

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

3
1971

ШЕВЧУК О. І.— головний редактор

РЕДАКЦІЙНА ҚОЛЕГІЯ:

БУШКОВА М. М.,

ГУБСЬКИЙ І. М.,

ЗІНЧЕНКО Т. В.,

МАКСЮТІНА Н. П.,

ПЕТЮНІН П. О.,

РОДІОНОВ П. В. (заступник редактора),

ТКАЧУК В. А.,

ТУРКЕВІЧ М. М.,

ШУРАЄВА Т. К. (відповідальний секретар)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

БАРТОЛОМЕЄВ Ю. В. (Запоріжжя),

ВАСИЛЬСВА В. М. (Львів),

ГЕОРГІЄВСЬКИЙ В. П. (Харків),

ДЗЮБА Н. П. (Харків),

ІВАНИЦЬКА М. Ф. (Донецьк),

КАГАН Ф. Е. (Київ),

КОРЕЩУК К. Е. (Запоріжжя),

КРАВЧЕНКО І. М. (Київ),

КРАМАРЕНКО В. П. (Львів),

КУДЕЛИЧ В. О. (Полтава),

ЛІТВІНЕНКО В. І. (Харків),

МОСКОВЕЦЬ Н. С. (Ворошиловград)

САЛО Д. П. (Харків),

ТЕЛЛІ Н. Ф. (Київ),

ТРИНУС Ф. П. (Київ),

ЧЕРКЕС О. І. (Київ)



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ ЗДОРОВЯ
УРСР
ТРАВЕНЬ—ЧЕРВЕНЬ
РІК ВИДАННЯ — 26-й
ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВЯ»
Київ — 1971

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 3

ЗМІСТ

ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

Іваніцька М. Ф. Виховання високих моральних якостей у фармацевтів

3

Горбатова Б. М., Григоренко Ф. І. Про економічне значення зовнішнього оптового обороту аптечної системи

6

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Фурса М. С., Литвиненко В. І., Мещеряков А. О. Рослини родини хрестоцвітих як джерело біологічно активних речовин

11

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Солонська Н. Т., Близнюков В. І. Спектрофотометричне дослідження N-хіназолільних похідних аміnobензойної кислоти

21

Свінчук В. С. Фотоелектроколориметричне визначення антипіріну

26

Шумило Т. В. Фотоколориметричне визначення оксилідину і кватерону

29

Парновський Б. Л., Гладищевська-Веселовська Л. І., Кривцов Ю. Б. Вивчення стійкості очних крапель з рибофлавіном та аскорбіновою кислотою

32

Новикович А. М., Пініажко Р. М. Стійкість розчинів метациліну в залежності від pH середовища і температури

34

Лобанов В. І., Горбунова Л. П. Інтерферометричне визначення гексамідіну, барбамілу і теоброміну в препараті та в лікарських формах

38

Дзюба Н. П., Воробйов М. Є., Соколова А. І. Кількісне визначення дигітоксину з ксантідроловим реагентом після хроматографування на папері

42

Книжник А. З., Колочевська М. М. Тонкошарова хроматографія в аналізі фармацевтичних препаратів фенольного характеру

46

Сидиманов Б. Б. Про можливість використання методу хроматографії в тонкому шарі з метою виявлення фосфаміду в трупному матеріалі

50

Кофман М. Д., Арзамасцев О. П. Аналіз деяких хіміко-фармацевтичних сіркувмісних препаратів методом спалювання в кисні

52

CONTENTS

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICS

Ivanitska M. F. Bringing up High Moral Qualities in Pharmacists.

Gorbatova B. M., Grigorenko F. I. On the Economic Significance of External Wholesale Turnover in the Pharmacy System.

SURVEYS

Fursa M. S., Litvinenko V. I. and Meshcheriakov A. O. Substances of the Cruciferae Family as a Source of Biologically Active Substances.

ORIGINAL PAPERS

Solonska N. T. and Blizniukov V. I. Spectrophotometric Examination of N-Quinazolyl Derivatives of Aminobenzoic Acid.

Svinchuk V. S. Photoelectrocolorimetric Determination of Antipyrin.

Shumilo T. V. Photocolorimetric Determination of Oxilidin and Quaternone.

Ragnovsky B. L., Gladyshevskaya-Veselovska L. I. and Kravtsov Yu. B. A Study of the Stability of Eye-Drops with Riboflavin and Ascorbic Acid.

Novikovich A. M. and Piniazhko R. M. Stability of Methacillin Solutions Depending on the pH of the Medium and Temperature.

Lobanov V. I. and Gorbunova L. P. Interferometric Determination of Hexamidine, Barbamyl and Theobromine in Preparation and Drug Forms.

Dziuba N. P., Vorobyov M. E. and Sokolova A. I. Quantitative Determination of Digitoxin Following Paper Chromatography with Xanthihydrol Reagent.

Knizhnik A. Z. and Kolochevska M. M. Thin-Layer Chromatography in the Analysis of Pharmaceutical Preparations of Phenol Character.

Sydymanov B. B. On the Possibility of Using Thin-Layer Chromatography for Detection of Phosphamide in Cadaveric Material.

Kofman M. D., Arzamashev O. P. Analysis of Some Sulfur-containing Chemico-Pharmaceutical Preparations by Means of Burning in Oxygen.

Ніколаєва А. Г., Кривенчук П. Е., Прокопенко О. П. Флавоноїди лоху вузьколистого	56	Nikolayeva A. G., Krivenchuk P. E. and Prokopenko O. P. <i>Elaeagnus Angustifolia L.</i> Flavonoids.
Чултемсурен М., Петренко В. В. Кількісний вміст деяких діючих речовин в собачій кропіві, поширеній в Монголії	60	Chultemsuren M., Petrenko V. V. Quantitative Content of Some Active Substances in <i>Leonurus L.</i> , growing in Mongolia.
Пасічник І. Х., Зінченко Т. В., Гарбарець М. О., Городинська В. Я. Вивчення холеретичних властивостей флавоноїдних сполук з чистеців прямого і занедбаного	64	Pasichnik I. Kh., Zinchenko T. V., Garbarets M. O. and Gorodinska V. Ya. A Study of the Choleretic Properties of Flavonoid Constituents of <i>Stachys recta</i> and <i>neglecta</i> .
Коваленко Л. І., Іванова Л. А. Вивчення можливості взаємодії сорбінової кислоти з емульгатором Т-2 і макромолекулами метилцелюлози	69	Kovalenko L. I., Ivanova L. A. A Study of the Possibility of Interaction of Sorbic Acid with T-2 Emulgator and Macromolecules of Methylcellulose.
Головкін В. О., Печерський П. П. Розробка технології мікроклізм в реактальних піпетках	72	Golovkin V. O. and Pechersky P. P. On Technology of Microenemas in Rectal Pippettes.
КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ		
Попова В. І., Яковенко Ю. М. Оптимальні умови екстракції циклобарбіталу з водних розчинів	75	Popova V. I. and Yakovenko Yu. M. Optimal Conditions for Extraction of Cyclobarbital from Aqueous Solutions.
Крамаренко Г. В. Ідентифікація бревіколіну гідрохлориду методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту	76	Kramarenko G. V. Identification of Brevicolin Hydrochloride by Thin Layer Sorbent Chromatography.
Шпак Р. С., Георгієвський В. П. Визначення продуктів розкладу аскорбінової кислоти в її суміші з розчином Рінгера	77	Shpak R. S., Georgiyevsky V. P. Determination of Decomposition Products of Ascorbic Acid in Its Mixture with Ringer's Solution.
Дехтяренко В. М., Носовицька С. А., Борзунов Е. Е. Стандартизація типорозмірів таблеток (плоскоциліндричні таблетки без фаски та з фаскою)	78	Dekhtiarenko V. M., Nosovitska S. A. and Borzunov E. E. Standardization of Types and Sizes of Tablets (Flat-Cylindrical and Flat-Cylindrical Tablets with Facet).
Шумаков Ю. С. Прискорений метод виготовлення таблеток норсульфазолу	80	Shumakov Yu. S. Speeded-up Method of Norsulfazol Tablet Production.
Котенко С. І., Лісунікін Ю. І. Нові біологічно активні сополімери N-вінілпірролідону	82	Kotenko S. I. and Lisunkin Yu. I. New Biologically Active Copolymers of N-vinylpyrrolidone.
Рудавський В. П., Загнібіда Д. М. Фенілдихлорфосфазогалоїдуват леводні	84	Rudavsky V. P. and Zagnibida D. M. Phenyl dichlorophosphosahaloid Hydrocarbons.
Фефер І. М. Порівняльна характеристика флавоноїдного складу зализниці Кримської, Маршалла та Ай-Петрінської	86	Fefer I. M. Comparative Characteristics of the Flavonoid Content of <i>Sideritis taurica</i> , Marshall and <i>ajpetriana</i> .
ЗАОЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ		
Перцев І. М. Деякі прописи ліків під умовними назвами	87	Pertsev I. M. Some Drug Prescriptions under Conventional Names.
Бушкова М. М., Ковал'чук Т. В., Шах Ц. І. Про визначення ізотонічних еквівалентів за натрію хлоридом	89	Bushkova M. M., Kovatchuk T. V. and Shakh C. I. On the Determination of Isotonic Equivalents after Sodium Chloride.
ХРОНІКА ТА ІНФОРМАЦІЯ		
CONSULTATION BY CORRESPONDENCE		
Pertsev I. M. Some Drug Prescriptions under Conventional Names.		
Bushkova M. M., Kovatchuk T. V. and Shakh C. I. On the Determination of Isotonic Equivalents after Sodium Chloride.		
CHRONICLE AND INFORMATION		

**«ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»
(на українському языке).**

Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР, год издания 26-й, июнь, № 3. Киев, 1971 год.
Адрес редакции: Киев, ул. Коминтерна, 16. Телефон 25-42-80. Издательство «Здоров'я». Киев, ул. Кирилла, 7. Типография издательства «Київська правда», Киев, ул. Ленина, 19. Печ. л. 6, усл.-печ. л. 8,4, учетн.-изд. л. 9,5, тираж 12 911. Цена 40 коп.

Літредактор Т. К. Семенюк. Техн. редактор Г. С. Дерев'янко.

Здано до набору 12.IV 1971 р. Підписано до друку 4.VI 1971 р. Формат паперу 70×108^{1/4}. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,5. Тираж 12 911. БФ 09194. Зам. К-54. Ціна 40 коп.

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

Друкарня видавництва «Київська правда», Київ, вул. Леніна, 19.

ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

УДК 615.15:614.25

ВИХОВАННЯ ВИСОКИХ МОРАЛЬНИХ ЯКОСТЕЙ У ФАРМАЦЕВТІВ

М. Ф. ІВАНИЦЬКА

Аптекоуправління Донецького обласного відділу охорони здоров'я

У Програмі Комуністичної партії Радянського Союзу чітко сформульовані основні принципи комуністичної моралі, яка вимагає від людей простоти і скромності, правдивості та чесності, принциповості та мужності, любові до праці, взаємної поваги, гуманного ставлення одне до одного. Додержуватися принципів комуністичної моралі необхідно всім радянським людям. Але перш за все гуманне ставлення до людини повинні проявляти медичні працівники, в тому числі і фармацевти, бо людина, її життя і здоров'я є найдорожчим для нашої держави. Саме тому Комуністична партія і Радянський уряд виявляють таку турботу про охорону здоров'я населення Радянського Союзу.

На відміну від буржуазних країн, де медицина перетворилася у бізнес, в Радянському Союзі система безоплатної медичної допомоги створила сприятливий ґрунт для чесних і дружніх взаємовідносин між хворим і медичним працівником. Такі умови сприяють зміцненню почуття поваги і довір'я до медика, авторитет якого ґрунтуються тільки на його знаннях та моральних якостях.

Останнім часом все більше уваги почали приділяти питанням деонтології в медичній практиці. Ці питання повинні турбувати і фармацевтів, оскільки в аптекі ми зустрічаемся з тими ж хворими, що й лікарі. На фармацевтах лежить велика відповідальність — забезпечити хворих необхідними лікарськими засобами, від яких залежатиме успішне лікування, настрій і самопочуття хворого. Висока відповідальність професії фармацевта виключає наявність в аптечних колективах випадкових людей.

Передусім фармацевт, як і інші медичні працівники, повинен бути освіченою, культурною людиною з високорозвиненим почуттям відповідальності, професійного обов'язку. Звичайно обов'язок і сумління тісно пов'язані один з одним. Якщо фармацевт виконує свої обов'язки формально, байдуже, хворий це добре відчуває. Байдужість, формалізм суперечать самій суті медичної професії, несумісні з нею. Чесність, правдивість, душевна чистота, почуття моральної відповідальності перед своєю совістю, перед колективом, суспільством — це головне, чим вимірюються вимоги до медичного працівника, чим визначається міра його цінності, розуміння ним свого обов'язку.

Довіряючи фармацевту найдорожче — своє здоров'я — хворий вірить йому безроздільно, бо, як правило, не може перевірити ні кількості, ні якості виготовлених фармацевтом ліків. І нам слід дорожити цим довір'ям. Людина, яка обрала спеціальність фармацевта, повинна бути бездоганно чесною і правдивою.

Аптечним працівникам доводиться особливо глибоко вникати в життя інших людей. Фармацевт бачить перед собою не тільки рецепт, а зустрічається з людиною, яку настигла біда, тільки так можна назвати хворобу і фізичні страждання. Багато ліків у руках чуйних і уважних фармацевтів створюють чудеса. При цьому дуже важливе значення має не тільки те, які за хіміко-фармацевтичними властивостями ліки видає фармацевт, а й письмові або усні настанови, що їх він дає хворому.

Найстрашнішим для хворого в медичних працівниках є байдужість, хоч байдужій людині і не місце ані в лікувальному закладі, ані в аптечній установі. Прояви байдужості бувають найрізноманітніші. Це і пряма грубість, і неуважність, і неохайність.

Обслуговуючи хворого, фармацевт повинен берегти його психіку. Щоб не роздратувати хвору людину, йому необхідно стежити за кожним своїм словом, не допускати невдалих виразів. Необачно вимовлене слово може нанести шкоду, під час непоправну, травмувати хвору людину, викликати в неї почуття недовір'я, безнадійності.

Виходячи з сили дії слова на організм хворого і беручи до уваги його хворобливий стан, фармацевту, як і лікарю, цілком неприпустимо розголошувати таємницю рецепта і давати будь-які відомості про небезпечність хвороби та можливі наслідки. З хворим потрібно поводитися спокійно, впевнено, вміло добираючи потрібні слова.

У розмові з хвоюю людиною фармацевту особливо необхідні стриманість і почуття такту. Безтактовно, наприклад, у присутності хворого, який відчуває страждання і горе, висловлювати бурхливу радість з природу своєї удачі і захоплюватися своїм здоров'ям.

Шум в асистентській кімнаті, постійні розмови, сміх, який доноситься до хворого, знижує у відвідувача повагу і довір'я до аптеки. Погане враження справляє і те, коли до рецептара або ручниста стоїть довга черга, а він в цей час розмовляє із знайомими.

Неабиякий вплив на хворих має і зовнішній вигляд фармацевтів, і спокійна, затишна обстановка в аптекі. Турбота про зовнішній вигляд, акуратність і охайність — риси загальної культури людини, тому фармацевти повинні приділяти постійну увагу цим елементам етики.

На поведінку фармацевтів, як і інших працівників, значний вплив має колектив, в якому вони працюють. Чимало аптечних колективів Донеччини правильно розуміють поставлені перед ними завдання по обслуговуванню населення.

Одним з кращих колективів нашої області є колектив комуністичної праці аптеки № 208 м. Донецька, яким керує комуніст Г. Т. Хорунжа. Ця аптека — зразок організації лікарського обслуговування, в ній завжди відмінний фармацевтичний і санітарний порядок, в роботі широко впроваджуються елементи наукової організації праці, активно працює громадська й економічна ради. Саме тому вона багато років є республіканською школою передового досвіду.

За високі показники в роботі, чітку організацію праці по підсумках огляду системи охорони здоров'я до 100-річчя з дня народження В. І. Леніна колектив аптеки № 208 м. Донецька нагороджено почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я СРСР і ЦК профспілки медичних працівників.

Добре поставлено роботу також і в аптекі № 369 м. Донецька (керуюча комуніст О. П. Проценко). Аптека № 369 також є республіканською школою передового досвіду. Колектив аптеки виконує й перевиконує всі планові показники, широко впроваджує передові методи лікарського обслуговування населення, елементи наукової організації праці. В огляді на честь 100-річчя з дня народження В. І. Леніна колектив аптеки № 369 нагороджено почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я УРСР і Республіканського комітету профспілки медичних працівників.

Відмінно працює колектив центральної районної аптеки № 145 м. Харцизька, якою керує Є. Ф. Прокоф'єва. Свої знання, свій багатий досвід вона з радістю передає молодим спеціалістам, прищеплюючи аптечним працівникам любов до обраної спеціальності, прагнення робити все краще, бути гідним своєї скромної гуманної професії. Недаремно колектив, яким вона керує, ось уже багато років заслужено носить звання колективу комуністичної праці.

Можна назвати ще багато імен справжніх керівників аптечних установ, скромних, принципових, неспокійних, які вболівають за свою справу і ніколи не зупиняються на досягнутому. Це — керуючі районними аптеками м. Донецька тт. М. Д. Даниліна, Г. Ф. Першина, П. П. Севрюк, Р. Г. Хазанова, А. П. Дармоєдова, В. М. Есина, керуючі центральними районними аптеками Слов'янського району П. І. Сухов, Красноармійського району — В. Н. Пащутін, Волновахського району — М. С. Литвак, Селидівського району — В. Г. Крючкова та багато інших. Керовані ними аптечні колективи досягли значних успіхів завдяки допомозі великої армії аптечних працівників, скромних трудівників, які всі свої знання, енергію, професійну майстерність віддають справі поліпшення лікарського обслуговування населення. Серед них В. К. Версьовкіна, асистент аптеки № 90 м. Горлівки, Л. А. Щербиніна, рецепттар-контролер аптеки № 278, ударник комуністичної праці, Л. М. Воронова, хімік-аналітик центральної районної аптеки № 352 м. Дзергинська, Г. І. Татарчук — рецепттар аптеки № 145 м. Харцизька, ударник комуністичної праці, Л. Д. Мельникова, завідуюча ручним відділом центральної районної аптеки № 102 м. Донецька та багато інших.

Жоден радянський спеціаліст не може обмежитися виконанням тільки вузько професійних завдань, тільки вдосконаленням професійних знань і вмінь, бо всі ми перш за все — громадяни своєї країни і для нас інтереси професії тісно пов'язані з інтересами народу, а норми комуністичної моралі являють основу поведінки в праці і в побуті.

Розуміння громадського значення праці, праці на благо Батьківщини породжує внутрішню потребу працювати і приносити людям радість, дає можливість відчути глибоке моральне задоволення від своєї діяльності, почуття щастя і повноти життя. І таке ставлення до своїх обов'язків не залишається без уваги, без подяки хворих: у багатьох листах дякують вони аптечним працівникам за вчасну і якісну допомогу.

«Щиро дякую працівникам аптеки,— читаємо ми в книзі пропозиції аптеки № 248 м. Донецька (керуюча З. А. Дударева),— за чуйне, уважне ставлення до нас, літніх, одиноких ветеранів Великої Вітчизняної війни. Коли я тяжко захворіла і не було кому принести мені ліки додому, це зробили працівники аптеки самі. Ще раз дякую за турботу і увагу».

А ось інший лист: «Дуже прошу відмітити роботу колективу аптеки № 2 м. Донецька, яким керує О. Ф. Литвиненко,— пишуть сестри Боброви, лікар та інженер, нині пенсіонери. Ці люди з доброї волі приносять нам ліки та кисень додому щоденно. Вони буквально рятують нас і дарують нам життя. Доброта — це рідкий і прекрасний дар, ніщо не має такої ціни, як вона. Як це чудово, коли люди так ставляться один до одного».

Ці різноманітні листи є свідченням щоденного подвигу радянських фармацевтів. Саме в буденності їх праці і міститься незвичайність людей, які віддають свій розум і енергію служінню хворим.

Комуністична партія і радянський уряд проявляють невпинне піклування про медичних і фармацевтичних працівників. За останні роки видано Постанови про підвищення заробітної плати і пенсійного забезпечення медичних працівників, про скорочення їх робочого дня до 6 годин, про нагороду медичних працівників за вислугу років і бездоганну

працю. Зокрема, в нашій області нагороджено орденом «Знак пошани» керуючу аптекою № 67 м. Костянтинівки М. І. Бутилкіну, медаллю «За трудову відзнаку» старшого фармінспектора Є. І. Білоусову, керуючого аптекою обласної лікарні ім. Калініна Н. П. Шостака та інших.

Ми йдемо до комунізму. Будувати комунізм — це не тільки створювати могутню техніку, підвищувати продуктивність праці, добиватися достатку, а й готувати себе до комунізму, морально вдосконалюватися, позбавлятися старих звичок, чужих понять та поглядів. Практичною школою морального виховання людини є праця. Тільки праця, повна віддача всієї енергії улюблений справі закріплює у людини свідомість і почуття обов'язку, честі, совісті, формує високі моральні якості справжнього борця за комунізм. І наші фармацевти, йдучи до комунізму, свято виконуватимуть свій обов'язок, додержуючись основних вимог професійної етики радянського фармацевта.

УДК 614.27

ПРО ЕКОНОМІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗОВНІШНЬОГО ОПТОВОГО ОБОРОТУ АПТЕЧНОЇ СИСТЕМИ

Б. М. ГОРБАТОВА, Ф. І. ГРИГОРЕНКО

Київський науково-дослідний інститут фармакології і токсикології

Рішеннями ХХIV з'їзду КПРС по п'ятирічному плану розвитку народного господарства СРСР передбачається закінчити в дев'ятій п'ятирічці переведення на нову систему планування й економічного стимулювання всіх госпрозрахункових підприємств, серед них і сфери обслуговування.

Для проведення економічної реформи господарство треба підготувати, створити умови для впровадження економічних методів управління. В аптечній системі, зокрема, потрібно удосконалити організаційну структуру, привести її у відповідність з вимогами нової системи господарювання, ліквідувати додаткові джерела одержання прибутків. У цьому відношенні привертає до себе увагу зовнішній оптовий оборот.

Зовнішній оптовий оборот в аптечній системі — це головним чином відпуск товарів зі складів аптекам лікувальних закладів. Ми спробували проаналізувати вплив цього обороту на господарчу діяльність аптечних управлінь й лікувальних закладів.

Практика підказує, що збільшення реалізації товарів безпосередньо зі складів викликає зниження витрат обігу аптечного управління в цілому; отже, між зовнішнім оптовим оборотом й витратами обігу аптечних управлінь, певно, існує залежність.

Для підтвердження нашого передбачення були використані математичні методи аналізу. Зокрема, на першому етапі було проведено аналітичне групування показників діяльності аптечних управлінь УРСР за ознакою-фактором — зовнішнім оптовим оборотом за 1965—1969 рр. Результати групування за 1969 р., наведені в таблиці 1, показують, що при збільшенні питомої ваги зовнішнього оптового обороту рівень витрат обігу знижується. Аналогічні результати одержані і за інші роки; отже, між досліджуваними ознаками дійсно існує обернений зв'язок.

Для визначення тісноти зв'язку між питомою вагою зовнішнього оптового обороту та рівнем витрат обігу було використано правило складання дисперсій (7). Розрахунок дисперсії групових середніх рівнів за 1969 рік наведений в табл. 1. Аналогічно розраховували загальну дисперсію по показниках окремих управлінь. Після підстановки одержаних результатів у відповідні формули (3) виявилося, що коефіцієнт сили дії ознаки-фактора дорівнює 35,9%, кореляційне відношення — 0,60. Інакше кажучи, зовнішній оптовий оборот аптечних складів в

Таблиця 1

Розрахунок дисперсії групових середніх рівнів витрат обігу у групах аптечних управлінь УРСР за питомою вагою зовнішнього оптового обороту у загальному товарообороті за 1969 р.

Групи аптечних управлінь за питомою вагою зовнішнього оптового обороту в %	Кількість аптечних управлінь	Товарооборот у тис. крб.	Витрати обігу у тис. крб.	Рівень витрат обігу в % X	X - \bar{X}	$(X - \bar{X})^2$	$(X - \bar{X})^2 n$
До 13	8	79241	20434	25,8	1,7	2,9	229798,9
13—19	14	161613	38428	23,8	-0,3	0,1	16161,3
19 і більше	3	80674	18528	23,0	-1,1	1,2	96808,8
Усього	25	321528	77390	24,1	—	—	342769,0

1969 р. зумовив 35,9% всієї варіації рівня витрат обігу аптечних управлінь. Зв'язок між досліджуваними ознаками був значний.

Розрахунки за 1965, 1966, 1967, 1968 рр. показали, що зовнішній оптовий оборот відповідно зумовив 41,5, 23,5, 15,0 і 15,7% варіації рівня витрат обігу; тобто в 1966—1968 рр. вплив інших факторів був більшим, ніж у 1965 і в 1969 рр.; кореляційне відношення відповідно становило 0,64, 0,48, 0,39 і 0,40, тобто зв'язок між рівнем витрат обігу й питомою вагою зовнішнього оптового обороту в 1965 р. був значний, а в 1966—1968 рр.—помірний. Дисперсійний аналіз підтверджив достовірність наших оцінок тісноти зв'язку за 1965 р. з імовірністю 0,995, за 1969 р. відповідно — 0,99, за 1966 р.—0,975, за 1967 і 1968 рр.—0,95.

Отже, результати дослідження свідчать, що зовнішній оптовий оборот складів істотно впливає на рівень витрат обігу аптечних управлінь, зумовлюючи зниження останнього; залежність між цими показниками існує завжди, але тіснота зв'язку не стала.

Зниження рівня витрат обігу за рахунок зовнішнього оптового обороту, звичайно, викликатиме підвищення прибутку. Ми спробували визначити розмір прибутку, одержаний аптечними управліннями за рахунок зовнішнього оптового обороту в 1968 і 1969 рр. Для цього з торгових накладень, одержаних від реалізації товарів за зовнішнім оборотом, були виключені витрати обігу товарів на складах за згаданим оборотом і відповідна частка витрат апарату аптечних управлінь. Паралельно визначали прибуток роздрібної мережі; при цьому з реалізованих торгових накладень виключалися витрати на утримання підприємств роздрібної торгівлі і відповідні частки витрат аптечних складів й апарату аптечних управлінь.

Одержані дані дозволили розрахувати проценти прибутку в роздрібній мережі, прибутку за зовнішнім оптовим оборотом на складах та

Таблиця 2

Дані про зовнішній оптовий оборот та додатковий прибуток деяких аптечних управлінь УРСР за 1969 р.

Область	Зовнішній оптовий оборот у %	Додатковий прибуток	
		тис. крб.	% в загальному торговому прибутку
Миколаївська	2,7	10,6	1,8
Хмельницька	10,2	138,4	15,4
Запорізька	11,3	277,5	28,1
Харківська	14,2	630,8	29,7
Закарпатська	15,5	227,8	37,0
Тернопільська	18,5	298,7	50,6
Дніпропетровська	20,1	1352,7	58,3
По республіці	14,8	10 398,8	38,9

з останнього — суму прибутку, одержаного додатково, за рахунок зовнішнього оптового обороту.

В табл. 2 наведений додатковий прибуток ряду аптечних управлінь обласних відділів охорони здоров'я УРСР, одержаний в 1969 р., та процент цього прибутку в загальноторговому прибутку аптечних управлінь. Дані, наведені в таблиці 2, свідчать, що при збільшенні питомої ваги зовнішнього оптового обороту додатковий прибуток також збільшується в абсолютному і відносному відношеннях.

У 1969 р. в 12 областях республіки додатковий прибуток, істотно збільшуючи загальний прибуток складів, дав можливість покрити всі їх витрати, не використовуючи при цьому відрахувань від аптек; з них в 9 областях розмір прибутку за зовнішнім оптовим оборотом складів виявився достатнім також для утримання апарату аптечного управління; в 1968 р. таке положення існувало відповідно в 15 і 11 областях.

В інших областях витрати складів й апарату аптечних управлінь частково, а в деяких областях майже повністю покривалися за рахунок прибутку роздрібної мережі. Це зумовило нерівні умови господарювання аптечних управлінь й ускладнило використання економічних методів управління.

Зовнішній оптовий оборот ускладнює також планування витрат обігу, прибутку та рентабельності аптечних складів. Облік реалізації товарів за зовнішнім оптовим оборотом, як відомо, провадиться в роздрібних цінах, інші операції по відпуску товарів з аптечних складів — в оптових. Рівень витрат обігу, прибутку часто розраховують як відношення витрат обігу до суми загального товарообороту в роздрібно-оптових цінах. Тому згадані рівні в різних складах — величини непорівнянні. Ускладнюється також планування джерела одержання коштів на утримання складів.

Відповідний вплив на результати діяльності аптечного управління має відпуск товарів аптекам лікувальних закладів з госпрозрахункових аптек, але визначити його роль в межах республіки математичними методами практично важко, тому що показники цієї реалізації відсутні у звітності. Вибіркове спостереження показує, що в різних областях відпуск товарів аптекам лікарень з госпрозрахункових аптек займає неоднакове місце. Так, в Миколаївській, Івано-Франківській та Ворошиловградській областях згадана реалізація в 1969 р. займала відповідно 1,7, 3,6 та 6,4 % від реалізації товарів установам з аптек області, тоді як у Кримській області ця цифра становила 13,4 %. Обов'язки складів по постачанню аптек лікувальних закладів виконують і деякі міжлікарняні аптеки, наприклад, аптека № 3 м. Севастополя в 1969 р. відпустила аптекам трьох лікарень товарів на суму 259 тис. крб., що становить 41,5 % її товарообороту. Усього в республіці 12 бюджетним аптекам, прикріпленим на постачання до міжлікарняніх аптек, було відпущенено

Таблиця 3

Дані про продуктивність праці фармацевтів і процент заробітної плати по відношенню до товарообороту в аптеках

Аптеки	Реалізовано товарів одним фармацевтом (тис. крб.)		Процент зарплати по відношенню до товарообороту	
	в 1968 р.	в 1969 р.	в 1968 р.	в 1969 р.
лікувальних закладів Кримської області . . .	10,9	11,4	11,6	12,1
міжлікарняні Кримської області	18,9	17,6	10,3	10,1
міжлікарняні усієї республіки	16,1	16,0	11,2	10,6

товарів на 517,7 тис. крб. Це свідчить про існування зовнішнього оптового обороту аптек, який також «поліпшував» результати діяльності аптек та аптечних управлінь.

Фактичним джерелом зниження витрат та одержання додаткового прибутку аптечними управліннями є бюджетні асигнування на утримання аптек лікувальних закладів; останні переробляють медикаменти в масі (ангро) в лікарські форми, тобто виконують ті операції, за які аптечні управління вже одержали торгові накладення з бюджету, хоча в даному випадку відпустили «напівфабрикати». Тому додатковий прибуток аптечних управлінь є економічно необґрунтований.

У зв'язку зі значною кількістю аптек лікарень (на 1.I 1970 р.— 709) зрозуміло, що асигнування на їх утримання будуть значні. Прямі дані про це в звітності відсутні, але, беручи до уваги тільки зовнішній оптовий оборот складів республіки (в 1968 р. 44,1 млн. крб., в 1969 р. 47,5 млн. крб.) та рівень витрат обігу міжлікарняних аптек (середній рівень в республіці відповідно був 16,8 та 16,6%), орієнтовно можна сказати, що в 1968 р. витрати на утримання аптек лікарень становили близько 7,4 млн. крб., в 1969 р.— 7,9 млн. крб. Дійсні витрати, певно, були більшими, тому що не враховувався зовнішній оптовий оборот аптек, а також тому, що витрати на утримання аптек лікувальних закладів більші, ніж відповідні витрати міжлікарняних аптек, за рівнем яких велися розрахунки. Останнє підтверджують дані, наведені в таблиці 3, з яких видно, що в міжлікарняних аптеках більш висока продуктивність праці і відповідно нижчий процент заробітної плати по відношенню до товарообороту. Причина цього — висока концентрація виробництва: одна міжлікарняна аптека України в 1969 р. обслуговувала в середньому 840 ліжок і працювало в ній в середньому по 14 фармацевтів, тоді як одна аптека лікувального закладу обслуговує 320 ліжок при штаті 4 фармацевти. Концентрація виробництва знижує також інші витрати, тому рівень витрат в аптеках лікарень, напевно, перевищує рівень витрат в міжлікарняних аптеках.

В різних областях співвідношення аптек лікувальних закладів та госпрозрахункових аптек неоднакове. Так, в Миколаївській області аптеки лікарень в 1969 р. займали лише 2% в загальній кількості аптек обласного відділу охорони здоров'я, в Запорізькій — відповідно 5%; у той же час в Донецькій та Дніпропетровській — по 18%. Це, звичайно, викликає нерівномірність розподілу витрат на утримання бюджетних аптек, ускладнює порівняльний аналіз економічності медичних закладів та економічну оцінку форм і методів медичного обслуговування (4). Отже, забезпечення лікарськими засобами через бюджетні аптеки заважає використанню економічних методів управління лікувальними закладами.

При організації медикаментозного постачання безпосередньо з госпрозрахункових аптек бюджетні асигнування на утримання аптек при лікарнях і згадані суперечності планування витрат в аптечному господарстві зникнуть. Про можливість такої організації свідчить діяльність лікувальних закладів з фондом 267 тис. ліжок (54% загального фонду республіки), що обслуговуються безпосередньо з госпрозрахункових аптек; з них міжлікарняні аптеки обслуговують 270 лікарень з фондом 40,4 тис. ліжок (8,2%). Ефективність ліквідації аптек буде значна, тому що ці аптеки на 1 січня 1970 р. ще обслуговували 227 тис. ліжок (46%).

На 1 січня 1971 р. в республіці функціонувало 685 аптек лікувальних закладів, що становить 12% від загального числа аптек, підпорядкованих Міністерству охорони здоров'я УРСР. В Одеській, Дніпропетровській, Харківській та Донецькій областях частка аптек лікарень перевищувала 16%, вони обслуговували відповідно 61,4, 59,2, 66,1 і 55,2% ліжкового фонду. Одночасно в Миколаївській області залишалася тільки одна лікарняна аптека, а в Хмельницькій — 6; вони обслугову-

вали відповідно 1,7 і 10,5% загального ліжкового фонду лікувальних закладів області. Це також показує практичну можливість повної ліквідації лікарняних аптек як заліві ланки при медикаментозному забезпеченні стаціонарних хворих.

Важливе значення організації міжлікарняних аптек для поліпшення медикаментозного обслуговування міських лікувальних закладів показано в роботах К. І. Панченко, А. М. Сидоркова, Р. С. Скулкової, І. Н. Барановського, Б. П. Зелепухіна та інших (1, 2, 5, 6, 8). Результати досліджень зовнішнього оптового обороту, здійснених нами, свідчать про доцільність створення одної системи забезпечення лікарськими засобами, в тому числі і ліками індивідуального виготовлення, всіх лікувальних закладів безпосередньо з госпрозрахункових аптек (по можливості з міжлікарняних) й ліквідації при цьому бюджетних аптек системи Міністерства охорони здоров'я. Це зробить торгові накладення єдиним джерелом фінансування діяльності аптечного господарства, поліпши планування витрат лікувальних закладів та ліквідує подвійні видатки з бюджету на доведення лікарських засобів від промисловості до хворого. Для впровадження системи постачання лікарськими засобами, запропонованої нами, потрібен деякий час; тому зараз, а також в перехідний період буде доцільно в звітності мати дані про суми зовнішнього оптового обороту не тільки складів, але й аптек; крім того, в зовнішній оптовий оборот складів не повинні включатися передачі товарів в інші республіки та області, що іноді має місце в практиці роботи.

Точний облік реалізації товарів за зовнішнім оптовим оборотом, а надалі повна ліквідація продажу товарів аптекам лікувальних закладів системи Міністерства охорони здоров'я з аптечних складів, госпрозрахункових аптек та аптекарських магазинів створять умови для уドскonalення планування витрат обігу, прибутку, рентабельності аптечних управлінь, складів та аптек й впровадження нової системи планування та економічного стимулювання.

В И С Н О В К И

1. Встановлено, що зовнішній оптовий оборот має обернений кореляційний зв'язок з витратами обігу.

2. Показано, що додатковий прибуток аптечних управлінь, одержаний за рахунок зовнішнього оптового обороту, та бюджетні асигнування на утримання аптек лікувальних закладів заважають впровадженню економічних методів господарювання.

3. Обґрунтовано доцільність організації забезпечення лікарськими засобами всіх лікувальних закладів безпосередньо з госпрозрахункових аптек; до впровадження цього заходу в балансовий звіт аптеки слід ввести окремий рядок «зовнішній оптовий оборот».

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Барановский И. Н., Зелепухин Б. П., Аптечное дело, 1963, № 3, 45.—2. Бушкова М. Н., Загоровская Л. Т., Григоренко Ф. И. Горбатова Б. М., Фармация, 1967, № 6, 15.—3. Григоренко Ф. И., Фармацевтический журнал, 1970, № 6, стр. 69.—4. Данюшевский С. М., Советское здравоохранение, 1967, № 9, 65.—5. Панченко Е. И., Сидорков А. М., Аптечное дело, 1963, № 5, 9.—6. Панченко Е. И., Скулкова Р. С., там же, 1965, № 4, 8.—7. Рязанов Н. Н., В кн. Математические методы анализа в торговле, М., «Экономика», 1967, 138.—8. Сингалевич Н. И., Беркут М. С., Габа М. М., Фармацевтический журнал, 1969, № 1, 3.

Надійшла 18.IX 1968 р.

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.32

РОСЛИНИ РОДИНИ ХРЕСТОЦВІТИХ ЯК ДЖЕРЕЛО БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

М. С. ФУРСА, В. І. ЛІТВІНЕНКО, А. О. МЕЩЕРЯКОВ
Запорізький медичний інститут, Харківський науково-дослідний
хіміко-фармацевтичний інститут, Інститут ботаніки АН Туркменської РСР

ПОВІДОМЛЕННЯ I

Перспективність дослідження біологічно активних речовин видів родини хрестоцвітих не викликає ніякого сумніву. Нижче ми наводимо огляд рослин цієї родини, які широко вживаються як лікарські засоби в науковій та народній медицині. Особливу увагу при цьому звернено на вивчення фенольних сполук, яким до останнього часу приділяли порівняно мало уваги, хоча вони і були відомі давно у вигляді похідних синапової кислоти (57, 61) та флавоноїдів (79). Деякі дані про поширення фенольних сполук в окремих родах родини узагальнені в таблиці.

Рід кінський часник (*Alliaria DC.*). Рід складається з двох видів, поширених в Європі, Середній Азії та на Кавказі (19). В науковій медицині Росії в кінці XVIII ст. часник лікарський використовували для лікування рака, а в народній медицині його вживали проти цинги, при астмі, проносі, як глистогінне, зовнішнє при злюкісних наривах (36, 50).

З фенольних сполук Парі і Деляво (77) виділили з листя цієї рослини глікофлавоноїд, який охарактеризували як 8-C-глюкозид апігеніну і назвали аліарозидом, тому що він відрізнявся від вітексину та сапонаретину.

Рід сухоребрик (*Sisymbrium L.*). Рід представлений у флорі СРСР 24 видами. Окремі види вживаються в народній медицині як засоби при грудних хворобах, як серцевий, сечогінний та глистогінний засоби, при проносах і дизентерії (9, 40, 51 та інші).

Перші відомості про вплив рослин цього роду на роботу серця наведені Ярецьким і Вільком (66).

Галенові препарати сухоребрика струговидного рекомендують вживати у випадках падіння кров'яного тиску в результаті ослаблення роботи серця (1).

В деяких видах сухоребрика встановлена наявність глікозидів, алкалоїдів, вітаміну С (1, 12, 20, 40).

Специфічний серцевий засіб знайдений в сухоребрика Лезелія (39).

Першим флавоноїдом, який виділено з видів сухоребрика, є ізо-рамнестин. Ця сполука одержана з насіння сухоребрика східного (68).

Рід жовтушник (*Erysimum L.*). Жовтушник є старовинним лікарським засобом (6). Цей рід — один з найбільш багатих і достатньо вивчених родів родини хрестоцвітих. У Радянському Союзі росте більше як 60 видів роду, з яких одно-дворічні рослини поширені на півночі, багаторічні — на півдні (11).

У багатьох видах вітчизняної та зарубіжної флори знайдені серцеві

глікозиди, які охарактеризовані як похідні строфантидину, канесцегеніну, каногенолу, строфантогеніну, 17- α -строфантогеніну, дифугеніну з цукром дигітоксозою, ксилозою, глюкозою, бовінозою, гулометилозою (11).

Іншими сполуками, які можуть зумовити лікувальну дію, є фенольні сполуки. Н. П. Максютіна (25) виявила в рослині поруч із серцевими глікозидами та флавоноїдами комплексні сполуки, до складу яких входить синапова кислота. Так, комплексний глікозид, який виділено з насіння жовтушника Маршалла, охарактеризовано як синапоїл-1- β -D-глюкозил-4- β -D-глюкопіранозил-4- β -D-дигітоксопіранозид строфантидину.

В деяких видах жовтушника знайдені похідні кверцетину та ізорамнетину (17, 47).

Рід сиренія (Syrenia Andr.). На території Радянського Союзу росте 5 видів роду. В усіх видах виявлені серцеві глікозиди, які є похідними строфантидину (11), а також складні ефіри коричних кислот, які охарактеризовано як синапоїл-1- β -D-глюкопіранозил-4- β -D-ксилопіранозил-4- β -D-дигітоксопіранозид строфантидину, синапоїл-глюкоза, ферулоїл-глюкоза та *n*-кумароїл-глюкоза (32).

Н. П. Максютіна (26) виділила з сиренії стручкової біозид кверцетину, який назвала фласиліном. Вуглеводний замісник у ньому представлений рамнозою та глюкозою і відрізняється від звичайних рамно-глюкозидів тим, що безпосередньо з агліконом у C-3 зв'язана L-рамноза, а потім з останньою — D-глюкоза, причому обидві знаходяться у фуранозній формі.

Похідні ізорамнетину та кверцетину виявлені також у сиренії українській та сидячоквітковій.

Рід хрін (Armoracia Gaerth. Mey. Scherb.). З чотирьох видів хріну в Союзі росте 2.

Хрін звичайний відноситься до старовинних лікарських засобів. Його використовували для лікування рака (3), як протицинготний, сечогінний, відхаркувальний, кровоспинний засоби (10). Водний екстракт хріну знижує тиск крові (12) та ін.

З надземної частини рослини виділено кемпферол, кверцетин, кемпферол-3-глюкозид і біозид кемпферолу, в якому вуглеводний залишок представлений D-глюкозою та D-ксилозою (49).

Рід свербига (Bunias L.). На території СРСР росте 2 види свербиги. На Кавказі свербигу східну використовують як протицинготний та протиглісний засоби (12).

З трави рослини виділено рутин (67).

Рід кудрявець (Descurainia Webb. et Berth.). З 48 видів роду, поширеніх в Північній та Південній Америці, в Азії, в Європі, в Союзі росте лише 2 види, з яких кудрявець Софії є широко розповсюдженим по всій помірній зоні Євразії бур'яном. У минулому столітті деякі автори відмічали, що ця рослина складала в народі таємний засіб. Соком із свіжої рослини промивали злоякісні виразки у людей, примочували гнійні рани у коней. Крім того, надземну частину рослини використовували в народній медицині як в'яжучий, сечогінний, збуджуючий та протиблівотний засоби (33). В Узбекистані використовували насіння при дизентерії та простудних хворобах, які протікають з гарячкою, відвар трави — як жарознижуючий засіб, а також при корі та віспі (50). У тібетській медицині трава вживалася при бешисі та сибріці.

У 1956 р. Фармакологічний комітет СРСР дозволив вживати рідкий спиртовий екстракт кудрявця Софії як ніжне проносне. Крім того, водний настій і водний екстракт має помірну гіпотензивну дію.

В рослині є серцеві глікозиди і флавоноїди.

Рід лакфіоль (Cheiranthus (L.) R. Br.). Рід лакфіолі є середземноморським і налічує до 12 видів. Лакфіоль звичайна та лакфіоль аліо-

на широко культивуються в СРСР як декоративні рослини. Здавна лакфіоль звичайну застосовують в народній медицині як засіб від головного болю, при жовтяниці та ін. (14, 42).

З насіння та листя названих видів виділені серцеві глікозиди, які є похідними строфантидину, узорегеніну, каногенолу з цукром фрукозою, глукозою, гулометилозою (11) та ін.

Препарат з листя лакфіолі звичайної близький за дією до наперстянки (23).

Перші відомості про виділення флавоноїдів — ізoramнетину та кверцетину лакфіолі звичайної наведені в роботі Перкіна та Гумеля (79). Потім Пашеко (74) виділив рутин з виходом 5% від сухої ваги квітів. Але, як виявилося пізніше, фенольні сполуки лакфіолі представлени цілою гамою флавоноїдних глікозидів кемпферолу, кверцетину та ізoramнетину.

Н. П. Максютіна (25, 32) виділила з плодів лакфіолі аліона «робінін», який попередньо ідентифікувалася з робініном *Robinia pseudoacacia* L. Валяшко, Земплен, Горін із Перліним описали цю речовину як 7- α -L-рамнопіранозидо-3-(β -D-галактопіранозил-6- α -L-рамнопіранозид). Важалося, що в робінобіозі, яка складається з галактози та рамнози з 1—6 зв'язком між ними, обидва цукри мають піранозну форму. Проте при наступному дослідженні «робініну» було відзначено, що він складається з 4 глікозидів: неоробініну α і β та ізоробініну α та β , в яких біоза представлена галактозою і рамнозою у фуранозній формі з 1—6 зв'язком між ними, а в положенні 7 в перших двох глікозидах рамноза має фуранозну форму, α та β конфігурацію зв'язку. В ізоробінінах рамноза у C-7 знаходиться в піранозній формі і зв'язана α та β зв'язком відповідно. Крім згаданих триглікозидів, були охарактеризовані проміжні їмmono-, бі- та диглікозиди кемпферолу, такі, як рамноробін α та β , рамноізоробін α , галакторобін, біоробін і діоробін (27—32).

Кверцетинові похідні лакфіолі аліона представлені жеаліном, який охарактеризовано як 3-(α -L-арабопіранозил-2- α -L-рамнофуранозид) кверцетину (25), а ізoramнетинові — аліозидином, який охарактеризовано як 3-(α -L-арабопіранозил-2- α -L-рамнофуранозид) ізoramнетину (31).

В незрілих стручках цієї рослини вперше знайдено нову групу флавоноїдних сполук, в яких аглікони являють собою 6- чи 8-карбонові кислоти кверцетину і кемпферолу (29).

Крім названих вище сполук, у насінні лакфіолі аліона містяться складні ефіри синапової кислоти з серцевими глікозидами (32).

Рід левкої (*Matthiola R. Br.*). У Радянському Союзі росте 15 видів левкої, які є одно-багаторічними рослинами або напівчагарниками. Левкої сірий культивується як декоративна рослина з яскравими квітами різноманітного забарвлення.

В індійській медицині ця рослина знаходить застосування як стимулюючий, тонізуючий, діуретичний, шлунковий та посилюючий статеве почуття засоби, вживається в настоях проти рака (52).

Сейферт (82) виділив з пелюсток названої рослини антоціани, при хроматографічному дослідженні яких виявив до 9 речовин. Деякі з них охарактеризовано як ацетильовані 3,5-триглікозиди або 3-диглікозиди пеларгонідину та ціанідину, в яких ацетильна група представлена *p*-кумаровою, кофейною, феруловою та синаповою кислотами. Пізніше Харборн (60), повторюючи ці дослідження, показав, що виділені антоціани не були індивідуальними і могли бути забруднені складними ефірами згаданих кислот з цукрами, які утворюють міцні комплекси з антоціанами. Харборн виділив з червоних садових форм левкої сірого глюкозид і *p*-кумароїлферулойльне похідне 3-самбубіозил-5-глюкозиду пеларгонідину, а з синіх і рожево-лілових форм — три глікозиди ціанідину, дві з яких, мабуть, аналогічні згаданим вище глюкозидам пеларгонідину.

У насінні левкоя сірого знайдено 3,4'-диглюкозид ізoramнетину, а в пелюстках флавоноїдну сполуку, яку попередньо охарактеризовано як 7-рамнозидо-3-рамнозил-арабінозид кемпферолу (60).

Рід дворядник (*Dyplotaxis DC.*). На території СРСР зустрічаються 3 види дворядника. Це одно-, дво- та багаторічні трави.

Вперше флавоноїдні сполуки у видах дворядника виявлені Пашеко (72—74), який з квітів дворядника тонколистого виділив ізoramнетин та його 3-глюкозид. Пізніше в цій рослині були знайдені ізoramнетин-3-глюкобіозид та попередньо охарактеризований ізoramнетин-3,7-диглюкозид (45).

Рід гикавка (*Bergeroa DC.*). З 7 видів гикавки у флорі СРСР знайдено три. Це одно-, дво- або багаторічні трави. В народі вживають ванни з відвару трави гикавки сірої від похудання та судорог у дітей на першому і другому році життя. Крім того, квіти вживають у вигляді настою як добрий засіб від проносу (особливо у дітей), в ефективності якого переконався М. І. Соломченко (10).

В насінні містяться в незначній кількості алкалоїди (5). Нами знайдено в надземній частині рослини флавоноїди.

Рід капуста (*Brassica L.*). В межах Радянського Союзу росте 9 видів капусти, які є однорічними або багаторічними рослинами.

Ще стародавні лікарі вихваляли різні види цього роду як лікарські засоби при багатьох захворюваннях (10, 33). У наш час особливої уваги заслуговує капуста городня, під культурою якої тільки в СРСР зайнято близько 400 000 га. Листя згаданої рослини містить противіразковий фактор, хімічна природа якого залишається невідомою (43).

Поруч з іншими речовинами дослідники давно намагалися виділити з рослини та ідентифікувати фенольні сполуки. Вперше антоціани з червоної капусти виділила Хмілевська (53) в 1936 році. Одна з речовин була названа рубробрасицином, який в 1955 році охарактеризовано як похідне ціанідину з метоксильним залишком у С-3, глюкобіозидним у С-5 і синапоїльним у С-7 (54).

Пізніше Штро (83—85) показав, що цей пігмент не має метоксильної групи, а цукри знаходяться не в 5-му, а в 3-му положенні і представлені триглікозидним залишком.

Харборн із співпрацівниками (60), вивчаючи хімічний склад листя червоної капусти, поруч з антоціанами виявив складні ефіри синапової кислоти з глюкозою, які разом із сполуками, до складу яких входить сірка, утворюють комплекси з антоціанами. При розділенні цих комплексів було виділено три пігменти, які виявилися 3-софорозидо-5-глюкозидами ціанідину, ацильованими *n*-кумаровою або феруловою кислотами за цукрами у С-3.

Рубробрасицин на відміну від попередніх структур Харборн характеризує як 5-глюкозидо-3-диферулоїл-софорозид ціанідину.

Великим набором різноманітних ацильованих пігментів червоної капусти нині пояснюються індикаторні властивості соку цієї рослини в широких межах рН (87).

З насіння суріпки польової виділено рутин (56).

Хьюрхаммер із співпрацівниками (62, 63) виділив з ріпака 3-глюкозид і 3- β -(2-O-D-глюкопіранозил-D-глюкозил)-7- β -D-глюкозид ізoramнетину (брасикозид), з якого при розщепленні кислотами одержано 7- β -D-глюкозид ізoramнетину (брасицин).

Похідні кверцетину виявлені і в інших видах цього роду (47, 60).

Рід гірчиця (*Sinapis L.*). У Радянському Союзі поширені 2 види гірчиць.

Гірчиця є одною з найбільш багатих рослин родини хрестоцвітих за вмістом гірчичних олій, а також сполук, до складу яких входить синапова кислота. За даними Харборна (60) вона знаходитьться у вигляді складних ефірів з цукрами.

Другою не менш важливою групою сполук є флавоноїди.

У паростках насіння білої гірчиці виявлено 5 антоціанів, які є похідними ціанідину. Вони зв'язані з двома або трьома молекулами глюкози і чотири з них ацильовані синаповою кислотою (60 а). З листя названої рослини Парі та Деляво виділили 3-глюкозид кемпферолу (76).

Хьюорхаммер із співпрацівниками (62, 63) виділив з квітів гірчиці польової 3-глюкозид і 3-β-D-глюкозидо-7-β-L-рамнозид ізорамнетину (брасидин).

Рід какишиник (*Eruca* Adans.). З 5 видів середземноморського роду в Союзі зустрічається один — какишиник посівний. Це трав'яниста рослина. На Кавказі молоде листя вживають як протицинготний засіб (12). Насіння знаходить вживання як зовнішнє для лікування ран, а олія — при корості (37).

З листя рослини виділені ізорамнетин та його 3-глюкозид (81).

Рід редька (*Raphanus* L.). В межах Радянського Союзу росте 5 видів редьки, які є однорічними та багаторічними рослинами.

Редька посівна була добре відома ще стародавнім єгиптянам, грекам та римлянам (38). Вона широко вживалася в народній медицині у вигляді свіжого сочку при цинзі, як відхаркувальне при коклюші, бронхітах, хрипоті, туберкульозі легенів та ін. Спиртову настойку з насіння та коріння вживали зовнішньо від веснянок (10, 13). Відомо, що в лікарській практиці сік редьки знайшов визнання як засіб проти жовчних каменів (43). Тому останнім часом одержано екстракт з цієї рослини — холозан, який пропонується як жовчогінний засіб (10).

М. Н. Нестюк (35) виявила вперше флавонолові та антоціанові пігменти в редисці. Проте їх ідентифікація не була проведена.

Харборн (60), Ішікура та Хаяші (64, 65) виділили кілька пігментів з редьки й охарактеризували їх як 3-софорозидо-5-глюкозиди пеларгонідину та ціанідину, в яких у софорозидному залишку знаходиться *n*-кумароїльний та ферулоїльний, а в глюкозидному — кофейний замісники.

Рід хріниця (*Lepidium* L.). З 150 видів роду у флорі СРСР зустрічається 31 (19), на Україні 10 (15). Це одно-, дво- та багаторічні рослини, які поширені по всьому світі.

Гіппократ, Гален (14), Ібн Сіна (50), А. А. Гросгейм (9) та ін. вказували на різноманітне використання хріниць в медицині. Застосовувалися хріниці і в тібетській медицині (8).

Лікарські властивості хріниць викликали зацікавленість дослідників давно. Так, Ф. Р. Глазер (58) вивчав ще в 1816 році дію хріниці вонючої при лікуванні внутрішніх і зовнішніх хвороб.

А. А. Любушин (24), досліджуючи водні витяжки хріниці пронизанолистої, встановив, що вони за своїми антигельмінтними властивостями дуже близько нагадують сантонін, а тому рекомендував дослідити їх як засіб проти аскарид.

У хріницях пронизанолистій, широколистій, крупковидній виявлені похідні кверцетину та кемпферолу (21, 22, 44), деякі з них охарактеризовані як 3-глюкозиди, 3-рутинозиди кверцетину та кемпферолу, 7-рамнозид кверцетину, 3-глюкозидо-7-рамнозид кверцетину (22, 46, 48).

Рід іберіс (*Iberis* L.). На території Радянського Союзу росте 4 види іберісу.

Іберіс гіркий легко культивується в середній смузі Союзу. Ця рослина широко вживалася для загоювання ран, проти подагри та ішіасу, від приливу крові до голови, при неврозі серця, гіпертонії (5) та ін.

У квітах названої рослини виявлені похідні кверцетину та кемпферолу (16), а з висушеного листя іберісу вічнозеленого виділені згадані вище сполуки та еріодиктіол і нарингенін, що є першим випадком знаходження флавононів для родини хрестоцвітих (78).

Рід талабан (*Thlaspi* (Teurn.) L.). З 70 видів цього переважно се-

Фенольні сполуки видів родин хрестоцвітих

Сполука	Хімічна структура	Джерело виділення	Література
	<i>I. Флавони</i>		
Аліарозид Діосмін	8-С-глюкозид апігеніну 7-рутинозид діосметину 7-рутинозид лютеоліну 7-глюкогалактозид лютеоліну	Alliaria officinalis L. Capsella bursa pastoris Medic. » »	77 69 70, 71
	<i>II. Флавонони</i>		
Нарінгенін Еріодиктіол	5, 7, 4'-триоксифлавон 5, 7, 3', 4'-тетраоксифлавон	Iberis sempervirens L. »	78
	<i>III. Флавоноли</i>		
Кемпферол	3, 5, 7, 4'-тетраоксифлавон	Iberis sempervirens L.	16, 21, 44, та ін. 47, 78
Астрагалін	3-β-D-глюкопіранозид кемп- феролу	Sinapis alba L.	47, 76
Нікотифлорин	3-(β-D - глюкофуранозил-β-L- рамнопіранозид) кемпфе- ролу	Lepidium latifolium L.,	48
Рустозид	3-β-D-глюкозил-β-D-ксилозид кемпферолу	Armoracia rusticana Ga- erth.-Mey.-Scherb.	49
Робінін	7-α-L-рамнопіранозидо-3-(β-D- галактопіранозил-6-α-L- рамнопіранозид) кемпфе- ролу	Cheiranthus allioni hort.	25
Неоробінін α	7-α-L-рамнофуранозидо-3-(β- D-галактофуранозил-6-β-L- рамнофуранозид) кемпфе- ролу	»	30
Неоробінін β	7-β-L-рамнофуранозидо-3-(β- D-галактофуранозил-6-β-L- рамнофуранозид) кемпфе- ролу	»	
Ізоробінін α	7-α-L - рамнопіранозидо-3-(β- D-галактофуранозил-6-β-L- рамнофуранозид) кемпфе- ролу	»	
Ізоробінін β	7-β-L - рамнопіранозидо-3-(β- D-галактофуранозил-6-β-L- рамнофуранозид) кемпфе- ролу	»	
Рамноробін α	7-α-L-рамнофуранозид кемп- феролу	»	27
Галакторобін	3-β-D-галактофуранозид кем- пферолу	»	
Біоробін	3-(β-D - галактофуранозил-6- β-L-рамнофуранозид) кемп- феролу	»	
Рамноізоробін α	7-α-L-рамнопіранозид кемп- феролу	»	
Діоробін	7-β-L - рамнопіранозидо-3-β- D-галактофуранозид кемп- феролу	»	
Кверцетин	3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлавон	Cheiranthus cheiri L. та ін.	16, 17, 21, 44, 47,
Ізокверцитрин	7-рамнозид кверцетину 3-глюкозид кверцетину	Lepidium perfoliatum L. Lepidium draba L.	46 48

Продовження таблиці

Сполука	Хімічна структура	Джерело виділення	Література
Антозид	7 - α -L-рамноазидо-3- β -D-глюкозид кверцетину	Lepidium perfoliatum L.	46
Рутин	3-рутинозид кверцетину	Bunias orientalis L. Capsella bursa pastoris Medic. та ін.	67 70
Жеалін	3-(α -L-арабопіранозил-2- α -L-рамнофуранозид) кверцетину	Cheiranthus allioni hort.	32
Фласилін	3-(β -L-рамнофуранозил- β -D-глюкофуранозид) кверцетину	Syrenia siliculosa Andrz.	26
Ізорамнетин	3, 5, 7, 4'-тетраокси-3'-метоксифлавон	Cheiranthus cheiri L. Sisymbrium irio L.	79 68
	3-глюкозид ізорамнетину	Eruca sativa Lam., Dipsotaxis tenuifolia DC., Brassica napus L., Sinapis arvensis L.	45, 81, 74, 62
	3-глюкобіозид ізорамнетину	Dipsotaxis tenuifolia DC.	45
	3, 4'-диглюкозид ізорамнетину	Matthiola incana DC.	60
Пастернозид	3-глюкозидо-4'-рамнозид ізорамнетину	Syrenia siliculosa Andrz.	32
Дезглюкопастернозид	4'-рамнозид ізорамнетину	»	32
Брасидин	3- β -D - глюкозидо-7- α -L-рамнозид ізорамнетину	Sinapis arvensis L.	63
Аліозидин	3-(α -L-арабопіранозил-2- α -L-рамнофуранозид) ізорамнетину	Cheiranthus allioni hort.	31, 32
Брасикозид	3- α -(β -D - глюкопіранозил- D -глюкозид)-7- β -D - глюкозид ізорамнетину	Brassica napus L.	62
Брасицин	7- β -D-глюкозид ізорамнетину	»	60
<i>IV. Антоціани</i>			
	3-(<i>n</i> - кумароїл-софорозидо)-5-глюкозид ціанідину	Raphanus sativus L.	
	3-(ферулоїл-софорозидо)-5-глюкозид ціанідину	»	
	3-(диферулоїл-софорозидо)-5-глюкозид ціанідину	Brassica oleracea var. rubra	
	3-(кофеїл-софорозидо)-5-глюкозид ціанідину	Raphanus sativus L.	
	3-(<i>n</i> -кумароїл-ферулоїл-софорозидо)-5-глюкозид ціанідину	»	
	3-(<i>n</i> -кумароїл-ферулоїл-софорозидо)-5-кофеїл-глюкозид ціанідину	»	
	3-глюкозид пеларгонідину	Matthiola incana R. Br.	
	3-(<i>n</i> -кумароїл-софорозидо)-5-глюкозид пеларгонідину	Raphanus sativus L.	

Продовження таблиці

Сполучка	Хімічна структура	Джерело виділення	Література
	3-(ферулойл-софорозидо)-5-глюкозид пеларгонідину 3-(<i>n</i> -кумаройл-ферулойл-самбубіозидо)-5-глюкозид пеларгонідину 3,5-глюкозид мальвідину	Raphanus sativus L. Matthiola incana R. Br.	
Синапоїл-глюкоза Ферулоїл-глюкоза <i>n</i> -Кумароїл-глюкоза	<i>V. Efiri фенолкарбонових кислот</i>	Crambe abyssinica L. Syrenia siculosa Andrt. » »	32
Синапова Ферулова <i>n</i> -Кумарова Кофейна	<i>VI. Фенолкарбонові кислоти</i>	Matthiola incana R. Br.	80

редземноморського роду в Союзі зустрічається 19. Це однорічні або багаторічні трави. В народній медицині відомі деякі види (наприклад, талабан польовий) як заміна грициків. У Китаї згадана рослина вживається при хворобах очей (12), а її сік використовується для загоювання ран, настій — від скарлатини, при статевому безсиллі (37).

В надземній частині талабану польового знайдено трохи алкалоїдів (4, 33), серцеві гліказиди (12). За даними наших попередніх досліджень в надземній частині та в насінні містяться флавоноїди.

Рід грицики (*Capsella Medic.*). З трьох видів, що зустрічаються в межах СРСР, найбільш широко розповсюджені грицики звичайні. Це старовинний лікарський засіб. Він був відомий ще лікарям Греції та Риму. В середні віки грицики вживались у вигляді настою та ін'екційної форми при раку матки та як кровоспинний засіб по всій Європі (3). Крім того, в народній медицині ця рослина знаходить найрізноманітніше застосування (10).

Настій і рідкий екстракт грициків пропонують при гіпертонічній хворобі та атонії шлунку.

Хімічний склад згаданої рослини надзвичайно складний. Першою спробою з'ясувати природу діючих речовин, які відносяться до фенольних сполучок, була робота Оестерле з Вандером (69) у 1925 році, в якій вказується на виділення з квітів діосметину та його 7-рутинозиду (діосміну). Наступна спроба вивчити фенольний склад грициків була зроблена в 1965—1967 роках, коли Олехнович-Стемпієн і Круг (70, 71) виділили три флавоноїдних гліказиди, які охарактеризували як рутин, 7-рутинозид і 7-глюкогалактозид лютеоліну.

Крім зазначених вище рослин, при вивченні флавоноїдного складу 82 видів 34 родів 8 триб родини хрестоцвітих відзначено, що для них характерні похідні кверцетину, кемпферолу та ізорамнетину (47).

У народній медицині знаходить найрізноманітніше застосування ще цілий ряд рослин родини хрестоцвітих. Наприклад, бурачок польовий вживається як відхаркувальний засіб, який за вмістом слизу не поступається насінню видів подорожника. Вайдя фарбувальна і бушіана використовуються як ранозагоювальний засіб, при хворобах селезенки та печінки.

зінки, пухлинах, запаленнях, дизентерії. Наастурція водяна, яку описав ще Гіппократ як відхаркувальне, а Діоскорид — як сечогінне і протиглісне, застосовувалась при різних шкірних захворюваннях, у тому числі й при екземі. Сік цієї рослини знижує процент цукру в діабетіків, є протиотрутовою при отруенні нікотином, використовується для лікування цинги, стимулює сексуальну систему. Водяний хрін австрійський має серцеву активність (12) і т. д. Проте даних про хімічний склад багатьох рослин родини хрестоцвітих дуже мало.

ВИСНОВОК

Родина хрестоцвітих широко розповсюджена в субтропічних бореальних областях земної кулі і складається з 351 роду та більше 3 000 видів. З них у флорі СРСР зустрічається 128 родів і 740 видів, що становить 25—30% світового фонду. Проте дослідженю на фенольні сполуки піддано недостатню кількість родів і видів.

З фенольних сполук виявлено ароматичні кислоти, серед яких на першому місці стоїть синапова кислота, а потім ферулова, *n*-кумарова і зовсім мало відомостей є про кофейну кислоту; та флавоноїди, серед яких зустрічаються, в основному, антоціанідини, флавоноли і дуже рідко флавонони та флавони. Серед флавонолів найбільш часто зустрічаються похідні кверцетину, кемпферолу та ізорамнетину. Антоціанідини представлені ціанідином, пеларгонідином і мальвідином (єдиний випадок, див. табл.). З флавонів знайдено апігенін, лютеолін і діосметин; з флавононів — еріодиктіол і нарингенін.

Сказане вище свідчить про те, що флавоноїдні сполуки хрестоцвітих довгий час на відміну від інших родин мало цікавили дослідників, хоча такі спроби і проводилися, наприклад, дослідження Пашеко, Пари з співпрацівниками, які закінчувалися ідентифікацією агліконів або простих моноглікозидів. Проте наступні роботи Н. П. Максютіної, Харборна, Ішікура та Хаяші, Штро, Хьюрхаммера з співпрацівниками показали, що флавоноїди хрестоцвітих незаслужено нехтуються. Так, на прикладі флавоноїдів лакфіолі були показані можливості виявлення нових ізомерних продуктів у триглікозидах кемпферолу, а також нової групи речовин — карбонових кислот флавоноїдів. Крім того, виділення складних глікозидів із сиренії, гірчиці, капусти і т. д. показує на великі перспективи для виявлення нових сполук у цій родині, дослідження яких знаходиться в самому початку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алиев Р. К., В сб.: «Тр. Всесоюзной научно-фарм. конференции по проблеме «Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов», М., 1965, 301.—
2. Анели Н. А., В сб.: «Биологически активные вещества флоры Грузии», вып. 10. сер. I, Тбилиси, 1967, 286.—3. Балицкий К. П., Воронцова А. Л., Карпухина А. М., Лекарственные растения в терапии злокачественных опухолей, Киев, 1966, 12.—
4. Баньковский А. П., Зарубина М. П., Сергеева Л. Л., Труды ВИЛАР, вып. IX, М., Медгиз, 1947, 119.—5. Баньковский А. П., Ануфриева Н. П., Труды ВИЛАР, вып. X, М., Медгиз, 1950, 54.—6. Баньковский А. П., Бурмистров Ф. Л., Васина А. И., Лошкарев П. М., Сацыперова Ф. А., Туророва А. Д., Желтушник серый, М., 1953, 24.—7. Гаммерман А. Ф., Семёнова И. Н., Труды Ленинград. хим.-фарм. института, вып. VIII, Л., 1958, 3.—8. Гаммерман А. Ф., Семичов В. В., Словарь тибетско-латино-русских названий лекарственного растительного сырья, применяемого в тибетской медицине, Улан-Уде, 1963, 378.—9. Гросгейм А. А., Исаев Я., Калягин И. И., Рза-заде Р. Я., Лекарственные растения Азербайджана, Баку, 1942, 126.—10. Губергриц А. Я., Соломченко Н. И., Лекарственные растения Донбасса, Донецк, 1968, 156.—
11. Зоз И. Г., Комисаренко Н. Ф., Черных Н. А., Растительные ресурсы, 1967, вып. 2, 276.—12. Золотницкая С. Я., Лекарственные ресурсы флоры Армении, Ереван, 1965, II, 57.—13. Иорданов Д., Николов П., Бойчинов А., Фитотерапия, София, 1968, 229.—14. Кащинский И., Русский лечебный травник, М., 1862, 424.—15. Клоков М. В., Вісюліна О. Д., Флора УРСР, Київ, 1953, 293.—16. Ковалевски З., Вежбицка К., Краткое изложение докладов международного симпозиума «Передовые достижения в области лекарств растительного происхождения», Познань, 1970.—17. Ковалевски З., Маіловска И., Там же,

- Познань, 1970.—18. Ковалевский З., Эллиан-Войташек М., Там же, Познань, 1970.—19. Комаров В. Д., Буш Н. А., Флора СССР, М.—Л., 1939, 14.—20. Крестинов А. С., В сб.: «Материалы XX научной конференции», Одесса, 1958, 73.—21. Кривенчук П. Е., Литвиненко В. И., Тихонов А. И., Дармограй В. Н., Оконенков В. У., Бойцов В. М., Фурса Н. С., Тезисы докладов совещания по вопросам изучения и освоения растительных ресурсов СССР, Новосибирск, 1968.—22. Кривенчук П. Е., Багрий А. К., Курмаз Б. В., Дерюгина Л. И., Фурса Н. С., Максютина Н. П., Литвиненко В. И., Тезисы II Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям, Алма-Ата, 1970.—23. Лысенко Л. В., В сб.: «Некоторые вопросы фармации», Киев, 1956, 348.—24. Любушкин А. А., Фармакология и токсикология, 1951, XIX, № 6, 50.—25. Максютина Н. П., Химия природных соединений, 1965, № 1, 62.—25а. Максютина Н. П., Там же, 1965, № 4, 293.—26. Максютина Н. П., Там же, 1967, № 3, 151.—27. Максютина Н. П., Литвиненко В. И., Доповіді АН УРСР, 1967, сер. Б., № 5, 443.—28. Максютина Н. П., Литвиненко В. И., В сб.: «Фенольные соединения и их биологические функции», М., 1968, 7.—29. Максютина Н. П., Литвиненко В. И., Там же, 60.—30. Максютина Н. П., Литвиненко В. И., Ковалев И. П., Химия природных соединений, 1966, № 6, 394.—31. Максютина Н. П., Там же, 1970, № 2, 201.—32. Максютина Н. П., Автореферат докторской диссертации, Киев, 1970.—33. Махлаюк В. П., Лекарственные растения в народной медицине, Саратов, 1967.—34. Медведева Р. Г., Лушпа О. У., Тезисы докладов совещания по вопросам изучения и освоения растительных ресурсов СССР, Новосибирск, 1968, 24.—35. Нестюк М. Н., Автореферат кандидатской диссертации, М., 1958.—36. Роллов А. Х., Дикорастущие растения Кавказа, их распространение, свойства и применение, Тифlis, 1908, 25.—37. Сахобидинов С. С., Дикорастущие лекарственные растения Средней Азии, Ташкент, 1948, 189.—38. Синская Е. Н., Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции, 1928, 29, 28.—39. Стягайло Е. А., Забиров И. Ш., В сб.: «Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР», М., 1964, 420.—40. Тахмазов Ф. А., Автореферат кандидатской диссертации, Баку, 1965.—41. Токин Б. Н., Губители микробов — фитониды, М., 1960, 23.—42. Троцкий П., Рассуждение о семействе крестовидных растений г. Декандоля, М., 1828, 132.—43. Турова А. Д., Лекарственные растения СССР и их применение, М., 1967, 458.—44. Фурса М. С., Кривенчук П. Е., Корешук К. Е., Фармацевтический журнал, 1969, № 3, 68.—45. Фурса Н. С., В сб.: «Химические исследования в фармации», Изд. «Здоров'я», Киев, 1970, 163.—46. Фурса М. С., Литвиненко В. И., Фармацевтический журнал, 1970, № 4, 83.—47. Фурса Н. С., Литвиненко В. И., Тезисы II Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям, Алма-Ата, 1970.—48. Фурса Н. С., Литвиненко В. И., Кривенчук П. Е., Растительные ресурсы, № 4, 567.—49. Фурса Н. С., Литвиненко В. И., Химия природных соединений, 1970, № 5, 636.—50. Халматов Х. Х., Дикорастущие лекарственные растения Узбекистана, Ташкент, 1964.
51. Bassler F. A., Heilpflanzen erkannt und angewandt, Radebenl und Berlin, 1966.—52. Chopra R. N., Navar S. L., Chopra I. C., Glossary of Indian medicinal Plants, New-Delhi, 1956.—53. Chmielewska I., Roczniki Chemii, 1936, 16, 384.—54. Chmielewska I., Kawowska I., Lepinsky B., Bull. akad. pol. Sci. Ch., 1955, 3, 527.—55. Clair M. G., Delaveau P. G., Paris R. R., Soc. bot. France, 1964, 111, 5—6, 215.—56. Francois M. T., Chais L., Compt. rend. Acad. sci., 1960, 250, 26, 4450.—57. Gadamer J., Arch. Pharm., 1897, 235, 44.—58. Glaser F. R., De virtute et vi medica Lepidii ruderalis Linn. in morbis tum internis, tum externis, abhibiti, Derpt, 1816.—59. Harborne J. B., Biochemistry of Phenolic compounds, Acad. Press, London a. N. Y., 1964.—60. Harborne J. B., Comparative Biochemistry of the flavonoids, Acad. Press, L. a. N. Y., 1967.—60a. Havelance A., Schumacher R., Bul. Soc. Sci., 1966, 35, N 1—2, 125.—61. Непуя а. Гарот, J. Pharm., 1825, II, 473.—62. Höghammer L., Wagner H. at all, Chem. Ber., 1966, 99, 1384.—63. Idem, ibid, 1967, 150, 230.—64. Ishikuri N., Hayashi K., Bot. Mag. Tokyo, 1962, 75, 28.—65. Idem, ibid, 1965, 78, 921, 91.—66. Jiretzky R., Wilke M., Arch. Pharm., 1932, 270.—67. Jermstagn A., Jensen K. B., Soc. chem. Biol., 1951, 3—4.—68. Khin M. S., Gurrent Science, 1967, 36, 7.—69. Oesterle O. A., Wanger C., Helv. chim. Acta, 1925, 8, 519.—70. Olechnowicz Stepien W., Krug H., Dissert. Pharm., 1965, XVII, 3, 38.—71. Idem, Ibid, 1967, XIX, 5, 557.—72. Pacheco H., Bul. soc. chim. biol., 1954, 36, N 4—5, 667.—73. Idem, Ibid, 1955, 37, N 5—6, 723.—74. Idem, Compt. rend. soc. biol., 1957, 151, 8—9, 1551.—75. Pacheco H., Collod. internat. Centre nat. rech. sci., 1957, 64, 129.—76. Paris R. R., Delaveau P. G., Llodia, 1962, 25, 3, 151.—77. Idem, Compt. rend. Acad. sci., 1962, 254, 5, 928.—78. Idem et all., 1963, 257, 6, 1393.—79. Perkin A. C., Hummel J. J., Chem. news, 1896, 74.—80. Plempel M., Seyffert W., Naturwissenschaft, 1961, 48, 6, 163.—81. Rahman W., Ilyas M. et all., J. Indian. Chem. Soc., 1969, 46, N 3, 286.—82. Seyffert W., Z. Pflanzenzücht., 1960, 44, 4.—83. Stroh H. H., Z. Naturforschung, 1959, 14b, 699.—84. Idem, Ibid, 1965, 20b, 36.—85. Idem, Ibid, 1965, 20b, 39.—86. Tanchev S. S., Timberlake C. F., Phytochemistry, 1969, 8, N 9, 1825.—87. Wolf F. T., Physiol. Plant., 1956, 9, 559.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615.28.012]:535.243

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ N-ХІНАЗОЛІЛЬНИХ ПОХІДНИХ АМІНОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

Н. Т. СОЛООНСЬКА, В. І. БЛИЗНЮКОВ

Харківський фармацевтичний інститут

Детальне дослідження спектрів вбирання бігуанідних і деяких ацильних похідних ізомерних амінобензойних кислот привело нас до висновку, що різниця в хімічній будові *o*- і *n*-ізомерів, в яких карбоксильна група виявляє донорно-акцепторні властивості, у протилежність *m*-ізомерові, відбувається і на біологічних властивостях сполук (1, 3, 4). В літературі описаний синтез хіназолільних похідних з метою одержання нових речовин з протитуберкульозною активністю в ряду тіокарбанилідів (2).

Ми вважали, що введення гетероциклічного хіназолінового залишку до аміногрупи ізомерних амінобензойних кислот буде подібним до ефекту алкідування або ацилування і дасть змогу одержати протимікробні речовини з відносно меншою токсичною, тому що до складу молекули увійшов би не чужий ядром клітин піримідиновий цикл. N-хіназолільні похідні ізомерних амінобензойних кислот синтезовані аналогічно конденсації 4-хлор-6- і 4-хлор-7-нітрохіназолінів з амінами (5).

Характеристика одержаних сполук, неописаних в літературі, наведена в таблиці.

Результати аналізу хіназолільних похідних ізомерних амінобензойних кислот

Сполука	Т. топл. в градусах	Емпірична формула	Вирахувано N в %	Знайдено N в %
N-(4-хіназоліл)- <i>o</i> -амінобензойна кислота	242 — 243	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₂	15,84	16,02 15,95
N-(4-хіназоліл)- <i>m</i> -амінобензойна кислота	274 — 275	"	15,84	15,09 15,40
N-(4-хіназоліл)- <i>n</i> -амінобензойна кислота	311 — 312	"	15,84	16,01 15,92

N-(4-хіназоліл)-амінобензойні кислоти були досліджені в УФ світлі на спектрофотометрі СФ-4 в межах концентрацій від $2 \cdot 10^{-3}$ до $2 \cdot 10^{-5}$ моля.

N-(4-хіназоліл)-*m*-амінобензойна кислота. Криві вбирання N-(4-хіназоліл)-*m*-амінобензойної кислоти в діоксані та етанолі характеризуються трьома смугами з $\lambda_{\text{макс.}}$ 330, 285 і 230 нм. Такі ж смуги є у спектрі 4-амінохіназоліну, але під впливом карбоксифенільного залишку одна з довгохвильових смуг, що зумовлена $\pi \rightarrow \pi^*$ -електронними переходами у бензольному кільці хіназолінової системи, зміщується на 15 нм в червону частину спектра з одночасним підвищеннем інтенсивності. Смуги з $\lambda_{\text{макс.}}$ 285 і 230 нм, зумовлені $\pi \rightarrow \pi^*$ -електронними переходами у піримідиновому кільці з включенням *n*-електронів

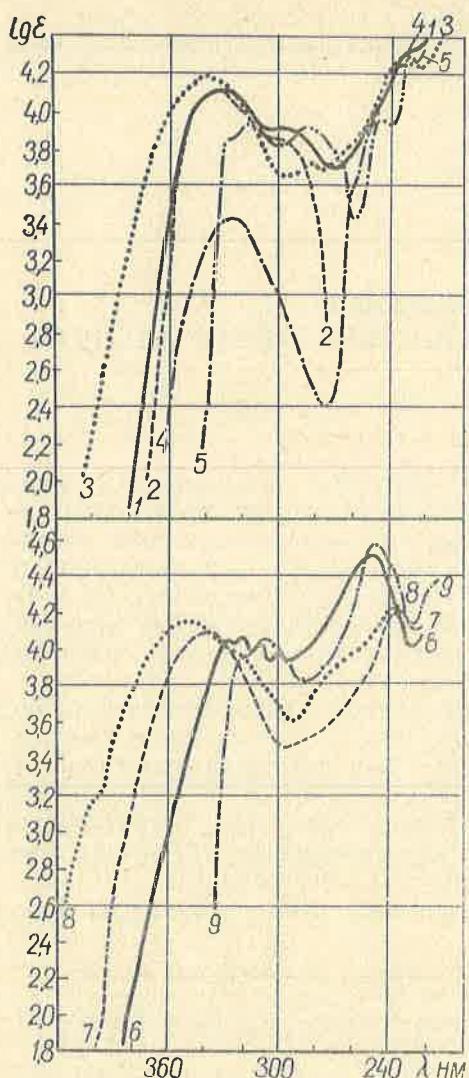


Рис. 1. Спектри вирання:

1 — N-(4-хіазоліл)-m-амінобензойної кислоти в етанолі, 2 — її ж в діоксані, 3 — її в ж етанольному розчині хлориду водню (молярне відношення 1 : 100), 4 — m-амінобензойної кислоти в діоксані, 5 — 4-амінохіазоліну в етанолі, 6 — N-(4-хіазоліл)-m-амінобензойної кислоти в концентрованій сірчаній кислоті, 7 — її ж у 5 мол етанольному розчині хлориду водню, 8 — її ж в 1 мол етанольному розчині етилату натрію, 9 — 4-амінохіазоліну у 5 мол розчині сірчаної кислоти.

для N-хіазолільного похідного спостерігається та ж спектральна характеристика, що і в лужному розчині (рис. 1, крива 3). Довгохвильова смуга при $\lambda_{\text{макс.}} = 330 \text{ нм}$ розсувается на «амінохіазолінову» смугу при $\lambda_{\text{макс.}} = 340 \text{ нм}$ і «амінобензойну» при $\lambda_{\text{макс.}} = 325 \text{ нм}$ внаслідок батохромного зсуву максимуму першої смуги, при цьому зникає смуга з $\lambda_{\text{макс.}} = 285 \text{ нм}$. Напевне, внаслідок зниження інтенсивності «амінобензойної» смуги з $\lambda_{\text{макс.}} = 325 \text{ нм}$ (рис. 1, крива 4) те ж саме спостерігається при збільшенні концентрації хлориду водню до п'ятимолярної, але без роздвоювання довгохвильової смуги. Зміни, що відбуваються в спектрі N-(4-хіазоліл)-m-амінобензойної кислоти під впливом кислотності або лужності середовища, можна пояснити соле-

азоту, не зміщуються. Це підтверджується порівнянням кривих вирання 4-амінохіазоліну і його 3-карбоксифенільного похідного (рис. 1, криві 1, 2, 8). При цьому виявляються смуги, зв'язані з виранням m-амінобензойної кислоти, з $\lambda_{\text{макс.}} = 325, 245 \text{ i } 220 \text{ нм}$, які розташовані поряд з вищезгаданими смугами 4-амінохіазолінового спектра, але мають меншу інтенсивність. При подальшому дослідженні ми братимемо до уваги, що в m-амінобензойній кислоті місткова $>\text{NH}$ -група викликає порівняно незначні зміни в положенні короткохвильових смуг з $\lambda_{\text{макс.}} = 245 \text{ i } 220 \text{ нм}$, зумовлених $\pi_{\text{K}} \rightarrow \pi^*_{\text{co}}$ -переходами з кільця на розріхлючу π^* -орбіту карбонільної групи, але більш значні зміни виявляються в довгохвильовій частині спектра.

В амінохіазоліновому залишку смуга з $\lambda_{\text{макс.}} = 285 \text{ нм}$, що зумовлена $\pi \rightarrow \pi^*$ -електронними переходами у піримідиновому кільці, дуже чутлива до дії середовища. Дійсно, в одномолярному етанольному розчині етилату натрію смуга з $\lambda_{\text{макс.}} = 330 \text{ нм}$ зміщується батохромно на 20 нм і внаслідок цього на кривій спектра N-(4-хіазоліл)-m-амінобензойної кислоти з'являється вигин при $\lambda = 325 \text{ нм}$ і $\lg \epsilon = 3,9$, який можна присипати $\pi_{\text{K}} \rightarrow \pi^*_{\text{K}}$ -електронними переходами у бензольному кільці m-амінобензойної кислоти. Одночасно з підвищенням інтенсивності цієї смуги можна відзначити зниження інтенсивності смуги з $\lambda_{\text{макс.}} = 285 \text{ нм}$, віднесеної до $\pi_{\text{K}} \rightarrow \pi^*_{\text{K}}$ -електронних переходів у піримідиновому кільці. Короткохвильові смуги при цьому не зміщуються і не розсувуються (рис. 1, крива 6).

В етанольному розчині хлориду водню (молярне відношення 1 : 100) спостерігається та ж спектральна характеристика, що і в лужному розчині (рис. 1, крива 7). Довгохвильова смуга з $\lambda_{\text{макс.}} = 330 \text{ нм}$ розсувается на «амінобензойну» смугу при $\lambda_{\text{макс.}} = 340 \text{ нм}$ і «амінобензойну» при $\lambda_{\text{макс.}} = 325 \text{ нм}$ внаслідок зниження інтенсивності «амінобензойної» смуги з $\lambda_{\text{макс.}} = 325 \text{ нм}$ (рис. 1, крива 8) та зникає смуга з $\lambda_{\text{макс.}} = 285 \text{ нм}$. Напевне, внаслідок зниження інтенсивності «амінобензойної» смуги з $\lambda_{\text{макс.}} = 325 \text{ нм}$ (рис. 1, крива 9) те ж саме спостерігається при збільшенні концентрації хлориду водню до п'ятимолярної, але без роздвоювання довгохвильової смуги. Зміни, що відбуваються в спектрі N-(4-хіазоліл)-m-амінобензойної кислоти під впливом кислотності або лужності середовища, можна пояснити соле-

утворенням за карбоксильною групою або за одним з кільцевих азотів; $>\text{NH}$ -група, що сполучає обидва кільця, утворює сіль тільки в концентрованій сірчаній кислоті. Останнє підтверджується порівнянням кристалів в сірчаній кислоті 4-амінохіазоліну і N-(4-хіазоліл)-*m*-аміnobензойної кислоти (рис. 1, криві 5, 9).

Відсутність у спектрі хіазолільного похідного *m*-аміnobензойної кислоти в нейтральних, кислих і лужних розчинах смуг з λ_{\max} . 290 і 235 нм означає, що карбоксильна група не виявляє донорно-акцепторних властивостей і в цьому відношенні не відрізняється від бігуанідного й ацильних похідних *m*-аміnobензойної кислоти, досліджених нами раніше (4).

N-(4-хіазоліл)-*o*-аміnobензойна кислота. Спектри вбирання хіазолільного похідного *o*-аміnobензойної кислоти вимірювали в кислих і лужних розчинах. В нейтральних органічних розчинниках сполука не розчинялась.

Крива вбирання в одномолярному етанольному розчині етилату натрію характеризується п'ятьма максимумами при λ 345, 320, 300, 285, 255 нм. Перша з них з λ_{\max} 345 нм має бути віднесена до довговхильових смуг 4-амінохіазолінового спектра, як і в хіазолільному похідному *m*-аміnobензойної кислоти. Другу смугу з λ_{\max} . 285 нм того ж спектра чітко не видно, тому що її закриває більш інтенсивний максимум при λ 300 нм *o*-аміnobензойного спектра. Дві смуги з λ_{\max} . 320 і 255 нм відповідають виявленню електроноакцепторних властивостей карбоксильною групою і є типовими смугами орто-спектра, аналогічними до тих, що спостерігаються в *o*-двозаміщених бензолу з одним електроноакцепторним і одним електронодонорним замісниками. Смуги з λ_{\max} . 300 нм і 285 нм можуть відповісти електронодонорним властивостям карбоксильної групи, аналогічно до тих, що спостерігаються в *o*-двозаміщених бензолу з однаково орієнтуючими функціональними групами (рис. 2, криві 3, 4, 5). Таким чином, $>\text{NH}$ -група, роздільно включаючись до взаємодії з бензольним або хіазоліновим кільцями, створює електронні угрупування, типові для *o*-аміnobензойної кислоти або 4-амінохіазоліну.

У п'ятимолярному етенольному розчині хлориду водню на кривій спектра N-хіазолільного похідного *o*-аміnobензойної кислоти спостерігається ослаблення інтенсивності «амінохіазолінових» смуг з λ_{\max} . 345, 285 і 230 нм у порівнянні із смугами на кривій його ж в лужному розчині (рис. 2, криві 1, 3). Чотири інші смуги з λ_{\max} . 325, 250 і 305, 235 нм аналогічні до тих, що спостерігаються в N-ацильних або бігуанідному похідних *o*-аміnobензойної кислоти (1). Вони свідчать про виявлення донорно-акцепторних властивостей всієї взаємодіючої системи, з якої можна виділити карбоксильну групу, відповідальну за створення цих особливостей у хімічних властивостях досліджуваної речовини.

У концентрованій сірчаній кислоті не створюються сприятливі умови для виявлення електронодонорних властивостей. В цьому пересвід-

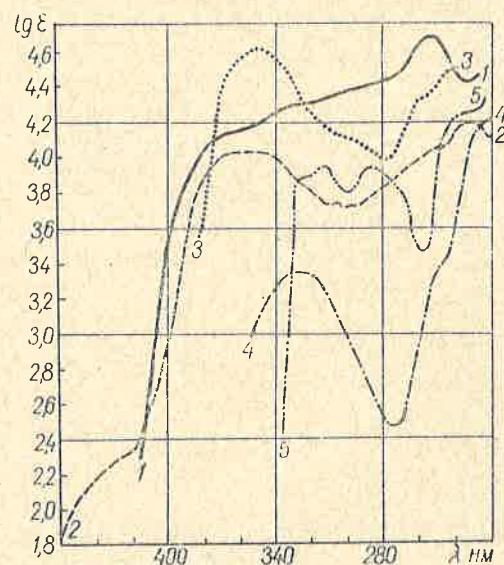


Рис. 2. Спектри вбирання:
1 — N-(4-хіазоліл)-*o*-аміnobензойної кислоти в концентрованій сірчаній кислоті, 2 — її ж у 5 мол етанольному розчині хлориду водню, 3 — її ж в 1 мол етанольному розчині етилату натрію, 4 — *o*-аміnobензойної кислоти у воді, 5 — 4-амінохіазоліну в етанолі.

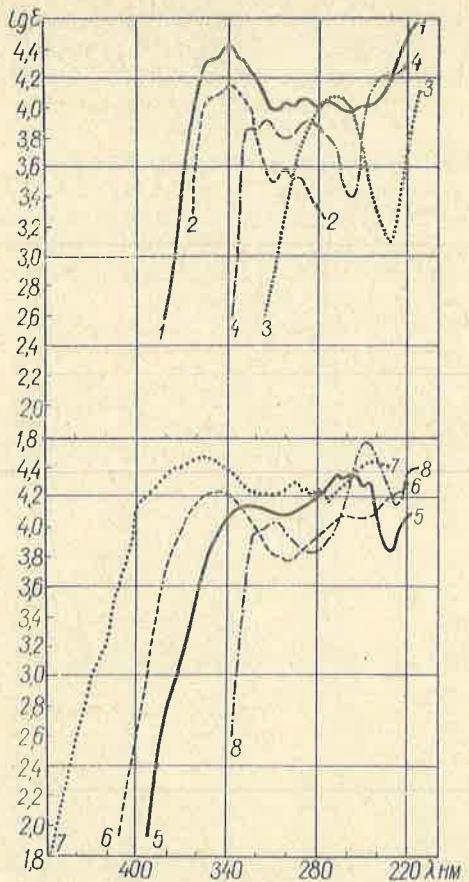


Рис. 3. Спектри вбираання:

1 — N-(4-хіазоліл)-*n*-амінобензойної кислоти в етанолі, 2 — її ж у діоксані, 3 — *n*-амінобензойної кислоти у воді, 4 — 4-амінохіазоліну в етанолі, 5 — N-(4-хіазоліл)-*n*-амінобензойної кислоти в концентрованій сірчаній кислоті, 6 — її ж у 5 мол етанольному розчині хлориду водню, 7 — її ж в 1 мол етанольному розчині етилату натрію, 8 — 4-амінохіазоліну у 5 мол розчині сірчаної кислоти.

дами у бензольному кільці хіазолінової системи. У порівнянні з відповідною смugoю модельного 4-амінохіазоліну введення до його аміногрупи 4-карбоксифенільного залишку викликає зміщення в червону область спектра на 25 нм з одночасним підвищеннем інтенсивності. При цьому смуги з $\lambda_{\text{макс.}} 285$ і 245 нм, віднесені нами до $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехідів у піримідиновому кільці, не зміщуються, як і в спектрах хіазолільних похідних *o*- і *m*-амінобензойних кислот. Уклинування до вказаного «амінохіазолінового» спектра четвертої смуги з $\lambda_{\text{макс.}} 265$ нм може бути викликане $n \rightarrow \pi$ -перехідами аналогічно до того, що спостерігаємо у *n*-амінобензойної кислоти. На це вказує задовільний збіг з відповідною смugoю на кривій модельної *n*-амінобензойної кислоти (рис. 3, криві 1, 2, 6, 7). Тут підтверджується положення про роздільну участь у супряженні $>\text{NH}$ -групи, яка сполучає обидва кільця. Виявлення смуги з $\lambda_{\text{макс.}} 298$ нм і відсутність тісно зв'язаної з нею смуги з $\lambda_{\text{макс.}} 235$ нм в нейтральному етанолі дозволяє з певною обережністю зробити висновок про донорно-акцепторні властивості карбоксильної групи. Вищезгадану короткохвильову смugo не знайдено і при дослідженні N-(4-хіазоліл)-*n*-амінобензойної кислоти в одномолярному етанольному розчині етилату натрію, в той час як в останньому більш чітко підтверджується

чуємося, порівнюючи криві спектрів в сірчаній кислоті N-хіазолільного похідного *o*-амінобензойної кислоти, 4-амінохіазоліну і *o*-амінобензойної кислоти (рис. 2, криві 2, 4, 5). Підсумовуванням «хіазолінових» смуг з $\lambda_{\text{макс.}}$ 350 і 250 нм з «антраніловими» ($\lambda_{\text{макс.}}$ 325 і 250 нм), очевидно, утворюється складний спектр N-(4-хіазоліл)-*o*-амінобензойної кислоти в концентрованій сірчаній кислоті. При цьому смуга з $\lambda_{\text{макс.}}$ 250 нм, що відповідає структурним елементам *o*-амінобензойної кислоти, накривається, як менш інтенсивна, більш інтенсивною «хіазоліновою» смugoю з тим же максимумом при $\lambda = 250$ нм і на кривій спектра її не видно.

N-(4-хіазоліл)-*n*-амінобензойна кислота. Криві вбирання N-(4-хіазоліл)-*n*-амінобензойної кислоти в етанолі та діоксані характеризуються чотирма смугами вбирання з $\lambda_{\text{макс.}}$ 335 (з тонкою структурою), 285, 245, а також 265—270 нм. З них три перші смуги мають пряме відношення до спектра, що спостерігається в 4-амінохіазоліну, а остання смуга з $\lambda_{\text{макс.}}$ 265—270 нм аналогічна до тієї, що спостерігається в *n*-амінобензойної кислоти. Правильність віднесення смуг підтверджується порівнянням з кривими спектрів модельних речовин 4-амінохіазоліну і *n*-амінобензойної кислоти. Як уже було вище вказано, смуга з $\lambda_{\text{макс.}}$ 335 нм зумовлена $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехідом

наявність довгохвильової смуги з $\lambda_{\text{макс.}} 295 \text{ нм}$, яка відповідає електронодонорним властивостям карбоксильної групи (рис. 3, крива 5).

У п'ятимолярному етанольному розчині хлориду водню на кривій спектра N-хіназолільного похідного *n*-амінобензойної кислоти можна чітко визначити три смуги, які відповідають аналогічним смугам у спектрі *n*-амінобензойної кислоти за умови виявлення донорноакцепторного поводження її карбоксильної групи (смуги з $\lambda_{\text{макс.}} 305, 260 \text{ і } 235 \text{ нм}$). При цьому внаслідок солеутворення за одним з піримідинових кільцевих азотів «хіназолінові» смуги з $\lambda_{\text{макс.}} 285 \text{ і } 245 \text{ нм}$, зумовлені $\pi_{\text{k}} \rightarrow \pi^*_{{\text{k}}^*}$ -переходами в піримідиновому кільці, ослабляються за інтенсивністю і не досить чітко визначаються на кривій спектра, у той же час більш чітко виявляються смуги, які відповідають спектрові *n*-амінобензойної кислоти (рис. 3, крива 3). Ще більше заглушається «хіназоліновий» спектр N-(4-хіназоліл)-*n*-амінобензойної кислоти в концентрованій сірчаній кислоті, і тому на кривій чіткіше видно смуги *n*-амінобензойної кислоти при донорно-акцепторній поведінці карбоксильної групи. Сіль за $>\text{NH}$ -групою при цьому не утворюється.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовані і охарактеризовані три N-хіназолільних заміщених *o*-, *m*- і *n*-амінобензойних кислот та вивчені їх спектри вибирання в різних розчинниках, в кислих і лужних розчинах.

2. Показано, що електронні спектри зумовлені $\pi_{\text{k}} \rightarrow \pi^*_{{\text{k}}^*}$ -електронними переходами в бензольному кільці амінокислотної частини і в бензольному кільці хіназоліну (довгохвильові смуги) з включенням *n*-електронів азоту аміногрупи і кільцевих азотів піримідинового ядра.

3. У досліджених сполук $>\text{NH}$ -група бере участь у супряженні роздільно з хіназоліновим кільцем і бензольним кільцем, що має карбоксильну групу. Остання виявляє донорно-акцепторні властивості в *o*- і *n*-хіназолільних похідних і не показує цих властивостей в *o*-ізомера.

4. Нездатність хіназолільних заміщених *o*- і *n*-амінокислот до солеутворення за $>\text{NH}$ -групою в міцних мінеральних кислотах (концентрована сірчана кислота) зумовлена *n*— π -переходами електронів від $>\text{NH}$ -групи в напрямку карбоксильної групи і кільцевого азоту, а введення хіназолільного залишку до кільцевого азоту подібне до ефекту ацилування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Близнюков В. І., Солонська Н. Т., Фармацевтичний журнал, 1965, № 3, 9, 2.—2. Муравьєва К. М., Архангельська Н. В., Шукина М. Н., Хімико-фармацевтический журнал, 1968, 1, № 1, 3.—3. Солонська Н. Т., Близнюков В. І., Фармацевтичний журнал, 1969, № 1, 15.—4. Солонська Н. Т., Близнюков В. І., там же, 1969, № 5, 19.

5. Mogley J. S., Simpson J. C. E., J. Chem. Soc., 1949, 1014.

Надійшла 16.X 1969 р.

SPECTROPHOTOMETRIC EXAMINATION OF N-QUINAZOLYL DERIVATIVES OF AMINOBENZOIC ACID

N. T. SOLONSKAYA and V. I. BLIZNIUKOV

Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The synthesis is described of N-quinazolyl derivatives of aminobenzoic acid and data are given of their UV absorption spectra. The electronic spectra are discussed. Separate participation has been demonstrated in conjugation of the substituted amino-group with the quinolin and benzene rings and manifestation of donor-acceptor properties by *o*- and *p*-isomers in contrast to the *m*-isomere. The relation is shown of the above compounds to strong mineral acids.

ФОТОЕЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИПІРИНУ

В. С. СВІНЧУК

Контрольно-аналітична лабораторія

Дортрансмедпостачторгу Львівської залізниці

Антипірин широко вживається як обезболюючий, жарознижувальний та протизапальний засіб. Він використовується у вигляді розчинів, таблеток і суміші з іншими лікарськими засобами. Питанню кількісного визначення антипірину присвячено ряд робіт і розроблено кілька методів. Однак ці методи не завжди зручні, швидкі і прості при виконанні в аптечних умовах. У зв'язку з цим ми поставили завдання розробити простий, чутливий і легкий у виконанні метод фотоелектроколориметричного кількісного визначення антипірину. З цією метою було використано якісну реакцію антипірину з хлоридом окисного заліза (1). Беручи до уваги те, що забарвлення антипірину з хлоридом окисного заліза не стійке і малотривале, ми замінили останній нітратом окисного заліза. Для збільшення стійкості та інтенсивності забарвлення був використаний не водний розчин, а розчин нітрату окисного заліза в 1% нітратній кислоті. Наші досліди показали, що важливим фактором, який впливає на інтенсивність забарвлення, є концентрація реактиву. Найбільш інтенсивне забарвлення з антипірином дає 10% розчин нітрату окисного заліза в 1% нітратній кислоті. Важливим фактором, що впливає на інтенсивність забарвлення, є кількість реактиву. Найбільш постійні значення показників оптичної густини були одержані при додаванні до розчину антипірину 5 мл 10% розчину нітрату окисного заліза в 1% розчині нітратної кислоти. В наших дослідах найбільше значення оптичної густини мали забарвлені розчини антипірину через 10 хв. після додавання реактиву.

Вивчивши вплив концентрації і кількості розчину нітрату окисного заліза на інтенсивність і стійкість забарвлення, одержуваного з антипірином, а також значення часу стояння суміші, ми запропонували таку техніку кількісного визначення цього препарату: до 1 мл водного розчину антипірину, який містить від 0,1 до 2 мг препарату, додавали 5 мл 10% розчину нітрату окисного заліза в 1% нітратній кислоті, перемішували й об'єм рідини доводили водою до 10 мл. Через 10 хв. вимірювали оптичну густину забарвленого розчину з допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-56 (світлофільтр № 4 (λ_{\max} . 434 нм), кювета з товщиною шару рідини 10 мм). Як розчин для порівняння використовували суміш реактивів без досліджуваної речовини. Результати кількісного визначення антипірину наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Результати визначення антипірину
фотоелектроколориметричним методом**

Взято антипірину в мг	В. мг	Оптична густінна	Знайдено антипірину		Метрологічні характеристики методу
			в мг	в %	
1	1	0,55	0,99	90	$X = 100$
1	1	0,56	1	100	$\sigma = 0,0224$
1	1	0,56	1	100	$\sigma_{\bar{X}} = 0,01$
1	1	0,57	1,01	101	$I_{0,95} = 0,032$
1	1	0,56	1	100	$A = \pm 0,032\%$ $a = \text{від } 99,97 \text{ до } 100,03\%$

Таблиця 2

Фотоелектроколориметричне визначення антипірину в лікарських сумішах

Склад лікарської суміші	№ досліду	Взято суміш в мг	Одержано розчину в мг	Взято розчину в мг	Вираховано антипірину в 1 мг в мг	Знайдено антипірину		Метрологічні характеристики
						в мг	в %	
Антипірину 0,2 Хініну сульфату 0,2 Глюкози 0,3	1 2 3 4 5	700	100	1 1 1 1 1	2 2 2,03 2 1,97	2 2 101,5	100 100 98,5	$\bar{X} = 100$ $\sigma = 1,05$ $\sigma_{\bar{X}} = 0,47$ $I_{0,95} = 1,3$ $A = \pm 1,3\%$ $a = \text{від } 98,7 \text{ до } 101,3\%$
Антипірину 0,25 Кофеїну 0,05 Папаверину хлориду 0,05 Глюкози 0,25	1 2 3 4 5	600	500	1 1 1 1 1	0,5 0,5 0,49 0,51 0,5	0,5 0,5 98 102 0,5	100 100 98 100 100	$\bar{X} = 100$ $\sigma = 1,41$ $\sigma_{\bar{X}} = 0,64$ $I_{0,95} = 1,78$ $A = \pm 1,78\%$ $a = \text{від } 98,22 \text{ до } 101,78\%$
Антипірину 0,3 Фенацетину 0,2 Фенобарбіталу 0,05 Кофеїну 0,05	1 2 3 4 5	600	500	1 1 1 1 1	0,6 0,6 0,6 0,6 0,6	0,6 0,59 0,6 0,59 0,6	100 98,3 100 98,3 100	$\bar{X} = 99,32$ $\sigma = 0,93$ $\sigma_{\bar{X}} = 0,42$ $I_{0,95} = 1,17$ $A = \pm 1,2\%$ $a = \text{від } 98,12 \text{ до } 100,52\%$
Антипірину 0,3 Фенацетину 0,2 Кофеїну 0,05 Папаверину хлориду 0,05	1 2 3 4 5	600	500	1 1 1 1 1	0,6 0,6 0,6 0,6 0,6	0,61 0,59 0,59 0,59 0,6	100,7 100 98,3 98,3 100	$\bar{X} = 99,86$ $\sigma = 1,46$ $\sigma_{\bar{X}} = 0,65$ $I_{0,95} = 1,8$ $A = \pm 1,8\%$ $a = \text{від } 98,05 \text{ до } 101,67\%$
Антипірину 0,25 Теоброміну 0,2 Дібазолу 0,1	1 2 3 4 5	550	200	1 1 1 1 1	1,25 1,25 1,25 1,25 1,25	1,26 1,25 1,26 1,24 1,25	100,8 100 100,8 99,2 100	$\bar{X} = 100,16$ $\sigma = 0,67$ $\sigma_{\bar{X}} = 0,3$ $I_{0,95} = 0,83$ $A = \pm 0,83\%$ $a = \text{від } 99,33 \text{ до } 100,99\%$
Антипірину 0,25 Фенацетину 0,2 Теоброміну 0,2 Папаверину хлориду 0,03	1 2 3 4 5	680	250	1 1 1 1 1	1 1 1 1 1	0,99 0,99 1,01 1 1,01	99 99 101 100 101	$\bar{X} = 100$ $\sigma = 1$ $\sigma_{\bar{X}} = 0,45$ $I_{0,95} = 1,25$ $A = \pm 1,25\%$ $a = \text{від } 98,75 \text{ до } 101,25\%$
Антипірину 0,2 Фенацетину 0,2 Бромізовалу 0,1 Дімедролу 0,05	1 2 3 4 5	550	200	1 1 1 1 1	1 1 1 1 1	0,98 1,01 1,01 1 0,99	98 101 101 100 99	$\bar{X} = 99,8$ $\sigma = 1,3$ $\sigma_{\bar{X}} = 0,58$ $I_{0,95} = 1,61$ $A = \pm 1,61\%$ $a = \text{від } 98,19 \text{ до } 101,41\%$

Продовження таблиці № 2

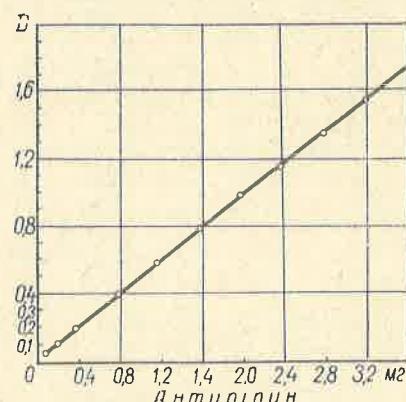
Склад лікарської суміші	№ досліду	Взято суміші в мл	Одержано розчину в мл	Взято розчину в мл	Вираховано антипірину в 1 мл е мл	Знайдено антипірину		Метрологічні характеристики
						в мл	%	
Антипірину 0,2	1	550	200	1	1,25	1,25	100	$X = 99,84$
Фенацетину 0,2	2			1	1,25	1,26	100,8	$\sigma = 0,67$
Барбіталу 0,1	3			1	1,25	1,25	100	$\sigma_X = 0,3$
Папаверину хлориду 0,05	4			1	1,25	1,24	99,2	$I_{0,95} = 0,83$
	5			1	1,25	1,24	99,2	$A = \pm 0,83\%$ $a = \text{від } 99,01 \text{ до } 100,67\%$

Розрахунок вмісту антипірину в досліджуваних пробах вираховували з допомогою калібрувального графіка. З порошку антипірину, який відповідав вимогам Державної фармакопеї СРСР X видання, готували стандартний розчин, в 1 мл якого містилося 2 мг препарату. В колби на 50 мл вносили по 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 мл вказаного стандартного розчину. В перші шість колб додавали воду до 1 мл , а далі поступали, як вказано вище.

З графіка, наведеного на рис. 1, видно, що світлопоглинання одержаної забарвленої сполуки підлягає законові Ламберта — Бера в межах концентрацій від 0,1 до 3,6 мг антипірину у пробі. Оптимальні концентрації антипірину для фотоелектроколориметричного визначення — від 0,1 до 2 мг у пробі.

Зазначений метод був використаний для кількісного визначення антипірину в лікарських сумішах. З цією метою ми попередньо вивчили відношення ряду препаратів до нітрату окисного заліза. На основі цих дослідів було встановлено, що такі лікарські препарати, як анестезин, атофан, ацетилсаліцилова кислота, бромізолов, барбаміл, барбітал, глюкоза, дібазол, димедрол, кофеїн, бромкамфора, кодеїн, кодеїну фосфат, окис магнію, норсульфазол, папаверину хлорид, платифілін гідротартрат, промедол, сульфадимезин, стрептоцид білий, теобромін, тибон, фенацетин, фенобарбітал, хініну сульфат, етазол, а також ефедрин з розчином нітрату окисного заліза в 1% нітратній кислоті не дають (при описаних умовах досліду) забарвленої сполуки. Нами також встановлено, що анальгін з вказаним реактивом утворює забарвлення, але воно настільки швидко зникає, що при описаних умовах анальгін не заважає кількісному визначення антипірину. Кофеїн-бензоат натрію і натрію гідрокарбонат з зазначеним реактивом дають осад, який можна відфільтрувати, і тому він не заважає кількісному визначення антипірину.

На основі результатів проведених дослідів була розроблена методика кількісного визначення антипірину в лікарських сумішах, за якою точну наважку лікарської суміші розчиняли в такій кількості дистильованої води, щоб в 1 мл було від 0,1 до 2 мг антипірину, і поступали,



Калібрувальний графік для фотоелектроколориметричного визначення антипірину.

як вказано вище. Якщо деякі інгредієнти суміші (крім антипірину) не розчинялися в дистильованій воді, рідину для кількісного визначення антипірину брали над осадом.

Результати кількісного визначення антипірину фотоелектроколориметричним методом в деяких лікарських сумішах наведені в таблиці 2.

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що антипірин в багатьох сумішах можна визначити фотоелектроколориметричним методом без попереднього розділення їх на окремі компоненти.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована методика фотоелектроколориметричного визначення антипірину в чистому вигляді та в лікарських сумішах, яка базується на реакції з розчином нітрату окисного заліза в 1% розчині нітратної кислоти.

2. Вищезазначений фотоелектроколориметричний метод кількісного аналізу антипірину був використаний для його визначення в деяких сумішах без попереднього розділення їх на компоненти.

ЛІТЕРАТУРА

- Государственная фармакопея СССР, X изд., М., 1968, 100.—2. Бабко А. К., Пилипенко А. Т., Фотометрический анализ, М., «Химия», 1968.—3. Булатов М. И., Калинкин И. П., Практическое руководство по колориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа, М.—Л., «Химия», 1965.—4. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., «Медицина», 1967, 112.—5. Пешкова В. М., Громова М. И., Практическое руководство по спектрометрии и колориметрии, М., 1965.

Надійшла 10.XI 1970 р.

PHOTOELECTROCOLORIMETRIC DETERMINATION OF ANTIPYRIN

V. S. SVINCHUK

Control-Analytical Laboratory of Lvov Railway Dortransmedsnabtorg

SUMMARY

A photoelectrocolorimetric method of antipyrin determination is proposed based on the interaction of this preparation with ferric iron solution in a 1% solution of nitrous acid. This method may be used for determination of antipyrin in pure form and in mixtures with analgin, atophane, acetyl salicylic acid, bromisoval, glucose, dibasol, dimedrol, monobromated camphor, codeine phosphate, codeine, caffeine-benzoate sodium, magnesium oxide, norsulfazol, papaverine chloride, platyphylline hydrotartrate, promedol, sulfadimazine, theophylline, tibon, phenacetin, quinine sulphate, ethasol and ephedrine without preliminary separation of the mixture in components.

УДК 615.217.4+615.214.22]:071:535.65

ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ОКСИЛІДИНУ І КВАТЕРОНУ

T. B. ШУМИЛО

Київський інститут уdosконалення лікарів

За Державною фармакопеєю СРСР X видання кватерон (йодетилат α_1 , β -диметил- γ -діетиламіно-пропілового ефіру пара-н-бутоксибензойної кислоти) кількісно визначають аргентометричним методом, а оксилідин — методом неводного титрування (2).

Аргентометричний метод недостатньо специфічний, оскільки визначення проводять за йодом, який зв'язаний з органічною основою, а не за фізіологічно активною частиною молекули.

Ми припустили, що оксилідин і кватерон, які мають у своїх молекулах складноєфірну групу, можна буде аналізувати за допомогою гідроксиламіну. В літературі вказані різні методики проведення цієї реакції. Для кількісного визначення оксилідину і кватерону ми використали методику, запропоновану Ю. І. Зеліксоном (3) для аналізу атропіну сульфату, скополаміну гідроброміду і дикаїну. Визначенню підлягали оксилідин і кватерон, які відповідали вимогам ДФ Х. Попередніми дослідами було встановлено, що при взаємодії оксилідину і кватерону з гідроксиламіном в лужному середовищі і з наступним додаванням хлориду окисного заліза в кислому середовищі утворюються комплекси, забарвлені у фіолетовий колір.

При вивченні умов проведення цієї реакції ми встановили, що на інтенсивність забарвлення комплексів впливає час контакту розчинів оксилідину та кватерону з лужним розчином гідроксиламіну. Було також встановлено, що максимум оптичної густини спостерігався через 10 хв. для розчину оксилідину та через 30 хв. для розчину кватерону. Оптична густина залишалася незмінною на протязі години для розчинів оксилідину і трьох годин для розчинів кватерону (час спостереження).

Методика визначення і побудова калібрувального графіка

Для побудови калібрувального графіка ми готували точно 0,2% розчини оксилідину або кватерону. По 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0 мл розчину оксилідину та по 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 мл розчину кватерону вносили у пробірки місткістю 20 мл, додавали до перших чотирьох розчинів відповідну кількість води до 1 мл. Далі в пробірки додавали 0,4 мл свіжо-виготовленого лужного розчину гідроксиламіну (1 ч. 13,9% розчину гідроксиламіну та 2 ч. 12% розчину гідроокису натрію). До одержаного розчину через 10 хв. для дослідження оксилідину або через 30 хв. для дослідження кватерону додавали 0,3 мл 14% розчину соляної кислоти, 0,5 мл 10% розчину хлориду окисного заліза, виготовленого на 0,1 н. розчині соляної кислоти, та 13,8 мл дистильованої води. Оптичну густину

Таблиця 1

Залежність оптичної густини від концентрації оксилідину і кватерону та розрахунок коефіцієнта К для них

Назва препарату	C мг/16 мл	D	$D \cdot C$	C^2
Оксилідин	0,4	0,098	0,0392	0,1600
	0,8	0,196	0,1568	0,6400
	1,2	0,299	0,3588	1,4400
	1,6	0,400	0,6400	2,5600
	2,0	0,498	0,9960	4,0000

$$\Sigma = 2,1908 \quad \Sigma = 8,8000$$

$$K = \frac{2,1908}{8,8000} = 0,2489$$

Кватерон	0,4	0,080	0,0320	0,1600
	0,8	0,152	0,1216	0,6400
	1,2	0,240	0,2888	1,4400
	1,6	0,336	0,5376	2,5600

$$\Sigma = 0,9800 \quad \Sigma = 4,8000$$

$$K = \frac{0,9800}{4,8000} = 0,2042$$

Таблиця 2

Результати кількісного визначення оксилідину і кватерону

Назва препарату	Взято препарату в мг	D	Знайдено препарату при розрахунку за допомогою					
			калібрувального графіка			коєфіцієнта K		
			мг	%	метрологічні характеристики	мг	%	метрологічні характеристики
Оксилідин	1,4028	0,351	1,4080	100,37	$\bar{X} = 99,71$ $\sigma = \pm 0,64$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,32$	1,4102	100,53	$\bar{X} = 99,80$ $\sigma = \pm 0,61$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,31$
	1,6016	0,399	1,6040	100,15		1,6031	100,09	
	1,0644	0,263	1,0550	99,12		1,0566	99,27	
	1,2418	0,307	1,2319	99,20	$I_{0,95} = \pm 1,02$ $A = \pm 1,02\%$	1,2334	99,33	$I_{0,95} = \pm 0,97$ $A = \pm 0,97\%$
Кватерон	1,1100	0,228	1,1120	100,18	$\bar{X} = 99,92$ $\sigma = \pm 0,87$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,39$	1,1165	100,60	$\bar{X} = 100,07$ $\sigma = \pm 0,83$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,37$
	1,0360	0,210	1,0280	99,23		1,0284	99,27	
	0,8188	0,170	0,8320	100,39		0,8325	100,45	
	1,2520	0,258	1,2640	100,96	$I_{0,95} = \pm 1,09$	1,2635	100,92	$I_{0,95} = \pm 1,03$
	0,9390	0,190	0,9280	98,82	$A = \pm 1,09\%$	0,9305	99,09	$A = \pm 1,03\%$

ну одержаного розчину визначали за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М в кюветі з робочою довжиною 20,075 мм при зеленому світлофільтрі. Розчином порівняння була суміш 30,5 мл 10% розчину хлориду окисного заліза та 15,5 мл дистильованої води.

Дані, наведені в таблиці 1, показують пряму залежність оптичної густини від концентрації оксилідину і кватерону. Кількість оксилідину та кватерону розраховували за допомогою калібрувального графіка, а також за допомогою коєфіцієнта перерахунку K, знайденого за методом М. П. Яворського та Л. В. Волошина (4) (табл. 2).

ВИСНОВКИ

1. Розроблено фотоколориметричний метод кількісного визначення оксилідину і кватерону, який базується на основі гідроксамової реакції.

2. Цей метод має перевагу перед методами кількісного визначення оксилідину та кватерону, запропонованими Державною фармакопеєю СРСР X видання, за точністю та швидкістю дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

- Булатов М. И., Калинкин И. П., Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа, 1968, 225.—2. Государственная фармакопея СССР, X издание, 1968, 507, 596.—3. Зеликсон Ю. И., Фармация, 1969, № 2, 39.—4. Яворский М. П., Волошин Л. В., Фармацевтический журнал, 1969, № 1, 25.

Надійшла 24.XI 1970 р.

PHOTOCOLORIMETRIC DETERMINATION OF OXILIDIN AND QUATERONE

T. V. SHUMILO

Kiev Institute of Postgraduate Training of Physicians

SUMMARY

A photocalorimetric technique has been worked out of quantitative determination of oxilidin and quaterone which is based on the hydroxamic reaction.

This technique has an advantage over the methods of oxilidin and quaterone determination recommended by the USSR State Pharmacopeia X both in precision and speed.

ВИВЧЕННЯ СТІЙКОСТІ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ З РИБОФЛАВІНОМ ТА АСКОРБІНОВОЮ КИСЛОТОЮ

Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, Л. І. ГЛАДИШЕВСЬКА-ВЕСЕЛОВСЬКА, Ю. Б. КРИВЦОВ
Львівський медичний інститут

Очні краплі з вітамінами дуже часто зустрічаються в рецептурі аптек, однак, існують суперечливі дані про строк їх зберігання. Так, за наказом Міністра охорони здоров'я СРСР очні краплі з 0,01% розчином рибофлавіну та 0,5—1% розчинами аскорбінової кислоти слід зберігати 3 доби (4), проте деякі автори (3) доводять, що краплі такого складу стійкі на протязі від 1 до 6 місяців. Слід зауважити, що зазначені автори у своїх повідомленнях не подають методів та результатів хімічних або мікробіологічних досліджень.

Розбіжність даних літератури про стійкість окремих інгредієнтів в очних краплях можна пояснити тим, що дослідники користувалися різними методами досліджень. Наприклад, Коннер та Штрауб (5), користуючись люмінесцентним методом кількісного визначення рибофлавіну, довели, що розчини рибофлавіну залишалися стійкими при зберіганні в темності на протязі 7 діб (час спостереження); а Г. А. Вайсман, вивчаючи стійкість 0,02% розчину рибофлавіну фотометричним методом, прийшов до висновку, що в темності цей розчин починає розкладатися вже через 5 діб і що зберігати його можна не більше 10 діб (1). Причому 10 діб вважається максимальним строком зберігання (4).

Ми поставили собі за мету дослідити хімічну та мікробіологічну стійкість очних крапель, що містять 0,01—0,02% розчини рибофлавіну та 0,5—2% розчини аскорбінової кислоти.

Очні краплі та окремо розчини рибофлавіну й аскорбінової кислоти ми виготовляли в асептичних умовах та зберігали при кімнатній температурі на розсіяному сонячному свіtlі, в терmostаті при 37°, а також в холодильнику при 4°. У досліджуваних зразках очних крапель систематично перевіряли pH середовища, концентрацію компонентів та паралельно проводили висіви на мікробіологічних середовищах для визначення можливих забруднень мікроорганізмами.

Для визначення хімічної стійкості очних крапель ми досліджували кінетику розкладу компонентів та вираховували періоди їх піврозпаду ($\tau^{1/2}$).

Визначаючи концентрацію розчинів рибофлавіну як у чистому вигляді, так і в суміші з аскорбіновою кислотою, ми користувалися абсорбційною спектрофотометрією в ультрафіолеті (6).

Нами встановлено, що розклад 0,02% розчину рибофлавіну на свіtlі проходить за реакцією першого порядку (константа швидкості реакції розкладу $5,11 \cdot 10^{-2}$, $\tau^{1/2} = 13,5$ діб). При цьому ми спостерігали, що забарвлення розчину зменшувалося і наставало його помутніння.

Розчини, що зберігалися в темності на протязі 65 діб (час спостереження), залишалися стабільними. Максимуми та мініуми поглинання цих розчинів, оптична густина, pH та забарвлення залишалися без змін, вони були прозорі. Таким чином, 0,02% розчин рибофлавіну при зберіганні в темності є значно стійкішим, ніж вважалося раніше.

Присутність 2% розчину аскорбінової кислоти уповільнює розклад 0,02% розчину рибофлавіну на свіtlі приблизно в 1,5 раза і не впливає на стабільність розчинів рибофлавіну при зберіганні їх в темності. Отже, при зберіганні в темності очних крапель з рибофлавіном та аскорбіновою кислотою з часом зменшується лише концентрація аскорбінової кислоти.

Аскорбінову кислоту в чистому вигляді та в суміші з рибофлавіном ми визначали потенціометричним методом титрування (2), причому по-

передньо нами було встановлено, що рибофлавін не заважає потенціометричному визначення аскорбінової кислоти.

Нами встановлено також, що розклад розчинів аскорбінової кислоти у присутності рибофлавіну відбувається за реакцією першого порядку.

Результати кількісного визначення аскорбінової кислоти у присутності 0,02% розчину рибофлавіну

Склад очних крапель	Початкова концентрація аскорбінової кислоти в %	Концентрація аскорбінової кислоти в % від початкової					
		після 7 діб зберігання		після 10 діб зберігання		після 12 діб зберігання	
		в холодильнику при 4°	в термостаті при 37°	в холодильнику при 4°	в термостаті при 37°	в холодильнику при 4°	в термостаті при 37°
Розчину рибофлавіну 0,02% 20,0							
Кислоти аскорбінової 0,1	0,5	98,21	89,28	97,32	83,92	96,43	82,14
Розчину рибофлавіну 0,02% 20,0							
Кислоти аскорбінової 0,2	1,0	98,27	90,52	97,41	85,34	96,55	84,50
Розчину рибофлавіну 0,02% 20,0							
Кислоти аскорбінової 0,4	2,0	98,24	89,91	97,80	87,71	97,36	83,33

Результати кількісного визначення аскорбінової кислоти наведені в таблиці (при температурі 4° константа швидкості реакції розкладу $2,63 \cdot 10^{-3}$, $t^{1/2} = 264$ доби, а при температурі 37° константа швидкості реакції розкладу $15,8 \cdot 10^{-3}$, $t^{1/2} = 44$ доби).

Для мікробіологічного дослідження наявності в очних краплях мікроорганізмів через 1, 3, 6, 12 днів після їх виготовлення ми проводили висіви у звичайний, цукровий бульйони та середовище Кіт-Тороцці. Для кожного посіву брали по 10 мл середовища, витримували в термостаті (37°) 24 години і висівали на чашки Петрі із звичайним агаром, цукровим агаром та в середовище Клодницького.

Краплі, що зберігалися в холодильнику, не містили мікроорганізмів на протязі всього часу спостереження (в даному випадку 2 місяці).

В краплях, що зберігалися при кімнатній температурі на протязі 12 діб, ми знаходили в кількох випадках непатогенні мікроорганізми роду *Aspergillus*, *Actinomyces*.

Для визначення можливості забруднення очних крапель мікроорганізмами ми виготовили їх, не додержуючись асептичних умов, розливали у стерильні та нестерильні флакони.

Краплі, які виготовляли в асептичних умовах та розливали в нестерильні флакони, містили, особливо після зберігання при кімнатній температурі, різноманітні непатогенні мікроорганізми родини Enterobacteriaceae, грамнегативні палички, спорові палички, *Clostridium sporogenes*, *Vibrio* та деякі інші види нижчих грибів.

Усі зразки крапель, що виготовляли в звичайних умовах, містили велику кількість мікроорганізмів; крім зазначених вище, ще бактерії, родів *Staphylococcus*, *Klebsiella* і *Escherichia*, в тому числі в одному випадку ми виявили *Staphylococcus aureus* з гемолітичними та плазмо-коагулюючими властивостями.

На наш погляд, очні краплі з рибофлавіном та 0,5—2% розчинами аскорбінової кислоти можна виготовляти у вигляді внутрішньоаптечної заготовки та зберігати в холодильнику до 7 діб.

В аптекі № 1 м. Львова краплі з рибофлавіном та 0,5% розчином аскорбінової кислоти виготовляються на 3—4 дні. За місяць в аптекі № 1 виготовляється в середньому 120 флаконів очних крапель такого складу.

Хронометраж роботи працівників цієї аптеки показав, що заміна 120 екстреморальних очних крапель на внутрішньоаптечні заготовки дозволяє економити близько 11 годин робочого часу в місяць.

В И С Н О В КИ

1. 0,02% розчин рибофлавіну при зберіганні в темноті залишається стабільним на протязі 65 діб (час спостереження).

2. Очні краплі з 0,01—0,02% розчинами рибофлавіну та 0,5—2% розчинами аскорбінової кислоти можна зберігати у холодильнику до 7 діб.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Вайсман Г. А., Фармацевтичний журнал, 1959, № 1, 23.—2. Гейн Л. Г., Рубцов В. К., Сумбайкина З. А., Фармация, 1969, № 1, 65.—3. Палин А. И., Вейш М. А., Аптечное дело, 1966, № 4, 64.—4. Приказ № 768 Министерства здравоохранения СССР от 29 октября 1968 года, М., 1968.

5. Соннер R. T., Straub C. J., Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., 13, 385, 1941.—6. Knobloch E., Physikalisch-chemische Vitaminbestimmungs—methoden. Academic, Berlin, 1963, 198.

Надійшла 21.VII 1970 р.

A STUDY OF STABILITY OF EYE-DROPS WITH RIBOFLAVIN AND ASCORBIC ACID

B. L. PARNOVSKY, L. I. GLADYSHEVSKAYA-VESELOVSKAYA
and Yu. B. KRAVTZOV
Lvov Medical Institute

SUMMARY

The chemical stability has been studied as well as the possibility of contamination with microorganisms of eye-drops containing 0.01—0.02 riboflavin solution and 0.5—2% ascorbic acid solution during different storage conditions.

Such drops may be stored in the pharmacy shop in refrigerators for seven days.

УДК 615.38.071:535.243

СТІЙКІСТЬ РОЗЧИНІВ МЕТИЦІЛІНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД pH СЕРЕДОВИЩА І ТЕМПЕРАТУРИ

A. M. НОВІКЕВИЧ, P. M. ПІНЯЖКО
Львівський медичний інститут

Основними факторами, що впливають на стабільність метициліну у водних розчинах, є pH середовища і температура. В залежності від їх значень препарат може бути менш чи більш стійкий.

Дані літератури про стійкість метициліну мають деяку розбіжність (1, 3, 4). У ряді робіт наведено результати досліджень при обмежених значеннях pH середовища, проте немає порівняльної характеристики стійкості антибіотика при різних температурних умовах тощо.

Метою нашої роботи було дослідити стійкість розчинів метициліну в широких інтервалах pH середовища і вивчити вплив різних температурних умов. Крім цього, ми вивчали вплив цитратного, фосфатного й гліоколевого буферів на стабільність препарату. З'ясування цього питання має важливі значення для технології розчинів метициліну, які дозволяють підібрати відповідний розчинник, а також вказати час зберігання цих розчинів.

Для дослідів ми використовували натрієву сіль метициліну вітчизняного та угорського виробництва. Розчини метициліну готовували на охолодженні до кімнатної температури перекип'яченій дистильованій воді, вихідне значення pH розчинів становило 6,0.

Для середовища з різними значеннями pH розчину (від 3 до 12) ми використовували певні кількості розчинів хлоридної кислоти або гідроокису натрію. У випадку досліджень метициліну в буферних розчинах препарат розчиняли в цитратній суміші з pH 3 і 4; у фосфатному буфері — з pH 5, 6, 7 і 8 і в гліоколевому — з pH 9, 10, 11 і 12.

Концентрацію водневих іонів у досліджуваних розчинах ми визначали потенціометричним методом.

Виготовлені розчини зберігали в трьох температурних умовах (рефрижератор з температурою 10°, кімнатна температура — 20° та термостат — 37°). Через певні проміжки часу кількісний вміст метициліну визначали спектрофотометричним методом (2). Нами встановлено, що процес інактивації метициліну проходить за реакцією першого порядку при всіх значеннях pH розчинів, на що вказують константи швидкості реакцій, які визначали за рівнянням

$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \lg \left(\frac{a}{a-x} \right), \text{ де}$$

a — початкова концентрація препарату в молях на л.,

$(a-x)$ — концентрація після даного часу t (хв.).

Крім констант K , ми визначили також періоди піврозпаду за формулою

$$\tau_{1/2} = \frac{2,303}{K} \cdot \lg 2,$$

які більш ясно характеризують стійкість розчинів. Зведені дані наших досліджень наведені в таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Константи швидкості інактивації та періоди піврозпаду водних розчинів метициліну ($\tau^{1/2}$ в год.) при різних pH середовища

рН середо- вища	Температура					
	10°		20°		37°	
	K	$\tau^{1/2}$	K	$\tau^{1/2}$	K	$\tau^{1/2}$
pH 3	0,012	0,8	0,043	0,25	0,057	0,2
pH 4	0,00124	9	0,0030	4	0,0090	1,25
pH 5	0,00062	18	0,0015	7,7	0,0044	2
pH 6	0,000054	213	0,000085	135	0,00026	44,4
pH 7	0,00002	577	0,000057	202	0,00019	60,8
pH 8	0,000036	320	0,000066	175	0,00022	52,5
pH 9	0,00017	68	0,00043	26	0,0015	7,7
pH 10	0,00026	44,5	0,00062	18	0,0023	5
pH 11	0,00067	19	0,00109	10,6	0,0027	4,3
pH 12	0,0018	6	0,0037	3	0,011	1

Як видно з даних, наведених в таблицях 1 і 2, максимальна стійкість водних та буферних розчинів метициліну лежить в межах pH 7—8, що наочно показано на рисунку.

Криві, наведені на рисунку, покажують залежність періодів піврозпаду розчинів метициліну від pH середовища і температурних умов. Активність метициліну практично зберігається в інтервалах pH від 6 до 8 при вказаних температурах в усіх досліджуваних розчинниках.

Таблиця 2

Константи швидкості інактивації та періоди піврозпаду буферних розчинів метициліну ($\tau_{1/2}$ в год.).

рН середо- вища	Температура					
	10°		20°		37°	
	K	$\tau_{1/2}$	K	$\tau_{1/2}$	K	$\tau_{1/2}$
pH 3	0,003	4	0,0043	2,8	0,0067	1,9
pH 4	0,00043	26	0,0013	8	0,0023	5
pH 5	0,0019	60,8	0,00043	27	0,00096	12
pH 6	0,000028	412	0,000058	199	0,00016	72
pH 7	0,0000134	863	0,000029	398	0,0000656	176
pH 8	0,0000104	1110	0,000022	502	0,0000449	257
pH 9	0,00005	231	0,000103	112	0,000192	60
pH 10	0,00013	88	0,00025	46	0,00055	21
pH 11	0,00057	20	0,00099	11	0,0028	4
pH 12	0,0018	6,4	0,0036	3,2	0,011	1

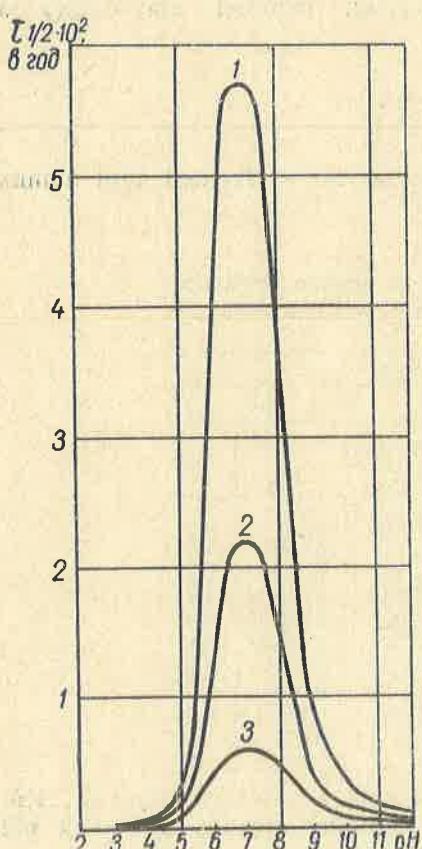
Збільшення концентрації водневих іонів, починаючи від pH 5 до 0, а також їх зменшення (від pH 9 до 14) призводить до різкого спаду активності препарату при всіх умовах зберігання. При кімнатній температурі максимальний період піврозпаду становить 202 години при pH 7. Підвищення температури до 37° зменшує стійкість препарату у три рази, а зниження температури до 10° збільшує період піврозпаду на 375 годин.

У випадку буферних розчинів максимальної стійкості метициліну досягають при pH 8 при всіх трьох температурних умовах. Для порівняння в таблиці 3 наводимо зведені дані періодів піврозпаду метициліну у водних та буферних розчинах при одинакових температурних умовах.

Як видно з даних, наведених в таблиці 3, в усіх випадках буферні розчини стабілізують активність препарату. Особливо це видно у випадку pH 8, при максимальній стабільноті метициліну у фосфатному буфері. Так, фосфатний буфер при pH 8 збільшує стабільність розчину метициліну при кімнатній температурі у 2,3 раза, у рефрижераторі у 3,5, а при температурі 37° — у 4,9 раза в порівнянні з водним розчином.

Ми також досліджували вплив амідопірину на стійкість розчину метициліну.

Вихідні значення pH розчину метициліну у присутності еквівалентної кількості амідопірину дорівнювало 6. Виготовлений розчин



Криві залежності періодів піврозпаду водних розчинів метициліну від pH середовища і температури:

1 — температура 10°, 2 — температура 20°,
3 — температура 37°.

Таблиця 3

Порівняльні дані періодів піврозпаду водних та буферних розчинів метициліну ($\tau^{1/2}$ в год.)

Темпера- тура	Величина pH середовища					
	6		7		8	
	водний	буферний	водний	буферний	водний	буферний
10°	213	412	577	863	320	1110
20°	135	199	202	398	175	502
37°	44	72	60	175	52	257

зберігали в різних температурних умовах та визначали кількісний вміст метициліну через певні проміжки часу.

В таблиці 4 наведені дані періодів піврозпаду метициліну у присутності амідопірину у порівнянні з водним та буферним розчинами при pH 6.

Таблиця 4

Періоди піврозпаду метициліну в різних розчинниках при pH 6 ($\tau^{1/2}$ в год.)

Темпера- тура	Розчин метициліну		
	водний	фосфатний	з амідо- пірином
10°	213	412	550
20°	135	199	240
37°	44	82	156

ВИСНОВКИ

1. Вивчена кінетика розкладу метициліну у водних та буферних розчинах у присутності амідопірину при температурі 10°, 20°, 37° і встановлено, що швидкість реакції проходить за рівнянням першого порядку.

2. Дослідження стійкості метициліну при різних pH середовища показало, що препарат досягає максимальної стійкості при pH 7 у водних розчинах. Позитивний вплив на стійкість препарату має фосфатний буфер з pH 8 та розчин амідопірину з pH 6 при температурах 10°, 20°, 37°.

ЛІТЕРАТУРА

1. И ноземцева И. И., К ленир Г. И., Панина М. А., Камокина З. Ф., Андреева М. К., Струков Н. Т., Антибиотики, 1966, II, № 7, 497.—2. Но викевич А. М., Пиняжко Р. М., Сб. Химические исследования в фармации, К., 1970, 105.

3. Rolinson G. N. et al., Lancet, 1960, 2, 7150, 564.—4. Stewart G. T. et al., Brit. Med. J., 1960, 5200, 694.

Надійшла 18.XI 1970 р.

EFFECT OF SOME FACTORS ON THE STABILITY OF OXACILLIN SOLUTIONS

A. M. NOVIKEVICH and R. M. PINIAZHKO
Lvov Medical Institute

SUMMARY

Results are presented of an investigation of the stability of oxacillin in citrate, phosphate and glycocoll buffer solutions at 10°, 20° and 37°C temperatures.

The constants were determined of inactivation and half life periods of oxacillin in these conditions. It is shown that optimal stability of oxacillin is reached at pH 6 with all the above temperatures.

ІНТЕРФЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГЕКСАМІДИНУ, БАРБАМІЛУ І ТЕОБРОМІНУ В ПРЕПАРАТІ ТА В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

В. І. ЛОБАНОВ, Л. П. ГОРБУНОВА
Курський медичний інститут

Висока точність інтерферометричних вимірювань (2) і широкий інтервал концентрацій (1, 2, 5, 8, 9), що можна визначати інтерферометричним методом, викликають заслужений інтерес до цього пристроя. На жаль, інтерферометр майже не застосовується у фармацевтичному аналізі.

Ми поставили перед собою завдання розробити методику інтерферометричного визначення ряду фармацевтичних препаратів. При цьому в першу чергу нашу увагу привернув гексамідин, визначення якого досить складне (3) і не завжди доступне для аптек (7). Крім цього, ми розробили методику визначення барбамілу і теоброміну.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Кількісне визначення гексамідину. Оскільки гексамідин добре розчиняється в оцтовій кислоті не нижче 80% концентрації, в дослідах використовували 80% розчин оцтової кислоти. Роботу виконували на вітчизняному інтерферометрі «ІТР-2», кювета № 4 (товщина робочого шару 40 мм) з притертими кришками. Калібрувальний графік будували за серією стандартних розчинів гексамідину в 80% оцтовій кислоті, в 1 мл яких було 1, 2, 3, 4 та 5 мг препарату (рис. 1).

Для визначення гексамідину наважку препарату кількісно переносили в мірну колбу на 25 мл , розчиняли в 80% оцтовій кислоті і доводили цією ж кислотою до мітки. Одержані розчини інтерферометрували. Кількість гексамідину визначали за графіком. Для порівняння проводили визначення гексамідину за ДФ Х. Одержані при цьому результати наведені в таблиці 1.

Визначення гексамідину в таблетках. Для роботи брали таблетки гексамідину по 0,25 г . Визначення проводили з однією таблеткою і вираховували вміст гексамідину в процентах до номіналу.

Методика визначення. Таблетку зважували на аналітич-

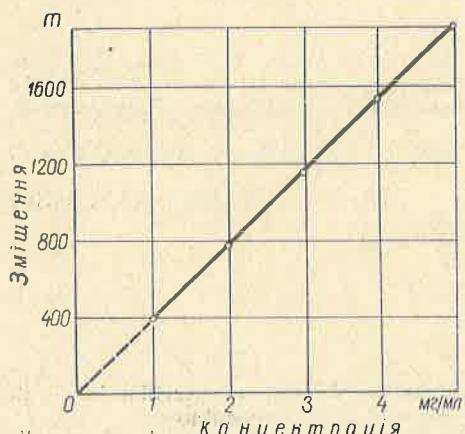


Рис. 1. Калібрувальний графік для інтерферометричного визначення гексамідину.

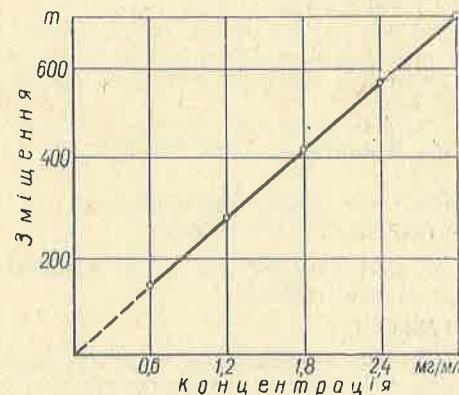


Рис. 2. Калібрувальний графік для інтерферометричного визначення барбамілу.

Таблиця 1

Порівняльні результати визначення гексамідину
інтерферометричним і фармакопейним методами

Інтерферометричний метод			Фармакопейний метод		
взята наважка гексамідину в мг	знайдено гексамідину		взята наважка гексамідину в мг	знайдено гексамідину	
	в мг	в %		в мг	в %
97,10	96,50	99,38	101,00	100,20	99,20
83,20	82,50	99,16	96,40	95,46	99,02
55,00	55,00	100,00	97,20	94,28	96,99
61,00	61,50	100,82	102,40	101,27	98,80
74,00	73,50	99,32	100,80	102,00	101,19
66,00	65,60	99,39	85,00	83,20	97,88

Метрологічні дані

$$X = 99,67, \sigma = 0,63, \sigma_{\bar{X}} = 0,26, \bar{X} = 98,85, \sigma = 1,41, \sigma_{\bar{X}} = 0,58,$$

$$A = \pm 0,66\% \quad A = \pm 1,53\%$$

них терезах, вміщували у фарфорову чашку, подрібнювали, кількісно переносили в мірну колбу на 100 мл і розчиняли в 80% розчині оцтової кислоти. Після розчинення гексамідину каламутну рідину центрифугували 10 хв. при 6 тис. обертів у хвилину. Прозорий центрифугат інтерферометрували. Паралельно проводили визначення гексамідину в таблетках інтерферометричним методом. Результати визначень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняльні результати визначення гексамідину в таблетках за інтерферометричним і фармакопейним методами

Інтерферометричний метод			Фармакопейний метод		
вага таблетки в мг	знайдено гексамідину		вага таблетки в мг	знайдено гексамідину	
	в мг на таблетку	в % до номіналу таблетки		в мг на таблетку	в % до номіналу таблетки
388,00	240,00	96,00	394,40	239,00	95,60
392,10	243,00	97,20	410,00	240,00	96,00
413,80	254,00	101,60	405,00	238,00	95,20
403,40	238,00	95,20	390,20	234,00	93,60
399,20	258,00	103,20	396,30	236,00	94,40
409,30	252,00	100,80	401,00	248,00	99,20

Кількісне визначення барбамілу. Для побудови калібрувального графіка готували серію стандартних розчинів, в 1 мл яких містилося 0,6, 1,2, 1,8, 2,4 та 3,0 мг барбамілу. Розчинником був 0,5 н. розчин ідкого натру. Вимірювання проводили в кюветі № 3 (товщина шару 20 мм). Побудований калібрувальний графік наведений на рисунку 2.

За даною методикою нами проводилось визначення барбамілу в порошках. Для цього наважку препарату розчиняли в колбі на 100 мл в 0,5 н. розчині ідкого натру та інтерферометрували. Результати наведені в таблиці 3.

Кількісне визначення теоброму. Для побудови калібрувального графіка готували серію стандартних розчинів теоброму в 0,5 н. розчині ідкого натру. При цьому в 1 мл було 1,8, 3,6, 5,4, 7,2 та 9,0 мг теоброму. Вказані розчини інтерферометрували в кюветі № 3. Побудований калібрувальний графік наведено на рис. 3. Для визначення теоброму наважку препарату переносили в колбу на 100 мл, розчиняли в 0,5 н. розчині ідкого натру і розчин інтерферометрували. Одержані результати наведені в таблиці 4.

Таблиця 3

Порівняльні результати визначення барбамілу інтерферометричним і фармакопейним методами

Інтерферометричний метод			Фармакопейний метод		
взята наважка барбамілу в мг	знайдено барбамілу		взята наважка барбамілу в мг	знайдено барбамілу	
	в мг	в %		в мг	в %
67,50	67,00	99,26	488,60	480,29	98,30
124,00	123,60	99,68	462,20	453,20	98,05
248,40	247,50	99,63	469,60	470,00	100,09
150,00	148,00	98,67	463,10	462,01	99,76
101,50	101,00	99,51	491,80	485,90	98,80
208,00	208,00	100,00	476,70	471,98	99,01

Метрологічні дані

$$\bar{X} = 99,63, \sigma = 0,49, \frac{\sigma}{\bar{X}} = 0,20, \bar{X} = 99,00, \sigma = 0,80, \frac{\sigma}{\bar{X}} = 0,033,$$

$$A = \pm 0,5\% \quad A = \pm 0,86\%$$

Таблиця 4

Порівняльні результати визначення теоброміну за інтерферометричним і фармакопейним методами

Інтерферометричний метод			Фармакопейний метод		
взята наважка теоброміну в мг	знайдено теоброміну		взята наважка теоброміну в мг	знайдено теоброміну	
	в мг	в %		в мг	в %
242,00	240,80	99,50	304,20	299,64	98,50
864,00	860,00	99,54	285,90	280,00	97,94
555,10	551,70	99,39	296,80	296,10	99,76
371,00	368,00	99,19	311,10	310,00	99,65
450,00	450,00	100,00	300,30	297,30	99,00
621,10	617,40	99,40	306,20	303,80	99,21

Метрологічні дані

$$\bar{X} = 99,50, \sigma = 0,27, \frac{\sigma}{\bar{X}} = 0,12, A = \pm 0,31\% \quad \bar{X} = 99,01, \sigma = 0,70, \frac{\sigma}{\bar{X}} = 0,29, A = \pm 0,76\%$$

Визначення суміші теоброміну 0,25, барбамілу 0,1 або 0,075. Методика аналізу цієї суміші розроблена в Центральному аптечному науково-дослідному інституті (4). Нашою метою було спростити аналіз цієї суміші за допомогою інтерферометрії.



Рис. 3. Калібрувальний графік для інтерферометричного визначення теоброміну.

В наважці суміші титруванням соляною кислотою у водно-ефірному середовищі вираховували кількість барбамілу. Другу наважку суміші розчиняли в 0,5 н. розчині ідкого натру в мірній колбі на 50 мл і цей розчин інтерферометрували в кюветі № 3. Вираховували кількість барбамілу в другій наважці і за калібрувальним графіком для барбамілу знаходили зміщення, яке ним буде викликане. Зміщення барбамілу віднімали від зміщення суміші. Різниця давала зміщення, викликане теоброміном, кількість якого знаходили за калібрувальним графіком

для теоброміну і перераховували на суміш. Результати визначення інгредієнтів суміші наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Порівняльні результати визначення барбамілу і теоброміну в суміші

Барбамілу				Теоброміну			
взята наважка в мг	теоретич- ний вміст барбамілу в наважці в мг	знайдено барбамілу		взята наважка в мг	теоретич- ний вміст теоброміну в наважці в мг	знайдено теоброміну	
		в мг	в % до теоретич- ного вмісту			в мг	в % до теоретич- ного вмісту
358,20	102,34	102,12	99,79	333,20	238,00	237,50	99,79
341,30	97,51	97,00	99,48	344,10	245,79	245,10	99,72
346,50	99,00	99,10	101,10	356,40	254,57	253,70	99,66
352,10	100,60	100,00	99,40	350,80	250,57	249,80	99,79
354,10	101,17	101,10	99,94	340,10	242,91	242,20	99,77
336,60	96,17	96,00	99,82	335,30	239,42	238,80	99,74

Крім вищезгаданої суміші, нами проводилось визначення барбамілу і теоброміну в таблетках. При цьому одержано позитивні результати.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методики інтерферометричного визначення гексамідину, барбамілу і теоброміну в препараті та в лікарських формах.
2. Застосування інтерферометрії, яка характеризується високою точністю, в аналізі фармацевтичних препаратів дає значну економію реактивів і часу, особливо в тих випадках, коли вона заміняє метод К'ельдаля та інші трудомісткі методи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бродский А. И., Заводская лаборатория, 1939, 8, № 12, 1282.—2. Вайсбергер А., Физические методы органической химии, I, М., ИЛ, 1950, 542.—3. Государственная фармакопея СССР, X издание, М., «Медицина», 1968.—4. Еремеева В. С., Консультационные материалы ЦАНИИ, вып. I (9), 38—40, М., 1961.—5. Занько А. М., Кухтевич И. Л., Труды Днепропетровского химико-технологического института им. Ф. Э. Дзержинского, Харьков, Гос. Научно-техническое издательство Украины, 1938, 33.—6. Землич Ф. М., Рафалович К. Н., Кокс и химия, 1935, № 10, 69.—7. Некрасов В. И., Сб. трудов 1 МОЛМИ, М., 1968, 61, 257.—8. Фигуровский Н. А., Поспелова К. А., Заводская лаборатория, 1936, 5, № 8, 983.—9. Филиппова Н. С., Слуцкая М. М., Труды Днепропетровского химико-технологического института им. Ф. Э. Дзержинского, Харьков, Гос. Научно-техническое издательство Украины, 1938, 14.

Надійшла 21.V 1969 р.

INTERFEROMETRIC DETERMINATION OF HEXAMIDINE, BARBAMYL AND THEOBROMINE IN PREPARATION AND DRUG FORMS

V. I. LOBANOV and L. P. GORBUNOVA

Kursk Medical Institute

SUMMARY

A technique has been worked out of interferometric determination of hexamidine, barbaryl and theobromine. The relative error of the assessment was correspondingly for hexamidine — $\pm 0.66\%$, for barbaryl — $\pm 0.52\%$ and for theobromine — $\pm 0.31\%$. The technique was used for determination of the abovementioned preparations in powders and tablets.

For determination of barbaryl and theobromine in complex powders a technique is proposed based on the combination of interferometry and volumetry.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДИГІТОКСИНУ З КСАНТГІДРОЛОВИМ РЕАКТИВОМ ПІСЛЯ ХРОМАТОГРАФУВАННЯ НА ПАПЕРІ

Н. П. ДЗЮБА, М. Є. ВОРОБІЙОВ, А. І. СОКОЛОВА
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

Із серцевих глікозидів широке застосування знайшов дигітоксин, статті на який введено в ряд зарубіжних фармакопей (5, 6, 11, 12, 14).

В деяких фармакopeях (5, 14, 15) дигітоксин рекомендують визнати спектрофотометричним методом за допомогою модифікованої реакції Бальє (3, 4) після попереднього розділення на колонці целіта. Проте хроматографія на колонці не забезпечує чіткого розділення дигітоксину, вимагає дефіцитного адсорбенту і трудомістка у виконанні.

Вітчизняний дигітоксин, який одержують з листя наперстянки пурпuroвої за методом Д. Г. Колесникова (1), оцінюється біологічним методом. У зв'язку з цим перед нами було поставлено завдання дати хімічний метод кількісного визначення дигітоксину. В основу методу було покладено поєднання хроматографічного розділення з наступним спектрофотометричним або колориметричним визначенням. За реактив для кількісного визначення дигітоксину був обраний ксантгідрол, який відзначається високою чутливістю. В літературі описане кількісне визначення дигітоксину (8, 13, 16) з цим реактивом, але відсутні експериментальні відомості по обґрунтуванню оптимальних умов визначення дигітоксину з ксантгідролом. Згідно з цим важливою віхою при розробці методу було визначення оптимальних умов реакції дигітоксину з ксантгідролом.

При взаємодії дигітоксину з ксантгідроловим реактивом (9) утворюється забарвлений продукт з максимумом світловбирання 535 нм (рис. 1).

Вивчення впливу концентрації ксантгідролу в реактиві на утворення забарвленої сполуки показало, що із збільшенням концентрації його (проти еквівалентної дигітоксину) спостерігається зміщення рівноваги у бік утворення забарвленої сполуки (рис. 2). При десятиразовому надлишку ксантгідролу по відношенню до дигітоксину досягається максимум оптичної густини. Дальше збільшення концентрації ксантгідролу не впливає на величину оптичної густини. З цих даних можна зробити висновок, що концентрація ксантгідролу, запропонована Песез (0,01 % розчин) (9), може бути вжита при кількісному визначенні дигітоксину і що застосовувати 0,125 % розчин ксантгідролу немає необхідності (13).

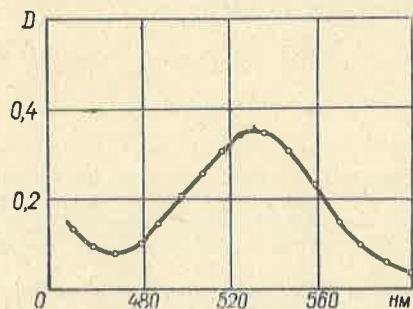


Рис. 1. Спектр вбирання забарвленої сполуки дигітоксину ($0,65 \cdot 10^{-5}$ М) з ксантгідроловим реактивом.

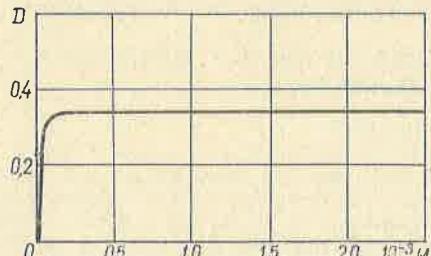


Рис. 2. Залежність оптичної густини забарвленої сполуки дигітоксину ($0,65 \cdot 10^{-5}$ М) від концентрації ксантгідролу в реактиві (суміш 99 мл льодяної оцтової кислоти і 1 мл концентрованої соляної кислоти).

Літературні дані (10) про те, що при вживанні ксантгідролу, який довго зберігався, одержують невідтворювані результати, нашими дослідами не підтвердилися. На протязі дворічної роботи з однією серією ксантгідролу ми одержували відтворювані результати.

Розчин ксантгідролу в льодяній оцтовій кислоті з дигітоксином не реагує, а реакція проходить при наявності міцних мінеральних кислот. Вивчаючи вплив соляної, хлорної, фосфорної та сірчаної кислот, ми встановили, що ксантгідроловий реагент, який містить соляну та фосфорну кислоти, при взаємодії з дигітоксином утворює однаково забарвлену речовину червоного кольору. Наявність сірчаної або хлорної кислоти в ксантгідроловому реагенті приводить до утворення сполук, забарвлення яких швидко змінюється. Таким чином, для приготування ксантгідролового реагенту слід вживати соляну або фосфорну кислоти, проте для практичного застосування найбільш придатною є соляна кислота, тому що швидкість утворення забарвленої сполуки при наявності соляної кислоти значно більша, ніж при наявності фосфорної. Експериментально встановлено, що максимальне утворення оптичної густини забарвленої сполуки досягається при вмісті в реагенті соляної кислоти 0,07 М. Найбільш придатною концентрацією соляної кислоти при приготуванні ксантгідролового реагенту є 0,1—0,15 М.

Швидкість реакції взаємодії дигітоксину з ксантгідроловим реагентом у великій мірі залежить від температури (рис. 3). Так, при 100° максимум оптичної густини досягається через 3 хв. і залишається незмінним при цій температурі протягом 3—4 хв., а потім спадає. При зменшенні температури час, необхідний для досягнення максимуму оптичної густини, і стійкість забарвленої сполуки зростають. При кімнатній температурі максимум оптичної густини досягається за 3 години. Забарвлення сполука після досягнення максимуму оптичної густини при підвищенні температури і наступному охолодженні до кімнатної температури стійка близько трьох годин. З цих даних витікає, що реакцію дигітоксину з ксантгідроловим реагентом можна проводити при будь-якій температурі, проте тривалість аналізу буде різною.

Наступним кроком у розробці методу кількісного визначення було хроматографічне розділення дигітоксину. З перевіреніх сумішей розчинників встановлено, що найбільш чітке розділення з мінімальною витратою часу досягається при хроматографуванні в суміші розчинників метилетилкетон-ксилол (1 : 1), насичений формамідом (7), з використанням хроматографічного паперу марки «Гознак». Елюювання дигітоксину з плям хроматограм проводили етанолом та ксантгідроловим реагентом. Проведені досліди показали, що найзручніше елюювати

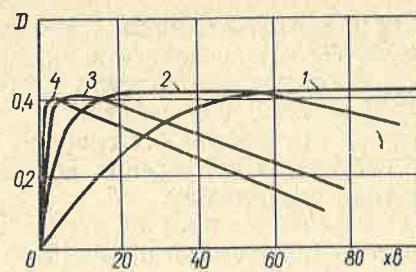


Рис. 3. Залежність оптичної густини забарвленої сполуки дигітоксину ($0.74 \cdot 10^{-5}$ М) з ксантгідроловим реагентом від тривалості нагрівання:
1 — при 40°, 2 — при 60°, 3 — при 80°,
4 — при 100°.

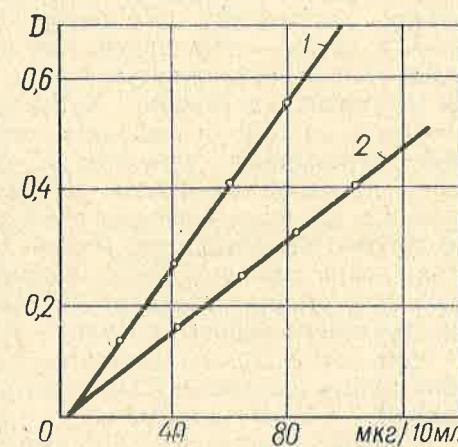


Рис. 4. Калібрувальний графік для визначення дигітоксину:
1 — на СФ-5, 2 — на ФЕК-М.

дигітоксин ксантгідроловим реагентом при 60° , тому що при цій температурі за 20 хв. досягається як повнота елюювання, так і протікання реакції. В етанольній витяжці дигітоксіну з плям хроматограми були одержані рівноцінні результати в порівнянні з ксантгідроловим реагентом, проте час елюювання спиртом значно більший.

У результаті проведених дослідів розроблено методику кількісного визначення дигітоксіну.

Методика визначення. Близько 0,01 г (точна наважка) дигітоксіну розчиняють в мірній колбі на 10 мл в суміші хлороформ — метанол (1 : 1) і використовують суміш для хроматографічного розділення.

Аркуш хроматографічного паперу (18×19 см), розділеного розрізами на 7 смужок по 2,5 см завширшки, імпрегнують протягом 5 хв. розчином 20% формаміду в етанолі, віджимають між аркушами фільтрувального паперу і залишають на повітрі протягом 30 хв. Потім на лінію старту п'яти смужок наносять по 0,05—0,07 мл приготовленого розчину дигітоксіну, на шосту смужку — розчин дигітоксіну-стандарту, а сьому — залишають для контрольного досліду. Місце, де нанесено розчин, обережно змочують за допомогою капіляра 20% розчином формаміду в етанолі. Хроматографування проводять висхідним методом в системі розчинників метилетилкетон — ксиол (1 : 1), насищений формамідом протягом 2,5 год. Хроматограму витримують під тягою протягом 15—20 хв. Потім від хроматограми відрізають дві смуги, на які було нанесено розчин досліджуваного дигітоксіну і розчин дигітоксіну-стандарту. Смуги сушать над огорівником до припинення виділення пари формаміду й оприскують сумішшю, яка складається з 15 мл 25% розчину трихлороцтової кислоти в спирті та 1 мл 3% свіже-приготовленого водного розчину хлораміну. Потім їх знову сушать при 80° протягом 5 хв., продивлюються в ультрафіолетовому світлі і відмічають плями дигітоксіну, які мають жовту флуоресценцію з R_f близько $0,6 \pm 0,07$.

З непроявлених смуг хроматограм видають ділянки, які лежать проти плям дигітоксіну на проявлених смугах. Вирізані ділянки сушать протягом 5 хв. при 105° , вміщують у сухі пробірки, додають 10 мл ксантгідролового реагіту (10—15 мг ксантгідролу в 100 мл суміші льодяні оцтової кислоти і міцної соляної кислоти (99 : 1) і вміщують в терmostат на 20 хв. при температурі 60° . Одночасно заливають ділянку з контрольної смуги, яка за розміром дорівнює ділянці, що містить дигітоксин. Потім пробірки охолоджують протягом 5 хв. в льодяній воді, 10 хв. витримують при кімнатній температурі і визначають оптичну густину при 535 нм на спектрофотометрі СФ-5 або ФЕК-М з зеленим світлофільтром у кюветах з товщиною шару 1 см. Нульове положення визначають за розчином, який містить ділянку з контрольної смуги.

Кількість дигітоксіну в процентах (x) розраховують за формулою

$$x = \frac{C \cdot Y_1 \cdot 100}{Y_2 \cdot H}, \text{де}$$

C — кількість дигітоксіну, знайденої з калібрувального графіка в г;

Y_1 — об'єм досліджуваного розчину дигітоксіну в мл;

Y_2 — об'єм розчину дигітоксіну, нанесений на хроматографічний папір, в мл;

H — наважка в г.

Калібрувальний графік для кількісного визначення дигітоксіну будують за дигітоксіном-стандартом після хроматографування за вище-зазначену методикою. Беручи до уваги, що промисловий дигітоксин часто вміщує домішки гітоксіну, точність запропонованого методу визначали як на дигітоксіні-стандарті, так і на суміші стандартних зразків дигітоксіну і гітоксіну. При обробці одержаних даних методом

математичної статистики (2) встановлено, що точність методу становить $1,2 \pm 1,6\%$ (табл. 1).

Таблиця 1

Визначення точності аналізу дигітоксину

Взято мкг	Знайдено мкг	Відносна помилка визначення в %
84,0	83,5	
53,0	52,8	
50,0	49,5	
45,5	46,0	$\pm 1,6$
43,6	45,0	
41,3	41,5	

Таблиця 2

Кількісне визначення дигітоксину

№ серій	Знайдено в %		
	дигітоксину	гіталоксину	гітоксину
1	96,5	2,5	1,0
763	92,0	4,7	3,3
20267	85,0	5,0	10,0

Прирівняння. Гіталоксин і гітоксин визначали як дигітоксин.

За розробленою методикою було проведено кількісне визначення дигітоксину на кількох промислових зразках (табл. 2).

ВИСНОВКИ

1. Вивчено умови проведення реакції між дигітоксином і ксантгідролівим реагентом.
2. Розроблено методику кількісного визначення дигітоксину в промислових зразках. Даний метод можна рекомендувати в МРТУ замість біологічного методу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колесников Д. Г., Дисертація, Хар'ков, 1953. — 2. Казаринов М. О., Дзюба Н. П., Фармацевтичний журнал, 1964, № 5, 39.
3. Baljet H., Schweiz. Apoth. Ztg., 1918, 56, 71, 84.— 4. Bell F. K., Grantz J. C., J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Ed., 1948, 37, 297.— 5. Britisch Pharmacopoeia, 1963, 221.— 6. Deutsches Arzneibuch, 7 Ausg, 1964, 243.— 7. Kaiser F., Chem. Ber., 1955, 88, 556.— 8. Neuwald F., Didier H. J., Grimmer G., Pharm. Acta Helv., 1960, 35, 87.— 9. Pesez M., Ann. pharm. franc., 1952, 10, 104.— 10. Pötter H., Pharmazie, 1965, 20, N 11, 723.— 11. Pharmacopoeia Nordica, Ed. svecica, 1964, 11, 383.— 12. Pharmacopée Française, Ed. 8, 1965, 379.— 13. Tantivatana P., Wright S. E., J. Pharmacy and Pharmacol., 1958, 10, N 3, 189.— 14. The Pharmacopœia of Japan, Ed. 7, part 1, 1961, 169.— 15. The Pharmacopœia of the United States of America, 17 th Revision, 1965, 191.— 16. Tschesche R., Grimmer G., Seehof F., Chem. Ber., 1953, 86, 1235.

Надійшла 15.VI 1968 р.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF DIGITOXIN FOLLOWING PAPER CHROMATOGRAPHY WITH A XANTHIHYDROL REAGENT

N. P. DZIUBA, M. E. VOROBYOV and A. I. SOKOLOVA
Kharkov Scientific-Research Chemico-Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The dependence was studied of the optical density of coloured solutions formed as a result of interaction of digitoxin with a xanthihydrol reagent on the concentration of xanthihydrol and mineral acid in the reactive medium, on the temperature and duration of contact of digitoxin with the xanthihydrol reagent. A method was worked out of quantitative determination of digitoxin in industrial samples. The method is based on paper-chromatographic separation of digitoxin in a system of solvents: methylethylketone-xylol (1:1), saturated with formamide and subsequent determination of digitoxin in the chromatogram spots with a xanthihydrol reagent. Precision of the method $\pm 1,6\%$.

ТОНКОШАРОВА ХРОМАТОГРАФІЯ В АНАЛІЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ФЕНОЛЬНОГО ХАРАКТЕРУ

А. З. КНИЖНИК, М. М. КОЛОЧЕВСЬКА
I Московський медичний інститут ім. І. М. Сеченова

У сучасному фармацевтичному аналізі значне місце займають фізико-хімічні методи. До таких методів відносяться хроматографія в закріплених і незакріплених шарах сорбенту. Хроматографія в тонких шарах сорбенту прийнята Державною фармакопеєю СРСР X видання, у зв'язку з чим з'явилася необхідність в розробці методик аналізу індивідуальних фармацевтичних препаратів.

Речовини фенольного характеру широко застосовуються в медичній практиці. Цим і пояснюється вибір об'єктів нашого дослідження.

У 1938 році М. А. Ізмайлова і М. С. Шрайбера (2) вперше описали розділення лікарських речовин методом тонкошарової хроматографії. Згодом дослідники, особливо Е. Шталь (3), удосконалили процес тонкошарового хроматографування, обґрунтувавши теоретичні передумови цього аналітичного методу і розробивши методики.

Хроматографічну поведінку багатоатомних фенолів, фенолкарбонових кислот, фенолальдегідів, диметилфенолів досліджено (5) на закріплених гіпсом шарах силікагелю, приготовлених вручну. Дослідники використали як рухому фазу бензол і системи бензол — метанол (95 : 5), бензол — діоксан — оцтова кислота (90 : 25 : 4), бензол — метанол — оцтова кислота (45 : 8 : 4).

М. Шаршунова, В. Шварц і Ф. Перені (4) наводять величини R_f для 9 препаратів фенольного характеру в тонкому шарі окису алюмінію, використовуючи такі рухомі фази: діетиловий ефір, хлороформ, бензол — етанол (90 : 10), бензол — етанол (95 : 4), бензол — етанол (80 : 20), хлороформ — оцтова кислота (96 : 4).

Вивчення поведінки речовин фенольного характеру в тонких шарах сорбенту проводилося й іншими дослідниками (1,6—10).

Мета нашого дослідження — вивчення можливості використання хроматографії в тонких шарах сорбенту (закріплених і незакріплених) для аналізу сполук фенольного характеру, що застосовуються як фармацевтичні препарати або зустрічаються у фармацевтичних препаратах як домішки.

Для приготування пластинок (приготування пластинок і процес хроматографування звичайний для тонкошарової хроматографії) використовували вітчизняний силікагель марки «КСК», відмітний від солей заліза, гіпс медичний і окис алюмінію марки «Для хроматографування».

Мікроциркуляційним способом, використовуючи елютропний ряд, ми підібрали нижченаведені системи розчинників.

Для хроматографування в закріплених шарах сорбенту було використано:

- I. Хлороформ — метанол (40 : 10),
- II. Хлороформ — оцтова кислота (5 : 1),
- III. Хлороформ — ацетон — оцтова кислота (40 : 8 : 4),
- IV. Бензол — оцтова кислота (5 : 1),
- V. Бензол — метанол — ацетон — оцтова кислота (70 : 20 : 5 : 5),
- VI. Хлороформ — метанол (1 : 1).

Для хроматографування препаратів з групи адреноміметиків в закріплених шарах ми використали такі системи:

- VII. 70° етанол,
- VIII. 70° етанол — оцтова кислота (10 : 1).

Для хроматографування препаратів — похідних нафтицену — обрані системи:

- IX. 10% водний розчин лимонної кислоти, насичений бутанолом,
X. 10% водний розчин виннокам'яної кислоти, насичений бутанолом.

Для хроматографування в незакріплених шарах сорбенту було використано системи розчинників:

- I. Хлороформ — метанол (40 : 10),
II. Хлороформ — ацетон — оцтова кислота (40 : 8 : 4),
III. Бензол — оцтова кислота (5 : 1).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Точну наважку досліджуваної речовини розчиняли в мірній колбі на 50 мл, використовуючи як розчинники хлороформ (для приготування 1% розчину фенолу і тимолу), спирт (для приготування 1% розчинів резорцину, пірокатехіну, нафтолу, кислоти саліцилової, саліциламіду, кислоти ацетилсаліцилової, фенілсаліцилату, фенолфталеїну, кислоти пара-аміносаліцилової, бензонафтолу), метанол (для приготування 0,1% розчину бепаску), воду (для приготування 1% розчинів хінозолу, саліцилату натрію, пара-аміносаліцилату натрію, сальсоліну гідрохлориду, тетрацикліну гідрохлориду, окситетрацикліну гідрохлориду, хлортетрацикліну гідрохлориду, мезатону і 0,1% розчину адреналіну гідрохлориду, норадреналіну гідротартрату та ізадрину).

Таблиця I
Забарвлення фармацевтичних препаратів фенольного характеру
під дією реактивів

Препарати	Забарвлення, що утворилося під дією	
	10% розчину Ідкого натріу і солі діазонію білого стрептоциду	парів йоду
Фенол	жовте	жовте
Резорцин	червоно-коричневе	коричневе
Пірокатехін	синьо-зелене	зеленувато-коричневе
β-Нафтол	оранжеве	коричневе
Тимол	червоно-оранжеве	жовте
Хінозол	яскраво-жовте	те ж
Кислота саліцилова	те ж	»
Натрію саліцилат	»	»
Саліциламід	жовте	»
Кислота ацетилсаліцилова	те ж	»
Фенілсаліцилат	»	коричневе
Фенолфталеїн	безбарвне	те ж
Кислота пара-аміносаліцилова	червоно-оранжеве	жовте
Натрію пара-аміносаліцилат	те ж	коричневе
Бепаск	жовте	те ж
Бензонафтол	оранжеве	буре
Сальсоліну гідрохлорид	червоно-оранжеве	коричневе
Адреналіну гідрохлорид	жовте	те ж
Норадреналіну гідротартрат	те ж	»
Ізадрин	вишнево-червоне	»
Мезатон	жовте	»
Тетрацикліну гідрохлорид	те ж	жовте
Окситетрацикліну гідрохлорид	»	те ж
Хлортетрацикліну гідрохлорид	»	»

З допомогою мікропіпетки на шар сорбенту наносили по 0,1 мл розчину.

Щоб запобігти «крайовому» ефекту, були використані пересичені камери. Довжина перебігу розчинників на пластинці 15 см (дифузії плям не спостерігалося). Пластинки витягали з камери, просушували на повітрі, проявляли відповідними реактивами. Для проявлення використовували нижчеприведені реактиви. Зокрема, для відкриття сполук, що мають відкритий фенольний гідроксил, ми використали реакцію одержання азобарвників. З цією метою брали два розчинники: 1. 10% водний розчин ідкого натру і 2. 1% солянокислий розчин білого стрептоциду, в який у момент проявлення додавали кристалічний нітрат натрію.

Речовини, що за хімічною природою відносяться до складних ефірів, ми проявляли розчином 2 після попередньої обробки їх розчином 1 і нагрівання на протязі 10 хв. при 120°.

Деякі з досліджуваних речовин можна ідентифікувати за характерним забарвленням одержаного азобарвника (див. табл. 1).

Більшість досліджуваних препаратів проявляється парами йоду, даючи бурі плями (див. табл. 1).

Одержані забарвлені зони речовин фіксували і вираховували значення величин $Rf^* \times 100$ індивідуальних фармацевтичних препаратів фенольного характеру, одержані на закріплених шарах силікагелю.

Таблиця 2

Середні значення величин $Rf^* \times 100$ індивідуальних фармацевтичних препаратів фенольного характеру, одержані на закріплених шарах силікагелю

Назва препарату	Системи розчинників									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Фенол	79	78	82	56	80	82	—	—	—	—
Резорцин	63	26	50	20	56	80	—	—	—	—
Пірокатехін	64	43	86	52	73	73	—	—	—	—
Кислота саліцилова .	65	88	76	68	84	90	—	—	—	—
Натрію саліцилат .	20	82	76	60	82	69	—	—	—	—
Саліциламід	90	76	66	53	80	78	—	—	—	—
Кислота ацетилсаліцилова	83	89	80	66	75	76	—	—	—	—
Фенілсаліцилат	96	82	92	91	81	93	—	—	—	—
β -нафтол	83	65	81	70	57	68	—	—	—	—
Бензонафтол	95	86	81	88	93	90	—	—	—	—
Фенолфталейн	93	48	72	32	74	90	—	—	—	—
Хінозол	80	15	26	10	50	40	—	—	—	—
Тимол	91	77	81	76	80	90	—	—	—	—
Кислота пара-аміносаліцилова	18	60	66	56	46	48	—	—	—	—
Натрію пара-аміносаліцилат	20	60	64	52	48	54	—	—	—	—
Бепаск	33	72	72	48	70	30	—	—	—	—
Адреналіну гідрохлорид	—	—	—	—	—	—	13	70	—	—
Норадреналіну гідротартрат	—	—	—	—	—	—	12	82	—	—
Мезатон	—	—	—	—	—	—	14	60	—	—
Ізадрин	—	—	—	—	—	—	23	66	—	—
Тетрацикліну гідрохлорид	—	—	—	—	—	—	—	—	72	70
Окситетрацикліну гідрохлорид	—	—	—	—	—	—	—	—	72	68
Хлортетрацикліну гідрохлорид	—	—	—	—	—	—	—	—	46	52

* Наведені величини являють собою середнє з 10 визначень.

Таблиця 3

Середні значення величини $Rf^* \times 100$ фармацевтичних препаратів фенольного характеру, одержані на незакріплених шарах окису алюмінію

Препарат	Система розчинників		
	I	II	III
Фенол	45	63	80 і 60
Резорцин	26	40	0,00
Пірокатехін	0,00	36	0,00
Кислота саліцилова	13	13	25
Натріо саліцилат	76	12	16
Саліциламід	6	46	6
Кислота ацетилсаліцилова	0,00	48	5
Фенілсаліцилат	85	86	80
Фенолфталейн	68	50	33 і 50
β -Нафтоль	76	49	36
Бензонафтоль	81	81	90
Тимол	84	76	62
Хінозол	50	32	26
Кислота пара-аміносаліцилова	0,00	0,00	0,00
Натріо пара-аміносаліцилат	0,00	0,00	0,00
Бепаск	0,00	0,00	0,00

* Наведені величини являють собою середнє з 10 визначень.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено хроматографічну поведінку на закріплених шарах силікагелю 16 препаратів фенольного характеру в 6 системах розчинників, 4 фармацевтичних препаратів фенольного характеру з групи адrenomіметиків у двох системах розчинників і 3 препаратів з групи антибіотиків. Наведені значення Rf цих препаратів у підібраних системах розчинників.

2. Вивчено хроматографічну поведінку на незакріплених шарах окису алюмінію у 3 системах розчинників і наведені значення Rf для 16 фармацевтичних препаратів фенольного характеру.

ЛІТЕРАТУРА

- Егорова Н. Ф., Колтуновская А. Ю., Ж. аналитической химии, 1966, 21, 1504.—2. Измайлова Н. А., Шрайбер М. С., Фармация, 1938, № 3.—3. Шталь Э., Хроматография в тонких слоях, М., Мир., 1965.—4. Шаршунова М., Шварц В., Перени Ф., Мед. промышленность СССР, 1964, № 12, 5.
5. Pastuska Q., Petrowitz H. J., Chemiker Ztg. Chem. Apparat, 1962, 86, N 9, 311.—6. Seeboth H., Forschr. Wasserchem., 1965, N 2, 128.—7. Hedin P. A., Minyard J. P. Jr., Tompson Alonzo C., J. Chromatogr., 1967, 30, N 1, 43.—8. Sherman J., Hond V. S., ibid., 1965, 17, N 2, 307.—9. Grauw W., Enders H., ibid., 1965, 17, 585.—10. Bailly Robert W., Analyt. Chem., 1964, 36, N 10, 20.

Надійшла 16.VII 1968 р.

THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS OF PHENOL CHARACTER

A. Z. KNIZHNIK and M. N. KOLOCHEVSKAYA
1-st Moscow I. M. Sechenov Medical Institute

SUMMARY

The possibility is shown of using thin layer chromatography in fixed and non-fixed sorbent layer for the analysis of pharmaceutical preparations of phenol character. The chromatographic behaviour was studied of 23 preparations of this group and their Rf values have been determined.

ПРО МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКОМУ ШАРІ З МЕТОЮ ВИЯВЛЕННЯ ФОСФАМІДУ В ТРУПНОМУ МАТЕРІАЛІ

Б. Б. СИДИМАНОВ

Київський інститут удосконалення лікарів

Останнім часом в сільському господарстві широко застосовуються інсектициди, зокрема фосфорорганічні речовини карбофос, метилмеркаптофос, хлорофос, фосфамід та інші. Основою їх токсичної дії є блокування ферменту холінестерази та нагромадження в організмі ацетилхоліну. При необережному поводженні з ними інсектициди являють певну загрозу для здоров'я людини, уражаючи переважно вегетативну та центральну нервові системи, а при тяжких формах отруєнь інколи спостерігаються смертельні випадки.

У зв'язку з широким розвитком хімії та все більшим застосуванням у промисловості, сільському господарстві й побуті різних органічних речовин та їх сумішей часто виникає необхідність дослідження біологічних матеріалів з метою виявлення наявності фосфорорганічних речовин.

В літературі описані окремі способи кількісного визначення вмісту фосфорорганічних інсектицидів у продуктах харчування, рослинах та біологічному матеріалі. Для виявлення мінімальної кількості фосфорорганічних інсектицидів (ФОІ) розроблено метод холінестеразної реакції (8). Цей метод ґрунтуються на співставленні швидкості гідролізу ефірів холіну (бутирилхолін та ацетилхолін) стандартними розчинами сироповатки до і після контактування з інсектицидами, що гальмують активність ферментів. При цьому ступінь пригнічення активності холінестерази тим більший, чим вища концентрація інсектициду в розчині. Для виявлення фосфаміду в крові (6) застосовують колориметричний метод, за яким фосфамід добувають з крові шляхом екстракції сірчаним ефіром.

Для кількісного й якісного виявлення ФОІ у трупному матеріалі є ряд методів. Зокрема, А. Ф. Фартушний для виявлення хлорофосу рекомендує три нові досить специфічні кольорові реакції (9), а О. А. Алімханов (1) виявив в ізольованому органі незначні кількості фосфаміду методом мікрокристалоскопії. Проте зазначені методи досить трудомісткі і не завжди можуть бути застосовані. Тому ідентифікація кількісного та якісного виявлення фосфорорганічних речовин в біологічному матеріалі являє важливу проблему в судово-токсикологічній практиці.

Одним з кращих методів розділення суміші в аналітичній хімії вважається хроматографія. Особливо придатний цей метод у судовій хімії і в першу чергу при хіміко-токсикологічному аналізі (4). В останні роки метод хроматографії в тонкому шарі застосовується для виявлення інсектицидів у продуктах харчування, рослинах та в крові (2, 3, 7). Даних же про виявлення фосфаміду методом хроматографії в тонкому шарі у внутрішніх органах в доступній судово-медичній літературі нами не знайдено. Тому ми вирішили застосувати вказаний метод для виявлення фосфаміду та його метаболіту $P=O$ аналога у внутрішніх органах тварин при гострому отруєнні їх в експерименті.

В основу наших досліджень покладено розроблений М. А. Клісенком (5) метод тонкошарової хроматографії, що ґрунтуються на розділенні фосфорорганічних отрутохімікатів в тонкому шарі силікагелю і рекомендований ним для виявлення цих речовин в рослинах.

Для виготовлення сорбційної маси беруть 40 г силікагелю «КСК-3»,

1 г крохмалю або 1 г сульфату кальцію «ч. д. а.» та 110 мл дистильованої води. Крохмаль заварюють в невеликій (15—20 мл) кількості води, потім охолоджують і додають до нього решту води. Потім засипають силікагель і суміш добре перемішують. З такої кількості маси можна приготувати 12—13 пластинок (вага пластинки 9—10 г). Висушують пластинки на рівній горизонтальній поверхні при кімнатній температурі на протязі 18—20 годин. Висушені пластинки без смуг та нерівностей зберігаються в ексикаторі.

Експерименти ставилися на білих щурах вагою 200—250 г. Тваринам в шлунок одночасно у вигляді олійної емульсії вводили фосфамід дозами 2ЛД₅₀ — 470 мг/кг. Через 3—4 год. після введення препарату тварини гинули. Дослідженю піддавалися окремі внутрішні органи (головний мозок, серце, легені, печінка, нирки, шлунок та кишечник з вмістом та м'язи) вагою 0,5—5,0 г. Органи ретельно подрібнювали й тричі екстрагували дистильованою водою (по 5—7 мл), pH 4—5. Водні екстракти вміщували в ділильну лійку й тричі екстрагували хлороформом (по 15 мл). Хлороформовий екстракт висушували збезводненим сульфатом натрію та випаровували на водяному огрівнику до 0,5 мл при температурі 40—50°. Одержані хлороформові екстракти досліджуваних органів мікропіпеткою наносили на стартову лінію пластинки, покритої силікагелем марки «КСК-3», на відстані 1,5 см від нижнього краю. Ліворуч і праворуч від проби на відстані 1,5 см для порівняння визначуваних препаратів наносили 5, 10 або 20 мкг стандартного розчину, приготовленого в ефірі (0,025 г стандартного розчину фосфаміду розводили в 100 мл ефіру), та вміщували в камеру для хроматографування, на дно якої наливали рухомий розчинник (бензол — ацетон (3 : 2). Хроматографували до того часу, поки фронт розчинника не проходив 10 см від лінії старту.

Після випаровування розчинника при кімнатній температурі пластинку оприскували свіжоприготовленою діазотованою сульфаніловою кислотою. Робочий розчин — 0,16 мг діазотованої сульфанілової кислоти в 13 мл 15% водного розчину ідного калію.

Діазотовану сульфаніловою кислоту готують так: 4 г сульфанілової кислоти розчиняють в 60 мл 5% розчину карбонату натрію і додають 2 г нітрату натрію. У цей розчин повільно доливають 20 мл 20% охолодженої льодом соляної кислоти. Осад, що випав, відмивають спиртом на лійці Бюхнера й висушують фільтрувальним папером (5). На хроматограмі з'являється забарвлена пляма, яка зникала через 3—5 хв. близьче до лінії фронту знаходилася жовта пляма, що відповідає фосфаміду, а між нею і стартовою лінією — червона пляма, що відповідала його метаболіту Р=О аналога.

Величина Rf для фосфаміду коливається від 0,7 до 0,85, а його метаболіту Р=О аналога — від 0,3 до 0,45. Величина Rf для стандартного розчину фосфаміду коливається від 0,7 до 0,85, а його метаболіту Р=О аналога — від 0,3 до 0,45 (коливання величини Rf на 1,5 в стандартному і аналізованому розчинах, очевидно, зв'язане з покриттям пластинки сорбційною масою, оскільки проводилось рукою).

Кількісну оцінку результатів робили на основі візуального порівняння плям, утворюваних аналізованим і стандартним розчинами. При цьому метод дозволяє визначити 2—5 мкг у пробі.

Описаним методом досліджено 160 хроматограм. З метою перевірки діагностичних можливостей методу ми паралельно виявляли інші ФОІ — карбофос, метилмеркаптофос та хлорофос.

Карбофос може бути виявлений діазотованою сульфаніловою кислотою, проте в обраних умовах хроматографування вказаний препарат іде з фронтом розчинника і тому не заважає ідентифікації фосфаміду. Метилмеркаптофос і хлорофос не проявляються діазотованою сульфаніловою кислотою, через що не заважають виявленню фосфаміду.

ВИСНОВКИ

1. Метод тонкошарової хроматографії дозволяє виявляти в біологічному матеріалі фосфамід та його метаболіт Р = О аналога.

2. Вказаний метод надійний, швидкий та специфічний для виявлення фосфаміду в трупному матеріалі, оскільки обрані умови екстракції та хроматографування (рухомий розчинник й проявник) дозволяють виявити цей препарат у присутності інших ФОІ. Метод може бути рекомендований для використання в судово- медичній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алимханов О. А., Фармация, 1967, № 4, 63.—2. Вайнтрауб Ф. П., Вопросы питания, 1968, № 2, 55.—3. Голубев Т. И., Волкова В. А., там же, 1967, № 6, 64.—4. Горбачева Н. А., Судебно-медицинская экспертиза, 1958, № 1, 26.—5. Клисенко М. А., Химия в сельском хозяйстве, 1964, № 5, 23.—6. Клисенко М. А., Лебедева Т. А., Определение фосфамида в крови, Методические письма, Киев, 1964, 9—13.—7. Клисенко М. А., Письменная М. В., В сб. Методы определения микролиствества пестицидов в продуктах питания, почве и воде, М., 1968, 20.—8. Покровский А. А., Пономарева Л. Г., Гигиена и санитария, 1964, № 8, 53.—9. Фартушный А. Ф., Судебно-медицинская экспертиза, 1965, № 3, 43.

Надійшла 22.IX 1970 р.

ON THE POSSIBILITY OF USING THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY FOR DETECTION OF PHOSPHAMIDE IN CADAVERIC MATERIAL

B. B. SYDYMANOV

Kiev Institute of Postgraduate Training of Physicians

SUMMARY

Thin-layer chromatography was found to be a reliable, rapid and specific method for determination of phosphamide in cadaveric material. Specific chromatographic indices of phosphamide are described on the basis of a study of 160 chromatograms. This method enables to determine this preparation in the presence of other phosphororganic insecticides.

УДК 615.28.071

АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИХ СІРКУВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ МЕТОДОМ СПАЛЮВАННЯ В КІСНІ

М. Д. КОФМАН, О. П. АРЗАМАСЦЕВ

Центральний аптечний науково-дослідний інститут

В умовах постійного введення в медичну практику нових груп хімічних сполук виникає необхідність старанного контролю їх якості. У зв'язку з цим особливого значення набирає розроблення нових та уніфікація існуючих методів аналізу лікарських засобів. Остання обставина знайшла своє відображення у рішеннях I Всесоюзного з'їзду фармацевтів, а також в наукових дослідженнях з проблеми «Основи розвитку фармації та вишукування нових засобів виготовлення ліків і методів їх дослідження» (1, 2).

Метод спалювання в кисні був вперше запропонований у 1892 р. для визначення сірки у вуглі (6). Визначення Хемпел проводив у бутлі місткістю 10 л, наповненому киснем. Зразок підпалювали з допомогою електрики. Після цього було запропоновано кілька методик для визначення галогенів, фосфору та сірки (7, 8). Проте широкого розповсюдження у той час метод не знайшов, тому що спалювання виконували у великих колбах, які дуже часто після досліду приходили у непридат-

ність. Тільки в 50-х роках ХХ ст. метод став широко популярним завдяки працям Шонігера (9). В основі методу лежить перехід органічно зв'язаної сірки в іон сірки з наступним титруванням нітратом або перхлоратом барію з різними індикаторами (3, 4, 5, 10).

Ми застосували метод спалювання в кисні для кількісного визначення тетураму, спіронолактону, сульфанілової кислоти, метіоніну (порошок, таблетки), фуросеміду (порошок, таблетки). Кількість сірки в аналізованих зразках становила від 8 до 50%.

Апаратура. Для визначення використовували колбу з термостійкого скла місткістю 1 л з пришліфованою пробкою, в яку впаяно платиновий дріт з платиновою корзинкою або спіраллю на кінці. Аналіз вказаних препаратів проводили за нижченаведеною методикою.

Методика визначення. Близько 0,02 г (точна наважка) тонкоподрібненої речовини загортують у пакуничок із знезоленого фільтрувального паперу, лишаючи вузьку стрічку для підпалювання. Пакуничок закріплюють в платиновій корзинці, вміщують в колбу 10—15 мл 5—6% розчину перекису водню і протягом 30—40 сек. пропускають струмінь кисню. Після цього підпалюють вузьку стрічку паперу і негайно закривають колбу пробкою. Під час спалювання слід придерживати пробку рукою. По закінченню спалювання колбу залишають на 10 хв., після чого шліф пробки, дріт, корзинку і стінки колби обмивають водою і випарюють вміст колби до 4—5 мл. Розчин, що залишився, охолоджують і додають до нього 2 мл оцтової кислоти (1 : 2), 20 мл етанолу та як індикатор по 2 краплі 0,02% водного розчину торину та 0,0125% водного розчину метиленового синього. Титрують 0,02 н. розчином барію нітрату до зміни забарвлення з жовто-зеленого у рожеве. Паралельно за тих же умов проводять контрольний дослід.

Аналіз таблеток виконували за цією ж методикою з наважками близько 0,5—0,6 г.

Час виконання одного аналізу 15—20 хв. При роботі з 4 колбами для спалювання ми виконували 4 визначення за 40—45 хв.

Для встановлення точності аналізу за описаною вище методикою для його спрощення ми провели роботу по застосуванню стандартних зразків з відомою кількістю сірки для методу спалювання в кисні. Стандартними зразками були сульфанілова кислота вітчизняного виробництва та стандартні зразки спіронолактону і фуросеміду виробництва США, ПНР, НДР. Аналіз стандартних зразків виконували за описаною вище методикою. Результати аналізу, які наведені в таблиці 1, вказують на точність методу спалювання в кисні та на добру їх відтворюваність. Крім того, використання стандартних зразків дозволяє встановити, яка кількість сірки відповідає 1 мл титрованого розчину, і тому відпадає необхідність установлення титру розчину, а також контролю досліду. Так, у наших аналізах 1 мл 0,02 н. розчину нітрату барію відповідає 0,000319 г сірки.

Аналіз препаратів ми виконували як з мікро- (2—6 мг), так і з макронаважками (10—70 мг). Одержані результати наведені в таблиці 2. Слід зазначити, що величина наважки не впливає на точність аналізу.

Зважаючи на те, що тримачі у приладі для спалювання виробляються з платини, що дуже здорожує апаратуру, ми вирішили замінити платину яким завгодно іншим придатним для цього металом. Були випробувані вольфрам, молібден, титан, ванадій та їх сплави. Проте усім вимогам аналізу повністю відповідали тільки тримачі з металу ГОСТ 8803-58: вони довговічні, індиферентні до досліджуваних зразків, добре очищаються, швидко остигають, витримують високу температуру, не взаємодіють з вбираючим розчином та не впливають на кінцевий результат аналізу. При цьому результати, одержані з цими тримачами, повністю відповідають результатам, що їх одержували з платиновими

Таблиця 1
Результати аналізу стандартних зразків

Назва препарату	Наважка в мг	Знайдено срки		Теоретично %	Метрологічні дані
		мг	%		
Сульфанілова кислота	4,261	0,7885	18,51	18,53	$\bar{X} = 18,53$
	5,162	0,9549	18,50		$\sigma = \pm 0,27$
	6,722	1,246	18,55		$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,14$
	3,112	0,9772	18,55		$A = 0,58\%$
Фуросемід (США)	6,327	0,6080	9,61	9,68	$\bar{X} = 9,66$
	7,118	0,6883	9,67		$\sigma = \pm 0,84$
	5,671	0,5500	9,70		$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,42$
	4,223	0,4075	9,65		$A = 1,16\%$
Спіронолактон (США)	24,87	1,9174	7,71	7,69	$\bar{X} = 7,89$
	31,20	2,5272	8,1		$\sigma = \pm 0,86$
	26,32	2,0792	7,9		$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,43$
	41,18	3,2408	7,87		$A = 1,17\%$
Спіронолактон (УНР)	21,18	1,6223	7,66	7,675	$\bar{X} = 7,675$
	18,39	1,4160	7,70		$\sigma = \pm 0,42$
	18,12	1,3898	7,67		$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,21$
	26,91	2,0613	7,66		$A = 0,81\%$
Спіронолактон (НДР)	20,02	1,5635	7,81	7,74	$\bar{X} = 7,74$
	18,98	1,5411	8,12		$\sigma = \pm 0,92$
	18,21	1,4586	8,01		$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,46$
	20,32	1,6459	8,10		$A = 1,24\%$

Таблиця 2
Вплив деяких факторів (величина новажки, вид траміча) на точність аналізу

Назва препарату	Траміч з платини				Траміч з металу ГОСТ 8803-58			
	наваж-ка мг	знайдено		метрологічні дані	наваж-ка мг	знайдено		метрологічні дані
		мг	%			мг	%	
Спіронолактон	5,802	5,756	99,22	$\bar{X} = 99,17$	4,872	4,823	99,00	$\bar{X} = 99,29$
	4,311	4,264	98,91	$\sigma = \pm 0,53$	3,202	3,186	99,52	$\sigma = \pm 0,42$
	4,562	4,522	99,14	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,27$	4,576	4,545	99,34	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,21$
	3,006	2,988	99,41	$A = 0,72\%$	4,292	4,258	99,21	$A = 0,61\%$
	22,01	21,91	99,31	$\bar{X} = 99,27$	17,4	17,26	99,25	$\bar{X} = 99,23$
	28,3	28,23	99,78	$\sigma = \pm 0,64$	16,1	16,02	99,53	$\sigma = \pm 0,48$
	34,8	34,45	99,02	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,32$	23,2	22,99	99,10	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,24$
	18,5	18,30	98,97	$A = 0,81\%$	43,7	43,27	99,03	$A = 0,67\%$
	3,281	3,251	99,11	$\bar{X} = 99,23$	2,82	2,817	99,90	$\bar{X} = 99,31$
	2,34	2,333	99,72	$\sigma = \pm 0,56$	6,327	6,271	99,12	$\sigma = \pm 0,62$
Фуросемід	3,03	3,00	99,01	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,28$	5,671	5,611	98,95	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,31$
	4,211	4,171	99,07	$A = 0,76\%$	3,458	3,433	99,29	$A = 0,81\%$
	33,1	32,87	99,32	$\bar{X} = 99,17$	39,0	38,74	99,34	$\bar{X} = 99,03$
	51,6	51,22	99,27	$\sigma = \pm 0,38$	28,7	28,44	99,10	$\sigma = \pm 0,45$
	40,2	39,80	99,02	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,19$	21,3	21,08	98,97	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,22$
	21,8	21,59	99,08	$A = 0,46\%$	16,5	16,31	98,87	$A = 0,62\%$

Таблиця 3
Результати визначення сіркувмісних фармацевтичних препаратів

Назва препарату	Метод спалювання у кисні					Офіційний метод
	число визначень	$\pm \sigma$	$\pm \sigma \bar{X}$	$\bar{X} \pm I_{0,95}$	А	
Тетурам сер. 410369	6	0,43 0,60	0,18 0,24	99,43 \pm 0,45 99,07 \pm 0,65	0,45 0,65	4
Метіонін	6					0,68 0,84
Таблетки						0,34 0,42
Метіонін по 0,25 Фуросемід (ПНР) сер. 10567 по 0,04	6	0,9·10 ⁻²	0,37·10 ⁻²	0,244 \pm 0,009	0,39	4
2,5·10 ⁻⁴	6	1,6·10 ⁻⁴	0,6·10 ⁻⁴	0,040 \pm 0,0014	0,30	4
2,1·10 ⁻⁴	6	2,5·10 ⁻⁴	1,1·10 ⁻⁴	0,039 \pm 0,0024	0,42	4
0,9·10 ⁻⁴	6	2,1·10 ⁻⁴	0,9·10 ⁻⁴	0,042 \pm 0,0021	0,51	4
Фуросемід по 0,04 (Лазикс, ФРН) сер. 328	6	0,43	0,18	99,42 \pm 0,45	0,45	4
						0,60
						0,31
						99,90 \pm 0,85
						0,85

тимачами. Вплив величини наважки і виду тримача на точність аналізу наведені в таблиці 2.

При визначенні фармацевтичних препаратів метод спалювання у кисні порівнювали з фармакопейними методами при аналізі метіоніну (порошок, таблетки); з методами МРТУ при аналізі тетураму (МРТУ 42 № 615-62, сб. № 2); з методиками фірм виробництв при аналізі таблеток фуросеміду. Порівняльні результати визначення сіркувмісних фармацевтичних препаратів різними методами наведені в таблиці 3.

Як видно з даних, наведених в таблицях, запропонований варіант методу спалювання в кисні за точністю та відтворюваністю результатів не поступається перед офіційним методом, крім того, він має переваги, які полягають у простоті та швидкості виконання. До того ж при проведенні визначення цим методом не потрібні дорогі реактиви і складна апаратура. На одне визначення методом спалювання в кисні при роботі з 4-ма колбами для спалювання ми витрачали 10—12 хв., у той час як офіційний метод для того ж визначення вимагає 30—40 хв.

ВИСНОВКИ

1. Проведено визначення методом спалювання в кисні сіркувмісних фармацевтичних препаратів та їх лікарських форм (тетурам, спіронолактон, фуросемід, метіонін).

2. Показана доцільність використання стандартних зразків в аналізі фармацевтичних препаратів методом спалювання в кисні.

3. Показана надійність заміни платини металом ГОСТ 8803-58 у приладі для спалювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Основные материалы I-го Всесоюзного съезда фармацевтов. М., 1968, 33.—
2. Сенов П. Л., Фармация, 1968, № 5, 3. — 3. Лебедева А. И., Новожилова И. В., Ж. аналит. химии, 1961, № 2, 233.— 4. Новикова К. Ф., Басаргин Н. Н., Тр. комиссии по аналит. химии АН СССР, 1963, 13, 127.
5. Alichino R., Microchem. J., 1958, 2, N 1, 83.— 6. Нетрел W. Z., ibid, 1892, 13, 393.— 7. Graefe E. Z., Angew. Chem., 1904, 26, 616.— 8. Marcusson J., Dösscher H., Chem. Ligr., 1910, 34, 417.— 9. Schöniger W., Mikrochim. Acta, 1955, 123; 1956, 869.— 10. Farbe P., Ann. pharmac. frances, 1962, 20, N 6, 563.

Надійшла 28.V 1970 р.

ANALYSIS OF SOME SULFURCONTAINING CHEMICO-PHARMACEUTICAL PREPARATION BY BURNING IN OXYGEN

M. D. KOFMAN and A. P. ARZAMASTSEV
Central Pharmaceutical Research Institute

SUMMARY

Sulfurcontaining pharmaceutical preparations and their drug forms (Teturam, spironolactone, furosemid, methionine) have been determined by burning in oxygen.

The rationality is shown of the employment of standard samples in the analysis of pharmaceutical preparations by the method of burning in oxygen.

УДК 615.32.071:543.544

ФЛАВОНОЇДИ ЛОХУ ВУЗЬКОЛИСТОГО

А. Г. НІКОЛАЄВА, П. Є. КРИВЕНЧУК, О. П. ПРОКОПЕНКО
Запорізький медичний інститут, Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

ПОВІДОМЛЕННЯ I

Лох вузьколистий (*Eleagnus angustifolia* L.) належить до родини маслинкових (*Eleagnaceae*), що складається з 45 видів, з яких на долю лохів припадає 40. На Україні в культурі зустрічаються лохи вузьколистий (*Eleagnus angustifolia* L.), східний (*Eleagnus orientalis* L.), сріблястий (*Eleagnus argentea* Pursh.) та багатоквітковий (*Eleagnus multiflora* Thunbg.) (12).

Лох вузьколистий має різноманітну фармакологічну дію, що зумовлює його широке застосування в народній та науковій медицині. Так, наприклад, свіже листя успішно застосовується при гнійних та незаживаючих ранах (15), при ревматичних болях (10). Плоди лоху вузьколистого широко застосовуються при різних захворювання шлунково-кишкового тракту (8), при бронхітах, водянці, цинзі, проти глистів та при зубних болях як обволікаючий, сечогінний та відхаркувальний засіб (2).

Настій із свіжих квітів лоху стимулює роботу серця, а також використовується у Франції як засіб від пропасниці (16). Масляні екстракти квітів вживають у вигляді втирання при простудних захворюваннях (9).

В гомеопатії готовують настойку із свіжих дозрілих плодів лоху вузьколистого (14, 17).

Наукова медицина застосовує як в'яжуче препарат «пшатин» (6, 13).

Незважаючи на широке застосування лоху вузьколистого в народній та науковій медицині, в хімічному відношенні він вивчений недостатньо. В літературі є лише короткі та суперечні відомості про наявність в рослині алкалоїдів (5, 7), ефірних олій (4, 11), сахарів (1, 3) та ін.

Метою наших досліджень є фітохімічне вивчення лоху вузьколистого, поширеного на території України. Головну увагу при цьому ми

спрямували на вивчення флавоноїдів, які знайшли широке застосування в медицині, тим більше, що відомостей про флавоноїдний склад цієї цікавої рослини в літературі ми не знайшли.

Як сировину для досліджень флавоноїдів використовували квіти, плоди, кору стовбурів та гілок, кору коріння, серцевину коріння, бруньки і пуп'янки лоху вузьколистого.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

5 г повітряно-сухої сировини екстрагували при кімнатній температурі 96° етанолом (у співвідношенні 1 : 10) до повного виснаження (негативна ціанідинова проба). Одержані екстракти об'єднували, розчинник випарювали під вакуумом, залишок обробляли гарячою водою. Хлорофіл, смоли та інші супутні речовини, які осаджувалися з розчину на протязі доби, відфільтровували. Водні екстракти багаторазово очищали хлороформом. Хлороформові витяжки давали негативні результати на флавоноїди, тому далішому дослідженню піддавали лише водні екстракти. Результати якісних випробувань на флавоноїди різних органів досліджуваної рослини наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Якісна характеристика флавоноїдного складу лоху вузьколистого

Об'єкт дослідження	Якісні реакції			Місце та дата заготівлі сировини
	цианідинова проба	з 10% розчином Ідкого натру	з 3% розчином хлориду заліза	
Бруньки	світло-оранжеве	яскраво-жовте	зелене	м. Запоріжжя, кар'єр, 13 квітня, 1966 р.
Листя	малинове	»	зелено-буру	там же, 10.V 1966 р.
Пуп'янки	»	»	зелене з буро-зеленим осадом	там же, 10.V 1966 р.
Квіти	»	оранжево-жовте	зелено-буру	там же, 25.V 1966 р.
Плоди	оранжеве	яскраво-жовте	брудно-зелене з осадом	там же, 10.X 1966 р.
Кора коріння .	світло-оранжеве	буре	чорно-зелене з осадом	там же, 25.X 1966 р.
Кора стовбурів та гілок	—	»	чорно-зелене з осадом	там же, 25.X 1966 р.
Серцевина коріння	бузкове з переходом в оранжеве	жовто-оранжеве з осадом	буру з осадом	там же, 25.X 1966 р.

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, найбільш інтенсивні реакції на флавоноїдні сполуки дає листя, пуп'янки та квіти лоху вузьколистого.

У тих же екстрактах флавоноїдний склад одночасно визначали одновимірною хроматографією на папері марки «Ленінградская «М» в системах А (15% оцтова кислота) і Б (н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2) та двовимірною хроматографією у вищевказаных системах. Висушенні хроматограми проглядали у фільтрованому УФ світлі, а також після обробки їх парами аміаку, 3% метанольним розчином хлориду алюмінію та 3% метанольним розчином хлориду цирконілу. Дані паперово-хроматографічного дослідження наведені в таблиці 2.

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що різні органи лоху вузьколистого містять від чотирьох (квіти) до восьми (листя, плоди) речовин флавоноїдної природи.

Характер забарвлення плям в УФ світлі до проявлення та після обробки різноманітними реактивами дозволяє припустити, що флавоноїди окремих частин лоху вузьколистого належать до різних груп.

Таблиця 2

Результати дослідження флавоноїдів різних органів лоху вузьколистого хроматографією на папері

Об'єкт дослідження	Речовина	Забарвлення					Значення Rf в системах*	
		при денному світлі	до проявлення в УФ світлі	після проявлення в УФ світлі			15% спиртовим розчином хлориду алюмінію	БОВ (4:1:2) Б
				парами аміаку	3% спиртовим розчином хлориду алюмінію			
Бруньки	1	—	—	жовте	жовто-зелене	0,20	0,23	
	2	—	—	—	»	0,35	0,32	
	3	світло-коричневе	коричневе	яскраво-жовто-зелене	»	0,69	0,43	
Листя	4	»	»	»	»	0,75	0,78	
	6	—	—	жовте	»	—	0,89	
	1	—	—	»	»	0,32	0,29	
	2	—	—	жовто-зелене	»	0,41	0,44	
	3	—	—	»	»	0,52	0,95	
	4	коричневе	коричневе	яскраво-жовто-зелене	»	0,62	0,65	
	5	»	»	»	»	0,70	0,72	
	6	»	»	»	»	0,78	0,77	
Пуп'янки	7	—	—	жовте	»	—	0,83	
	8	—	—	»	»	—	0,92	
	1	—	жовте	жовто-зелене	»	0,23	0,34	
	2	—	коричневе	жовте	»	0,42	0,44	
	3	—	»	»	»	0,495	0,62	
	4	коричневе	»	»	»	0,63	0,76	
Квіти	5	»	»	»	»	0,74	0,83	
	6	—	—	жовто-зелене	»	—	0,92	
	7	жовте	жовте	»	»	—	0,98	
	1	—	коричневе	жовте	»	0,33	0,73	
Плоди	2	—	»	»	»	0,43	0,92	
	3	—	—	яскраво-жовте	»	0,48	0,96	
	4	жовте	жовте	жовто-зелене	»	0,87	0,98	
	1	»	»	яскраво-жовте	жовте	0,022	0,015	
	2	»	—	жовте	»	0,12	0,39	
	3	—	коричневе	яскраво-жовте	жовто-зелене	0,50	0,50	
	4	—	»	жовто-зелене	»	0,70	0,54	
	5	коричневе	»	»	»	0,78	0,57	
Кора стовбу-рів та гілок	6	—	—	»	»	—	0,73	
	7	—	коричневе	»	»	—	0,87	
	8	—	»	»	»	—	0,97	
	1	—	—	жовто-зелене	слабо-жовто-зелене	—	0,72	
Кора коріння	2	—	бірюзове	яскраво-жовте	бірюзове	0,70	0,89	
	1	—	—	жовто-зелене	слабо-жовто-зелене	—	0,75	
Серцевина ко-ріння	2	—	бірюзове	яскраво-жовте	бірюзове	0,70	0,89	
	1	—	—	жовто-зелене	слабо-жовто-зелене	—	0,75	
	2	—	бірюзове	яскраво-жовте	бірюзове	0,70	0,89	

* Дані, наведені для Rf, є середніми з 4-х визначень.

У зв'язку з тим, що для паперово-хроматографічного дослідження були взяті однакові наважки сировини, а хроматографування та інші процеси проводилися в аналогічних умовах, за розміром плям, їх кількістю, характером та інтенсивністю світіння в УФ свіtlі можна зробити висновок, що найбільш значна кількість флавоноїдів міститься в листі, квітах та плодах лоху вузьколистого. Саме цей факт і відіграв головну роль при підбиранні сировини для виділення суми флавоноїдів.

Виділення суми флавоноїдів з квітів лоху вузьколистого

1,5 кг квітів лоху вузьколистого екстрагували десятиразовою кількістю 96° етанолу до повноти екстракції (негативна ціанідинова проба). Одержані екстракти (63 л) фільтрували, розчинник упарювали під вакуумом до невеликої кількості, залишок обробляли киплячою водою і потім повністю видаляли спирт. Водний екстракт залишали при кімнатній температурі на добу, фільтрували. Фільтрат багаторазово очищали хлороформом до знебарвлення шару останнього. З очищеного водного екстракту флавоноїди вичерпно екстрагували етиловим ефіром (до знебарвлених останніх вибовтувань). Ефір відганяли на водяному огрівнику, залишок у вигляді яскраво-жовтої аморфної маси обробляли киплячим 50° етанолом і залишали в холодильнику (+4°) для кристалізації. Через добу спостерігали утворення дрібнокристалічної маси жовтого кольору, яку відфільтровували і перекристалізовували з 50° етанолу.

Одержані кристалічна суспензія флавоноїдів (голки та їх зростки) розчиняється в лугах з утворенням інтенсивно-жовтого забарвлення, в етиловому та метиловому спиртах, водно-спиртових сумішах, піридині; не розчиняється в хлороформі, ефірі (факт дуже цікавий); дає ясно виражені реакції на флавоноїди: ціанідинову (виникає яскраво-малинове забарвлення, що частково переходить в октанольну фазу); з 3% спиртовим розчином хлориду окисного заліза (буро-зелене); з 5% розчином ідкого натрію (яскраво-жовте); з 3% метанольним розчином хлориду цирконілу (жовто-зелене забарвлення).

Одержану суму флавоноїдів досліджували методом паперової хроматографії в системах А і Б. Встановлено, що суспензія флавоноїдів, виділена з квітів лоху вузьколистого, складається з трьох речовин, умовно позначених нами ЛУ-1, ЛУ-2, ЛУ-3. Значення R_f в системі А відповідно 0,33, 0,43, 0,48. ЛУ-1 в кількісному відношенні значно превалює над двома останніми.

Кислотний гідроліз флавоноїдів з 5% розчином соляної кислоти в 50° етанолі показав, що флавонолікозиди квітів лоху вузьколистого є похідними двох агліконів. Для їх визначення було проведено хроматографічне вивчення на імпрегнованому формамідом папері в системі бензол-етилацетат — оцтова кислота (24,5 : 73,5 : 2) у присутності свідків: кверцетину, кемпферолу, ізорамнетину, апігеніну. Встановлено, що один з агліконів представлений кемпферолом, природа іншого поки що невідома.

ВИСНОВКИ

1. В надземній частині лоху вузьколистого встановлено наявність від 4 (квіти) до 8 (листя, плоди) речовин флавоноїдної природи.

2. З квіток лоху вузьколистого одержана суспензія флавоноїдів, що складається з трьох речовин. При гідролізі зазначеної суспензії виділили два аглікони, один з яких ідентифіковано з кемпферолом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян Л. А., Акопджанян В. И., Петросян С., Вопросы пития, 1936, 5, № 5, 151.—2. Губергриц А. Я., Соломченко Н. И., Лекарственные растения Донбасса, Донецк, 1966, 124.—3. Забрамный Д. Т., Труды САГУ, серия 6, вып. 34, 1939, 21.—4. Кондрацкий А. П., Герасимов М. А., Труды научного химико-фармацевтического института, вып. II, 1925, 87.—5. Массагетов П. С., ЖХОХ, 1946, 16, № 4—5, 775.—6. Мирзоян С. А., Амирзадян И. А., Бабаян О. В., Известия Ереванского медицинского и мед. общества Армении, 1945, № 3, 24.—7. Платонова М. Ф., Кузовков А. Д., Массагетов П. С., ЖХОХ, 1956, 26, вып. II, 3220.—8. Попов О. П., Лікарські рослини в народній медицині, Київ, 1966, 159.—9. Роллов А. Х., Дикорастущие растения Кавказа, их свойства и применение, Тифlis, 1908, 176.—10. Сахобиддинов С. С., Дикорастущие лекарственные растения Средней Азии, Ташкент, 1948, 133.—11. Грусов М. Д., Цукерваник И. П., Труды института химии, вып. I, 1948, 48.—12. Флора УРСР, Київ, 1955, 7, 391.—13. Шасс Е. Ю., Фитотерапия, М., 1952, 104.—14. Энциклопедический словарь лекарственных, эфирномасличных и ядовитых растений, М., 1951, 211.—15. Яковлев-Сибиряк И. И., Облепиха и лох, М., 1954.
16. Fournier P., Le livre des plantes medicinales et veneneuses de France, Paris, 1947.
17. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis (дополнит. том), Berlin, 1944.

Надійшла 5.V 1969 р.

ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA L. FLAVONOIDS

A. G. NIKOLAYEVA, P. E. KRIVENCHUK and A. P. PROKOPENKO
Zaporozhye Medical and Kharkov Research Chemico-Pharmaceutical Institutes

SUMMARY

The flavonoid content was studied of separate parts of *Elaeagnus angustifolia* L. Paper chromatography revealed the existence of 4 (in the flowers) to 8 (in the leaves and fruit) substances of flavonoid character.

A crystalline flavonoid sum was received from *Elaeagnus angustifolia* flowers containing three substances. One of the aglycons is represented by kaempferol.

UDК 615.32.071:535.65

КІЛЬКІСНИЙ ВМІСТ ДЕЯКІХ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН В СОБАЧІЙ КРОПИВІ, ПОШИРЕНІЙ В МОНГОЛІЇ

M. ЧУЛТЕМСҮРЕН, В. В. ПЕТРЕНКО
Державний медичний інститут Монгольської Народної Республіки

Проведення якісних реакцій на присутність окремих груп природних речовин в собачій кропиві * малій, сибірській, сизуватій показало, що в цих видах наявні флавоноїди, алкалоїди, дубильні речовини, глікозиди, які дають позитивні реакції на карденоліди.

Ми вважали доцільним провести кількісне визначення встановлених нами груп природних сполук в сировині, зібраний під час цвітіння, у зв'язку з тим, що в народній медицині Монголії застосовується трава собачої кропиви, зібраної саме в цю фазу вегетації.

Оскільки собача кропива надзвичайно пошиrena на території Монголії (2), нам було також цікаво простежити, як впливають різні природні умови на вміст окремих груп речовин. З цією метою була використана сировина собачої кропиви малої, зібрана в районах, які значно відрізняються за географічними і кліматичними умовами.

Кількість флавоноїдів визначали фотоколориметричним методом. Для цього була використана реакція азосполучення флавоноїдних речовин з діазотованою сульфаніловою кислотою (5). Вміст флавоноїдів обчислювали в перерахунку на рутин, виходячи з калібрувального графіка залежності оптичної густини від концентрації рутину.

* Вид собачої кропиви був визначений систематиком Інституту біології АН МНР тов. Санчир.

Для визначення алкалоїдів в досліджуваних видах собачої кропиви найбільш підходжим виявився розроблений нами фотоколориметричний метод. Для цього проводили осадження азотистих основ рейнекатом амонію. Одержані рейнекати відокремлювали, розчиняли в ацетоні і забарвлений розчин використовували для фотоколориметрування. Вміст алкалоїдів дано в перерахунку на стахідрину гідрохлорид.

Для визначення глікозидів серцевої групи попередньо знежирений рослинний матеріал екстрагували 70° етанолом. Після упарювання спиртового екстракту залишок обробляли сумішшю спирту з хлороформом (1 : 2) і після відповідної очистки колориметрували, використавши реакцію Бальє (4).

Кількісне визначення дубильних речовин провадили за ДФ Х видання (1).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Виділення і кількісний вміст флавоноїдів провадили аналогічно визначенню їх в сировині астрагалів (3).

Для виділення і кількісного визначення алкалоїдів 2 г (точна наважка) повітряно-сухої подрібненої трави кожного виду собачої кропиви заливали десятиразовою кількістю 70° метанолу й екстрагували на водяномуogrівнику зі зворотним холодильником 30—50 хв. Одержані витяжки фільтрували, а сировину екстрагували новими порціями метанолу до негативної реакції витяжки з 2% розчином фосфорновольфрамової кислоти. Метанольні витяжки упарювали, залишок розчиняли у воді і водний розчин очищали від хлорофілу екстракцією ефіром, після чого його підкислювали 1% розчином хлористоводневої кислоти до кислої реакції. Хлористоводневі солі алкалоїдів осаджували 1% водним розчином солі Рейнеке. Одержані кристалічний лілово-фіолетовий осад відфільтровували, ретельно промивали водою і кількісно розчиняли в ацетоні. Ацетоновий розчин кількісно переносили в мірну колбу на 25 мл і доводили ацетоном до мітки. З розведення брали 1,5 мл (собача кропива мала) і 3 мл (собача кропива сибірська та сизувата), розводили ацетоном до 5 мл і фотоколориметрували (ФЕК-56, кювета завтовшки 3,040 мм, світлофільтр зелений № 6, освітлювач «СЦ-98»).

Для побудови калібрувального графіка 0,2 г (точно) стахідрину хлористоводневого розчиняли у воді і потім осаджували 1% розчином солі Рейнеке. Рейнекат стахідрину розчиняли в ацетоні, розчин переносили в мірну колбу на 50 мл і доводили ацетоном до мітки. Таким чином, в 1 мл стандартного розчину знаходиться 4 мг стахідрину хлористоводневого. З одержаного розчину робили 6 розведень: 0,5 мл, потім 1, 1,5 мл і т. д. розчину розводили ацетоном до 5 мл, після чого колоримет-

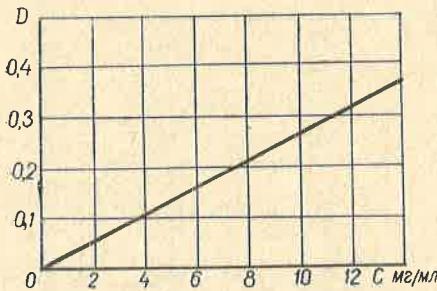


Рис. 1. Залежність оптичної густини стахідрину гідрохлориду від концентрації.

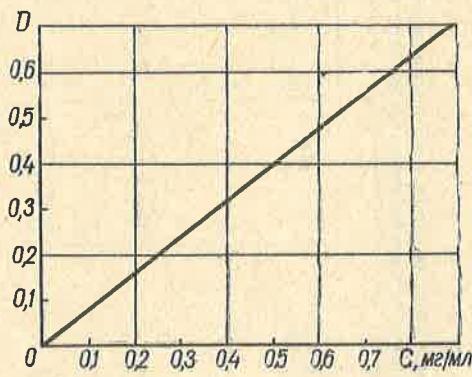


Рис. 2. Залежність оптичної густини К-строфантину від концентрації.

Кількісний вміст окремих груп природних сполук в % в деяких видах собачої кропиви
(в перерахунку на абсолютно суху вагу сировини)*

Вид кропиви собачої	Дата збору	Флавоноли		Глікозиди		Алкалоїди		Дубильні речовини	
		знайдено в %	метрологичні дані	знайдено в %	метрологичні дані	знайдено в %	метрологичні дані	знайдено в %	метрологичні дані
Сибірська	20.VII 1968	3,86	$\sigma = \pm 0,1846$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0923$ $I_p = \pm 0,2900$ $M = 3,86 \pm 0,29$	0,1	$\sigma = \pm 0,0115$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0057$ $I_p = \pm 0,018$ $M = 0,1 \pm 0,018$	1,99	$\sigma = \pm 0,141$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,07$ $I_p = \pm 0,22$ $M = 1,99 \pm 0,22$	12,58	$\sigma = \pm 0,664$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,332$ $I_p = \pm 1,06$ $M = 12,58 \pm 1,06$
Сизувата	23.VII 1969	3,59	$\sigma = \pm 0,1459$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,073$ $I_p = \pm 0,23$ $M = 3,59 \pm 0,23$	0,03	$\sigma = \pm 0,0058$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0029$ $I_p = \pm 0,009$ $M = 0,03 \pm 0,009$	1,97	$\sigma = \pm 0,1195$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0597$ $I_p = \pm 0,19$ $M = 1,97 \pm 0,19$	8,29	$\sigma = \pm 0,276$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,138$ $I_p = \pm 0,4216$ $M = 8,29 \pm 0,42$
Мала (р-н Улан-Батор)	10.VII 1969	2,85	$\sigma = \pm 0,05$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,025$ $I_p = \pm 0,08$ $M = 2,85 \pm 0,08$	0,04	$\sigma = \pm 0,0036$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0018$ $I_p = \pm 0,0057$ $M = 0,04 \pm 0,0057$	6,47	$\sigma = \pm 0,3525$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,1762$ $I_p = \pm 0,560$ $M = 6,47 \pm 0,56$	8,91	$\sigma = \pm 0,408$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,204$ $I_p = \pm 0,650$ $M = 8,9 \pm 0,65$
Мала (р-н Сүхе-Батор)	5.VII 1969	2,56	$\sigma = \pm 0,1352$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0676$ $I_p = \pm 0,21$ $M = 2,56 \pm 0,21$	0,06	$\sigma = \pm 0,005$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0025$ $I_p = \pm 0,008$ $M = 0,06 \pm 0,008$	5,43	$\sigma = \pm 0,08666$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0433$ $I_p = \pm 0,1386$ $M = 5,43 \pm 0,14$	6,02	$\sigma = \pm 0,251$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,125$ $I_p = \pm 0,4$ $M = 6,02 \pm 0,4$

* Процентний вміст являє середне з 4-х визначень.

рували (рис. 1). З графіка видно, що розчин рейнекату стахідрину підлягає закону Ламберта — Бера в інтервалі концентрацій від 0,8 мг до 4,8 мг в 1 мл розчину (в перерахунку на хлористоводневу сіль). За допомогою калібрувального графіка ми визначили вміст суми алкалоїдів.

Для виділення і кількісного визначення суми глікозидів точну наважку повітряно-сухої подрібненої сировини (5 г) екстрагували в апараті Сокслета петролейним ефіром до повного виснаження з метою усунення воскоподібних, смолистих та інших речовин. Сировину висушували та екстрагували 70° етанолом. Спиртові витяжки упарювали, залишок розчиняли в теплій дистильованій воді і водний розчин обробляли насиченим розчином свинцю, надлишок якого видаляли кристалічним сульфатом натрію. Осад відфільтровували, фільтрат екстрагували сумішшю спирту з хлороформом (1 : 2). Спиртово-хлороформовий розчин висушували безводним сульфатом натрію і випарювали досуха. Залишок розчиняли в 25° етанолі, розчин переносили в мірну колбу на 50 мл доводили 25° етанолом до мітки. До 5 мл одержаного розчину додавали 5 мл свіжоприготовленого розчину пікрату натрію. Через 10 хвилин визначали оптичну густину (ФЕК-56, кювета завтовшки 5,040 мм, світлофільтр зелений № 5, освітлювач «СЦ-98»).

Як еталон забарвлення використовували колір, який виникав при взаємодії К-строфантину з пікратом натрію. Калібрувальний графік будували, виходячи з стандартного розчину К-строфантину з концентрацією 0,0002 г в 1 мл, з якого готували 5 розведені: 0,5 мл розчину розводили водою до 5 мл, потім 1 мл, 1,5 мл і т.д. До 5 мл кожного розведення додавали 2,5 мл 96° етанолу і 2,5 мл свіжоприготовленого розчину пікрату натрію. Забарвлений розчин колориметрували через 10 хвилин. На підставі одержаних даних був побудований калібрувальний графік (рис. 2), за допомогою якого ми визначили вміст глікозидів у перерахунку на К-строфантин.

Дані кількісного визначення зазначених вище речовин наведено в таблиці.

Аналіз даних таблиці показує, що всі досліджувані нами види собачої кропиви: мала, сибірська, сизувата — багаті на флавоноїди, алкалоїди, дубильні речовини. Собача кропива, сибірська і сизувата дуже близькі між собою за кількістю окремих груп речовин і досить значно відрізняються від собачої кропиви малої високим вмістом флавоноїдних речовин і малим вмістом азотистих основ. За кількістю глікозидів найбільш багатою виявилася собача кропива сибірська.

Сировина собачої кропиви малої, зібрана в різних географічних і кліматичних умовах, за вмістом досліджуваних речовин майже не відрізняється, хоч, порівнюючи одержані дані, видно, що сировина, зібрана в районі Улан-Батора, більш багата на алкалоїди і дубильні речовини, а сировина, зібрана в районі Сухе-Батора, містить більше глікозидів.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено фотоелектроколориметричний метод визначення суми алкалоїдів та визначено кількісний вміст флавоноїдів, алкалоїдів, глікозидів, дубильних речовин в надземній частині собачої кропиви малої, сибірської, сизуватої.

2. Установлено, що сировина всіх досліджуваних видів собачої кропиви, зібрана в період повного цвітіння, досить багата на флавоноїдні сполуки, азотисті основи, дубильні речовини і менш багата (від 0,03 до 0,10 %) на глікозиди серцевої групи.

3. Сировина собачої кропиви малої, зібрана в районах, різних в географічному і кліматичному відношенні, незначно відрізняється вміст-

том флавоноїдів, алкалоїдів, глікозидів серцевої групи, дубильних речовин, у зв'язку з чим собачу кропиву малу можна заготовляти в різних районах країни.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., 1968, 816.—2. Грубов В. И., Конспект флоры МНР, М.—Л., 1955, 237.—3. Дунгердорж Д., Петренко В. В., Фармацевтичний журнал, 1970, № 6, 37.—4. Ермаков А. И. и др., Биохимические методы исследования растений, Сельхозгиз, 1952, 410.—5. Петренко В. В., Курінна Н. В., Фармацевтичний журнал, 1964, № 5, 67.

Надійшла 28.V 1970 р.

AMOUNT OF SOME ACTIVE SUBSTANCES IN LEONURUS, GROWING IN MONGOLIA

M. CHULTEMSUREN, V. V. PETRENCO

Department of Pharmacy, Institute of Medicine, Mongolia

SUMMARY

Quantitive contents of flavonoid, alkaloid, glycosid for treatment of heart conditions, tanning matters in the upper parts of Leonurus Sibiricus L., Leonurus glaucescens Bge., Leonurus deminutus Krecz have been analysed.

It is determined, that the studied kinds of Leonurus are rich in flavonoid units, alkaloids and tanning matters.

УДК 615.32

ВИВЧЕННЯ ХОЛЕРЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФЛАВОНОЇДНИХ СПОЛУК З ЧИСТЕЦІВ ПРЯМОГО І ЗАНЕДБАНОГО

I. X. ПАСІЧНИК, Т. В. ЗІНЧЕНКО, М. О. ГАРБАРЕЦЬ, В. Я. ГОРОДИНСЬКА
Тернопільський медичний інститут, Київський інститут удосконалення лікарів

Чистець прямий (*Stachys recta* L.) і чистець занедбаний (*Stachys neglecta* Klok.) родини губоцвітих значно поширені на території Радянського Союзу (12). Чистець прямий росте по лучних степах, степових схилах і кам'янистих відслоненнях, по узліссях і на галевинах у мішаних та листяних лісах. На Україні він зустрічається в Закарпатській, Тернопільській, Волинській, Чернівецькій, Івано-Франківській і Київській областях та на околицях Києва. Чистець занедбаний росте в ярах і на парових полях в озимих посівах, по межах і біля шляхів — по всій Українській РСР, крім районів Злакового степу, а також Кримських степових районів (13).

Чистеці мають значення як ефіромасляні та жиромасляні рослини (6). Деякі види використовуються в медицині як кровоспинні (1, 10, 11), гіпотензивні та седативні (3, 4, 7, 8) засоби.

Попередніми якісними реакціями в деяких видах чистецю встановлена наявність флавоноїдних сполук (5). Виходячи з того, що ряд авторів (2, 9, 14) пояснює холеретичну дію окремих рослинних препаратів наявністю в них барвників (флавоноїдів і смол), ми поставили собі за мету вивчити холеретичні властивості і токсичність сумі флавоноїдів, виділених з чистеців прямого і занедбаного.

Методика дослідження. Для виділення флавоноїдів обмолочену траву чистецю прямого, заготовлену в період цвітіння в околицях Києва, і чистецю занедбаного, яку заготовлено у той же період в Барвенківському районі Харківської області, екстрагували 96° етанолом до цілковитого виснаження (негативна ціанідинова реакція). Екстракти упарювали до невеликого об'єму. При стоянні випав жовтий осад, який відфільтровували, промивали холодним сірчаним ефіром, потім хлороформом і сушили при температурі 25—30°. Вихід з трави чистецю прямого становив 5,15%, а з трави чистецю занедбаного — 4,52%.

Одержанна сума флавоноїдів з чистецю прямого являла собою сипкий, зернистий, жовтий порошок, який не розчиняється в хлороформі, сірчаному ефірі, малорозчинний в етилацетаті; розчинний у воді, метанолі, етанолі, ацетоні, диметилформаміді, лугах. Сума флавоноїдів чистецю занедбаного являла собою кристалічний, яскраво-жовтий порошок, який не розчиняється в хлороформі, важко розчиняється в етилацетаті; розчиняється у воді, метанолі, етанолі, диметилформаміді, лугах.

Вивчення холеретичних властивостей суми флавоноїдів

Гострі експерименти проведено на 43 білих щурах самцях вагою 100—170 г. Тваринам під наркозом (1% розчин барбамілу внутрішньочеревинно з розрахунку 1 мл на 100 г ваги) розтинали передню очеревинну стінку, відшукували загальну жовчну протоку і вставляли в неї скляну канюлю, через яку збириали жовч кожну з 8 годин досліду. З показників секреції жовчі визначали швидкість секреції в $\text{мг}/\text{хв}/100 \text{ г}$ ваги, загальну кількість жовчі в $\text{мг}/100 \text{ г}$, а з хімічного складу жовчі — концентрацію (в $\text{мг}\%$) жовчних кислот (холатів) за методом Шіре і Кюні та білірубіну за методом Гійманс Ван ден Берга. Одержані дані дозволили нам визначити загальну кількість холатів і білірубіну в $\text{мг}/100 \text{ г}$ жовчі.

На перших 10 щурах вивчали нормальне жовчовідділення (контрольні досліди), а в наступних — під впливом суми флавоноїдів з чистецю занедбаного (з розрахунку 0,25 мг і 0,5 мг на 100 г ваги тварини) і чистецю прямого (в дозі 0,5 мг на 100 г ваги). Досліджувані препарати вводили щурам на початку досліду в дванадцятипалу кишку у вигляді суспензії на 1% розчині крохмалю.

Цифрові дані проведених експериментів математично обробляли методом варіаційної статистики. Статистично вірогідними вважали лише такі відмінності між середніми арифметичними величинами, де коефіцієнт Р був не більший за 0,05. Усього за описаною методикою поставлено 344 досліди.

Результати дослідів

Результати дослідів наведені в зведеній таблиці (табл. 1). Нами встановлено, що в контрольних тварин рівень секреції жовчі при багатогодинному спостереженні поступово, хоч і не різко, зменшувався. При цьому швидкість секреції жовчі знижувалася в середньому з $4,5 \pm 0,3$ до $4,0 \pm 0,1 \text{ мг}/\text{хв}/100 \text{ г}$, загальна кількість відділеної жовчі — відповідно з 270 ± 18 до $240 \pm 6 \text{ мг}/100 \text{ г}$. Усього за 8 годин експерименту одержано 2058 мг жовчі на кожні 100 г ваги тварин. При цьому загальна кількість холатів становила 9,339 мг, а білірубіну — 0,215 мг на 100 г жовчі. Ці вихідні дані порівнювали з результатами тих дослідів, де вводились досліджувані препарати.

Після введення суми флавоноїдів чистецю занедбаного в дозі 0,25 мг/100 г швидкість секреції жовчі становила $6,6 \pm 0,4 \text{ мг}/\text{хв}/100 \text{ г}$ за першу годину і $4,8 \pm 0,4 \text{ мг}/\text{хв}/100 \text{ г}$ за восьму годину, а загальна кількість відділеної жовчі збільшилася на 58,3%. Одночасно з цим змінювався і хімізм жовчі: концентрація жовчних кислот дещо зменшувалася у порівнянні з контрольною групою, а загальна кількість їх за 8 годин досліду збільшилась на 19,1%; концентрація білірубіну коливалася в межах вихідних даних з незначним збільшенням загальної кількості його.

При збільшенні дози препарату чистецю занедбаного в два рази швидкість секреції жовчі підвищилася до $6,5 \pm 0,5 \text{ мг}/\text{хв}/100 \text{ г}$ за першу годину, а потім поступово знизилась до $3,4 \pm 0,2 \text{ мг}/\text{хв}/100 \text{ г}$ на восьмій годині спостереження. Кількість одержаної жовчі за 8 годин досліду

Т а б л и ц я 1
Вплив суми флавоноїдів, одержаних з чистеців, на секрецію жовви у білих шурів

Умови експерименту	Показники секреції жовви в мг	Години досліду						Усього за 8 годин досліду	
		I	II	III	IV	V	VI		
Контроль	10	кількість жовчі кількість холатів білру- біну	270±18 2,122	270±18 1,598	270±12 1,350	252±12 1,015	240±6 0,824	252±12 0,768	252±12 0,831
		0,019	0,023	0,030	0,029	0,023	0,023	0,031	
Сума флавоноїдів чисте- що занедбаного в дозі 0,25 мг/100 г	12	кількість жовчі кількість холатів білру- біну	483±24 2,000	445±24 1,494	424±30 1,399	407±24 1,368	387±18 1,254	401±18 1,215	364±18 1,165
		0,047	0,039	0,039	0,040	0,038	0,040	0,025	
Сума флавоноїдів чисте- що занедбаного в дозі 0,5 мг/100 г	11	кількість жовчі кількість холатів білру- біну	489±30 2,494	461±30 1,991	433±24 1,441	418±24 1,371	391±24 1,282	338±18 1,085	305±18 0,994
		0,037	0,037	0,039	0,036	0,036	0,033	0,029	
Сума флавоноїдів чисте- що прямого в дозі 0,5 мг/100 г	10	кількість жовчі кількість холатів білру- біну	376±31 3,139	361±26 2,087	347±23 2,006	385±33 1,748	359±24 1,486	400±28 1,600	306±16 1,187
		0,033	0,039	0,044	0,044	0,046	0,051	0,039	

збільшилась на 45,1% і становила 2998 ± 180 мг/100 г. Концентрація солей жовчних кислот була максимальною в першій порції жовчі (414 мг%) і поступово зменшувалась до кінця досліду (320 мг%), а їх загальна кількість збільшилась на 23,1% за рахунок збільшення кількості одержаної жовчі. Вміст білірубіну статистично вірогідно не змінювався.

Таким чином, нами показано, що сума флавоноїдів з чистецю занедбаного в дозах 0,25—0,5 мг/100 г викликає значний стимулюючий вплив на секрецію жовчі у білих щурів.

Слід відмітити, що в додаткових пошукових дослідах ми вивчали вплив інших доз препарату. В результаті проведення цих дослідів виявлено, що препарат в дозі 0,1 мг/100 г вже викликає деяке збільшення кількості жовчі.

Нами проведено окрему серію дослідів на 10 щурах по вивченю холеретичної дії суми флавоноїдів з чистецю прямого. Препарат вводили в дозі 0,5 мг/100 г. Вже на першій годині досліду швидкість секреції жовчі досягала $5,6 \pm 0,5$ мг/хв/100 г, потім поступово зменшувалась до кінця досліду і на 8 годині була $4,0 \pm 0,3$ мг/хв/100 г. За весь час досліду жовчі виділилось на 36,1% більше, ніж в контролі. Концентрація солей жовчних кислот і білірубіну була приблизно такою ж, як і в жовчі контрольних тварин. За рахунок підвищення швидкості секреції жовчі абсолютна кількість одержаних холатів збільшилась на 53,0%, а білірубіну — до 0,333 мг/100 г жовчі. Отже, флавоноїди чистецю прямого також виявляють виражену холеретичну дію. Із збільшенням дози препарату чистецю прямого до 1—2 мг/100 г ваги тварин жовчогінний ефект зменшувався і навіть наставало незначне пригнічення секреції жовчі при дозі 4 мг/100 г ваги.

Порівнюючи вплив чистецю занедбаного і чистецю прямого на жовчоутворючу функцію печінки у щурів в одній і тій же дозі (0,5 мг/100 г), ми помітили, що сума флавоноїдів чистецю прямого

Таблиця 2

Визначення токсичності суми флавоноїдів, одержаної з чистеців прямого та занедбаного при одноразовому внутрішньочеревинному введенні мишам

Препарат, доза (мк/кг)	Вижило	Загинуло	Виражена ефек- тив- ність в %	Вил- правле- ний % ефекту	LD ₅₀	LD ₅₁	LD ₁	Стандартна помилка	Кінцевий результат (мг/кг)
Сума фла- воноїдів чистецю прямого									
250	2	0							
500	2	0							
1000	3	0							
3000	3	0							
10000	6	0							
11000	2	4	66,6	4,2	10700	11400	10100	SLD ₅₀ =±380	10700±380
12000	0	6		96					
Сума фла- воноїдів чистецю занедбаного									
100	3	0							
180	6	0							
200	4	2	33,3	4,2					
250	0	6		96	215	235	198	SLD ₅₀ =±10,6	215±10,6
500	0	3							
1000	0	3							

більше, ніж сума флавоноїдів чистецю занедбаного, змінює хімізм жовчі — як холатоутворення, так і білірубіноутворення. Вплив суми флавоноїдів чистецю прямого ($0,5 \text{ мг}/100 \text{ г}$) на загальну секрецію жовчі незначно менший, ніж сума флавоноїдів чистецю занедбаного, що підтверджується перекриттям 95%-них інтервалів надійності.

У плані первинної фармакологічної оцінки суми флавоноїдів обох видів чистецю були поставлені додаткові серії дослідів.

Вплив внутрішньовенного введення суми флавоноїдів з чистецю занедбаного і чистецю прямого в дозах 30—50 мг на артеріальний тиск було вивчено в гострих дослідах на кішках (реєстрація ртутним манометром, з'єднаним з сонною артерією). Обидва препарати викликали виражене, але короткочасне зниження артеріального тиску. При цьому дія суми флавоноїдів чистецю прямого була slabшою і коротшою (від 20 сек. до 3 хв.), ніж чистецю занедбаного (від 3 хв. до 10 хв.). Обидва препарати не викликали пригиження дихання (реєстрація капсулою Марея, з'єднаною з трахеостомою). Сума флавоноїдів чистеців занедбаного і прямого при введенні кролям у дозі 100 $\text{мг}/\text{кг}$ всередину не підвищувала вміст залишкового азоту крові.

Порівняльна оцінка гострої токсичності суми флавоноїдів обох видів чистецю при внутрішньочеревинному введенні мишам (табл. 2) була проведена методом пробіт-аналізу за Міллером і Тейнтером. З даних таблиці 2 видно, що сума флавоноїдів чистецю прямого приблизно в 50 разів менша токсична, ніж сума флавоноїдів чистецю занедбаного.

ВИСНОВКИ

1. Сума флавоноїдів з чистецю занедбаного при введенні в дванадцятипалу кишку значно стимулює секреторну функцію печінки у білих шурів. Жовчогінний ефект препарату проявляється вже з дози 0,1 $\text{мг}/100 \text{ г}$ ваги тварин. При збільшенні дози до 0,25—0,5 $\text{мг}/100 \text{ г}$ ця дія постійна і триває на протязі 8 годин досліду. Водночас із збільшенням загальної кількості відділеної жовчі змінюється і її хімічний склад: концентрація солей жовчних кислот та білірубіну дещо зменшується, а загальна кількість холатів в жовчі збільшується.

2. Сума флавоноїдів із чистецю прямого в дозі 0,5 $\text{мг}/100 \text{ г}$ також підвищує загальну секрецію жовчі, але водночас у більшій мірі впливає на хімічний склад жовчі (холатоутворення та білірубіновиділення), ніж сума флавоноїдів чистецю занедбаного в тій же дозі.

3. Досліджувані препарати з чистеців занедбаного і прямого слід віднести до групи справжніх жовчогінних засобів (*choleretica vega*) середньої дії.

4. Сума флавоноїдів чистецю прямого значно менша токсична, ніж сума флавоноїдів чистецю занедбаного.

5. Препарати суми флавоноїдів, виділених з чистеців занедбаного і прямого, слід рекомендувати для вивчення в клініці як нових ефективних холеретичних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алиев Р. А., Изд. АН Азерб. ССР, Баку, 1960, 78.—2. Вартазарян Б. А., В кн.: Курский гос. мед. институт, Сб. трудов, Курск, 1957, вып. 12, 152.—3. Думенова Е. М., Новые лекарственные растения Сибири, их лечебные препараты и применение, Сб. н-и. работ, вып. 2, Томск, 1946, 28. — 4. Думенова Е. М., там же, 32. — 5. Зінченко Т. В., Катина З. Ф., Фармацевтический журнал, 1965, № 2, 53. — 6. Караваев А. И., Алиев Р. К., Юзбатинская П. А., ДАН Азерб. ССР, 1955, № 3. — 7. Ординский С. И., Мартынова Л. Ф., Сб. науч. тр. (Ленинград. инст. усовершенств. вет. врачей), 1953, вып. 9, 138. — 8. Петряев Е. Д., Лекарственные растения Забайкалья, 1952. — 9. Петровский Ю. А., Фармакология и токсикология, 1946, вып. 9, № 6, 34. — 10. Петченко А. И., Сов. мед. диплома, 1939, № 22, 31. — 11. Субботин П. М., Тр. Ленинград. научно-практического института, 1935, I, 108.—12. Флора СССР. М.—Л., XXI, 1954, 220.—13. Флора УРСР, К., IX, 1960, 170.—14. Хаджай Я. И., Врачебное дело, 1948, № 1, 81.

Надійшла 13.XI 1968 р.

A STUDY OF THE CHOLERETIC OF FLAVONOID COMPOUNDS
STACHYS RECTA AND STACHYS NEGLECTA KLOK.

I. Kh. Pasichnik, T. V. Zinchenko, M. O. Garbarets
and V. Ya. GORODINSKAYA

Ternopol Medical Institute and Kiev Institute for Postgraduate Training of Physicians

SUMMARY

A study was carried out of the choleric effect of flavonoid compounds from *Stachys recta* and *Stachys neglecta* Klok. Introduction of a sum of flavonoids from *Stachys recta* and *Stachys neglecta* Klok. into the duodenum stimulated the secretory function in white rats.

Flavonoids from *Stachys recta* increased the choleformation and bilirubin excretion. The sum of flavonoids from *Stachys recta* proved significantly less toxic than the sum of flavonoids from *Stachys neglecta* Klok.

The abovementioned flavonoids belong to the group of real choleric substances.

УДК 615.453.1:615.242.3.014.41

**ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОЇ ВЗАЄМОДІЇ СОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ
З ЕМУЛЬГАТОРОМ Т-2 І МАКРОМОЛЕКУЛАМИ
МЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ**

Л. І. КОВАЛЕНКО, Л. А. ІВАНОВА
І Московський медичний інститут ім. І. М. Сеченова

Хімічні консерванти з кожним роком знаходять все більше застосування у фармацевтичній промисловості для антимікробного консервування очних крапель, розчинів для ін'єкцій, мікстур, супозиторіїв, мазей та інших ліків.

В результаті мікробіологічних досліджень при порівнянні бактерицидної активності консервантів (вазелін, суміш ланоліну з вазеліном 1 : 10, емульсійна основа з емульгатором Т-2, що складається з 60 ч. вазеліну, 30 ч. води і 10 ч. емульгатора Т-2, та гідрофільна основа — 5% водний розчин метилцелюлози) нами були вибрані як найбільш ефективні хлорид додецилдиметилбензиламонію 1 : 10 000, синтезований на кафедрі органічної хімії нашого інституту, та сорбінова кислота в концентрації 0,2%.

Однак консервування мазей зв'язане з рядом труднощів. Одна з них полягає в тому, що консервант не повинен взаємодіяти з емульгатором і високомолекулярними сполуками мазевих основ.

За останні роки з метою визначення взаємодії консервантів з вказаними речовинами був проведений ряд досліджень. Причини взаємодії консерванту з емульгаторами і макромолекулами різноманітні. Крім можливого утворення комплексних сполук, була передбачена можливість утворення оксонієвих солей за фенольним гідроксилом (1, 2).

У випадку з сорбіновою кислотою можлива також взаємодія з неіонними емульгаторами і макромолекулами, хоч сорбінова кислота і не має фенольного гідроксилу. Тенденція сорбінової кислоти вступати у взаємодію з емульгаторами приписується властивості атома водню карбоксильної групи реагувати з електрофільними групами емульгатора, подібними кисню в макромолекулярній речовині (3).

В емульсійній і гідрофільній основах, взятих в нашому досліді, також можна передбачити взаємодію сорбінової кислоти з емульгатором Т-2 і макромолекулами метилцелюлози. Ця взаємодія легко визначається за зміною кількісного вмісту вільної сорбінової кислоти в мазевій основі. Тому для вивчення можливої взаємодії передусім було опрацьовано метод кількісного визначення сорбінової кислоти в мазевих основах.

Кількісне визначення сорбінової кислоти в мазевих основах проводили методом УФ спектрофотометрії, опрацьованим на кафедрі фармацевтичної хімії інституту для сорбінової кислоти в порошку. Як розчинники застосовували 0,1 н. розчин гідроокису натрію для гідрофільної основи і 95% етиловий спирт для вазеліну та емульсійної основи.

Методика визначення. Близько 1 г (точна наважка) законсервованої емульсійної основи або вазеліну вміщували в конічну колбу і екстрагували 95% спиртом порціями по 10—15 мл, нагріваючи на киплячому водяному огрівнику до розтоплення основи. У випадку з гідрофільною основою в колбу, що містить 1 г (точна наважка) основи, додавали 30—40 мл 0,1 н. розчину йодного натру і залишали до розчинення основи (2—3 год.) при кімнатній температурі. Одержані спиртові розчини фільтрували через беззольний фільтр (лужні розчини не фільтрували) в мірну колбу на 50 мл (розчин А). 2,5 мл розчину А переносили піпеткою в мірну колбу на 50 мл, доводили відповідним розчинником до мітки, переміщували і вимірювали оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі СФ-4А при довжині хвилі 248 нм (спиртові розчини) та 253 нм (лужні розчини) у кюветі завтовшки 1 см, застосовуючи як нульовий розчин 95% спирт або 0,1 н. розчин гідроокису натрію відповідно.

Для виключення впливу вбирання мазової основи паралельно в тих же умовах проводили екстрагування з чистих основ (відповідно спиртом або розчином гідроокису натрію) і визначали оптичну густину одержаного розчину.

Кількісний вміст сорбінової кислоти (x) в % розраховували за формулою

$$x = \frac{(D_1 - D_2) \cdot 0,2}{a \cdot D}, \text{ де}$$

D_1 — оптична густина спиртового або лужного розчину сорбінової кислоти, екстрагованої з мазової основи,
 D_2 — оптична густина спиртової витяжки з мазової основи, що не містить консерванта, перерахована на кількість законсервованої основи, взятої для досліду (для лужних розчинів D_2 практично завжди дорівнює 0),

D — оптична густина еталонного розчину сорбінової кислоти (в 95% спирті дорівнює 0,422, в 0,1 н. розчині гідроокису натрію — 0,460),

a — наважка мазової основи в г,

0,2 — концентрація сорбінової кислоти в мазевій основі.

Вищенаведений метод дозволяє визначити концентрацію сорбінової кислоти в емульсійній основі з точністю до $\pm 0,04\%$, у вазеліні — до $\pm 0,07\%$, в гідрофільній основі — до $\pm 0,03\%$.

Опрацьований метод було використано далі при вивченні можливої взаємодії сорбінової кислоти з емульгатором Т-2 в емульсійній і з макромолекулами метилцелюлози в гідрофільній основах. Було виготовлено три серії емульсійної основи, кожну серію законсервовано сорбіновою кислотою в концентрації 0,2%. За фізико-хімічними змінами основи спостерігали по одній серії її без консерванта.

Ми припустили, що сорбінова кислота під впливом світла, кисню повітря та інших факторів з часом розпадається і це позначається на кількісному її вмісті, що при нашому методі аналізу легко прийняти за взаємодію з емульгатором Т-2. Тому паралельно ми приготували серію вазеліну, законсервованого 0,2% сорбінової кислоти, в якому взаємодія з основою виключається, і простежили природну зміну з часом сорбінової кислоти у вазеліні.

Всі основи зберігалися при кімнатній температурі в банках темного скла, закритих пластмасовими кришками.

Кількісне визначення сорбінової кислоти в основах проводили паралельно з кожної серії в трьох наважках: відразу після виготовлення

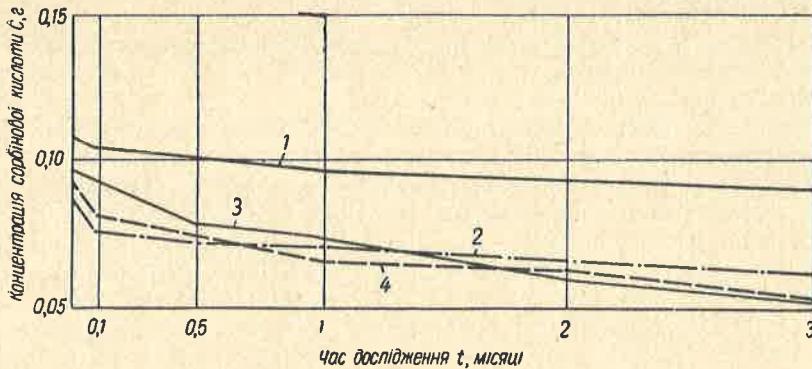


Рис. 1. Графічне зображення змін концентрації сорбінової кислоти (у %) у емульсійній основі і у вазеліні в часі:

1 — у вазеліні, 2 — в емульсійній основі в 2-й серії дослідів, 3 — те ж в 2-й серії, 4 — те ж в 3-й серії.

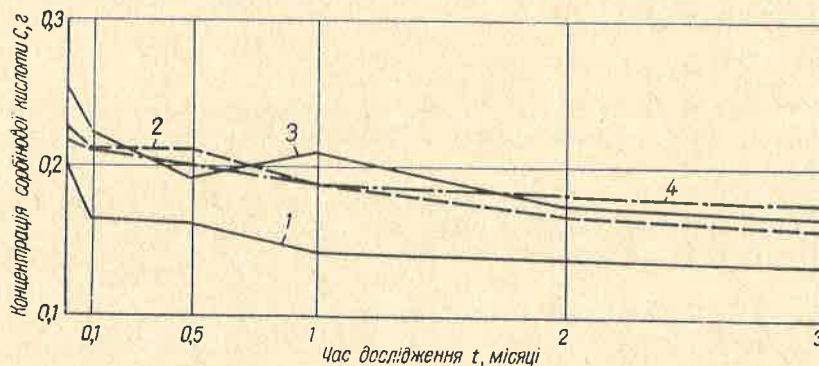


Рис. 2. Графічне зображення змін концентрації сорбінової кислоти (в %) у гідрофільній основі і у вазеліні в часі:

1 — у вазеліні, 2 — у гідрофільній основі в 1-й серії дослідів, 3 — те ж у 2-й серії, 4 — те ж у 3-й серії.

основ, через 3, 15 діб і через 1 та 3 місяці. Результати досліджень у вигляді графіка зображені на рис. 1.

З графіка видно, що відбувалося поступове зменшення кількості сорбінової кислоти як в емульсійній основі, так і у вазеліні, причому кількісна зміна сорбінової кислоти в обох основах проходила з однаковою залежністю. Це дозволяє зробити висновок, що сорбінова кислота не вступала в реакцію взаємодії з емульгатором Т-2 і через три місяці зберігання вміст її становив 80% від початкового, що є достатнім для антимікробного консервування.

Для вивчення можливості взаємодії сорбінової кислоти з макромолекулами метилцелюлози було приготовлено, як і в попередньому досліді, три серії основи (5% водний розчин метилцелюлози), законсервованої сорбіновою кислотою в концентрації 0,2%. За фізико-хімічною зміною основи спостерігали по одній серії цієї основи без консерванта.

Гідрофільна основа на 95% складається з води, тому за природною зміною сорбінової кислоти у водному середовищі спостерігали по 0,1% водному розчину її.

Зберігання і кількісне визначення консерванта проводили так, як і досліди з емульсійною основою.

Оскільки гідрофільна основа висихає при зберіганні, кількісні зміни сорбінової кислоти (x) визначали не в процентному відношенні, а у вагових одиницях за формулою

$$x = \frac{D_1 \cdot m_1 \cdot 0,1}{a \cdot D \cdot m}, \text{ де}$$

a — наважка мазової основи,
0,1 — кількість сорбінової кислоти в г, що була додана в основу,
 m_1 — вага основи з часом,
 m — початкова вага основи (50 г),
 D_1 — оптична густина лужного розчину сорбінової кислоти, екстрагованої з основи,
 D — оптична густина еталонного розчину сорбінової кислоти.

Результати визначень наведені у вигляді графіка на рис. 2.

З графіка видно, що вміст сорбінової кислоти у гідрофільній основі змінюється у тій же послідовності, що і у водному розчині.

Через три місяці вміст сорбінової кислоти в основі становив ще близько 60% від початкового (кількість, достатня для консервування). Таким чином, реакція взаємодії між сорбіновою кислотою і макромолекулами метилцелюлози не має місця.

Отже, сорбінова кислота, проявляючи фунгіцидну активність і антибактеріальну дію проти неспорових бактерій, довгий час ефективна при зберіганні, не вступає у взаємодію з емульгатором Т-2 і макромолекулами метилцелюлози.

ВИСНОВОК

Сорбінова кислота після трьох місяців зберігання не вступає в реакцію взаємодії з емульгатором Т-2 і макромолекулами метилцелюлози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Navarre M. G., Am. Perfum. Arom., 1959, 73, 1, 31.—2. Ashworth R. W., Heard D. D., J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, Suppl., 98.—3. Blaug Seymour M., Ahsan Sayed S., J. Pharm. Sci., 1961, 50, 2, 138.

Надійшла 16.X 1969 р.

A STUDY OF THE POSSIBLE INTERACTION OF SORBIC ACID WITH T-2 EMULGATOR AND METHYLCELLULOSE MACROMOLECULES

L. I. KOVALENKO and L. A. IVANOVA

1-st Moscow Medical I. M. Sechenov Institute

SUMMARY

The possibility of interaction has been investigated of the conservant for ointments bases (sorbic acid, concentration 0.2%) with the T-2 emulgator in the emulsion base and with methylcellulose macromolecules in the hydrophyllic base during three months of storage.

The quantity of sorbic acid was determined by UV-spectrophotometry.

Following three months of storage both the tried and control samples contained 60—80% of sorbic acid as compared with the initial amount. It is thus concluded that there was no interaction of sorbic acid with the T-2 emulgator and methylcellulose macromolecules.

УДК 615.27

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МІКРОКЛІЗМ В РЕКТАЛЬНИХ ПІПЕТКАХ

B. O. ГОЛОВКІН, P. P. ПЕЧЕРСЬКИЙ
Львівський медичний інститут

ВИГОТОВЛЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ ПІПЕТОК ТА ІХ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останнє десятиріччя значно більше уваги приділяється ректальному шляху введення ліків та ректальним лікарським формам. Згідно з літературними даними (2, 8, 20) ректально застосовуються різні препарати, які практично відносяться до всіх фармакологічних груп.

Медикаменти вводяться в пряму кишку у вигляді різних лікарських форм. Крім ректальних супозиторіїв, поширені ректальні желятинові капсули, тампони, мазі, ректіоли. Особливо перспективними є ректіоли — мікроклізми в ректальних піпетках (17, 18).

Мікроклізми в індивідуальній упаковці одноразового користування (за кордоном Rectiole, Mikrolax, Climatene) мають ряд переваг перед ректальними супозиторіями. Діюча речовина мікроклізмів знаходитьться в рідкому середовищі (частіше у водному), тому резорбція її слизовою оболонкою проходить швидко і повно (1, 15, 19). Дослідження, проведені рядом авторів (18, 19), показали, що терапевтичний ефект при застосуванні мікроклізмів знаходиться між такими при інтратенозному та дом'язовому введенні. Мікроклізми в ректальних піпетках є гігієнічною ректальною формою, процес їх виготовлення легко механізується, вони можуть зберігатися без дотримування сувороого температурного режиму (16).

У вітчизняній літературі (6, 9) вже вказувалося на необхідність розробки та впровадження у практику цієї лікарської форми, що дало б змогу обйтися без імпортованого масла какао, громіздких холодильних установок для виготовлення свічок, спростило б транспортування та зберігання таких форм.

Для розв'язання цього питання необхідно розробити просту і зручну в користуванні ректальну піпетку з доступного вітчизняного матеріалу. В дальншому слід розробити технологію стійких рідких лікарських форм для ректального введення та провести їх дослідження.

Матеріал для виготовлення ректальної піпетки повинен бути фізіологічно та хімічно індинферентний, не адсорбувати лікарських препаратів, легко піддаватися формуванню та обробці, нарешті, бути дешевим і доступним. Цим вимогам в значній мірі відповідає поліетилен — полімер з групи поліолефінів (11, 12). За даними Сибгатуліна (13), при стерилізації поліетилену протягом 6 годин в 96% спирті, розчині Люголя його фізичні, хімічні та механічні властивості не змінюються.

Г. А. Вайсман, М. М. Бушкова та інші (3) в результаті проведених досліджень рекомендують поліетилен для застосування у фармацевтичній практиці. Поліетилен використовується для виготовлення шприц-тюбиків (4), очних крапельниць (14), тари для рідких та сухих медикаментів (7, 10).

Виходячи з цих даних, як матеріал для виготовлення ректальних піпеток був відібраний поліетилен високого тиску марки П2020Т (МРТУ 605-889-65), який дозволено для застосування в медичній та харчовій промисловості.

Нами розроблений конструктивно оптимальний варіант ректальної піпетки для одноразового користування (рис. 1).

Запропонована конструкція піпетки дозволяє легко долати опір сфінктера прямої кишki, швидко та повно вводити ліки в пряму кишку на віддалі 6—8 см (резорбція там найкраща). Такий варіант піпетки вигідній також для розв'язання питання механізації розфасовки рідин в ректальні піпетки (шприцевий або вакуум-наповнення).

Роз'ємна прес-форма ректальної піпетки виготовлена за нашими кресленнями в майстернях інституту. Піпетки готували методом екструзії (тиск повітря 2 кг/см²) з розігрітої поліетиленової трубки (при температурі 122°). Після зачистки заусениць піпетки кілька разів промивали мильною водою, ополіскували дистильованою водою та висушували. Загальний вигляд піпеток представлено на рис. 2.

Гофрована капсула піпетки створює необхідну зручність при користуванні та сприяє швидкому видаленню вмісту піпетки назовні. До капсули жорстко кріпиться твердий наконечник. Останній заокруглений і має гладку поверхню. На кінці наконечника передбачено два додаткових отвори (діаметром 1 мм), розташованих симетрично по боках. Ці отвори забезпечують рівномірне розподілення вмісту мікроклізмів на слизову прямої кишki.

Довжина піпеток — 70 мм, вага — 1,2—1,25 г, товщина стінок кап-

сули — 0,27—0,32 мм при співвідношенні між товщиною стінок капсули і наконечника 1 : 6. Номінальний об'єм піпетки — 2 мл, повний об'єм — 2,4 мл.

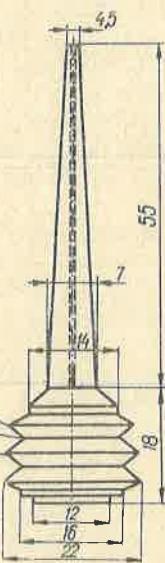


Рис. 1. Схема конструкції та розміри деталей ректальних піпеток.

Для визначення повноти видалення вмісту піпетки заповнювали дистильованою водою, персиковою олією, 10% олійною емульсією типу о/в, 1% синтоміциновим лініментом та риб'ячим жиром в кількості по

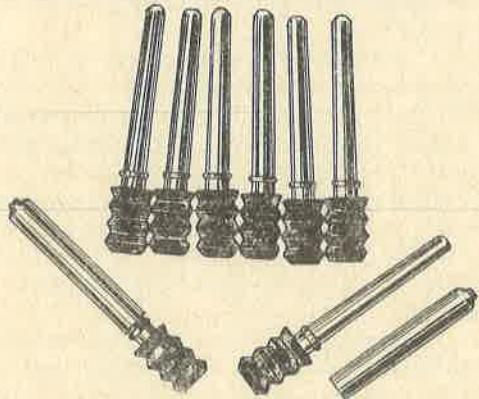


Рис. 2. Загальний вигляд ректальних піпеток.

2,0 г. Для кожного виду наповнення брали по 5 піпеток. Вміст кожної піпетки видавлювали одноразовим натисненням гофрованої капсули у таровані стакани. Результати зважувань показали, що при вільному натисненні з ректальних піпеток видавлялося води — 1,98 г, емульсії в/о — 1,96 г, олії — 1,94 г, лініменту та риб'ячого жиру — по 1,89 г (середні з п'яти зважувань).

При заповненні ректальних піпеток відповідними рідинами слід брати до уваги можливі втрати лікарської форми по стінках піпетки.

Ректальні піпетки, заповнені стабільною емульсією з бутадіоном (9), успішно використовувалися в клініках Львівського медінституту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аминев А. М., Руководство по проктологии, Куйбышев, 1965, 1.—2. Ажихин И. С., Аптечное дело, 1965, № 3, 70.—3. Вайсман Г. А., Бушкова М. М. та ін., Фармацевтичний журнал, 1962, № 2, 8.—4. Волковинская Л. П., Пожарская А. М., Молдовер Т. Д., Сб. Материалы научной конференции по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов, Ташкент, 1969, 95.—5. Головкин В. А., Саевин М. М., там же, стор. 70.—6. Дубинин Н. С., Здравоохранение Казахстана, 1959, № 7—9, 50.—7. Белова О. И., Коромыслов С. И., Материалы I Всероссийского съезда фармацевтов, «Медицина», 1964, 148.—8. Кручиньский Л., Польфа, 1968, № 1.—9. Лютова Ю. А., Мед. промышленность СССР, 1958, № 4, 37.—10. Мартинек Б., Аптечное дело, 1964, № 4, 80.—11. Николаев А. Ф., Синтетические полимеры и пластмассы на их основе, «Химия», 1968.—12. Ревзин И. И., Пластмассы в медицине, М., 1959.—13. Сибгатуллин А. Х., Мед. промышленность СССР, 1958, № 9, 35.—14. Тишина И. Ф., Кондратьева Т. С., Майчук Ю. Ф., Сб. Материалы Всесоюзной научной конференции по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов, Ташкент, 1969, 25.—15. Харазишвили Г. Д., Автореф. канд. диссерт., Куйбышев, 1960.
16. J. Am. Pharm. Ass. Pract. Pharm., Edit., 1958, 19, 1, 7; N 2, 69; N 3, 116.—17. Köchel F. Deut. Apoth. Zeit., 1954, 34, 821.—18. Lehman H. J. Suisse Pharm., 1954, 11, 2, 958.—19. Neuwald F., Ackad P. Am. J. Hosp. Pharm., 1966, 23, 347.—20. Office Commercial Pharm., Paris, 1965—1966.

Надійшла 25.II 1970 р.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 615.214.29

ОПТИМАЛЬНІ УМОВИ ЕКСТРАКЦІЇ ЦИКЛОБАРБІТАЛУ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ

В. І. ПОПОВА, Ю. М. ЯКОВЕНКО

Львівський медичний інститут

Циклобарбітал (5-етил-5-циклогексен-1-іл-барбітурова кислота) застосовується в медичній практиці як снотворний та заспокійливий засіб. Крім лікувальних властивостей, він має і токсичну дію і може бути причиною отруєнь. Незважаючи на це, умови екстракції препарату з водних розчинів в літературі не описані. Тому ми поставили собі за мету вивчити вплив pH середовища і природи органічних розчинників на ступінь екстракції циклобарбіталу.

Для цього готували водний розчин, в 1 мл якого містилося 0,8 mg цього препарату. Необхідне pH розчинів вказаного барбітурату створювали додаванням 5% розчину сірчаної кислоти або 10% розчину ідкого натру і pH суміші вимірювали за допомогою pH-метра «ЛПУ-01». В ділильні лійки вносили по 10 ml розчину циклобарбіталу, доведеного до відповідного pH, додавали по 10 ml одного з органічних розчинників (ізоаміловий спирт, бензол, дихлоретан, хлороформ, ефір). Суміші збовтували на протязі 15 хв. і залишали на 10 хв. для розділення фаз. Потім від водної фази відділяли фазу органічного розчинника, останній випаровували досуха при температурі 40° і в сухих залишках визначали кількість екстрагованого циклобарбіталу фотоелектроколориметричним методом, який базується на реакції взаємодії цього препарату з ацетатом кобальту та ізопропіламіном. Сухі залишки розчиняли в 4 ml хлороформу, додавали по 5 ml 0,125% розчину ацетату кобальту в метанолі, 0,8 ml розчину ізопропіламіну в метанолі (1 : 1) і хлороформ до 12 ml. Оптичну густину забарвлених у фіолетовий колір розчинів вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М (світлофільтр зелений, кювета 20 mm).

Кількість екстрагованого циклобарбіталу розраховували за калібрувальним графіком, для побудови якого готували стандартний хлороформовий розчин циклобарбіталу (в 1 ml цього розчину містилося 2 mg препарату). В колби вносили по 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 і 4,0 ml стандартного розчину циклобарбіталу. В перші 5 колб додавали хлороформ до 4 ml, по 5 ml 0,125% розчину ацетату кобальту в метиловому спирті і далі поступали, як вказано вище.

Результати проведених досліджень показали, що циклобарбітал екстрагується з кислих і лужних водних розчинів. Максимальні кількості циклобарбіталу екстрагуються з кислих водних розчинів при pH 1—6 ізоаміловим спиртом (98—99%), дихлоретаном при цих же умовах екстрагується 85—88% циклобарбіталу, хлороформом — 83—84%, при pH 1—5 ефіром екстрагується 92—95% циклобарбіталу і бензолом — 50—53%.

В И СНОВКИ

1. Максимальні кількості циклобарбіталу екстрагуються з кислих водних розчинів.

2. Для кількісного визначення циклобарбіталу застосовано фотоелектроколориметричний метод, який базується на реакції взаємодії вказаного препарату з ацетатом кобальту та ізопропіламіном.

Надійшло 18.XI 1970 р.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ БРЕВІКОЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКОМУ ШАРІ СОРБЕНТУ

*Г. В. КРАМАРЕНКО
Львівський медичний інститут*

Бревіколін гідрохлорид в останній час все більше застосовується в медичній практиці. Однак методи ідентифікації препарату вивчені недостатньо. У зв'язку з цим ми поставили собі за мету перевірити можливість застосування методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту для ідентифікації бревіколіну в чистому вигляді, а також в залишках, які одержують після виділення цього препарату з біологічного матеріалу.

Для проведення хроматографічних досліджень ми користувалися скляними пластинками розміром 10×20 см, на які був нанесений шар сорбенту, що виготовляли шляхом змішування 5,2 г силікагелю марки «КСК», 0,3 г медичного гіпсу і 7 мл води. Одержану густу пастоподібну масу рівномірно наносили на пластинки, які потім висушували.

Нами перевірена придатність 15 систем розчинників для хроматографування бревіколіну, з яких 8 виявилися непридатними для вказаної мети. З допомогою інших 7 систем розчинників нам вдалось одержати на хроматограмі чітко виражені плями. Значення R_f наведені в таблиці 1.

З перевірених систем розчинників при дальших дослідженнях ми використали суміш метанол — вода (80 : 20).

В хроматографічні камери вносили вказану вище систему розчинників, камеру закривали кришкою і залишали до насичення її простору парами розчинників. Потім в камери вносили пластинки, покриті шаром сорбенту, на які був нанесений бревіколін. Коли фронт розчинників досягав 10 см від лінії старту, пластинки виймали з камери, висушували на повітрі на протязі 1 години. Для проявлення плям на хроматограмах використовували реактив Драгендорфа.

При дальших дослідженнях вивчали можливість використання методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту для визначення бревіколіну в біологічному матеріалі. З цією метою з трупного матеріалу, який вміщував бревіколін, останній ізолявали за методом А. А. Васильєвої. Одержану кислу витяжку в кількості 100 мл розділяли на 4 рівні частини по 25 мл. Кожну пробу підлужували розчином аміаку (за лакмусом) і бревіколін екстрагували хлороформом, ефіром, бензолом і дихлоретаном. По 0,2 мл кожної витяжки, одержаної після екстракції

Таблиця 1
Значення R_f бревіколіну в залежності від систем розчинників

Система розчинників	R_f
Ацетон — бензол (85 : 15)	0,20
Ацетон — бензол (95 : 5)	0,20—0,24
Ацетон — вода (60 : 40)	0,43—0,46
Діетиламін — метанол (20 : 80) . . .	0,80
Метанол — вода (80 : 20)	0,45—0,50
Метанол — хлороформ (60 : 40) . . .	0,70
н-Бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5)	0,33

Таблиця 2
Значення R_f для бревіколіну у витяжках з біологічного матеріалу, одержаних з допомогою різних органічних розчинників

Органічний розчинник, взятий для екстракції бревіколіну з підлужених водних витяжок	R_f
Бензол	0,45
Дихлоретан	0,45
Ефір	0,45
Хлороформ	0,45
Контроль	0,45

органічними розчинниками, наносили на хроматографічну пластиинку, яку висушували і вносили для хроматографування (система розчинників метанол — вода (80 : 20), а далі поступали, як вказано вище.

Значення R_f для бревіколіну у витяжках з біологічного матеріалу наведені в таблиці 2.

В И С Н О В О К

Бревіколін гідрохлорид можна легко відкрити у витяжках з біологічного матеріалу методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту (силікагель «КСК»), використовуючи при цьому систему розчинників метанол — вода (80 : 20).

Надійшло 18.XI 1970 р.

УДК 615.356.071

ВИЗНАЧЕННЯ ПРОДУКТІВ РОЗКЛАДУ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ В ІІ СУМІШІ З РОЗЧИНОМ РІНГЕРА

Р. С. ШПАК, В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ

Київський інститут удосконалення лікарів, Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

З літературних даних відомо, що основними продуктами розкладу аскорбінової кислоти в ін'єкційних розчинах є дегідраскорбінова і 2,3-дикетогулонова кислоти (2—4). Оскільки ці продукти розкладу в досліджуваному розчині містяться в дуже незначних кількостях, для їх визначення не існує надійних методів. Описані в літературі (1) макрометоди визначення дегідраскорбінової (ДАК) і дикетогулонової (ДГК) кислот не можуть бути використані для визначення вказаних речовин в ампульних розчинах. Саме тому ми поставили завдання вивчити можливості застосування хроматографії в тонкому шарі сорбенту для визначення ДАК і ДГК в розчинах Рінгера в суміші з аскорбіновою кислотою.

Як адсорбент були використані силікагель «КСК» кислий (рН 4,0) з розміром частинок 30 мк, силікагель «КСК» лужний (рН 11,75) з розміром частинок 0,25 мм, пластиинки «Silufol», що являють собою фольгу, на яку нанесена суміш силікагелю і крохмалю.

Пластиинки для хроматографування готували таким чином: 33 г силікагелю змішували з 2 г гіпсу і 100 мл дистильованої води. Після ретельного перемішування суміш наносили на скляні пластиинки розміром 9×12 см, які сушили на повітрі. Потім активували їх в сушильній шафі при 100—105° протягом двох годин.

Для хроматографування використовували системи розчинників: 1) етилацетат — н-бутанол — вода (66 : 33 : 2), 2) 90% етанол — 25% розчин аміаку (100 : 1), 3) 90% етанол, 4) етилацетат — оцтова кислота (8 : 2). Хроматограму проявляли спочатку 85% розчином сірчаної кислоти, а потім 2% розчином 2,4-динітрофенілгідразину в 9 н. розчині сірчаної кислоти. Відкривальний мінімум для аскорбінової і дегідраскорбінової кислот становить 45—50 мкг, а для ДГК — 25—30 мкг. Після оприскування пластиинки витримували протягом 50—60 хв. в сушильній шафі при температурі 30—35°. На пластиинки наносили по 0,1 мл: суміш концентрованого розчину Рінгера з аскорбіновою кислотою, свіжовиготовлений розчин ДАК *, розчин ДГК на розчині Рінгера. Для видалення «сольових хвостів» пластиинки з нанесеними розчинами піддавали триразовому ступінчастому хроматографуванню.

* Для приготування розчину ДАК до 5 мл суміші концентрованого розчину Рінгера й аскорбінової кислоти додавали 28,4 мл 0,1 н. розчину йодату калію, 0,5 мл 1% розчину йодиду калію і 1 мл 1% розчину соляної кислоти.

На пластинках «Silufol» ми не спостерігали розділення речовин, тому що одержані плями були дуже розмитими і зливалися. На силікагелі лужному в системах розчинників 1 та 2 не спостерігалось розділення аскорбінової і дегідроаскорбінової кислот, в системі 3 речовини зовсім не розділялися. Найкраще розділення всіх кислот було в 4-й системі розчинників на пластинках, виготовлених з силікагелю кислотого з розміром частинок 30 мк. Хроматограму проявляли тільки 2% розчином 2,4-динітрофенілгідразину в 9 н. розчині сірчаної кислоти і витримували в сушильній шафі. В цих умовах аскорбінова кислота проявляється у вигляді зеленкувато-рожевої плями з Rf 0,37, ДАК — рожевою з Rf 0,47, ДГК — сірувато-сінною плямою з Rf 0,23. В системі 3 ми спостерігали розділення всіх кислот, але плями були менш чіткими і більш розмитими, ніж в системі 4.

В результаті проведених досліджень ми рекомендуємо вищеприведену методику для розділення продуктів розкладу аскорбінової кислоти в розчині Рінгера з аскорбіновою кислотою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Асатиани В. С., Методика біохіміческих исследований, М., 1956. —
2. Брейгина Х. С., Барташевич О. А., Аптечное дело, 1954, № 4, 12.—
3. Геллерова А. А., там же, 1953, № 2, 33. — 4. Тодорова М., Фармация (болг.), 1962, № 4, 25.

Надійшло 28.V 1970 р.

УДК 615.453.6

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТИПОРОЗМІРІВ ТАБЛЕТОК (плоскоциліндричні таблетки без фаски та з фаскою)

В. М. ДЕХТЯРЕНКО, С. А. НОСОВИЦЬКА, Є. Є. БОРЗУНОВ
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут,
Кіївський інститут удосконалення лікарів

Різноманітність фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських речовин зумовлює необхідність індивідуалізувати технологію таблетування, а також типорозмір таблетки, тобто її форму, діаметр і висоту та їх співвідношення (1, 2, 7, 8).

За кордоном питанням стандартизації таблеток займаються давно, зокрема, там існують певні рекомендації та законодавства (3, 6, 9). Державна фармакопея СРСР X видання регламентує тільки дозу лікарської речовини, відхилення від середньої ваги і вмісту діючих речовин, приблизні межі співвідношення висоти і діаметра таблеток. Відсутність строгих нормалізованих параметрів дозволяє заводам довільно змінювати форму і параметри таблеток. Це призводить до неоднорідності продукції навіть однакових назв, безладності упаковки та прес-інструменту таблеткових машин. У зв'язку з цим постала необхідність в розробці типорозмірів таблеток, що можна розглядати як стандартизацію готової продукції, яка встановлює певні типи, розміри, форми таблеток і є основою для типізації машин, прес-інструменту і упаковок.

З цією метою ми ознайомилися з фактичним станом питання в нашій промисловості і порівняли одержані результати з найбільш перевіреними літературними матеріалами. Було проведено аналіз таблеток плоскоциліндричної форми без фаски та з фаскою 197 назв виробництва вітчизняних заводів, що становить 54,7% від усієї номенклатури і 86% упаковок від усієї кількості упаковок за планом на 1970 рік. Ми заміряли висоти, діаметри, їх співвідношення, вагу, результати обробляли статистично. Використання методів математичної статистики надало можливість зробити нормалізований аналіз всіх параметрів таблеток.

Виявилося, що в промисловості існує 12 основних діаметрів. Крім них, є ще 26 розмірів, які відхиляються від основних на десяті і соті

долі міліметра ($0,05$ — $0,4$ мм). Однак ці відхилення не виходять за межі відхилень, допустимих за Британською фармакопеєю 1963 року, тобто не перевищують 5% для розмірів 6—11 мм та 3% для діаметрів 12 мм і вище.

Аналіз величин співвідношень висоти і діаметра в досліджуваних зразках показав, що в таблетках близько 40% назв ці співвідношення перевищують норми, рекомендовані ДФ СРСР Х видання.

Виявлено також близько 40 вагових категорій з інтервалом в $0,05$ г та 42 значення дозировок діючих речовин від 1 мкг до 0,8 г.

Універсальність вимог до таблеток за міцністю та розпаданням (4, 5) вимагає також установлених оптимальних співвідношень висот і діаметрів. Розмір висоти повинен становити $0,3$ — $0,4$ розміру діаметра. Ці обставини не дають можливості стандартизувати діаметри таблеток до дуже вузьких меж (2 або 3 розміри). Тому мета стандартизації полягає в тому, щоб встановити для певних вагових категорій розміри діаметрів, які дозволяють зберегти оптимальні співвідношення висоти та діаметра і необхідні властивості таблеток за міцністю і розпаданням. Дані нормалізованого аналізу, досвід вітчизняної промисловості та існуючі літературні дані дозволяють рекомендувати основну шкалу «вага-діаметр» і шкалу «вага-діаметр для нетипових розмірів діаметрів» (немасове виробництво) (табл.).

Шкала «вага-діаметр»

Вага в г	Діаметр в мм	Допустимі відхилення		
		за висотою в межах ($0,3$ — $0,4$) Д в.мм	-за вагою в %	за діаметром в %
<i>Основна</i>				
0,1	6	1,8—2,4	± 10	3
0,11—0,15	6	1,8—2,4	± 10 (до 0,12 г)	3
	7	2,1—2,8	± 5 (більше 0,12 г)	
0,16—0,2	7	2,1—2,8	± 5	3
	8	2,4—3,2		
0,21—0,4	9	2,7—3,6	± 5	3
	10	3,0—4,0		
0,41—0,65	11	3,3—4,4	± 5	3
	12	3,6—4,8		
<i>Для нетипових розмірів діаметрів</i>				
Менше 0,1	3	0,9—1,2	± 10	3
	5	1,5—2,0		
Більше 0,65	13	3,9—5,2	± 5	2
	15	4,5—6,0		

Як видно з даних, наведених в таблиці, основних розмірів діаметрів 7, нетипових розмірів — 4. Параметри таблеток зв'язані з ваговими категоріями; передбачаються розміри висот в межах ($0,3$ — $0,4$) Д відповідно до рекомендацій ДФ СРСР Х видання. Для всіх параметрів визначені допуски.

В основу шкали «вага-діаметр» покладені технологічні розробки: регламенти, ТУ, показники якості, перевірені практикою виробництва. Тому запропонована шкала «вага-діаметр» прийнята заводами і затверджена Головним управлінням промисловості готових лікарських засобів Міністерства медичної промисловості СРСР. Згідно з прийнятими нормалями буде налагоджено централізоване виробництво прес-інструменту таблеткових машин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борзунов Є. Є., Фармацевтичний журнал, 1963, № 6, 11. — 2. Носовицька С. А., Борзунов Е. Е., Мед. пром. ССР, 1966, № 1, 57.
3. British Pharmacopoeia, 1963.—4. Bandelin F. J., Am. J. Pharm., 1945, 117, 124.—5. Berká J., Českosl. Farm., 1953, N 2, 115.—6. Firth A., Pharm. J., 1948, 161, 283.—7. Little A., Mitchel E. A., Tablet Making, Liverpool, 1951.—8. Seth P. L., The Influence of Phisikal and Mechanical Factors in Tablet Making, Calcutta, 1956.—9. Smith A. N., Pharm. J., 1946, 159, 317, 335; 1949, 162, 346, 381.

Надійшло 18.II 1971 р.

УДК 615.28.014

ПРИСКОРЕНИЙ МЕТОД ВИГОТОВЛЕННЯ ТАБЛЕТОК НОРСУЛЬФАЗОЛУ

Ю. С. ШУМАКОВ

Дарницький хіміко-фармацевтичний завод

З метою підвищення продуктивності праці підприємства ми вивчили можливості прискорення виготовлення таблеток норсульфазолу за рахунок скорочення часу виготовлення таблеткової маси. Одночасно ми вирішили розв'язати питання, чи можна поліпшити якість таблеток шляхом виключення з їх складу неіндеферентного щодо слизової травного апарату людини тальку (3).

У процесі експериментальних робіт було встановлено, що таблеткову масу можна одержувати в дражувальному котлі з уникненням звичайних процесів.

Для порівняння ми виготовили кілька таблеткових мас за розробленою нами технологією (варіант А) і за технологією, впровадженою у виробництво (варіант Б).

Виготовлення таблеткової маси за варіантом А. Норсульфазол зважують нагрітим до 50° водно-спиртовим розчином крохмальної патоки (ГОСТ 5194-50) (1 : 1 : 1). Вологу масу завантажують в дражувальний котел з температурою 50—60°. При обертанні нагрітого котла маса гранулюється і відразу висихає (котел підігрівають електроогрівником ззовні). Через 10—15 хв. в котел додають просіяний зневоложений термічно оброблений картопляний крохмаль *.

Таблиця 1

Склад інгредієнтів в одній таблетці та таблетковій масі за варіантами А та Б

Назва інгредієнтів	Варіант А			Варіант Б		
	в одній таблетці	склад таблеткової маси		в одній таблетці	склад таблеткової маси	
		у сухих речовинах	усього		у сухих речовинах	усього
Норсульфазол	0,5000	50,00	50,00	0,5000	50,000	50,000
Крохмаль	0,0269	2,69	2,69	0,0382	3,823	4,662
Крохмальна патока (80% сухих речовин)	0,0192	1,92	2,40	—	—	—
Вода дистильована	—	—	2,40	—	—	23,200
Етанол 96°	—	—	2,40	—	—	—
Тальк	—	—	—	0,0102	1,023	1,023
Кальцію стеарат	0,0038	0,38	0,38	0,0015	0,154	0,154
Усього:	0,5500	55,00	60,28	0,5500	55,000	79,039

* Термічно оброблений крохмаль — картопляний крохмаль товарного гатунку, шаром 2—3 см, який витримували при температурі 120—130° на протязі 12—15 годин.

Виготовлення таблеткової маси за варіантом Б. Норсульфазол і крохмаль (18% вологи) ретельно змішують та зволожують 5% крохмальним клейстером. Вологу масу гранулюють через сито з діаметром отворів 2—4 мм, сушать шаром 1,5—2 см при температурі 50° в сушильній шафі на протязі 6—7 годин до залишкової вологи ≈ 2%. Сухий гранулят регранулюють через сито з діаметром отворів 2—2,5 мм й опудрюють тальком та стеаратом кальцію.

При виготовленні мас в лабораторних умовах використовували змішувач, дражувальний котел і таблеткову машину з комплекту фірми «Ервека», в цехових умовах — змішувач «СМ-200», дражувальний котел та ротаційного типу таблеткову машину Кіліан (ФРГ).

Одержані за обома варіантами технології таблетки підлягали хімічному і фізичному контролю за Державною фармакопеєю СРСР X видання (І) та на приладах комплексу «Ервека» (2) в день виготовлення та після 12 місяців зберігання при кімнатній температурі в скляних герметично укупорених банках та картонних конвалютах (табл. 2).

Таблиця 2

Результати вивчення якості таблеток норсульфазолу по 0,5 г, одержаних за варіантами А та Б (середня вага таблетки 0,55 г)

Параметри таблеток	Варіанти технології	Методи визначення	Час та умови визначення	
			в день виготовлення	через 12 місяців зберігання в конвалютах та склянках при кімнатній температурі
Відхилення в середній вагі таблеток в %	A B	ДФХ »	±0,8 ±2,5	±0,7 ±3,0
Руйнування таблеток у дистильованій воді в сек.	A	ДФХ, VZ-4	140 130	100 130
	B	теж	180 260	170 280
Міцність таблеток на розламування в кг	A	ДФХ, ТВТ		задовільна
			8,0	8,0
	B	теж		задовільна
			4,0	4,0
Міцність таблеток на стирання в % 10 хв. × 25 об/хв.	A B	ТАР »	0,8 1,0	0,7 1,5
	A B	ДФХ »	89,7 93,0	89,2 87,8

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що таблетки, одержані за варіантом А, за якістю мають переваги перед таблетками, одержаними за варіантом Б: вони характеризуються меншими відхиленнями від середньої ваги при значній міцності (8—8,3 кг), меншими витратами при стиранні (0,8—0,9%), задовільним часом руйнування у воді, а також незначною залишковою вологовою та ін.

Проведений хронометраж обох технологічних процесів показав, що витрата часу на приготування таблеткової маси за варіантом А у вісім

разів менша, ніж при виготовленні таблеткової маси за варіантом Б. Загальні витрати сировини при виконанні технології варіанту А скорочуються на 0,6%.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено прискорений метод виготовлення таблеток норсульфазолу шляхом скорочення часу на процес виготовлення таблеткової маси з використанням для грануляції, сушіння та опудрювання дражувального котла.
2. З метою поліпшення якості таблеток з їх складу виключено тальк, замість якого застосовано термічно оброблений крохмаль.
3. Одержані прискореним методом таблетки норсульфазолу за якістю виявилися кращими, ніж таблетки, одержані за звичайною технологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, X изд., 1961. — 2. Шумаков Ю. С., Фармацевтичний журнал, 1969, № 6, 19.
3. Thummel A., Farmacia, 1961, № 11, 661.

Надійшло 12.V 1970 р.

УДК 615.21+615.384

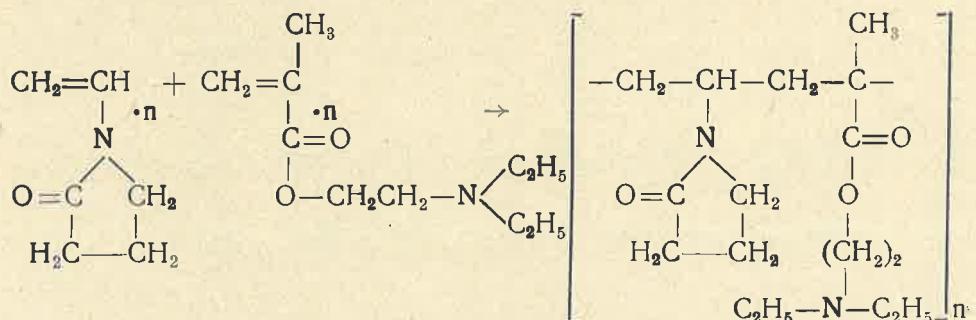
НОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СОПОЛІМЕРИ N-ВІНІЛПІРОЛІДОНУ

С. І. КОТЕНКО, Ю. І. ЛІСУНКІН

Київський науково-дослідний інститут фармакології і токсикології

Полімери N-вінілпіролідону широко застосовуються в медицині як синтетичні замінники кров'яної плазми (1). В той же час деякі алкілметакрилати (2) також виявилися високоактивними фармакологічними препаратами. Наше повідомлення присвячене одержанню сополімерів N-вінілпіролідону з діетиламіноетилметакрилатом, їх четвертинних солей та вивченню їх впливу на артеріальний тиск та нервово-м'язову передачу.

Сополімер N-вінілпіролідону з діетиламіноетилметакрилатом (ВП-ДЕАЕМАК) був одержаний за схемою



Будову та склад елементарної ланки сополімера визначали за даними елементарного аналізу, а також титруванням спиртового розчину сополімера 0,1 н. розчином соляної кислоти.

Сополімер являє собою безбарвну термопластичну речовину, що добре розчиняється в усіх розчинниках, за винятком петролейного ефіру та н-гелтану. В етиловому ефірі сополімер дуже набухає. Його розчини при випарюванні розчинника утворюють прозорі плівки.

Сополімер ВП-ДЕАЕМАК дуже легко кватернізується галогенідними алкілами. Йодистий метил утворює з ним четвертинні солі при кімнатній температурі. Ці солі, на відміну від самого сополімера, не розчиняються в етиловому спирті, в ацетоні і в бензолі. Та ж реакція з йодистим етилом та йодистим пропілом проходить при нагріванні при 80—100° в запаяній ампулі. Кватернізовані сополімери очищають пересадженням водних розчинів в ацетон.

Властивості одержаних водорозчинних сополімерів представлені в таблиці.

Властивості водорозчинних сополімерів

№ речовини	Речовина	Дані елементарного аналізу в %			Відносна в'язкість % розчину
		N	I	Cl	
I	Сополімер вінілпіролідону з діетиламіноетилметакрилатом (ВП-ДЕАЕМАК)	9,62 9,71	—	—	—
II	Хлоргідрат ВП-ДЕАЕМАК	8,50 8,65	—	10,60 10,40	1,58
III	Йод-метилат ВП-ДЕАЕМАК	6,50 6,65	29,00 28,78	—	1,51
IV	Йод-етилат ВП-ДЕАЕМАК	6,60 6,35	27,83 28,00	—	1,39
V	Йод-пропілат ВП-ДЕАЕМАК	6,86 6,95	27,84 27,76	—	1,29

Характерно, що відносна в'язкість 2% розчину кватернізованих сополімерів зі збільшенням четвертинної «голівки» знижується.

При фармакологічному дослідженні активність препаратів II—V порівнювали з активністю сополімера вінілпіролідон-метакрилова кислота (ВП-МАК) у вигляді натрієвої солі. Дію препаратів досліджували на білих щурах під барбаміловим наркозом (60 мг/кг внутрішньоочревинно). Всі полімерні сполуки вводили внутрішньовенно на фізіологічному розчині.

Досліди показали, що натрієва сіль сополімера ВП-МАК (що не має діетиламіноетанольної групи) в дозі 1—2 мг/кг викликає падіння артеріального тиску і зменшує амплітуду дихання. При збільшенні дози гіпотензивний ефект зростає. В дозі 20 мг/кг тиск падав на $24 \pm 5\%$ від вихідного і викликана сполукою гіпотензія продовжувалася 13—16 хвилин. Аналіз депресорної реакції показав, що вона не змінюється під дією атропіну; реакція на ацетилхолін знижується, під дією препарату знижується також пресорна дія адреналіну та мезатону. Дослідження препарату II показало, що ця сполука також викликає гіпотензивну реакцію, проте на відміну від натрієвої солі ВП-МАК її менш концентровані розчини викликають більш виражену депресорну дію, яка ослаблюється під впливом атропіну. Пресорна ж дія адреналіну та мезатону не зменшується.

При введенні у кров препаратів III, IV і V в перший момент після введення виникає незначна пресорна (8—10%) реакція, яка, можливо, зв'язана з N-холіноміметичним впливом, оскільки вона добре знімається введенням відповідних доз нікотину і гексонію. Після короткої пресорної реакції виникає гіпотензивний ефект, який в найбільшій мірі проявляється при введенні препарату V. Більш виражену гіпотензивну дію мають препарати з «важчою катіонною голівкою», в той час як первинна пресорна ефективність у всіх препаратів одинакова. Гіпотензивна дія препаратів II—V дещо знижувалася під впливом антигістамінних сполук. Особливо це було характерно для ВП-МАК, що може

бути пов'язано з гістаміновивільняючою дією деяких полімерів (6—8). Можливо, що в механізмі дії досліджених препаратів мають значення як холінергічні, так і гістамінергічні реакції.

Цілий ряд тетраалкіламонієвих солей, а також алкілдіетил- та алкілдиметиламіноетанольні сполуки мають куареподібну активність (3—5), а тому синтезовані сполуки III, IV, V були досліджені в їх дії на нервово-м'язових синапсах. В дослідах на щурах з реєстрацією скрочення літкового м'яза при подразненні сідничного нерва встановлено, що сполуки мають слабо і короткочасно виражену куареподібну активність.

Таким чином, вперше одержані нами сполуки мають виражену біологічну активність: знижують кров'яний тиск і в деякій мірі впливають на нервово-м'язову передачу, виявляючи при цьому складний механізм дії. Можливо, синтез та біологічні дослідження полімерних сполук цього ряду матиме практичний інтерес в пошуках нових біологічно активних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васильєв П. С., Суздалева В. С., Гульбадамова Н. М., Киселева А. А., Проблемы гематологии и переливания крови, 1967, 30, 28.—2. Митина Л. В., в сб. Некоторые актуальные вопросы биологии и медицины, вып. II, М., 1970, 125.
3. Craig L. E., Chem. Rev., 1948, 42, 285.—4. Dallemande H. J., Philipot E., Arch. intern. Pharmacodinam., 1950, 84, 2—3, 189.—5. Ing H. R., Wright W. M., Proc. Roy. Soc., 1933, 114b, 48.—6. Marks B. H., Sorgen R., Ginsburg H., Biochem. Pharmacol., 1959, 2, 200.—7. Norton S., Brit. J. Pharmacol., 1954, 9, 494.—8. Paton W. D. M., ibid, 1951, 6, 499.

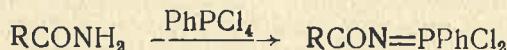
Надійшло 22.IX 1970 р.

УДК 546.185

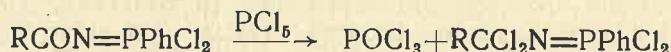
ФЕНІЛДИХЛОРФОСФАЗОГАЛОЇДВУГЛЕВОДНІ

В. П. РУДАВСЬКИЙ, Д. М. ЗАГНИБІДА
Київське медичне училище № 1

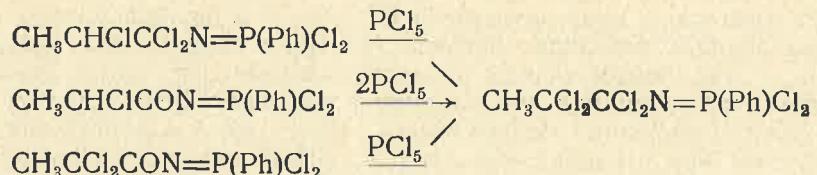
При дії тетрахлорфенілфосфору на аміди галоїдкарбонових кислот утворюються фенілдихлорфосфазогалоїдкарбацили (1)



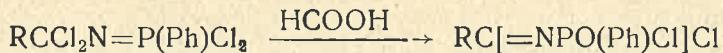
При взаємодії п'ятихлористого фосфору із фенілдихлорфосфазогалоїдкарбацилами проходить заміщення кисню в карбацилі на хлори і утворюються фенілдихлорфосфазогалоїдуглеводні



Фенілдихлорфосфазо- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрахлорпропан одержують також при взаємодії фенілдихлорфосфазо- α,α,β -трихлорпропану, фенілдихлорфосфазо- α -хлор, α,α -дихлорпропіонілу і п'ятихлористого фосфору



Фенілдихлорфосфазогалоїдуглеводні з безводною мурашиною кислотою реагують з утворенням хлорангідридів-N-фенілхлорфосфоніл-іміногалоїдкарбонових кислот



Одержані речовини являють собою густі рідини, легко розчинні в ацетоні, діоксані, бензолі, важко — в ефірі та петролейному ефірі.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Одержання фенілдихлорфосфазогалоїдвуглеводнів. В колбу місткістю 0,2 л вміщують 0,01 г-мол. фенілдихлорфосфазогалоїдкарбазилу і 0,01 г-мол. п'ятихлористого фосфору. Реакційну суміш нагрівають на олійному огрівнику при 80—90° на протязі 2 годин.

Утворений хлорокис фосфору відганяють у вакуумі. В залишку — фенілдихлорфосфазогалоїдвуглевод у вигляді густої рідини, яку очищають переосадженням з бензольного розчину петролейним ефіром (табл. 1).

Таблиця 1

Фенілдихлорфосфазогалоїдвуглеводні
 $RCCl_2N = P(C_6H_5)Cl_2^*$

R	Вихід в %	Знайдено екв.	Вираховано екв.	Формула
CH ₃ CHCl	74	5,98, 5,91	6,00	C ₉ H ₉ Cl ₅ NP
CH ₃ CCl ₂	68	6,14, 5,96	6,00	C ₉ H ₈ Cl ₆ NP
CF ₃	76	5,89, 5,97	6,00	C ₈ H ₅ F ₃ Cl ₄ NP

* Густі рідини

Одержання фенілдихлорфосфазо- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрахлорпропанів. В колбу місткістю 0,2 л вміщують 0,01 г-мол. фенілдихлорфосфазо- α,α,β -трихлорпропану, фенілдихлорфосфазо- α -хлор-, α,α -дихлорпропіонілу і відповідно 0,01, 0,02, 0,01 г-мол. п'ятихлористого фосфору. Реакційну суміш нагрівають на олійномуogrівнику при 60—90° на протязі 2 годин.

Одержаній окис хлору фосфору відганяють у вакуумі. В залишку — фенілдихлорфосфазо- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрахлорпропан у вигляді густої рідини, яку очищають переосадженням з бензольного розчину петролейним ефіром (табл. 1).

Одержання хлорангідридів N-фенілхлорфосфоніліміногалоїдкарбонових кислот. В колбу місткістю 0,2 л вміщують 0,02 г-мол. фенілдихлорфосфазогалоїдвуглеводню в 30 мл бензолу. При постійному перемішуванні ѹ охолодженні холодною водою поступово додають 0,01 г-мол. безводної мурашиної кислоти. Реагуючу суміш нагрівають при 50—60° на протязі години і залишають стояти при 20° на 3—4 години.

Таблиця 2

Хлорангідриди
N-фенілхлорфосфоніліміногалоїдкарбонових
кислот $RC[=NPO(C_6H_5)Cl]Cl$

R	Вихід в %	Знайдено екв.	Вираховано екв.	Формула
CH ₃ CHCl	82	3,98, 3,92	4,00	C ₉ H ₉ Cl ₃ NOP
CH ₃ CCl ₂	87	3,94, 3,96	4,00	C ₉ H ₈ Cl ₄ NOP
CF ₃	86	4,10, 3,93	4,00	C ₈ H ₅ F ₃ Cl ₂ NOP

Бензол відганяють у вакуумі. В залишку — хлорангідрид N-фенілхлорфосфоніліміногалоїдкарбонової кислоти у вигляді густої рідини, яку очищають переосадженням з бензольного розчину петролейним ефіром (табл. 2).

ВИСНОВКИ

При дії п'ятихлористого фосфору на фенілдихлорфосфазогалоїдкарбацили одержують фенілдихлорфосфазогалоїдвуглеводні, які з мурашиною кислотою дають хлорангідриди N-фенілхлорфосфоніліміногалоїдкарбонових кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деркач Г. И., Жумрова И. Н., Кирсанов А. В., Шевченко В. И., Штепанек А. С., Фосфазосоединения, Изд. «Наукова думка», Київ, 1965.

Надійшло 10.IX 1970 р.

УДК 615.32.07:543.544

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФЛАВОНОЇДНОГО СКЛАДУ ЗАЛІЗНИЦЬ КРИМСЬКОЇ, МАРШАЛЛА ТА АЙ-ПЕТРІНСЬКОЇ

І. М. ФЕФЕР

Київський інститут удосконалення лікарів

Залізниця кримська (*Sideritis taurica* Steph.) зустрічається головним чином на кам'янистих місцях в горах Криму, залізниця Маршалла (*Sideritis Marschalliana* Juz.) — у південно-східній частині Криму, а залізниця ай-петрінська (*Sideritis ajpetriana* Klok.) — на кам'янистих схилах Ай-петрінської яйли.

При хроматографічному аналізі на папері в різних системах розчинників у траві досліджуваних рослин, зібраний у фазі цвітіння, виявлено ряд флавоноїдів.

Препаративною хроматографією на папері виділено три основні речовини флавоноїдного характеру, які є спільними для досліджуваних видів залізниці. Ми умовно позначили їх як сполуки I, II та III.

Речовини I та II на хроматограмах у фільтрованому УФ-світлі спостерігаються у вигляді темних плям. При проявленні їх нітратом цирконілу і парами аміаку забарвлення змінюється незначно, що характерно для похідних скутелареїну. При проявленні плям 10% метанольним розчином ідкого лугу речовина I забарвлюється в жовтий колір, а речовина II — в блакитний. Речовина III під впливом розчину нітрату цирконілу в парах аміаку забарвлюється в зелено-жовтий колір, а від 10% розчину лугу в жовтий, що характерно для похідних апігеніну.

У продуктах кислотного гідролізу всіх трьох речовин виявлено вуглеводний компонент D-глюкозу, а при гідролізі речовин II, крім того, виявляється ще незначна кількість іншого сахару, що, можливо, є арабінозою.

Для речовин I, II, III та їх агліконів визначили УФ-спектри.
Речовина I $\lambda_{\text{макс.}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ (300) 338, 280, 255; аглікон $\lambda_{\text{макс.}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 344, 285.
Речовина II $\lambda_{\text{макс.}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 310, 278; аглікон $\lambda_{\text{макс.}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 330, 280.
Речовина III $\lambda_{\text{макс.}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 320, 270; аглікон $\lambda_{\text{макс.}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 341, 270.

На підставі відношення до реактивів, а також по положенню максимумів поглинання в УФ-світлі речовини I та II попередньо охарактеризовані як флавоноїди похідні скутелареїну, а речовина III як флавоноїд апігенінового ряду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бородін Л. И., Литвиненко В. И., Курина Н. В., ХПС, 1969, № 5, 437. — 2. Бородін Л. И., Литвиненко В. И., Курина Н. В., Фармацевтичний журнал, 1970, № 2, 62. — 3. Визначник рослин України, АН УРСР, Київ, 1965, вид. 2, 563. — 4. Литвиненко В. И., Максютина Н. П., ХПС, 1965, № 5, 420. — 5. Флора ССР, М.—Л., 1954, 20, 261. — 6. Флора УРСР, IX, 1960, Київ.

Надійшло 21.I 1971 р.

ЗАОЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

Багато ліків відомі в медицині під умовними назвами. Це насамперед ліки, запропоновані деякими установами (пасті: ХІОН*-VI, ІЕР**-I, ІЕР-2, сольовий інфузин ЦОЛІПК***); окремими авторами (рідина Петрова, мазі Мечникова, Мікулича, Селіського, збір Здренка, мікстура Павлова, розчин Люголя, краплі Зеленіна), або складні ліки, які для зручності назвали умовно (мазь «Риноль», драже: «Унdevіт», «Гексевіт», таблетки «Вікалін», «Декамевіт», «Теофедрин»), та ін. Таким чином, в аптеку поступають рецепти на лікарські форми, що відомі під різними умовними чи авторськими назвами. Довідкова література з цього питання дуже бідна, а окремі прописи ліків з авторськими назвами рідко зустрічаються або мало відомі, що ставить працівників аптек, особливо сільських, в тяжке положення.

Беручи це до уваги, редакція звернулася до доцента кафедри технології ліків Харківського фармацевтичного інституту І. М. Перцева з проханням розшифрувати умовні назви ряду лікарських форм. Деякі з таких прописів ми будемо наводити на сторінках журналу, починаючи з цього номера.

УДК 615—417

ДЕЯКІ ПРОПИСИ ЛІКІВ ПІД УМОВНИМИ НАЗВАМИ МАЗІ

Мазь Аверіна
(*Unguentum Averini*)
Склад: Ртуті амідохлориду 10 г
Жиру свинячого очищеного 88 г
Олії коріандрової 2 г

Мазь Андriasяна
(*Unguentum Andriasianni*)
Склад: Резорцину
Кислоти молочної (або бензойної) по 15 г
Вазеліну до 100 г

Мазь Арієвича
(*Unguentum Arievitschi*)
Склад № 1: Кислоти саліцилової 4 г
Кислоти молочної (або бензойної) 2 г
Вазеліну до 24 г

Склад № 2: Кислоти саліцилової 12 г
Кислоти молочної (або бензойної) 6 г
Вазеліну до 100 г

Мазь Бом-Бене
(*Unguentum Boum-Bengue*)
Склад: Ментолу 4 г
Метилсаліцилату 21 г
Вазеліну 75 г

Мазь-балзам Бом-Бене
(*Unguentum-balsatum Boum-Bengue*)
Склад: Ментолу
Метилсаліцилату
Води дистильованої по 3 г
Воску жовтого 2 г
Ланоліну безводного 9 г

Мазь Бреславського
(*Unguentum Breslavsky*)
Склад: Анетезину
Стрептоциду по 4,8 г
Бензилпеніциліну 400 000 ОД
Вісмуту нітрату основного
Риб'ячого жиру по 8 г
Вазеліну 80 г

Мазь Вількінсона
(*Unguentum Wilkisoni*)
Склад: Дьогтю 15 г
Кальцію карбонату 10 г
Сірки 15 г
Мазі нафталанної
Мила зеленого по 30 г
Води дистильованої 4 г

Мазь Вількінсона — цинкова
(*Unguentum Wilkisoni cum Zinco*)
Склад № 1: Мазі Вількінсона 1 г
Мазі цинкової 20 г

Склад № 2: Мазі Вількінсона
Мазі цинкової по 50 г

Мазь Вільсона
(*Unguentum Wilsoni*)
Склад: Цинку окису 1 г
Жиру свинячого (з бензойною кислотою 1%) 6 г

Мазь Воля
(*Unguentum Woli*)
Склад: Ртуті амідохлориду
Ксероформу по 10 г
Вісмуту нітрату основного 15 г
Парафіну 125 г
Автолу 250 г

* Харківський інститут охорони праці.

** Санітарно-гігієнічний інститут ім. Ерімана.

*** Центральний орденом Леніна інститут переливання крові.

**** Якщо в аптекі жир свинячий відсутній, то замість нього можна використати емульсійну основу вода/вазелін, що має такий склад: вазеліну 60 ч., емульгатора Т-2 10 ч., води 30 ч.

Мазь Воячека (<i>Unguentum Wojatschec</i>)	Мазь калію йодид (<i>Unguentum Kalii iodidi</i>)
Склад: Пластиру свинцевого простого 5 г Олії соняшникової (або бавовняної) 10 г Масла бергамотового (або м'ятного, евкаліптового) 3 краплі	Склад: Калію йодиду 50 ч. Натрію тіосульфату 1 ч. Води дистильованої 44 ч. Ланоліну безводного 135 ч. Жиру свинячого 270 ч.
Мазь Гебри. Мазь діахільна (<i>Unguentum Hebrae. Unguentum Diachylon</i>)	Мазь Ковтуновича (<i>Unguentum Kovtunovitschi</i>)
Склад: Пластиру свинцевого 1 ч. Вазеліну 1 ч.	Склад: Каніфолі 10 г Йодоформу 5 г Олії соняшникової до 100 г
Мазь Гордеєва (<i>Unguentum Gordejevi</i>)	Мазь Конькова (<i>Unguentum Concovi</i>)
Склад: Цинкофену 10 г Цинку окису 5 г Мазі нафталанної 20 г Настойки валеріані 5 г Настойки конвалії 5 г Вазеліну 10 г	Склад: Етакридину 0,3 г Жиру риб'ячого вітамінізованого 35 г Меду бджолиного 65 г Води кип'ячої 1,5 г
Мазь Дар'є (<i>Unguentum Daria</i>)	Мазь Конькова з дьогтем (<i>Unguentum Concovi cum Pice liguida Betula</i>)
Склад: Руті окису жовтої 1 г Резорцину Кислоти саліцилової по 0,3 г Жиру свинячого Ланоліну Вазеліну по 10 г	Склад: Етакридину 0,3 г Жиру риб'ячого вітамінізованого 33,5 г Меду бджолиного 62 г Дьогтю березового 3 г Води кип'ячої 1,2 г
Мазь декамінова 0,5% (1%) (<i>Unguentum Decamini 0,5% (1%)</i>)	Мазь Креде (<i>Unguentum Crede</i>)
Склад: Декаміну 0,5 г (1 г) Емульгатора Т-2 20 г (20 г) Ланоліну безводного 5 г (5 г) Натрію тетраборату 0,5 г (1 г) Гліцерину 0,5 г (1 г) Твіну 80 0,3 г (0,5 г) Води дистильованої до 100 г (до 100 г)	Склад: Коларголу 3 г Води дистильованої 1 г Ланоліну (або воску жовтого) 2 г Жиру свинячого 15 г
Мазь Д'якова (<i>Unguentum Diacovi</i>)	Мазь Лістера (<i>Unguentum Listeri</i>)
Склад: Сірки 125 г Крохмалю пшеничного Мила медичного по 50 г Води дистильованої 350 г	Склад: Кислоти борної Воску білого по 1 г Олії мигдалевої Парафіну по 2 г
Мазь іхтиолова складна за Үнна (<i>Unguentum Ichthyoli compositum Unna</i>)	Мазь Лукомського (<i>Unguentum Lucomsky</i>)
Склад: Іхтиолу 5 г Кислоти саліцилової 1 г Ланоліну Жиру свинячого (або емульсійної основи) по 22 г	Склад: Натрію фториду 1 г Бальзаму перуанського 10 г Вазеліну 100 г
Мазь йодна (<i>Unguentum Iodi</i>)	Мазь Луїжнова (<i>Unguentum Listeri</i>)
Склад: Йоду кристалічного 1 ч. Калію йодиду 3 ч. Води дистильованої 2,5 ч. Жиру свинячого (або основи емульсійної) 44 ч.	Склад: Аnestезину Кальцію клюконату по 10 г Магнію окису 20 г Вугля активованого 50 г Ланоліну безводного 350 г
Мазь Золотарівської (<i>Unguentum Zolotariovae</i>)	Мазь Луніна (<i>Unguentum Lunini</i>)
Склад: Бензилпеніциліну 300 000 ОД Левоміцетину 5 г Емульсії кортизону 2,5 г Цитралю 0,01 г Тіамін-броміду 0,05 г Рибофлавіну Піридоксину гідрохлориду по 0,01 г Ланоліну Вазеліну по 50 г	Склад: Кислоти борної 10 г Цинку окису Тальку по 20 г Ментолу 1,5 г Вазеліну 150 г
	Мазь Любнева (<i>Unguentum Lubnevi</i>)
	Склад: Розчину формальдегіду 6 г Цинку окису 5 г Гліцерину Тальку по 10 г
	Мазь Мечникова (<i>Unguentum Metschnicovi</i>)
	Склад: Руті монохлориду 10 г Ланоліну 20 г

Мазь Мікулича
(*Unguentum Miculitschi*)

Склад: Срібла нітрату 1 г
Бальзаму перуанського 10 г
Вазеліну до 100 г

Мазь Монкевича
(*Unguentum Monkewitschi*)

Склад: Жиру свинячого 100 г
Меду бджолиного 50 г
Листя кактуса різаного 50 г
Олії прованської
Спирту етилового по 30 г
Кислоти азотної концентрованої 3 г

Мазь «Риноль»

(*Unguentum „Rinoli“*)

Склад: Аnestезину 0,5 г
Розчину адrenalіну
гідрохлориду (1:1000) 1 г
Ментолу 0,3 г
Олії евкаліптової 5 крапель
Кислоти борної 1 г
Ланоліну безводного
Вазеліну по 10 г

Мазь нафталанна

(*Unguentum Naphthalani*)

Склад: Нафти нафталанової рафінованої 70 г

Парафіну 18 г

Петролатуму 12 г

Мазь «Офтальмол»

(*Unguentum „Ophthalmolum“*)

Склад: Міді цитрату 5 г
Ланоліну безводного 6 г

Вазеліну 89 г

Мазь охолодна за Унна

(*Unguentum refrigerans Unna*)

Склад: Мазі воскової 12 ч.
Ланоліну 1 ч.

Води трояндової 4 ч.

Мазь парафінова

(*Unguentum Paraffini*)

Склад: Парафіну 10 г

Масла вазелінового 40 г

Мазь Преображенського Б. С., мазь «Сунореф»

(*Unguentum Preobraschensky, Unguentum „Sunoref“*)

Склад: Стрептоциду

Сульфадимезину

Норсульфазолу по 5 г

Камфори 0,3 г

Ефедрину гідрохлориду 1 г

Олії евкаліптової 20 крапель

Емульсійної основи

вода/вазелін 100 г

Мазь Рибакова Н. Ф., мазь солідолова
«СТ», «Емульсол»

(*Unguentum Ribacovi, Unguentum Solidoli*)

Склад: Солідолу 75,3 г
Вазеліну борного 24 г

Ментолу 0,5 г

Мазь Селісського А. Б., мазь автолова

(*Unguentum Selissky, Unguentum Autoli*)

Склад: Цинку окису 3 г
Стеарину 12 г
Автолу (або машинного масла)
85 г

Мазь Симановського

(*Unguentum Simanovsky*)

Склад: Кокайну гідрохлориду 0,1 г
Ментолу 0,2 г
Цинку окису 1,2 г
Ланоліну 20 г
Вазеліну 30 г

Мазь тігрова

(*Unguentum tigreum*)

Склад: Олії евкаліптової 10 г
Олії гвоздичної 1 г
Камфори 10 г
Ментолу 18 г
Парафіну
Вазеліну по 30,5 г

Мазь «Тіолана»

(*Unguentum „Thiolani“*)

Склад: Сірки 4 г
Дьогтю 5,7 г
Натрію тетраборату 1,6 г
Мила зеленого 4 г
Цинку окису 9,8 г
Черезину 16 г
Олії льняної 26,1 г
Парафіну 23 г
Нафталану 24 г
Вазеліну 187 г

Мазь «Ундецин»

(*Unguentum „Undecinum“*)

Склад: Кислоти ундециленової
Міді ундециленової по 8 г
Пара-хлор-фенілового ефіру глі-
церину 4 г
Емульгатора № 1 * 15 г
Метилцелюлози 1 г
Гліцерину 3 г
Води дистильованої 61 г

Мазь Філімонова

(*Unguentum Filimonovi*)

Склад: Руті монохлориду 2 г
Вісмуту нітрату основного 4 г
Камфори
Стрептоциду по 0,1 г
Вазеліну 20 г

* Суміш гідрованих спиртів кашалотового жиру і натрієвої солі сульфокислот цих же спиртів.

цієї вимоги може виникнути плязмоліз або гемоліз.

Очі краплі та примочки за осмотичним тиском також повинні бути рівні осмотичному тиску слізової рідини.

В додатку до Державної фармакопеї СРСР X видання вміщена таблиця ізотонічних еквівалентів за натрію хлоридом для ряду фармацевтичних препаратів. Такі таблиці наведені і в підручниках з техно-

ПРО ВІЗНАЧЕННЯ ІЗОТОНІЧНИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ ЗА НАТРІЮ ХЛОРИДОМ

В останні роки все частіше в медичній практиці вживаються розчини багатьох лікарських засобів для внутрішньовенного і внутрішньоартеріального введення. Такі розчини повинні бути ізотонічними, тобто осмотичний тиск їх повинен відповідати тиску кров'яної плазми. При недодержанні

логії ліків та в Енциклопедичному словнику аптечного працівника (2, 3). Проте в них відсутні ізотонічні еквіваленти для деяких нових фармацевтичних препаратів, що викликає певні труднощі в практичних працівників при виготовленні розчинів для парентерального введення.

В попередньому повідомленні (1) нами наведена кількість натрію хлориду та натрію сульфату, яка потрібна для одержання ізотонічних розчинів деяких фармацевтичних препаратів. При цьому ми використали ізотонічні еквіваленти, наведені в Державній фармакопеї СРСР X видання. В цьому повідомленні наведені ізотонічні еквіваленти за натрію хлоридом для цілого ряду нових препаратів, які відсутні в літературі.

Розрахунок проводили на основі закону Вант-Гоффа. Залежність між осмотичним тиском, температурою та концентрацією в розведених розчинах неелектролітів виражається рівнянням Клапейрона

$$C = \frac{P}{R \cdot T}, \text{де}$$

C — концентрація в г-молях/л,
 P — осмотичний тиск плазми крові, рівний 7,4 at,
 T — абсолютноа температура тіла (310°),
 R — газова постійна, яка дорівнює 0,082 at.-л.

Якщо підставити числові значення у вищенаведену формулу, то $C=0,29$ г-моль. Отже, щоб приготувати літр ізотонічного розчину будь-якого неелектроліта, слід взяти 0,29 г-молів цієї речовини.

Як відомо, осмотичний тиск електролітів залежить не лише від концентрації, але і від ступеня дисоціації. Зі збільшенням останньої збільшується і осмотичний тиск. Тоді рівняння Клапейрона приймає дещо інший вигляд

$$C = \frac{P}{R \cdot T \cdot i}, \text{де}$$

i — множник, який показує у скільки разів збільшується число елементарних частинок за рахунок електролітичної дисоціації і називається ізотонічним коефіцієнтом. Цей коефіцієнт залежить від ступеня і характеристики електролітичної дисоціації і дорівнює

$$i = 1 + \alpha(n - 1), \text{де}$$

α — ступінь електролітичної дисоціації,
 n — число елементарних частинок, що утворилися з однієї молекули при її дисоціації.

Для розрахунків використовують середні значення ступеня дисоціації, а саме: для бінарних однозарядних електролітів $\alpha=0,86$, для бінарних двозарядних електролітів $\alpha=0,50$, для тринарних електролітів $\alpha=0,75$.

Якщо в рівняння Клапейрона підставимо числові значення, то одержимо

$$C = \frac{0,29 \cdot M}{1 + \alpha(n - 1)}$$

Кількість речовин (m) з молекулярною вагою M , необхідна для одержання будь-якого заданого об'єму ізотонічного розчину, буде рівна

$$m = \frac{0,29 \cdot M \cdot V}{i \cdot 1000}$$

Наводимо приклад розрахунку ізотонічного еквіваленту етилморфіну гідрохлориду за натрію хлоридом

$$m = \frac{0,29 \cdot 385,89 \cdot 1000}{1,86 \cdot 1000} = 60,2g$$

$i=1,86$, оскільки етилморфіну гідрохлорид є бінарним однозарядним електролітом ($i=1+0,86 (2-1)=1,86$). Така кількість етилморфіну гідрохлориду відповідає осмотичному тиску 9 г натрію хлориду, а одному грамові етилморфіну гідрохлориду відповідатиме 9 : 60,2 = 0,149 г натрію хлориду.

Значення ізотонічних еквівалентів для фармацевтичних препаратів, розчини яких часто зустрічаються в рецептурі аптек, наведені в таблиці.

Ізотонічні еквіваленти за натрію хлоридом

Назва препарату	Еквівалент
Адреналіну гідротартрат	0,17
Акрихін	0,11
Амізил	0,15
Амінокапронова кислота	0,26
Бемегрид	0,20
Глютамінова кислота	0,39
Ганглерон	0,15
Гексенал	0,21
Дипразин	0,18
Дитилін	0,11
Імізин	0,18
Іоніазид	0,42
Ксикайн	0,21
Коразол	0,42
Карбохолін	0,32
Кардіотраст	0,11
Норадреналіну гідротартрат	0,17
Норсульфазол натрію	0,15
Платифіліну гідротартрат	0,12
Пропазин	0,18
Прозерин	0,17
Піридоксин	0,28
Сульфацил натрію	0,23
Оксцилін	0,22
Тіофосфамід	0,16
Тифен	0,16
Трифтазин	0,16
Тримекайн	0,20
Хінозол	0,15
Хініну гідрохлорид	0,15

ЛІТЕРАТУРА

- Бушкова М. М., Ковал'чук Т. В., Шах Ц. І., Фармацевтичний журнал, 1970, № 4, 81.—2. Енциклопедический словарь аптечного работника, М., 1960.—3. Муратов И. А., Учебник по технология лекарственных форм и галеновых препаратов, М., 1961.

М. М. БУШКОВА, Т. В. КОВАЛЬЧУК,
 Ц. І. ШАХ,
 Київський науково-дослідний інститут
 фармакології і токсикології

ХРОНІКА ТА ІНФОРМАЦІЯ

УДК 615.1(061)



ДО П'ЯТДЕСЯТИРІЧЧЯ З ДНЯ ЗАСНУВАННЯ ХАРКІВСЬКОГО НАУКОВО-ДОСЛІДНОГО ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНСТИТУТУ

2 квітня 1920 року на основі Наказу за № 39 по Народному Комісаріату охорони здоров'я України* в м. Харкові було створено Експериментальний хіміко-фармацевтичний інститут Наркомздоров'я УРСР — перший в СРСР інститут, покликаний розробляти наукові основи організації вітчизняної хіміко-фармацевтичної промисловості, відсутньої в царській Росії.

Перше десятиріччя основним напрямком діяльності інституту були роботи по контролю якості медикаментів, боротьба з фальсифікацією препаратів, що завозилися з інших країн, створенню широкої мережі контрольно-аналітичних лабораторій на території України.

З 1930 року інститут стає Всеукраїнським експериментальним фармацевтичним інститутом і починає розвивати роботи також в галузі створення нових лікарських засобів синтетичного і рослинного походження.

В роки Великої Вітчизняної війни інститут, перебуваючи в м. Фрунзе (1942—1943 рр.), спрямовує свою роботу на подання допомоги у боротьбі з фашистською Німеччиною, розробляючи технологію одержання нових препаратів серцево-судинної, антибактеріальної та кровотамувальної дії (стептозин, строфантин, гідропірит та ін.). Повернувшись в листопаді 1943 р. до Харкова, інститут безпосередньо бере участь у відбудові зруйнованої під час війни хіміко-фармацевтичної промисловості України, особливо допомагаючи харківським заводам «Червона зірка», «Здоров'я трудящим», кіївському заводу ім. Ломоносова (створення технології виробництва стрептоциду з нового виду сировини, удосконалення технології одержання амідопірину, медичної глюкози та ін.).

З 1946 року інститут переіменовують у Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут і він стає установою союзного значення. У 1964 році на інститут

покладають функції головного галузевого науково-дослідного інституту в Союзі в галузі вишукування і розробки технології виробництва фітохімічних препаратів, нових лікарських форм і готових лікарських засобів. Інститут керує 28 хіміко-фармацевтичними заводами країни і має у своїй структурі дослідний завод, створений в 1939 році.

У ці роки закладено нову базу для дальнього розвитку інституту, перетворення його в сучасну науково-дослідну установу.

У листопаді 1970 року завершено будівництво першої черги комплексу будов інституту і, таким чином, свое 50-річчя він відзначає в нових корпусах, добре обладнаних і оснащених усім необхідним для наукових досліджень. У результаті здійснення будівництва виробничі площа інституту зросли більш як у 5 разів, а чисельність персоналу — більш ніж в 1,5 раза.

Основними досягненнями ХНДХФІ є:

а) розробка і впровадження у виробництво більше 60 медичних препаратів серцево-судинної, спазмолітичної, гіпотензивної, капіляроэміюючої, противіразкової, живочгінної дії та ін. (строфантин, корглікон, раунатин, вікалін, плантаглюцид, ерніт, авісан та ін.);

б) розробка і впровадження у виробництво нових лікарських форм і допоміжних матеріалів для них, у тому числі: препарати в аерозольних упаковках, кровотамувальні, засоби, що розсмоктуються в організмі, таблетки пролонгованої дії з лаковим покриттям та ін.;

в) розробка і впровадження нових апаратів і технологічних схем і удосконалення технології виробництва багатотоннажних препаратів (барботажні конденсатори, сушилки в псевдоізрідженному шарі, апаратура для виробництва ін'екційних розчинів, одержання опійних алкалоїдів, таніну, адонізиду, фламіну та ін.);

г) розробка і впровадження нових методів аналізу лікарських препаратів, що сприяло підвищенню якості препаратів і введення у Державну фармакопею СРСР і ТУ більш точних і швидких методів інструментального аналізу;

* Документ знаходиться на зберіганні в Центральному міському архіві Жовтневої революції, м. Харків, о. 1, од. зб. 1, л. 1—2.

д) розробка фундаментальних питань теорії і практики адсорбційної технології виділення лікарських речовин рослинного походження, твердофазного проведення органічних реакцій, титрування в неводних розчинниках, механізму окислювальних процесів тощо.

Перейшовши у відання союзного міністерства, інститут продовжує чинити великий вплив на впровадження нової техніки і підвищення технічного рівня хіміко-фармацевтичних підприємств, розташованих на території УРСР, як безпосередньо прикріплених до інституту, так і інших відомств.

На харківських заводах «Здоров'я трудающим», «Червона зірка», київському заводі ім. Ломоносова, дарницькому, львівському, одеському заводах впроваджені розроблені інститутом:

— нові лікарські препарати: раунатин, даукарин, авісац, плантаглюцид, келін, кордигіт, анетин, нітазол, строфантин та ін.;

— нові способи виробництва і нова апаратура: норсульфазолу, фталазолу, мазей — ундецину, цинкунданду; плівкові і відценетровані випарники, високоефективні конденсатори, фільтраційні установки та ін.

У восьмій п'ятирічці (1966—1970 рр.) ХНДХФІ створив 37 нових препаратів і одержав дозвіл на застосування їх в медицині.

Впроваджено у виробництво 24 нові препарати, розроблено і впроваджено в практику 250 технічних умов і фармакопейних

статей, спрямованих на підвищення якості медичної продукції. Впроваджено у виробництво 74 розроблені в інституті регламенти виробничих методів і нових видів обладнання.

Обліковий річний економічний ефект від робіт, впроваджених в 1969—1970 роках, становить близько 4 млн. крб.

Препарати, розроблені інститутом, неодноразово експонувалися на союзних і міжнародних виставках та ярмарках і нагороджувались дипломами і медалями.

Співпрацівниками інституту захищено більш як 60 кандидатських і 8 докторських дисертацій. Нині в ХНДХФІ і на його дослідному заводі працюють понад 750 чоловік, в тому числі ряд відомих спеціалістів.

Співпрацівниками інституту опубліковано 1600 наукових робіт і одержано більше 100 авторських свідоцтв на винаходи.

Інститут систематично організовує і проводить всесоюзні наради і конференції з координації науково-дослідних робіт, обміну передовим досвідом хіміко-фармацевтичних підприємств, науково-технічні конференції з різних питань, організовує курси і семінари по підвищенню ділової кваліфікації працівників промисловості, систематично видає інформаційні матеріали техніко-економічного профілю.

Н. П. ДЗЮБА, О. П. ПРОКОПЕНКО,
К. Х. КУЛЕШ

ВСЕСОЮЗНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МЕДИЧНИХ АЕРОЗОЛЕЙ

У рішеннях ХХІV з'їзду Комуністичної партії Радянського Союзу по п'ятирічному плану розвитку народного господарства СРСР на 1971—1975 рр. передбачено збільшити випуск продукції медичної промисловості і виробництво медикаментів в необхідному асортименті, в тому числі готових лікарських форм.

Одною з таких лікарських форм є аерозольні препарати, яким в останні роки надають великого значення. У Радянському Союзі значно поширилися дослідження в галузі винаходу і клінічного вивчення медичних аерозолей.

Саме з цих питань у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті з 23 по 26 березня 1971 року і проходила Всесоюзна наукова конференція.

Медична громадськість Радянського Союзу виявила великий інтерес до проблем створення медичних аерозолей. У роботі конференції взяли участь представники провідних наукових центрів і клінік країни — Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту, Всесоюзного і Ленінградського науково-дослідних інститутів антибіотиків (ВНДІА), Всесоюзного науково-дослідного інституту дезинфекції і стерилізації (ВНДІДС), Центрального шкірно-венерологічного інституту, всесоюзних науково-дослідних інститутів гігієни і пульмонології, Центрального інституту травматології і ортопедії,

Проктологічного центра, Українського інституту удосконалення лікарів, багатьох клінік і хіміко-фармацевтичних закладів. Усього в роботі конференції взяло участь понад 200 чоловік, серед яких було 20 докторів і 50 кандидатів наук.

На конференції заслухали 42 доповіді, присвячені різним аспектам розробки, вивчення і виробництва лікарських речовин в аерозольних балонах.

Робота конференції йшла по двох основних напрямках: технологічному і експериментально-клінічному.

Заслухані доповіді та їх обговорення показали, що в основному робота по створенню вітчизняних препаратів в аерозольних балонах сконцентрована в спеціалізованих аерозольних лабораторіях у Москві і Харкові, а також у Ленінградському науково-дослідному інституті антибіотіків і Всесоюзному науково-дослідному інституті дезинфекції і стерилізації. У цих лабораторіях розробляють рецептуру аерозолей та їх конструкцію. Зокрема, вже розроблено ряд аерозольних препаратів, з яких 12 знаходяться на клінічних випробуваннях. Це препарати для лікування опіків, бронхіальної астми, анестезуючі засоби тощо. Аерозольні препарати «Інгаліпт» і «Каметон», запропоновані в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті, дозволені до медичного вживання і випускаються дослідним заводом ХНДХФІ. На деяких заводах організовано-

виробництво скляних балонів і клапанно-розпилювальних систем для аерозолей.

Наши науковці одержали певні результати в розв'язанні питань покриття скляних балонів захисними полімерними плівками і розробили конструкцію механізму для здійснення цього процесу.

Аерозоль складається з спеціального балона, клапаної і розпилювальної систем, і лікарського препарату, який під силуою пропеленту виштовхується з балона у вигляді туману, піни, супензії. Одним з основних компонентів для аерозольних упаковок є пропелент — евакуючий газ, який створює тиск всередині балона. На потенціальній енергії пропеленту засновано принцип витіснення вмісту з упаковки диспергування активної речовини в аерозоль.

В доповідях, представлених ХНДХФІ, було відмічено, що вітчизняні пропеленти фреони 11, 12 та суміш фреонів 11 і 12, 114 і С-318 за основними параметрами не поступаються зарубіжним, а по таких показниках, як вміст вологи і кислотність, навіть кращі.

Значну увагу на конференції було приділено питанням захисту металевих балонів від корозії, стабільноті лікарських препаратів в металевих балонах, дослідженю необхідних марок пластмас, гум і допоміжних матеріалів (доповіді, представлені ХНДХФІ). Ряд цікавих повідомень, представлених Харківським заводом пластмас і стоматоматеріалів, було присвячено розробці конструкцій клапанно-розділювальних систем. Цим заводом вже освоєно виробництво комплектуючих деталей, клапанів і різних насадок для зручності введення лікарських аерозолей, а також розроблено конструкції дозуючих клапанів.

В доповідях від ХНДХФІ і ВНДІА було детально висвітлено питання технології виготовлення аерозольних препаратів у вигляді пін, супензій, емульсій, солюбілізатів, плівкоутворюючих форм і методи їх аналізу.

Обговорення доповідей з технології аерозолей показало, що до цього часу нерозв'язаними лишаються питання:

- створення аерозольних балонів з хімічно стійких марок скла,
- створення деталей аерозольних упаковок і матеріалів для них, стійких до радиаційної стерилізації,
- розробка методів забезпечення стерильності аерозольних упаковок,
- розробка способів покриття балонів захисними плівками,
- створення необхідних потужностей для розвитку виробництва аерозольних препаратів.

— усунення підприємств сучасним обладнанням тощо.

Недостатньо проводиться робота по ознайомленню лікарів і населення з перевагами застосування у ряді випадків аерозольних лікарських форм, тобто по створенню реклами для їх широкого вживання.

На конференції були представлена результати клінічного вивчення ряду високо-ефективних аерозолей для лікування опіків, інфікованих ран, бронхіальної астми, катаральних і гнійних захворювань дихальних шляхів, в стоматології, отолярингології, дерматології, гінекології, проктології і анестезіології. З великим інтересом були заслухані повідомлення, зроблені доповідачами з Всесоюзного опікового центра, інституту хірургії ім. Вишневського, стоматологічної клініки Українського інституту удосконалення лікарів, із Всесоюзного інституту пульмонології, з гінекологічної клініки Харківського медичного інституту, з Центрального шкіро-венерологічного інституту та ін.

Конференція прийняла рішення — вважати першочерговим завданням створення нових оригінальних медичних аерозолей для лікування опіків, ран, інфекційних хвороб і насамперед грипу та гострих респіраторних захворювань, а також для вживання в акушерсько-гінекологічній практиці, дерматології, стоматології, офтальмології, проктології.

В галузі технології виробництва аерозольних препаратів конференція запропонувала розширити дослідження: полімерних матеріалів, в тому числі пластмас і гум, на придатність їх для виготовлення нових систем клапанів і розпилувачів; протикорозійних лакових покрив для металевих балонів і пластизолей для покриття скляних балонів; по створенню необхідного асортименту допоміжних речовин (ПАР, солюбілізаторів, стабілізаторів, консервантів, ароматизаторів тощо); по розробці способів стерилізації аерозольних препаратів і методів їх аналізу.

Перед медичною промисловістю нашої країни стоїть велике і відповідальне завдання — максимально задовільнити потреби населення в ефективних аерозольних медикаментах високої якості.

Учасники конференції висловили впевненість, що науковці і працівники медичної промисловості докладуть зусилля до того, щоб гідно виконати завдання, поставлені ХХIV з'їздом КПРС перед радянською охороною здоров'я і медичною промисловістю.

Г. С. БАШУРА,
Г. К. ШУРАЄВА

РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНИХ У ЖУРНАЛІ

УДК 614.27

Об экономическом значении внешнего оптового оборота аптечной системы. Горбатова Б. М., Григоренко Ф. И. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 6—10.

При исследовании издержек обращения установлено, что внешний оптовый оборот аптечных складов обусловил в 1965—1969 гг. от 15,0 до 41,5% вариации уровня издержек обращения аптечных управлений облздравотделов Украинской ССР, корреляционное отношение было в пределах от 0,39 до 0,64 (теснота связи умеренная — заметная); бюджетные ассигнования на содержание аптек больниц служат существенным дополнительным источником финансирования аптечной системы и являются препятствием для внедрения экономических методов хозяйствования. На основании этого предлагается организовать снабжение лекарственными средствами лечебных учреждений непосредственно из хозрасчетных аптек, ликвидируя при этом аптеки больниц.

Табл. 3, библиогр. 8.

УДК 615.28.012]:535.243

Синтез и спектрофотометрическое исследование N-хиназолильных производных аминобензойной кислоты. Солонская Н. Т., Близнюков В. И. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 21—25.

Синтезированы и охарактеризованы N-(4-хиназолил)-o-, N-(4-хиназолил)-n- и N-(4-хиназолил)-m-аминобензойные кислоты, не описанные в литературе.

Проведено исследование УФ-спектров поглощения синтезированных веществ в различных растворителях, в кислых и щелочных растворах. Показано, что электронные спектры обусловлены $\pi \rightarrow \pi^*$ -электронными переходами в бензольном кольце аминокислотной части и в бензольном кольце хиназолина. Электронные переходы отвечают полосам переноса заряда с участием n и π -электронов функциональных групп, как и ди- и тризамещенных бензола, $>\text{NH}$ -группа участвует в сопряжении раздельно с хиназолиновым кольцом и бензольным кольцом, содержащим карбоксильную группу.

o- и n-Хиназолильные производные аминобензойных кислот проявляют донорно-акцепторные свойства. Не показывает этих свойств N-(хиназолил)-m-аминобензойная кислота.

N-(4-хиназолил)-o- и N-(4-хиназолил)-n-аминобензойные кислоты не образуют соли по $>\text{NH}$ -группе в сильных минеральных кислотах вследствие n \rightarrow π -переходов от $>\text{NH}$ -группы по направлению к карбоксильной группе и кольцевому азоту.

Рис. 3, табл. 1, библиогр. 5.

УДК 615.212.071:535.65

Фотоэлектроколориметрическое определение антипирина. Свичук В. С. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 26—29.

Для количественного определения антипирина предложен фотоэлектроколориметрический метод, основанный на реакции взаимодействия этого препарата с раствором нитрата окисного железа в 1% растворе азотной кислоты. Этот метод пригоден для определения антипирина в чистом виде и в смесях с анальгином, атофаном, ацетилсалциловой кислотой, бромизолом, глюкозой, дигидролом, димедролом, камфорой однобромистой, кодеином, фосфатом, кодеином, кофеин-бензоатом натрия, магния окисью, норсульфазолом, папаверином хлористым, пластифициллина гидратартратом, промедолом, сульфадимезином, стрептоцидом белым, теофиллином, тибоном, фенакетином, фенобарбиталом, хинина сульфатом, этазолом и эфедрином без предварительного разделения смесей на их компоненты.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 5.

УДК 615.217.4+615.214.22]:071:535.65

Фотоколориметрическое определение оксилидина и кватерона. Шумило Т. В. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 29—31.

Разработан фотоколориметрический метод количественного определения оксилидина и кватерона, который базируется на основе гидроксановой реакции.

Этот метод имеет преимущества перед методами количественного определения оксилидина и кватерона, предложенными Государственной фармакопеей ССР X издания, по точности и быстроте определения.

Табл. 2, библиогр. 4.

УДК 615.453.6:615.356]:615.011

Изучение стойкости глазных капель с рибофлавином и аскорбиновой кислотой. Парновский Б. Л., Гладышевская Л. И., Кривцов Ю. Б. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 32—34.

Изучена химическая стойкость и возможность загрязнения микроорганизмами глазных капель с 0,01—0,02% раствором рибофлавина и 0,5—2% раствором аскорбиновой кислоты при различных условиях хранения.

Капли такого состава можно изготавливать в виде внутриаптечных заготовок и хранить в холодильнике до 7 суток.

Табл. 1, библиогр. 6.

УДК 615.33.071:535.243

Устойчивость растворов метициллина в зависимости от pH среды и температуры. Новиков А. М., Пиняжко Р. М. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 34—37.

Изучена устойчивость растворов метициллина в широких интервалах pH среды и влияние температурных условий хранения. Кроме того, изучено влияние цитратного, фосфатного и гликоколового буферных растворов на устойчивость препарата.

Количественное содержание метициллина в исследуемых растворах определяли спек-

трофотометрическим методом. На основании полученных данных была изучена кинетика распада растворов метициллина в водных и буферных растворах, а также в присутствии амидопирина при температуре 10°, 20°, 37°. Максимальная устойчивость растворов метициллина в этих условиях хранения находится в интервале pH от 6 до 8.

Рис. 1, табл. 4, библиогр. 4.

УДК 615.213+615.214.24+615.225.2]:543.46

Интерферометрическое определение гексамицина, барбамила и теобромина в препарате и лекарственных формах, Лобанов В. И., Горбунова Л. П. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 38—41.

Разработана методика интерферометрического определения гексамицина, барбамила и теобромина. Построены калибровочные графики. Работа проводилась на интерферометре ИТР-2. В качестве растворителей брались для гексамицина 80% уксусная кислота, для барбамила, теобромина — 0,5 н. раствор едкого натра. Относительная ошибка определения в первом случае составляет $\pm 0,66\%$, во втором — $\pm 0,52\%$, в третьем — $\pm 0,31\%$. Для определения гексамицина применяли кювету № 4 с толщиной рабочего слоя 40 мм, а для определения барбамила и теобромина кювету № 3 с толщиной рабочего слоя 20 мм.

Проведено сравнительное исследование определений перечисленных выше препаратов интерферометрическим методом и методами, рекомендуемыми Государственной фармакопеей СССР X издания. Показаны преимущества интерферометрического метода, как более простого и быстрого.

Разработана методика интерферометрического определения гексамицина в таблетках. Для этого таблетка растворялась в определенном объеме 80% уксусной кислоты. Раствор путем центрифугирования в течение 10 мин. при 6000 оборотов в минуту освобождалась от балластных веществ и интерферометрировалась.

Разработана методика комбинированного определения барбамила и теобромина в смеси путем применения интерферометрии в сочетании с объемным методом.

Рис. 3, табл. 5, библиогр. 9.

УДК 615.22.071:543.544

Количественное определение дигитоксина с ксантигидроловым реагентом после хроматографирования на бумаге. Дзюба Н. П., Воробьев Н. Е., Соколова А. И. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 42—45.

Исследована зависимость оптической плотности окрашенных растворов, образующихся в результате взаимодействия дигитоксина с ксантигидроловым реагентом, от концентрации ксантигидрола и минеральных кислот в реакционной среде, от температуры и времени контакта дигитоксина с ксантигидроловым реагентом. На основании проведенных исследований разработан метод количественного определения дигитоксина в промышленных образцах. Метод основан на бумажно-хроматографическом разделении дигитоксина в системе растворителей

метилэтилкетон-ксилол (1:1), насыщенной формамидом, с последующим определением дигитоксина в пятнах хроматограмм с ксантигидроловым реагентом. Точность метода $\pm 1,6\%$.

Рис. 4, табл. 2, библиогр. 16.

УДК 615.28.07:543.544

Тонкослойная хроматография в анализе фармацевтических препаратов фенольного характера, Книжник А. З., Колочевская М. Н. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 46—49.

Изучена возможность применения хроматографии в тонких закрепленных слоях отечественного силикагеля марки КСК и в незакрепленных слоях оксида алюминия для анализа фармацевтических препаратов фенольного характера. Установлены условия хроматографирования 23 фармацевтических препаратов, вычислены значения величин Rf для них. Подобраны оптимальные системы растворителей и специфические реакции обнаружения исследуемых веществ на хроматограммах.

Табл. 3, библиогр. 10.

УДК 547.814.5:54.06

О возможности применения метода хроматографии в тонком слое для обнаружения фосфамида в трупном материале. Сыдымянов Б. Б. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 50—52.

Разработан метод хроматографии в тонком слое для определения фосфамида в трупном материале. Метод основан на разделении фосфорорганических инсектицидов в тонком слое силикагеля.

В результате изучения 160 хроматограмм установлено, что фосфамид на хроматограммах располагался ближе к линии фронта растворителя в виде желтых пятен, а его метаболит P = o аналог — в виде красных пятен. Величина Rf для фосфамида колебалась в пределах 0,7—0,85, а его метаболита P = o аналога — в пределах 0,3—0,45. Кроме этого, указанным методом параллельно проводилось определение других фосфорорганических инсектицидов, в частности карбофоса, метилмеркаптофоса и хлорофоса. При этом ни один из них на хроматограмме не проявлялся.

Хроматография в тонком слое является надежным, быстрым и специфическим методом определения фосфамида в трупном материале, поскольку выбранные условия экстракции и хроматографирования (подвижный растворитель и проявитель) дают возможность обнаруживать этот препарат в исследуемом материале при наличии других фосфорорганических инсектицидов, и может быть рекомендован для использования в судебно-медицинской практике.

Библиогр. 9.

УДК 615.28.071

Анализ некоторых химико-фармацевтических серосодержащих препаратов методом сжигания в кислороде. Кофман М. Д., Арамасцев А. П. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 52—56.

Проведено определение методом сжигания в кислороде серосодержащих фарма-

цевтических препаратов и их лекарственных форм (тетурам, спиронолактон, фуроцемид, метионин).

Показана целесообразность использования стандартных образцов в анализе фармацевтических препаратов методом сжигания в кислороде, а также надежность замены платины металлом ГОСТ 8803—58 в препарате для сжигания.

Табл. 3, библиогр. 10.

УДК 615.32.071:543.544

Флавоноиды лоха узколистного. Николаева А. Г., Кривенчук П. Е., Прокопенко А. П. «Фармацевтический журнал», № 3, 1971, стр. 56—60.

Изучен качественный флавоноидный состав лоха узколистного (*Eleagnus angustifolia* L.). Методом одномерной и двухмерной бумажной хроматографии установлено наличие от 4 (цветы) до 8 (листья, плоды) флавоноидов в различных частях лоха узколистного.

Из цветков лоха узколистного выделена кристаллическая сумма флавонгликозидов, состоящая из 3 веществ. Изучение продуктов кислотного гидролиза показало, что гликозиды изолированной суммы представлены двумя генными, один из которых идентифицирован с кемпферолом.

Табл. 2, библиогр. 17.

УДК 615.32.071:535.65

Количественное содержание некоторых действующих веществ в пустыряниках, прорастающих в Монголии. Чултемсурен М., Петренко В. В. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 60—64.

Разработан фотоколориметрический метод определения суммы алкалоидов и проведено определение количественного содержания флавоноидов, алкалоидов, гликозидов сердечной группы, дубильных веществ в надземной части пустырников сибирского, сизоватого, малого. При этом установлено, что сырье изучаемых видов пустырника, собранное в фазе цветения, довольно богато содержанием исследуемых групп соединений. На примере сырья пустырника малого изучено влияние различных географических и климатических условий на содержание флавоноидов, алкалондов, гликозидов, дубильных веществ.

Рис. 2, табл. 1, библиогр. 5.

УДК 615.32

Изучение холеретических свойств флавоноидных соединений из чистецов прямого и заброшенного. Пасечник И. Х., Зинченко Т. В., Гарбарац М. А., Городинская В. Я. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 64—69.

Изучено холеретическое действие флавоноидных соединений из чистецов прямого и заброшенного. Установлено, что введение суммы флавоноидов из чистецов заброшенного и прямого в двенадцатiperстную кишку стимулировало секреторную функцию у белых крыс.

Флавоноиды из чистца прямого увеличивали холатообразование и билирубиновыделение. Сумма флавоноидов чистца

прямого оказалась значительно менее токсичной, чем сумма флавоноидов чистца заброшенного.

Изученные флавоноиды могут быть отнесены к группе истинных желчегонных средств.

Табл. 2, библиогр. 14.

УДК 615.454.1:615.242.3.014.41

Изучение возможности взаимодействия сорбиновой кислоты с эмульгатором Т-2 и макромолекулами метилцеллюлозы, Коваленко Л. И., Иванова Л. А. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 69—72.

Изучена возможность консерванта для мазевых основ (сорбиновой кислоты в концентрации 0,2%) вступать во взаимодействие с эмульгатором Т-2 в эмульсионной основе и с макромолекулами метилцеллюлозы в гидрофильной основе.

С этой целью было поставлено на хранение три серии основ, консервированных сорбиновой кислотой. Параллельно в качестве контроля был поставлен вазелин, консервированный сорбиновой кислотой в той же концентрации, и водный раствор сорбиновой кислоты, т. е. сред, в которых исключено взаимодействие сорбиновой кислоты с изучаемыми веществами.

Количественное содержание сорбиновой кислоты определяли через определенные промежутки времени разработанным нами методом УФ-спектрофотометрии.

Установлено, что через три месяца хранения (время исследования) содержание сорбиновой кислоты как в опыте, так и в контроле составляло в зависимости от основы 60—80% от первоначального. Следовательно, реакция взаимодействия сорбиновой кислоты с эмульгатором Т-2 и макромолекулами метилцеллюлозы не происходило.

Рис. 2, библиогр. 3.

УДК 615.27

Разработка технологии микроклизм в реактальных пипетках. Приготовление реактальных пипеток и их исследование. Головкин В. А., Печерский П. П. «Фармацевтический журнал», 1971, № 3, стр. 72—74.

Разработана оптимальная конструкция реактальной пипетки. Приведены схема и размеры ее деталей. Пипетки готовятся методом экструзии из отечественного полиэтилена П2020Т (МРТУ 605-889-65) в разъемной пресс-форме конструкции авторов.

Пипетки состоят из гофрированной капсулы емкостью 2,4 мл, твердого наконечника длиной 5,5 см с тремя отверстиями, расположенными на конце. Заполнение пипеток лекарственной формой (растворы, эмульсии, суспензии, линименты) может проводиться шприцевым или вакуумным методами.

При сжатии капсулы содержимое пипетки поступает наружу через наконечник и его отверстия. Потери лекарственной формы по стенкам пипетки минимальные.

Ректальные пипетки предназначены для разового индивидуального пользования.

Рис. 2, библиогр. 20.

ОКСОЛІН—

НОВИЙ ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ

Тетраокситетрагідронафталіндигідрат, що входить до складу мазі «оксолін», має виражену дію на віруси грипу і герпесу простого.

Оксолін—оригінальний препарат, синтезований у Всесоюзному науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті імені С. Орджонікідзе.

Застосовується оксолін при ринітах вірусної етіології і для профілактики грипу.

Для лікування вірусного риніту слизову оболонку носа змазують оксоліновою маззю 2—3 рази на день протягом 3—4 днів.

З метою індивідуальної профілактики грипу застосовують мазь шляхом щоденного дворазового змазування слизової оболонки носа протягом 20—25 днів в період піднесення і максимального розвитку епідемічного спалаху грипу або при контакті з хворим на грип.

Препарат поступив в аптечну мережу республіки у вигляді 0,25 % мазі.

**ВІДДІЛ ІНФОРМАЦІЇ
ГОЛОВНОГО АПТЕЧНОГО УПРАВЛІННЯ
МОЗ УРСР**

74522