрі.

Підставку 5 вставляють виступом у заглибину листа, кладуть на неї гумовий кружок, на який ставлять ступку, і закріплюють її тяжами. Щоб при роботі не пошкодити глазур ступок, на ріжки тяжа натягають гумову трубочку відповідної довжини.

Для кріплення листа з тяжами до столу 3 ми використали так звані «лапки» з рухомим гвинтом 2, за допомогою яких лист з обох боків кріпиться до столу. Щоб краще було користуватися пристосуванням, «лапки» доцільно робити зіймними, а не з'єднувати з листом. Це полегшує утримання пристосування в чистоті.

За другим варіантом тяжі можна зробити на шарнірах довжиною, що відповідає висоті ступок. При цьому на кожному сегменті у місці кріплення шарніром має бути виступ, яким тяж притискує ступку до листа. У цьому разі немає потреби користуватися підставками. Тяжі можна закріпити ще й накладкою (смуга з проризю довжиною 5—6 см) так, що тяж може рухатися по проризі в один або другий бік, залежно від ширини ступки.

Запропоноване пристосування значно полегшує виробничі процеси по подрібненню та розтиранню лікарських речовин, не займає багато місця. В разі потреби воно може зберігатися у розібаному вигляді. Збирати і розбирати кріплення для ступок надзвичайно просто й легко.

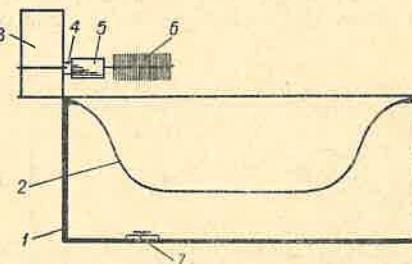
ПЕЧЕНІЙ М. І.
аптека № 5,
КУШНІР В. М.
аптека № 203 м. Києва

Нескладний пристрій для миття посуду

Вельми трудомістким процесом в аптечній практиці є обробка аптечного посуду. На жаль, у багатьох аптеках і до цього часу процес миття посуду на всіх етапах здійснюється ручним способом.

Багато запропонованих раніше механізмів, як, наприклад, мийний пристрій, що випускається Жданівським механічним заводом, не набуло значного поширення через технічні недосконалості і порівняно

високу вартість. Невеликі аптеки і ласі ще не оснащені цією апаратурою. Однак, без сумніву, буль-яка механізація процесу миття аптечного посуду визволяє велику кількість часу в санітарок, при цьому продуктивність їх праці значно збільшується. Виходячи з цього, пропонуємо увазі читачів впроваджений в нашій аптекі пристрій для миття посуду.



Пристрій для миття посуду.

Пристрій (див. рис.) складається з металевого каркаса 1, в якому на необхідній висоті закріплена ванна; електромотора швейної машини 3 з ножним пускателем 7 і редуктором, що зменшує число обертів. Цей невеликий мотор змонтований на щільній дерев'яній дощці, яка закріплена на стінці портмонії. На вал редуктора 4 насаджена втулка 5 із знімними йоржами 6, які закріплюються в ній за допомогою двох гвинтів. Йоржі можна легко замінювати в залежності від місткості посуду, що миється. Миття посуду з допомогою запропонованого пристрою здійснюється так: на нерухомий йорж надягається війнята з содового розчину склянка, яку притримують рукою, після чого ногою настискають пускател, в результаті чого йорж обертається всередині склянки, вимиваючи її. Даний пристрій значно поліпшує якість миття, а швидкість його зростає в багато разів.

ХЕЙФЕЦ В. Я.,
аптека 27-го клінічного об'єднання м. Харкова

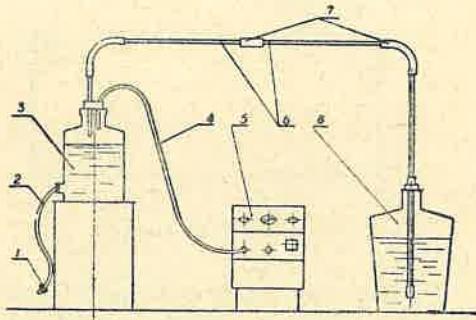
Механічна подача дистильованої води до робочого місця асистента з допомогою електровідсмоктувача

Останнім часом у багатьох аптеках республіки здійснюється подача дистильованої води з кубової кімнати на асистентський стіл. Однак у більшості випадків дистильвана вода подається на асистентський стіл безпосередньо з куба, встановленого під стелею кубової кімнати, по скляному водоводу самопливом. Проте такий спосіб подачі води багато в чому незручний. По-перше, в багатьох аптеках у водопровідній системі малий напір води і для нормальної роботи куба, встановленого на значній висоті, потребні додаткові нагнітаючі пристрої. По-друге, незначні несправності в роботі перегінного куба приводять до виходу із строю всієї системи подачі дистильованої води на асистентський стіл. По-третє, навіть незначний ремонт

кубових пристрій, встановлених під стелею, дуже незручний.

В нашій аптекі подача дистильованої води на асистентський стіл здійснюється за допомогою електровідсмоктувача 5, що використовується в даному випадку як вакуум-насос. Уся система водовода для по-дачі дистильованої води з кубової в аси-стентську кімнату являє собою систему скляніх трубок 6, з'єднаних між собою гумовими трубками 7. Один з кінців скля-

Цей метод раціональний тим, що розчин від початку до кінця виготовлення відокремлений від зовнішнього повітря, що є однією з найважливіших умов виготовлення ін'єкційних розчинів. Розфасовка ін'єкційних розчинів проводиться в стандартні флакони «Соксклет» місткістю 500, 250, 100, 50 мл, які закупорюються гумовими пробками і металевими копачками, після чого завальцовуються на електрических станках. Таке виготовлення стерильних розчинів



Механічна подача дистильованої води до робочого місця асистента.

ної трубки опускається через пробку в будь-яку посудину з дистильованою водою, другий — опущений через пробку в тубус, встановлений на вертушці асистентського столу 3. Через цю ж пробку тубус за допомогою гумової трубки 4 з'єднаний з електровідсмоктувачем будь-якої системи, який при вмиканні дає розрядження в усій системі, в результаті чого дистильвана вода надходить в тубус (див. схему). Від тубуса відходить вивідна гумова трубка 2 з зажимом 1. Електровідсмоктувач встановлений біля робочого місця асистента, який займається виготовленням рідких лікарських форм. Це дає асистенту можливість регулювати рівень дистильованої води в тубусі по мірі необхідності, не відриваючись від робочого місця.

Така система безвідмовно діє в нашій аптекі з липня 1965 року.

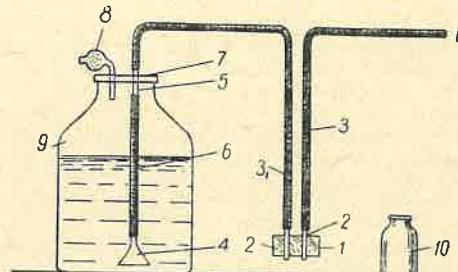
ХЕЙФЕЦ В. Я., ПЕТРУШКО І. О.,
аптеця 27-го клінічного об'єднання
м. Харкова

Прилад для фільтрування рідини з одночасною розфасувкою

Принцип роботи приладу (рис.) полягає в тому, що у флаконі створюється вакуум, внаслідок чого проходить процес фільтрування з одночасною розфасувкою.

Відразу ж після заповнення флакона рідиною асистент закриває його стерильною пробкою. Таке фільтрування забезпечує чистоту розчину і виключає можливість забруднення його механічними домішками, а також бактеріального забруднення.

Перед роботою всі деталі приладу стерилізуються.



Прилад для фільтрування рідини з одночасною розфасувкою.

забезпечує високу якість навіть при їх тривалому зберіганні. До того ж виготовлені в аптекі і розфасовані в стандартні флакони різної місткості ліки мають добре зовнішнє оформлення і зручні для використання.

Для утворення вакуума застосовується водоструминний насос або електровідсмоктувач В. В гумову пробку 1 діаметром 40—50 мм і висотою 30 мм (можна використати пробку від апарату Боброва) вставляється дві скляні трубки 2 діаметром 6—8 мм і довжиною 60 мм. На кінці скляні трубки, які виступають над пробкою, натягуються трубки з харчової гуми, кінець однієї з них з'єднується з вакуум-насосом В. Другий вільний кінець трубки 3 з'єднується з фільтром Шота 4 через скляну трубку 5, вставлену в поліетиленову кришку 7, що закриває посудину з розчином 9. З лійкою Шота 4 скляну трубку 5 з'єднують за допомогою гумової трубки 6. Крім того, в поліетиленову кришку 7 вставляють хлоркальциеву трубку 8.

Фільтр Шота занурюють в посудину з розчином (бутель з-під риб'ячого жиру). При включеному вакуумі підготовлений стерильний флакон 10 накривають гумовою пробкою 1. У флаконі 10 утворюється розріджене повітря, одночасно в нього через фільтр Шота і трубки надходить вже профільтрований розчин. Якщо пробку з флакона зняти, вакуум зникає, фільтрування і розфасовка рідини припиняються. Флакон закривають, а пробку переносять на другий флакон, потім на третій і т. д. Таким чином, одночасно з фільтруванням рідини проходить і її розфасовка. Якість фільтрування досить добра.

Продуктивність роботи приладу висока — до 50 літрів за годину.

Фільтрування розчинів з застосуванням вакуума доцільно використати в аптеках,

лікі готовлять велику кількість ін'єкційних розчинів, а також концентратів.

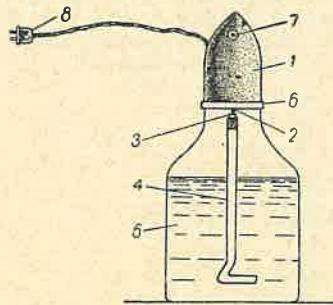
Замість лійки Шота можна застосовувати лійку Бюхнера з фільтрувальним папером, а також звичайну скляну лійку з ватно-марлевим тампоном.

ГОДЛЕВСЬКИЙ М. Ф.,
аптека № 43 м. Ровна

Електромішалка

Цей прилад використовується для прискорення розчинення порошкоподібних речовин в розчинниках при виготовленні концентратів та ін'єкційних розчинів в аптеках.

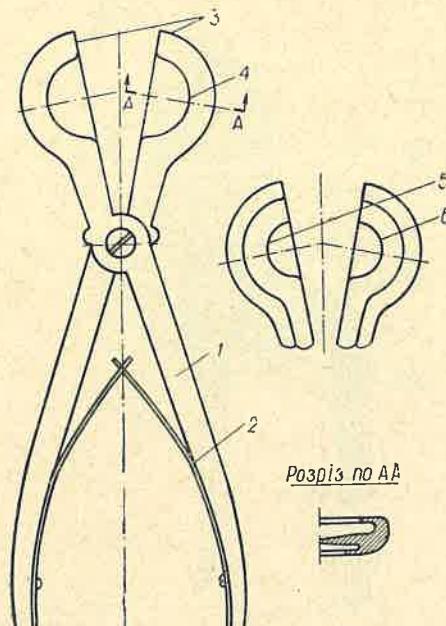
Для виготовлення електромішалки (рис.) беруть мотор з настільного вентилятора типу В6-1 1, знімають лопасті і на вісь 2 надівають гумову трубку 3, а поверх неї скляну Г-подібну трубку 4 з запаяним нижнім кінцем, діаметром 12 мм; довжина Г-подібної трубки залежить від висоти буття 6, в якому готують розчин.



Електромішалка.

ми. При цьому часто медичні працівники травмують руки гострими краями розірваного ковпачка або ж кусками скла при порушенні цілості склянки.

Розроблені раніше пристрій частково полегшили операцію зняття ковпачка, заливши його громіздкою через необхідність робити багато зайвих рухів.



Універсальні щипці для зняття металевих ковпачків.

Замість скляної трубки можна застосовувати мішалку з нержавіючої сталі. Трубка-мішалка легко відокремлюється від корпусу електромотора 1, що дає можливість мити її стерилізувати ІІ. До корпусу електромотора гвинтами прикріплюється поліетиленова кришка 6 з отвором в центрі для осі 2 електромотора. Трубку-мішалку опускають в розчин, корпус мотора з допомогою поліетиленової кришки міцно тримається на скляному балоні. Вилку 8 від електромотора вмикають в розетку і за допомогою вимикача 7 пускають струм. Вісь електромотора починає обертатися. З'єднана з нею трубка-мішалка обертається і інтенсивно перемішує розчин.

Застосування електромішалки в кілька разів прискорює процес розчинення.

ГОДЛЕВСЬКИЙ М. Ф.,
аптека № 43 м. Ровна

Універсальні щипці для зняття металевих ковпачків

У переважній більшості випадків ковпачки зі склянок знімають, розриваючи їх зажимом, ножицями або іншими пристроя-

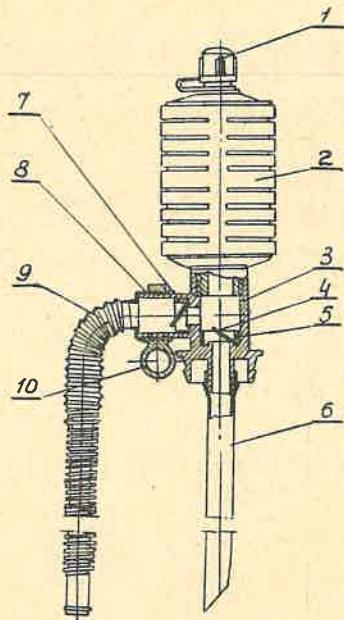
Запропоновані нами універсальні щипці для зняття металевих ковпачків зі склянок (рис.) допомагають легко зняти ковпачки як з великих, так і з маленьких склянок. Вони складаються з двох ручок 1, роздвигаючої ручки пружини 2 і двох бранш 3. Бранші мають захоплюючий пристрій з одного боку 4 для великих ковпачків і з другого 5 для малих, що робить їх універсальними. Заходячи за ковпачок, пристрій має півкруглий тупий виступ, що гарантує міцність захоплення ковпачка і запобігає його розриву. Міцність захоплення забезпечує зняття його і пробки одним рухом з мінімальною витратою часу на цю операцію. На браншах є також виступ 6, що обмежує глибину захоплення ковпачка. Заходження ковпачка провадиться за ту його частину, що покриває гумову пробку збоку.

Операцію зняття ковпачка полегшує встановлення між ручками щипців пружини, що забезпечує автоматичне розкриття бранш щипців.

ЛУЦУК А. С.,
медсанчастини м. Нововолинська Волинської області

Поліетиленовий насос для перекачки рідин

Перекачка рідин у нас в аптеці здійснюється за допомогою побутового поліетиленового насоса. Він виготовлений лише з пластмаси і відсутність в ньому металевих деталей виключає корозію й окислення.



Поліетиленовий насос для перекачки рідин.

Насос (рис.) складається з трійника 3, всередині якого є два клапани: всмоктуючий 4 і нагнітаючий 8, які вміщені в обойми 5 і 7. Обидва клапани і обойми однакові. У верхню частину трійника вкручена груша 2 з нагвинченою на неї пробкою 1, у нижній частині є фланець з рифами, а під ним — штуцер, на який щільно надягнута всмоктуюча трубка 6. На боковий патрубок трійника надягнута нагнітаюча трубка 9, дещо довша за трубку 6. В місці з'єднання трубки з трійником на неї надягнуто хомутик 10 з ковпачком. Всмоктуючу трубку 6 занурюють в посудину з рідиною, яку слід перекачати, а кінець нагнітаючої трубки 9 — у другу посудину. При періодичному натискуванні груші рідина всмоктується

через всмоктуючу трубку 6 і виштовхується через нагнітаючу трубку 9. Якщо кінець останньої знаходитьться нижче рівня рідини в посудині, з якої провадиться перекачування, насос після двох стиснень працює як сифон.

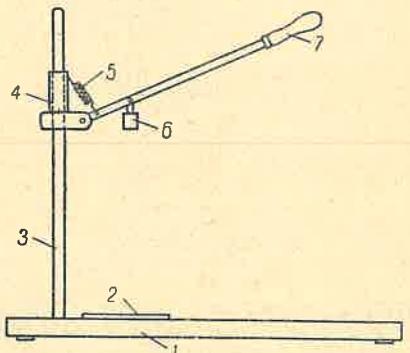
До трубки 9 ми приладнали лійку Шота і тепер у нас йде фільтрування рідини сінфонним методом без участі асистента, який в цей час може займатися іншими справами.

За допомогою пропонованого насосу літрів 20% розчину кальцію хлориду фільтруються за 15—20 хв, що дає значну економію в часі. Якщо потрібно перекачати рідини з великих балонів, трубки 6 і 9 слід подовжити однаковими гумовими шлангами.

ЧОРНОРОТ А. М.,
Аптека № 2 м. Дніпропетровська

Прес для закупорки склянок поліетиленовими пробками

Для закупорки склянок поліетиленовими пробками ми використовуємо спеціальний прес (рис.), що складається з штатива 3, на якому закріплено пружинку 5 з ручним приводом, з'єднаним з движком 4. Штатив кріпиться на спеціальній площині 1 з гумовою прокладкою 2.



Прес для закупорювання склянок поліетиленовими пробками.

Для того щоб закупорити склянки місткістю 30, 50, 100, 200 мл і т. д., необхідно поставити движок на відповідну висоту. Слабким натисненням на ручку 7 приводиться в дію підвісну пробку 6, якою закупорюємо склянку. Цей прилад дозволяє значно прискорити процес фасовки і поганшує працю фасувальниць.

ЧОРНОРОТ А. М.,
аптека № 2 м. Дніпропетровська

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 678.675:543.544

ПОЛІАМІДНА ХРОМАТОГРАФІЯ В ХІМІЇ ПРИРОДНИХ СПОЛУК

В. І. ЛИТВИНЕНКО, Н. А. ТЮКАВКІНА

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут, Іркутський інститут органічної хімії СВ АН СРСР

Хімія природних, особливо фенольних, сполук своїм активним розвитком багато в чому зобов'язана впровадженню поліамідної хроматографії.

Можливість використання поліамідного сорбенту для розв'язання великої кількості завдань, зв'язаних з очисткою, виділенням та ідентифікацією речовин, у поєднанні з високою вибірністю хроматографічних процесів, що на ньому проходять, і високою продуктивністю роблять поліамідний сорбент в наш час найпоширенішим сорбентом. Ємкість поліамідного порошку значно більша, ніж в деяких інших сорбентів, оскільки адсорбція речовин має місце не тільки на поверхні, але і всередині поліамідних зерен. Як елюючі системи використовуються прості і доступні розчинники. І, нарешті, дуже важливою властивістю поліаміду є здатність його до регенерації.

Досвід використання поліамідів як сорбентів в дослідженнях за кордонних авторів достатньо повно висвітлений в ряді оглядів (63, 110, 158, 165, 166, 198, 201, 203, 227), у той час як результати вітчизняних робіт з цього питання майже не узагальнені (257). У зв'язку з цим метою даного огляду є систематичне розглядання можливостей застосування поліаміду як сорбенту, методів його одержання та експериментальної роботи з ним, а також сучасного стану пояснення механізму процесів, що проходять на сорбенті при хроматографічному розділенні природних сполук різної хімічної структури.

I. МЕТОДИ ПРИГОТУВАННЯ ПОЛІАМІДНИХ СОРБЕНТІВ, ІХ ХАРАКТЕРИСТИКА Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВІКОРИСТАННЯ

Поліаміди відносяться до групи технічно важливих матеріалів, промислове виробництво яких налагоджено в багатьох країнах. Вони нерозчинні у воді і звичайних органічних розчинниках — спиртах, простих і складних ефірах, альдегідах, кетонах, аліфатичних і ароматичних вуглеводнях та їх галоїдних похідних, але розчиняються в концентрованих розчинах фенолів, мінеральних кислот, в мурашиній і при нагріванні в оцтовій кислотах, формаміді та диметилформаміді, а також в насиченому метанольному розчині хлориду кальцію. Поліаміди здатні до набухання у воді, водних розчинах фенолів та нижчих аліфатичних кислот.

При необхідності фарбування поліамідів у виробництві з них волокна і тканин була вперше відмічена їх висока сорбційна здатність (64, 67, 72, 127), що навело на думку Батцера (132, 133), Френкеля і Михайлова (103—106) та Грассмана із співпрацівниками (162, 182—

184) використати поліаміди у вигляді порошків для сорбування танідів і кількісного визначення дубителів замість гольового порошку. Таким чином, виникили передумови для використання поліамідного порошку в хроматографічних цілях, вперше реалізовані Кареллі (143) на прикладі фенолів та аліфатичних кислот. Майже одночасно Грассман із співпрацівниками (181) поділили на капроновому порошку природні фенольні сполуки.

Для одержання поліамідних порошків використовується властивість поліамідної крошки, волокна та інших видів продукції розчиняється в раніше згаданих розчинниках з наступним осадженням у вигляді порошку при охолодженні гарячих розчинів або додаванні осаджуваців (вода, водний спирт). Як сировину для одержання поліамідного сорбенту найчастіше використовують поліакролактам (капрон), полігексаметилендіамінодипінат (анід), а іноді продукти спільнотої конденсації акролактаму і солей адипінової або азелайнової кислот та гексаметилендіаміну.

Хьюрхаммер (198) і Колесников із співпрацівниками (32) наводять детальні методики одержання капронового порошку з використанням як розчинника концентрованої соляної кислоти. Вихідною сировиною є капронова крошка (198) або відходи панчішно-шкарпеткового виробництва (32). За методом Хьюрхаммера одержують порошок, який після відмивання до нейтральної реакції і висушування дає грудкуваті продукти, що вимагають дальнього подрібнення. Цей недолік був ліквідований (32, 41) за рахунок зміни стадії розведення кислотного капронового розчину (для розведення використовували не воду, а 50% етанол).

Литвиненко та інші (41) добились одержання однорідного, дрібного, пористого сорбенту, що не вимагав дальнього подрібнення, шляхом переосадження з гарячих оцтовокислих розчинів при повільному охолодженні. Цей метод найбільш часто застосовується в нашій країні при лабораторному одержанні капронового порошку. Таким же шляхом здобуті сорбенти з поліуретану ПУ1 і аніду (поліамід 66), що мають деякі особливості, відрізняючи їх від капрону (257).

Врікоч та інші (244) одержали капроновий порошок розчиненням технічних продуктів у киплячому формаміді або оцтовій кислоті. Порошок, що випадав при повільному охолодженні, промивали етанолом і водою.

Зростаючий обсяг досліджень з застосуванням поліамідного сорбенту обумовив необхідність його промислового виробництва, яке нині вже організоване в ЧССР, НДР, Франції, ФРН, США і Японії (табл. 1).

Наведені в таблиці 1 продукти № 13—17, 19—21 являють собою сорбенти, готові до використання, а препарати № 1—12 вимагають додаткової очистки і подрібнення.

У нашій країні в останній час також організоване промислове виробництво капронового порошку (ТТУ НІІПМ № П 198-60).

Із закордонних марок найбільш широке застосування дісталі капронові порошки фірм Woelm і Merck (з 1962 року) (232), Ultramid K 228/BM2 BASF, Людвігсгафен, Macherey і Nagel, а також силон виробництва Північно-чеського заводу.

Поліамідний сорбент — білий, однорідний порошок з розчинністю, аналогічною вихідній сировині.

Електронні мікрофотографії показують (106), що частинки капронового порошку мають переважно довгасту форму і радіуси цих частинок не перевищують кількох мікронів. Поліамідний порошок фірми Ube Industr. Ltd. з мол. вагою 7000 має таке розподілення зерен по розмірах (207): 80—60 мк — 14,3%, 60—40 мк — 39,3%, 40—20 мк — 39,2%, 20 мк — 7,2%. Для хроматографії відсіють порошок 0,1—0,2 мм (151), а іноді 0,1—0,4 мм (149) з середньою величиною зерен

Таблиця 1

**Поліамідні препарати, що використовуються
для хроматографічних цілей**

№ пп	Торгова назва	Країна, фірма	Література
<i>Продукти загального призначення</i>			
1.	Мірамід FP	НДР, Yeb Leipawerke, «Вальтер Ульбріхт»	240, 124
2.	Дуретан ВК31F	ФРН, Bayer A. G. Леверкузен на Рейні	203
3.	Ультрамід 6А	ФРН, BASF, Людвігсгафен	227
4.	Ультрамід К 228	Те ж	200, 201, 203, 207
5.	Ультрамід IC	»	210
6.	Поліамід PP 15/SP	»	157
7.	Силон	ЧССР, Хімічний завод Zilina	227
8.	Силон	ЧССР, Північно-Чеський завод, Ловозіце, підприємство Rudnik	151, 152, 155, 213, 227
9.	Поліамід	Chen-Hsin-Tang, Chemicals Co, Тайбей	249
10.	Поліамід	Японія, Ube Industries Ltd.	207
11.	Амілан СМ 1007	Японія, Goyo Rayon Co, Такіо	250, 252
12.	Нейлон 66	ФРН, Deutsche Rodiazeta AG, Фрейбург	129, 131, 198
<i>Спеціальні поліамідні препарати для хроматографії</i>			
13.	Порошок для колонкової * і тонкошарової ** хроматографії	ФРН, M. Woelm., Ешвеге	136, 146, 154, 188, 223, 231, 243
14.	Порошок, звільнений від олігомерів *	ФРН, Macherey-Nagel, Дюрен	144—146
15.	Порошок ацетильований *, **	Те ж	63
16.	Порошок без зв'язуючої речовини **	»	»
17.	Порошок з добавкою, що світиться UV254	»	»
18.	Polygram-аркуші, готові до використання **	»	»
19.	Порошок без зв'язуючої речовини **	ФРН, E. Merck AG, Дармштадт	160, 188, 222, 231
20.	Порошок без зв'язуючої речовини **	ФРН, C. Desaga, Гейдельберг	189
21.	Поліамідний порошок **	ШІА, Mann Research Lab, Inc, Нью-Йорк	63
22.	Хроматографічні аркуші готові до використання **	Франція, Kodak Pathé, Вінсенс	»
23.	Аркуші, готові до використання **	Chen-Chin Trading Co, Тайбей	»
24.	Аркуші, готові до використання **	ШІА, Gallard-Schle-Singer Chem. Mfg., Corp., Нью-Йорк	»

* Для колонкової хроматографії.

** Для тонкошарової хроматографії.

100 мк (200, 201). Поліамідні порошки гігроскопічні, легко вбирають і віддають вологу в залежності від зовнішніх умов. Сушіння поліамідних порошків провадять в м'яких умовах (18—35°) (41, 106), зберігають їх в щільно закритому посуді.

Поліамідний сорбент здатний регенеруватися спиртом і слабким розчином лугу (2—3%) з дальшою нейтралізацією слабкою (2—3%) оцтовою кислотою (45, 244).

Поліамідний сорбент розпочав входити в хімію природних сполук з колонкової хроматографії. Сорбент завантажують в колонки або в сухому вигляді (43), або, як прийнято в багатьох роботах, у вигляді суспензії у воді, спирті чи хлороформі (40). Рекомендується настоювання суспензії на протязі години і більше перед внесенням в колонку (147, 149). Рослинні екстракти або окремі фракції наносять на колонку або у вигляді насичених розчинів, або в суспензії після попереднього змішування з сорбентом, висушування і розтирання.

Співвідношення між хроматографованою сумою речовин і кількістю сорбенту більшістю авторів підбирається емпірично і знаходитьться в межах 1 : 19 — 1 : 30 (148, 227). У багатьох роботах відмічається висока продуктивність капронового порошку. Капроновий сорбент у сто разів перевершує звичайні сорбційні матеріали. У колонці в 3 г капронового порошку можна хроматографічно розділити $\frac{1}{3}$ мілімоля фенольних речовин, у той час як звичайні адсорбційні і розподільні методи дозволяють розділити на такій колонці тільки кілька мікромолів (181). Давідек (148) спеціальними дослідами показав, що колонка діаметром 1 см і висотою 10 см, заповнена поліамідним порошком, повністю сорбує рутин, який міститься в 1—2 мл 0,1% метанольного розчину ($1,78 \cdot 10^{-3}$ М). Елюючі розчинники або їх суміші підбирають в залежності від природи поділюваних речовин. Наприклад, Хьорхаммер (198) наводить для флавоноїдних сполук ряд елюентів, розміщених за зростаючою активністю: вода > етанол > метанол > ацетон > розведений розчин гідроокису натрію > формамід > диметилформамід. Аглікони утримуються на поліаміді міцніше глікозидів (203). Елюювання можна розпочинати з такого елюенту, як вода. При цьому одержують фракції добре розчинних у воді ди- і триглікозидів. Дальше елюювання водно-спиртовими сумішами охоплює перш за все моноглікозиди і поліоксифлавоноїди. Ацетоном, формамідом або розведеним лугом можна десорбувати відносно сильно зв'язані з поліамідом багатоатомні феноли. Елюювання хлороформово-спиртовими сумішами більш характерне для хроматографії агліконів.

Використання поліамідного порошку в тонкошаровій хроматографії було описане Давідеком (150—152), Ванлом (248) та Елером (157). Тонкошарова хроматографія на поліаміді є дуже прогресивним способом внаслідок своєї швидкості і можливості десорбції, і, отже, зручним для цілей препаративної хроматографії. Метод тонкошарової хроматографії дає великий виграш у часі. Підйом розчинника здійснюється звичайно за 0,5—2 години в залежності від системи розчинників і довжини пробігу. Розміри використовуваних пластинок широко варіюються (15 × 15, 20 × 20, 35 × 6 см і т. д.).

Розділення на поліамідних шарах можна здійснювати як одновимірною, так і двовимірною хроматографією.

Системи розчинників в тонкошаровій поліамідній хроматографії дуже різноманітні. Поряд зі спиртово-водними і метанольно-хлороформовими сумішами використовуються вода — етанол — ацетилацетон (4 : 2 : 1), вода — етанол — етилметилкетон — ацетилацетон (13 : 3 : 3 : 1) (157), хлороформ — метанол — метилетилкетон (9 : 4 : 2) для глікозидів і полярних агліконів (160), етилметилкетон — толуол — льодяна оцтова кислота — метанол — вода (80 : 10 : 2 : 5 : 6) (136), бензол — діоксан — мурашина кислота (4 : 5 : 1) (154), петролейний ефір — бен-

золь — оцтова кислота (1 : 1 : 0,5), метанол — ацетон — оцтова кислота (6 : 2 : 2), хлороформ — метанол — вода (5 : 15 : 1) (145) та багато інших.

Двовимірна хроматографія спочатку проводиться в полярній системі вода — етанол — метилетилкетон — ацетилацетон і в другому напрямку — в метанол — хлороформові суміші (160). Область старту перед нанесенням проби рекомендується зволожувати. Для цього пластиинки занурюють у розчинник до лінії старту. У випадку розділення близьких за будовою речовин рекомендується проводити багаторазовий підйом розчинника по пластиинці (166). Можливе послідовне використання двох різних систем в одновимірній хроматографії з метою кращого розділення плям (168).

Поліамідний порошок дає незакріплений і закріплений шари. Незакріплений шар одержують або безпосереднім напилюванням порошку на пластиинку і розрівнюванням його валиком з регулюючою товщиною шару до 1,0 мм (151, 152), або після висихання розлитої на пластиинки сусpenзії порошку в різних розчинниках. Хьюрхаммер вважає (203) перший спосіб незручним через те, що одержуваний шар дуже сипкий і пластиинки не можна нахиляти на кут понад 45°. Більш міцний шар одержують за другим способом. Сусpenзію порошку в етилацетаті (203), метанолі (231, 246), бензолі (218) пропускають через сито на пластиинки, які застосовують після п'ятихвилинного висушування. Товщина шару варіється між 200 і 500 мк. Фірма Woelm рекомендує такі умови експлуатації свого порошку: 5 г поліаміду змішують з 45 мл суміші хлороформ — метанол (2 : 3) іноді з додаванням 3 мл мурашинії кислоти (210) і наносять на 5 пластиинок (20 × 20 см), товщина шару 275—300 мк (154). Бандарі (136) пропонує наносити сусpenзію сорбенту в етанолі або водно-етанольній суміші (1 г поліаміду в 13,5 мл етанолу). Цікавий спосіб (250, 251) одержання шару шляхом наливання на скляну пластиинку (15 × 15 см) 15 мл поліамідного розчину в мурашиній кислоті (20 г поліаміду в 100 мл 75% мурашинії кислоти) з товщиною шару 0,07 см.

Останнім часом тонкі шари поліаміду переважно приготовляють із зв'язуючими і стабілізуючими компонентами. Як зв'язуючі речовини використовують крохмальний клейстер (213, 226) і крохмаль (145, 146) (5 мл 10% крохмального розчину підмішують до сусpenзії 12 г поліаміду в 55 мл метанолу). Шар поліаміду, зв'язаний крохмалем, дуже міцний і не втрачає своїх властивостей при зберіганні пластиинок в стопках. Відоме застосування як зв'язуючих речовин сахарози (240), желатину (138, 242), гіпсу (168) (15 г поліаміду, 2,5 г гіпсу гомогенізують в 65 мл метанолу). Більш якісним зв'язуючим агентом є полівінілацетат (144, 146, 172, 241).

Деякі автори застосовують поліамід в суміші з іншими сорбентами: поліакрилонітрилом (138), кізельгелем (138), кізельгуром (208) і целюлозою (160, 161, 229, 230, 246) (наприклад, 12 г поліаміду з 2,4 г целюлози і 40 мл метанолу гомогенізують і розливають по пластиинках), крохмалем і силікагелем (190, 223) (0,8 г рисового крохмалю, 0,4 г силікагелю, 9 мл води, 5,5 г поліаміду і 35—40 мл метанолу).

Барк і Грехем (129—131) імпрегнували целюлозу шляхом поглинання целюлозним порошком поліаміду з розчину в мурашиній кислоті, при цьому на поверхні целюлози з'являється поліамідна оболонка. Автори вважають, що саме така мікротонка поліамідна поверхня більш активна, ніж чистий поліамідний шар. Останнім часом для тонкошарової хроматографії запропоновані стабільні готові аркуші поліаміду (63) (див. табл. 1, № 18, 22—24) або аркуші паперу, імпрегновані розчином поліаміду в мурашиній кислоті (концентрація 1—10%) (174, 219, 248).

Для поліпшення розділення на поліамідному сорбенті ряд дослід-

ників спробували модифікувати його шляхом активації кислотою або лугом. Кислий поліамід одержують обробкою порошку соляною кислотою (до 1 кг поліамідного порошку, суспендованого у воді, додають 1,5 л 5% розчину соляної кислоти; для «основного» поліаміду — на 1 кг — 1 л 10% розчину гідроокису натрію) (42).

Батюк (11) при очистці екстракту глоду зігнутостовпчикового використав комбіновану колонку, що містила шари «кислого» й «основного» поліаміду, які чергаються. Використання основного й кислого поліаміду практикується й іншими дослідниками (88, 90). Спіридонов (90) зробив цікаве спостереження про те, що сорбційні властивості поліаміду зв'язані з способом його одержання, а саме переосадженням з концентрованої соляної або оцтової кислот. Поліамід, приготовлений солянокислим методом, має підвищено селективність і більш придатний для розділення суміші очищених флавоноїдів. «Оцтовокислий» поліамід характеризується більш високою силою сорбції флавоноїдів і може бути використаний для очистки суміші флавоноїдів від супутніх речовин.

Деяке активуюче діяння на капроновий сорбент має диметилформамід, який додають до елюенту (хлороформу), що було помічено при розділенні флавоноїдних агліконів (23). Одним з методів модифікації капронового сорбенту є його ацетилування (164, 186, 188, 211). Виявлення хроматографованих сполук на тонких шарах поліаміду проводиться, як і у випадку тонкошарової хроматографії, на інших сорбентах або при хроматографії на папері з врахуванням особливостей органічного сорбенту, нестійкого до дії сильних кислот і основ.

В основу виявлення плям покладені властивості флуоресценції чи поглинання речовин в УФ-світлі до і після проявлення спеціальними реактивами, або здатність їх утворювати забарвлені продукти в реакціях окислення-відновлення, азосполучення та ін. Детально методи виявлення речовин описані в нещодавно опублікованому огляді Завта (258).

Слід звернути увагу на маловикористовуваний в експериментальній практиці прийом по закріпленню шарів з метою збереження хроматограм для документації (206). Є кілька робіт, в яких описані прийоми для консервування шарів поліаміду з допомогою розчину пластиків (135), фіксуючого лаку з наступним покриттям прозорою плівкою (231), водного розчину полівінілового спирту для випадку ліпофільних розділюваних речовин (124) і ефірного розчину колодіуму для гідрофільних речовин (173). Ванг (254) повідомляє про можливість приготування закріпленого шару поліаміду на поліефірній фользі.

На основі викладеного матеріалу можна відмітити, що, незважаючи на промислове виробництво і широке використання поліамідних сорбентів, в літературі майже немає даних по стандартизації і, зокрема, по оцінці їх сорбційної ємкості. Деякі відомості з цього питання наводять Грассман і співпрацівники (181), які вивчали процес сорбції фенолу на поліамідному порошку в ізотермічних умовах і встановили, що граничне насичення відповідає половині кількості наявних пептидних груп. При поглинанні 1,62 моля фенолу на моль мономеру відбувається розчинення сорбенту. Коефіцієнт розподілення фенолу між водною фазою і полімером виявився рівним 12,2 для капрону (181) і 14,3 для нейлону (170).

Френкель і Михайлів (106), займаючись сорбцією танідів, зробили спробу оцінити активність капронового порошку і знайшли, що в оптимальному випадку сорбент повинен мати кислотну ємкість, рівну 7,5—8,5 мл 0,01 н. розчину соляної кислоти на 1 г сухого сорбенту.

Згодом Тюкавкіна і співпрацівники (100) показали, що на величині сорбції флавоноїдів (кверцетину і дигідрокверцетину) на поліамідному сорбенті позначається полярність розчинника і величина моле-

кулярної ваги поліамідних макромолекул. Сорбція того й другого флавоноїду з розчинів вища у випадку менш адитивно полярної суміші метанол — хлороформ (15 : 85, об) у порівнянні з такою з більш полярних розчинників — ацетону і метанолу (табл. 2). Збільшення молекулярної ваги поліаміду позитивно позначається на підвищенні сорбції (табл. 3).

Таблиця 2

Границя адсорбція (A_s , мол/г) кверцетину і дигідрокверцетину на поліамідному сорбенті з різних розчинників (100)

Флавоноїд	Метанол, $\epsilon = 31,2$		Ацетон, $\epsilon = 21,5$		Метанол-хлороформ (15:85, об.) $\epsilon \pm 5,7$	
	$A_s \cdot 10^3$	K	$A_s \cdot 10^3$	K	$A_s \cdot 10^3$	K
Кверцетин	18,0	46,0	27,0	88,0	28,5	140,0
Дигідрокверцетин	11,0	28,0	—	73,0	19,5	138,0

Σ — діелектрична стала розчинника,
 K — константа адсорбції з рівняння Ленгмюра.

Таблиця 3

Залежність адсорбції кверцетину від величини молекулярної ваги поліамідного сорбенту (з 0,005 М метанольного розчину) (100)

Номер фракції	Молекулярна вага фракції поліаміду	Вміст фракції у вихідному поліаміді в %	Адсорбція кверцетину в мол/г	Кількість амідних груп на 1 г поліаміду
1	19950	66,0	$5,3 \cdot 10^{-5}$	$5,25 \cdot 10^{-21}$
2	19050	3,3	$4,9 \cdot 10^{-5}$	$5,20 \cdot 10^{-21}$
3	11220	15,0	$4,2 \cdot 10^{-5}$	$5,09 \cdot 10^{-21}$

Поліаміди, які використовують у хроматографії, являють собою особливий тип сорбенту, який за природою є органічним полімером з притаманними йому фізико-хімічними характеристиками: величиною макромолекул, ступенем полімолекулярності, ступенем кристалічності і т. п. Тому при використанні цього полімеру як сорбенту необхідно його сорбційні і розподільні властивості розглядати у взаємозв'язку не тільки із структурою речовин, що розділяються, і характером систем розчинників, але і з комплексом полімерних характеристик самого сорбенту.

ІІ. ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІАМІДНОГО СОРБЕНТУ

Історія розвитку хроматографічного розділення природних сполук на поліамідному сорбенті починається з робіт Кареллі (143), Грассмана (182) і Хьорхаммера із співпрацівниками (196). У цей період поліамідний порошок, приготовлений в лабораторних умовах, використовували, головним чином, для препаративних цілей в колонковій хроматографії.

За майже півтора десятки років, що минули з того часу, спостерігається стрімке зростання числа робіт по використанню поліамідних сорбентів. З допомогою останніх провадять очистку, розділення і виділення природних сполук з рослинного і тваринного матеріалу, а також якісний і кількісний аналіз окремих компонентів. Крім цього, поліамідні сорбенти застосовують для розв'язання багатьох диференційованих завдань, а саме: розділення груп різноманітних сполук, класів споріднених сполук, стеричних і структурних ізомерів, для виділення продуктів хімічних реакцій і біосинтезу, очистки несорбованих сполук від забарвлюючих домішок (очистка соків, антибіотиків, ферментів, гідролізатів і т. д.).

Як свідчать літературні дані, нині поліаміду хроматографію застосовують при дослідженні широкого кола природних сполук. Найбільша кількість робіт присвячена вивченю оксіароматичних сполук.

Хронологічно першими і більш багатобічно були досліджені прості феноли як колонковою, так і тонкошаровою хроматографією. На прикладі ксиленолів була показана можливість добrego розділення ізомерів по положенню за рахунок стеричного впливу, який зменшується, метильної групи на фенольний гідроксил в міру того, як вона віддаляється від нього (143). Хроматографічна поведінка одно-, двох- і трьохатомних фенолів має кореляцію між сорбційною здатністю і числом фенольних оксигруп. Але віцинальне розташування гідроксилів знижає сорбційні властивості через внутрішньомолекулярне водневе зв'язування (164, 166, 185). Двоядерні феноли з двома і більше гідроксилами міцніше утримуються на поліаміді, ніж одноядерні (166, 185), з аналогічним проявленням ефекту розташування гідроксильних груп.

Барк і Грехем вивчили хроматографічну поведінку на целюлозі, імпрегнованій поліамідом, гомологічного ряду 2-алкілфенолів (129), 76 алкіл-, арил- та алкоксифенолів (130), а також 60 галоїдохідних фенолів і алкілфенолів (131). Пара-алкілзаміщені феноли вивчалися Халмековським (191).

Поведінка простих фенольних сполук досліджувалась на ацетильованому поліаміді. При цьому не було виявлено істотних відмінностей від звичайного (188). Дані про можливості розділення різних простих фенолів наводяться в цілому ряді інших робіт (72, 177, 185, 188, 219, 246, 248, 256).

Важливого значення набуває хроматографічне розділення природних сполук, що відносяться до простих фенолів, оскільки часто вони зустрічаються в глікозидованому вигляді і в суміші з багатьма іншими сполуками. Грассман при аналізі дубильних речовин ледве зміг виділити мономерні фенольні продукти (182); Кошикова та інші (212) і Німз (221, 222) вивчують продукти розщеплення лігніну; Краус і Дупакова (213), Янюк (123) проаналізували арбутиномісну сировину; Стадлер і Ендрес (231) хроматографували рослинні дубильні екстракти; Лін із співпрацівниками (215) розфракціонував складну суміш фенолів деяких хвойних; Грант (180) вивчив вторинні феноли з *Lothus*; Тюкавкіна із співпрацівниками (98, 121) виділила з деревини сосен стильбенові похідні.

Особливо значних результатів було досягнуто з допомогою поліамідної хроматографії в хімії флавоноїдів. Хьюрхаммер із співпрацівниками, ґрунтуючись на результатах численних досліджень (196, 198, 201, 203), виявив певні закономірності в хроматографічній поведінці флавоноїдів. Було встановлено, що сорбційна активність флавоноїдів знаходиться у прямій залежності від числа гідроксигруп в молекулі. Однак істотний вплив виявляє і їх положення: найбільш активні просторово вільні 7 і 4'-ОН-групи, у той час як 5- і 3-, а також 3', 4'-, 3', 4', 5', 5, 6, 7-оксигрупи, що беруть участь в утворенні водневих зв'язків, вносять менший вклад в сорбцію або взагалі не беруть в ній участі. Блокування фенольних оксигруп флавоноїдів алкільними й ацильними замісниками майже усуває сорбційну активність, однак, розділення таких сполук на поліаміді все ж спостерігається.

Перша спроба розділити класи флавоноїдів була зроблена в роботі Нея (220), де він показав можливість відокремлення халконів від флаванонів і флавонолів від флаванонолів на основі їх різної сорбційної активності до поліаміду.

Пізніше ці особливості були підтвердженні в численних роботах по розділенню рослинних екстрактів, наприклад, по розділенню флаванонів і халконів коренів солодки (42—44, 47, 50, 51), флаванонів і флавонів з щебрушки (78—81), флаванонів і флавонів, а також фла-

вонолів від флаванонолів з деревини хвойних порід Сибіру (54, 96, 98, 99) і багатьох інших.

З введенням вуглеводних замісників сорбційна активність, як правило, знижується. Однак тут слід враховувати не тільки число вуглеводних замісників, але і їх положення.

Еггер (157) на прикладі 14 глікозидів кемпферолу, кверцетину і мірицетину показав, що на тонкому шарі поліаміду 3-монозиду, 3-біозиди і 3, 7-диглюкозиди чітко відокремлюються один від одного. Вплив характеру аглікону на величину R_f невеликий. Вирішальне значення має характер глікозидування. У водно-етанольній суміші 3-біозиди більш рухомі, ніж 3-монозиди. 3, 7-Диглікозиди найбільш рухомі. С-Глікозиди флавоноїдів утримуються на поліаміді значно сильніше, ніж О-глікозиди, внаслідок наявності більшого числа незаміщених фенольних оксигруп. Поліамідний сорбент був використаний вітчизняними дослідниками для виділення флавоноїдів з найрізноманітнішої рослинної сировини: дроку (32), горицвіту (111), звіробою (6, 30, 32, 58), ласкавця (65), пастернаку (57), каштану (86—89), солодок (42, 43, 46, 49, 52), ревеню (116), конвалії (33), пижма (107, 109), рододендрону (34, 68), лакфіолі (59, 60), полину (114), сиренії (61), водянки (36), споришу (66), леспедеци (29), шипшини (120), щебрушки (78), нардосямії (19), собачої кропиви (75), глоду (8—12), артишоку (25—27), щавелю (2, 3), серпію (122), вишні (28), астрагалів (24, 38), робінії (62), молочай (82—85), змієголовників (48, 80), рясок (38, 93, 94), ліщиць (22, 37, 38), горобейника (14), м'яти (16—18), деяких видів родини черсакових (31), чистецю (53), зимолюбки (95), тарану (118), бруслини (77), горобинника (39), герані (117, 119), золотушнику (13), солодушок (20, 21), скумпії (35), нетреби (74), волошок (7), левзеї (15) горобини (69—71), листя сливи (55, 56), кори (113) і деревини (54, 96, 98, 121) хвойних порід.

Роботи закордонних вчених по застосуванню поліамідних сорбентів перелічені в оглядах (63, 110, 158, 165, 166, 198, 201, 203, 227).

Поліамідна хроматографія використовується для відокремлення суми флавоноїдів від сапонінів (87), вуглеводів, амінокислот та інших супутніх речовин (30, 58) для обробки реакційних сумішей (108), для розділення полісахаридної і флавоноїдної частин водного екстракту деревини модрини (102), для відокремлення іridoїдної частини екстракту від флавоноїдів та ароматичних кислот (53).

Пашиніна і Чумбалов (73, 115) застосували капроновий порошок для розділення катехінів. Кращим елюючим агентом виявився ефір. Порядок елюювання співпадає з випадком розподільної хроматографії на силікателі.

Добре розділяються на поліаміді фенолокислоти і флавоноїди (35, 117), фенолокислоти та їх глікозидовані форми (27), антрахінонові похідні (91, 92, 116), антраглюкозиди (76), ксантонові похідні (20), оксипохідні нафталіну (1, 4).

Чумбалов (112) використав поліамідний сорбент для відокремлення вуглеводів від супутніх речовин і розділення вільних і зв'язаних сахарів. У 1967 р. було повідомлено (218) про можливість розділення на поліаміді сахарів в системі етилформіат — метанол (8 : 1), а також про розділення сахарів у вигляді їх фенілозазонів (189).

У 1960 році Давідек (148) розширив можливості поліамідної хроматографії, використавши її для кількісного виділення рутину з екстрактів квіток бузини і гречки і наступного визначення його вмісту колориметричним (148) або полярографічним (147) способом. Запропонований метод більш швидкий і зручний, ніж використовуване до цього часу розділення флавоноїдів за допомогою паперової хроматографії. Важливою позитивною якістю поліамідної хроматографії в області кількісного аналізу є оборотність сорбційних процесів і висока

сорбційна ємкість капронового порошку. Давідек показав, що 30% водний метанол цілком десорбує рутин з капронового порошку в колонці.

Хьорхаммер, Вагнер і Фьюкінг (200) для аналізу лікарських пристрій, що містять одночасно рутин і ескулін, також запропонували використовувати розділення їх на поліамідній колонці ступінчастим елююванням водою і метанолом з наступним спектрофотометричним вимірюванням концентрації ескуліну у водному і рутину в метанольному елюатах. Аналогічно проводять визначення алоїну в екстрактах алое (140, 199).

Бандюкова і Шинкаренко (5) кількісно проаналізували рослинний матеріал на вміст рутину і кверцетину. Виділення цих компонентів з екстрактів і розділення їх проведено методом поліамідної колонкової хроматографії.

Драверт та інші (154) для розділення флавоноїдної суміші, екстрагованої з плодів апельсинів і вміщуючої рутин, геспередин та нацингін, використали тонкошарову хроматографію на незакріпленаому поліамідному шарі з наступною елюацією плям флавоноїдів нагрітим метанолом та їх кількісним спектрофотометричним визначенням.

Тюкавкіна і співпрацівники (97, 101) використали тонкошарову поліамідну хроматографію для розділення й елюювання плям флавоноїдів деревини модрини даурської, сибірської і Сукачова. Повне елюювання кверцетину, дигідрокверцетину і дигідрокемферолу здійснюється сумішшю метанол — диметилформамід (1 : 1), кількісне вимірювання — фотоколориметричним методом.

Викладений вище матеріал переконливо свідчить про те, що найширше застосування в нашій країні поліамідний сорбент знайшов у хімії фенольних сполук. Використання цього сорбенту в області дослідження кумаринів, антрахіонів, вуглеводів, антибіотиків, алкалоїдів та інших сполук у нас дещо обмежене. Закордонні ж автори ширше використовують цей сорбент для найрізноманітніших речовин: стероїдів (124, 171—173, 192, 195, 249), амінокислот (134, 187, 249, 250, 252—255), поліспиртів (208), алкалоїдів (175, 207), антибіотиків (217, 240), азотвмісних гетероциклів (126, 173, 243), сахарів (189, 192, 218), фенолокислот (153, 241), аліфатичних карбонових кислот (144, 209, 210, 239), антоцианідинів (138, 224), кумаринів (139, 141, 247), антрахіонів та їх глікозидів (140, 176, 197, 202—204, 245), каротиноїдів (159, 214), тритерпенових сапонінів (228), азобарвників (145, 161), сульфонамідів (216), барбітуратів (137), інсектицидів (194), гербіцидів (193), харчових барвників (155) та ін.

Імовірно, однією з причин обмеженого застосування поліамідного сорбенту в нашій країні є те, що він не був широкодоступним, оскільки тривалий час вироблявся тільки в лабораторних масштабах. Організація його виробництва в промислових умовах стане великим стимулом для розвитку поліамідної хроматографії і успішного застосування її в багатьох областях хімії.

(Продовження статті буде надруковане в журналі № 4)

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615.783-012—615.75-012

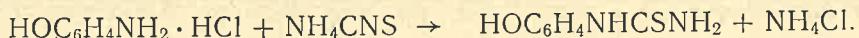
СИНТЕЗ ТІАЗОЛІДОНІВ-4 НА ОСНОВІ *n*-АМІНОФЕНОЛУ

Л. Я. ЛАДНА, Г. П. ФАРКУН
Львівський медичний інститут

I. МОНО-2'-*n*-ОКСИФЕНІЛПСЕВДОТІОГІДАНТОЇН ТА ІХ ПЕРЕТВОРЕННЯ

Незаміщений *n*-амінофенол в медичній практиці не застосовується, проте деякі його N-заміщені похідні, а саме N-ацетил-*n*-амінофенол, що має назву ацетофен, знайшов застосування як лікарський засіб (3). Метою нашої роботи було на основі *n*-амінофенолу одержати гетероциклічні сполуки тіазолідинового ряду з можливою противапальною, жарознижуючою та анальгезуючою дією.

Вихідним продуктом при наших дослідженнях був гідрохлорид *n*-амінофенолу, який вводили в реакцію конденсації з роданідом амінію за Н. Б. Галстуховою і М. Н. Щукіною (1). Реакцію проводили на масляномуogrівнику при температурі 170°, в результаті чого одержано моно-*n*-оксифенілтіосечовину за схемою

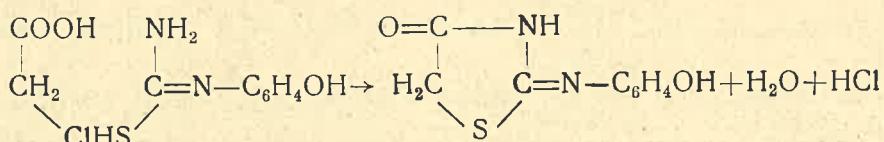


Температура топлення одержаної тіосечовини відповідає літературним даним (8).

Цікаво відмітити, що вищепеределі автори за описаною методикою одержували симетричну двозаміщену тіосечовину, а саме етоксид.

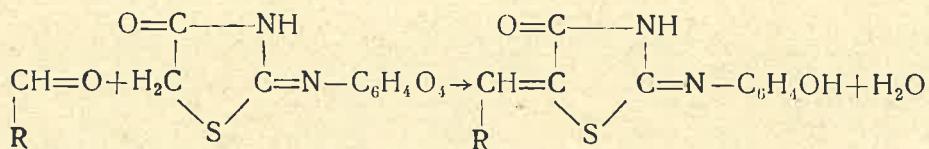
При наших дослідженнях спроби одержати таким способом ди-*n*-оксифенілтіосечовину позитивних результатів не дали.

Одержану моно-*n*-оксифенілтіосечовину конденсували з монохлор-ацетатною кислотою в етанолі, нагріваючи суміш на водяномуogrівнику в колбі із зворотним холодильником протягом 5—7 год. Реакція проходила за схемою



Синтезований 2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантон — дрібнокристалічна речовина сірувато-блізкого кольору (з фіолетовим відтінком), розчинна на ході в 10% розчині гідроокису натрію і концентрованій хлоридній кислоті; при нагріванні — в розведеній і льодяній ацетатній кислоті; метанолі, етанолі і пропанолі, а також в 25% розчині аміаку; в воді, петролейному ефірі і хлороформі не розчиняється.

Вивчаючи реакційну здатність одержаного 2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїну, ми вводили його в реакцію конденсації з альдегідами ароматичного, аліфатичного, полі- і гетероциклічного ряду, а також з деякими кетонами (ацетон і циклогексанон). Реакції проводили в льодяній ацетатній кислоті у присутності безводного натрію ацетату за методом Андреаша (5) або в спиртово-амонійному середовищі за Жираком (7). Позитивні результати одержано лише при конденсаціях в льодяній ацетатній кислоті з альдегідами ароматичного, полі- та гетероциклічного ряду.



Реакції проходили за 1—5 годин. У випадку фурфуролу, коричного, бензойного та *m*-нітробензойного альдегідів продукт конденсації випадав у вигляді осаду вже через 5—17 хв при кип'ятінні. Частіше осад випадав через 0,5—4 год і лише при конденсації з ваніліном і *n*-діетиламінобензальдегідом — після охолодження або розведення реакційної суміші водою. В результаті синтезовано тринацять 5-арилidenпохідних 2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїні (див. табл. 1). Одержано

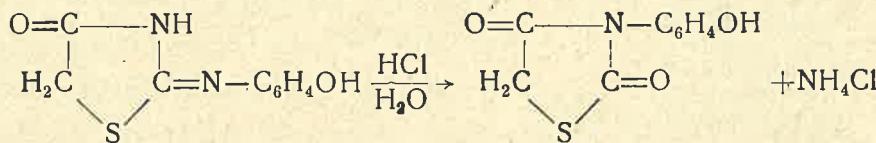
Таблиця 1
2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїн та його 5-похідні

№ пп	Сполуча	Колір	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Емпірична формула	Вирахувано в %		Знайдено в %	
						N	S	N	S
1	2'- <i>n</i> -Оксифенілпсевдотіогідантоїн . . .	сірувато-білий	84,2	251—253	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂ S	13,45	15,39	13,42	15,70
2	5-Бензиліденпохідне	жовто-зелений	80,1	326—328	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	9,45	10,82	9,84	10,94
3	5- <i>n</i> -Хлорбензиліденпохідне	зеленувато-жовтий	49,3	322—323	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S	8,47	9,69	8,44	9,79
4	5- <i>n</i> -Бромбензиліденпохідне	»	73,3	298—301	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ S	7,47	8,55	7,20	8,81
5	5- <i>n</i> -Диметиламінобензиліденпохідне	темно-жовтий з розкл.	61,0	326—328	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	12,38	9,45	12,36	9,50
6	5- <i>n</i> -Діетиламінобензиліденпохідне	бурудно-жовтий	40,9	292—294	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	11,44	8,73	11,69	8,95
7	5- <i>n</i> -Метоксибензиліденпохідне	коричнево-жовтий	60,5	321—322	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	8,58	9,82	8,15	10,20
8	5-Ваніліденпохідне	зелено-жовтий	84,8	266—268	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	8,18	9,36	8,00	9,37
9	5-Саліциліденпохідне	жовто-оранжевий	76,9	260—262	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	8,97	10,26	8,54	10,47
10	5- <i>m</i> -Нітробензиліденпохідне	зелено-жовтий	46,9	290—292	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	12,31	9,39	11,97	9,47
11	5-Цинаміліденпохідне	оранжевий	89,4	321—322	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	8,69	9,94	8,78	10,02
12	5- <i>α</i> -Нафтіліденпохідне	темно-жовтий	66,1	292—294	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	8,08	9,24	7,64	9,13
13	5-(9'-Антраліден)-похідне	золотисто-жовтий	74,5	334—336	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	7,28	8,33	7,34	8,25
14	5-Фурфуриліденпохідне	жовтий з розкл.	96,5	305—307	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	9,78	11,20	10,18	11,50

ні речовини забарвлені, як правило, в жовтий колір з різними відтінками, розчиняються в піридині і розведеному розчині лугу; при нагріванні — в діоксані, льодяній ацетатній кислоті на 10% розчині натрію карбонату.

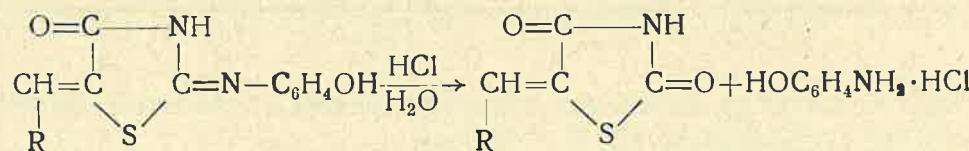
2'-n-оксифенілпсевдотіогідантоїн, а також всі його 5-ариліденпохідні одержані нами вперше.

Синтезовані псевдотіогідантоїни піддавалися кислотному гідролізу. Гідроліз незаміщеного *2'-n*-оксифенілпсевдотіогідантоїну проводився концентрованою хлоридною кислотою при кип'ятінні протягом 5 год. Реакція при цьому проходила за схемою



В даному випадку спостерігається характерна міграція *n*-оксифенільного залишку з положення 2' в положення 3. Аналогічна міграція спостерігалася ще в 1933 році (6) для інших арильних похідних псевдотіогідантоїну. Одержаній 3-*n*-оксифенілтіазолідиндіон-2,4 — біла кристалічна речовина, розчинна в метанолі, етанолі, 10% розчині лугу та 25% розчині аміаку; при нагріванні — у воді, розведений та льодяній ацетатній кислоті, пропанолі, 10% розчині карбонату натрію.

Кислотний гідроліз 5-похідних *2'-n*-оксифенілпсевдотіогідантоїну проводили сумішшю концентрованої хлоридної і льодяної ацетатної кислот (1 : 1) при більш довгому кип'ятінні (15—35 год). У зв'язку з цим, що ариліденовий залишок в положенні 5 стабілізує тіазолідиновий цикл, при кислотному гідролізі 5-ариліденпохідних *2'-n*-оксифенілпсевдотіогідантоїну вищезгаданої міграції *n*-оксифенільного радикалу не спостерігалось. В результаті гідролізу утворювалися 5-ариліденпохідні тіазолідиндіону-2,4, незаміщеного в положенні 3



3-*n*-Оксифенілтіазолідиндіон-2,4, а також 5-*n*-бромбензиліден-, 5-*n*-діетиламінобензиліден-, 5-(3-CH₃O-4-OH)-бензиліден- та 5-антраліндієн-5-їн-2,4 синтезовані нами вперше, решта 5-ариліденпохідних (див. табл. 2) була одержана В. Г. Зубенком (2) іншим способом.

Усі одержані псевдотіогідантоїни і тіазолідиндіони-2,4 досліджувались в лужних розчинах на стійкість тіазолідинового циклу з допомогою нітропрусидної реакції. Наші досліди підтвердили дані М. М. Туркевича і Б. І. Швидкого (4) про меншу стійкість тіазолідиндіонів-2,4 в лужному середовищі в порівнянні з псевдотіогідантоїнами. З одержаних речовин лише 3-*n*-оксифенілтіазолідиндіон-2,4 підлягає лужному гідролізу при взаємодії розведеніх і концентрованих розчинів лугу й аміаку, а також 10% розчину карбонату натрію, про що свідчить позитивна нітропрусидна реакція (фіолетово-рожеве забарвлення). Введення *n*-оксифенільного угруповання в положення 2' молекули псевдотіогідантоїну, а також ариліденових залишків в положення 5 як псевдотіогідантоїнів, так і тіазолідиндіонів-2,4 значно стабілізує тіазолідиновий цикл, в результаті чого всі одержані речовини в лужних розчи-

Таблиця 2

Синтезовані похідні тіазолідиніону-2,4

№ пп	Сполучка	Колір	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Емпірична формула	Виразува- но в %		Знайдено в %	
						N	S	N	S
1	3-n-Оксифенілтіазо- лідиніон-2,4	сірувато- білий	37,2	235—237	C ₉ H ₇ NO ₃ S	6,69	15,32	7,02	15,17
2	5-Бензилідентіазо- лідиніон-2,4	безбарв- ний	33,3	244—246	C ₁₀ H ₇ NO ₂ S	6,82	15,61	7,04	15,50
3	5-n-Хлорбензиліден- тіазолідиніон-2,4 . . .	сріб'яний	30,0	225	C ₁₀ H ₆ CINO ₂ S	5,84	13,38	6,10	13,50
4	5-n-Бромбензиліден- тіазолідиніон-2,4 . . .	»	59,2	238—239	C ₁₀ H ₆ BrNO ₂ S	4,92	11,28	5,13	11,46
5	5-n-Диметиламіnobен- зилідентіазолідин- іон-2,4	жовто- оран- жевий	41,0	282—285	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	11,28	12,92	11,10	13,14
6	5-n-Діетиламіnobен- зилідентіазолідин- іон-2,4	оран- жево- жовтий	58,2	202—203	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	10,11	11,60	10,04	11,70
7	5-n-Метоксібензилі- дентіазолідин- іон-2,4	блідо- жовтий	80,0	212—214	C ₁₁ H ₉ NO ₃ S	8,89	13,63	8,83	13,80
8	5-Ванілідентіазолі- диніон-2,4	зелену- вато- жовтий	56,2	212—213	C ₁₁ H ₉ NO ₄ S	5,57	12,76	5,64	12,90
9	5-Саліцилідентіазо- лідиніон-2,4	темно- червоний	38,0	258,5— 259	C ₁₀ H ₇ NO ₃ S	6,33	14,50	6,47	14,44
10	5-m-Нітробензиліден- тіазолідиніон-2,4 . . .	сріб'яний	50,0	269—270	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₄ S	11,46	12,82	11,55	12,94
11	5-Цинамілідентіазо- лідиніон-2,4	зелену- вато- жовтий	43,0	220—221	C ₁₂ H ₉ NO ₂ S	6,06	13,86	6,20	13,56
12	5-a-Нафтилідентіа- золідиніон-2,4	зелено- жовтий	53,3	197—198	C ₁₄ H ₉ NO ₂ S	5,49	12,56	5,88	11,91
13	5-(9'-Алгіраліден)- тіазолідиніон-2,4 . . .	темно- жовтий	66,7	256—257	C ₁₈ H ₁₁ NO ₂ S	4,59	10,50	4,63	10,54
14	5-Фурфурилідентіа- золідиніон-2,4	корич- невий	74,8	227,5— 228	C ₈ H ₅ NO ₃ S	7,18	16,42	6,96	16,58

нах на холоді не піддаються гідролізу: реакція з свіжовиготовленим розчином нітропрусиду натрію негативна.

Деякі синтезовані нами речовини вивчаються у фармакологічному відношенні.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез моно-n-оксифенілтіосечовини. 0,12 мол хлориду n-амінофенолу, 0,06 мол амонію роданіду і 80 мл вазелінового масла нагрівають на масляному огрівнику при температурі 148—150° (170° в огрівнику) протягом 4-х годин. З охолодженої суміші осад відфільтровують, промивають 200 мл бензолу, а після висушування — ретельно водою. Одержану білу дрібнокристалічну речовину з 52,02% виходом і т. топл. 214° (з ізоамілового спирту).

Синтез 2'-n-оксифенілпсевдотіогідантоїну. 0,087 мол n-оксифенілтіосечовини, 0,187 мол монохлорацетатної кислоти і 350 мл етанолу нагрівають в колбі із зворотним холодильником на киплячому водяному огрівнику 6,5 год, після чого спирт відганяють, а реакційну суміш вливають у воду (≈ 1000 мл). Осад відфільтровують і промивають водою. Вихід 84,2%, т. топл. 251—253° (з льодяної апетатної кислоти).

Синтез 5-ариліден-2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїнів. Суміш еквімолекулярних кількостей (по 0,01—0,02 мол) 2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїну й альдегіду (у випадку рідких альдегідів з надлишком 10—15%), 2—4 г безводного натрію ацетату і 25—50 мл льодяної ацетатної кислоти кип'ятять в колбі із зворотним холодильником протягом 1—8 год. Осад, що утворювався при кип'ятині або при охолодженні чи після розведення реакційної суміші водою, відфільтровують, промивають ацетатною кислотою (осади з гарячих розчинів), добре водою і висушують. Очищають ефіром і перекристалізацією з льодяної ацетатної кислоти, ізоамілового спирту або диметилформаміду.

Кислотний гідроліз. 1 г 5-ариліден-2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїну і 50—380 мл суміші кислот концентрованої хлоридної з льодяною ацетатною (1:1), а у випадку незаміщеного 2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїну та його 5-*n*-диметил- і 5-*n*-діетиламінобензиліденпохідних 20—50 мл концентрованої хлоридної кислоти кип'ятять в колбі із зворотним холодильником 5—35 год. При гідролізі 2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїну та його 5-антраліденпохідного спостерігають утворення осаду при кип'ятині, в інших випадках продукт викристалізовувався після охолодження суміші або відгонки розчинника (ацетатної кислоти). Осад відфільтровують, промивають розведеною хлоридною кислотою і водою та очищають перекристалізацією з етанолу або льодяної ацетатної кислоти.

ВИСНОВКИ

1. При взаємодії гідрохлориду *n*-амінофенолу з роданідом амонію при 170° утворюється моно-*n*-оксифенілтіосечовина; конденсація останньої з монохлорацетатною кислотою приводить до 2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїну.

2. При кислотному гідролізі 2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїну спостерігається характерна міграція *n*-оксифенільного залишку з утворенням 3-*n*-оксифенілтіазолідиндіону-2,4; при заміщенні атомів водню в положенні 5 ариліденовими залишками, які стабілізують тіазолідинові цикли, вищепереданої міграції не спостерігається.

3. 3-*n*-Оксифенілтіазолідиндіон-2,4 гідролізується в розчинах ідкого натру, аміаку та карбонату натрію, в той же час 2'-*n*-оксифенілпсевдотіогідантоїн і всі 5-ариліденпохідні є стійкими.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галстухова Н. Б., Щукина М. Н., Мед. пром. ССР, 1960, № 8, 15.—
2. Зубенко В. Г., Труды Львовск. мед. инст., 1957, 12, 80.—3. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1967.—4. Туркевич Н. М., Швыдкий Б. И., Укр. хим. ж., 1952, 18, 513.
5. Andreasch R., Monatsh., 1885, 6, 840.—6. Dains F. B., Eberly F., J. Am. Chem. Soc., 1933, 55, 3859.—7. Girard M., Ann. Chim., 1941, 16, 326.—8. Kalckhoff F., Ber., 1883, 16, 375.

Надійшла 6.X 1967 р.

SYNTHESIS OF THIASOLIDONES-4 ON BASIS OF *p*-AMINOPHENOL

L. Ya. LADNAYA and G. P. FURKUN

Lvov Medical Institute

I. Mono-2-*p*-Hydroxyphenylpseudothiohydantoines and their Transformations

SUMMARY

It was found that interaction of *p*-aminophenol hydrochloride with NH₄SCN at 170°C leads to mono-*p*-hydroxyphenylthiourea; condensation of the latter with monochloracetic acid gives 2'-*p*-hydroxyphenylpseudothiohydantoin. Acidic hydrolysis of 2'-*p*-hydroxyphenylpseudothiohydantoin showed characteristic migration of *p*-hydroxyphenyl radical in position 3 with the production of 3-*p*-hydroxyphenylthiasolidinedione. This migration is not observed in case of substitution of hydrogen atoms in position 5 by arylidene residues which increase the thiasolidine cycle stability. 3-*p*-hydroxyphenylthiasolidinedione-2,4 hydrolyses in NaOH, ammonia and Na₂CO₃ solutions. 2'-*p*-hydroxyphenylpseudothiohydantoin and all 5-arylidenederivatives are stable in similar conditions.

УДК 615.775.6-011

БУДОВА І БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ ОСАРСОЛУ

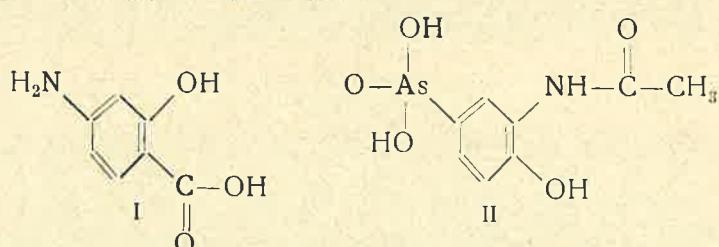
В. І. БЛИЗНЮКОВ, Н. Г. ҚАСЬЯНЕНКО, Л. С. СОКІЛ *

Запорізький і Харківський фармацевтичні інститути

Встановлення зв'язку між хімічною будовою лікарських речовин та їх властивостями, в тому числі і біологічними, є проблемою, що давно цікавить фармацевтів, хіміків, фармакологів та лікарів. Часткове розв'язання таких питань може допомогти при пошуках нових протимікробних препаратів із заданими властивостями.

Осарсол (3-ацетамідо-4-оксифеніларсенатна кислота) відноситься до протимікробних лікарських речовин протисифілітичної дії, проте ним користуються при лікуванні інших інфекційних захворювань (8).

За теорією конкурентного антагонізму хіміотерапевтичні лікарські речовини структурно наближені до вітамінів, причому в таких метаболітів, як *p*-амінобензойна кислота та антиметаболіту ПАСК один із замінників, а саме карбоксильна група, має донорно-акцепторні властивості (3). За кількістю функціональних груп та їх орієнтованим впливом ПАСК (I) і осарсол (II)



мають близьку схожість, але відрізняються не однаковим розташуванням їх в кільці. Не виключено, що в молекулі осарсолу також, як і в молекулі ПАСКу, один із замінників може брати участь в електронних переходах подвійним чином. Для розв'язання поставленого питання були дослідженні електронні спектри осарсолу в етанолі і воді, в етанольних розчинах хлориду водню і у водних розчинах сірчаної кислоти, а також у водних розчинах їдкого натріу різної концентрації. Проте ми не мали змоги одержати спектри у вуглеводневих розчинах, а також в ефірі та діоксані завдяки поганій його розчинності.

* В експериментальній роботі брав участь студент ХФІ В. І. Смирнов.

Перед дослідженням осарсол фармакопейної чистоти піддавали двократній кристалізації з води. При температурі 208—210° препарат розкладався не топлячись, що відповідало літературним даним (2, 11).

Спектри вбирання вимірювали в межах концентрації від $2 \cdot 10^{-3}$ до $2 \cdot 10^{-5}$ моля. Вивчений нами спектр осарсолу в нейтральних розчинниках (етанол, вода), як і слід було чекати, виявився складним. Основного значення набуває спектр, аналогічний спостережуваному в *o*-оксіацетаніліді (7). Порівняння кривих вбирання осарсолу та *o*-оксіацетаніліду в етанолі і воді, а також співставлення максимумів смуг вбирання, наведених в табл. 1, показує їх схожість в області довговхильової смуги з $\lambda_{\text{макс.}} = 285 \text{ ммк}$. Так, під впливом більш полярного розчинника — води максимум вказаної смуги осарсолу зміщується в бік більш коротких хвиль із зниженням інтенсивності, як це відмічено А. Є. Луцьким для *N*-ацетил-*o*-амінофенолу (7). Проте в короткохильовій частині спектра осарсолу ці закономірності не зберігаються. Під впливом води несподівано одержує розвиток смуги осарсолу з $\lambda_{\text{макс.}} 235 \text{ ммк}$ та на його кривій вбирання виникають смуги з $\lambda_{\text{макс.}} 265 \text{ і } 255 \text{ ммк}$. Відсутність вказаних смуг у спектрі *N*-ацетил-*o*-амінофенолу і виникнення їх у спектрі осарсолу можна віднести за рахунок взаємодії функціональних груп в пара-положенні; вони, як більш інтенсивні, можливо, закривають короткохильову смугу осарсолу, подібну спостережуваній в *o*-оксіацетаніліді. Посередньо про її присутність в спектрі водного розчину осарсолу можна судити по наявності короткохильової смуги з $\lambda_{\text{макс.}} 225 \text{ ммк}$.

Таким чином, різницю, що спостерігається в короткохильовій частині спектра осарсолу, можна пояснити накладанням на його *o*-оксіацетанілідний спектр смуг, аналогічних спостережуваним у *n*-заміщених бензолу з двома протилежно та однаково спрямовуючими функціональними групами. Порівняння кривих осарсолу та *n*-оксифеніларсенатної кислоти у воді переконує нас у цьому. Смуга осарсолу з $\lambda_{\text{макс.}} 255 \text{ ммк}$ повинна бути віднесена до смуг, що спостерігаються у *n*-похідних бензолу з двома протилежно спрямовуючими функціональними групами, а дві інші смуги з $\lambda_{\text{макс.}} 275$ — 265 та 235 ммк слід віднести до пара-похідних бензолу з двома однаково спрямовуючими функціональними групами (рис. 1, криві 1, 2, 11, 12).

Осарсол, який був розчинений в етанольному розчині хлориду водню (молярне відношення 1:1, 1:10, 1:100) та в одномолярному розчині хлориду водню, вбирає приблизно так, як у нейтральному етанолі. Вплив хлориду водню виявляється лише в збільшенні інтенсивності майже всіх п'яти смуг вбирання осарсолу (рис. 2, криві 1, 4, 8). Те ж саме можна сказати і про поведінку осарсолу у водно-сір-

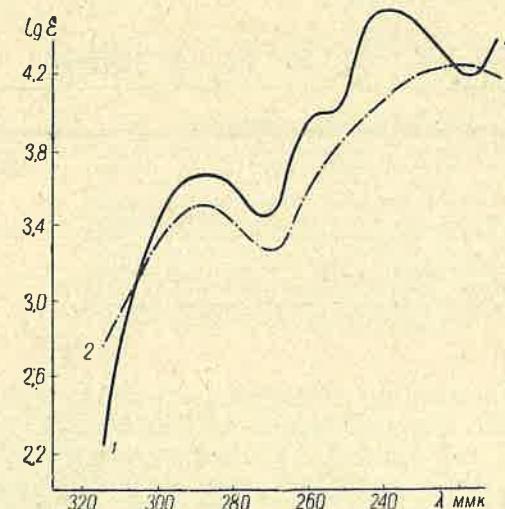


Рис. 1. Спектри вбирання:

1 — осарсолу в етанолі, 2 — його ж у воді, 3 — його ж у водному розчині ідкого натру (молярне відношення 1:1), 4 — його ж у тому ж розчиннику (молярне відношення 1:10), 5 — його ж в тому ж розчиннику (молярне відношення 1:100), 6 — його ж в одномолярному водному розчині ідкого натру, 7 — *N*-ацетил-*o*-амінофенолу в етанолі (7), 8 — його ж у воді (7), 9 — його ж в двомолярному етанольному розчині етилату натрію (7), 10 — *n*-оксибензойної кислоти в 0,1 молярному етанольному розчині етилату натрію (5), 11 — сульфанилової кислоти у водному розчині ідкого натру (12), 12 — *n*-оксифеніларсенату натрію у воді.

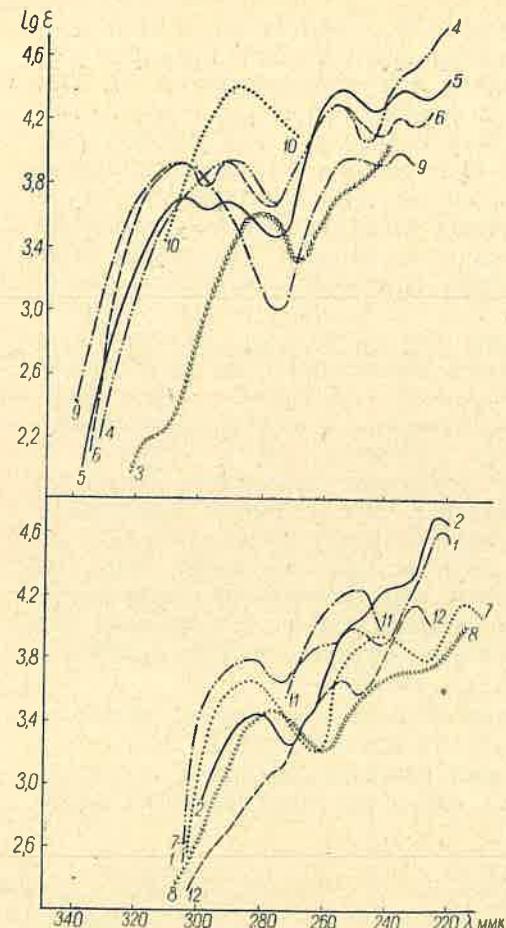


Рис. 2. Спектри вбираання:

1 — осарсолу в етанольному розчині хлориду водню (молярне відношення 1 : 1), 2 — його ж у тому ж розчині (молярне відношення 1 : 10), 3 — його ж у тому ж розчині (молярне відношення 1 : 100), 4 — його ж в одномолярному етанольному розчині хлориду водню, 5 — його ж у водному розчині сірчаної кислоти (молярне відношення 1 : 100), 6 — його ж в одномолярному розчині сірчаної кислоти, 7 — його ж в п'ятимолярному розчині сірчаної кислоти, 8 — осарсолу в етанолі, 9 — осарсолу у воді.

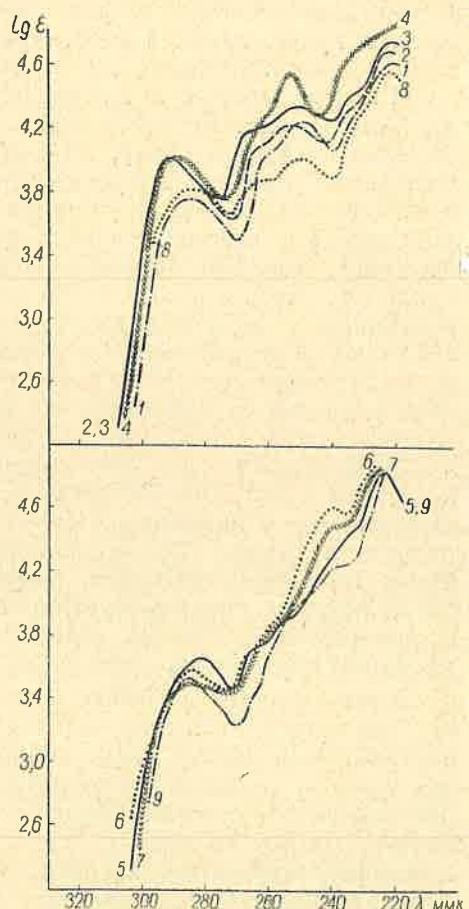


Рис. 3. Спектри вбираання:

1 — осарсолу в концентрованій сірчаній кислоті, 2 — N-акетил-*o*-амінофенолу в концентрованій сірчаній кислоті (7).

чанокислому середовищі (молярне відношення 1 : 100) та в одномолярній і п'ятимолярній сірчаній кислоті (рис. 2, криві 5, 7, 9). Це вказує на те, що сіль за ацетиламіногрупою осарсолу не утворюється. Під впливом концентрованої сірчаної кислоти у спектрі осарсолу не знайдено смуг з $\lambda_{\text{макс.}}$ 275—265, 235 і 225 мк . є лише смуга з $\lambda_{\text{макс.}}$ 255 мк , аналогічна спостережуваній в пара-похідних бензолу з двома протилежно спрямовуючими функціональними групами, та дві смуги вбираання, як у N-акетил-*o*-амінофенолу в концентрованій сірчаній кислоті (рис. 3, криві, 1, 2). Це значить, що арсенатна група втрачає здатність до віддачі електронів внаслідок зміни, що відбулася при взаємодії між окси- і ацетиламіногрупами. Мабуть, оксигрупа, що по збулася частково впливу ацетиламіногрупи, підсилює свій вплив на бензольне кільце. Те ж саме спостерігається при переході фенольного гідроксилу осарсолу у фенолят-іон. Так, наприклад, при молярному відношенні осарсолу та ідкого натру (1 : 1) на кривій його спектра

вбирається з'являється вигін з $\lambda_{\text{макс.}}$ 310 мк і ε 160, що вказує на початок солеутворення за фенольним гідроксилом (рис. 1, крива 3). Збільшення кількості лугу в 10 разів (молярне відношення 1 : 10) викликає збільшення інтенсивності вказаної смуги в 25 разів (рис. 1, крива 4). Солеутворення за фенольним гідроксилом осарсолу закінчується при молярному відношенні 1 : 100, бо в більш концентрованому молярному розчині йодного натру спектральна картина для осарсолу фактично не змінюється (рис. 1, криві 5, 6). Порівнюючи криві осарсолу, N-ацетил-o-амінофенолу і n-оксибензоатної кислоти в лужному середовищі, переконуємося в тому, що спектр осарсолу утворюється внаслідок накладання на його o-оксіацетанілідний спектр смуги з $\lambda_{\text{макс.}}$ 292 мк, як у n-похідних бензолу з протилежно спрямовуючими функціональними групами (рис. 1, криві 6, 9, 10).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

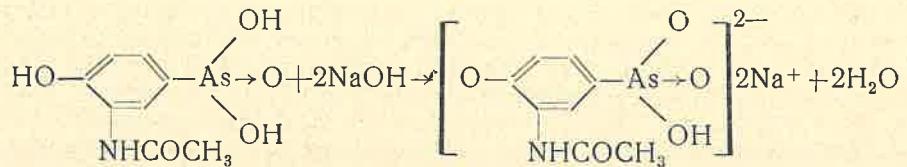
Обговорення експериментальних даних дослідження електронних спектрів осарсолу, виконаних нами, добре пов'язується при порівнянні його спектрів зі спектрами дизаміщених бензолу (N-ацетил-o-амінофенолу і n-оксифеніларсенатної кислоти). Тут виправдовується те загальне положення, що було висунуте М. А. Валяшком (4) і підтверджено В. І. Даниловою (6), що, знаючи загальні закономірності спектрів моно- і дизаміщених бензолу з різною та однаковою полярністю груп, можна не тільки вірно розшифрувати складні взаємовідношення, що мають місце між функціональними групами у полізаміщених бензолу, а навіть передбачати кількість смуг і їх положення. В даному разі положення смуг в осарсолі та їх кількість визначатиметься взаємодією функціональних груп, а інтенсивність — ефектом спряження. Розглядаючи осарсол як похідний бензолу з одним електроноакцепторним та двома електронодонорними замісниками в положенні 1, 3, 4, ми прийшли до висновку, що виникнення в спектрі осарсолу двох смуг з $\lambda_{\text{макс.}}$ 285 і 240 мк може правити доказом електронних переходів, вказаних у формулі III.



При цьому арсенатна група не бере участі в спряженні з оксигрупою, що зазначено у формулі III пунктиром. Проте в електронних переходах (IV, V) взаємодія йде між арсенатною й оксигрупою через π -електронну систему бензольного кільця, а тоді ацетиламіногрупа не братиме участі в спряженні з оксигрупою. Підтвердженням про наявність вказаного ефекту є виявлення в спектрі осарсолу трьох смуг з $\lambda_{\text{макс.}}$ 275—265*, 255, 235 мк. Такі ж смуги є в спектрі n-похідних бензолу з протилежно та однаково спрямовуючими функціональними групами, тобто вони виявляються в тих парапохідних бензолу, в яких один із замісників має донорно-акцепторні властивості (10). Для порівняння нами наведена крива вбирання n-оксифеніларсенату натрію. В помірно- та сильнокислих середовищах солеутворення не йде за ацетиламіногрупою, але при цьому помітно збільшується інтенсивність смуг вбирання осарсолу. Якби в сірчаній кислоті проходило солеутворення за ацетиламіногрупою, то повинен був би виникнути спектр

* Взяте середнє значення на вигині кривої.

вбираєння, як у *n*-похідних бензолу, з двома протилежно спрямовуючими функціональними групами. В дійсності ж в спектрі осарсолу виявлено смуги, як в *o*-оксиацетаніліду в концентрованій сірчаній кислоті, та одна смуга, що може відповідати смузі *n*-похідних бензолу з двома протилежно спрямовуючими замісниками. Це може підтверджувати за доказ, що електронні переходи, вказані у формулі V, не існують внаслідок збільшення впливу оксигрупи на бензольне кільце. Мабуть, через це арсенатна група осарсолу в концентрованій сірчаній кислоті втрачає здатність до віддачі електронів. Неспроможність осарсолу до утворення амонієвої солі пояснюється не лише ацетилуванням аміногруп, як в ряду анілін — ацетанілід, але також спряженням з оксигрупою. Посиленням впливу ONa -групи на бензольне кільце у порівнянні з оксигрупою можна пояснити втрату здатності до віддачі електронів арсенатною групою осарсолу в лужному середовищі. Кислі властивості фенольного гідроксилу осарсолу збільшуються, мабуть, внаслідок спряження його як з ацетиламіногрупою, так і з арсенатною групою (формули III, IV). Через це сіль утворюється, можливо, спочатку за фенольним гідроксилом, а потім — за арсенатною групою. Такі висновки погоджуються з літературними даними про те, що на реакцію нейтралізації при кількісному визначенні осарсолу витрачається два еквіваленти лугу при індикаторі фенолфталеїні.



Визначаючи хімічну будову осарсолу, ми звернули увагу на те, що одна з функціональних груп його, а саме арсенатна, має донорно-акцепторні властивості. Ці властивості здобуваються або втрачаються молекулою осарсолу в залежності від характеру взаємодії інших двох функціональних груп, що впливають посередньо або безпосередньо на арсенатну групу, а також від природи розчинників і середовища. Таким чином, підтверджується основне положення про те, що всяка зміна у хімічній будові речовини (осарсолу) викликає зміну її фізико-хімічних і біологічних властивостей.

В И С Н О В К И

1. Вивчено спектри вбираєння 3-ацетиламідо-4-оксифеніларсенатної кислоти (осарсолу) в етанолі, воді, в кислих лужних середовищах і показано, що спектри вбираєння обумовлені $\pi \rightarrow \pi^*$ -електронними переходами в бензольному кільці з включенням *n*-електронів азоту, ацетиламіногрупи або ж кисню оксигрупи.

2. Кількість смуг та їх інтенсивність відповідають смугам електронного переносу між електронно-донорними (OH , NHCOCH_3) групами, а також між електронно-акцепторною ($\text{ASO}(\text{OH})_2$) й електронно-донорною (OH) групами, як у відповідних дизаміщених бензолу, тобто напрямок електронного переносу співпадає з ефектом спряження.

3. Знайдено, що арсенатна група осарсолу має донорно-акцепторні властивості, але під впливом лужності або сильної кислотності середовища цей взаємозв'язок порушується і втрачаються її електронно-донорні властивості.

4. Зниження основних властивостей ацетиламіногрупи і збільшення кислотних властивостей фенольного гідроксилу зв'язані не лише з вищезгаданою взаємодією функціональних груп, але і з електронними переходами в самій ацетиламіногрупі осарсолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алиев А. М., Аптечное дело, 1957, № 6, 54.—2. Беркенгейм Л. И., Химия и технология синтетических лекарственных веществ, М., ОНТИ, 1933, 235.—3. Близнюков В. И., Солонська Н. Т., Фармацевтический журнал, 1965, № 3, 9.—4. Валяшко Н. А., ЖРФХО, 1926, 58, 787.—5. Ворошин Е. М., Власов В. Г., ЖОХ, 1960, 30, 3007.—6. Данилова В. И., Известия высших учебных заведений, «Физика», 1962, № 5, 119.—7. Луцкий А. Е., Гольберкова А. С., Бугай П. М., ЖОХ, 1963, 33, 1624.—8. Машковский М. Д., Лекарственные средства, Изд. пятое, Киншинев, 1962, 516.—9. Солонська Н. Т., Сокіл Л. С., Фармацевтический журнал, 1960, № 1, 13.—10. Солонська Н. Т., Близнюков В. И., там же, 1969, № 1, 15.—11. Фармацевтические препараты, Справочник ОНТИ, 1934, 307.
12. Pestemer M., Flaschka H., Monatsh. chem., 1938, 71, 325.

Надійшла 13.IV 1967 р.

STRUCTURE AND BACTERICIDAL ACTIVITY OF OSARSOL

V. I. BLIZNIUKOV, N. G. KASIANENKO and L. S. SOKOL
Kharkov Scientific-Research Chemico-Pharmaceutical Institute

SUMMARY

UV-spectral analysis of 3-acetyl-amido-4-hydroxyphenylarsenic acid (osarsol) indicates that the absorption spectra are determined by $\pi \rightarrow \pi^*$ electron transitions in the benzene ring with inclusion of sodium *p*-electrons of the acetylaminogroup or oxygen of the oxygroup. They correspond to the bands of electron transition between the electron-donor ($\text{OH}, \text{NHCOCH}_3$) and between electron-acceptor ($\text{AsO}(\text{OH})_2$) and electron donor (OH) groups as in corresponding benzene disubstitutes, i. e. the direction of electron transfer coincides with the conjugation effect.

The arsenate group of osarsol was found to possess donor-acceptor properties but under the influence of strong acidity of the medium this correlation is disturbed and the electron-donor properties are lost.

Thus it is confirmed that any change in the chemical structure of the substance (osarsol) results in changes of its physico-chemical and biological properties.

УДК 615.778.5-012

ДОСЛІДЖЕННЯ В РЯДУ *n*-ОКСИЗАМІЩЕНИХ БЕНЗОЛЬНОГО РЯДУ

Ч. С. ФРАНКІВСЬКИЙ, Е. З. КАЦНЕЛЬСОН, В. П. ЯМЩІКОВ
Ленінградський хіміко-фармацевтичний інститут

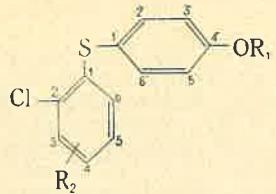
ПОВІДОМЛЕННЯ IV

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ І ХІМІЧНА БУДОВА ДЕЯКИХ ЗАМІЩЕНИХ *n*-ОКСИДИФЕНІЛСУЛЬФІДУ

Дане повідомлення, присвячене вивченю похідних *n*-оксидифенілсульфіду, є продовженням наших досліджень (1, 2) залежності протигрибової активності від хімічної будови.

Серед біологічно активних речовин сіркувмісні сполуки займають значне місце як засоби захисту рослин, а також як лікарські речовини. Деякі з них знаходять практичне застосування, наприклад, 4-хлорfenіл 4-хлорбензилсульфід (8) і 2,2-біс (4-хлорfenілмеркато-пропан) (4) в сільському господарстві як окарцицидні засоби (8), біс (5-хлор-2-оксифеніл)-сульфід (5) як фунгіцид, а біс (3,5-дихлор-2-оксифеніл)-сульфід (6) як антисептичний та антибактеріальний засіб.

В цьому повідомленні викладаються результати синтезу та вивчення протигрибової активності 4 і 5 заміщених 2-хлор-4'-оксифенілсульфіду *in vitro* проти дерматофітів.



де $R_2 = H, NO_2, NH_2, NHCOCH_3, Cl, Br, I; R_1 = CH_3, CH_3CO$

Синтез більшості вказаних сполук описаний в попередньому повідомленні (3). Бром- та йодпохідні були одержані з відповідних амінотіолів за реацією Занд — Мейера (див. експериметальну частину). Визначення біологічної активності одержаних сполук проводили за допомогою методу серійних розведень. Готовувались суспензії грибів у фізіологічному розчині відповідно до бактеріального стандарту з наявністю 500 мк мікробних тіл в 1 мл і засівали по 0,1 мл в кожну пробірку, яка містила 1 мл раніше приготовленого розчину однієї з одержаних сполук.

Результати, що визначали через 48 год інкубації при температурі 24°, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Результати вивчення протигрибкової активності деяких похідних 2-хлор-4'-оксидифенілсульфіду

Тест культури												
R_1	R_2	Micrococcus	Epid. rubrum	Tr. crateriforme	Microsporidium lanosum	Epid. Kaufman wolf	Epid. unguinale	Trich. gypseum	Trich. violaceum	Achorion Schonlein	Micr. ferrugineum	
H	H	не активний	40	40	40	40	40	40	не активний 80	не активний	не активний	
H	4-NO ₂	320	320	320	320	320	320	320	320	320	320	
H	4-NH ₂	—	20	20	20	20	10	40	—	—	10	
H	5-NH ₂	20	10	10	10	20	20	20	10	—	—	
H	4-Cl	320	640	640	640	320	640	320	640	—	640	
H	5-Cl	320	320	320	320	320	640	320	640	—	320	
H	4-Br	160	320	160	320	320	320	160	160	160	160	
H	5-Br	160	160	160	320	320	320	320	160	160	160	
H	4-I	80	160	80	80	80	160	160	80	80	80	
H	5-I	40	80	40	40	40	40	—	40	40	40	
CH ₃ CO	5-NO ₂	10	—	—	—	10	—	10	—	—	—	

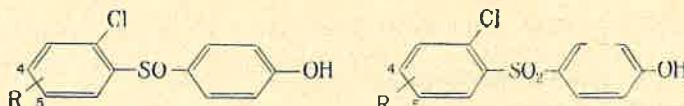
Припустка. Цифри являють зворотні величини титрів препаратів, зменшені в 1000 разів.

Всі метокси- та о-ацетильні похідні дифенілсульфіду (2-хлор-4-нітро- і 2-хлор-5-нітро-4'-ацетоксидифенілсульфід, 2-хлор-4-аміно-4'-метоксидифенілсульфід) біологічно інертні. Порівняння біологічної активності 2-хлор-4-нітро-4'-оксидифенілсульфіду з його метоксипохідним переконливо показує, що наявність гідроксильної групи обов'язкова для проявлення протигрибкової активності. Як правило, донорні замісники в 4-положенні зменшують протигрибкову активність, а акцепторні — збільшують її.

Наявність як донорних, так і акцепторних замісників у 5 положенні (нітро, аміно) приводить до цілковитої втрати біологічної активності. Така ж картина спостерігалась і в ряду *n*-окси-азобарвників (2).

Введення галогену в 4 або 5 положення бензольного кільця значно збільшує біологічну активність.

Нами були також випробувані деякі похідні 4-оксидифенілсульфоксиду сульфону:



$R = H, NO_2, NHCOCH_3, Cl, Br, I$

Порівняння протигрибкової активності похідних дифенілсульфоксиду та дифенілсульфону показує, що сульфідне угруповання сприяє біологічній активності, а сульфоксидне та сульфонове приводять до повної втрати її. Така ж закономірність спостерігалась іншими авторами (9) при дослідженні інсектицидної дії інших сполук схожого ряду.

У цій статті ми не торкаємося питання хімічної будови і механізму біологічної дії синтезованих нами сполук, бо для цього треба мати значно більше як синтетичних, так і фізико-хімічних даних.

Одержані висновки свідчать про те, що в ряду похідних 2-хлор-4'-оксидифенілсульфіду наявність гідроксильної групи обов'язкова для проявлення біологічної активності. Крім того, значно впливають на біологічну активність характер і положення замісника в другому фенольному кільці.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2-Хлор-4-бром-4'-оксидифенілсульфід. 1,5 г 2-хлор-4-аміно-4'-оксидифенілсульфіду розчиняли в 30 мл льодяної оцтової та 10 мл бромистовидневої кислот (пит. вага 1,4). Суміш охолоджували до $-2 - 3^\circ$ та діазотували натрію нітратом (0,3 г натрію нітрату в 2 мл води).

Діазорозчин додавали краплями при розмішуванні до суміші, що містить 1,5 г міді броміду (1), 30 мл бромистовидневої кислоти та 30 мл хлороформу. Після тригодинного розмішування при кімнатній температурі суміш нагрівали протягом години на водяномуogrівнику, охолоджували, розводили водою, після чого хлороформовий шар відокремлювали і сушили хлоридом кальцію. Розчинник відганяли, залишок кристалізували з бензину. Вихід 1 г (53,5% від теоретичного, табл. 2).

Таблиця 2

Результати аналізу похідних 2-хлор-4'-оксидифенілсульфіду

Сполука	Т. топл. в гра- дусах	Розчинник	Знайдено		Емпірична формула	Вираховано	
2-хлор-4-бром-4'-окси- дифенілсульфід . . .	94—95	бензин	C 45,37 45,07	S 9,92 10,00	$C_{12}H_8BrClOS$	C 45,70	S 10,11
2-хлор-5-бром-4'-окси- дифенілсульфід . . .	115	»	—	S 9,87 9,61	$C_{12}H_8BrClOS$	—	S 10,11
2-хлор-4-йод-4'-окси- дифенілсульфід . . .	112	»	I 34,60 34,27	S 8,73 8,25	$C_{12}H_8ClJOS$	I 34,99	S 8,84
2-хлор-5-йод-4'-окси- дифенілсульфід . . .	115	»	I 34,82	S 8,78 8,67	$C_{12}H_8ClJOS$	I 34,99	S 8,84
2-хлор-4-аміно-4'-ме- токсидифенілсуль- фід	102— 104	бензол бензин	Cl 13,25 13,03	N 5,57 5,35	$C_{13}H_{12}ClNOS$	Cl 13,37	N 5,27
2-хлор-5-нітро-4'-аце- токсидифенілсуль- фід	124— 125	розведе- на оцто- ва кис- лота	Cl 11,08 N 4,22 4,36	S 9,60	$C_{14}H_{10}NCIO_4S$	Cl 10,95 N 4,33	S 9,85
2-хлор-4-нітро-4'-аце- токсидифенілсуль- фід	126— 127	»	N 4,38 4,34	S 9,89 9,80	$C_{14}H_{10}NCIO_4S$	N 4,33	S 9,85

2-Хлор-5-бром-4'-оксидифенілсульфід було одержано за описаним вище методом з 2-хлор-5-аміно-4'-оксидифенілсульфіду. З 2 г 2-хлор-5-аміно-4'-оксидифенілсульфіду одержано 1,2 г продукту (58% від теоретичного).

2-Хлор-4-йод-4'-оксидифенілсульфід. 2 г 2-хлор-4-аміно-4'-оксидифенілсульфіду нагрівали протягом 30 хв в 10 мл концентрованої хлористоводневої кислоти та 10 мл води. Після охолодження до -1° суміш діазотували натрієм нітратом (0,55 г в 1 мл води). Діазосполуку додавали при розмішуванні й охолодженні льодом до суміші, що складалася з 1,46 г калію йодиду, 5 мл води та 50 мл хлороформу. Після тригодинного розмішування при 0° суміш витримували при кімнатній температурі і нагрівали на водяному огрівнику протягом години. Одержаній розчин охолоджували, розводили водою, після чого відокремлювали хлороформовий шар і сушили хлоридом кальцію. Хлороформ відганяли, залишок очищали хроматографуванням на колонці з окисом алюмінію з наступною кристалізацією з бензину. Вихід 0,8 г (28% від теоретичного).

2-Хлор-5-йод-4'-оксидифенілсульфід було одержано аналогічно 2-хлор-5-аміно-4'-оксидифенілсульфіду з вихідом 55%.

2-Хлор-4-аміно-4'-метоксидифенілсульфід одержували каталітичним гідруванням 2-хлор-4-нітро-4'-метоксидифенілсульфіду. 2,63 г останнього в 40 мл діоксану гідрувалися в присутності 0,5 г нікелю Ренея. Після закінчення відновлення каталізатор відфільтровували, розчин упарювали під вакуумом водоструминного насосу, осад відокремлювали. Вихід 1,9 г (82% від теоретичного).

2-Хлор-5-нітро-4'-ацетоксидифенілсульфід одержали з 2-хлор-5-нітро-4'-оксидифенілсульфіду з вихідом 85% ацетилуванням оцтовим ангідридом в середовищі бензолу у присутності безводного натрію ацетату.

2-Хлор-4-нітро-4'-ацетоксидифенілсульфід було одержано аналогічно описаному вище методу з вихідом 65%.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено біологічну активність деяких похідних *n*-оксидифенілсульфіду.

Показано, що сульфідна група сприяє протигрибковій активності, в той час як аналогічні похідні *n*-оксидифенілсульфоксиду та сульфону не проявляють протигрибкової активності.

2. Встановлено, що в ряду похідних 2-хлор-4'-оксидифенілсульфіду введення донорних замісників в 4- положення бензольного кільця зменшує, а акцепторних — збільшує протигрибкову активність.

3. В ряду сполук, які містять в собі хлор, бром, йод, біологічна активність зменшується від хлору до йоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фельдман И. Х., Франковский Ч. С., Труды Ленинградского хим. фармнститута, 1965, 18, 171.—2. Франковский Ч. С., Меламед Н. В., Ямщикова В. П., Труды Ленинградского хим. фармнститута, 1967, 190.—3. Франковский Ч. С., Кацнельсон Е. З., Журнал органической химии, 1968, 4, № 3.
4. Jelinek A. S., VS 2580550, 1952, Chem. Abstr., 1952, 46, 9600.—5. Hoggfall J. G., Phytopatology, 1950, 40, 13.—6. Hegbst H., Forschritte der Arzneimittelforschung Progress in Drug Research Progress des vecherches pharmaceutiques, 1962, 4, 45.—7. Pergow W., Arzneimittelforschung, 1960, 10, 12, 1020.—8. Gracham H., Chemistry and Industry, 1953, 72, 1206.—9. Prey V., Вегап F., Sutschik E., Österreichische Chemie Zeitung, 1962, 63, 150.

Надійшла 11.VII 1967 р.

A STUDY OF *p*-OXYSUBSTITUTED DERIVATIVES OF BENZENE SERIES

Ch. S. FRANKOVSKY, E. Z. KATSNELSON and V. P. YAMSHCHIKOV

Leningrad Chemico-Pharmaceutical Institute

Communication IV

Biological activity and chemical structure of some *p*-oxydiphenylsulfide substitutes

SUMMARY

The antifungal activity of 4- and 5-substituted derivatives of 2-chloro-4'-oxydiphenylsulfide against dermatophites was studied in vitro.

The introduction of donor substituents in position 4 of the benzene ring reduces the antifungal activity, whereas acceptor substituents in this position resulted in an increase of this activity. The presence of both donor and acceptor substituents in position 5 led to complete loss of biological activity. Introduction of 1 halogen atom in position 4- and 5-further increases the biological activity.

The composition of antifungal activity of diphenylsulfide derivatives and similar diphenylsulphoxide and diphenylsulphone derivatives has shown that sulphide group favours biological activity and sulphoxide and sulphone groups lead to the complete loss of biological activity.

УДК 615.778.25-011

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИННОСТІ СУЛЬФАНІЛАМІДНИХ СПОЛУК У ВОДНО-ЕТАНОЛЬНИХ СУМІШАХ

A. I. ШКАДОВА

Львівський медичний інститут

Мала розчинність сульфаніламідних сполук (САС) у воді робить їх непридатними для парентерального введення, утруднює фармакологічне дослідження. Для одержання розчинних форм цих сполук, звичайно, приготовляють їх натрієві солі. М. А. Портнов і співавтори (8), а також Н. М. Лихольто (7) показали, що розчинність різних САС значно зростає в кислому або лужному середовищі. Її можна збільшувати, використовуючи неорганічні солі (2). Проте такий метод гідрофілізації молекул САС має істотні недоліки: натрієві солі підлягають гідролізу, внаслідок чого їх розчини мають сильно лужне середовище, а це викликає цілий ряд небажаних явищ, зокрема, подразнення тканини, несумісність їх з слабокислими сполуками та інше. Внаслідок цього виникає інтерес дослідження інших методів переведення в розчин більших кількостей сульфаніламідних сполук.

Н. В. Сапожникова та І. Я. Постковський (9) вивчали розчинність деяких сульфаніламідних сполук та їх ацильних похідних у воді, в етиловому спирті та водно-етилових сумішах при температурах 37 і 75°.

Продовжуючи досліджувати розчинність лікарських сполук в змішаних розчинниках (3, 4), ми визначили вміст сульфаніламіду, сульфацілу, норсульфазолу, сульфадимезину, а також сульфанілової кислоти в водно-етанольних сумішах різного складу при температурі $20 \pm 0,1^\circ$. Для досліджень ми використали сульфаніламідні препарати, які відповідають вимогам ДФ IX. Сульфаціл-основа одержана нами з сульфаціл-натрію шляхом додавання до розчину останнього еквівалентної кількості 0,1 н. розчину хлористоводневої кислоти. Одержані осад промивали водою і висушували. Сульфанілову кислоту очищали перекристалізацією з води. Водно-етанольні суміші готували на абсолютному спирті і дистильованій воді. Вагову концентрацію етанолу вираховували по густині (1). Насичення водно-етанольних сумішей сульфаніламідними препаратами провадили у водяному термостаті при $20 \pm 0,1^\circ$ (5).

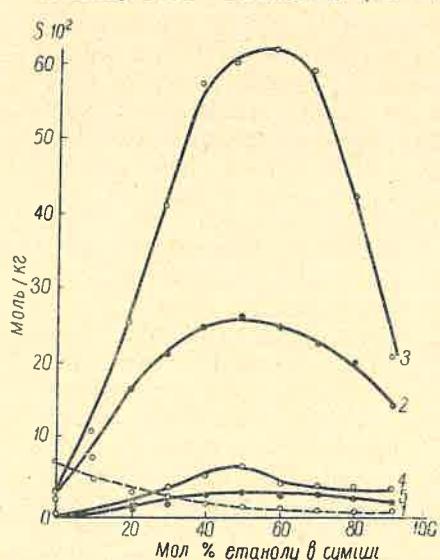
Попередні контрольні дослідження кількісного визначення сульфанілової кислоти, норсульфазолу та сульфацилу у водно-етанольних сумішах різного складу показали можливість використання алкаліметричного методу; визначення сульфаніламіду провадили броматометричним методом, а сульфадимезину — методом діазотування (10).

Розчинність сульфанілової кислоти і сульфаніламідних сполук у водно-етанольних сумішах при 20°

№ п.п	Концентрація етанолу		$S \text{ моль/кг} \cdot 10^3$				
	мол. %	ваг. %	сульфанілової кислоти	сульфаніламіду	сульфацилу	норсульфазолу	сульфадимезину
1	0	0	7,25	3,06	3,02	0,15	0,33
2	10	22,14	4,93	7,54	11,12	0,76	0,48
3	20	39,01	3,69	17,15	26,38	1,66	1,07
4	30	52,31	2,46	21,67	41,59	4,46	2,18
5	40	63,04	1,58	25,25	58,60	5,53	2,85
6	50	71,90	1,09	26,89	59,98	5,60	3,12
7	60	79,33	0,64	25,09	62,18	5,23	3,07
8	70	85,65	0,33	23,01	60,03	4,71	2,96
9	80	91,10	0,20	20,77	42,80	3,33	2,38
10	90	95,83	0,10	14,50	21,21	1,72	0,98

Результати визначення (табл. та рис.) показують, що склад водно-етанольних сумішей впливає на розчинність досліджуваних нами сполук. Для сульфанілової кислоти спостерігається рівномірне зменшення розчинності при збільшенні концентрації етанолу в суміші, що зумовлюється наявністю в її молекулі сульфо-групи, яка легко сольватується молекулами води, а не спирту.

Для всіх сульфаніламідних препаратів розчинність в бінарних системах значно вища, ніж в індивідуальних розчинниках — воді (S_1^0) й етанолі (S_2^0) і досягає максимального значення при концентрації етанолу в 50—60 мол. % (71—79 ваг. %) в суміші.



Розчинність у водно-етанольних сумішах:

1 — сульфанілової кислоти, 2 — сульфаніламіду, 3 — сульфацилу, 4 — норсульфазолу, 5 — сульфадимезину.

Згідно з одержаними даними максимальна розчинність (S_{12}^0) сульфаніламіду і сульфадимезину перевищує розчинність їх у воді в 8,8—9,5 раза, а для сульфацилу і норсульфазолу в 20—37 раз. Максимальна розчинність усіх САС у вказаних сумішах в 2—3 рази більша, ніж в чистому етанолі.

Наведені дані показують, що введення групи NH_2 в сульфогрупу (тобто переход від сульфанілової кислоти до сульфаніламіду) різко змінює розчинність як в етанолі, так і у водно-етанольних сумішах, що, мабуть, зв'язано з посиленням кооперативної сольватації (6), в якій зростає роль етанолу. Аналогічна дія спостерігається при ацетилуванні молекули сульфаніламіду (9). Зростання сольватації окремих груп в молекулах САС при збільшенні концентрації спирту не є єдиною причиною, від якої залежить поява максимумів на кривій $S = f(c)$. Треба взяти до уваги і взаємодію ком-

понентів біпарної суміші один з одним, в результаті чого можуть утворитися змінені структури; не виключається можливість появи «вільних» молекул, що може допомагати взаємодії розчиненої речовини з тим або іншим компонентом суміші з утворенням сольватів, які мають підвищена або понижена розчинність. Які з перелічених явищ мають переважаюче значення в даному випадку, відповісти поки що не вдається.

В И С Н О В К И

1. Вивчена розчинність сульфанилової кислоти, сульфаниламіду, сульфацилу, норсульфазолу і сульфадимезину у водно-етанольних сумішах з різним співвідношенням компонентів.
2. Встановлено, що для сульфанилової кислоти розчинність безперечно зменшується з підвищеннем концентрації етанолу в сумішах.
3. Знайдено, що для сульфаниламіду, норсульфазолу і сульфадимезину максимальна розчинність спостерігається при 50 мол.% етанолу в суміші, а для сульфацилу — при 60 мол.%.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Государственная фармакопея СССР, IX изд., М., Медгиз, 1961.—2. Гусяков В. П., Лихолет Н. М., Мед. пром. СССР, 1963, № 6, 28.—3. Гусяков В. П., Миськів Г. М., Фармацевтичний журнал, 1966, № 1, 28.—4. Гусяков В. П., Шкарова А. І., там же, 1968, № 1, 11.—5. Гусяков В. П., Бражникова О. П., там же, 1959, № 2, 24.—6. Гринберг А. А., Землякова Е. П., ЖОХ, 1948, № 8, 1416.—7. Лихолет Н. М., Фармацевтичний журнал, 1966, № 5, 44.—8. Портнов М. А., Засосов В. А., Веселитская Т. А., Михалев В. А., Мед. пром. СССР, 1964, № 2, 36; 1966, № 7, 41.—9. Сапожникова Н. В., Постовский И. Я., Журнал прикл. химии, 1944, № 7, 425.—10. Фиалков Я. А., Методы исследования лекарственных веществ, Медгиз, 1946.

Надійшла 10.VII 1967 р.

INVESTIGATION OF THE SOLUBILITY OF SULFANILAMIDE COMPOUNDS IN AQUEOUS-ETHANOL MIXTURES

A. I. SHKADOVA
Lvov Medical Institute

S U M M A R Y

Results are reported on the determination of solubility of sulfanilic acid, streptocide, sulfacyl, norsulfazole and sulfadimezine in aqueous-ethanol mixtures with a different ratio of the components.

It was found that the solubility of sulfanilic acid continuously decreases with increase of ethanol concentration in the mixture. For sulfanilamide, norsulfazole and sulfadimezine maximum solubility is observed at 50 mol.% (71.9 weight%) of ethanol in the mixture and for sulfacyl — at 60 mol% (79.33 weight%).

С А Й О Д И Н

Застосовується препарат в тих випадках, коли показано лікування йодом, особливо хворим, що страждають на атеросклероз, нейросифіліс, сухий бронхіт.

Призначають сайодин всередину по 0,5 г 1—3 рази на день після їжі.

Курс лікування 2—3 тижні. Повторюють його після двотижневої перерви.

Випускається препарат в таблетках по 0,5 г.

**ЗАСТОСУВАННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ
ДЛЯ АНАЛІЗУ ПОХІДНИХ ПУРИНУ В ПРЕПАРАТАХ
ТА ЛІКАРСЬКИХ СУМІШАХ**

Л. О. КИРИЧЕНКО
Київський інститут удосконалення лікарів

ПОВІДОМЛЕННЯ III

**СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ СУМІШЕЙ
З ТЕОБРОМІНОМ**

У попередніх статтях описані методики спектрофотометричного визначення алкалоїдів групи пурину у водних розчинах (4) та їх суміші з деякими лікарськими препаратами (5).

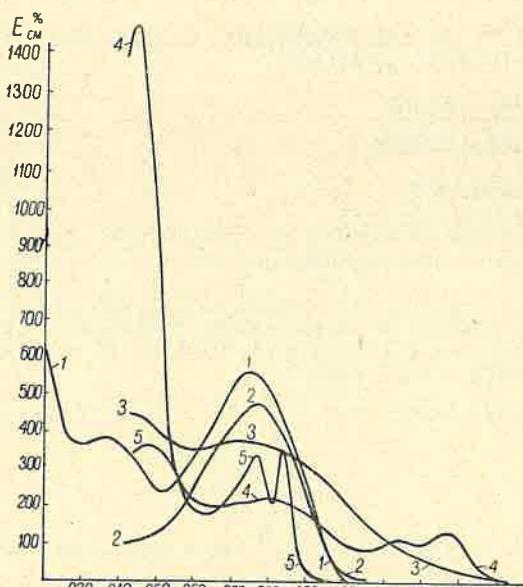
Метою даної роботи є розробка аналізу п'яти лікарських сумішей з теобромуном, зокрема теобромуну з кофеїном, папаверину гідрохлоридом, дібазолом або амідопірином.

Згідно з даними літератури зазначені препарати вибрають УФ-світло в максимумах поглинання теобромуну (табл. 1), а тому розроблена нами методика спектрофотометричного аналізу вказаних сумішей полягала у відділенні теобромуну від інших компонентів суміші. Для цього теобромун за допомогою гідроокису натрію переводили в натрієву сіль, практично нерозчинну в хлороформі і легко розчинну у воді, а інші компоненти суміші з лужного середовища вилучають хлороформом у вигляді основи.

Щоб спростити методику аналізу й уникнути необхідності відганяти хлороформ, ми розробили спектрофотометричне визначення основ папаверину, дібазолу, а також кофеїну й амідопірину в хлороформових розчинах. В літературі ми не знайшли даних про максимуми поглинання хлороформових розчинів амідопірину та основ папаверину і дібазолу, у зв'язку з чим були проведені досліди по вивченю спектрів поглинання цих препаратів у хлороформі. Одночасно вивчалась поведінка водно-лужних розчинів теобромуну в УФ-світлі.

Для дослідів було одержано основи дібазолу і папаверину з водних розчинів гідрохлоридів дібазолу і папаверину шляхом додавання надлишку 10% розчину аміаку. Виділені основи промивали водою до відсутності іона хлору в промивних водах і висушували до постійної ваги при 100—105°. Одержані основи папаверину мала температуру топлення 145—148° (11), а основа дібазолу — 184—187° *.

Спектри вирання хлороформових розчинів виділених нами основ дібазолу і папаверину, а також кофеїну й амідопірину та водно-лужного розчину теобромуну наведені на рис. 1.



Спектри вирання:

1 — теобромуну в 0,1 н. розчині натрію гідроокису,
2 — кофеїну в хлороформі, 3 — амідопірину в хлороформі, 4 — основи папаверину в хлороформі, 5 — основи дібазолу в хлороформі.

* Еспериментальні дані після виділення основи з кількох серій дібазолу.

Таблиця 1

Максимуми поглинань амідопірину, дібазолу, кофеїну, папаверину гідрохлориду і теоброміну

Назва препарату	Розчинник	$\lambda_{\text{макс.}}$ (ммк)	Література
Амідопірин	0,1 н. і 1 н. розчин сульфатної кислоти	255	7, 8
Дібазол	Буферний розчин (рН 6,2)	243,5; 270; 275	1, 2
	0,001 н. або 0,1 н. розчин соляної (сульфатної) кислоти	269—270, 276	2, 3
	Спирт 96°	243; 273; 280	9
Кофеїн	Дистильована вода		
	0,1 н. розчин соляної (сульфатної) кислоти; розведений луг; 0,01 н. розчин аміаку; спирт 95°	272—273	4, 7 13, 14
	Хлороформ	276—276,5	16
Папаверину гідрохлорид	Дистильована вода	285, 310	3
	0,001 н. розчин соляної кислоти	243,5, 282, 310	1, 2
	Буферний розчин (рН 6,2)		1, 2
	Буферний розчин (рН 3,2)	251	12, 13
Теобромін	Розведена соляна кислота	238, 280, 315, 325	9
	Спирт 95°		
	Дистильована вода	272—273	4, 15
	0,1 н. розчин соляної кислоти	275	2, 13, 14
Розведений розчин гідроокису натрію		240, 273	15
	0,1 н. розчин аміаку	276,5	16
Хлороформово-бутанольний розчин			

При порівнянні одержаних спектрів (рис.) з даними літератури (табл. 1) видно, що максимуми поглинань хлороформових розчинів кофеїну й амідопірину по відношенню до їх водних розчинів батохромно зміщені: перший на 3—4 ммк, другий — на 17—20 ммк.

Спектри поглинання хлороформового розчину дібазолу так само, як і його спиртового розчину та водного розчину при рН 6,2, мають три максимуми поглинання, а в 0,001 н. і 0,1 н. розчинах соляної і сульфатної кислот максимум поглинання в короткохвильовій частині спектра (λ 243—246 ммк) відсутній.

Спектри поглинання водних розчинів папаверину гідрохлориду і його розчинів в 0,001 н. розчині соляної кислоти мають два максимуми поглинання (λ 285 і 310 ммк); в спиртових і хлороформових розчинах виявляється, крім того, ще два максимуми — один в короткохвильовій області (λ 238 і 243 ммк), другий — в довгохвильовій області спектра (λ 325 і 328 ммк відповідно).

Теобромін в 0,1 н. розчині гідроокису натрію в порівнянні з його водними розчинаами має в короткохвильовій частині спектра додатковий максимум при 235—236 ммк, а максимум поглинання в довгохвильовій частині (λ 272 ммк) батохромно зміщений на 2 ммк. Щоб довести підлягання цих розчинів закону Бугера — Ламберта — Бера, були виготовлені розчини різних концентрацій теоброміну в 0,1 н. розчині гідроокису натрію, а також хлороформові розчини кофеїну, амідопірину, основ папаверину та дібазолу і визначені оптичні густини при довжинах хвиль, що відповідають максимумам поглинань кожного препарату * (табл. 2).

* Для дослідів використовували теобромін, кофеїн і амідопірин, що відповідали вимогам ДФ IX, і спеціально виділені нами основи папаверину і дібазолу.

Таблиця 2

Величини питомих показників вирання амідопірину, кофеїну, теоброму, основ папаверину та дібазолу

Назва препарату	Розчинник	$\lambda_{\text{макс.}}$ (ммк)	Межі концентрацій γ/мл	$E_{1\text{cm}}^{1\%} \pm I^*$ 0,95	Відносна помилка в %
Амідопірин	Хлороформ	273	4—24	368,5±6,0	1,63
Дібазолу основа .	»	276	8—24	322,4±2,8	0,87
»	»	283	8—24	339,6±2,2	0,65
Кофеїн	»	276	5—20	468,5±3,1	0,66
Папаверину основа	»	280	8—20	220,4±1,5	0,68
»	»	314	8—20	117,2±3,5	3,03
»	»	328	8—20	139,2±1,5	1,12
Теоброму	0,1 н. розчин гідроокису натрію	274	2—20	555,0±4,81	0,87

* Наведені значення $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ є середніми з 8 визначень.

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що хлороформові розчини кофеїну підлягають закону Бугера — Ламберта — Бера в межах концентрацій 5—20 γ/мл (λ 276 ммк), амідопірину — 4—24 γ/мл (λ 273 ммк), основи папаверину — 8—20 γ/мл (λ 280, 314, 328 ммк), основи дібазолу — 4—24 γ/мл (λ 276, 283 ммк), а лужні розчини теоброму — в межах 2—20 γ/мл (λ 274 ммк).

Одержані дані дали нам можливість вирахувати величини питомих показників поглинань вказаних препаратів, які були використані для кількісного визначення двокомпонентних лікарських сумішей.

На основі одержаних даних нами були розроблені методики кількісного визначення компонентів у таблетках та в порошках аптечного виготовлення нижченаведеного складу. Для цього спочатку були виготовлені експериментальні суміші з точним вмістом лікарських речовин.

Таблетки

1. Теоброму 0,25
Дібазолу 0,02
2. Теоброму 0,25
Папаверину гідрохлориду 0,02
3. Теоброму 0,25
Папаверину гідрохлориду 0,03
Платифіліну гідротартрату 0,003

Порошки

4. Теоброму 0,1
Кофеїну 0,05
5. Теоброму
Амідопірину по 0,25

Методика аналізу. Точну наважку лікарської суміші (блізько 0,15 г) вміщували в дільницу лійку, додавали 2 мл 1 н. розчину гідроокису натрію, ретельно перемішували й екстрагували хлороформом (3 рази по 10 мл). Хлороформовий розчин промивали 2 мл 0,1 н. розчину гідроокису натрію, які доливали до лужного розчину теоброму. Далі у водно-лужному розчині спектрофотометрично визначали теоброму, а у хлороформовому — кофеїн, амідопірин, основу папаверину або дібазолу.

Водно-лужні розчини теоброму переносили в мірну колбу на 100 мл, нагрівали на водяному огрівнику до видалення слідів хлороформу і після охолодження додавали 18 мл води та 0,1 н. розчин гідроокису натрію до одержання 100 мл (розчин А). Далі розчин А розводили 0,1 н. розчином гідроокису натрію до одержання 5—15 γ теоброму в 1 мл і вимірювали оптичну густину при 274 ммк. Вміст теоброму в грамах (x) вираховували за формулою (1):

$$x = \frac{D \cdot A \cdot W \cdot B}{E_{1c.m}^{\%} \cdot 100 \cdot V \cdot n}, \text{ де}$$

D — вимірювана оптична густинна розчину,
E 1% _{1 c.m.} — питомий показник поглинання,
n — наважка порошку, взята для аналізу, в *г*,
A — об'єм розчину *A*,
V — кількість розчину *A*, взята для розведення, в *мл*,
W — об'єм розведення,
B — вага одного порошку за прописом.

Для кількісного визначення дібазолу, папаверину, кофеїну або амідопірину в усіх досліджуваних сумішах хлороформовий розчин фільтрували через фільтр з безводним натрію сульфатом в мірну колбу на 50 мл і доводили хлороформом до мітки (розчин *A*₁). З розчину готували розведення з таким розрахунком, щоб в 1 мл містилось 5—15 μ кофеїну, 10—20 μ амідопірину, папаверину або дібазолу. Оптичну густину одержаних хлороформових розчинів визначали при λ_{\max} кожного препарату.

Вміст речовини, що визначали, в грамах розраховували за наведеною вище формулою (I).

При визначенні кількості папаверину гідрохлориду і дібазолу в досліджених порошках необхідно врахувати, що вміст основи папаверину в його солі становить 90,3%, а основи дібазолу — 85,1%.

Таблиця 3

Результати кількісного аналізу лікарських сумішей з теобромуном

Склад лікарської суміші	Інгредієнт, що визначається	λ_{\max} (ммк)	Знайдено в %*	Відносна помилка в %
Теобромун 0,25	теобромун	274	99,91 ± 1,76	1,76
Дібазолу 0,02	дібазол	276	100,20 ± 2,46	2,46
	»	276**	100,40 ± 2,40	2,39
Теобромун 0,25	теобромун	274	99,78 ± 0,45	0,45
Папаверину гідрохлориду 0,02	папаверину гідрохлорид	328	99,84 ± 2,49	2,50
	»	310**	100,73 ± 2,11	2,09
Теобромун 0,25	теобромун	274	99,72 ± 0,80	0,80
Папаверину гідрохлориду 0,03	папаверину гідрохлорид	328	101,15 ± 1,41	1,39
Платифіліну гідротартрату 0,003	»	310**	99,57 ± 1,70	1,77
Теобромун 0,1	теобромун	274	99,83 ± 0,77	0,77
Кофеїну 0,05	кофеїн	276	100,22 ± 1,70	1,70
Теобромун	теобромун	274	99,83 ± 1,25	1,25
Амідопірину по 0,25	амідопірин	273	99,57 ± 1,25	1,25

* Наведені результати є середніми з 5 визначень.

** Визначення препарату проводили в солянокислих розчинах.

Папаверину гідрохлорид і дібазол в таблетках можна також кількісно визначати після видалення хлороформу і розчинення залишку основи папаверину або дібазолу в 1 н. розчині соляної кислоти, використовуючи для розрахунків одержані нами раніше за нижченаведеною методикою величини питомих показників вирання підкислених розчинів гідрохлориду папаверину і дібазолу (3).

З одержаних після відділення лужного розчину теобромуну хлороформових розчинів відганяють хлороформ до залишку 2—3 мл, додають 1 мл 1 н. розчину соляної кислоти і сліди хлороформу видаляють

нагріванням на водяному огрівнику. Після охолодження солянокислі розчини розводять водою в мірній колбі до одержання 10—15 г препарату в 1 мл і вимірюють їх оптичну густину при відповідному $\lambda_{\text{макс}}$. Питомі показники вирання для солянокислих розчинів папаверину гідрохлориду — 211,1 (λ 310 мк), дібазолу — 448,6 (λ 276 мк) (3).

В лікарській суміші З в умовах кількісного визначення папаверину основа платифіліну не поглинає УФ-світла і не заважає кількісному визначення папаверину ні в хлороформовому, ні в солянокислому розчинах. Вміст платифіліну гідротартрату в суміші З визначають за методикою, розробленою А. А. Семеничевою (10).

Результати кількісного визначення штучних лікарських сумішей наведені в табл. 3.

Описані методики були використані і для аналізу таблеток, виготовлених за прописами 1, 2, 3. З цією метою до точної наважки розтертих таблеток (блізько 0,2 г) додавали 2 мл 1 н. розчину гідроокису натрію, перемішували і відділяли компоненти суміші від натрієвої солі теоброміну хлороформом. Далі аналіз провадили за методикою, описаною для порошків з тією лише різницею, що водно-лужний розчин теоброміну (розчин А) відфільтровували від баластних речовин таблеток.

Результати кількісного аналізу таблеток наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Результати кількісного аналізу таблеток з теоброміном

Склад таблеток	Середня вага таблетки в г	Наважка таблеткової маси в г	$\lambda_{\text{макс.}}$ в мк	Знайдено			Примітка
				оптична густина	г	за ТУ г	
Теоброміну 0,25 Дібазолу 0,02 (серія 866 заводського виготовлення)	0,304	0,2002	274	0,458	0,2507	0,2422	ТТУ-Ф 2415/58
			276	0,371	0,0205	0,0198	
		0,1997	274	0,885	0,2472		
			276	0,366	0,0203		
		0,1978	274	0,880	0,2437		
			276*	0,443	0,0202		
		0,1998	274	0,451	0,2473		
Теоброміну 0,25 Папаверину гідрохлориду 0,02 (серія 265 та 365 заводського виготовлення)	0,310	0,1958	274	0,870	0,2482	0,2418	МРТУ-42 № 952-62
			328	0,305	0,0192	0,0189	
		0,1988	274	0,440	0,2472		
			310*	0,265	0,0196		
		0,2008	274	0,445	0,2460		
			328	0,329	0,0201		
		0,1992	274	0,880	0,2452		
Теоброміну 0,25 Папаверину гідрохлориду 0,03 Платифіліну гідротартрату 0,003 (серія 30466 заводського виготовлення)	0,323	0,1992	274	0,420	0,2454	0,2433	МРТУ-42 № 3059-63
			328	0,223	0,0288	0,0273	
		0,1973	274	0,830	0,2448		
			328	0,222	0,0290		
		0,1990	274	0,419	0,2451		
			310*	0,378	0,0291		
		0,1995	274	0,422	0,2462		
			310*	0,382	0,0295		

* Визначення препарату проводили в солянокислих розчинах.

В И С Н О В КИ

1. Знято спектри поглинання і визначено питомі показники вирання хлороформових розчинів кофеїну, амідошірину та основ папаверину і дібазолу, а також водно-лужного розчину теоброміну.

2. Розроблені спектрофотометричні методики кількісного аналізу

трьох таблетованих та двох порошкових лікарських сумішей з теоброміном.

3. Показана можливість кількісного визначення кофеїну, амідопірину, папаверину і дібазолу безпосередньо в хлороформових розчинах.

4. Відносна помилка розроблених методик знаходиться в межах 0,45—1,76% для теоброміну, 1,98—2,46% — для дібазолу, 1,32—2,5% — для папаверину гідрохлориду, 1,70% — для кофеїну та 1,25% — для амідопірину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гуликова Т. Е., Автореферат канд. дисс., М., 1965.— 2. Гуликова Т. Е., Аптечное дело, 1966, 15, № 2, 43.— 3. Каган Ф. Е., Вайсман Г. А., Митченко Ф. А., Кириченко Л. О., Фармацевтичний журнал, 1964, № 5, 24, 1965, № 3, 14, № 5, 21.— 4. Кириченко Л. О., там же, 1966, № 4, 43.— 5. Кириченко Л. О., там же, 1968, № 2, 70.— 6. Кириченко Л. А., Тезисы докладов юбилейной конференции молодых ученых, КИУВ, Київ, 1967, 28.— 7. Некрасов В. И., Автореферат канд. дисс., М., 1966.— 8. Некрасов В. И., Тезисы докладов I Всесоюзного съезда фармацевтов, Пятигорск, 1967, 140.— 9. Піняжко Р. М., Фармацевтичний журнал, 1965, № 6, 13.— 10. Семенчева А. А., Аптечное дело, 1960, 9, № 1, 47.— 11. Государственная фармакопея СССР, IX изд., М., 1961.

12. Helggen P. F., Chadde F. E., Campbell D. J., J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 1957, 46, 11, 644.— 13. Machek G., Scientia pharmac., 1960, 28, 4, 252; 1961, 29, 2, 73.— 14. Machek G., Lorenz F., Scientia pharmac., 1962, 30, 1, 25.— 15. Miles J. W., Englis D. T., J. Am. Pharmac. Ass. Sci. Ed., 1954, 43, 10, 589.— 16. Schingler A. J., Carlton J. K., Analyt. Chem., 1959, 31, 10, 1679.

Надійшла 12.VI 1968 р.

EMPLOYMENT OF PHYSICO-CHEMICAL METHODS FOR ANALYSIS OF PURINE DERIVATIVES IN PREPARATION AND DRUGS

L. A. KIRICHENKO

Kiev Institute of Postgraduate Training of Physicians

Communication III

Spectrophotometric analysis of Drug Mixtures with Theobromine

SUMMARY

Techniques have been worked out for spectrophotometrical analysis of three tabletted and two powder drug mixtures containing theobromine in association with amidopyrine, dibasole, caffeine, papaverine hydrochloride. Considering that the above preparations absorb ultraviolet light at absorption maxima of purine alkaloids, analysis of these mixtures was made following preliminary separation of ingredients: theobromine was transferred into water soluble sodium salt by means of caustic soda and the concomitant components of the mixture were extracted from the alkaline solution by chloroform. Theobromine was assessed in a water-alkaline solution and the other mixture ingredients in a chloroform solution.

ВІТАМІН В₆ (піридоксин).

Застосовується препарат при різних захворюваннях: токсикозі вагітних жінок, постенцефалітному та інших видах паркінсонізму, хореї, пелагрі. Ефективний піридоксин при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, анеміях, коронарному атеросклерозі, захворюваннях периферичної нервової системи, променевій хворобі.

Призначають препарат всередину, внутрішньом'язово або підшкірно. Добова доза 0,05 г.

Курс лікування 1—2 місяці, залежно від ефективності.

Випускається піридоксин в порошку, таблетках по 0,002 і 0,005 г для дітей і по 0,01 г для дорослих та в ампулах по 1 мл 2,5% і 5% розчину.

КРИСТАЛООПТИЧНІ КОНСТАНТИ ТЕСТОСТЕРОНУ І ЙОГО ПОХІДНИХ

Ю. В. ОНИЩЕНКО
Львівський медичний інститут

Оптичні властивості кристалів є цінними діагностичними ознаками при вивченні природи речовини. Більшість природних і штучних сполук має достатньо повну кристалооптичну характеристику (2, 4). Оптичні константи багатьох кристалічних органічних речовин описані в літературі (8). Ці дані з успіхом застосовуються в найрізноманітніших областях природознавства: в хімії, фізиці, медицині (1, 3, 7). Що ж до оптичних властивостей фізіологічно активних речовин, що виробляються організмом людини і тварин (ферменти, гормони), то вони продовжують залишатися найменш вивченими.

В даній роботі пропонуються результати наших визначень кристалооптичних констант гормональних препаратів: тестостерону, тестостерону пропіонату, 17α -метилтестостерону, 17α -етилтестостерону і 17α -етинілтестостерону. Константи зазначених речовин в літературі не знайдені.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Нами були визначені такі кристалооптичні константи: кут погасання, знак видовження, осність, показники заломлення (n_p — мінімальний, n_m — середній, n_g — максимальний), величина двозаломлення ($n_g - n_p$), оптичний знак і кут оптичних осей ($2v$). Дослідження проводили на поляризаційному мікроскопі «МІН-8» і п'ятивісному столику Є. С. Федорова «ФС-5». Показники заломлення кристалів визначали за допомогою стандартного набору імерсійних рідин Львівського заводу «Реактив» з використанням монохроматичного світла ($\lambda = 289 \text{ мкм}$). Показники заломлення рідин контролювали на рефрактометрі «ІРФ-22». Кут $2v$ виміряли по двох виходах оптичних осей. Один з трьох показників заломлення тестостерону пропіонату (n_g), 17α -метилтестостерону (n_g) і 17α -етилтестостерону (n_m) розраховували теоретично за діаграмою А. К. Болдирева (5), виходячи з двох визначених нами практичних показників заломлення і кута оптичних осей.

Кристалоскопічні константи тестостерону і його похідних

Гормон	Форма кристалів	Погасання	Знак видовження	Осність	Оптичний знак	Показники заломлення			Величина двозаломлення	Кут оптичних осей в градусах
						n_p	n_m	n_g		
Тестостерон	брилки, прямоокутні пластинки	прямі	позитивний	двохвісні	+	1,552	1,564	1,629	0,077	48
Тестостерону пропіонат . . .	видовжені призми	»	»	»	+	1,510	1,552	1,690	0,130	60
17α -метилтестостерон . . .	прямокутні призми, пластинки	»	то позитивний, то негативний	»	+	1,552	1,558	1,646	0,094	32
17α -етилтестостерон . . .	багатокутні призми	»	»	»	+	1,545	1,574	1,646	0,101	68
17α -етинілтестостерон . . .	видовжені призми	»	позитивний	»	-	1,583	1,626	1,646	0,064	67

Визначення констант проводили за описами в літературі методиками (5, 6). Досліджувані гормони були представлені нам Харківським науково-дослідним інститутом ендокринології і хімії гормонів і відповідали вимогам Державної Фармакопеї СРСР X видання і МРТУ № 483—62.

Результати дослідження

Одержані дані наведені в таблиці. Порівнюючи кристаллооптичні константи гормональних препаратів між собою, а також з константами інших кристалічних речовин, неважко помітити, що навіть коли окрім властивості і співпадуть, то сукупність їх являє ознаку, властиву тільки одній речовині. Ця обставина дозволяє використати кристаллооптичні константи для встановлення ідентичності і чистоти гормонів.

ВИСНОВКИ

1. Визначені кристаллооптичні константи тестостерону, тестостерону пропіонату, 17 α -метилтестостерону, 17 α -етилтестостерону і 17 α -ети-нілтестостерону.
2. Константи вказаних речовин можуть бути використані для встановлення ідентичності і чистоти гормонів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буракова Т. Н., Кристаллооптические константы и их использование в микрохимическом анализе, Л., 1964.—2. Винчелл А. Н., Винчелл Г., Оптические свойства искусственных минералов, М., «Мир», 1967.—3. Колпаков И. С., Лабораторное дело, 1965, № 10, 579.—4. Ларсен Е., Берман Г., Определение прозрачных минералов под микроскопом, М., «Недра», 1965.—5. Соболев В. С., Федоровский метод, М., «Недра», 1964.—6. Татарский В. Б., Кристаллооптика и иммерсионный метод исследования минералов, М., «Недра», 1965.—7. Физические методы исследования белков и нуклеиновых кислот, Под. ред. проф. Ю. С. Лазуркина, М., «Наука», 1967.

Надійшла 28.X 1968 р.

CRYSTALLOOPTICAL CONSTANTS OF TESTOSTERON AND ITS DERIVATIVES

Yu. V. ONISHCHENKO

Lvov Medical Institute

SUMMARY

The crystallooptical constants of testosterone and its derivatives have been determined: indices of refraction birefringence, optic axial angle, optic sign, axiality, angle of extinction, elongation sign. These data may be used for the identification and determination of purity of hormones.

ВІКАЛІН

Застосовується препарат при виразковій хворобі шлунка і дванадцятапалої кишki і гіперацідних гастритах.

Призначають вікалін всередину по 1—2 таблетки 3 рази на день після їжі з 1/2 склянки теплої води. Курс лікування триває 1—3 місяці. Після місячної перерви курс лікування повторюють.

Випускається препарат в таблетках.

АНАЛІЗ ГІОСЦІАМІНУ ТЕХНІЧНОГО МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФІЇ У ТОНКОМУ ШАРІ

Л. А. ЧЕКРИШКІНА, Ф. М. ШЕМЯКІН
1-й Московський медичний інститут ім. І. М. Сеченова

Гіосціамін технічний, який є сировиною для добування сульфату атропіну, містить близькі за будовою алкалоїди (скополамін, аміноспирт тропін), що при титруванні визначаються разом.

Для визначення вмісту суми атропіну — гіосціаміну ми використали метод хроматографії в тонкому шарі, який широко застосовується в практиці контрольно-аналітичних лабораторій.

Алкалоїди групи тропану розділяють на нейтральному (3, 5) або лужному шарі силікагелю (6), на шарі целюлози, змоченої формамідом (7) і т. д.

У своїй роботі ми використали силікагель КСК, який готовили за загальноприйнятою методикою (1, 4).

Якісний аналіз гіосціаміну технічного

Аналіз гіосціаміну технічного проводили на пластинках з закріпленим шаром силікагелю КСК. Для виготовлення пластиинки у фарфоровій ступці змішували 5 г силікагелю, 0,25 г медичного гіпсу і 12 мл дистильованої води. Однорідну суміш наносили на знежирену суху пластинку розміром 13×18 см і розподіляли по її поверхні обережним коливанням. Пластиинку підсушували при звичайній температурі, а потім активували в сушильній шафі при 120° на протязі 20 хв. Активність шару визначали з допомогою суміші азобарвників азобензолу, пара-аміноазобензолу і судану-III в чотирихлористому вуглеці. При цьому утворювався шар 3—4 ступеня за Брокманом.

На підготовлену пластинку наносили по 0,01 мл 0,5% розчинів алкалоїдів атропіну, гіосціаміну, скополаміну й аміноспирту тропіну на віддалі 2 см один від одного. Для хроматографування використовували камери типу акумуляторних банок розміром $14,5 \times 14,5 \times 20$ см з пришліфованим склом. Щоб усунути так звані «крайові ефекти» (збільшення R_f від середини до країв пластиинки) хроматографування проводили в рівномірно наасичених камерах. Рівномірного наасичення камери досягали тим, що її стінки обкладали фільтрувальним папером, змоченим розчинником.

Пластиинку з нанесеними пробами вміщували вертикально в камеру, яку 10 хв наасичували парами розчинника. Як тільки фронт розчинника проходив 15 см, пластиинку виймали, підсушували і проявляли реактивом Драгендорфа в модифікації Мунье. Аналіз проводили в системах: 1) ацетон — концентрований аміак (95 : 5); 2) 96° спирт — хлороформ — концентрований аміак (80 : 20 : 4); 3) хлороформ — метиловий спирт — концентрований аміак (30 : 60 : 2); 4) ацетон — метиловий спирт — концентрований аміак (40 : 10 : 2). Результати хроматографування наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Значення R_f для атропіну (гіосціаміну), скополаміну і тропіну в застосовуваних системах розчинників

Назва речовини	Значення R_f в системах розчинників			
	1	2	3	4
Атропін . . .	0,19	0,32	0,29	0,26
Скополамін . . .	0,62	0,68	0,80	0,74
Тропін . . .	0,05	0,09	0,08	0,05

Як видно з даних таблиці 1, найкращий розподіл спостерігається в системах розчинників 2 і 3.

В цих системах було проведено аналіз трьох серій гіосциаміну технічного. Для аналізу взяли 5% розчини гіосциаміну технічного і 0,5% розчини «свідків» в метиловому спирті. На лінію старту наносили по 0,01 мл кожного розчину і хроматографували за вищеприведеною методикою. В результаті було встановлено, що гіосциамін технічний утворює на хроматограмі три плями, які відповідають за розташуванням атропіну, скополаміну й тропіну (атропін і гіосциамін утворюють одну пляму).

Кількісне визначення суми атропіну — гіосциаміну

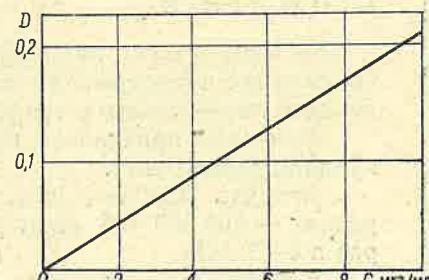
Для кількісного визначення атропіну при хроматографічних дослідженнях застосовують різноманітні барвні реакції: Віталі (8), реакцію з пара-диметиламінобензальдегідом в концентрованій сірчаній кислоті (12), з кремнійвольфрамовою кислотою (9), з барвниками: тропеоліном 00 (10), метиловим оранжевим (11).

У своїх дослідженнях ми зупинилися на реакції з метиловим оранжевим, оскільки атропін з даним барвником утворює досить міцний комплекс, забарвлення якого стійке на протязі тривалого часу.

Вплив pH на екстрагування комплексу атропіну з метиловим оранжевим був вивчений А. К. Бабко і В. С. Конюшко (2), які показали, що оптимальною величиною pH для екстрагування комплексу атропіну з метиловим оранжевим є pH від 4 до 6. Кількісне визначення суми атропіну-гіосциаміну в гіосциаміні технічному проводили за нижчеприведеною методикою.

Після хроматографування розчину гіосциаміну технічного з точної наважки в 2-й або 3-й системі пластинку виймали, одну половину її закривали склом, другу оприскували реактивом Драгендорфа. Безбарвні зони алкалоїдів відмічали, вирізали з хроматограми й елюювали промиванням на фільтрі 0,1 н. соляною кислотою в мірну колбу на 25 мл. Для визначення брали 10 мл солянокислого розчину, вміщували в ділильну лійку і за метиловим оранжевим доводили pH розчину до 5 з допомогою 0,1 н. розчину аміаку. Потім додавали 2 мл 0,001 М розчину метилового оранжевого і комплекс атропіну з метиловим оранжевим екстрагували хлороформом по 5 мл до того часу, поки останні порції витяжки не ставали безбарвними. Всі хлороформові витяжки збирали в мірну колбу на 25 мл і доводили чистим хлороформом до мітки.

Оптичну густину хлороформових розчинів вимірювали на фотоелектроколориметрі ФЕК-56 в кюветі 10,090 мм з синім світлофільтром ($\lambda_{\text{макс.}} 434 \text{ мкм}$). Кількість атропіну-гіосциаміну визначали за калібрувальним графіком (рис.), побудованим за тією ж методикою по чистій основі атропіну. Результати аналізу і статистичної обробки даних наведені в таблиці 2.



Калібрувальний графік для визначення суми атропіну-гіосциаміну в гіосциаміні технічному.

Таблиця 2
Результати аналізу гіосциаміну технічного *

№ серії	Наважка	Знайдено в %	S	$S_{\bar{X}}$	$\frac{\epsilon}{\alpha}$	$\frac{\frac{\epsilon}{\alpha} \cdot 100\%}{\bar{X}}$
18	0,2631	92,4	0,8785	0,3665	0,9419	$\pm 1,01$
19	0,2678	92,8	0,8567	0,3569	0,9175	$\pm 0,99$
21	0,2514	93,2	0,7085	0,2952	0,7589	$\pm 0,81$
23	0,2622	94,3	0,8944	0,3726	0,9579	$\pm 1,01$

* Кожний результат — середнє з 6 визначень.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована методика якісного аналізу гіосциаміну технічного методом хроматографії в тонкому шарі в чотирьох системах розчинників.
2. Розроблена методика кількісного визначення суми атропіну-гіосциаміну після хроматографічного розподілу фотоколориметричним методом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахрем А. А., Кузнецова А. И., Тонкослойная хроматография, М., из-во «Наука», 1965.— 2. Бабко А. К., Конюшко В. С., ЖАХ, 1966, 21, вып. 4, 486.— 3. Чичиро В. Е., Кандидатская диссертация, М., 1965.— 4. Шталь Э., Хроматография в тонких слоях, М., из-во «Мир», 1965.
5. Paris R., Rousselet R., Paris M., Fries J., Ann. farm. Franc., 1965, 23, 7—8, 473.— 6. Stahl E., Parfümerie und Kosmetik, 1958, 89, 564.— 7. Teichert K., Muttschler E., Rochelweyer H., Dtsch. Apoth. Ztg., 1960, 100, 11, 477.— 8. Reichenelt J., Die Pharmazie, 1954, 9, 968.— 9. Romeike A., Pharm. Zhalle, 1952, 91, 80.— 10. Zielinska-Sowicke R., Wojcik E., C. A., 1966, 64, 17355 d.— 11. Santoro R. S., Hals A. R., J. Pharm. Sci., 1962, 51, 10, 984—987.— 12. Van Os, Die pharmazie, 1952, 7, 497.

Надійшла 6.VI 1967 р.

THIN-LAYER CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS OF TECHNICAL HYOSCYAMINE

L. A. CHEKRISHKINA and F. M. SHEMIAKIN
1-st Moscow I. M. Sechenov Medical Institute

SUMMARY

A technique is proposed of qualitative analysis of technical hyoscyamine by means of thin-layer chromatography in four systems.

A technique has been worked out of quantitative determination of atropine-hyoscyanine amount following chromatographic separation photocolorimetrically.

БІЦІЛІН-3

Застосовується препарат при інфекційних захворюваннях, викликаних чутливими до пеніциліну мікроорганізмами (стрепто-коками, пневмококами, стафілококами та ін.).

Показано призначати препарат також для профілактики і лікування ревматизму.

Вводять біцилін-3 тільки внутрішньом'язово. Доза для дорослих — 300 000 ОД один раз на три дні або 600 000 ОД один раз в 6—7 днів.

Випускається препарат в герметично закупорених флаконах по 300 000, 600 000, 900 000 і 1 200 000 ОД.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ
ТА ЕМУЛЬГУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ОКСЕТИЛЬОВАНИХ
СПИРТІВ ШЕРСТЯНОГО ВОСКУ З МЕТОЮ ЗАСТОСУВАННЯ
У ВИРОБНИЦТВІ МАЗЕЙ ТА ЕМУЛЬСІЙ**

Г. С. БАШУРА, М. Х. ГЛУЗМАН, Е. В. ЛАБУНСЬКИЙ, М. А. ТРУНОВА,
І. Б. ЛЕВІТСЬКА

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

ПОВІДОМЛЕННЯ I

В останні роки в зарубіжній фармацевтичній практиці для виробництва мазей, емульсій та інших дисперсних форм широко застосовуються похідні ланоліну — оксетильовані спирти шерстяного воску (2, 3). Це дає можливість виключити такі недоліки ланоліну, як в'язкість, липкість, специфічний запах, здатність утворювати емульсії лише другого роду. Крім цього, ланолін у багатьох людей викликає алергічну реакцію шкіри. Поширення ланоліну та його похідних пояснюється тим, що ланолін являє собою дешеву сировину і має в своєму складі речовини, споріднені зі шкірою. Цю властивість ланоліну можна зберегти в його похідних, одночасно надаючи їм бажаних нових властивостей, таких, як водорозчинність, здатність до утворювання емульсій першого роду, солюбілізації та ін. (4).

Методом надання ланоліну та деяким його складовим частинам (спиртам шерстяного воску) гідрофільних властивостей є оксетильовання. Оксетильований ланолін являє собою суміш оксетильованих спиртів шерстяного воску та складних ефірів ланоліну. Із збільшенням довжини поліетиленоксидного ланцюга підвищується гідрофільність продукту. За рубежем випускають кілька марок оксетильованого ланоліну: Solan (Croda), Etholan, Lanogel (Robinson, Wagner), Atlas G-1790 (Atlas Powder Co.), Ethoxylan-50, 75, 100 (N. J. Malmstrom). Ці речовини являють собою неіонні поверхнево-активні речовини (ПАР), стійкі до лугу, кислот та розчинів електролітів. Аналогічні властивості мають і оксетильовані спирти шерстяного воску (ОЕСШВ), які одержують шляхом взаємодії спиртів з окисом етилену в присутності лужного каталізатора. За рубежем ОЕСШВ під назвами Poly-chol та Water Soluble Wool Alcohols виробляють відповідно фірми Croda і Golden Down. Спільна формула ОЕСШВ $R-O-CH_2(OCH_2CH_2)_nOH$, де n може бути від 2 до 50 та вище.

Ми вважаємо, що ОЕСШВ ефективніші за відповідні оксетильовані продукти ланоліну. В сполуку ланоліну входить невелика кількість (блізько 4%) вільних спиртів, що містять гідроксильні групи і здатні оксетильуватися. Природно, що після оксетильовання одержують суміш, яка містить невелику кількість ПАР. Спирти ж шерстяного воску оксетилиються повністю, і хоч вихід спиртів з ланоліну становить близько 50%, спільна кількість ПАР в оксетильованих спиртах у 10—12 раз перевищує спільну кількість ПАР в оксетильованому ланоліні.

ОЕСШВ легко переносяться шкірою. При цьому властивість ланоліну зм'якшувати шкіру і проникати в неї доповнюється абсолютно новими властивостями розчинення у воді та здатністю солюбілізувати нерозчинні у воді речовини.

Як відомо, на стабільність дисперсних лікарських форм мають вплив такі фактори, як природа емульгатора, його гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ), здатність знижувати поверхневий та міжфазний натяг та ін.

Метою нашої роботи було дослідження поверхнево-активних та емульгуючих властивостей оксетильованих спиртів шерстяного воску з

різною довжиною оксетильного ланцюга з тим, щоб виявiti можли-
вість застосування їх у фармацевтичній практиці для стабілізування
дисперсних лікарських форм.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Поверхневий натяг відмінних за концентрацією розчинів ОЕСШВ з різною довжиною оксетиленового ланцюга на межі рідина — повітря та міжфазний натяг на межі рідина — вазелінове масло, заміряли методом максимального тиснення в газовому пухирці (прилад Ребінде-ра). Водорозчинні речовини розчинялися у воді, маслорозчинні — у вазеліновому маслі. Одержані результати наведені в таблиці 1 та на рис. 1—2.

Таблиця 1
Поверхнево-активні властивості 2% розчинів оксетильованих спиртів шерстяного воску (ОЕСШВ) та розмір їх ГЛБ

№ пп	Назва емульгатора	Поверхне- вий натяг в дин/см	Міжфазний натяг в дин/см	Міжфазний натяг на пря- мій ділянці після максимуму в дин/см	ГЛБ* за Гріффі- ном (4)
1	ОЕСШВ-2 (число молей окису етилену)	—	1,3	1,3	3,8
2	ОЕСШВ-4	—	1,3	1,3	6,1
3	ОЕСШВ-5	—	1,3	1,5	7,0
4	ОЕСШВ-6	39,5	1,3	1,3	7,9
5	ОЕСШВ-10	40,8	12,8	11,4	10,4
6	ОЕСШВ-15	41,5	12,8	11,4	12,4
7	ОЕСШВ-20	42,6	12,8	11,8	13,7
8	ОЕСШВ-30	43,5	12,8	12,8	15,3
9	ОЕСШВ-35	—	—	—	15,8
10	ОЕСШВ-50	47,9	15,3	13,2	16,9

$$* \text{ГЛБ} = \frac{E}{5}, \text{де } E \text{ — ваговий процент оксетиленової частини.}$$

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що поверхневий та міжфазний натяг ОЕСШВ зростає з підвищенням числа молей окису етилену в ланцюгу.

Як відомо, гідрофільність групи $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ — зв'язана з присутністю в ній ефірного кисню, здатного гідратуватися за рахунок утворювання водневих зв'язків з молекулами води. Однак в літературі (6) є вказівки, що гідратація ефірних кисній оксетиленових груп, розташованих у безпосередній близькості з гідрофобним радикалом молекули ПАР, знижена.

А. А. Петров та Г. Н. Позднишев (1) пояснюють початкове підвищення поверхневої активності ефірів алкілфенолів з первинним ростом оксетиленового ланцюга тим, що в надто розріджених шарах гідрофобні групи розташовуються на межі таким чином, що викликають взаємодію метиленових груп з неполярною фазою, а це приводить до підвищення адсорбції та зниження поверхневого натягу. При дальшому ж рості оксетиленового ланцюга гідрофобізуюча дія вуглеводного радикала на знов приєднані оксетиленові групи не поширюється; ці групи повністю гідратуються й утримують макромолекули в об'ємі розчинника. Як видно, гідрофільні кінці макромолекул ОЕСШВ з більшою кількістю молей окису етилену повністю покривають поверхню розділу, утруднюючи вихід гідрофобного радикала. А сам поліетиленоксид, як відомо, поверхнево неактивний. Підтвердженням цього припущення служить і те, що з підвищенням концентрації ОЕСШВ в розчині міжфазний натяг, проходячи через максимум, знижується і практично залишається без змін (рис. 1).

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що ОЕСШВ, які містять від 2 до 50 молей окису етилену, характеризуються різними величинами ГЛБ, що визначають характер дії ПАР та їх поведінку як змочуючих, емульгаторів або солюбілізаторів. Продукти, що характеризуються значеннями ГЛБ порядку 2—7, використовуються як емульгатори для емульсій типу в/о; речовини із значенням ГЛБ 7—15 можна використовувати як емульгатори для емульсій о/в, а речовини з величинами ГЛБ 15 та вище є солюбілізаторами (7).

Ряд авторів (8) вказує на лінійну залежність між величинами ГЛБ та міжфазного натягу для синтетичних ПАР. З рис. 2 видно, що для ОЕСШВ, які розчиняються у воді, існує лінійна залежність між цими величинами, а для зразків, які не розчиняються у воді, такої залежності не спостерігається. Залежність між величинами ГЛБ та міжфазного натягу для водорозчинних продуктів ОЕСШВ спостерігається тільки в тому разі, якщо брати до уваги міжфазний натяг на ділянці після максимуму на прямій, що проходить паралельно осі абсцис (рис. 1) і відбиває концентраційну залежність міжфазного натягу.

Для з'ясування впливу ОЕСШВ, які мають значення ГЛБ порядку 8—12 та вище, на стабільність емульсій першого роду ми скористалися описаним в літературі методом визначення емульгуючої здатності (9) та оцінкою водних чисел, характерних для ПАР, стабілізуючих емульсії типу в/о, що визначаються відомим в літературі методом (10).

Для визначення емульгуючої здатності 25 мл водного розчину ОЕСШВ різної концентрації змішували на апараті для струшування в циліндри на 50 мл з 25 мл вазелінового масла протягом 10 хв. Час відокремлення 15 мл водної фази фіксували. Одержані результати наведені в таблиці 2.

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що емульгуюча здатність деяких зразків ОЕСШВ з підвищенням концентрації збільшується, інших — зменшується. Підвищення емульгуючої здатності з підвищенням концентрації спостерігається для ОЕСШВ.

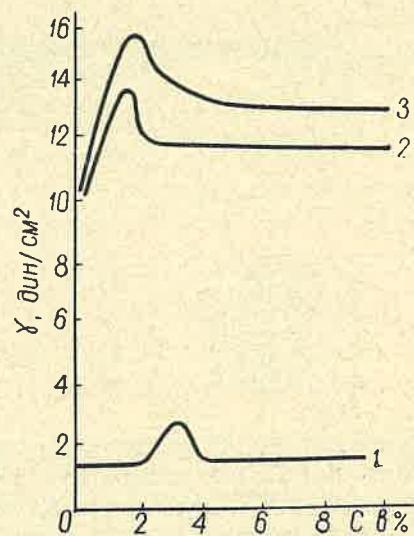


Рис. 1. Залежність міжфазного натягу (γ) від концентрації емульгатора:
1—ОЕСШВ-2, 2—ОЕСШВ-20, 3—ОЕСШВ-50.

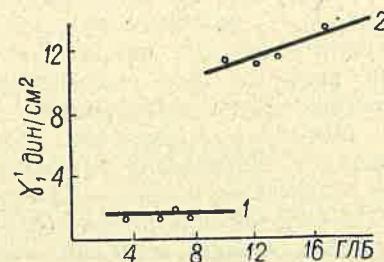


Рис. 2. Залежність міжфазного натягу після максимуму (γ') від гідрофільноліпофільного балансу (ГЛБ):
1 — ОЕСШВ-2 4, 5, 6, 2 — ОЕСШВ-10, 15, 20, 30, 50.

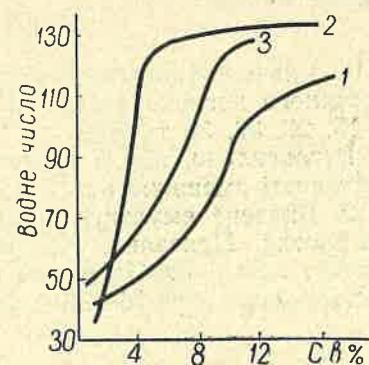


Рис. 3. Залежність водних чисел від концентрації емульгатора:
1 — ОЕСШВ-2, 2 — ОЕСШВ-4, 3 — ОЕСШВ-6.

Таблиця 2

Залежність емульгуючої здатності оксетильованих спиртів шерстяного воску (ОЕСШВ) від їх концентрації

№ пп	Назва емульгатора	Концентрація емульгатора в %							
		0,05	0,1	0,3	0,5	1,0	2,0	5,0	10,0
Стабільність емульсій в хв									
1	ОЕСШВ-10 ..	18	16	14	10	33	13	62	52
2	ОЕСШВ-15 ..	3	3	6	4	4	11	13	11
3	ОЕСШВ-20 ..	4	7	10	3	4	3	14	33
4	ОЕСШВ-30 ..	11	3	4	4	4	2	1	2
5	ОЕСШВ-35 ..	14	3	7	10	5	3	2	4
6	ОЕСШВ-50 ..	12	8	1	4	1	1	1	2

що містять 10, 15 та 20 молей окису етилену, оскільки ці зразки виявляють найбільшу поверхневу активність і за значенням ГЛБ відносяться до ПАР, стабілізуючих емульсії типу о/в. ОЕСШВ, які містять 30 і більше молей окису етилену, менш поверхневоактивні і за значенням ГЛБ відносяться до солюбілізаторів. Це можна пояснити, очевидно, різким підвищеннем гідрофільноти молекул, що і призводить до зниження адсорбції на межі розділу фаз за рахунок переміщення основної маси молекули в полярну зону. Природно, що й емульгуюча здатність їх виражена в меншій мірі.

Продукти, які характеризуються низькими значеннями ГЛБ порядку 2—7, використовуються як емульгатори для емульсій типу в/о. Характерним для них є такий показник, як водне число. Звичайно, для кожного ПАР характерна оптимальна концентрація, при якій спостерігається максимальне водне число.

Методика визначення водних чисел. До суміші 5 г вазелінового масла та перемінних кількостей ОЕСШВ, добре перемішуючи, додають з бюретки по 0,3 мл води доти, поки не припиниться емульгування. Кінець емульгування встановлюють таким чином: на дні посудини з'явиться крапля води або емульсія почне ковзати по її стінках. Зважаючи на погане відтворення дослідів, провадять 3—4 визначення, з яких беруть середнє значення.

Ми визначили водні числа для ОЕСШВ з числом молей окису етилену 2, 4, 5, 6 (рис. 3). З підвищеннем концентрації ОЕСШВ водні числа різко зростали. Найбільше водне число 120—125 було при концентрації 4—10% ОЕСШВ з кількістю молей окису етилену 2—4. Із зростанням довжини оксетиленового ланцюга до 6 водне число зменшилось до 100.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені поверхнево-активні властивості оксетильованих спиртів шерстяного воску з різною кількістю оксетиленових груп (2, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 30, 35 та 50).

Встановлено, що із зростанням поліетиленгліколевого ланцюга ці властивості зменшуються.

2. Вивчена емульгуюча здатність оксетильованих спиртів шерстяного воску. Показано, що речовини, які містять 2—6 молей окису етилену, здатні стабілізувати емульсії типу в/о, а речовини з числом оксетиленових груп 10—30 — емульсії типу м/о.

ЛІТЕРАТУРА

1. Петров А. А., Поздышев Г. Н., Коллондн. ж., 1966, № 6, 858.
2. Silberman H. J., J. Pharm. Sci., 1963, 52, № 6, 593.—3. Manufact. chemist a. Aerosol News, 1965, 36, № 11, 66.—4. Barnett G., Drug a. Cosmetic Industr., 1957, 80, № 5, 610; № 6, 744.—5. Griffin W., J. Soc. Cosmetic Chemists, 1954, 5, 249, 1949, 1, 311.—6. Rösch M., Kolloid. Z., 1956, 147, 78.—7. Scheller H., Parfum u. Kosmetik, 1960, 41, 85.—8. Chun A. M. C., Martin A. N., J. Pharm. Sci., 1961, 50, 732.—9. Wrigle A. N., Smith F. D., Stirton A. I., J. Amer. Oil Chemists Soc., 1957, 34, 42.—10. Casparis P., Meyer E. W., Pharm. acta Helv., 1936, 10, 163.

Надійшла 4.II 1967 р.

A STUDY OF SURFACE-ACTIVE AND EMULSIFYING PROPERTIES OF WOOL MAX OXYETHYLATED ALCOHOLS WITH AIM OF MAKING EMULSIONS AND OINTMENTS

G. S. BASHURA, M. Kh. GLUZMAN, E. V. LABUNSKY, M. A. TRUNOVA
and I. B. LEVITSKAYA

Kharkov Scientific-Research Chemico-Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The surface-active properties of wood wax oxyethylated alcohol with a various content of oxyethylene groups have been studied.

It is shown that with the increase of the length of the polyethyleneglycol chain these properties decrease.

A study of the emulsifying properties of oxyethylated alcohols of wood wax indicates that substances containing 2–6 moles of ethylene oxide can stabilize emulsion of the w/o type and substances with 20–30 oxyethylene groups can stabilize emulsions of the o/w type, whereas substances containing 30–50 moles of ethylene oxide solubilizers.

УДК 615.412.5

ЗАСТОСУВАННЯ ДЕЯКИХ СИНТЕТИЧНИХ БАРВНИКІВ У ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК

П. Д. ПАШНЄВ, Р. М. САФІУЛІН

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

Сучасна вітчизняна хіміко-фармацевтична промисловість виробляє понад 300 найменувань лікарських препаратів у формі таблеток.

З великої кількості найменувань, за винятком таблеток, які вміщують «кольорові» препарати, спеціально забарвленими випускається близько 1%. Проте забарвлення лікарських форм, зокрема таблеток, має велике практичне значення: забарвлення препаратів в різні кольори дозволяє відрізняти їх один від одного за зовнішнім виглядом, поліпшує товарний вигляд, дозволяє маскувати плямисту поверхню таблеток, які вміщують препарати різного кольору, а в деяких випадках — стабілізувати нестійкі лікарські речовини (1).

Вітчизняна фармацевтична промисловість має дуже обмежений набір барвників: застосовуються в основному тартразин, що йде як імпорт, а також індигокармін, який не має властивостей опору проти дії сонячного світла.

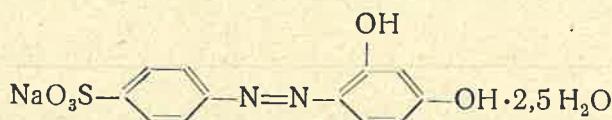
За кордоном знайшла широке застосування велика кількість барвників як природних, так і синтетичних (2—7). Так, Франція має набір з 16 барвників, США — з 12, Японія — з 22.

Нами були вивчені можливості застосування в таблетковому виробництві деяких синтетичних барвників, що широко застосовуються в багатьох країнах вже тривалий час. Цьому питанню і присвячена дана робота.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

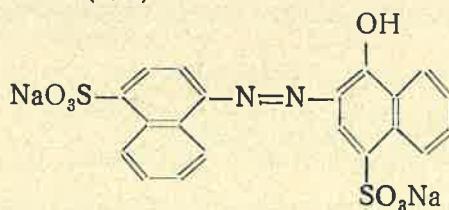
Об'єктом наших досліджень були синтезовані під керівництвом Б. Г. Ясницького в лабораторії хімічної технології Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту барвники тропеолін 0 та кислотний червоний 2с.

Тропеолін 0 — натрієва сіль *n*(2,4-дигідрокси-азобензол)-сульфонової кислоти



Він являє собою дрібнокристалічний порошок коричневого кольору, розчинний у воді з утворенням розчину жовтого або оранжевого кольору.

Кислотний червоний 2с — динатрієва сіль 2,1'-азонафталін-гідрокси-(1)-дисульфокислоти-(4,4') —



являє собою кристалічний порошок темно-вишневого кольору, добре розчинний у воді з утворенням розчину вишневого кольору.

Існує два методи одержання кольорових таблеток: введення барвника безпосередньо в таблеткову масу і введення барвника в масу покриття. Більш поширений другий метод. При цьому методі забарвлені гранули, що складаються з індеферентних речовин (цукор, крохмаль, глукоза та ін.), наносять на спеціальних таблеткових машинах на таблетки-ядра, які вміщують лікарську речовину.

До грануляту покриття ставляться певні вимоги: він повинен мати добру текучість, бути достатньо еластичним, щоб витримати можливе розширення таблетки-ядра внаслідок пружного післядіяння (8), при пресуванні утворювати міцне покриття, яке має добрий зв'язок з ядром, досить швидко розпадатися у шлунку (8).

З метою одержання покриття, яке б відповідало цим вимогам, ми вивчали сахарозу, глукозу, крохмаль, стеарати кальцію і магнію та інші технологічні речовини та їх комбінації. В результаті проведених досліджень розроблено склад сухого покриття (у в. ч.):

Цукрової пудри 33 г
 Крохмалю картопляного 33 г
 Глюкози медичної 33 г
 Стеаринової кислоти 1 г

Для забарвлення покриття цього складу нами були використані різні технологічні засоби: забарвлення водним розчином барвників; крохмальним клейстером, виготовленим на розчині барвників; забарвлення з наступним висушуванням, подрібнюванням забарвленого порошку та повторним гранулюванням водою. Проте в усіх випадках покриття мало нерівномірно забарвлену поверхню (блі вкраплення). Це, очевидно, пояснюється присутністю у складі покриття гідрофобної речовини стеаринової кислоти, яка перешкоджає рівномірному розподілу барвника в масі покриття.

Для усунення цього явища ми намагалися гідрофілізувати стеаринову кислоту шляхом додавання різних поверхневоактивних речовин.

Найкращі результати одержані при додаванні твіну 80 в кількості 0,01% від ваги маси покриття.

Технологія одержання покриття була така: усі порошки просіювали крізь капронове сито з розміром отворів 0,2 mm. Як зволожувач використовували 10% крохмальний клейстер, забарвлений одним з цих барвників.

У розчин барвника (0,05 або 0,1% для кислотного червоного 2c та 0,5 та 1% для тропеоліну 0) додають твін 80 в кількості 0,01% від ваги маси порошку, старанно розмішують до рівномірного його розподілу в розчині. Розраховану кількість крохмалю розмішують в $\frac{1}{5}$ частині розчину і суспензію заварюють при помішуванні рештою кількості киплячого розчину.

Просіяні порошки зволожують охолодженим до кімнатної температури крохмальним клейстером в кількості 10% від ваги порошків до рівномірного розподілу вологи, гранулюють крізь металеве сито з розміром отворів 1 mm та висушують при температурі 45—50° до залишкової вологості 2—3%. Покриття наносять на таблетки-ядра на спеціальних таблеткових машинах для нанесення сухого покриття типу «Прескотер» фірми «Кіліан» або «Драйкота» фірми «Манесті». Діаметр таблеток-ядер повинен бути на 2—3 mm менше діаметра готової таблетки.

Модельні таблетки, одержані нами в умовах лабораторії, мають добрий зовнішній вигляд, глянцеву, рівномірно забарвлена поверхню; за міцністю та розпадом вони відповідають вимогам Державної фармакопеї СРСР IX видання.

В И С Н О В К И

1. Розроблено склад сухого покриття для таблеток.
2. Визначено оптимальну концентрацію розчинів двох барвників: тропеоліну 0 і кислотного червоного 2C.
3. Вивчено умови рівномірного розподілу барвника в масі покриття.
4. Одержано модельні таблетки з забарвленим сухим покриттям, які мають глянцеву, рівномірно забарвлена поверхню і відповідають вимогам Державної фармакопеї СРСР IX видання за міцністю та розпадом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Haken J. W., Jacobs A. J. M. G., Conserva, 1959, 8, 73.—2. Gill J. P., Chem. Products, 1962, № 25, 56.—3. Janecke H., Pharm. Ind., 1958, 4, 140.—4. Swartz Ch. J., Cooper J. J., Pharm. Sci., 1962, 2, 89.—5. Short G. R. A., Manuf. Chem., 1961, 1, 15.—6. Pickarski G., Acta Pol. Pharm., 1961, № 18, 103.—7. Verderio E., Boll. Chim. farmac., 1963, № 102, 67.—8. Mylius G., Pharm. Jnd., 1960, 11, 1.

Надійшла 10.VII 1967 р.

USE OF SOME SYNTHETIC DYES IN TABLET-MAKING

P. D. PASHNEV and R. M. SAFIULIN

Kharkov Scientific-Research Chemico-Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The authors have worked out a composition for dry coating of tablets and studied the possibility of using two synthetic dyes — tropeolin 0 and acid red 2c for staining of tablets and tablet coatings.

For even distribution of the dyes in the coating mass a surface active substance twin 80 has been used.

ГРАНУЛИ АМІДОПІРИНУ ДЛЯ ДІТЕЙ

В. І. ЛЕВЧЕНКО, С. А. НОСОВИЦЬКА

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

Амідопірин як анальгезуючий засіб є одним з найпоширеніших лікарських препаратів. Його призначають дітям у віці від 4-х місяців до 12 років по 0,025—0,15 г на прийом в залежності від віку (3).

Застосування амідопірину в дитячій практиці утруднюється тим, що він має слабкогіркий смак і до того ж таблетки, у вигляді яких він випускається, незручні для прийому дітям раннього віку. У зв'язку з цим виникла необхідність одержати коригований стійкий препарат для промислового виробництва, який мав би приемний смак.

Для екстемпорального виготовлення А. І. Тенцова запропонувала пропис 1% (1,5%) розчину амідопірину в малиновому або вишневому сиропі з додаванням лимонної кислоти (4, 5).

Нами запропоновані розчинні кориговані гранули, які стійкі і транспортабельні. Завдяки розчинності їх можна застосовувати в рідкому стані шляхом розчинення гранул в необхідному об'ємі теплої води безпосередньо перед прийомом.

Відчуття гіркого смаку амідопірину виникає вже в концентрації 0,23—0,25%.

Поріг горечі (0,00231) був знайдений шляхом послідовних розведень 0,1 молярного розчину та його дегустацією.

Для коригування смаку амідопірину був застосований цукор. Випробовувались співвідношення амідопірину й цукру 1 : 10, 1 : 20, 1 : 30, 1 : 40, 1 : 50, 1 : 60. Найменше відчуття горечі було відмічено при останньому співвідношенні.

Дегустація проводилася так: п'ятьма мілілітрами досліджуваного розчину, спочатку нагрітого до 20—25°, споліскують рот на протязі 3—5 сек. Після цього рот прополіскують питною недистильованою водою. Випробування проводили тричі. Інтервал* між окремими пробами 2—3 хв (2).

Відомо, що одні солодкі речовини важко маскують гіркий смак, тому ми випробували комплексний вплив солодкого і кислого смаків на гіркий; як кислий агент була застосована лимонна кислота.

За даними Тенцової додавання 0,1% розчину лимонної кислоти до вишневого сиропу з амідопірином підвищує коригований потенціал сиропу з 3,9 до 4,45. Кислота даеться не тільки для підвищення коригуючого потенціалу цукрового сиропу, але й для кращого його зберігання (5).

Нами експериментально було встановлено, що лимонна кислота дає відчуття кислого смаку у водному розчині в концентрації 0,025%, а в цукровому сиропі — в концентрації 0,08%, тобто в цукровому сиропі поріг відчуття кислого смаку підвищується більш ніж у 3 рази.

Численними дослідами було встановлено, що найкращий маскуючий ефект дає співвідношення амідопірин — кислота — цукор (1 : 0,5 : 60). Така суміш, розчинювана у воді при температурі 20—25°, дає розчин приемного кисло-солодкого смаку.

Для промислового виробництва ми вважали більш доцільним виготовлення гранул, щоб запобігти злежуванню порошків при зберіганні.

При дегустації такого розчину людьми різного віку оцінка смаку

* З приводу інтервалу є різні рекомендації: за методом Дроммонда і Декея розрив між пробами становить менше 5 хв (6), за методом Барішевої — 3 хв (1). Ми прийняли останній інтервал.

характеризувалась як приємна, що по п'ятибалльній системі відповідає числовому індексу 4.

Технологія виготовлення гранул. Амідопірин, лимонну кислоту і подрібнений цукор-рафінад просіюють через шовкове або капронове сито з розміром отворів 0,2 мм. Для зволожування застосовують 64% цукровий сироп, виготовлений за Державною фармакопеєю IX видання. Порошки змішують і зволажують цукровим сиропом і гранулюють через металеве сито з розміром отворів 2 мм. Зволожені гранули сушать при температурі 40° до залишкової вологості 2—3%. Сухі гранули просівають через комплект сит з розміром отворів 2, 1, 0,5 мм. Товарним продуктом вживається фракція — 2 — + 1 мм.

Одержані гранули мають довгасту форму, розмір їх — 2 — + 1 мм, міцність 4,6—5%, насипна вага 0,49 г/см³, вихід товарної продукції 80—85%.

Гранули дозволені Фармакопейним комітетом СРСР для медичного застосування. Перевірка гранул через 2 роки зберігання показала їх стійкість і незмінність властивостей.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена композиція і технологія одержання стійких коригуваних гранул амідопірину для дітей.

2. Показано, що найкращими коригентами для речовин слабогіркого смаку є цукор і лимонна кислота. Це відповідає літературним даним про коригування гірких речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барышева Е. П., Арх. биолог. наук, 1935, 40, в. 3, 139.—2. Бронштейн А. И., Вкус и обоняние, М.—Л., 1950.—3. Машковский М. Д., Лекарственные средства, ч. 1, изд. 6, 1967, 113.—4. Тенцова А. И., Труды I Московского медицинского института, 1962, 18, 92.—5. Тенцова А. И., Аптечное дело, 1963, 1, 24.
6. Drommond F. G., Dekay H. G., 1954, 15, 4, 232.

Надійшла 8.VIII 1967 р.

AMIDOPYRINE GRANULES FOR CHILDREN

V. I. LEVCHENKO and S. A. NOSOVITSKAYA

Kharkov Scientific-Research Chemico-Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The composition and processing has been worked out of corrected amidopyrine granules for children.

It is shown that the best correcting substances for drugs with weakly bitter taste are sugar, citric acid.

УДК 615.412.5

ВИГОТОВЛЕННЯ ТАБЛЕТОК ПАРА-АМІНОСАЛІЦИЛАТУ НАТРИЮ

Ю. С. ШУМАКОВ

Дарницький хіміко-фармацевтичний завод

В таблетковому виробництві дуже важливо мати нескладну технологію виготовлення таблеткової маси.

Нині на підприємствах нашої країни здійснюються технології виготовлення таблеткових мас пара-аміносаліцилату натрію з дуже різноманітними за складом допоміжними речовинами. Обов'язковими компонентами цих таблеток є крохмаль і тальк, який не зовсім інди-

ферентний щодо слизової апарату травлення людини та ряду медикаментів (4).

Для виявлення досконалої технології приготування таблеткової маси пара-аміносаліцилату натрію нами була проведена певна експериментальна робота. З цією метою спочатку були відтворені відомі з літературних джерел (1, 2) або з досвіду інших заводів технології як з вологим, так і з сухим гранулюванням. Проте і в першому, і в другому випадках ми зустрілися з значними їх хибами.

При мокрому гранулюванні, наприклад, деякі серії сировини при зволоженні їх крохмальним клейстером і в присутності крохмалю набували рожевого забарвлення, а під час сушіння темніли. Траплялися випадки пересихання мас, внаслідок чого вони втрачали необхідну для одержання доброкісних таблеток еластичність. Іноді одержані таблетки мали погану розчинність (10—15 хв).

При сухій грануляції спостерігалася недостатня ковзкість маси, незважаючи на те, що вона містила 10% сухого крохмалю. Одержані таблетки були крихкими і мали незадовільний товарний вигляд.

Враховуючи все це, ми розробили чотири раціональні прописи (табл. 1).

Таблиця 1

Прописи технологічних мас таблеток пара-аміносаліцилату натрію

Склад таблеткової маси у кг	Пропис	Варіанти			
		А	Б	В	Г
Пара-аміносаліцилат натрію Крохмаль картопляний (волога 18%)	влога гранулія	50,0 1,04 1,5	50,0 — —	50,0 — —	50,0 — —
Цукрова пудра Зволожувачі	50% цукровий сироп, 5% крохмальний клейстер	75% цукровий сироп	10% желязатиновий розчин	водний розчин харчової патоки (крохмальний) (1:1) 3 кг	
Крохмаль картопляний (волога 2—4%) Тальк Стеарат кальцію Середня вага таблетки	опудрювання	— 1,5 0,4 0,55	1,0 — 0,5 0,52	0,49 0,355 0,51 0,52	— — 0,1 0,513

Приготовлені таблеткові маси зволожували в змішувачі з сигмовидними лопастями, після чого вологі маси шаром 1,5—2 см сушили на вільному повітрі при кімнатній температурі (3—4 год) або в сушильних шафах при температурі 40° (50—60 хв). Останнім часом сушіння вологих мас провадили в сушилках «СП-30», які працюють за принципом псевдокиплячого шару. При цьому 45 кг вологої маси висушували при температурі 40° за 16—18 хв з втратами сухих речовин 0,33%. Суху масу гранулювали через сито з діаметром отворів 1,5 мм. Опудрювання провадили у вищезгаданому змішувачі. Пресували плоскі і сферичні таблетки на таблеткових машинах повзункового та ротаційного типу. Середня вага таблеток наведена в таблиці 1.

При виготовленні маси за прописом А (табл. 1) спостерігалися випадки, коли вона забарвлювалася в рожевий колір, що підтверджує можливість реагування пара-аміносаліцилату натрію з крохмалем з утворенням барвних комплексних з'єднань (3). Проте проведені нами досліди показали, що зміна кольору мас при зволожуванні та сушінні (сіро-попелястий колір) трапляється у випадках, коли пара-аміносалі-

цилат натрію деякий час опромінювався денним світлом або зберігався не в герметично закритому посуді. Отже, герметичність заводської укупорки відіграє дуже важливу роль в якості одержуваних таблеткових мас і таблеток.

При незначному нагріванні сировина пара-аміносаліцилату натрію втрачає кристалізаційну вологу (13—17%), що може привести до пересихання мас. В таких випадках вони втрачають еластичність, внаслідок чого таблетки при пресуванні будуть розшаровуватися. Лише застосування як зволожувача водного розчину крохмальної патоки (пропис Г) забезпечує стабільність оптимальної вологи таблеткової маси (15,9—16,8%) при сушині при температурі до 50° близько години та зберіганні маси при кімнатній температурі шаром близько 2 см на протязі 12 днів.

Крохмальна (харчова) патока (ГОСТ 5194-50) — продукт неповного гідролізу крохмалю з дуже вираженою в'язкістю завдяки наявності в її складі декстринів (55—60%). При наявності в патоці 83% сухих речовин (42% редукційних речовин) при температурі 17° вона має в'язкість 2 млн. пуазів. Водний розчин патоки підвищує намочуваність сировини, надає і зберігає пластичність одержаної маси.

Таблетки, приготовлені за запропонованими прописами, піддавались фізико-механічному та хімічному контролю (табл. 2).

Таблиця 2
Фізико-механічні властивості таблеток *

Прописи	Час розчинності таблетки в дистильованій воді при 37° у хв	Міцність таблетки в кг	Втрати стирання таблетки в %	Середня вага таблетки в г
A	10	2	1,5	0,55
Б	8	4,5	1,8	0,52
В	1,5	0,5	4,0	0,52
Г	3	7,0	0,3	0,513

* Фізико-механічні властивості таблеток визначали на контрольно-вимірювальних приладах фірми «Ервека»: розчинність — на приладі типу VZ-4, міцність — на приладі типу «ТВТ», втрати при стиранні — на приладі типу «ТАР» (20 таблеток за 10 хв).

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що таблетки пара-аміносаліцилату натрію, одержані за різними технологіями, мають різну фізико-механічну якість. Так, таблетки, виготовлені за прописом А, при міцності в 2 кг мають досить погану розчинність. При цьому із збільшенням тиску при пресуванні паралельно з міцністю збільшується і час розчинності. При опусканні в дистильовану воду (37°) ці таблетки покриваються слизоподібною клейкою плівкою, яка заважає руйнуванню таблетки. Таким чином, в цьому випадку крохмаль діє не як розпушувач, а, навпаки, як гальмо дезінтеграції таблетки.

Найкращі фізико-механічні властивості виявилися в таблеток середньої ваги 0,513 г з діаметром 12 мм та висотою 3,4 мм, виготовлені за прописом Г. Ці таблетки при зберіганні в банках оранжевого скла, загвинчених пластмасовими кришками, при кімнатній температурі на протязі року виявили фізико-механічну і хімічну стабільність. Вільні від тальку та крохмалю таблетки на протязі року розчинялися в дистильованій воді при температурі 37° без осаду лише з ледве помітною опалесценцією (стеарат кальцію).

ВИСНОВКИ

Встановлено, що присутній в таблетковій масі пара-аміносаліцилату натрію крохмаль при вологій грануляції в багатьох випадках викликає зміну забарвлення маси і, крім того, негативно впливає на розчинність одержаних з таких мас таблеток.

Розроблено технологію виготовлення таблеткової маси пара-аміносаліцилату натрію лише з двома допоміжними речовинами: харчовою (крохмальною) патокою та стеаратом кальцію. Якість одержаних за цим прописом таблеток значно вища, ніж якість таблеток, одержаних за іншими прописами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брыль В. Н., Труды Ленинградского химико-фармацевтического института, 1962, вып. 14, 77.— 2. Моргуліс Е. Л., Фармацевтичний журнал, 1961, № 3, 45.
3. Goudah M. W., J. of pharmaceutical sciens, 1965, 54, 2, 298.— 4. Mylius G., Deutsche Apotheker-Zeitung, 1961, № 40, 1243

Надійшла 23.I 1967 р.

MANUFACTURING OF SODIUM PARAAMINOSALICYLATE TABLETS

Yu. S. SHUMAKOV

Darnitsa Chemico-Pharmaceutical Plant

SUMMARY

It was found that the presence of starch in the sodium paraaminosalicylate tablet mass in conditions of wet granulation results in colour change of the mass and also negatively effects the solubility of the tablets.

High quality tablets of sodium paraaminosalicylate have been received by means of a technology excluding starch as a disintegrating and binding agent and leaving two adjunctive substances, food syrup and calcium stearate.

УДК 615.717

ДОСЛІДЖЕННЯ САМОСТЕРИЛІЗУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ В АПРОФЕНУ, ТИФЕНУ, СПАЗМОЛІТИНУ ТА ДИПРОФЕНУ (ДО ТЕХНОЛОГІЇ ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНІВ)

М. Г. ЧАПЛИНСЬКА, М. М. ГУБІНА
Львівський медичний інститут

Підвищення якості ліків — шлях до поліпшення лікарського обслуговування населення (3). Основні вимоги, що ставляться до ліків, — це ефективність і нешкідливість (12). Якість же їх залежить не тільки від стабільності обраної лікарської форми, але в першу чергу від стабільності самого медикаменту, введеного до неї. У випадку ліків для ін'екцій обов'язковою передумовою їх якості є також стерильність. Остання найчастіше досягається шляхом термічної стерилізації. У випадку препаратів зі складноефірними угрупованнями не включається їх гідролітичне розщеплення, що обумовлюватиме зниження терапевтичної ефективності лікування. Серйозною причиною низької якості деяких ін'екційних розчинів здебільшого буває недосконалість їх технології (12).

До таких нестійких в гідролітичному відношенні медикаментів відносяться спазмолітичні засоби — складні ефіри карбонових кислот і діетиламіноетанолу: апрофен, тифен, спазмолітин, дипрофен (13, 14). Вони широко використовуються в сучасній медикаментозній терапії, особливо при лікуванні серцево-судинних захворювань. Їм властива судинорозширююча, спазмолітична та холінолітична дія (4, 5, 6—11).

Крім порошків і таблеток, такі препарати можна призначати ін'єкційно — у вигляді водних розчинів. Проведеними нами дослідженнями 1% розчину апрофену для ін'єкцій (14) та розчину тифену встановлено, що як при стерилізації, так і в процесі зберігання ці препарати піддаються гідролітичній деструкції, причому видимих змін (у випадку розчинів апрофену) не спостерігається. В нестерилизованих розчинах апрофен протягом значного часу (понад один рік) лишається незмінним (14). Не маючи даних мікробіологічних дослідів, не можна судити про самостерилізуючі властивості цих препаратів (і, зокрема апрофену), а значить і про можливість обминути термічну стерилізацію, щоб запобігти гідролітичному руйнуванню. Що ж до тифену, то розчини його для ін'єкцій підручники з технології ліків радять виготовляти екстемпорально в асептичних умовах, без стерилізації. Даних про антимікробну дію цього препарату в доступній літературі знайти не вдалось.

Оскільки виявлення antimікробної дії згаданих препаратів є необхідним для удосконалення технології їх ін'єкційних розчинів, ми зайніялися розробкою цього питання.

Для проведення відповідних мікробіологічних досліджень у звичайних умовах були виготовлені водні розчини згаданих вище препаратів в таких концентраціях: апрофену — 0,5% та 1%; тифену — 0,5% — 1%; спазмолітину та дипрофену — 0,5%. Кожний з розчинів розливали в склянки (по 10 шт. в кожній серії), які закупорювали корками з пергаментними прокладками.

Перевірка на стерильність цих розчинів в аеробних та анаеробних умовах проводилась на звичайних та спеціальних середовищах: МПА (м'ясо-пептонний агар), МБП (м'ясо-пептонний бульйон), МПЖ (м'ясо-пептонна желатина), цукровий агар і цукровий бульйон, сироватковий агар *a* і сироватковий бульйон *b*, середовища Клодницького, Кіт-Тароці, Вільсона і Блера та молоко. Всі посіви інкубувалися в терmostаті при температурі 37° і при кімнатній температурі (20—22°). Результати перевірки на стерильність свіжовиготовлених розчинів і розчинів, що зберігалися протягом тривалого часу, зведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Зведені дані дослідження стерильності розчинів

№ серії розчинів	Досліджуваний препарат	Ріст мікроорганізмів в умовах	
		аеробних	анаеробних
1	0,5% розчин спазмолітину свіжовиготовлений	+++	+++
2	після тривалого зберігання	+++	+++
3	0,5% розчин тифену свіжовиготовлений	+++	+++
4	після тривалого зберігання	+++	+++
5	1% розчин тифену свіжовиготовлений	+++	+++
6	після тривалого зберігання	+++	+++
7	0,5% розчин дипрофену свіжовиготовлений	+++	+++
8	після тривалого зберігання	+++	+++
9	1% розчин апрофену свіжовиготовлений	+++	+++
10	після тривалого зберігання	—	—
11	0,5% розчин апрофену свіжовиготовлений	—	—
12	після тривалого зберігання	—	—

Умовні позначення: — відсутність росту,
+++ значний ріст.

Оскільки різниці в результатах вирощування посівів при кімнатній температурі і в термостаті не було, цей показник в таблиці не наведений.

В мазках, забарвлених за методом Грама, виявлено різної рідні мікроби: грамдодатні та грамвід'ємні коки і палички, плісневі грибки й актиноміцети. Як видно з даних таблиці 1, ріст в аеробних і анаеробних умовах виявився в усіх серіях, крім № 9—12 (тобто крім розчинів апрофену). Враховуючи дані цих дослідів, ми провели аналогічні спроби з розчинами апрофену, спазмолітину, тифену та дипрофену, виготовленими (на відміну від попередніх) в суворо асептических умовах. Концентрація препаратів в них була 1%. Одержані результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Дані мікробіологічних досліджень 1% розчинів спазмолітичних препаратів

№ пп	Живильне середовище	Ріст мікроорганізмів в середовищах з							
		апрофеном		тифеном		дипрофеном		спазмолітином	
		A	B	A	B	A	B	A	B
1	МПА	—	—	++	—	++	—	++	—
2	МПБ	—	—	++	—	++	—	++	—
3	МПЖ	—	—	++	—	++	—	++	—
4	Цукровий агар	—	—	++	—	++	—	++	—
5	Цукровий бульйон	—	—	++	—	++	—	++	—
6	Сироватковий <i>a, b</i>	—	—	++	—	++	—	++	—
7	Середовище Кіт-Тароці .	—	—	++	—	++	—	++	+
8	Середовище Колодниць- кого	—	—	++	—	++	—	++	+
9	Середовище Вільсона- Блера	—	—	++	—	++	—	++	—
10	Молоко	—	—	++	—	++	—	++	—

Умовні позначення. А — аеробні умови, В — анаеробні умови, ++ — незначний ріст, але різної рідні мікроорганізми, + — поодинокі колонії грамдодатних спороносних паличок, — — відсутність росту.

В усіх пробах (крім апрофену) на всіх середовищах в аеробних умовах виявлено небагато різної рідні мікроорганізмів — плісневі грибки, актиноміцети, сарцини, стафілококи, грамдодатні спорові палички. Отже, крім апрофену, жоден з досліджуваних розчинів не показав стерильності. Для того щоб встановити, як довго залишатиметься стерильним 1% розчин апрофену при зберіганні його в звичайних умовах (кімнатна температура без прямого попадання світла), ми провели ще одну серію дослідів по виявленню стерильності розчинів апрофену. Як контроль служив стерильний 0,9% розчин натрію хлориду. Результати цих дослідів показали, що в усіх випадках ріст мікроорганізмів не спостерігався. В мазках, забарвлених за методом Грама, мікроорганізмів не виявлено. Отже, і з теоретичного, і з практичного боку цікаво дослідити антибактеріальну активність апрофену. Дослідження проведено нами загальноприйнятими методами (1, 2): 1. Методом дифузії в агар, 2. Методом серійних розведенів у відношенні до грампозитивних і грамнегативних, капсульованих і спороносних бактерій (всього 53 культури).

Результати наведені в таблиці 3.

Як видно з наведених в таблиці 3 даних, апрофен має антибактеріальну активність щодо різних груп бактерій. Однак дія в основному бактеріостатична. При спостереженні за посівами в наступні дні ріст з'являється там, де він був відсутній при відлічуванні результатів через 18—20 год.

Таблиця 3

Результати перевірки антибактеріальної дії апрофену

Група	Назва бактерій	Кількість культур	Метод дослідження	
			дифузія вагар (зона гальмування росту в мк)	найбільші розведення апрофену, при яких спостерігається повна затримка росту
Грамковки	Золотистий стафілокок, Білий стафілокок	6 4	2—3 2—3	1/1600 1/3200
Грампалич-ки	Кишечна паличка Парацолі Протей повзучий Синегнійна паличка . . Чудесна паличка	5 1 4 4 2	2 1,5 1 1—1,5 1—1,5	1/800 1/400 1/200—1/400 1/400 1/200—1/400
Вібріон	Вібріон Мечникова . . .	1	3	1/3200
Капсульовани грампалички	Склеромна паличка . . . Антигенна формула 02 : К3 Озенозна паличка . . . Антигенна формула 02 : К4 Паличка Фрідлендера . Антигенна формула 01 : К3 Клебсієлі інших К-типів	5 5 5 5 5 7	2,5—3 2 2,5—3 1,5—2	1/1600 1/800—1/160 1/800 1/400—1/800
Грам-і спороносні палички	Сінна паличка псевдо-антракс, інші антракс-коїди	8	1—1,5	1/400—1/800

При висівах з пробірок з бактеріостатичною концентрацією препаратів на свіжі пластинки поживного агару відмічався ріст відповідних культур бактерій, однак цей ріст був завжди менш інтенсивним, ніж при висівах з контрольних пробірок без препарату.

З наведених в таблиці 3 даних видно також, що чутливість окремих культур бактерій до дії апрофену неоднакова. Найбільш чутливими виявилися вібріон Мечникова і білий стафілокок; високочутливими були палички склероми й озени і золотистий стафілокок; найменш чутливими — деякі штами синегнійної і чудесної паличок, а також повзучого протея. Бактеріостатична концентрація апрофену для цих культур була 1/200, а наступного дня вони виростали навіть в розведенні 1/100.

ВИСНОВКИ

1. В результаті проведених досліджень виявлено виражені бактеріостатичні властивості розчинів апрофену і повну відсутність самостерилізуючих властивостей в інших досліджуваних препаратів: дипрофену, тифену та спазмолітину.

Враховуючи дані раніше проведених нами дослідів, згідно з якими термічна стерилізація ін'екційних розчинів апрофену прискорює гідролітичне руйнування, для забезпечення стабільності розчинів апрофену для ін'екцій доцільно виготовляти їх в суворо асептичних умовах без стерилізації.

ЛІТЕРАТУРА

- Губина К. М., Музыка М. М., в кн. Склерома дыхательных путей, Львов, 1958, 202.—2. Губина К. М., Музыка М. М., там же, 210.—3. Ключев в М. А., Аптечное дело, 1965, XIV, № 1, 3—4. БМЭ, 32, 233, М., Гос. научн. издат. «Совет. энциклопедия», 1963.—5. Либерман М. В., Медицинская промышленность СССР, 1957, № 6, 43.—6. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., «Медицина», 1967, 1, 207, 208, 211.—7. Мангушев Р. И., Терапевтич. архив, 1960,

№ 7, 58—8. Машковский М. Д., Либерман С. С., Фармакология и токсикология, 1963, № 4, 42—9. Миттерев Ю. Г., Клиническая медицина, 1958, № 36, 6, 138—10. Основные лек. препараты и готовые формы (под общ. редакц. Полякова Н.), Госмедиздат, М., 1963, 291—11. Павленко П. А., Сов. медицина, 1961, № 10, 105. — 12. Сало В. М., Аптечное дело, 1965, XIV, № 1, 8. — 13. Туркевич М. М., Фармацевтическая химия, Киев, Держмединформиздат, 1961, 285, 286, 289, 290. — 14. Чаплинская М. Г., Должанская Р. Н., Фармация, 1967, № 2, 20.

Надійшла 6.VI 1967 р.

INVESTIGATION OF SELF-STERILIZING PROPERTIES OF APROPHENE, TIPHEN, SPASMOlytin AND DIPROPHENE

M. G. CHAPLINSKAYA and K. M. GUBINA

Lvov Medical Institute

SUMMARY

Microbiological studies of 0.5% and 1% solutions of aprophene and tiphen and 0.5% solutions of spasmylin and diprophene (in aerobic and anaerobic conditions and on ordinary and special media) indicate that all of them except aprophene solutions are easily contaminated by microbes. Further studies of the antibacterial activity of aprophene revealed that this preparation possessed bacteriostatic properties and thus it is recommended for injection solutions without thermal sterilization.

УДК 615.43

ВМІСТ ФЛАВОНОЇДІВ В ДЕЯКИХ РОСЛИНАХ РОДИНИ ХРЕСТОЦВІТИХ

M. С. ФУРСА, П. Є. КРИВЕНЧУК, К. Є. КОРЕНЬЧУК
Запорізький медичний інститут

ПОВІДОМЛЕННЯ I

В останні роки широко проводиться вивчення окремих рослин родини хрестоцвітих (*Cruciferae*) у зв'язку з тим, що вони містять серцеві глікозиди і використовуються для добування цінних лікарських препаратів, які вживаються при лікуванні серцево-судинних захворювань (8—10).

Крім серцевих глікозидів, рослини цієї родини містять тіоглікозиди (25, 28), вітамін С (14, 17), флаваноїди (4, 7, 11—13, 21—23, 26, 27), полісахариди (29), алкалоїди (15, 24), про що свідчать роботи багатьох дослідників. Проте в першу чергу надзвичайної уваги заслуговують останні праці Н. П. Максютіної, в яких показана складна та цікава будова окремих біологічно активних речовин (серцевих глікозидів, флаваноїдів), виділених з деяких хрестоцвітих (11—13).

Метою наших досліджень було виявлення найбільш перспективних видів родини хрестоцвітих для вивчення їх хімічного складу та біологічної дії. Для цього, зокрема, провели аналіз на наявність флаваноїдів багатьох рослин місцевої флори названої родини, особливо родів, представники яких широко вживаються в народній медицині (1—3, 5, 6, 16, 18).

У даній роботі наведені результати аналізу на наявність флаваноїдів суропиці дуговидної (*Barbara aegyptiacum* Rchb.), сухоребрика високого (*Sisymbrium altissimum* L.) та хрінниці пронизанолистої (*Lepidium perfoliatum* L.) (19, 20). Для дослідження була використана сировина, заготовлена в літньо-осінні місяці 1966—1967 років в околицях м. Запоріжжя.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Для виділення флаваноїдів використовували екстракцію метанолом як при нагріванні на водяному огрівнику, так і при настоюванні при кімнатній температурі. При паперово-хроматографічному порівнянні

ні в кількох системах розчинників одержаних екстрактів помітних змін не спостерігали.

Наважку подрібненого повітряно-сухого рослинного матеріалу (суцвіття, зелені стручки, насіння, листя, стебла та коріння) екстрагували метанолом до повного виснаження на водяному огрівнику. Витяжки фільтрували, упарювали під вакуумом до повного усунення розчинника, екстрагували й очищали хлороформом. При дослідженні осаду та хлороформових витяжок на наявність флавоноїдів установлювали, як правило, їх повну відсутність.

В усіх органах, крім коріння, знайдено значну кількість речовин флавоноїдної природи, особливо багаті ними суцвіття та зелені стручки.

Для встановлення кількості флавоноїдів використали двовимірну хроматографію на папері низхідним методом в системах розчинників А та Б *.

Порівняльна характеристика даних паперовохроматографічного дослідження різних органів деяких рослин родини хрестоцвітих на наявність речовин флавоноїдної природи

Назва рослини і досліджуваного органу	Значення Rf										
	0,09	0,14	0,19	0,24	0,30	0,35	0,44	0,50	0,56	0,65	0,78
Суріпця дуговидна											
Бутони (брун'ка квіткова)	+		+	+++	+	+++	+	+	++	++	+
Квіти	+		+	+++	+	+++	+	++	++	+	+
Маточка	+		+	+	+	+++	+		++	+	
Тичинки				++		+++		+		+	
Пелюстки	+		++	+	+	+++	+	+	++	+	
Чашолистики	+		++	+	+	+++	+	+	++	++	
Квітконіжка	+	+	++	+++	+	+++	+	+	++	+	
Зелені стручки	++	+	+	+	+	+++	+	++	++		
Листя	+	+	+	+++	+	+++			+		++
Стебла	+	+	+	++	+	+	+		+		
Коріння	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Сухоребрик високий	0,30	0,38	0,43	0,48	0,56	0,64	0,72	0,80			
Бутони	+++	+	+	+	+++	++	++	++			
Квіти	+++	+	++	+	+++	+++	+				
Маточка	+++	+	++	+	+++	+++	+				
Тичинки		+	+	++	+	+					
Пелюстки	+	+	+	+	+	+					
Чашолистики	+	+	+	+	+	+					
Квітконіжка	+++	+	+	+++	+++	+++					
Зелені стручки	+++	+	++	+	+++	+++	+				
Листя	+++	+	+	+	+++	+++					
Стебла	+++	+	+	—	++	++	—	—	—	—	
Коріння	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Хрінниця пронизанолиста	0,26	0,32	0,37	0,45	0,50	0,57	0,65	0,73	0,83		
Суцвіття	+	+	+	+++	+++	+++	+		+		
Зелені стручки	+	+	+	++	++	+++	+	++			
Листя	+	+	+	++	++	++	+				
Стебла	+	+	+	+	+	+	+				
Коріння	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Умовні позначення: +++ — інтенсивна флуоресценція плями; ++ — задовільна; + — слабка.

* Система А — н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2), система Б — 15% оцтова кислота.

Одержані хроматограми висушували при кімнатній температурі, розглядали у фільтрованому УФ-світлі і спостерігали плями, які флуоресціювали темно-коричневим і, в окремих випадках, жовтуватим, фіолетовим і голубим кольорами. Після проявлення 2% етанольним розчином хлориду алюмінію чи нітрату цирконілу на хроматограмах у фільтрованому УФ-світлі спостерігали різної інтенсивності жовту, зеленувато- та бурувато-жовту, інколи фіолетову, яка не змінювалась в парах аміаку, та голубувату флуоресценцію, яка під дією парів аміаку переходила в зелено-жовту.

Таким чином, в траві суріпиці дуговидної знайдено не менше 8, сухоребрика високого 5 і хрінниці пронизанолистої 4 флавоноїдні сполуки. Зважаючи на те, що найбільшу кількість флавоноїдів спостерігали в суцвіттях і зелених стручках, нами було проведено паперово-хроматографічне порівняння (система А) складу флавоноїдів різних органів досліджуваних рослин у фазі їх масового цвітіння (табл.). При цьому для виділення флавоноїдів використовували наважки свіжозібраного рослинного матеріалу.

Як видно з даних таблиці, надземна частина досліджуваних рослин багата на флавоноїдні сполуки, перевага в нагромадженні яких спостерігається в молодих органах. Крім того, на особливу увагу для вивчення заслуговують різні органи квітки.

На основі вищевикладеного нами була проведена наступна робота по переробці більшої кількості рослинного матеріалу для одержання сумарних препаратів з метою їх фармакологічного дослідження. Для цього з екстрактів, одержаних з повітряно-сухої сировини хрінниці пронизанолистої та суріпиці дуговидної як при безпосередній кристалізації, так і при елююванні водно-спиртовими розчинами на стовпі капрону, виділили суми флавоноїдів у вигляді жовтого порошку. Після проведення гідролізу частини згаданих сум флавоноїдів 5% розчином сірчаної кислоти виділили три сполуки, які попередньо ідентифіковані як кемферол, кверцетин та ізорамнетин.

ВИСНОВКИ

1. В результаті проведеного дослідження у надземній частині суріпиці дуговидної знайдено не менше 8, сухоребрика високого — 5, хрінниці пронизанолистої — 4 флавоноїдні сполуки. Особливо багаті ними молоді органи рослин — бутони, квіти (суцвіття) та зелені стручки.

2. З повітряно-сухої сировини хрінниці пронизанолистої та суріпиці дуговидної ізольовані суми флавоноїдів у вигляді жовтого порошку, з яких після кислотного гідролізу виділені три сполуки, які попередньо ідентифіковано як кемферол, кверцетин та ізорамнетин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аниенков Н., Ботанический словарь, СПБ, 1878, 61, 331.— 2. Горенский В. и Вильк К., Русский народный лечебный травник и цветник. М., 1892—1893, 49.— 3. Гросгейм А. А., Растительные богатства Кавказа, М., 1952, 194.— 4. Губанов И. А., Боряев К. И., Фармация, 1967, № 3, 28.— 5. Дерикер В., Сборник народно-врачебных средств, захарями в России употребляемых, СПБ, 1866, 104, 156.— 6. Залесова Е. Н., Петрова О. В., Полный русский иллюстрированный словарь-травник и цветник, СПБ, 1898, 357.— 7. Захаров А. М., Боряев К. И., Растительные ресурсы, 1966, 2, вып. 1, 14.— 8. Лошкарев П. М., Труды ВИЛАР, М., Медгиз, 1959, XI, 354.— 9. Максютина Н. П., Колесников Д. Г., ДАН СССР, 1954, 95, 1, 127.— 10. Максютина Н. П., там же, 158, 4, 977.— 11. Максютина Н. П., Химия природных соединений, 1965, № 1, 62.— 12. Максютина Н. П., там же, 1965, № 4, 293.— 13. Максютина Н. П., Литвиненко В. И., Ковалев И. П., там же, 1966, № 6, 988.— 14. Муравьева В. И., Баньковский А. И., Труды ВИЛАР, М., Медгиз, 1947, IX, 53, 76.— 15. Платонова Т. Ф., Кузовков А. Д., Мед. пром. СССР, 1963, № 10, 19.— 16. Роллов А. Х., Дикора-

- стущие растения Кавказа, из распространение, свойства и применение, Тифлис, 1908, 70, 286.—17. Рябова О. В., Фармация, 1938, № 4, 14.—18. Троцкий П., Разсуждение о семействе крестоцветных растений г. Декандоля, М., 1826.—19. Флора СССР, 1939, VIII, 14, М.—Л., АН СССР.—20. Флора УРСР, 1953, V, 203, Киев, АН УРСР.—21. Фурса Н. С., Материалы юбилейной научной конференции, Киев, изд. «Здоров'я», 1967, 92.
22. Clair G., Delaveau P. G., Paris R. R., Bull. Soc. bot. France, 1964, 111, 5—6, 215.—23. Francois M. T., Chais L., Compt. rend. Acad. sci., 1960, 250, 26, 4450.—24. Janot Maurice-Marie, Le Men Jean, Bull. Soc. chim. France, 1956, 11—12, 1840.—25. Kjaer A. and Thompson H., Acta chem. Scand., 1963, 17, 561.—26. Mentzer C., Pacheco H., Bull. Soc. chim. biol., 1952, 34, 576, 956.—27. Olechnowicz-Stepien W., Krug H., Dissert. pharmac. PAN, 1965, 17, 3, 389.—28. Prochazka Z., Collection Czech. chem. Commun., 1959, 24, 2429.—29. Tyler Jean M., J. chem. Soc., 1965, Oct., 5288.

Надійшла 15.IV 1968 р.

FLAVONOID CONTENT IN SOME CRUCIFERAE

N. S. FURSA, P. E. KRIVENCHUK and K. E. KORESHCHUK
Zaporozhye Pharmaceutical Institute

Communication I

SUMMARY

Qualitative analysis of extracts of the above-ground organs of *Barbarea arcuata*, *Sisymbrium Altissimum* and *Lepidium perfoliatum* revealed not less than 8, 5, and 4 flavonoid compounds, the accumulation of which prevails in young organs. The aglycone composition of isolated sums of flavonoids from air-dry raw-material of *Lepidium perfoliatum* and *Barbarea arcuata* are represented by preliminarily identified kaempferol, quercetin and isorhamnetin.

УДК 615.43

ХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛИСТЯ ГОРОБИНИ ДУБОЛИСТОЇ

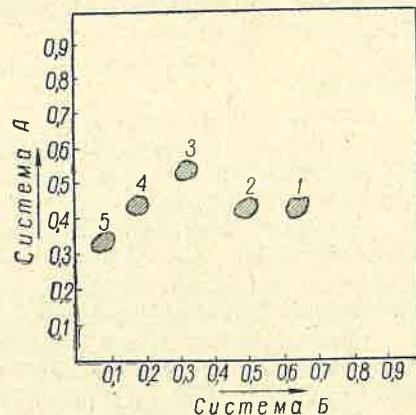
O. I. ПАВЛІЙ, Г. В. МАКАРОВА
Харківський фармацевтичний інститут

Досліджуючи далі хімічний склад рослин роду горобини (*Sorbus*) і виділивши з квіток і листя горобини плакучої флавоноїдні сполуки (3), ми вирішили вивчити також флавоноїдний склад листя горобини дуболистої, що росте на Україні.

Сировину екстрагували етиловим спиртом і витяжку очищали за раніше описаною методикою (3). Очищений водний екстракт давав позитивну ціанідинову реакцію. Під час проявлення хроматограмами 1% спиртовим розчином хлориду алюмінію флавоноїдні плями забарвлювалися в жовто-зелений колір. Якісний склад їх досліджували двовимірним хроматографуванням на папері «Ленінградський Б» висхідним методом у системах: А — перший напрямок і Б — другий напрямок.

Як видно з рисунка, в сировині виявлено 5 флавоноїдних сполук.

Щоб поділити флавоноїди, ми використали хроматографію на колонці з поліамідом. Розчинниками для елювання були дистильована вода та етиловий спирт різної концентрації.



Двовимірна хроматограма флавоноїдів листя горобини дуболистої.

Виділися три кристалічні флавоноїди, названі нами умовно речовинами I, II, III, і суміш речовин IV та V.

Ця робота присвячена хімічному дослідження індивідуальних сполук.

Таблиця 1
Фізико-хімічні властивості речовин I, II, III та їх агліконів

Речовина	Температура топлення в градусах	Молекулярна вага	Формула	Rf в системах		Якісні реакції					
				A	B	щандінова за Брантом в октанолі	з нітратом цирконілу	з нітратом цирконілу і лимонною кислотою	з борною кислотою і <i>n</i> -нафтиlamіном		
Речовина I	182—184	626	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	0,42	0,63	+	—	+	—	+	+
Кверцетин (аглікон речовини I)	309—311	302	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	0,71	0,09	+	—	+	—	+	+
Речовина II	188—190	610	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	0,44	0,50	+	—	+	—	+	+
Кверцетин (аглікон речовини II)	310—312	302	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	0,70	0,10	+	—	+	—	+	+
Речовина III	235—236	464	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	0,51	0,36	+	—	+	—	—	+
Кверцетин (аглікон речовини III)	310—312	302	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	0,72	0,11	+	—	+	—	+	+

Умовні позначення: — — негативна реакція, + — позитивна реакція.

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, усі досліджувані речовини є флавоноїдними глікозидами. Після гідролізу їх аглікони дають позитивні реакції з октанолом. Негативні реакції флавоноїдів з цирконій-лімонним реагентом і позитивні — з їх агліконами дають право припустити наявність цукрових залишків у З положенні. Оранжево-червоне забарвлення глікозидів і агліконів при додаванні борної кислоти та *n*-нафтіламіну вказує на присутність 3'- та 4'-діоксигрупи (7).

Батохромне зрушення першої смуги на 12—15 мкм під час дослідження речовин I, II, III в УФ-зоні спектра з додаванням ацетату натрію свідчить про наявність вільної 7-оксигрупи.

Гідроксильні групи виявлено також у 5 положенні (по батохромі на 40 мкм з хлоридом алюмінію), у 3' та 4' положеннях (по батохромному зрушенню максимуму довгохвильової смуги на 22 мкм з розчінками ацетату натрію і борної кислоти).

Положення цукрових залишків у досліджуваних речовинах доведено наявністю максимумів поглинання УФ-спектрів глікозидів і агліконів з додаванням етилату натрію. При цьому аглікони мали один максимум поглинання (335 мкм), що характерне для речовин з гідроксильними групами в З та 4' положеннях. Збереження двох максимумів у глікозидах говорить про те, що вони глікозидовані за З положенням.

Отже, у флавоноїдів I, II, III виявлено вільні гідроксильні групи в 5, 7, 3', 4' положеннях, а в їх агліконах додатково і 3-оксигрупу, що характеризує ці сполуки як 3-глікозиди 3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлавону або кверцетину.

Аглікони досліджуваних речовин, що утворилися під час кислотного гідролізу, на підставі фізико-хімічних властивостей одержаних похідних, продуктів лужного розщеплення, спектральних даних і хроматографії на папері ідентифіковано з кверцетином.

Визначаючи цукровий залишок глікозиду I, ми виявили генціобіозу. Її ж знайшли і при окисленні глікозиду перекисом водню, що підтверджує наявність біози в З положенні.

Ферментативний гідроліз цього флавоноїду рамнодіастазою виявив аглікон і біозу, що припускає зв'язок у цукрову залишку 1—6.

Отже, речовину I можна охарактеризувати як кверцетин 3- β -гентіобіозид.

Цукровий компонент флавоноїду II презентований D-глюкозою і L-рамнозою, що підтверджується паперово-хроматографічним дослідженням та хроматографією в тонкому шарі адсорбенту. Щоб визначити послідовність їх приєднання, ми провели ступінчастий кислотний гідроліз і встановили, що безпосередньо з агліконом зв'язана L-рамноза. Гідроліз ферментом рамнодіастазою виявив аглікон і біозу. Таку саму біозу одержали в аналогічних умовах з рутину.

Хроматографічним дослідженням флавоноїду II в тонкому шарі поліаміду із зразком рутину встановили однакове значення їх R_f (0,42) (система Г).

Таким чином, речовина II являє собою 3-рамноглікозид кверцетину, або рутин.

Вивчення продуктів гідролізу флавоноїду III свідчить про наявність аглікону кверцетину та D-галактози, яка зв'язана з геніном β -глікозидним зв'язком і знаходиться в піранозній формі, що підтверджується аналізом молекулярного обертання флавоноїду і фенілглікозидів (2, 6) (див. табл. 2).

Таблиця 2

Дані молекулярного обертання флавоноїду III
та фенілгалактопіранозидів

Глікозиди	Молекулярна вага	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	$K\Phi$	$[M]_D \cdot K\Phi$
Флавоноїд III . . .	464	— 59,0	— 274,0	0,57	— 156,0
Феніл- α -D-галактопіранозид	256	+217,0	+ 555,0	1,0	+ 555,0
Феніл- β -D-галактопіранозид	256	— 43,0	— 110,0	1,0	— 110,0

На підставі досліджень флавоноїду III можна охарактеризувати як кверцетин-3- β -D-галактопіранозид, або гіперин.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Сировину для дослідження заготовляли під час цвітіння на околицях Харкова.

Для хроматографічного аналізу на папері використовували такі системи: А — н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5) з поділом фаз; Б — 15% оцтова кислота; В — піридин — н-бутанол — вода (2 : 2 : 1,5); Г — метанол — вода (8 : 2); Д — етилацетат — ізопропанол — вода (65,0 : 23,5 : 11,5).

Для тонкошарової хроматографії як адсорбент застосовували сілікагель КСМ та поліамідний порошок.

Властивості речовини I. Жовтий кристалічний порошок, розчиняється в гарячій воді, гірше — в холодній, не розчиняється в ефірі, хлороформі, добре розчиняється в спирті, диметилформаміді, розчинах лугів.

Елементарний аналіз

Знайдено (в %): С 50,92, 51,21; Н 4,22, 4,60. $C_{27}H_{30}O_{17}$.
Вираховано (в %): С 51,75; Н 4,79.

Властивості речовини II. Жовто-зелений дрібнокристалічний порошок, добре розчинний в етиловому та метиловому спиртах, піридині, лугах, гірше — у воді.

Елементарний аналіз

Знайдено (в %): С 52,83, 52,69; Н 4,72, 4,68. $C_{27}H_{30}O_{16}$.
Вираховано (в %): С 53,11; Н 4,91.

Властивості речовини III. Блідо-жовтий порошок, погано розчиняється у воді, краще — в гарячій, добре — в етиловому спирті, піридині, диметилформаміді, не розчиняється в ефірі, хлороформі.

Елементарний аналіз

Знайдено (в %): С 53,91, 54,21; Н 4,79, 4,87. $C_{21}H_{90}O_{12}$.

Вирахувано (в %): С 54,31; Н 4,31.

Кислотний гідроліз глікозидів I, II, III. По 0,1 г флавоноїдів гідролізували 2% розчином сірчаної кислоти 2 год на водяному огрівнику і залишали в холодильнику. Жовті осади агліконів відфільтровували й кристалізували з 30° спирту. Паперовохроматографічне вивчення показало, що всі аглікони ідентичні з кверцетином.

Маточник після відділення агліконів нейтралізували карбонатом барію, осади відфільтровували, а фільтрат упарювали досуха. Потім розчиняли в спирті і знову відфільтровували осад. Очищенні розчини сахарів згущали до сиропу і досліджували хроматографічно в тонкому шарі адсорбенту — силікагелю КСМ, просоченому ацетатом натрію. Висушені пластинки обприскували свіжоприготовленим розчином анісового альдегіду в льодяній оцтовій кислоті і нагрівали 10 хв при 105° (5). Величини R_f досліджуваних сахарів в системі Д: генціобіози — 0,09, глюкози — 0,18, рамнози — 0,60, галактози — 0,21.

Цукровий залишок речовини III вивчали також в системі В із свідком галактозою і виявили коричневі плями сахарів з однаковими значеннями R_f (0,42).

Окислення цукру речовини III. 2,0 мл цукрового сиропу окисляли концентрованою азотною кислотою (4). Паралельно окисляли галактозу і виявили слизову кислоту, яка не давала депресії температури топлення (225°) з речовиною, одержаною з досліджуваного цукру.

Ступінчастий кислотний гідроліз речовини II. А. Попереднім кислотним гідролізом 0,02 г флавоноїду з 1% розчином хлористоводневої кислоти встановлено, що через 25 хв продукти гідролізу мали вихідний глікозид і монозид, через 50 хв суміш складалася з біозиду, монозиду та аглікону, а через 2,5 год спостерігався цілковитий гідроліз вихідної речовини.

Б. 0,15 г глікозиду розчиняли в 25 мл 30° спирту, що містив 1% кислоти, і гідролізували 30 хв. Далі суміш охолоджували і наносили на стовп поліаміду. Цукор, що відщепився, вимивали водою, нейтралізували катіонітом КУ-2 в OH^- -формі й упарювали до 1 мл. Паперовохроматографічним аналізом в системі А цукор ототожнено з D-глюкозою.

Метилування аглікону речовини II. 0,25 г аглікону в 50 мл абсолютноого ацетону вміщували в колбу із зворотним холодильником і додавали частинами 3,5 г безводного карбонату калію і 1,5 мл диметилсульфату. Суміш нагрівали 2 доби на киплячому водяному огрівнику. Потім відфільтровували надлишок карбонату калію, фільтрат підкислювали сірчаною кислотою до слабкокислої реакції і досуха відганяли розчинник. До залишку доливали 20 мл 50% метанолу і залишали для кристалізації (1). Виділилися безбарвні голчасті кристали, які після триразової перекристалізації топилися при +151—152°, що відповідає температурі топлення пентаметилкверцетину.

ВИСНОВКИ

1. У листі горобини дуболистої виявлено флавоноїдні сполуки.
2. Під час поділу флавоноїдів на поліаміді виділено три індивідуальні речовини, названі умовно I, II, III, і суміш двох речовин — IV і V.

3. Речовину I охарактеризовано як кверцетин-3-β-генціобіозид; речовину II — як кверцетин-3-рамноглюкозид, або рутин; речовина III ідентична з гіперином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губен-Вейль, Методы органической химии. Методы анализа, М., Госхимиздат, 1963, 318.—2. Ковалев И. П., Литвиненко В. И., Химия природных соединений, 1965, № 4, 233.—3. Павлій О. І., Макарова Г. В., Борисюк Ю. Г., Фармацевтичний журнал, 1966, № 1, 55.—4. Толленс-Эльслер, Краткий справочник по химии углеводов, М., 1938.

5. Stahl E., Kaltenbach U., J. Chromatog., 1961, 5, 351.—6. Sonnberg J. B., Hietala K. P., Acta Chem. Scand., 1961, 15, 963.—7. Nomura V., Bull. Chem. Soc. Japan, 1959, 32, 889.

Надійшла 4.II 1967 р.

A CHEMICAL STUDY OF SORBUS LEAVES

A. I. PAVLIY and G. V. MAGAROVA

Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

Five flavonoid compounds have been detected in Sorbus leaves. Using adsorption chromatography on polyamide and alcohol of different concentration as a diluent, three individual flavonoids were isolated and conventionally called I, II and III and also a mixture of two called IV and V. Substance I is a quercetin-3-β-gentibioside; II is a quercetin-3-rhamnoglucoside or rutin; III is a quercetin-3-β-D-galactopyranoside or hyperin.

УДК 615.781.6-011.3

ІДЕНТИФІКАЦІЯ СОВКАЇНУ ТА БЕНКАЇНУ

O. С. КВАЧ, В. П. КРАМАРЕНКО

Львівський медичний інститут

Для ідентифікації совкаїну та бенкаїну в літературі описані кольорові реакції (5, 15) та реакції осадження (1, 6, 8, 10, 12, 14, 18). В ряді випадків для ідентифікації совкаїну визначають температуру топлення як самого совкаїну (1), так і його похідних (9, 10). Okремі дослідники (7, 11, 16, 17) з цією метою запропонували застосовувати хроматографічний та люмінесцентний методи аналізу (13), інші — реакції осадження (2), мікрокристалооптичний метод (3) і метод ідентифікації, що базується на визначенні температури топлення цього препарату (2). Однак більшість запропонованих реакцій є неспецифічними і мало-чутливими.

В пошуках нових кольорових реакцій на совкаїн та бенкаїн ми вивчили відношення цих препаратів до значної кількості реактивів і запропонували нижченаведені реакції.

Реакція з хлоранілом

а) 1 мл розчину совкаїну або бенкаїну вносили в пробірку і рідину випаровували на водяному огрівнику. До сухого залишку додавали по 6 крапель епіхлоргідрину і 1 мл насиченого розчину хлоранілу в діоксані. Пробірки закривали корками з повітряними холодильниками і кип'ятили протягом 5 хв. При цьому розчини совкаїну та бенкаїну забарвлювалися в зелений колір. Чутливість реакції 0,035 мг совкаїну і бенкаїну в 1 мл.

б) Краплю водного розчину совкаїну або бенкаїну наносили на фільтрувальний папір, який потім висушували в сушильній шафі при 80°. На висушений папір (в місце нанесення розчину совкаїну або бен-

кайну) наносили дві краплі насищеноого розчину хлоранілу в діоксані. При короткочасному нагріванні паперу над електричною плиткою місце нанесення совкаїну та бенкаїну забарвлювалось в синій колір. Чутливість реакції 0,007 мг совкаїну і бенкаїну в 1 краплі розчину.

Реакція з хлоридом цинку, нітропрусидом натрію і морфоліном.

1 мл водного розчину совкаїну або бенкаїну вносили в мікропробірку, яку потім нагрівали на водяному огрівнику до повного випаровування рідини. До сухого залишку в мікропробірці додавали кілька крупинок безводного хлориду цинку. Отвір пробірки накривали фільтрувальним папером, змоченим краплею свіжовиготовленої суміші, яка складалася з рівних об'ємів 5% водного розчину нітропрусиду натрію і 20% розчину морфоліну. Вміст пробірки нагрівали на парафіновому огрівнику до 250°. На фільтрувальному папері, змоченому реактивом, виникало синє забарвлення. Чутливість реакції 0,035 мг совкаїну і бенкаїну в пробі.

Реакція з перекисом бензоїлу, нітропрусидом натрію і морфоліном

1 мл водного розчину совкаїну вносили в пробірку, яку потім нагрівали на киплячому водяному огрівнику до повного випаровування рідини в пробірці. До сухого залишку додавали 4 краплі 10% розчину перекису бензоїлу в бензолі. Отвір пробірки накривали фільтрувальним папером, зволоженим краплею свіжовиготовленої суміші, що складалася з рівних об'ємів 5% водного розчину нітропрусиду натрію і 20% розчину морфоліну у воді. Пробірку нагрівали на парафіновому огрівнику, нагрітому до 180°. На фільтрувальному папері виникало синє забарвлення. Чутливість реакції 0,135—0,140 мг совкаїну в пробі. Бенкаїн цієї реакції не дає.

Реакція з гідроксиламіном і хлоридом окисного заліза

В невеликий фарфоровий тигель вносили 2 краплі розчину бенкаїну, 6 крапель насищеноого розчину гідроксиламіну гідрохлориду в етиловому спирті і 2 краплі 12% водного розчину йодного натріу. Через 10 хв в тигель додавали 3 краплі 14% розчину соляної кислоти і 3 краплі 1% розчину хлориду окисного заліза. Розчин забарвлювався в фіолетовий колір. Чутливість реакції 0,07 мг бенкаїну в пробі. Совкаїн вказаної реакції не дає.

Реакції продуктів відновлення совкаїну

У пробірку вносили 1 краплю розчину совкаїну, додавали 8 крапель концентрованої соляної кислоти і 4—5 крупинок металічного цинку, просіяного крізь сито з розмірами отворів 2 мм. Через 15 хв рідину зливали з залишку непрореагованого цинку. Одержаній розчин використовували для виконання нижченаведених реакцій:

а) Краплю згаданого вище розчину наносили на фільтрувальний папір, який потім 3—4 хв витримували над парами бромної води. Місце нанесення розчину забарвлювалось в рожевий колір. Чутливість реакції 0,07 мг совкаїну в пробі. Бенкаїн цієї реакції не дає.

б) До 8—10 крапель розчину додавали 1 краплю 1% водного розчину сульфату міді і кілька кристаликів персульфату амонію. Через 8—12 хв рідина забарвлювалася в жовтий колір. Чутливість реакції 0,1 мг совкаїну в пробі. Бенкаїн цієї реакції не дає.

в) До розчину, злитого з залишку непрореагованого цинку, додавали 1 краплю розчину фосфорномолібденової кислоти і 1 краплю концентрованого розчину аміаку. При цьому спостерігалось випадання

сильно сірого осаду. Чутливість реакції 0,035 мг совкаїну в пробі. Бенкаїн описаної реакції не дає. Розчин фосфорномолібденової кислоти готували за Е. Д. Швайковою (4).

На бенкаїн специфічно є реакція з гідроксиламіном і хлоридом окисного заліза. На совкаїн специфічними є:

- а) реакція з перекисом бензоїлу, нітропрусидом натрію та морфоліном;
- б) реакція продуктів відновлення совкаїну з бромною водою, сульфатом міді і персульфатом амонію.

В И С Н О В К И

1. Для ідентифікації совкаїну і бенкаїну запропоновано ряд коліорових реакцій.

2. Реакції забарвлення з хлоранілом, а також з хлоридом цинку, нітропрусидом натрію і морфоліном, є загальними як для совкаїну, так і для бенкаїну.

3. Бенкаїн у присутності совкаїну можна визначити реакцією з гідроксиламіном та хлоридом окисного заліза.

4. Для визначення совкаїну може бути застосована реакція з перекисом бензоїлу, нітропрусидом натрію та морфоліном. Крім цього, совкаїн можна відкрити рядом реакцій після дії на нього цинком та соляною кислотою.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Государственная фармакопея ССР, IX изд., М., Медгиз, 1961, 487.—2. Межреспубликанские технические условия на лекарственные средства, сб. 1, Медгиз, М., 1963, 45.—3. Роговский Д. Ю., Фармация, 1967, **16**, 6, 47—49.—4. Швайкова М. Д., Судебная химия, М., «Медицина», 1965.—5. Яворський М. П., Коваль В. С., Старушенко М. М., Фармацевтический журнал, 1965, **20**, 5, 31.
6. Amelink F., Pharmac. Weekbl., 1931, **68**, 211—16, 28/2.—7. Büchi J., Soliva M., Pharmac. acta helv., 1955, **30**, 5/6, 195—210; 7, 265—276; 8, 297—320.—8. Dumont P., Declerck A., J. Pharmac. Belge., 1931, **13**, 397—99, 24/5.—9. Fischer R., Arch. der Pharmazie, 1933, **271**, 8, 466—470.—10. Möller K. O., Biochem. Ztg., 1933, **259**, 458.—11. Reichelt J., Ceskoslov. farmac., 1955, **4**, 6, 297—301.—12. Rosenthaler L., Pharm. Ztg., 1930, **75**, 650—52, 28/5.—13. Rosenthaler L., Toxicologische Mikroanalyse, 1935, 313.—14. Rosenthaler L., Scientia pharmac., 1935, **6**, 122—23.—15. Sivadjan J., J. Pharmac. Cim., 1931, **13**, 8, 528, 16/15.—16. Sunshine G., Fike W. W., J. Med., 1964, **271**, 10, 487—90.—17. Vacek J., Ceskoslov. farm., 1955, **4**, 1, 6—7.—18. Willstaedt H., Biochem. Ztg., 1934, **269**, 182—86, 17/3.

Надійшла 28.I 1969 р.

IDENTIFICATION OF SOVCAINE AND BENCAYNE

A. S. KVACH and V. F. KRAMARENKO

Lvov Medical Institute

S U M M A R Y

Several colour reactions are proposed for the identification of sovcaine and bencayne. The colour reaction with chloranil and also the reaction with zinc chloride, sodium nitroprusside and morpholine are common for both sovcaine and bencayne.

In the presence of sovcaine, bencayne may be determined by means of the reaction of bencayne with hydroxylamine and ferric iron chloride.

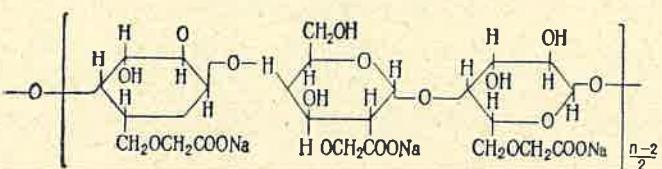
For determination of sovcaine one may use its reaction with benzoyl peroxide, sodium nitroprusside and morpholine. Sovcaine may also be identified by several reactions following the effect of zinc and hydrochloric acid.

ВПЛИВ НАТРІЙ-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЮЗОЇ НА ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ ТРАКТ

Г. В. ОБОЛЕНЦЕВА, Я. І. ХАДЖАЙ, О. Г. ДУНАЄВА
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

В останні роки широке застосування у фармацевтичній практиці знаходять похідні целюз: метилцелюза та натрій-карбоксиметилцелюз (Na-КМЦ) (1, 2). Ці речовини використовуються в багатьох галузях промисловості. У США Na-КМЦ вживається як емульгатор, диспергатор, загусник, для покриття таблеток та виготовлення кровозамінюючих розчинів. Будучи гідрофільним колоїдом, ця речовина викликає м'яку проносну дію, а також позитивно впливає на гіперацидоз та пептичну виразку шлунка або дванадцятипалої кишки (7, 9, 11, 12). Крім того, вона входить до складу багатьох ліків, які за кордоном випускають як проносні та антацидні препарати.

Натрій-карбоксиметилцелюз, синтезована в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті М. Х. Глузманом, І. Б. Левітською та Г. С. Башурою, являє собою натрієву сіль целюз-гліколевої кислоти, яку одержують шляхом взаємодії лужної целюз з монохлороцтовою кислотою або натрієвою сіллю монохлороцтової кислоти.



Натрій-карбоксиметилцелюз.

На зовнішній вигляд це біла або сіра волокниста речовина, яка легко і повністю розчиняється в холодній або гарячій воді. Колоїдні розчини прозорі, без смаку і запаху, pH 6,5—8,0.

Метою нашої роботи було вивчити проносну дію Na-КМЦ, вплив її на моторну діяльність кишечника та секреторну функцію шлунка, а також визначення подразнюючої дії та токсичності.

Дослідження проносної дії Na-КМЦ проводили на білих миших, щурах та собаках. Препарат вводили мишиам і щурам у вигляді водного розчину, собакам — у вигляді сухої лікарської форми з наступним введенням води за допомогою зонда. Для одержання порівняльних даних щодо активності проводили досліди з екстрактом кори крушини ламкої в таблетках та з морською капустою.

Результати дослідів, проведених на миших (85), показують, що Na-КМЦ у дозі 0,12 г/кг викликає ефект тільки в 20% тварин, а при збільшенні дози до 0,25 г/кг — у 53% випадків. У дозі 0,5 г/кг незалежно від об'єму та концентрації розчину дія речовини виявлялася в 63%, більш значна дія препарату спостерігалася від дози 1 г/кг. У цих дослідах не визначали залежності швидкості виявлення дії від кількості речовини та об'єму розчинів.

В дослідах на щурах Na-КМЦ в дозі 0,8 г/кг викликала спорожнення кишечника тварин у 20% випадків, в дозі 1,1 г/кг — у 83% через 1—3 год після введення речовини.

Вивчення дії Na-КМЦ на випорожнення кишечника собак проводили при однократному і тривалому введеннях речовини. В дослідах використано 5 собак обох статей вагою 8—17 кг. При однократному введенні Na-КМЦ в дозах 0,06—0,13 г/кг чотирьом собакам (11 дослідів) в жодному випадку проносної дії не спостерігалось. Настання

ефекту відбулося тільки після введення більших доз — 0,25—0,33 г/кг, які одержали всі 5 піддослідних тварин (24 досліди), причому у більшості випадків через 2—4 години після приймання Na-КМЦ. Акт дефекації відбувався один раз, калові маси мали м'яку консистенцію. Стан собак під час дослідів був нормальним, побічних явищ та ускладнень в жодної з них не спостерігалось. Значення проносного ефекту у процентах і порівняння його з дією морської капусти та екстракту крушини ламкої наведені на рисунку, з якого видно, що проносна дія знаходитьться у прямолінійній залежності від доз. Лінії регресії для Na-КМЦ та морської капусти йдуть майже рівнолежно, відрізняючись від нахилу лінії регресії екстракту кори крушини ламкої. E_{D_50} за Літчфільдом та Уілкоксоном для Na-КМЦ становить 0,270 (0,180 \pm 0,405) г/кг; для екстракту крушини ламкої — 0,315 (0,200 \pm 0,504) г/кг; для морської капусти — 0,310 (0,258 \pm 0,372) г/кг при $P = 0,05$, тобто усі досліжені препарати мають однакову силу дії.

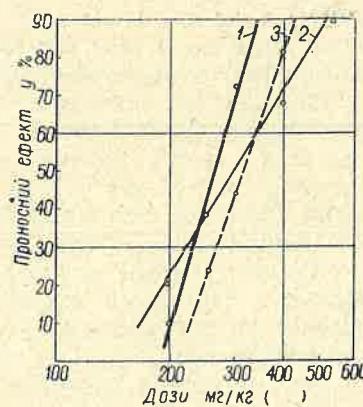
Трьом собакам препарат вводили на протязі тривалого часу в дозах, які при одноразовому введенні не викликали полегшення. В однієї тварини, яка одержувала препарат на протязі 28 днів, проносна дія спостерігалася від дози 0,05 г/кг через 3 дні після початку приймання; у двох інших — від 0,10 г/кг через 1—2 дні. Одній тварині, що одержувала 0,10 г/кг речовини щоденно, довелося відмінити прийом препарату через 7 днів внаслідок дуже значного ефекту.

Таким чином, проведеними дослідами встановлено, що Na-КМЦ викликає випорожнення кишечника в миші, щурів та собак. Дія речовини виявляється через 1—4 години після її введення. У собак та миші проносний ефект спостерігався від значно менших доз, ніж у щурів. При тривалому прийманні Na-КМЦ сила проносного ефекту збільшується залежно від строку приймання.

Продовжуючи вивчення фармакологічних властивостей Na-КМЦ, ми провели досліди в напрямку з'ясування деяких питань щодо механізму її проносної дії. В цьому плані були проведені досліди по вивченю впливу речовини на рухову діяльність кишечника білих мишей за методом Штікнєя (16).

Na-КМЦ вводили тваринам всередину у вигляді водних розчинів в дозах 1,0—3,0 г/кг. В одній серії дослідів через 30 хв, а в другій — через 1,5 год після введення Na-КМЦ всім тваринам також всередину вводили вугілля. Через 10 хв усіх мишей вбивали, з чревної порожнини обережно виділяли шлунок разом з кишечником і замірювали загальну довжину кишок та довжину тієї частини, що заповнена вугіллям. Довжину останньої визначали у процентах відносно до загальної довжини. Для виявлення нормальної перистальтики кишечника тварин проводили контрольні досліди з введенням тільки вугілля. Активність препарату представлена у вигляді відношення процента заповнення кишечника на фоні дії речовини до заповнення у контролі.

Одержані результати показують, що Na-КМЦ збуджує перистальтику кишок у тварин. Ця дія в певній мірі зв'язана з тривалістю перебування речовини в кишечнику. Так, при введенні досить значної дози — 3 г/кг за півгодини до приймання вугілля перистальтика підсилюється на 33%. При більш тривалій експозиції препарату (півтори



Залежність проносного дії від доз (досліди на собаках). Лінії регресії:

1 — Na-КМЦ, 2 — екстракту кори крушини ламкої, 3 — морської капусти.

години) така сама сила дії спостерігалася від дози 1 г/кг. При збільшенні дози до 3 г/кг Na-KMЦ прискорює просування вмісту кишечника на 60% у порівнянні з контролем.

Досліди по виявленню впливу Na-KMЦ на гладку мускулатуру проводились на ізольованій кишці кроля та щура. При додаванні від 1 до 5 мл 1—3% розчинів Na-KMЦ на посуд місткістю 60 мл (концентрація від 17 до 250 мг%) будь-яких змін в діяльності відрізків кишки кроля не спостерігалось. Препарат майже не впливав на діяльність кишки щура, збудженню хлоридом барію та ацетилхоліном.

Вплив Na-KMЦ на шлункову секрецію вивчали в дослідах на трьох собаках з фістулами шлунка за Басовим. Секрецію збуджували підшкірним впорскуванням 0,5 мл 0,1% розчину гістаміну. За 1,5—2 год перед введенням гістаміну тваринам давали 0,1 г/кг Na-KMЦ у вигляді 3% розчину. Було проведено 17 дослідів. В усіх дослідах на фоні дії Na-KMЦ спостерігалось значне зменшення кількості шлункового соку і зниження як загальної, так і вільної кислотності (табл. 1).

Вплив Na-KMЦ на секреторну функцію шлунка собак

№ собаки	Кількість шлункового соку в мл		Кислотність шлункового соку			
			загальна		вільна	
	контроль	Na-KMЦ	контроль	Na-KMЦ	контроль	Na-KMЦ
1	61±5,8	44±0,8	193±6,0	186±3,0	0,647±0,046	0,646±0,007
2	24±5,5	13±0,5	130±26	59±17	0,392±0,123	0,156±0,047
3	48±9,5	16±3,0	192±14	142±10	0,638±0,094	0,478±0,033

Як видно з даних таблиці, у собаки 3 об'єм шлункового соку зменшувався на 67%, у собаки 2 — на 46%, у собаки 1 — на 27%. Кислотність кишки щура, збудженої хлоридом барію та ацетилхоліном, 30—60%.

Загальну дію і токсичність Na-KMЦ вивчали на собаках (5) вагою 8—16 кг, яким препарат вводили щоденно у вигляді сухих лікарських форм в дозах 0,1—0,7 г/кг на протязі 2—4 тижнів. За цей час змін в загальному стані тварин не спостерігалося, за винятком проносної дії у трьох піддослідних собак.

Подразнюючу дію визначали в дослідах на кролях при нанесенні в кон'юнктивальну сумку 1—4% водних розчинів Na-KMЦ та при введенні всередину великих доз (5—10 г/кг). Жоден із зазначених розчинів не виявляв подразнюючої дії на слизову оболонку ока та тонкого і товстого кишечника.

Проведене дослідження показало, що Na-KMЦ в дослідах на мишиах, щурах і собаках викликає проносну дію, яка підсилюється при збільшенні доз. Спорожнення кишечника спостерігалося частіше через 1—3 год після приймання речовини. В дослідах на мишиах і собаках сила ефекту Na-KMЦ майже однаакова, щури були менш чутливими до препарату. За силою проносного ефекту Na-KMЦ відповідає екстракту кори крушини ламкої та морської капусті. В наших дослідах при тривалому вживанні препарату явищ звикання до нього не відмічено. Навпаки, при тривалому введенні навіть субпорогових доз спостерігалося спорожнення кишечника собак через кілька днів після початку приймання речовини. Це позитивно відрізняє Na-KMЦ від інших проносних засобів, насамперед від препаратів кори крушини ламкої.

У механізмі проносної дії Na-KMЦ певну роль відіграє прискорення моторики кишечника, яке ми спостерігали в дослідах на мишиах. Відомо, що гідрофільні колоїди, до яких належить Na-KMЦ, затримуючи воду в кишечнику, збільшують об'єм його вмісту, що й приводить до розтягування кишечної стінки і підсилення перистальтики (5,

6, 10). Про такий механізм дії свідчить відсутність безпосереднього збуджуючого впливу препарату на гладку мускулатуру кишечника в дослідах на ізольованих відрізках кишки та подразнюючої дії речовини на слизові оболонки.

Na-KMC відрізняється від інших проносних ліків антацидною дією.

В дослідах на щурах і собаках при введені препарату на протязі чотирьох тижнів ніяких токсичних властивостей не спостерігалося. Подібні результати були одержані при дослідженні Na-KMC та близької до неї сполуки — метилцелюлози іншими дослідниками (3, 4). Синтетичні похідні целюлози також не мають токсичної дії (8, 13—15).

В И С Н О В К И

1. В дослідах на різних видах тварин (миші, щури, собаки) виявлено, що натрій-карбоксиметилцелюлоза має проносну дію, яка за силою відповідає активності препаратів кори крушини ламкої та морської капусти.

2. Механізм проносної дії препарату зв'язаний з набуханням колоїду, внаслідок чого відбувається механічне збудження рухової діяльності кишечника.

3. Na-KMC зменшує об'єм та кислотність шлункового соку собак. Препарат можна віднести до нетоксичних речовин.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Глузман М. Х., Левітська І. Б., Башура Г. С., ХПХ, 1963, № 36, 1258.—2. Глузман М. Х., Левітська І. Б., Башура Г. С., Вісник дермат. та венерології, 1961, № 4, 40.—3. Клявзунік І. З., Приступа Ч. В., Капуцький Ф. Н., Єрмоленко І. Н., Весії АН БРСР, Сер. біял. н., 1964, № 1, 133.—4. Хаджай Я. І., Шапошникова Л. Б., Фармак. та токсик., 1961, 24, № 3, 133.

5. Alt O., Amer. J. Digest. Dis., 1957, 2, № 9, 493.—6. Blythe R. H., Gulesich J. J., Tuthill H. Z., J. Am. Pharm. Assoc., 1949, 38, 59.—7. Brick I. B., Amer. J. Digest. Dis., 1949, 16, 9, 315.—8. Fittipoldi J., Davis P. L., Gastroenterology, 1948, 10, 4, 667.—9. Flavio J., Siva J., O. Hospital Julho, 1953, v. XLIV, № 1—10. Grossman A., Batterman R. C., Leifer P., J. Am. Geriatr. Soc., 1957, 5, № 2, 187.—11. Henning N., Arztl. Wochensch. Heft., 1952, 29, 665.—12. Necheles H., Kroll H., Bralow S. P., Spelberg M. A., Amer. J. Digest. Dis., 1951, 18, 1—7, 7.—13. Schultz J., Amer. J. Digest. Dis., 1949, 16, 9, 319.—14. Shelanski H. A., Clark A. M., Food Research, 1948, 13, 1, 29.—15. Stawitz H., Arzneimittel-Forschung, 1952, 2, 356.—16. Stickney J. G., Van Liere E. J., Narthup D. W., Amer. J. Physiol., 1951, 167, 2, 399.

Надійшла 19.XII 1967 р.

EFFECT OF SODIUM-CARBOXYMETHYLCELLULOSE ON THE GASTRO-INTESTINAL TRACT

G. V. OBOLENTSEVA, Ya. I. KHADJAI and E. G. DUNAYEVA

Kharkov Scientific-Research Chemico-Pharmaceutical Institute

S U M M A R Y

The laxative effect of sodium-carboxymethylcellulose was studied in experiments on mice, rats and dogs. The substance was found to exert a marked laxative effect which increased with elevation of the dose.

Sodium-carboxylcellulose had no direct exciting effect on the smooth muscles of the intestine and does not irritate the mucous membranes. Being a hydrophylic colloid, sodium-carboxymethylcellulose easily swells in the intestine, increasing its volume and furthering peristalsis. As distinct from other laxatives no habituation is developed to this preparation. It has an antacid effect. It is harmless even with prolonged use.

ЕТИМОЛОГІЯ НАЗВ ОФІЦІНАЛЬНИХ РАДЯНСЬКИХ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

М. Г. ҚАЗАНОВСЬКИЙ

Львівський медичний інститут

ІІ. НАЗВИ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ВКАЗУЮТЬ НА ҚОЛІР, СМАК ЦИХ ПРЕПАРАТІВ АБО ВИХІДНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ІХ ОДЕРЖАННЯ*

До складу 19 назв хіміко-фармацевтичних препаратів, вміщених в Державну фармакопею СРСР X видання, входять частини, що вказують на колір препаратів або вихідних речовин для їх виготовлення: жовто-зелений (*chloros*), фіолетовий (*iodes*), темно-синій (*cyanus*), жовтий (*flavus*), голубий (*coeruleus*), зелений (*viridis*). У 10 назвах хіміко-фармацевтичних препаратів є частини, що вказують на смак препарату або вихідних речовин для їх одержання: гострий (*acer*), солодкий (*glykys*), кислий (*acidus, oxys*).

Ацетилсаліцилова кислота (*acidum acet-y-l-sal i syl-i-cum*). Перша складова частина (*acidum*) вказує на те, що речовина є кислотою, тобто речовою, як правило, кислою на смак. Частина *acet* є скороченням новолатинського прикметника *aceticus* (оцтовий). Частина *yl* походить від грецького слова *hyle*, що означає «матерія», «вигляд», «речовина». Саліцилову кислоту раніше добували з глюкозиду «саліцин», який знаходиться в соку дерева *salix, salicis* (верба). Відповідний хімічний радикал, що походить від саліцилової кислоти, звуться *salic-yl*, в якому частина *yl* походить від грецького *hyle* (речовина). Частини *-ic* і *-um* — це суфікс і прикметникове закінчення.

Хлористоводнева кислота (*acidum hydro-chloric-i-cum*). У склад цього препарату входить хлор, який є газом жовто-зеленого кольору. Через цю фізичну властивість Деві у 1810 році закріпив за препаратом грецьку назву *chloros* (жовто-зелений). Частина *hydro* є скороченням складного слова *hydrogenium* (водень).

Акридин (*acridinum*) — замінник хініну. Ця назва складається з двох слів: *acridinum* і *chininum*. В слові *acridinum* частина *acri* — скорочення прикметника *acris* (гострий, ідкий). Друга частина — *id* є скороченням грецького слова *eidos* (вид). Походить слово *chininum* від мови перуанських індійців, де *quina* означає «кора». Частина *-in* — суфікс, а *-um* — іменникове закінчення.

Лактат етакридину (*aeth-a-cr i d i n i lactas*). Перша частина *aeth* є скороченням слова *aethoxy*, або, як пишуть інакше в хімії, *aethyloxy*. Назва *aethyl* утворена з двох грецьких слів: *aither* (ефір) і *hyle* (речовина). Частина *oxy* — це скорочення назви *oxygenium* (кисень, яка походить від грецького прикметника *oxys* (кислий)). Слово *acridinum* ми розглянули при попередньому препараті. Новоутворене латинське слово *lactas* походить від латинського слова *lac, lactis* (молоко).

Хлоретил (*aethyl-i chlor-i d-u m*). Перша частина становить хімічний радикал *aethyl*, частина *chlor* походить від грецького *chloros, -id* — це суфікс, а *-um* — іменникове закінчення.

Глюкоза (*glucos-i-m*). Перша частина походить від старогрецького слова *gleucos* (муст, виноградне сусло). Можливо, що це слово походить від грецького прикметника *glykys* (солодкий), тому що сусло солодке на смак. При утворенні назви *glucosum* пропущено букву *e* на основі апофонії та додано іменникове закінчення *-um*.

Глюконат кальцію (*calcii glucopas*). Частина *calcii* виводиться від латинського *calx, calcis* (валняк). Вихідною речовою для виготовлення глюконату кальцію є виноградний цукор, назва якого походить від грецького іменника *gleucos* (муст).

Кальційодин (*calcio-dinum*). Це скорочення хімічної назви *calcii iodbehenas*. Частина *calci* походить від згаданого вище *calx* (вапняк), *iod* — від елементу *iodum* (грецький прикметник *iodes* означає фіолетовий), який знаходиться в молекулі речовини.

Хініофон (*chiniofonum*). Частина *chin* є скороченням від *chinolatum*, що знаходиться в молекулі відомого алкалоїду *chininum*. Частина *io* є скороченням слова *iodum*, частина *fon* — скороченням новоутвореного латинського прикметника *sulfonicus* (сульфоновий), який утворений від назви *sulfur* (сірка).

Хлоралгідрат (*chlorogalum hydratum*). Препарат хлоралгідрат належить до групи альдегідів і тому в його назві є частина *al*, яка являє собою скорочення слова арабського походження *alcohol*. Частина *hydr* (вода) грецького походження; вона означає, що в молекулі хлоралгідрату міститься вода.

Хлороформ (*chloroformium*). Частина *form* походить від латинського слова *formica* (мурашка). Хлороформ для наркозу *chloroformium pro narcosi*. Слово *narcosis* (приголомшення, зомління) старогрецького походження.

Хлортетрацикліну гідрохлорид (*chlorotetra-cyclinum hydr-o-chloridum*). Частина *cycl* є скороченням латинізованого прикметника *cyclicus* (циклічний). Частина *tetra* грецького походження і вживається у складних словах у значенні числівника чотири.

Ціанокобаламін (*cyanocobalamin*). Частина *cyan* походить від латинізованого прикметника *cyanus* (темно-синій). Другою складовою частиною препарату є метал кобальт, тому й виникла частина *cobal*, яка є старонімецького походження і походить від назви домових та лісових гномів (по-німецьки *Kobold*).

Дийодтирозин (*di-iodothyrosinum*). Частина *di* походить від грецького числівника *dis* (двічі), частина *iod* — від грецького прикметника *iodes* (пари йоду фіолетового кольору), частина *thyros* — від грецького прикметника *thyreoeides* (щитоподібний).

Флавакридину гідрохлорид (*flavacridinum hydrum chloridum*). Перша частина *flav* є скороченням слова *flavus* (жовтий). Слово *acridinum* ми розглянули при препараті *acrichinum*.

Ртуті амідохлорид (*hydrargyrum amidochloridum*). Слово *hydrargyrum* (ртуть) походить від старогрецького іменника *hydrargyros*. Частини *am-id* показують, що препарат належить до групи амідів.

Ртуті дихлорид (*hydrargyrum dichloridum*). В молекулі препарату міститься аж два атоми хлору, звідси і частина *di* від грецького числівника *dis* (двічі).

Ртуті оксиціанід (*hydrargyrum oxysuanium*). В молекулі препарату містяться групи OH та CN. Перші групи в хімії прийнято називати ол-групами, або оксигрупами. Звідси і виникла частина назви *oxy*.

Ртуті окис жовтий (*hydrargyrum oxydum flavidum*). В назву препарату включений латинський прикметник *flavus* (жовтий), оскільки він жовтого кольору.

Йодоформ (*iodoformium*). Перша частина *iod* показує, що в молекулі препарату міститься атом йоду. Частина *form* походить від латинського *formica* (мурашка).

Йод (*iodum*). Частина *iod* походить від грецького слова *iodes* (фіолетовий), яке утворене з двох слів: *ion* (фіалка) та *eidos* (вигляд). Частина *-um* — іменникове закінчення.

Метиленовий синій (*methylenepium coeruleum*). Частини *meth-y*l походять від грецького *methy* (вино) та *hyle* (дерево). Частина *en* має в органічній хімії функціональне значення і речовина, в назву якої вона входить, ненасичена, тобто з одним подвійним зв'яз-

ком. Латинський прикметник *coeruleus* (голубий) увійшов в назву препарату тому, що його водні розчини синього кольору.

Натрію хлорид (натрії chloride). Слово *natrium* старо-єврейського походження (*neter* — сода).

Натрію йодид (натрії iodidum). Частина *io* походить від грецького *iodes* (фіолетовий).

Окситетрацикліну гідрохлорид (окситетрасициліні *hydrochloridum*). В хімії прийнято давати частину *ox* в назву сполук, які у своїх молекулах мають групу OH, тобто з'єднання водню з киснем: *hydrogenium+oxygenium*.

Піридоксину гідрохлорид (руг-і-d-o-x-i-n-i *hydrochloridum*). Частина *pyr* походить від грецького іменника *pyr* (вогонь), а частина *id* від грецького слова *eidos* (вид). Частина *ox* — це скорочення частини *ox*.

Рибофлавін (гібофлавінум). Частина *ribo* походить від цукру *ribosa*. Назва *ribosa* утворена способом звичайної перестановки звуків і деяким спрошенням слова *arabinosa*. Частина *flav* походить від латинського прикметника *flavus* (жовтий).

Розведений розчин перекису водню (*solutio hydrogenii regioxydi diluta*). Латинське слово *solutio* означає розчин. В хімії частина *per* має функціональне значення і означає: а) надлишковий вміст кисню; б) підвищено, надто велику валентність. Латинський дієприкметник *dilutus*, -а, -um означає розведений.

Брильянтовий зелений (вігіде *nitens*). Російська назва «блестяча зелень» (за Великою медичною енциклопедією) або «яркий зелений» (за Р. Віцингером). В такому перекладі слід брати до уваги, що латинський іменник *viride*, -is означає «зелень», а дієприкметник *nitens*, *ntis* — бліскучий. Тому найбільш правильною є назва, приняті Великою медичною енциклопедією. Проте в сучасній радянській номенклатурі назви барвників складаються, як правило, з двох прикметників (наприклад, кристалічний фіолетовий тощо) і тому раціональна назва препарату повинна бути «бліскучий зелений». Помилкове слово «брильянтовий» в назві препарату виникло тому, що в сучасних мовах романських груп дієприкметник «бліскучий» позначають словами *brillant* (франц.) чи *brillante* (ісп., італ.).

ЛІТЕРАТУРА

1. Большая медицинская энциклопедия, М., 1956—1963.—2. Вицингер, Органические красители, Л., 1936.—3. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., 1968.—4. Дворецкий А. Х., Древнегреческо-русский словарь, М., 1958.—5. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1967.—6. Туркевич М. М., Фармацевтична хімія, Київ, 1961.

7. Klotz R., Handwörterbuch der lateinischen Sprache, Braunschweig, 1858.—8. Posse F., Handwörterbuch der griechischen Sprache, Leipzig, 1841.—9. Webster international dictionary of the English language, Springfield, 1958.—10. Liddell H. G., Stott R., Greek-English Lexicon, Oxford, 1957.

Надійшла 6.I 1969 р.

ETYMOLOGY OF NAMES OF OFICINAL SOVIET CHEMICO-PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

M. G. KAZANOVSKY
Lvov Medical Institute

II. Names of Preparations, Indicating the Colour, Taste of these Preparations or Initial Products for their Synthesis

SUMMARY

Names of 19 preparations included in the State Pharmacopeia of the USSR, ed. X indicate their colour proper or the colour of initial products used for their synthesis. The taste of preparations and initial products used for their synthesis is reflected in 10 preparations.

ДО ВИХОДУ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ СРСР X ВИДАННЯ

УДК 615.11

ПРО ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ СРСР X ВИДАННЯ

М. М. БУШКОВА, Т. В. КОВАЛЬЧУК, Ц. І. ШАХ

Київський науково-дослідний інститут фармакології та токсикології

З 1 липня 1969 р. Державна фармакопея СРСР X видання набуває законодавчого характеру. Вимоги фармакопеї щодо лікарських засобів є обов'язковими для всіх підприємств та установ Радянського Союзу, які виготовляють, зберігають, контролюють та вживають лікарські препарати. Нове видання фармакопеї свідчить про досягнення сучасної науки в області хімії та лікознавства.

Державна фармакопея СРСР X видання (ДФ X), як і всі попередні, не є учебним посібником і матеріал у ній викладений коротко, без зайвих подробиць. У зв'язку з цим ми поставили собі за мету в даній статті дещо поширити й деталізувати деякі питання аналітичного характеру, звернувши особливу увагу на використання фізико-хімічних методів аналізу.

Ознайомлення з аналітичною частиною ДФ X показує, що працівникам служби контролю слід провести велику підготовчу роботу, перш ніж розпочати дослідження фармацевтичних препаратів за її вимогами.

Привертає увагу широке впровадження у ДФ X таких фізико-хімічних методів дослідження, як фотоколориметрія, спектрофотометрія в УФ- та ІЧ-областях спектра, флуорометрія, полярографія, хроматографія та ін. У нове видання фармакопеї впроваджений також метод спалення в струмені кисню. Для здійснення таких досліджень контрольно-аналітичним лабораторіям потрібні нові реактиви та відповідне обладнання. Так, наприклад, для хроматографічного методу в тонкому шарі сорбенту необхідно застосовувати окис алюмінію II та III ступеня активності. Активність сорбенту залежить від процентного вмісту води в ньому, що є головним при розподілі інгредієнтів з різними фізико-хімічними властивостями. Тому при застосуванні тонкошарової хроматографії необхідно звертати увагу на вимоги фармакопеї щодо активності адсорбенту.

Для кількісного визначення синестролу необхідно готувати суміш для ацетилування, яка складається з однієї частини оцтового ангідриду і трьох частин перегнаного піридину. Визначення ґрунтуються на утворенні ацетильного похідного синестролу. Для того щоб реакція проходила кількісно та з метою запобігання втратам оцтової кислоти, в суміш для ацетилування входить піридин. Слід відмітити, що піридин, який надходить у продаж, часто має жовте забарвлення, яке заважає визначенню; тому для проведення кількісного визначення синестролу слід вживати свіжоперегнаний піридин.

Визначення домішок *n*-хлорацетаніліду в фенацетині ДФ IX рекомендувало проводити прожарюванням препарату з гідрокарбонатом натрію. За ДФ X мінералізація препарату здійснюється під дією сплаву нікелю Ренея, який складається з нікелю та сорбованого на ньому водню. Це забезпечує більш повну мінералізацію препарату.

В останній час як лікарські засоби все частіше застосовуються

сполуки, до складу яких входять галогени. Визначення галогену проводиться після його мінералізації, проте спосіб мінералізації залежить від структури органічної сполуки, від характеру зв'язку вуглецевих атомів з галогеном.

У ДФ X наведені окислювальні методи для рентгеноконтрастних речовин — сергозину та білігносту.

Для дийодтирозину прийняті методи, основані на відновленні. Проте, їх не завжди можна застосовувати для сполук, в яких галоген міцно зв'язаний.

Універсальним методом мінералізації є метод спалення в струмені кисню. Він нескладний, але для визначення необхідна круглодонна колба зі шліфом та платиновий дріт, який закінчувався б платиновим кошиком або спіраллю. На жаль, не всі лабораторії мають платиновий посуд, а одержання його зв'язане із значними труднощами, тому замовлення на придбання платинового посуду слід подавати заздалегідь.

У ДФ X значно ширше знайшли застосування методи, основані на вбиранні світла. Фотоколориметричний метод використовується для кількісного визначення близько 25 фармацевтичних препаратів в таблетках та розчинах для ін'екцій. Як відомо, в цих лікарських формах точність визначення припустима в межах $\pm 5\text{--}10\%$. Таку точність визначення або ще й вищу (2%) забезпечує фотоколориметричний метод, який характеризується простотою й швидкістю. З метою одержання ще більш точних результатів в нову фармакопею для визначення ряду фармацевтичних препаратів фізико-хімічним методом впроваджено стандартні зразки препаратів, які спеціально виготовляються та ретельно очищаються. Якість їх перевіряється за МРТУ, що відповідають міжнародним стандартним зразкам. У ДФ X наведено перелік таких стандартів (13 назв). Проте для кількісного визначення лікарських форм, в разі коли у фармакопейній статті немає спеціальних вказівок, стандартним зразком може служити препарат, який відповідає вимогам фармакопеї. При розрахунку кількісного вмісту досліджуваного препарату стандартний зразок приймається за 100%. Так, при кількісному визначенні 0,02% розчину платифіліну гідротартрату слід вимірюти оптичну густину його та оптичну густину стандартного розчину, виготовленого з платифіліну гідротартрату, який відповідає вимогам ДФ X. Вміст платифіліну гідротартрату вираховують за наведеною у ДФ X формулою. Для такого визначення не потрібно будувати калібрувальної кривої, що прискорює кількісне визначення препарату. Розрахунок кількісного вмісту з використанням калібрувальної кривої передбачається лише для визначення кількісного вмісту ерготалу та розчину омнопону.

Поряд з фотоколориметричним методом ДФ X широко використовує спектрофотометричний метод, який вживається з метою ідентифікації препарату, визначення домішок та кількісного визначення. Цей метод є перспективним, високочутливим і точним. У більшості випадків він специфічний і може бути використаний для аналізу лікарських сумішей без розділення. Перевага спектрофотометричного методу перед колориметричним полягає в тому, що визначення цим методом не вимагає переведення препарату в забарвлений сполуку. У ДФ X передбачене спектрофотометричне визначення близько 30 фармацевтичних препаратів, причому в більшості випадків цей метод запропонованій для визначення тих препаратів, для яких у ДФ IX метод кількісного визначення був відсутній або рекомендувалось біологічне визначення.

Визначення індивідуальних речовин проводиться в порівнянні із стандартами. Розрахунок вмісту препарату за величиною питомого показника вбирання дозволяється для деяких лікарських форм таблеток, драже та розчинів.

При використанні стандартних розчинів кількісний вміст досліджуваного препарату в грамах в одній таблетці або в 1 мл розчину розраховується за формулою

$$x = \frac{D_1 \cdot A \cdot N}{D_0 P}, \text{ де}$$

D_1 — оптична густина досліджуваного розчину,

D_0 — оптична густина стандартного розчину,

A — вміст стандартного препарату в 1 мл розчину (в г),

P — наважка (в г),

N — фактор розведення.

Таким чином визначають адреналіну гідротартрат в розчинах, аміназин в драже, прегнін в таблетках та ін. Якщо потрібно визначати процентний вміст препарату, то формула дещо змінюється: замість вмісту препарату в грамах в стандартному розчині і наважки використовуються відношення концентрацій. Його застосовують для розрахунку кількісного вмісту левоміцетину стеарату, кортизону ацетату, тестостерону пропіонату.

З фармакопейних статей по використанню спектрофотометричного методу являє інтерес визначення цим методом левоміцетину. УФ-спектр левоміцетину стеарату має максимум вбирання при довжині хвилі 272 нм, але фармакологічно активною частиною молекули є левоміцетин, тому як стандарт використовують левоміцетин і визначають його оптичну густину при максимумі, характерному для УФ-спектра левоміцетину (276 нм). При цьому левоміцетин визначають в левоміцетину стеараті.

Заслуговує на увагу застосування спектрофотометричного методу для визначення домішок, близьких за структурою до досліджуваних препаратів. Так, в статті «Ретинол ацетат» для визначення домішок, які вибрають світло, рекомендується визначати відношення оптичних густин при максимумах 310, 311,5, 326, 337, 360 нм до оптичної густини основного препарату, вимірюючи при довжині хвилі, що відповідає його максимуму — 326 нм. В статті наведено величини відхилень відношень, які повинні бути $\pm 0,03$. Таке визначення пропонується і для препарату рутину, в якому визначають вміст домішки кверцетину. За ДФ Х останнього повинно бути не більше 5%.

Крім УФ-спектрофотометрії, в нове, X видання Державної фармакопеї СРСР включена спектрофотометрія в інфрачервоній області спектра. ІЧ-спектри можуть бути одержані для речовин, які знаходяться в різних агрегатних станах і характеризують тонку структуру речовини. Ці спектри мають характерні смуги, зумовлені наявністю функціональних груп, таких, як —OH, —NH₂, >CO та ін. Крім характеру спектра, істотне значення має також інтенсивність вбирання. Для одержання ІЧ-спектра речовину слід попередньо відповідно обробити. Найчастіше для твердих речовин готовують диски з калію бромідом, а для рідких застосовують розчини речовини в хлороформі, діоксані або чотирихлористому вуглеці.

Ідентифікацію речовин проводять на основі порівняння спектрів досліджуваних речовин із спектрами речовин заздалегідь відомої будови, умови виготовлення зразків повинні бути ідентичні. У ДФ Х рекомендується визначати ідентичність метициліну натрієвої солі та фторотану за характером ІЧ-спектра, порівнюючи його із спектром стандартного зразка.

З інших фізико-хімічних методів перспективним є хроматографічний метод. ДФ Х поряд з іонообмінною та розподільною хроматографією включила хроматографію в тонкому шарі сорбенту. Остання основана на явищах адсорбції або іонному обміні в залежності від характеру сорбенту та розчинника і застосовується для швидкого роз-

ділення речовин на тонкому шарі сорбенту. Для проведення хроматографічного методу аналізу необхідно мати набір сорбентів і розчинників, а також хроматографічні камери, скляні пластини та спеціальні мікропіпетки. Розподільна хроматографія прийнята в ДФ X для визначення сторонніх глікозидів в целаніді, а також для кількісного визначення целаніду в препараті та в 0,02—0,05% розчинах. Для проведення кількісного визначення целаніду хроматограму елюють, а одержаний розчин після проведення відповідних реакцій колориметрють при зеленому світлофільтрі. З метою кількісного визначення натрію цитрату для ін'єкцій застосовується іонообмінна хроматографія, яка була рекомендована і в ДФ IX.

Вперше в Державну фармакопею СРСР X видання включений полярографічний метод, який запропоновано для кількісного визначення фолевої кислоти в таблетках, келіну в препараті і таблетках та нікотинаміду в 1, 2, 5% розчинах. Слід вказати, що полярографічний метод до деякої міри складний і вимагає обережності в роботі, оскільки пари рутуті шкідливі для організму.

Особливий інтерес являють уперше включені у ДФ X радіоактивні препарати. На сьогодні такі речовини широко використовують в усіх областях природничих наук, в медицині і т. д. Деякі з них є офіційними препаратами і включені у фармакопеї різних країн. У ДФ X з групи радіоактивних препаратів включено натрію хромат, міченій Cr^{51} , натрію о-йодгіпурату, міченій I^{131} , натрію фосфат, міченій P^{32} . Радіоактивні препарати в медичній практиці найчастіше вживаються з діагностичною метою, проте в деяких випадках вони застосовуються і з лікувальною метою. Так, розчин натрію фосфату, міченій P^{32} , вживається для лікування поліцитемії, міеломної хвороби, хронічних лейкозів. Ці препарати виявляють м'яке випромінювання. I^{131} випромінює β - та γ -частинки, P^{32} — β -частинки, Cr^{51} — γ -частинки. Період піврозпаду наведених радіоактивних речовин становить від 8 до 28 днів. Аналіз радіоактивних препаратів зв'язаний з великими труднощами для контрольно-аналітичних лабораторій тому, що для роботи з ними необхідні відповідні умови для зберігання зразків цих препаратів, спеціальна підготовка штату та апаратура. Крім реакцій ідентичності, чистоти та кількісного визначення, в таких препаратах слід встановлювати радіохімічний склад та вимірювати питому активність. Визначення радіохімічного складу препарату проводиться за допомогою висхідної хроматографії або застосуванням електрофорезу. Питома активність визначається шляхом порівняння γ - або β -випромінювань досліджуваного розчину і зразка або імітатора.

У зв'язку з розширенням методів біологічного контролю глікозидомісної лікарської сировини та препаратів з неї при контрольно-аналітичних лабораторіях необхідно організувати біопункти. Використання трьох видів жаб, кішок та голубів за ДФ X розширяє можливість проведення біостандартизації препаратів та лікарської сировини серцевої групи.

Ознайомлення з матеріалами по дослідженю лікарських препаратів, вміщеними в ДФ X, показує, що в ній значно підвищені вимоги до методів дослідження, а це в свою чергу вимагає підвищення культури аналітичної роботи. Для того щоб можна було працювати за новою фармакопею, контрольно-аналітичні лабораторії необхідно оснастити потрібною апаратурою, лабораторним посудом, реактивами і т. ін.

Необхідно також провести велику роботу серед фармацевтів по вивченю фармакопейних статей, звернувши увагу не лише на аналітичну частину, але і на технологію виготовлення лікарських форм, номенклатуру препаратів тощо.

УДК 614.27

ПРО РОЛЬ ПРОПЕДЕВТИЧНОЇ ПРАКТИКИ В НАВЧАННІ СТУДЕНТІВ

Г. П. ПІВНЕНКО, Р. К. ЧАГОВЕЦЬ, М. М. ПАЩЕНКО

Харківський фармацевтичний інститут

Завдання, поставлені ХХIII з'їздом КПРС перед радянською охороною здоров'я, визначають боротьбу за збереження здоров'я і подовження життя радянських людей.

Медицина комуністичного суспільства повинна не тільки оберігати здоров'я, а й зміцнювати його. Тому аптека як установа системи охорони здоров'я зможе розширити сферу дій.

У формуванні світогляду провізорів і забезпеченні їх спеціальною технологічною підготовкою поряд з іншими профільними дисциплінами важливе значення має аптечна технологія ліків.

Завданням технології ліків є навчити студентів теоретичних основ і практики готування ліків, показати шляхи раціоналізації їх виробництва і перспективи його розвитку.

Відповідно до навчального плану 1965 р., розрахованого на чотири з половиною роки навчання, передбачається по курсу аптечної технології ліків пропедевтична практика в аптечних установах, яка служить ніби вступом до вивчення технології ліків. Вона відбувається протягом одного робочого тижня після другого семестра і двох тижнів — після четвертого.

Основне призначення пропедевтичної практики — ознайомити студентів I і II курсів з майбутньою спеціальністю безпосередньо на виробництві, а також прилучити їх до суспільно корисної праці, зміцнити й розширити виробничі навички, повідомити їм деякі потрібні відомості для кращого засвоєння теоретичного курсу.

Деякими міркуваннями з досвіду проведення цього виду практики нам хочеться поділитися.

Перед тим як посылати студентів на роботу до аптек, на виробничій нараді курсів поряд з докладною інструкцією про характер робіт, виконуваних в аптекі, про форму ведення звітності їх увагу слід звернути на поведінку в аптекі, при цьому потрібно підкреслити особливість професії фармацевта, яка вимагає ясності розуму, моральної чистоти, фізичної охайності, бездоганного служіння справі охорони здоров'я народу.

Ми вважаємо за раціональне, щоб на першому курсі протягом тижня 36 годин студенти ознайомилися з приміщенням аптеки, окремими його підрозділами та їх функціями, апаратурою та інвентарем.

Важливе значення для якості продукції, що випускається, має її упаковка. Тому доцільним є навчити студентів орієнтуватися в правильному розбиранні й сортуванні аптечного посуду. Чистота посуду — це запорука якості ліків. Тому студенти, виконуючи обов'язки

санітарки-мийниці, безпосередньо на робочому місці обізаються з інструкціями, пристосуваннями й апаратами для миття, сушіння, стерилізації та зберігання посуду.

Самостійне сортування посуду виробляє уявлення про місткість, його різноманітне призначення. А миття, стерилізація, зберігання привчають уже з перших самостійних кроків до боротьби за фармацевтичну культуру.

Наприкінці четвертого семестру пропедевтична практика планується протягом 12 робочих днів (72 години). За цей період студенти ознайомлюються з устаткуванням робочого місця фасувальника; виконують обов'язки помічника фасувальника і фасувальника; набувають практичних навичок точного відважування на аптечних тарирних та ручних терезах; самостійно запаковують і оформляють до відпуску відважені лікарські форми (порошки, рідини, мазі); вправляються у читанні рецептів і копіюють їх.

Інструкція про виробничу практику у вигляді чергувань, запропонована наказом Міністерства вищої і середньої спеціальної освіти СРСР та Міністерства охорони здоров'я СРСР за № 576/251 від 15 травня 1959 р., розрахована на п'ятирічний строк навчання і, звичайно, застаріла. Потрібна нова програма або заново затверджена інструкція пропедевтичної практики, відсутність яких якоюсь мірою утруднює визначення чітких меж цього виду практики. Зокрема, нам здається, що роботу помічником асистента, яка проводилася у вигляді чергувань за старим планом на сьомому семестрі, коли вже були за своєні основні методи готовування ліків у лабораторії інституту, не слід включати до пропедевтичної практики після четвертого семестру.

Зрозуміло, що студенти, які не мають жодного уявлення про технологію готовування ліків, працюючи як помічник асистента, лише механічно виконують окремі технологічні операції. З другого боку, до виробничої практики з технології ліків наприкінці восьмого семестру ніяких інших занять в аптекі не планується. Тому, виходячи з призначення пропедевтики дати деякі потрібні відомості й навички, ми вважаємо, що цей розділ треба включити до двотижневої пропедевтичної практики. Найбільш раціонально було б проводити її наприкінці п'ятого семестру, пов'язавши з часом вивчення теоретичного й практичного курсу аптечної технології ліків у навчальному закладі.

Тепер практика проходить компактно протягом тижня або двох, а не чергуваннями, як колись. Це дає змогу цілком включитися в роботу установи, обіznатися з вимогами, що ставляться до її працівників, на власному досвіді відчути робочий ритм колективу.

Кафедра контролює роботу студентів на робочому місці, перевіряє правильність оформлення щоденників, проводить бесіди після закінчення практики.

Колективи аптек, де студенти відбувають практику, завжди подають дійову допомогу у підготовці фармацевтичних кадрів. Особливо слід відмітити такі аптеки Харкова, як № 1, 2, 28, 51, 200, 216 та деякі інші.

Вихованню трудової дисципліни, професійної відповідальності, розвиткові навичок громадської роботи приділяють постійну увагу як кафедра, так і працівники аптечних установ. Усе це сприяє формуванню висококваліфікованих, відданих соціалістичній Батьківщині фахівців-провізорів.

КРИТИКА І БІБЛІОГРАФІЯ

УДК 615.7

М. Д. Машковский, Лекарственные средства. Видання VI. Видавництво «Медицина», Москва, 1967 рік.

З кожним роком завдяки розвиткові фармацевтичної науки і фармакології, а також зростанню хіміко-фармацевтичної промисловості практична медицина все більше збагачується новими лікарськими препаратами. У зв'язку з цим виникає необхідність в ознайомленні лікарів і фармацевтів з особливостями їх фармакодинаміки, механізмом дії, показаннями до призначення, можливим побічним впливом, дозуванням. Разом з тим розширяються наші уявлення про механізм дії вже відомих препаратів. Тому слід одобрити випуск нового, доповненого видання посібника для лікарів М. Д. Mashkovskogo «Лекарственные средства», яке вийшло в двох томах.

В новому виданні значно розширені деякі статті про лікарські речовини, включенні нові препарати і цілі групи лікарських засобів.

Значно доповнені новими лікарськими речовинами і виділені в окрему групу «малі транквілізатори» (лібріум, оксилідин, тріоксазин, металізил та ін.). Ця група лікарських засобів на відміну від «великих транквілізаторів» (аміназин, пропазин, трифтазин та ін.) майже не діє на вегетативну і серцево-судинну системи (адренолітична, гіпотензивна та інші дії), дихання і гладку мускулатуру. Це дало можливість широко застосувати їх не тільки в психіатричній практиці, але і для лікування вегетативних дистоній, виразкової і гіпертонічної хвороби, при патологічному клімаксі, а також в передоперативний період як заспокійливі засоби, що знімають почуття страху, знижують м'язовий тонус і потенціють дію наркотиків, снотворних, анальгетичних і місцевообезболюючих засобів.

Дана нова класифікація речовин, що збуджують центральну нервову систему (розділ VI), зокрема, виділені психостимулюючі й аналептичні засоби, антидепресанти, група стрихнин і різні речовини, що збуджують дію центральної нервової системи.

Значно розширені відомості про інгібтори моноаміноксидаз, які за останні роки почали застосовуватись для лікування депресивних станів, а деякі з них для лікування гіпертонічної хвороби і особливо ефективно при стенокардії. Детально описується механізм антидепресивної дії інгібторів моноаміноксидаз. Пригнічення активності цього ферменту порушує і затримує розпад катехоламінів і серотоніну, що призводить до нагромадження їх в тканинах взагалі і особливо в головному мозку. Підвищена кількість цих біогенних моноамінів в центральній нервовій системі призводить до психостимулюючої дії.

З аналептиків особливу увагу клініцистів привертає бемегрид, який проявляє виразний антагонізм до дії барбітуратів та інших снотворних, а також стимулює дихання і кровообіг при їх пригніченні. У зв'язку з цим бемегрид широко застосовують при гострих отруєннях барбітуратами, ефіром, фторотаном, хлороформом і деякими іншими паралізаторами нервової системи.

Виділена в нову групу і дана нова класифікація антиадренергічних речовин, які автор ділить на адренолітики, симпатолітики і речовини, що порушують утворення адренергічного медіатора. Детально описується α -адреноблокатори (фентоламін, дигідроерготоксин і дигідроерготамін), їх механізм дії, показання і протипоказання до вживання. Але β -адреноблокатори описані дуже коротко. А ці препарати знаходять застосування як протіаритмічні ліки, чому і викликають інтерес у клініцистів.

Значним досягненням в лікуванні гіпертонічної хвороби та інших захворювань є порушенням (підвищенням) судинного тонусу необхідно вважати введення в медичну практику симпатолітиків. За механізмом дії вони поділяються на речовини, що звільнюють, спустощують медіатор з закінчень симпатичних нервів (октадін) і

препарати, що утруднюють звільнення медіатора в адренергічному нейроні (орнід). Особливі місце займають речовини, здатні пригнічувати фермент допадекарбоксилазу (наприклад, алльдомет) і тим самим уповільнювати синтез норадреналіну. Зменшення кількості цього пресорного медіатора обумовлює зниження кров'яного тиску.

На нашу думку, доцільно виділити в окрему групу або більш детально описати центральні холінолітики (пентафен, тропазин, тифен та ін.). Ці речовини з більш вираженим центральним і слабим периферичним холінолітичним впливом, що дозволяє рекомендувати їх для лікування багатьох неврологічних захворювань.

З'ясування механізму дії гормонів кори надніирників дало можливість синтезувати антагоністи мінералокортикоїдів, зокрема, спіронолактон, який, будучи сильним діуретиком, сприяє виділенню натрію і цим самим води з організму, а також зменшує виділення калію з сечею.

Розширила група вітамінних препаратів і детально описані речовини, подібні за біологічною дією до вітамінів і ферментів (кокарбоксилаза, рибофлавін-мононуклеотид), які знайшли широке застосування для лікування порушень серцевого ритму, коронарного кровотоку, коматозного стану і деяких шкірних захворювань.

Значно доповнений VIII розділ глави «Ферментні препарати і речовини з антиферментною активністю». Так, вперше описані в цьому виданні трипсин, хімотрипсин кристалічний, абомін, дезоксирибонуклеаза, фібринолізин, амінокапронова кислота, трасилол. Клінічне застосування ферментів і антиферментів є переконливим прикладом практичного застосування досягнень біохімічної фармакології.

Захворювання серцево-судинної системи займають одне з перших місць серед причин смертності та інвалідності населення. Головною причиною, що призводить до різноманітної судинної патології, є атеросклероз. У зв'язку з цим активні пошуки речовин гіпохолестеринемічної дії викликані вимогами практичної медицини. В даний час є кілька речовин, здатних нормалізувати ліпідний обмін (цетаміfen, бета-ситостерин, лінетол, лінол та ін.). Найефективнішим з них є цетаміfen — аміноетанолова сіль фенілтилоцтової кислоти. Він малотоксичний, викликає виражений гіпохолестеринемічний ефект, підсилює жовчovidальну функцію печінки, не має тератогенних властивостей. Його можна застосовувати як для профілактики, так і для лікування атеросклерозу.

Інтерес до анаболічних стероїдів не випадковий. Вони стимулюють синтез білку без помітного впливу на андрогенну функцію організму. Це дозволило використовувати анаболічні стероїди (метандростенолон, нандронол-фенілпропіонат, метиландростенолон) для лікування кахексії, інфекційних та інших захворювань, що характеризуються від'ємним азотним обміном, а також в педіатрії при затримці росту.

XII розділ глави VIII присвячений препаратам, що містять отрути бджіл та змій і застосовуються для лікування різних захворювань (невралгії, алергічні стани, міозити, поліартрити та ін.). Детально розглядаються механізм дії цієї групи речовин, їх різновиди фармакодинаміка.

Інтерес являють фотосенсибілізуючі препарати, які є похідними фурокумаринів (бероксан, псорален, аміфуран). Ці препарати здатні сенсибілізувати шкіру до дії сонячних променів і стимулюють утворення в ній пігменту меланіну при опроміненні її ультрафіолетовим промінням. Інколи вони ефективні і при гніздовій плішивості.

У главі IX «Протимікробні і протипаразитарні препарати» описано багато нових антибіотиків (олететрин, сігмаміцин та ін.), сульфаніламідів (сульфапіридазин, сульфадиметоксин та ін.) і виділені в окрему групу похідні нітрофурану (фурацилін, фуразонал, фуразалідон, фурадонін та ін.), які проявляють виражену антимікробну активність щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, деяких вірусів, трихомонад і лямблій. Особливо важливо те, що похідні нітрофурану проявляють бактеріостатичну дію на антибіотиків і сульфаніламідів мікроорганізми.

Розширила група препаратів для лікування грибкових захворювань шкіри. Грибкові ураження шкіри зустрічаються досить часто і в ряді випадків алергізують організм до інших зовнішніх факторів, включаючи і ліки. Тому лікування цих захворювань вимагає пошуку нових ефективних речовин. За останні роки почали широко застосовувати гризофульвін, аміказол, саліциламід і дихаск, а також нітрофунгін і нітрофурилен. При вмілому призначенні цих речовин вони проявляють виражений терапевтичний ефект проти багатьох дерматоміцетів і дріжджоподібних грибків.

В кінці другого тома на відміну від п'ятого видання є три додатки. Додаток № 1 містить вищі разові і добові дози отруйних і сильнодіючих лікарських засобів для дітей відповідно до Державної фармакопеї СРСР IX видання. Додаток буде корисним для всіх лікарів і фармацевтів. В додатку № 2 наводяться змінені і нові назви деяких препаратів. Додаток № 3 знайомить читачів з новими правилами правопису відповідно з міжнародною хімічною номенклатурою, прийнятою Міжнародною фармакопеєю.

На нашу думку, доцільно було б ввести ще один додаток з синонімами, що випускаються за кордоном. В посібнику після кожного лікарського препарату є синоніми і для деяких з них дається країна, де він випускається. Але ці дані наведені в тексті і знайти їх там досить важко.

Необхідним додатком для практичних лікарів був би і перелік медикаментів, що зняті з виробництва Вченого Радою Міністерства охорони здоров'я СРСР, так як в аптеки часто надходять рецепти на лікарські препарати, що не випускаються хіміко-фармацевтичною промисловістю.

Недоліком посібника є те, що він складається з двох книг. Це утруднює користування ним.

У книзі зустрічаються деякі описки, неточності. Так, на сторінці 109 (I том) в другому рецепті не вказано, що дві лікарські речовини необхідно змішати. При виписуванні очних капель не вказується, що для їх приготування береться вода для ін'єкцій. Не в усіх структурних формулах є подвійні зв'язки в бензольному кільці (стор. 291 і 293, том I).

В цілому ж книга М. Д. Машковського «Лекарственные средства» — цінний посібник для лікарів, фармацевтів і науковців.

H. M. ДМИТРІСВА, I. С. ЧЕКМАН

УДК 615.43(075)

В. М. Шелудько, Ю. І. Колесниченко. Практичний посібник з фармакогнозії (Фітохімічний аналіз), видавництво «Здоров'я», Київ, 1965, 200 стор., тираж 2000 примірників.

Рецензована книжка рекомендована Управлінням учищих закладів Міністерства охорони здоров'я УРСР як посібник для студентів фармацевтичних інститутів (факультетів). І дійсно, це дуже важлива, потрібна і корисна книжка для студентів фармацевтичних інститутів (факультетів), практичних працівників аптек, хімічних лабораторій, складів, а також викладачів фармацевтичних шкіл. Адже це перший спеціальний посібник у Союзі з фітохімічного аналізу лікарської сировини. В основу посібника авторами покладена програма з фармакогнозії, затверджена Міністерством охорони здоров'я СРСР у 1961 році. Підготовляючи посібник, вони по можливості врахували зміни в навчальному плані та програмі з фармакогнозії за останні роки.

Рецензований посібник складається з передової і двох частин — загальної та спеціальної. В загальній частині відповідно до учебного плану курсу фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин послідовно викладено методи дослідження окремих видів сировини, що містять фізіологічно активні природні речовини.

В посібнику наводяться класичні методи дослідження лікарської рослинної сировини, продуктів їх переробки, а також деякі нові методи, що останнім часом широко використовуються у фітохімічному аналізі — хроматографічний, нефелометричний, колориметричний та деякі інші. Цінним в посібнику є те, що в ньому кожний метод визначення спочатку теоретично обґрунтовується, після чого наводиться методика виконання.

В кінці книжки в додатку (стор. 179), вміщено кілька довідкових таблиць, а саме: вміст в лікарській сировині вологи, золи загальної, нерозчинної в 10% хлорид-нітриловій кислоті, й екстрактивних речовин у процентах на абсолютно суху вагу; числові показники деяких жирів, восків, жироподібних речовин; вихід, числові показники і склад найважливіших ефірних олій та медичного, хіміко-фармацевтичного і промислового їх застосування; одержання спирту різної міцності при 20°; дані про склад деяких смол; атомна вага найважливіших хімічних елементів. Наявність таблиць у значній мірі полегшує розрахунки, звязані з кількісним визначенням.

Книжку ілюстровано 20 рисунками і 4 таблицями.

Зміст посібника відповідає сучасному рівню наукових знань в галузі дослідження лікарської рослинної сировини, програмі курсу фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин для студентів фармацевтичних інститутів (факультетів).

Посібник не позбавлений і деяких недоліків. Так, в ряді випадків допущені помилки в написанні формул деяких речовин (стор. 33, 36, 37, 115), а також і друкарські помилки: наприклад, на стор. 106 надруковано: без нагрівання фільтрують; повинно бути — без нагрівання титрують; на стор. 115 надруковано: підкринова кислота замість пікринова кислота; на стор. 127 надруковано: при фотохімічному аналізі, повинно бути — при фітохімічному аналізі; на стор. 180 надруковано: опіл сирець, повинно бути — опій сирець. Проте відмічені недоліки не зменшують цінності рецензованого посібника, який, на нашу думку, є корисним і своєчасним.

Зважаючи на невеликий тираж першого видання, внаслідок чого посібник став бібліографічною рідкістю, слід рекомендувати видавництву «Здоров'я» УРСР підготувати і видати «Практичний посібник з фармакогнозії» і, врахувавши зазначені зauważення, а також поповнивши його деякими новими методами відповідно до найновіших змін у програмі курсу фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин. У кінці посібника для зручності користування ним доцільно навести предметний по- казчик, а також список використаної авторами літератури.

H. O. КАЛОШИНА

* У березні 1967 року підручник обговорювали на засіданні Запорізького відділення Наукового фармацевтичного товариства. При складанні цієї рецензії автор врахував критичні зауваження та побажання учасників засідання.

РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, НАДРУКОВАНИХ У ЖУРНАЛІ

УДК 615.783—012+615.75—012

Синтез тиазолидонов-4 на основе *n*-аминофенола. I. Моно-2'-*n*-оксифенилпсевдотиогидантони и их превращение. Ладная Л. Я., Фуркун Г. П. «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 25.

При взаимодействии гидрохлорида *n*-аминофенола с роданидом аммония при 170° образуетсяmono-*n*-оксифенилтиомочевина; конденсация последней с монохлоруксусной кислотой приводит к 2'-*n*-оксифенилпсевдотиогидантони. При кислотном гидролизе 2'-*n*-оксифенилпсевдотиогидантони наблюдается характерная миграция *n*-оксифенильного остатка в положение 3 с образованием 3-*n*-оксифенилтиазолидиниона-2,4. При замещении атомов водорода в положении 5 арилиденовыми остатками, повышающими стабильность тиазолидинового цикла, вышеуказанной миграции не наблюдается. 3-*n*-оксифенилтиазолидинион-2,4 в растворах едкого натра, амиака и карбоната натрия подвергается гидролизу. 2'-*n*-оксифенилпсевдотиогидантони и все 5-арилidenпроизводные в аналогичных условиях являются устойчивыми.

Табл. 2, библиогр. 8.

УДК 615.775.6—011

Строение и бактерицидная активность осарсола. Близнюков В. И., Касьяненко Н. Г., Сокол Л. С. «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 30.

Проведено спектральное исследование осарсола в ультрафиолете, нейтральных, кислых и щелочных растворителях.

УФ-спектральными исследованиями установлено, что его спектры поглощения обусловлены $\pi \rightarrow \pi^*$ электронными переходами в бензольном кольце с включением *n*-электронов азота ацетиламиногруппы или кислорода оксигруппы. Они отвечают полосам электронного переноса между электронно-донорными (OH , NHCOCH_3) и между электронно-донорной (OH) и электронно-акцепторной ($\text{AsO}(\text{OH})_3$) группами, как у соответствующих дизамещенных бензола, то есть направление электронного переноса совпадает с эффектом сопряжения. В нейтральной и умеренно кислой среде обнаружены донорно-акцепторные свойства арсенатной группы осарсола и показано, что при переходе к щелочной или сильно-кислой среде эта взаимосвязанность нарушается. Указанное взаимодействие функциональных групп отражается на способности окси- и аминогруппы к солеобразованию. При этом основные свойства ацетиламиногруппы сильно понижаются, а кислые свойства фенольного гидроксила повышаются. Подтверждается основное положение о том, что всякое изменение в тонком химическом строении приводит к изменению биологических и других свойств вещества (осарсола).

Рис. 3, библиогр. 12.

УДК 615.778.5—012

Исследование в ряду *n*-оксизамещенных бензольного ряда. Сообщение IV. Биологическая активность и химическое строение некоторых замещенных *n*-оксидифенилсульфида. Франковский Ч. С., Каценельсон Е. З., Ямщикова В. П. «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 35.

В работе излагаются результаты изучения противогрибковой активности 4- и 5-замещенных 2-хлор-4'-оксидифенилсульфида *in vitro* против дерматофитов.

Показано, что введение донорных заместителей в 4-положение бензольного кольца уменьшает, а акцепторных увеличивает противогрибковую активность. Наличие как донорных, так и акцепторных заместителей в 5-положении приводит к полной потере биологической активности. Введение атома галоида в 4- или 5-положение способствует увеличению биологической активности. В ряду соединений, содержащих хлор, бром, йод, биологическая активность уменьшается от хлора к йоду.

Сравнение противогрибковой активности производных дифенилсульфида с аналогичными производными дифенилсульфонида и дифенилсульфона показало, что сульфидная группировка способствует биологической активности, а сульфоксидная и сульфоновая приводят к полной потере ее.

Табл. 2, библиогр. 9.

УДК 615.778.25—011

Исследование растворимости сульфаниламидных соединений в водно-этанольных смесях. Шкарова А. И. «Фармацевтический журнал», 1967, № 3, стр. 39.

Автором установлено, что для сульфаниловой кислоты растворимость непрерывно уменьшается с повышением концентрации этанола в смеси. Для сульфаниламида, сульфадимезина и норсульфазола наблюдается максимальная растворимость при 50 мол. % (71,9 вес. %) этанола в смеси, а для сульфацила — при 60 мол. % (79,33 вес. %).

Рис. 1, табл. 1, библиогр. 10.

УДК 615.7-07:535.243

Применение физико-химических методов для анализа производных пурина в препаратах и лекарственных смесях. Сообщение III. Спектрофотометрический метод анализа лекарственных смесей с теобромином. Кириченко Л. А. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 42.

Разработаны методики спектрофотометрического анализа трех таблетированных и двух порошковых лекарственных смесей, содержащих теобромин в сочетании с ами-

юпирином, дифазолом, кофеином, папаверина гидрохлоридом. Учитывая, что перечисленные препараты поглощают ультрафиолетовый свет в максимумах поглощения пуриновых алкалоидов, анализ этих смесей проводили после предварительного измельчения ингредиентов: теобромин при помощи едкого натра переводили в растворимую в воде натриевую соль, а сопутствующие компоненты смеси из щелочного раствора извлекали хлороформом. Далее качественно определяли теобромин в водно-щелочном растворе, а остальные ингредиенты смесей — в хлороформном растворе.

Табл. 4, рис. 1, библиогр. 16.

УДК 615.361.63:548.0:535

Кристаллооптические константы тестостерона и его производных. Онищенко Ю. В., «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 48.

Автором определены кристаллооптические константы тестостерона, тестостерона тропоната, 17 α -метилтестостерона, 17 α -тилтестостерона и 17 α -этинилтестостерона.

Константы указанных веществ могут быть использованы для установления纯ности и чистоты гормонов.

Табл. 1, библиогр. 8.

УДК 615.412.5

Применение некоторых синтетических красителей в производстве таблеток. Пашев П. Д., Сафиуллин Р. М., «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 57.

Авторами разработан состав сухого покрытия для таблеток и изучена возможность применения двух синтетических красителей — тропеолина О и кислотного красного 2с для окрашивания таблеток и аглобеточных покрытий.

Для достижения равномерного распределения красителей в массе покрытия использовано поверхностно-активное вещество вин 80.

УДК 615.415.1+547.922.5

Исследование поверхностно-активных и мульгирующих свойств оксиэтилированных спиртов шерстяного воска с целью применения их в производстве эмульсий и мажей. Башура Г. С., Глузман М. Х., Габунский Э. В., Трунова М. А., Левитская И. Б., «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 53.

Изучены поверхностно-активные свойства оксиэтилированных спиртов шерстяного воска с различным содержанием оксиэтиленовых групп.

Установлено, что с увеличением длины олиэтиленгликоловой цепи эти свойства меняются.

Изучена эмульгирующая способность оксиэтилированных спиртов шерстяного воска. Показано, что вещества, содержащие 6 молей оксиэтилена, способны стабилизировать эмульсии типа в/м; вещества

с числом оксиэтиленовых групп 10—30 — эмульсии типа м/в, а вещества, содержащие 30—50 молей оксиэтилена, являются солюбилизаторами.

Рис. 3, табл. 2, библиогр. 10.

УДК 615.412.5

Изготовление таблеток пара-аминосалицилата натрия. Шумаков Ю. С., «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 61.

Разработана технология изготовления таблеток пара-аминосалицилата натрия только с двумя наполнителями: крахмальной патокой и стеаратом кальция, применение которой дает возможность получить таблетки высшего качества.

Табл. 2, библиогр. 4.

УДК 615.717

Исследование самостерилизующих свойств у апрофена, тифена, спазмолитина и дипрофена (к технологии инъекционных растворов). Чаплинская М. Г., Губина К. М., «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 64.

Микробиологическими испытаниями 0,5 и 1% растворов апрофена и тифена и 0,5% растворов спазмолитина и дипрофена (в аэробных и анаэробных условиях и на обычновенных и специальных средах) установлено, что все они, исключая только растворы апрофена, легко поддаются микробному загрязнению. Дальнейшими испытаниями антибактериальной активности апрофена (методом диффузии в агар и методом серийных разведений) установлены бактериостатические свойства у этого препарата. Последнее позволило для обеспечения надлежащей стабильности инъекционным его растворам рекомендовать асептический способ приготовления без термической стерилизации.

Табл. 3, библиогр. 14.

УДК 615.43

Содержание флавоноидов у некоторых растений семейства крестоцветных. Фурса Н. С., Кривенчук П. Е., Корецкая К. Е., «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 68.

В результате проведенного исследования в надземной части некоторых растений семейства крестоцветных обнаружены в значительном количестве флавоноиды, особенно в молодых органах — бутонах, цветках (соцветиях) и зеленых стручках.

Методом двумерной хроматографии на бумаге установлено, что в надземной части сурепки дуговидной содержится не менее 8, гулявника высокого 5 и клоповника пронзенолистного 4 флавоноида.

При изучении продуктов кислотного гидролиза изолированных сумм флавоноидов из водушно-сухого сырья клоповника пронзенолистного и сурепки дуговидной выделены три соединения, которые предварительно идентифицированы как кемпферол, кверцетин и изорамнетин.

Табл. 1, библиогр. 29.

УДК 615.43

Химическое изучение листьев рябины дуболистной. Павлий А. И., Макарова Г. В. «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 71.

В листьях рябины дуболистной обнаружено 5 флавоноидных соединений. Применяя адсорбционную хроматографию на полиамиде и используя в качестве растворителя спирт различной концентрации, авторы выделили 3 индивидуальных флавоноида, названных условно I, II, III и смесь двух — IV и V.

Вещество I представляет собой кверцетин-3- β -генцибиозид; вещество II — кверцетин-3-рамноглюкозид или рутин, а флавоноид III охарактеризован как кверцетин-3- β -D-галактопиранозид или гиперин.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 7.

УДК 615.781.6—014.3

Идентификация совкаина и бенкаина. Квач А. С., Крамаренко В. П. «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 75.

Предложено 5 цветных реакций для идентификации совкаина и бенкаина. Общими для обоих препаратов являются реакции с хлоранилом, а также с хлоридом цинка, нитропруссидом натрия и морфолином. Идентификацию бенкаина в присутствии совкаина можно провести при помощи реакции бенкаина с гидроксилами-

ном и хлоридом окисного железа. Для идентификации совкаина в присутствии бенкаина можно использовать реакцию совкаина с перекисью бензоила, нитропруссидом натрия и морфолином, а также ряд реакций совкаина после воздействия него цинком и соляной кислотой.

Библиогр. 18.

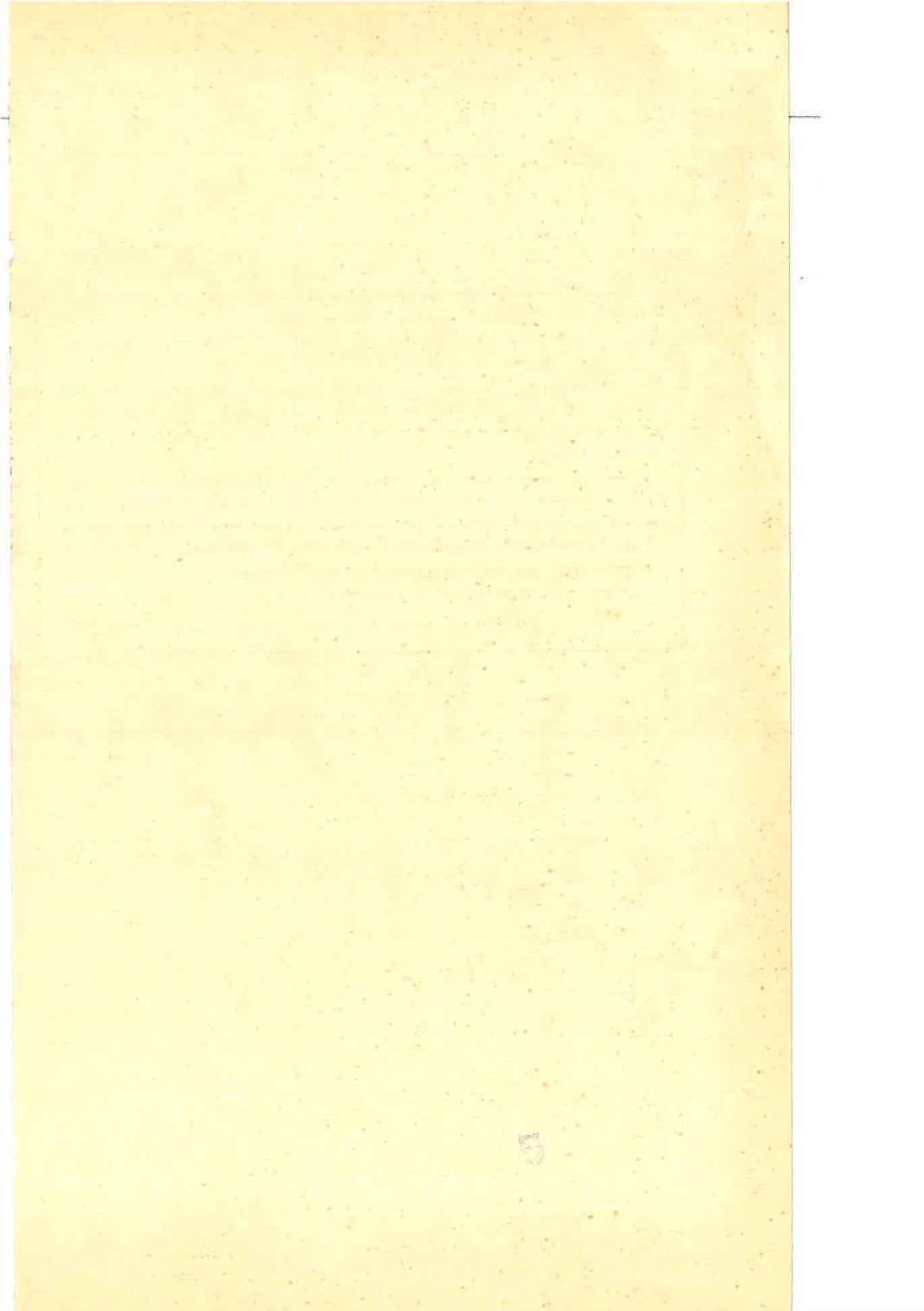
УДК 615.73:612

Влияние натрий-карбоксиметилцеллюлозы на желудочно-кишечный тракт. Оболенцева Г. В., Хаджай Я. И., Дунава Е. Г. «Фармацевтический журнал», 1969, № 3, стр. 78.

Исследованием слабительного действия натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) в опытах на мышах, крысах и собаках установлено, что вещество вызывает выраженный слабительный эффект, сила которого возрастает при повышении доз. Пассивности препарата соответствует экстракту крушинки и морской капусте.

Механизм слабительного действия связан с набуханием гидрофильного коллоида, которым является Na-КМЦ, в результате чего происходит механическое возбуждение двигательной функции кишечника. Препарат не вызывает привыкания, обладает антацидным действием, безвреден для организма.

Табл. 1, рис. 2, библиогр. 16.



Ціна 40 коп.

74522

ВІТАМІН В₁₅
(кальцію пангамат)

Сприятливо впливає на обмін речовин: поліпшує ліпідний обмін, підвищує засвоєння кисню тканинами, підвищує вміст креатинфосфату в м'язах і глікогену в м'язах і в печінці, усуває явища гіпоксії.

Застосовують кальцію пангамат в комплексній терапії при різних формах атеросклерозу, включаючи хронічні форми коронарної недостатності, склероз мозкових судин, при емфіземі легень і пневмосклерозі, хронічних гепатитах, хронічній алкогольній інтоксикації, шкірно-венеричних захворюваннях.

Випускають препарат в таблетках.

ГОЛОВНЕ АПТЕЧНЕ УПРАВЛІННЯ МОЗ УРСР

КІЇВСЬКА ОБЛАСНА ДРУЖАРНЯ