

ФАРМАЦЕВТИЧНЫЙ
ЖУРНАЛ

6
1973

ШЕВЧУК О. І.— головний редактор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

БУШКОВА М. М.,
ГУБСЬКИЙ І. М.,
ЗІНЧЕНКО Т. В.,
МАКСЮТИНА Н. П.,
ПЕТЮНІН П. О.,
РОДІОНОВ П. В. (заступник редактора),
ТКАЧУК В. А.,
ТУРКЕВИЧ М. М.,
ШУРАЄВА Т. К. (відповідальний секретар)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

БАРТОЛОМЄСВ Ю. В. (Запоріжжя),
ВАСИЛЬЄВА В. М. (Львів),
ГЕОРГІЄВСЬКИЙ В. П. (Харків),
ДЗЮБА Н. П. (Харків),
ІВАНИЦЬКА М. Ф. (Донецьк),
КАГАН Ф. Є. (Київ),
КОРЕЩУК К. Є. (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),
ТЕЛЛИ Н. Ф. (Київ),
ТРИНУС Ф. П. (Київ),
ЧЕРКЕС О. І. (Київ)



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УРСР
ЛИСТОПАД — ГРУДЕНЬ
РІК ВИДАННЯ — 28-Й
ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»
Київ — 1973

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 6

ЗМІСТ

ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

Аракельянц К. З. Про стан і перспективи розвитку фармацевтичних фабрик аптекоуправлінь Української РСР

Зозульов А. А. Про організацію роботи фармацевтичної фабрики

Торхова В. М. З досвіду роботи фармацевтичної фабрики по виготовленню лікарських форм за часто повторюваними прописами

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Крамаренко В. П. Вплив pH середовища та природи органічних розчинників на екстракцію деяких алкалоїдів органічними розчинниками

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Туркевич М. М., Баріляк С. М. Синтез похідних етилендіаміну з атомом азоту в тіазолідиновому циклі

Петюнін Г. П., Булгаков В. О. Аміди і гідразиди щавлевої кислоти. XXVI. Синтез і властивості N-R-оксамілантранілових кислот

Цуркан О. О., Цуркан Т. С. Синтез і дослідження деяких амінотіадазолів

Бобкова Л. Н., Казарінов М. О. Контроль якості готових лікарських форм, що містять кортикоステроїди, фізико-хімічними методами

Каган Ф. Е., Кириченко Л. О. Спектрофотометричний метод кількісного аналізу деяких лікарських сумішей з алкалоїдами пурину

Бернштейн В. М., Степанюк С. М. Екстракційно-фотометричне визначення ридинолу

Лайпанов А. Х., Лобанов В. І. Интерферометричне визначення ларусану, тибону й етоксиду в препаратах і лікарських формах

Компанцева Є. В., Беліков В. Г., Вергейчик Є. М. Кислотно-лужні властивості мерказолілу й оптимальні умови його спектрофотометричного аналізу

CONTENTS

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICS

Arakelians K. Z. Status and Outlooks of Development of Pharmaceutic Plants in Network of Regional Pharmacy Administration of the Ukrainian SSR.

Zozulyov A. A. On the Organization of Work in a Pharmaceutic Plant.

Torkhova V. M. From the Experience of Work of a Pharmaceutic Plant in Producing of Drug Forms by Frequently Repeated Prescriptions.

SURVEYS

Kramarenko V. P. Effect of the pH Medium and Nature of Organic Solvents on the Extraction of Some Alkaloids by Organic Solvents.

ORIGINAL PAPERS

Turkevich M. M., Baryliak S. M. Synthesis of Ethylenediamine Derivatives with Nitrogen Atom in the Thiazolidine Cycle.

Petunin G. P. and Bulgakov V. O. Amides and Hydrazides of Oxalic Acid. XXI. Synthesis and Properties of N-R-Oxamointhranilic Acids.

Tsurkan O. O. and Tsurkan T. S. Synthesis and Investigation of Some Aminothiadiazols.

Bobkova L. N. and Kazarionov N. A. Control of the Quality of Ready Drug Forms Containing Corticosteroids by Physico-Chemical Methods.

Kagan F. E. and Kirichenko L. O. Spectrophotometric Method of Quantitative Determination of Some Drug Mixtures with Purin Alkaloids.

Bernstein V. N. and Stepaniuk S. N. Extraction-Photometric Determination of Ridinol.

Laipanov A. H. and Lobanov V. I. Interferometric Determination of Larusane, Tybon and Ethoxide in Preparation and Drug Mixtures.

Kompantseva E. V., Belikov V. G. and Vergeichik E. N. Acid-Base Properties of Mercazolyl and Optimal Conditions of Its Spectrophotometric Analysis.

Гайдукевич О. М., Башура Г. С., Перцев І. М., Пимінов О. Х., П'ятікоп О. І., Мішанінова Е. О. Вивчення антимікробної активності деяких похідних акридину.

Нгуен Ван-Кій, Кондратєва Т. С., Зеліксон Ю. І., Амур-Санан А. В. Вивчення стійкості очних розчинів пальматину, консервованих хлоридом диметилдодецилбензиламонію, що використовуються в офтальмології ДРВ

Борзунов Є. Є., Шухнін Л. М., Вальтер М. Б., Білоусов В. О. Критерій застосування різних матеріалів для прес-інструменту роторних таблеткових машин

Казарновський Л. С., Сергієнко Т. О., Чернов М. Ю., Лєлюк Ж. Л., Городецький І. П., Солонько В. М. Готування та дослідження поліфракційного екстракту глоду криваво-червоного

Гайдук Р. І. Морфолого-анатомічне дослідження кореневища і коренів жовтозілля ератичного

Шелудько Л. О. Поліпшення спадкових якостей лікарських культур — ромашки лікарської, вовчуга польового, подорожника великого

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Щербина О. М. Зберігання гексобарбіталу та етамінал-натрію в біологічному матеріалі

Постриган І. Г., Міхно В. В., Розподіл гідрокодону фосфату, промедолу і текодину в органах отруєних тварин

Солейко Л. П. Вплив сполук бензофурану бензіодарону та Т-127 на деякі показники експериментального атеросклерозу у кролів

Борисов М. І., Прокопенко С. О. Оксікумарини жгун-кореня даурського

Доля В. С., Шкурупій Е. М., Дрозд Г. А. Жирна олія блекоти чорної і дурману індійського

Перепелиця Н. П., Бендерська С. Н. Якісний аналіз таблеток героптеребрину

НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Туманов В. А., Чекман І. С. Метилметіонінсульфонію хлорид (вітамін U)

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

Покажчик статей, надрукованих у «Фармацевтичному журналі» за 1973 рік
Реферати статей, вміщених у номері

Gaidukevich O. M., Bashura G. S., Pertsev I. M., Piminov O. Kh., Piatikop O. I. and Mishchaninova E. O. A Study of the Antimicrobial Activity of Some Acridin Derivatives.

Nguen Van Kyi, Kondratyeva T. S., Zelikson Yu. I. and Amur-Sanan A. V. Assessment of the Stability of Palmatin Eye Solutions Preserved by Dimethyldodecylbenzylammonium Chloride Used in Ophthalmology of DRV.

54 Борзунов Е. Е., Shukhnin L. M., Walter M. B. and Bilousov V. O. Criteria of Using Different Materials for the Press-Instrument of Tableting Devices.

Kazarnovsky L. S., Sergienko T. O., Chernov N. E., Leliuk Zh. L., Gorodetsky I. P. and Solonko V. M. Preparation and Investigation of a Polyfractional Extract of Crataegus Sanguinea Pall.

62 Гайдук R. I. Morphologo-Anatomical Investigation of Root-Stocks and Roots of Senecio Erraticus.

65 Sheludko L. O. Improvement of Hereditary Qualities of Medicinal Cultures — Matricaria Chamomilla L. and Plantago Major L.

SHORT COMMUNICATIONS

73 Scherbina O. M. Preservation of Hexobarbital and Ethaminal Sodium in Biological Material.

Postrigan I. G. and Mikhno V. V. Distribution of Hydrocodon Phosphate, Promedol and Thecodin in Organs of Poisoned Animals.

74 Soleiko L. P. Effect of Compounds of Benzofuran and T-127 on Some Indications of Experimental Atherosclerosis in Rabbits.

76 Borisov M. I. and Prokopenko S. O. Oxycoumarines of Chidium dahuricum (Jacq.).

78 Dolia V. S., Shkurupiy E. M. and Drozd G. A. Fatty Oil of Hyoscyamus Niger and Datura innoxia Mill.

79 Perepelytsia N. P. and Bender'ska S. N. Qualitative Analysis of Gerocerebrin Tablets.

NEW DRUGS

82 Tumanov V. A., Chekman I. S. Methylmethioninsulfonium Chloride (Vitamin U).

BOOK REVIEWS

1973 Annual Index of Papers Published in "Farmatsevtichii Zhurnal"
Abstracts of Papers Published in this Issue

ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

Велику допомогу в розширенні асортименту готових лікарських засобів, а також в забезпеченні аптечної та лікувально-профілактичної мережі галеновими препаратами надають фармацевтичні фабрики — підприємства аптекоуправлінь обласних відділів охорони здоров'я.

Надаючи великого значення їх роботі як одному з велими важливих розділів медикаментозного постачання, редакція журналу публікує матеріали, що характеризують стан і перспективи розвитку фармацевтичних фабрик Української РСР.

УДК 615.12:616.45

ПРО СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАБРИК АПТЕКОУПРАВЛІНЬ УКРАЇНСЬКОЇ РСР

К. З. АРАКЕЛЬЯНЦ

*Головне аптечне управління Міністерства
охраны здоров'я Української РСР*

Головне завдання дев'ятої п'ятирічки, як це визначено Директивами ХХIV з'їзду КПРС по п'ятирічному плану розвитку народного господарства СРСР на 1971—1975 рр., полягає в забезпеченні значного підвищення матеріального добробуту і культурного рівня життя радянського народу на основі високих темпів розвитку соціалістичного виробництва, підвищення його ефективності, науково-технічного прогресу та прискорення росту продуктивності праці. Важливою ланкою цього завдання є охорона і зміцнення здоров'я людей, подовження їх трудового довголіття. А відомо, що розвиток охорони здоров'я неможливий без дальшого всезростаючого розвитку виробництва та споживання лікарських засобів та інших виробів медичної призначення. Тому у дев'ятій п'ятирічці передбачено забезпечити дальший прискорений розвиток медичної промисловості. Зокрема, в 1,6 раза збільшиться випуск медичної продукції, а виробництво медикаментів в необхідному асортименті буде доведено до розмірів, що забезпечать повне задоволення потреб населення.

Основна маса лікарських засобів, яка надходить в аптечну мережу, виробляється підприємствами Міністерства медичної промисловості. Проте в балансі виробництва і споживання лікарських засобів значну питому вагу має продукція 27 фармацевтичних фабрик аптекоуправлінь республіки. Профіль роботи фармацевтичних фабрик визначено наказом по Міністерству охорони здоров'я СРСР і Міністерству медичної промисловості від 31 липня 1970 року № 517/283. Цим же наказом розмежовано номенклатуру виробництва між підприємствами аптекоуправлінь і хіміко-фармацевтичних підприємств Міністерства медичної промисловості. Фармацевтичні фабрики випускають головним чином галенові та інші препарати з нескладною технологією: настойки, екстракти, розчини, медичні спирти, сиропи, масла і розтирання, мазі, пасти та ін., роблять їх розфасовку, виготовляють готові ліки малих серій за місцевими прописами лікарів, що часто повторюються. Крім того, вони розфасовують лікарські засоби, які поступають в аптекоуправління від підприємств немедичної промисловості в нероз-

фасованому вигляді (нашатирний спирт, магнію сульфат, скапидар, вазелінове масло та ін.).

В минулій п'ятирічці на фармацевтичних фабриках було здійснено деякі заходи по дальшому розширенню виробництва, зміцнено матеріально-технічну базу підприємства, побудовано і введено в експлуатацію Тернопільську фармацевтичну фабрику, переведено в нові приміщення Ворошиловградську, Дніпропетровську, Донецьку, Кіровоградську і Сумську фабрики, а на підприємствах Одеського, Черкаського і деяких інших аптекоуправлінь розширено виробничі площини з одночасною реконструкцією і нарощуванням виробничих потужностей.

На фармацевтичних фабриках проведено роботи по технічному переоснащенню в напрямку підвищення рівня механізації виробничих процесів, з тим щоб максимально полегшити роботу трудящих і підвищити продуктивність праці. Для цього протягом 1966—1970 років на фармацевтичних фабриках встановлено 980 одиниць технологічного устаткування, в тому числі реакторів з механічними мішалками — 26, універсальних фасувальних машин — 62, станків для закатування ковпачків на флаконах — 105, мішалок пересувних — 35, збірників і мірников — 200 тощо. А в перші два роки п'ятирічки встановлено близько 500 одиниць технологічного устаткування.

На ряді підприємств впроваджено конвеєри по виготовленню готових ліків, механізовано подачу рідин по трубопроводах, встановлено підйомники і т. д. Здійснено заходи по зміщенню технологічної дисципліни. На всі лікарські засоби, що випускаються фармацевтичними фабриками, з урахуванням наявного устаткування розроблено і затверджено виробничі регламенти. Посилено контроль за якістю продукції. Тепер аналізуються не тільки сировина та готова продукція, але і проміжні продукти.

Значно поліпшилось зовнішнє оформлення і пакування готової продукції. Для цього були розроблені багатоколірні етикетки і коробки для лікарських рослинних продуктів по основних назвах, організовано їх централізоване друкування і постачання всім підприємствам. Неабияку роль в поліпшенні зовнішнього вигляду готових ліків відіграло надходження від промисловості нових видів скляної тари, фланконів з пробками-крапельницями і банок з кришками, що нагвинчуються.

Поліпшилось планування виробництва і контроль за виконанням виробничих завдань.

Розширення виробничих площин, впровадження нової техніки і технологій створило умови до збільшення виробництва галенових препаратів і готових ліків. Так, у 1965 році фармацевтичні фабрики випустили товарної продукції на суму 5,59 млн. крб. в оптових цінах на 1.VII 1967 р., а в 1970 році — на 9,97 млн. крб., або на 78,3% більше. Виробництво галенових препаратів збільшилося з 2212 тонн в 1965 році до 3491 тонни в 1970 році, або в 1,5 раза, а готових ліків відповідно з 86,8 млн. одиниць до 119,4 млн. одиниць, або на 37,7%.

Незважаючи на порівняно високі темпи зростання виробництва, аптечна мережа і лікувальні заклади ще не повністю забезпечуються галеновими препаратами і готовими ліками малих серій. Таке становище пояснюється перш за все малопотужністю фабрик, слабістю матеріально-технічної бази, обмеженістю виробничих площин підприємства. Якщо на фармацевтичних фабриках ще можна до деякої міри збільшувати виробництво галенових препаратів в масі, то готові ліки, і в першу чергу ліки за місцевими прописами, вимагають особливих умов виготовлення. А між тим в рецептурі аптек ще є їх значна частина. Так, виготовлення розчинів лікарських засобів, очних крапель і деяких інших ліків за часто повторюваними прописами, виходячи з

економічної ефективності, безперечно, необхідно перенести з аптек на фармацевтичні фабрики, де процес їх виробництва можна механізувати. У той же час мають місце випадки, коли наявні виробничі площа використовуються недоцільно, в основному, через низький рівень механізації, без врахування потокості виробничих процесів і можливості дальшої їх механізації.

На фармацевтичних фабриках ще в недостатній мірі виготовляються напівфабрикати і концентрати, а між тим збільшення їх виробництва в значній мірі сприяло б підвищенню продуктивності праці фармацевтів в аптеках і скороченню строків виготовлення замовлених ліків. У цьому зв'язку перед колективами підприємств фармацевтичної промисловості аптечкоуправління стоїть завдання далі розширяти і удосконалювати виробництво галенових препаратів і готових ліків малих серій. Розширення виробництва згаданих засобів на підприємствах аптечкоуправління диктується економічною доцільністю, бо основна маса продукції виготовляється з місцевої сировини (спирт, лікарська рослинна сировина, рослинна олія) і реалізується на місцях. Крім того, фармацевтичні фабрики з їх маломістким обладнанням порівняно з великими підприємствами більш пристосовані до випуску галенових препаратів великої номенклатури та малого тоннажу і готових ліків малих серій. До того ж фармацевтичні фабрики, будучи підсобними підприємствами аптечкоуправління, у будь-який час можуть виготовляти ті лікарські засоби, в яких виникла додаткова потреба.

Виходячи з цього, п'ятирічним планом розвитку народного господарства Української РСР на 1972—1975 роки передбачено більш прискорений розвиток фармацевтичних підприємств аптечкоуправління. Зокрема, випуск товарної продукції збільшиться в 1,4 раза і обсяг її на кінець п'ятирічки буде доведений до 15 млн. крб. Особлива увага приділяється розширенню виробництва галенових препаратів і готових ліків за місцевими прописами. Випуск галенових препаратів у 1975 році зросте до 5,5 тис. тонн, тобто на 40% більше, ніж у 1970 р., випуск готових ліків — до 202 млн. одиниць, або в 1,7 раза більше.

Для забезпечення такого росту виробництва передбачається побудувати нові і реконструювати деякі діючі фабрики. Так, протягом цієї п'ятирічки буде збудовано фармацевтичну фабрику в Артемівську, що, як і Тернопільська, підпорядковуватиметься безпосередньо Головному аптечному управлінню. Загальна потужність цих двох фабрик по виробництву галенових препаратів становитиме близько 1,4 тис. тонн, а по виробництву готових ліків — близько 60 млн. упаковок на рік.

Для підвищення технічного рівня фабрик планується замінити фізично спрацьоване і морально застаріле устаткування на нове, більш продуктивне, і провести механізацію таких трудомістких процесів, як фільтрування розчинів, миття посуду, фасування лікарських засобів та ін. Передбачається розширити асортимент готових ліків. Підприємства Міністерства медичної промисловості вироблятимуть готові ліки великих серій, що застосовуються по всій країні, а на фабриках аптечкоуправління розширитиметься виробництво готових ліків за прописами, що часто повторюються в одній або кількох областях. У зв'язку з цим буде продовжено вивчення рецептури аптек з тим, щоб відібрати найбільш поширені прописи, вивчити раціональність їх складу, розробити технологію і впровадити їх у виробництво. Поряд з цим буде продовжено роботу по поліпшенню зовнішнього оформлення та пакування готової продукції. Зокрема, буде значно збільшено номенклатуру багатоколірних етикеток і коробок для лікарської рослинної сировини, що дасть можливість забезпечити ними централізовано всі фармацевтичні фабрики.

Підсумки роботи фармацевтичних фабрик за перші два роки по-

точної п'ятирічки свідчать, що їх колективи домоглися значних успіхів. У 1972 році випуск товарної продукції збільшився порівняно з 1970 роком на 26,5%, у тому числі галенових препаратів на 23,5%, а готових ліків — на 33%. Очікується, що в 1973 році обсяг випуску галенових препаратів буде доведений до 4,6 тис. тонн, а готових ліків — до 172 млн. упаковок.

Фармацевтичні фабрики значно поліпшили техніко-економічні показники виробництва. Нині всі вони високорентабельні.

Проте і на сьогодні рівень виробництва галенових препаратів і готових ліків на фармацевтичних фабриках ще недостатній і до того ж нерівномірний. Так, якщо в 1972 р. випуск готових ліків по республіці в середньому на одного мешканця становив 3,3 упаковки, то по Львівській області — 5,7, по Харківській — 4,5, по Херсонській — 3,3, по Київській — 3,7, по Запорізькій — 1,8, а по Івано-Франківській — 1,1 упаковки. Такі ж коливання мають місце і щодо випуску галенових препаратів. Якщо в середньому по республіці в минулому році було випущено на одного мешканця 88 грамів галенових препаратів, то по Львівській області цей показник становив 202, по Херсонській — 152, по Харківській — 132, Миколаївській — 127, у той час як по Ворошиловградській усього — 35, Вінницькій — 36, Івано-Франківській — 45, Хмельницькій — 50 грамів.

На деяких фармацевтичних фабриках ще є значні резерви виробництва, зокрема готових ліків. Так, виробіток готових ліків у 1972 р. на одного працюючого в середньому по республіці становив 100,2 тис. одиниць, а на Артемівській фармацевтичній фабриці — 151 тис. одиниць, на Донецькій — 140 тисяч, на Чернігівській та Харківській — по 137 тис., на Житомирській — 130 тисяч, Закарпатській і Сумській — по 77 тисяч, а на Івано-Франківській — тільки 47 тисяч одиниць. З цих даних видно, що на деяких підприємствах без особливих витрат можна збільшити виробництво готових ліків.

Деякі аптекоуправління усвідомили всю важливість питання дальнішого розширення виробництва галенових препаратів та готових ліків малих серій і вжили необхідних заходів. Так, у Житомирі ведеться реконструкція колишнього складського приміщення для розміщення в ньому фармацевтичної фабрики. В 1974 році аналогічні роботи розгорнуться в Запорізькому, Полтавському, Хмельницькому і Чернігівському аптекоуправліннях.

З введенням в експлуатацію фармацевтичної фабрики в Артемівську і завершенням реконструкції фабрик у вищезазначених аптекоуправліннях потужність галено-фасувального виробництва по республіці збільшиться майже вдвое.

На фабриках Львівського, Запорізького, Київського аптекоуправлінь та Тернопільській фабриці організовано дільниці по виробництву готових ліків, які часто повторюються в рецептурі аптек. Особливо велику роботу в цьому напрямі проводить Львівська фармацевтична фабрика, яка в 1972 році виготовила більш як 400 тис. упаковок готових ліків за місцевими прописами по 21 назві, в тому числі розчини сульфату цинку, етакридину, амідопірину, фурациліну, сульфацилу натрію, хлориду кальцію, броміду натрію, пілокарпіну, ефедрину та ін.

На Запорізькій фабриці через відсутність приміщення дільницю по виготовленню готових ліків, які повторюються в рецептурі аптек, було організовано на площах аптеки № 79 Запоріжжя, де вже сьогодні випускаються ліки по 10 назвах, в тому числі розчини сульфацилу натрію, сульфату цинку, хлориду кальцію, паста Розенталя та ін.

На жаль, більшість аптечних управлінь не приділяє належної уваги питанню організації дільниць по виготовленню ліків за місцевими прописами лікарів, внаслідок чого більшість аптек змушені ви-

тотовляти їх у себе. Так, у 1972 році аптечною мережею республіки було виготовлено близько 71 млн. одиниць екстемпоральних ліків, значна кількість яких могла бути виготовлена на фармацевтичних фабриках.

У цьому плані доцільно навести результати цікавих досліджень, проведених Головним аптечним управлінням Міністерства охорони здоров'я Литовської РСР. З аналізу рецептури аптек і даних роботи експериментальних дільниць на фармацевтичних фабриках Литовської РСР зроблено висновок, що на промислове виробництво може бути переведено близько 35% екстемпоральної рецептури госпрозрахункових аптек республіки, в тому числі розчинів — 19,6%, крапель — 8,9%, мазей — 6%, стерильних розчинів — 0,5%. Аналогічні розрахунки щодо екстемпоральної рецептури аптек нашої республіки дають можливість твердити, що виготовлення більш ніж 25 млн. ліків можна перенести з аптек на фармацевтичні фабрики.

У Литовській РСР також проведено аналіз витрат на виготовлення екстемпоральних ліків і продаж готових ліків та інших аптечних товарів. З даних аналізу видно, що у виробництві ліків зайнято понад 40% працівників аптек, а в той же час вони виготовляють і реалізовують тільки 8% лікарських засобів. Поряд з цим відділи аптек по продажу готових ліків та інших виробів медичного призначення, де працювало також близько 40% працівників, реалізовують решту аптечних товарів, тобто 92%. Це свідчить про ще низьку продуктивність праці фармацевтів в аптеках. Розрахунки показують, що продуктивність праці одного робітника фармацевтичної фабрики в 12 разів більше продуктивності праці аптечного працівника, зайнятого виготовленням ліків за індивідуальними рецептами.

Наведені дані ще раз підтверджують необхідність організації на фармацевтичних фабриках дільниць по виготовленню ліків за часто повторюваними рецептами.

Аптечна мережа республіки щорічно заготовляє близько 800—850 тонн лікарської рослинної сировини і близько 200 тонн її надходить в нерозфасованому вигляді від радгоспів та інших постачальників. Таким чином, система Головного аптечного управління щорічно має понад 1000 тонн лікарської рослинної сировини. Але до цього часу повністю не розв'язане питання переробки і розфасування цієї сировини.

У 1972 році фармацевтичні фабрики переробили і розфасували лише 400 тонн згаданої сировини, у тому числі Тернопільська фармацевтична фабрика — 100 тонн, або 40%, а решта була відпущена аптекам без перероблення і фасування.

Зовсім не займаються первинною переробкою лікарської рослинної сировини та її фасуванням фармацевтичні фабрики Вінницького, Закарпатського, Івано-Франківського, Кіровоградського аптекоуправлінь, у невеликих кількостях цю роботу провадять фабрики Донецького, Сумського, Харківського, Ворошиловградського, Київського, Одеського, Хмельницького, Чернігівського і Черкаського аптекоуправлінь (за минулій рік випустили від 10 тис. до 380 тис. фасовок). Внаслідок цього аптеки розфасовують лікарську рослинну сировину в паперові кульки, які на відміну від фабричного пакування не мають належного товарного вигляду. Тому, природно, постає питання про необхідність створити на всіх фабриках дільниці по переробці і розфасувці лікарської рослинної сировини.

Виконання аптекоуправліннями завдань дев'ятого п'ятирічного плану по збільшенню виробництва галенових препаратів і готових ліків малих серій дасть можливість значно поліпшити забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів республіки лікарськими засобами та іншими виробами медичного призначення.

ПРО ОРГАНІЗАЦІЮ РОБОТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ФАБРИКИ

А. А. ЗОЗУЛЬОВ

*Фармацевтична фабрика Головного аптечного управління
Міністерства охорони здоров'я УРСР*

Одним з основних факторів забезпечення високих темпів росту продуктивності праці є дальший розвиток науково-технічного прогресу, в тому числі автоматизації і механізації виробничих процесів. Виходячи з цього, колективом Тернопільської фармацевтичної фабрики був розроблений перспективний комплексний план розвитку підприємства на 1971—1975 рр., в якому поряд з іншими заходами, передбачене технічне переозброєння, поновлення існуючого обладнання, механізація й автоматизація виробничих процесів. Усі ці заходи спрямовані на забезпечення росту продуктивності праці, збільшення випуску медикаментів, поліпшення їх якості.

У ході реалізації накреслених планів за минулі неповні п'ять років роботи фабрики проведенні значні роботи по заміні застарілого малоемкісного обладнання, передбаченого за типовим проектом, на більш досконале і продуктивне як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва, заявлене і придбане через Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я УРСР.

З перших же днів роботи фабрики поряд з виготовленням нестандартного обладнання колектив приступив до механізації і автоматизації окремих дільниць і стадій виробництва. У першу чергу були виконані роботи по виготовленню й установці п'яти конвеєрів для розфасовки медичних препаратів. Щоб забезпечити транспортування готової продукції (настойки, екстракти, водні і спиртові розчини), до робочих місць фасувальниць з галенового у фасувальний цех прокладено трубопровід з нержавіючої сталі і вініпласту.

Трубопровідне транспортування рідких медичних препаратів, як один з видів механізації, зазнало широкого розповсюдження в умовах нашої фабрики не тільки для подачі продукції на робочі місця, але і для завантаження рідкими компонентами реакторів з допомогою вакуума при виготовленні лініментів і рідких мазей.

Потреба у великотоннажному випуску спиртових розчинів брільянтового зеленого і йоду, лініментів та рідких мазей поставила нас перед необхідністю виготовити і зробити монтаж стаціонарних потокових ліній за схемою реактор — фільтрація — трубопровід — приймальна місткість — фасувальна машина — конвеєр. Введення в експлуатацію таких ліній дозволило нам значно підвищити продуктивність праці фасувальниць, поліпшити умови їх праці, знизити нормативні втрати готових лікарських форм, бо було ліквідовано 4—5 зайвих операцій.

Для поліпшення умов праці і підвищення якості продукції, що виробляється, в ампульному цеху виготовлено і змонтовано дві вініпластові фільтраційні системи за типом Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту з установкою електронних сигналізаторів рівня «ЕСУ-М». На автоматизовану роботу переведені стерилізатори ампульного цеху з установкою самописних приладів. В таблетковій дільниці була виготовлена і змонтована сушильна шафа з переведенням на автоматизований режим по заданій температурі та проведено ряд інших робіт.

Для механізації деяких операцій, зокрема для миття кришок і гумових пробок АБ для очних крапель, придбані й успішно застосовуються пральні машини. Усі вищезазначені роботи, виконані в умовах фабрики і власними силами, дозволили нам досягти непоганих економічних показників.

мічних показників. Так, план випуску товарної продукції і реалізації за 1972 рік був виконаний достроково. Понад план випущено медичних препаратів на 178,9 тис. крб., реалізовано — на 184,4 тис. крб. У порівнянні з 1971 р. випуск товарної продукції збільшився на 16,7%, а реалізації — на 20,8%. За цей же період випуск настойок збільшився на 58,4%, масел і розтирань — на 32%, розчинів і суміші — на 20,8%, фасовок готових лікарських форм — на 12,9%. Бережливе ставлення до витрат матеріальних цінностей дало можливість заощадити в 1972 р. проти встановлених норм витрати сировини та допоміжних матеріалів, електроенергії та палива на 35,5 тис. карбованців.

Певних успіхів колектив Тернопільської фармацевтичної фабрики домігся і в 1973 році — третьому вирішальному році дев'ятої п'ятирічки. За вісім місяців план по випуску товарної продукції виконано на 105,3%, план реалізації — на 104,6%. У порівнянні з відповідним періодом минулого року реалізація збільшилася на 13,9%, випуск товарної продукції — на 13,3%, понад план випущено товарної продукції на 111,7 тис. крб., реалізовано товарів на 97,5 тис. крб. Випуск рідких екстрактів збільшився на 55,5%, розчинів та суміші — на 38,9%, фасовок та готових лікарських форм — на 10,1%. По продуктивності праці завдання за перше півріччя 1973 р. виконане на 103,9%. Пріоритет продукції за рахунок росту продуктивності праці становив 62,4%.

Цим досягненням сприяло розгорнуте соціалістичне змагання між всіма цехами, змінами, бригадами, дільницями і відділами за дострокове виконання виробничої програми, за підвищення якості вироблюваної продукції. Колектив фабрики, партійна та профспілкова організації докладають усіх зусиль, щоб залучити до змагання за високі показники кожного робітника, інженера і службовця, виховати в них почуття високої відповідальності і гордості за честь фабричної марки, за добре ім'я нашого підприємства.

Переможцям у соціалістичному змаганні вручаються перехідний Червоний прапор, вимпели, видається грошова премія з фонду підприємства. Встановлений ритуал підняття Прапора трудової слави на честь переможця по підсумках соціалістичного змагання серед цехів. Цей прапор на протязі двох кварталів 1973 року було піднято на честь ампульного цеху (начальник А. Ф. Бобкова, голова цехкому профспілки Я. Н. Наревич, комсорг С. М. Коваль), колектив якого домігся найкращих виробничих показників по випуску ін'єкційних ампульованих розчинів, освоєнню випуску очних крапель на знову організований дільниці і бере активну участь у громадському житті колективу фабрики.

Економічні показники діяльності Тернопільської фармацевтичної фабрики

Показники	Одиниці вимірювання	Роки				1973 р. у % до 1972 р. за 1 півріччя
		1970	1971	1972	1973 I півріччя	
Товарна продукція	тис. крб.	2174	2521	2943,9	1683,9	115,7
Реалізація	тис. крб.	2170	2440	2949,4	1647,0	113,9
Випуск готових лікарських форм	млн. шт.	18,1	26,8	30,4	16,6	110,1
Випуск готових лікарських форм на одного фасувальника	тис. шт.	224,2	311,7	340,2	192,9	110,2
	тис. крб.	8,02	8,23	8,9	4,8	108,3
	тонн	507,4	633,0	856,8	440,7	106,0
Випуск продукції	тис. шт.	523	763,2	1028,9	643,1	138,8
Розфасовка лікарських рослин	тис. крб.	406,9	365,5	443,0	270,0	114,2
Прибуток						

Розвиток соціалістичного змагання, поліпшення його форм, творче трудове суперництво дозволили колективу з року в рік нарощувати темпи випуску готових лікарських форм, поліпшити економічні показники і підвищити якість продукції, що виробляється (див. таблицю).

Досягненню таких результатів передувала велика підготовча робота серед колективу і в першу чергу економічне й технічне навчання робітників. Вищим ступенем навчання є школа комуністичної праці. Виробничим навчанням охоплено 327 робітників. Для інженерно-технічних працівників і службовців фабрики організоване навчання через мережу партосвіти в проблемних семінарах «Шляхи підвищення ефективності соціалістичного виробництва», «Науково-технічний прогрес».

Значний внесок у виконання виробничої програми внесли наші раціоналізатори. Лише за вісім місяців 1973 року у виробництво впроваджено п'ять раціоналізаторських пропозицій з умовно-річним економічним ефектом 11,9 тис. крб.

Боротьба за високі виробничі показники нерозривно пов'язана з поліпшенням якості продукції, що випускається. З 1972 р. 28 препаратів, освоєних у виробництві, здаються відділу технічного контролю з першого пред'явлення. Ця форма була запозичена нами з Саратовської системи бездефектної здачі продукції. На протязі останніх років фабрика не мала рекламацій на продукцію, що випускається. Значно зменшився поправний внутрішньоцеховий брак. Здача продукції відділу технічного контролю з першого пред'явлення за 1972 рік досягла 95%.

Поряд з досягненнями у нас мають місце і деякі недоліки. Так, не все ще розв'язане в організації виробництва, недостатньо чітко налагоджене постачання підприємства сировиною і допоміжними матеріалами, нас не задовольняє ще існуючий рівень механізації та автоматизації виробничих процесів тощо. Але ми шукаємо розв'язання даних питань і в цьому велику допомогу нам надає Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я УРСР.

Важливим напрямком у пошуках удосконалення роботи, на наш погляд, є обмін досвідом з підприємствами такого ж профілю в інших республіках. Наприклад, при відвідуванні фармацевтичних підприємств Литовської РСР — «Санітас» і «Гегужес пермойї» ми запозичили чимало нового для впровадження в роботу нашої фабрики. Чимало з побаченого у литовських товаришів було покладене в основу розробки заходів по поліпшенню роботи.

Колектив фабрики молодий і, природно, що все краще, нагромаджене з роками у практиці інших фармацевтичних підприємств, нами ще не вивчено і не впроваджено. Але з кожним роком наше підприємство зростає, і ми прагнемо до того, щоб своєю роботою зайняти гідне місце серед кращих виробничих колективів республіки. До цього нас зобов'язує і «вексель», виданий колегією Міністерства охорони здоров'я УРСР і Президії республіканського комітету профспілки медичних працівників, що присудили нам по підсумках соціалістичного змагання серед виробничих підприємств республіки перше місце з врученнем перехідного Червоного прапора за перший і другий квартали 1973 року.

З ДОСВІДУ РОБОТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ФАБРИКИ ПО ВИГОТОВЛЕННЮ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ЗА ЧАСТО ПОВТОРЮВАНИМИ ПРОПИСАМИ

В. М. ТОРХОВА

Фармацевтична фабрика аптечноуправління Львівського
обласного відділу охорони здоров'я

Втілюючи в життя рішення ХХIV з'їзду КПРС про забезпечення потреб населення і лікувально-профілактичних закладів в лікарських та інших медичних препаратах, колектив Львівської фармацевтичної фабрики особливу увагу приділяє випуску готових лікарських форм за часто повторюваними прописами. За ініціативою групи наукової організації праці аптечноуправління при активній участі працівників контрольно-аналітичної лабораторії й аптек були вивчені рецепти лікарів з метою виявлення прописів, що часто повторюються. Узагальнення цих матеріалів дало можливість відібрати прописи, виготовлення яких можливе в умовах фабрики, а строки зберігання достатні для забезпечення доставки в аптеки і реалізації населенню. Кожного місяця торгово-виробничий відділ аптечного управління збирає заявки аптек на часто повторювані прописи. На підставі зібраних заявок необхідну кількість готових лікарських форм включають у виробничий план фабрики на наступний місяць.

Інженерно-технічний персонал фабрики і працівники контрольно-аналітичної лабораторії розробили методики виробництва й аналізу і вивчили строки зберігання ряду лікарських форм. Виготовлені лікарські форми завозяться в аптеки згідно з їх заявками автотранспортом центрального аптечного складу.

Завдяки проведений роботі за короткий час питома вага готових лікарських форм в загальній рецептурі аптечного управління Львівського обласного відділу охорони здоров'я досягла 79,8%.

У 1972 році фабрика випустила ліки за 21 прописом в кількості 479,2 тис. штук. За I півріччя 1973 р. випущено 292,1 тис. штук, в тому числі розчини:

сульфацил-натрію 30% по 10 мл (строк зберігання 6 місяців). Готується із стабілізатором-метабісульфітом натрію 0,5% і 18 мл 1 н. розчину їдкого натрію на 1 л виготовленого розчину;

фурациліну (1 : 5000) по 250 мл (строк зберігання 3 місяці). Стабілізатор — нілагін 0,01%;

етакридину (1 : 1000) по 200 мл (строк зберігання 3 місяці);

кальцію хлориду 50% по 50 мл;

цинку сульфату 0,25% по 10 мл (строк зберігання 6 місяців);

цинку сульфату 0,25%, борної кислоти 2% по 10 мл (строк зберігання 6 місяців);

натрію броміду 3% по 200 мл (строк зберігання 3 місяці). Стабілізатор — нілагін 0,05%;

амідопірину 1% по 100 мл (строк зберігання 3 місяці). Стабілізатор — нілагін 0,05%;

амідопірину 2% по 100 мл (строк зберігання 3 місяці). Стабілізатор — нілагін 0,05%;

пілокарпіну гідрохлориду 1% по 10 мл (строк зберігання 6 місяців). Приготовляється з натрію хлоридом — на 1 л розчину 6,8 г;

ефедрину гідрохлориду 0,2 г, розчину фурациліну (1 : 5000) по 10 мл (строк зберігання 6 місяців);

ефедрину гідрохлориду 1% по 10 мл (строк зберігання 6 місяців);

ефедрину гідрохлориду 2% по 10 мл (строк зберігання 6 місяців);

танину 1 г, аскорбінової кислоти 1 г, води дистильованої до 200 мл (строк зберігання 1 місяць);

левоміцетину 0,25% по 10 мл (строк зберігання 6 місяців);
магнію сульфату 33% по 200 мл (строк зберігання 1 місяць);
калію хлориду 7,5% для ін'єкцій в ампулах по 5 мл (строк збе-
рігання 1 рік).

натрію цитрату 2,8% для ін'єкцій в ампулах по 1 мл (строк зберігання 1 рік).

Крім того, були виготовлені й інші лікарські форми, зокрема, мікстура Павлова по 200 мл (строк зберігання 1 місяць); «бенуцид» (протигрибковий засіб) по 50 мл (строк зберігання 1 рік), мазі: танінова 3% (строк зберігання 1 рік) і тигрова по 30 г (строк зберігання 1 рік), рідина для пом'якшення шкіри рук по 100 г (строк зберігання 6 місяців), а також таблетки складу: новокаїну 0,025 г, екстракту бедадонни 0,015 г, папаверину гідрохлориду 0,02 г, анестезину 0,25 г (строк зберігання 1 рік).

Технологічний процес виробництва лікарських форм за часто повторюваними прописами

Процес виготовлення ліків пов'язаний з копіткою роботою по підготовці відповідних флаконів і закупорювального матеріалу.

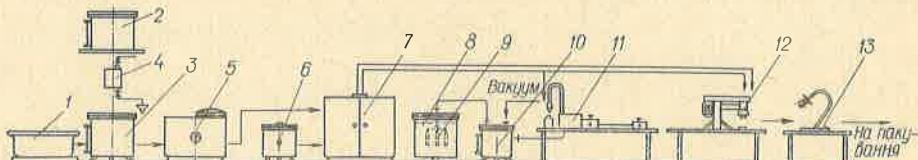
Одержані зі складу флакони надходять у відділ миття посуду фасувальної дільниці. Їх змочують у ванні і миють у проточній воді. Вимиті флакони передають ампульній дільниці, де їх вдруге миють на турбовакуумноміючому апараті знесоленою водою при температурі 60° . Флакони промивають 4—5 разів, після чого стерилізують в сушильній шафі «Хірана» на протязі години при температурі 160° .

Певній обробці піддаються пробки і пластмасові закрутки. Зокрема, поліетиленові пробки замочують в 1% розчині сульфанолу (міючий порошок) на 30 хв., потім 5—10 хв. відмивають в пральній машині до достатнього ступеня чистоти. Вимиті пробки розміщають на касетах, промивають проточною водою до відсутності сульфанолу, після чого замочують на годину в 3% розчині перекису водню, промивають свіжоперегнаною дистильованою водою і висушують в шафі «Хірана» при температурі 60°.

Гумові пробки замочують в 1% розчині сульфанолу і кип'ятять 10 хв. Далі їх промивають в пральній машині знесоленою водою при температурі 60°, вміщують в емальовану каструллю з дистильованою водою, кип'ятять 10—15 хв. і висушують в шафі «Хірана» при температурі 60°.

Пластмасові закрутки миють в теплій знесоленій воді і висушують у шафі «Хірана» при температурі 60°.

Приміщення, в якому проводиться виготовлення, фільтрація, розлив і укупорка флаконів, а також підлогу, руки фасувальниць обробляють 2% розчином хлораміну. Збірник, свічки, шланги, бутлі, які



Технологічна схема виробництва ліків по часто повторюваних лікарських прописах:

1 — ванна для миття флаконів, 2, 3 — збірники знесоленої води, 4 — фільтр ХНДХФІ, 5 — турбовакуумний апарат, 6 — спіральна машина, 7 — сушильна шафа, 8 — збірник керамічний, 9 — керамічні фільтруючі спічки, 10 — збірники відфільтрованого розчину, 11 — машина «ТФК», 12 — закатна машина, 13 — стіл контролю чистоти флаконів.

попередньо стерилізуються, розливну машину «ТФК» обробляють 3% розчином перекису водню з наступним промиванням водою й обробкою 70° етиловим спиртом. Бактерицидну лампу вмикають за 30—40 хв. до виготовлення і розливу розчину.

При виготовленні розчину у фарфоровий збірник місткістю 100 л завантажують розраховану кількість дистильованої води і сировини, суміш перемішують до повного розчинення і відбирають пробу на аналіз. При позитивному аналізі процентного вмісту та інших констант розчин йде на стерильну фільтрацію і розлив. Фільтрація і стерилізація розчину здійснюється за допомогою бактерицидних керамічних свічок під вакуумом.

Одержані профільтрований стерильний розчин розливають за допомогою машини «ТФК». Заповнені розчином флакони місткістю 100—250 мл укупорюються поліетиленовими пробками з пластмасовою закруткою. Флакони місткістю 10 мл закривають гумовими пробками і закатують металевим ковпачком за допомогою закатної машини з наступною стерилізацією при температурі 100° текучою парою на протязі 30 хвилин.

Укупорені флакони на 100—250 мл і флакони після стерилізації на 10 мл переглядають на відсутність механічних забруднень. Перегляд ведеться візуально на чорно-білому екрані. Флакони з механічним забрудненням повертають на переробку (розчин йде на перефільтрацію, а флакони на миття). Технологія виробництва лікарських форм по часто повторюваних лікарських прописах показана на вищеприведеній схемі.

Для збільшення випуску лікарських форм по часто повторюваних прописах вживаються заходи щодо механізації і поліпшення умов праці і розширення номенклатури ліків, що виробляються. У першому півріччі 1973 р. фабрика почала виготовляти розчин левоміцетину 0,25% по 10 мл, розчин магнію сульфату 33% по 200 мл, мікстуру Павлова по 200 мл. В останній час розробляються методики виробництва й аналізу розчину сульфацилу натрію 20% по 10 мл, мазі норсульфазолової 10% по 25 г.

На фабриці систематично ведуться роботи по подовженню гарантійних строків зберігання ліків, що виготовляються по часто повторюваних прописах. Застосування консерванта ніпагіну дало можливість подовжити строки зберігання розчинів: фурациліну (1:5000) по 250 мл, амідопірину 1% і 2% по 100 мл, натрію броміду 3% по 200 мл від одного до трьох місяців.

Випуск готових лікарських форм по часто повторюваних лікарських прописах дав економію (умовно) фонду заробітної плати в аптеках на суму 24 тис. крб.

Робітники, інженерно-технічні працівники і службовці фабрики, включившись у соціалістичне змагання по достроковому виконанню плану третього, вирішального року дев'ятої п'ятирічки, з честю виконали взяті підвищені соціалістичні зобов'язання по збільшенню випуску готових лікарських форм.

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.31:547.94

ВПЛИВ РН СЕРЕДОВИЩА ТА ПРИРОДИ ОРГАНІЧНИХ РОЗЧИННИКІВ НА ЕКСТРАКЦІЮ ДЕЯКІХ АЛКАЛОЇДІВ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ

*В. П. КРАМАРЕНКО
Львівський медичний інститут*

У фармацевтичному та хіміко-токсикологічному аналізі для розділення багатьох речовин застосовуються методи екстракції, хроматографії, діалізу, електродіалізу, електрофорезу, перегонки з водяною парою, осадження і т. д. Найбільш поширеним з них є метод екстракції. У фармації і токсикологічній хімії цей метод знайшов застосування для розділення суміші фармацевтичних препаратів на їх компоненти, для очистки витяжок з біологічного матеріалу від домішок, для концентрування речовин, які знаходяться в розведених розчинах і т. д. Останнім часом метод екстракції з успіхом використовується в екстракційно-фотометричному аналізі, який базується на переведенні з водної фази у фазу органічних розчинників продуктів взаємодії досліджуваних речовин з відповідними реактивами і на наступному вимірюванні оптичної густини екстрагованих забарвлених сполук.

Неважаючи на широке застосування методів екстракції у фармації і токсикологічній хімії, теорія цих процесів і до цього часу ще не вивчена. Це в першу чергу стосується теорії екстракції алкалоїдів. Більшість авторів вважає, що алкалоїди у вигляді основ екстрагуються органічними розчинниками з лужних розчинів. Зазначене вище теоретичне положення про нездатність алкалоїдів екстрагуватись органічними розчинниками з кислих водних розчинів довгий час було покладено в основу методів фармацевтичного і хіміко-токсикологічного аналізу цих речовин. Відповідно до цих методів при дослідженні різних об'єктів на наявність алкалоїдів їх екстрагують з лужних водних розчинів. Витяжки, одержані при збовтуванні кислих водних розчинів з органічними розчинниками, на наявність алкалоїдів не досліджують. У ряді випадків такий вибір умов екстракції приводив до часткової, а іноді і до повної втрати алкалоїдів у ході фармацевтичного і хіміко-токсикологічного аналізів.

Пізніше рядом авторів було показано, що деякі алкалоїди можуть екстрагуватися і з кислого середовища. Ці автори обмежувалися лише констатацією вказаного факту і не давали практичних вказівок хімікам-аналітикам про те, в яких межах pH екстрагується той чи інший алкалоїд органічними розчинниками.

У 1950 році Я. А. Фіалков і Е. Г. Кановер (21), вивчаючи умови екстракції хініну хлороформом, встановили межі pH, при яких цей алкалоїд екстрагується хлороформом. Пізніше на кафедрі токсикологічної та аналітичної хімії Львівського медичного інституту (В. П. Крамаренко, Б. І. Швидкий, О. А. Акопян та інші) було вивчено вплив pH середовища на ступінь екстракції близько 40 алкалоїдів та більш як 25 синтетичних фармацевтичних препаратів. Аналогічні дослідження проводилися і в інших лабораторіях (Є. О. Грязнова, М. В. Ікрамова, Е. І. Єгорова та інші). Ці дослідження показали, що алкалоїди з точки зору вибору pH середовища для екстракції не можна розглядати як єдиний клас сполук. Кожний з алкалоїдів має характерну для нього область pH, при якій в максимальних кількостях він екстра-

Залежність ступеня одноразової екстракції деяких алкалоїдів органічними розчинниками від pH середовища (об'єм водної фази рівний об'єму фаз органічних розчинників)

Алкалоїд	Органічний розчинник	рН, при якому починає екстрагуватись алкалоїд	Область максимальної екстракції алкалоїдів		Література
			Інтервал значень pH	екстрагується алкалоїду %	
Анабазин	Хлороформ	3,5	9,7—11,7	94—95	5
	Дихлоретан	3,5	9,7—11,7	67—71	
	Ефір	6,5	9,2—11,7	21—23	
	Бензол	5,4	9,7—11,7	60—70	
	Ізоаміловий спирт	1,9	9,7—11,7	95—96	
Апоморфін	Хлороформ	2,5	5,0—7,5	5—8	22
	Дихлоретан	2,5	4,0—6,2	5—8	
	Бензол	1,7	5,0—7,5	4—6	
	Ефір	2,5	5,0—7,5	16—19	
	Ізоаміловий спирт	1,7	6,2—8,5	12—17	
Ареколін	Хлороформ	3,0	9,0—10,0	94—96	7
	Дихлоретан	3,0	9,0—10,0	77—79	
	Бензол	3,0	9,0—10,0	40—41	
	Ефір	3,0	9,0—10,0	23—24	
	Ізоаміловий спирт	3,0	9,0—10,0	92—94	
Бревіколін	Хлороформ	4,0	9,0—10,0	90—93	13
	Дихлоретан	3,0	9,0—10,0	71—73	
	Бензол	5,0	8,4—10,2	69—72	
	Ефір	4,0	8,5—10,0	72—74	
	Ізоаміловий спирт	2,0	7,0—8,5	90—93	
Бруцин	Хлороформ	2,0	7,5—12,0	92—96	23
	Ефір	2,0	8,0—12,0	11—13	
	Бензол	4,0	9,5—12,0	93—96	
	Ізоаміловий спирт	2,0	8,9—12,0	94—98	
	Глюкозамін	2,0	7,0—9,0	88—92	
Вінканін	Хлороформ	3,0	7,5—9,0	84—87	9
	Дихлоретан	4,0	9,0—11,0	78—81	
	Бензол	4,0	7,5—9,0	81—85	
	Ізоаміловий спирт	2,0	9,0—11,0	89—92	
	Глюкозамін	4,9	9,5—11,5	90—92	
Інканін	Хлороформ	7,2	10,0—12,0	80—83	1,2
	Дихлоретан	6,0	10,5—11,8	70—72	
	Ефір	7,2	10,0—12,0	80—83	
	Бензол	4,0	7,5—10,0	92—95	
	Інканін	5,0	10,0—12,0	72—74	
Кодеїн	Хлороформ	4,0	7,5—9,0	92—93	12
	Ефір	6,0	9,0—12,0	82—86	
	Бензол	4,0	7,5—10,0	92—95	
	Ізоаміловий спирт	4,0	8,0—8,5	83—85	
	Кокаїн	4,0	8,0—8,5	86—88	
Меліктин	Хлороформ	4,0	8,0—8,5	25—29	14
	Дихлоретан	4,0	8,0—8,5	77—80	
	Бензол	4,0	8,0—8,5	57—62	
	Ізоаміловий спирт	4,0	8,0—8,5	68—70	
	Меліктин	4,0	8,0—8,5	52—55	
Нікотин	Хлороформ	1,8	5,5—6,0	95—97	4
	Дихлоретан	1,8	6,5—7,0	94—96	
	Бензол	1,8	6,5—7,0	81—83	
	Ефір	1,8	8,0—8,5	70—72	
	Ізоаміловий спирт	1,8	7,0—8,0	91—97	
Нікотин	Хлороформ	4,0	7,2—11,8	97—98	6
	Дихлоретан	5,0	8,9—9,9	90—96	
	Бензол	5,0	8,9—9,9	90—96	
	Ефір	5,0	8,4—9,9	56—59	
	Ізоаміловий спирт	3,0	7,6—11,8	97—98	

Продовження табл.

Алкалоїд	Органічний розчинник	рН, при якому починає екстрагуватись алкалоїд	Область максимальної екстракції алкалоїдів		Література
			Інтервал значень рН	екстрагується алкалоїду %	
Пахікарпін	Хлороформ	3,0	9,8—10,8	86—88	16,17
	Дихлоретан	3,0	9,8—10,8	88—90	
	Ефір	3,0	9,8—10,8	70—74	
	Бензол	3,0	9,8—10,8	85—87	
	Ізоаміловий спирт	3,0	9,8—10,8	90—92	
Пілокарпін	Хлороформ	5,0	9,2—9,6	60	3
	Дихлоретан	5,0	9,2—9,6	73	
	Бензол	6,0	9,0—9,2	24	
	Ефір	6,0	8,5—9,7	7	
	Ізоаміловий спирт	5,0	9,2—9,7	80	
Платифілін	Хлороформ	4,0	9,0—12,0	91—94	11
	Дихлоретан	5,0	9,0—12,0	90—93	
	Бензол	5,0	9,0—12,0	90—93	
	Ефір	6,0	9,0—12,0	66—70	
Сальсолідин	Хлороформ	6,0	9,0—10,5	56—61	10
	Дихлоретан	6,0	9,5—11,0	65—69	
	Бензол	6,0	9,5—11,0	18—21	
	Ефір	6,0	9,0—11,0	10—14	
	Ізоаміловий спирт	6,0	9,0—10,5	58—62	
Сальсолін	Хлороформ	5,0	8,0—8,5	72—76	16,18
	Ефір	6,0	8,0—8,5	12—15	
	Бензол	6,0	8,0—8,5	16—18	
	Ізоаміловий спирт	2,0	8,0—8,5	74—78	
Сарацин	Хлороформ	4,0	9,0—12,0	93—95	11
	Дихлоретан	5,5	10,0—12,0	89—90	
	Бензол	6,0	10,0—12,0	86—89	
	Ефір	6,5	10,0—12,0	59—61	
Сенецифілін	Хлороформ	3,0	8,0—11,5	89—92	11
	Дихлоретан	4,5	9,0—11,5	80—84	
	Бензол	5,0	9,0—11,5	80—82	
	Ефір	5,5	9,0—11,5	54—59	
Скополамін	Хлороформ	5,0	8,8—10,5	88—90	1,2
	Дихлоретан	4,9	9,5—11,0	86—90	
	Ефір	6,7	9,7—10,0	40—43	
	Бензол	4,9	9,0—10,0	76—78	
Триходесмін	Хлороформ	4,0	7,0—8,0	90—97	12
	Дихлоретан	6,0	7,0—8,0	40—48	
	Бензол	5,0	7,0—8,0	22—27	
	Ефір	5,0	7,0—8,0	15—16	
Хінін	Хлороформ	4,0	9,0—10,0	79—82	16,19
	Бензол	5,0	9,0—10,0	65—67	
	Ефір	5,0	9,0—10,0	38—40	
	Ізоаміловий спирт	3,0	9,0—10,0	83—85	
Елатин	Хлороформ	1,6	4,8—5,4	86—91	4
	Дихлоретан	1,6	4,8—5,4	87—96	
	Бензол	1,6	4,8—5,4	66—71	
	Ефір	1,6	5,7—6,4	61—67	
	Ізоаміловий спирт	1,6	5,7—6,4	74—80	
Ехінопсин	Хлороформ	2,0	7,0—11,0	89—94	8
	Дихлоретан	2,0	7,0—11,0	72—78	
	Бензол	2,0	8,0—11,0	19—24	
	Ефір	2,0	9,0—12,0	4—7	
	Ізоаміловий спирт	2,0	8,0—12,0	88—93	

гуються органічними розчинниками. Одні алкалоїди добре екстрагуються органічними розчинниками з кислих, другі — з лужних розчинів, а для деяких алкалоїдів область рН, яка відповідає максимуму їх екстракції, знаходиться на межі між лужним і кислим середовищем.

Дані, що характеризують область рН і максимуми екстракції деяких алкалоїдів, наведені в таблиці.

Експериментальні дані переконливо свідчать про те, що всі наведені в таблиці алкалоїди до певної міри екстрагуються органічними розчинниками з кислих водних розчинів. Кількість кожного алкалоїду, який екстрагується з кислого розчину, залежить від природи цього препарату, природи органічного розчинника і pH середовища.

Деякі алкалоїди добре екстрагуються навіть з сильно кислих розчинів. При pH 1,8 хлороформом екстрагується 17—24% меліктину, а ізоаміловим спиртом — до 15% елатину (4). окрім алкалоїдів, які не наведені в таблиці, теж добре екстрагуються органічними розчинниками з кислих розчинів. Хлороформом при pH 1,8 екстрагується 76% кофеїну (24). При pH 1,0 цей розчинник екстрагує 54—58% наркотину (20).

Таким чином, експериментальні дані дають підставу твердити, що алкалоїди не можна розглядати як речовини, які екстрагуються органічними розчинниками лише з лужних розчинів.

Більшість алкалоїдів у певній мірі екстрагується як з лужних, так і з кислих водних розчинів.

Для кожного алкалоїду є певна границя значень pH, при яких він екстрагується органічними розчинниками. В межах цієї границі є більш вузька область значень pH, яка відповідає максимуму екстракції алкалоїду (область максимальної екстракції).

Область максимальної екстракції кожного алкалоїду залежить від його хімічного складу і будови, від природи органічного розчинника і pH середовища.

Вивчаючи умови екстракції кожного алкалоїду з відповідного об'єкту, не можна обмежуватися створенням «кислого» чи «лужного» середовища. В кожному конкретному випадку розчин алкалоїду необхідно довести до pH, значення якого має знаходитися в області максимуму екстракції. В умовах неконтролюючого pH середовища при екстракції алкалоїду може бути часткова, а іноді і повна втрата цих речовин в процесі екстракції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акопян О. А., Труды Львовского медицинского института, 1957, 12, 16.—
2. Акопян О. А., Автореферат диссертации на соискание ученої степени кандидата фарм. наук, 1962.—3. Акопян О. А., Савина М. С., Фармация, 1970, № 4, 46.—
4. Базарный В. Д., Автореферат диссертации на соискание ученої степени кандидата фарм. наук, 1968.—5. Баїк С. І., Фармацевтичний журнал, 1965, № 4, 51.—
6. Баїк С. І., Фармацевтичний журнал, 1964, № 6, 44.—7. Бисенбаев Э. М., Автореферат диссертации на соискание ученої степени кандидата фарм. наук, 1969.—
8. Вайнаускас П. В., Фармацевтичний журнал, 1973, № 1, 88.—9. Вайнаускас П. В., Материалы XXI научной конференции Каунасского медицинского института, Каунас, 1972, 343.—10. Горак Р. В., Швыдкий Б. И., Исследования в области лекарственных средств, Киев, «Здоров'я», 1969, 66.—11. Егорова Э. И., Автореферат диссертации на соискание ученої степени кандидата фарм. наук, 1967.—
12. Икрамова М. В., Автореферат диссертации на соискание ученої степени кандидата фарм. наук, 1973.—13. Крамаренко Г. В., В сб. Структура и механизм действия физиологически активных веществ, Киев, «Здоров'я», 1972, 78.—
14. Крамаренко В. П., Фармацевтичний журнал, 1960, № 4, 17.—15. Крамаренко В. П., там же, № 1, 23.—16. Крамаренко В. Ф., Автореферат диссертации на соискание ученої степени доктора фарм. наук, 1962.—17. Крамаренко В. П., Закалик С. І., Фармацевтичний журнал, 1959, № 1, 41.—18. Крамаренко В. Ф., Труды Львовского медицинского института, 1957, 12, 13.—19. Крамаренко В. П., Фармацевтичний журнал, 1959, № 6, 20.—20. Рокач З. С., там же, 1964, № 6, 48.—21. Фиалков Я. А., Кановер Э. Г., Ученые записки Киевского института усовершенствования провизоров, Киев, Медгиз, 1965, 16.—22. Швыдкий Б. И., Лищук В. А., Современные проблемы фармацевтической науки и практики (тезисы докладов II съезда фармацевтов Украинской ССР), Киев, 1972, 535.—23. Швыдкий Б. И. В сб. Научные работы по проблеме: «Синтез и исследование лекарственных веществ», Львов, 1956, 15.—24. Шкадова А. И., Исследования в области лекарственных средств, Киев, «Здоров'я», 1968, 117.

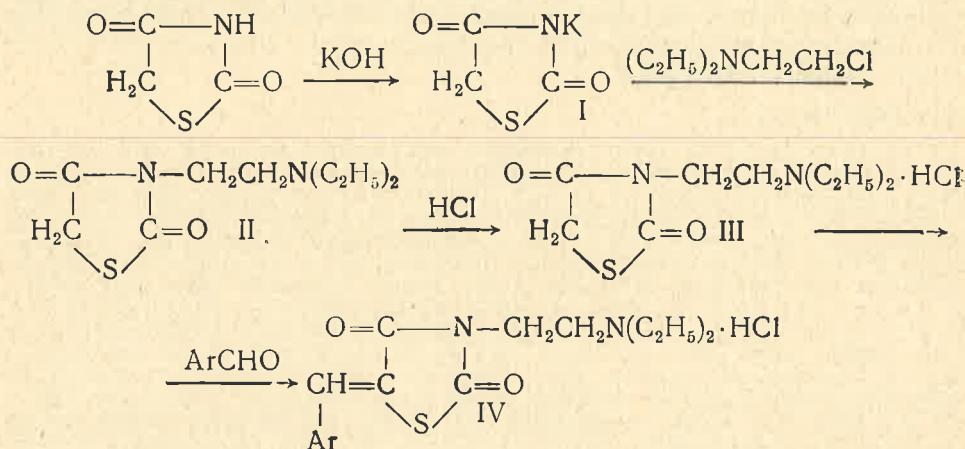
ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.313.2

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ЕТИЛЕНДІАМИНУ З АТОМОМ АЗОТУ В ТІАЗОЛІДИНОВОМУ ЦИКЛІ

М. М. ТУРКЕВИЧ, С. М. БАРИЛЯК
Львівський медичний інститут

Як відомо, незаміщений фентіазин має антигельмінтні властивості, але позбавлений транквілізуючої дії, яка характерна для багатьох його похідних (1). При заміщенні атома водню при азоті діалкіламіноалкіленовими групами $(\text{Alk})_2\text{N}(\text{CH}_2)_n$ одержують дуже ефективні засоби для лікування алергічних і психічних хвороб, наприклад, етизин, динезин тощо (2). У випадку $n = 2$ ці сполуки відносяться до похідних етилендіаміну з одним атомом азоту, включеним у фентіазиновий цикл. За аналогією ми вирішили синтезувати похідні етилендіаміну з одним атомом азоту в тіазолідиновому циклі, в якому міститься атом сірки, як у молекулі фентіазину. З цією метою ми вводили калієву сіль тіазолідиндіону-2,4 в реакцію з β -діетиламіноетилхлоридом. В результаті було одержано 3- β -діетиламіноетилтіазолідиндіон-2,4 у вигляді рідини, що переганяється у вакуумі без розкладу та при обробці хлоридною кислотою утворює легко розчинну у воді речовину — кристалічний гідрохлорид. В цій речовині атоми водню в положенні 5 є лабільними, у зв'язку з чим вона легко конденсується з ароматичними альдегідами й утворює 5-ариліденпохідні у вигляді гідрохлоридів. Зазначені перетворення можна зобразити схемою:



Синтезовані речовини наведені в таблиці. Вони являють собою безбарвні або жовті кристалічні препарати, добре розчинні на холоді або при нагріванні у воді, метанолі, етанолі і бутанолі, важко — в дихлоретані, хлороформі, діоксані, ацетоні і бензолі, нерозчинні — в діетиловому та петролейному ефірах.

Спектри, що відповідають електронним збудженням $\pi \rightarrow \pi^*$ фенільних циклів, характеризуються тільки малопомітними максимумами в області 268—328 нм (друга смуга вбирання) для шести 5-ариліденпохідних, а для чотирьох інших 5-ариліденпохідних максимуми навіть не спостерігаються у зв'язку з наявністю поряд розміщеної високоінтенсивної третьої смуги вбирання. В окремих випадках ця смуга має ти-

Гідрохорид 3-β-діетиламіноетилазодініону-2,4 та його баріліденпохідні

Речо-вина	Аг	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Емпірична формула	Вирахувано в %	Знайдено в %	Максимум вибрання в нм (lg ε)
III	—	51,5	145—146	C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S · HCl	N 11,06 S 12,68	225 (3,59)	
IV	C ₆ H ₅	82,0	210—211	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S · HCl	N 8,32 S 9,41	230 (3,90), 324 (4,23)	
IV	n-ClC ₆ H ₄	54,0	220—222	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ S · HCl	N 7,46 S 8,54	230 (3,91), 328 (4,24)	
IV	n-BrC ₆ H ₄	80,9	219—220	C ₁₆ H ₁₉ BrN ₂ O ₂ S · HCl	N 6,61 S 7,09	234 (4,10), 329 (4,48)	
IV	o-HOC ₆ H ₄	58,8	235—236	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ S · HCl	N 7,56 S 7,60	234 (3,97), 317 (4,07), 358 (4,23)	
IV	n-CH ₃ OC ₆ H ₄	53,0	212—213	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ S · HCl	N 7,85 S 8,99	S 9,38	
IV	o-NO ₂ C ₆ H ₄	36,0	146—148	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S · HCl	N 7,82 S 8,93	N 7,55 S 8,64	
IV	n-NO ₂ C ₆ H ₄	99,9	202—204	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S · HCl	N 10,89 S 8,31	N 10,80 S 8,45	268 (4,04), 303 (4,02)
IV	n-NO ₂ C ₆ H ₄	60,5	250—252	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S · HCl	N 10,89 S 8,31	N 11,09 S 8,22	226 (4,20), 271 (4,14), 318 (4,33)
IV	n-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	84,0	224—226	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂ S · HCl	N 10,95 S 8,35	N 11,47 S 8,70	225 (4,06), 240 (4,05), 265 (3,98), 340 (4,40)
IV	n-(C ₂ H ₅) ₂ NC ₆ H ₄	80,0	179—180	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ S · HCl	N 10,20 S 7,78	N 10,03 S 8,93	249 (3,98), 327 (3,54), 413 (4,64)
							251 (3,85), 328 (3,47), 418 (4,59)

повий коливальний характер. Електронні збудження $n \rightarrow \pi^*$ карбонільних груп C=O непомітні, бо вони низькоінтенсивні і розміщені в області високоінтенсивної третьої смуги вбирання.

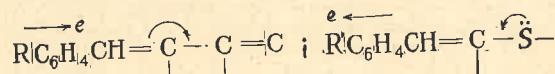
Переноси електронів у хромофорах спостерігаються у високоінтенсивних першій і третій смугах вбирання. Першу смугу з максимумами в областях 225—237 нм або 249—253 нм слід розглядати як ре-

зультат накладення переносів p— π в хромофорах $-\ddot{\text{N}}-\text{C}=\text{O}$

$-\ddot{\text{S}}-\text{C}=\text{O}$ і $\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-$. Тільки у випадку o-нітробензиліденпохідного

максимум розміщений нижче 220 нм, а для n-нітробензиліденпохідного спостерігаються два маловиражених максимуми при 225 і 240 нм. Останній можна розглядати як спряження нітрогрупи з фенільним ядром. Максимуми в області 249—251 нм спостерігаються для n-діалкілбензиліденпохідних, тобто для сполук, що містять найсильніші електронодонорні субституенти.

Третя смуга вбирання, що виникає при введенні в молекулу кристалічного гідрохлориду ариліденових субституентів, зв'язана з переносом електронів у хромофорах



де R — електронодонорний (*n*-CH₃O, *n*-Cl, *n*-Br, *o*-OH, *n*-(CH₃)₂N, *n*-(C₂H₅)₂N), а R' — електроноакцепторний (NO₂) субституенти. Для першого хромофору максимуми знаходяться в області 324—358 нм (R = H, Cl, Br, CH₃O, OH) або 413—418 нм (R = діалкіламінні групи), а для другого хромофору в області 303—340 нм.

Попередні фармакологічні дослідження показали відносно сильну фізіологічну активність синтезованих речовин, про що буде окремо повідомлено.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Гідрохлорид 3-β-діетиламіноетилтіазолідиндіону-2,4. По 0,2 мол. тіазолідиндіону-2,4 і (C₂H₅)₂NCH₂CH₂Cl нагрівають у 80 мл ДМФА 5 годин на киплячому водяному огрівнику, відфільтровують калію хлорид, фільтрат переганяють у вакуумі, відбираючи фракцію з т. кип. 135—140° при 4 мм рт. ст. Одержане жовтувате масло в кількості 24,2 г випарюють досуха на водяному огрівнику з 50 мл концентрованої хлоридної кислоти й одержують 26 г кристалічного порошку.

Ариліденпохідні. Суміш 0,005 мол. кристалічного гідрохлориду і 0,005—0,0075 мол. альдегіду кип'ятить протягом 6—9 годин в 15—20 мл льодяної ацетатної кислоти. Випадання осаду після охолодження реакційної суміші спостерігають у випадку бензиліден-та 5-нітробензиліденпохідних. Осади фільтрують і перекристалізовують з етанолу або бутанолу. В інших випадках реакційну суміш випарюють досуха, залишок промивають діетиловим і петролейним ефірами або ацетоном та перекристалізовують з бутанолу або діоксану.

ВИСНОВКИ

1. При конденсації К-тіазолідиндіону-2,4 з β-діетиламіноетилхлоридом утворюється похідне етилендіаміну з атомом азоту в тіазолідиновому циклі.

2. Взаємодія гідрохлориду 3-β-діетиламіноетилтіазолідинону-2,4 з ароматичними альдегідами приводить до 5-ариліденпохідних, що характеризуються трьома смугами вбiranня в УФ області світла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Туркевич М. М., Фармацевтична хімія, Київ, 1961.
2. Negweg M., Org.-Chem. Arzneimittel u. ihre Synopuma, Berlin, 1967.
Надійшла 22.X 1971 р.

SYNTHESIS OF ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES WITH NITROGEN ATOM IN THIAZOLIDINE CYCLE

N. N. TURKEVICH and S. M. BARYLIAK

Lvov Medical Institute

SUMMARY

The condensation of K-thiazolidinedione-2,4 with β-diethylaminoethylchloride leads to the ethylenediamine derivate with nitrogen atom in thiazolidine cycle. At the next interaction of hydrochloride of 3-β-diethylaminoethylthiazolidinedione-2, with aromatic aldehydes were obtained 5-arylidenederivatives, which are characterised with three absorption bands in UV-Spectra.

УДК 547.461.2+547.583.5

АМІДИ І ГІДРАЗИДИ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ

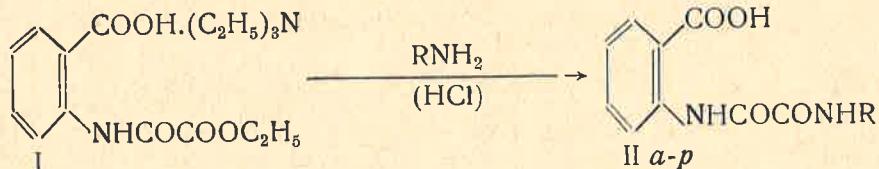
Г. П. ПЕТЮНІН, В. О. БУЛГАКОВ
Харківський фармацевтичний інститут

XXVI. СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ N-R-ОКСАМОІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

N-R-заміщені антранілові кислоти привертають увагу дослідників як речовини з широким спектром біологічної дії. Так, N-(2,3-ксиліл)-антранілова кислота під назвою мефенамінова кислота знайшла застосування як протизапальний і анальгетичний засіб (4, 9). Відповідно до патентів (1, 6, 8) в заміщених амідів антранілової кислоти виявлена анальгетична, протизапальна і жарознижувальна активність, а N-ацильні похідні антранілової кислоти рекомендуються також і для лікування алергічних захворювань.

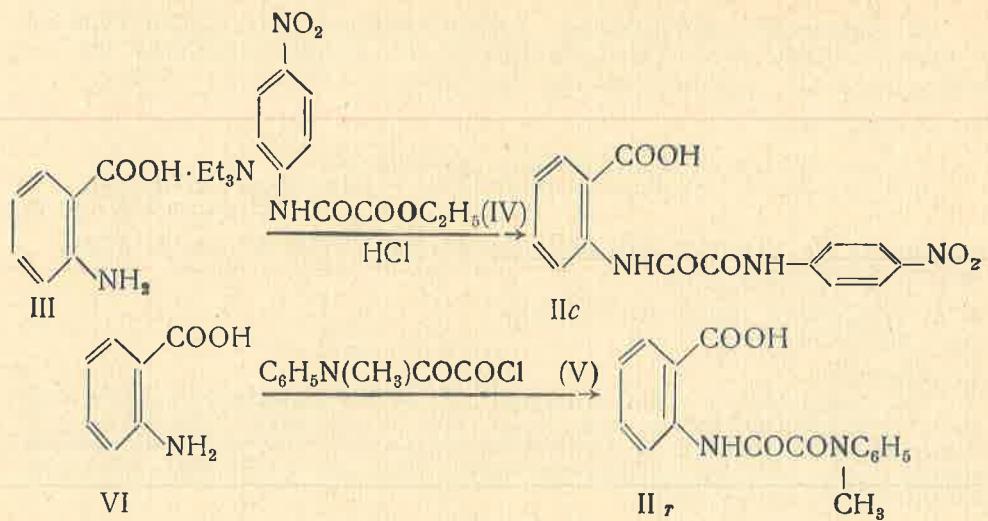
Раніше (5, 7) було показано, що з введенням оксамоїльного радикала може посилюватися анальгетична активність і знижуватися токсичність. У зв'язку з цим цікаво дослідити N-R-оксамоілантранілові кислоти як потенціальні біологічно активні сполуки.

Синтез N-R-оксамоілантранілових кислот проводився за схемою



R=N, CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, n-C₄H₉, ізо-C₄H₉, n-C₅H₁₁, n-C₆H₁₃, n-C₇H₁₅, CH₂=CH—CH₂, CH₂OHCH₂, цикло-C₆H₁₁, C₆H₅CH₂, C₆H₅CHCH₃, α-піридил, 4-антіпіріл.

З метою зменшення витрат аміну в реакції використовували сіль етоксалілантранілової кислоти і трієтиламіну (1). Досліди проводили у водному або етанольному розчині при кімнатній температурі або при нагріванні на водяному огорівнику. Закінчення реакції виявляли за допомогою універсального індикаторного папірця по зникненню лужного середовища. У випадку кислот IIa-v реакцію проводили з надлишком відповідних амінів. N-R-Оксамоілантранілові кислоти (IIa-p) одержували з виходом до 90 %. n-Нітрофенілоксамоілантранілову кислоту (IIc) було одержано при нагріванні антранілату трієтиламіну (III)



з ефіром *n*-нітрооксанілової кислоти (IV), а N-феніл-N-метилоксамоїлантранілову кислоту (II_r) — при дії хлорангідриду фенілметилоксамінової кислоти (V) на анtranілову кислоту (VI).

Будова і властивості кислот II_a—II_r наведені в таблиці 1. Це кристалічні речовини, нерозчинні у вуглеводнях, добре розчинні в етанолі і водних лугах.

УФ спектри (табл. 2) характеризуються наявністю трьох смуг при λ 230 нм ($\lg \epsilon$ 4,30), λ 270 нм ($\lg \epsilon$ 4,00), λ 310 нм ($\lg \epsilon$ 3,90). В ІЧ спектрах кислот II виявлені характеристичні частоти: 3330—3320 (νOH ac.), 3100—3000 (νNH ac.), 1710—1690 (νCO ac.) та 1690—1530 (νCO аміду) cm^{-1} .

Були виміряні константи іонізації кислот II_a—II_r. Вимірювання проводили потенціометричним титруванням 0,001 М розчинів кислот в 60%

Таблиця 1

N-R-Заміщені 2-карбоксіоксанілові кислоти

Сполучки	R	Т.топл. (в градусах), розчинник для кристалізації—водний етанол	Вихід в %	Знайдено N в %	Емпірична формула	Вироблено N в %	Еквівалент	
							знайдено	вироблено
II _a	H ⁺	254—255 274 (водн.)	76,1	13,50	C ₉ H ₈ N ₂ O ₄	13,46	210,0	208,0
II _b	CH ₃ [—]	ДМФА	63,1	12,83	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₄	12,61	216,0	222,1
II _c	C ₂ H ₅ [—]	241—242	58,8	11,99	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄	11,86	232,4	236,1
II _d	n-C ₃ H ₇ [—]	218—219	89,3	11,30	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄	11,02	248,3	250,1
II _e	n-C ₄ H ₉ [—]	177—178	90,9	10,70	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	10,60	256,6	264,1
II _f	ізо-C ₄ H ₉ [—]	184—185	75,7	10,70	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	10,60	270,7	264,1
II _g	h-C ₅ H ₁₁ [—]	159—160	58,4	10,28	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	10,07	271,2	278,2
II _h	n-C ₆ H ₁₃ [—]	172 розк.	69,3	9,34	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄	9,27	290,0	292,2
II _i	n-C ₇ H ₁₅ [—]	159—160	58,8	8,32	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	8,63	303,1	306,2
II _k	CH ₂ =CH—CH ₂ [—]	216—217	64,0	11,39	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄	11,29	245,0	248,1
II _l	CH ₂ OHCH ₂ [—]	187—188	70,8	11,26	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅	11,11	260,0	252,1
II _m	цикло-C ₆ H ₁₁ [—]	198—199	69,3	9,76	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	9,62	291,2	290,2
II _n	C ₆ H ₅ CH ₂ [—]	201—202	73,3	9,44	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄	9,39	292,2	298,2
II _o	C ₆ H ₅ CHCH ₃	181—182	81,7	9,45	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄	8,97	306,1	312,3
II _p	α -піridил	190	89,7	14,91	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₄	14,73	—	285,3
II _r	4-антіприл	260	67,8	13,98	C ₂₆ H ₁₈ N ₄ O ₆	14,20	—	466,4
II _c	4-O ₂ NC ₆ H ₄	212—213	83,0	13,2	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₆	12,77	330,9ж	329,2
II _r	RNH=C ₆ H ₅ (CH ₃)N	175—176	40,0	9,55	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄	9,63	296,0	298,2

pKa: II_a — 5,714 ± 0,040, II_b — 5,602 ± 0,048, II_c — 5,536 ± 0,039, II_d — 5,475 ± 0,038, II_e — 5,522 ± 0,051, ж — титрується в присутності фенолфталеїну як двохосновна кислота.

Таблиця 2
Оптичні властивості кислот II

Кисло- ти	см^{-1}				$\lambda, \text{ нм (lgs)}$
	νOH	νNH	$\nu\text{CO кар-}\text{боксилу}$	$\nu\text{CO аміду}$	
II _б	3320	3100—3000	1690	1670; 1530	234 (4,29), 268 (3,97), 312 (3,90)
II _в	3330	3100—3000	1700	1690; 1530	230 (4,30), 256 (3,95), 274 (4,05)
II _д	3330	3100—3000	1710	1690; 1530	232 (4,25), 252 (3,92), 268 (4,02)

водному розчині діоксану з використанням рН-метра «ЛПУ-01» при $15 \pm 0,2^\circ$. Вимірювальним електродом був скляний, електродом порівняння — хлорсрібний. Титрант — 0,01 н. розчин ідкого калію. Величини рKa вираховували з даних 5—8 вимірювань трьох дослідів з рівняння Гендерсона.

Значення рKa обробляли статистично (3) (надійність 0,95). рKa кислот II — 5,475—5,714.

Солі кислот II добре розчиняються у воді з утворенням нейтральних розчинів. Солі кислот II *n*, *p* були використані для якісного визначення ряду катіонів. Так, сіль кислоти II *n* утворює осади з катіонами: Ba^{+2} , Cu^{+2} , Cd^{+2} , Fe^{+3} , Hg^{+2} , Pb^{+2} , Sn^{+2} , Ce^{+3} , Bi^{+3} , U^{+2} . Сіль кислоти II_p на відміну від II_n осадів з катіонами Ba^{+2} , Cd^{+2} не утворює.

Кислоти II (табл. 1) являють інтерес як аналітичні реагенти, а також як потенціальні біологічно активні сполуки.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

УФ спектри знімали на спектрофотометрі СФ-4А в етанолі, $c = 10^{-4} \text{ м}$; ІЧ спектри — на спектрофотометрі UR-20 в таблетках калію броміду, $c = 0,5\%$ з призмами хлориду натрію і літію фториду.

N-ізобутилоксамоїланtranілова кислота (II_e). До розчину 0,1 моля етоксаліланtranілової кислоти в 60 мл води, що містила 0,1 моля третіламіну, додавали 0,1 моля ізобутиламіну. Спостерігається розігрівання. Після 10-годинного стояння утворений осад розчиняли при нагріванні і підкислювали соляною кислотою. Осад відфільтровували, промивали водою і висушували на повітрі.

4-Нітрофенілоксамоїланtranіловая кислота (II_c). До розчину 0,005 моля анtranілової кислоти і 0,005 моля третіламіну в 10 мл етанолу додавали розчин 0,005 моля етилового ефіру 4-нітротоксанілової кислоти (IV) в 10 мл етанолу і нагрівали на протязі 6 годин. До розчину додавали 50 мл води і 5% розчин ідкого натрію до розчинення осаду, що утворився. Реакційну масу підкислювали соляною кислотою і далі поступали, як в попередньому досліді.

N-Метил-N-фенілоксамоїланtranіловая кислота (II_t). Хлорангідрид N-метилоксанілової кислоти (V) одержували за загальною методикою (2). До розчину 0,165 моля етилового ефіру N-метилоксанілової кислоти в 50 мл чотирьоххлористого вуглецю додають 0,167 моля п'ятихлористого фосфору і нагрівають до розчинення останнього. Після видалення розчинника і хлорокису фосфору продукт реакції переганяють при 130—140° (7 мм). До розчину 0,94 г анtranілової кислоти в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають краплями розчин 1,97 г хлорангідриду (V) в 10 мл льодяної оцтової кислоти. Після 10-годинного стояння при кімнатній температурі реакційну масу виливають в 20 мл води і підкислюють соляною кислотою. Утворений осад обробляють, як зазначено вище.

Одержання солей кислот (II). Етанольні розчини кислоти II і ідкого калію зливають разом. Утворений осад солі відфільтровують, промивають етанолом і сушать на повітрі.

ВИСНОВКИ

1. Проведено синтез не описаних в літературі N-R-оксамоїлантра-нілових кислот.
2. Вивчені УФ і ІЧ спектри і визначені рРа кислот.
3. Показано, що з багатьма катіонами солі кислот дають нерозчинні осади і можуть являти інтерес як аналітичні реагенти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Англ. пат. 1055741, 1964, РЖХим, 1968, 4н343.—2. Кирсанов А. В., Молоснова В. П., ЖКОХ, 1959, № 3, 1000.—3. Комарев Н. П., ЖАХ, 1952, № 7, 325.—4. Медицинская промышленность СССР, 1965, № 7.—5. Пастухова Т. П. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Свердловск, 1967.—6. Патент ФРГ 1091120, 1961, РЖХим, 1962, 12л196.—7. Петюшин П. А., Разуваева В. П., Изв. ВУЗ СССР, «Химия и Хим. технология», 1964, № 6, 941.—8. Фр. пат. 1458953, 1965, РЖХим, 1968, 10н357.
9. Negwer M., Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Berlin, 1967, 408.

Надійшла 10.III 1972 р

AMIDES AND HYDRAZIDES OF OXALIC ACID

G. P. PETIUNIN and V. A. BULGAKOV
Kharkov Pharmaceutical Institute

XXVI. Synthesis and Properties of N—R-Oxamoilanthranilic Acids

SUMMARY

A method has been elaborated of obtaining N—R—oxamoilanthranilic acids presenting an interest as analytic reagents and potential biologically active substances.

УДК 547.789.3

СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ АМІНОТИАДІАЗОЛІВ

O. О. ЦУРКАН, Т. С. ЦУРКАН
Рязанський медичний інститут ім. акад. І. П. Павлова

Амінатіадіазоли вивчаються дослідниками як речовини, що здатні пригнічувати ріст пухлинної клітини. Високу активність виявив в цьому відношенні 2-етиламінатіадіазол (7, 14, 17, 27, 28) і деякі інші алкіламіно- і ациламінопохідні 1,3,4-тіадіазолу (5, 10, 27). Лише після застосування тіадіазолу в складі сульфаніламідних препаратів (23) і як інгібітора карбонігідрази (4, 31, 33) дослідники стали інтенсивно вивчати його хімію і фармакологію (21, 24, 25, 29).

Для одержання 2-аміно-5-R-1,3,4-тіадіазолів з арильними замісниками в п'ятому положенні ми проводили реакцію окислення тіосемікарбазонів (34) ароматичних альдегідів з застосуванням потрійного надлишку окисника (9). Окислення тіосемікарбазонів вератрового і *n*-бромбензойного альдегідів хлоридом заліза дало нам можливість одержати не описані в літературі амінатіадіазоли (I, II, III, табл. 1). Для пригнічення гідролізу вихідного тіосемікарбазону ми проводили реакцію окислення не у водному середовищі, а шляхом кип'ятіння суміші спиртових розчинів вихідних речовин. Завдяки цьому було одержано 2-аміно-5-феніл-1,3,4-тіадіазол (IV) з виходом 55%. Решту 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів (V, VI, VII) (див. табл. 1) було одержано згідно з літературними даними (12, 13, 15, 16, 20, 22, 26).

Крім того, шляхом ацилування тіосемікарбазиду відповідним ацильним агентом з наступною дегідратацією при замкненні в цикл нами синтезовані 2-аміно-5-R-1,3,4-тіадіазоли (VIII, IX, X), де R = H, —CH₃, —C₂H₅ (18, 32). Проте при одержанні 2-аміно-5-метил-1,3,4-тіадіазолу шляхом нагрівання 3—5 молей оцтового ангідриду з одним

молем тіосемікарбазиду (18), ми одержали 2-ацетиламіно-5-метил-1,3,4-тіадіазол (т. топл. 290—292°). Незрозуміло, як при такому великому надлишку оцтового ангідриду і жорстких умовах реакції (кип'ятіння протягом двох годин) дослідники одержали сполуку з вільною аміногрупою. Для одержання 2-аміно-5-метил-1,3,4-тіадіазолу ми піддавали зазначене ацетильне похідне гідролізу в надлишку 10% соляної кислоти шляхом нагрівання протягом години.

Усі одержані 2-аміно-5-R-1,3,4-тіадіазоли легко діазотувалися, а сполучення солі діазонію з бета-нафтоловом в лужному середовищі привело до одержання стійких азобарвників. Чистоту та індивідуальність одержаних амінів,крім температури топлення, елементарного аналізу і характеристики однорідних під мікроскопом кристалів, ми визначали методом тонкошарової хроматографії на окису алюмінію в системі гептан — ацетон (1 : 1), а у випадку сполуки III (табл. 1) — бензол — спирт (2 : 1). При цьому спостерігалося помітне збільшення значення R_f при збільшенні довжини алкільного замісника у 5 положенні (табл. 1), причому введення електроноакцепторних груп в 5 арильний замісник менше відбивалося на зміні значення R_f , ніж введення електронодонорних замісників, а у випадку одного й того ж замісника збільшення кількості груп призводило до значного зменшення R_f .

УФ спектри 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів (табл. 1), зняті в метанольних розчинах з концентрацією 10^{-5} г-мол/л, мали характерний максимум вбирання в області 261—340 нм. Введення нітрогрупи в орто- положення фенільного кільця (сполука III) зміщувало максимум вбирання гіпсохромно в порівнянні з максимумом 5-фенілпохідного (IV). *n*-Нітрогрупа зумовлює розщеплення максимуму на один інтенсивний максимум при 340 нм і два малоінтенсивні у коротковхильовій області при $\lambda_{\text{макс.}}$ 246 і 256 нм. Введення ж двох електронодонорних груп —OCH₃ (1), як і 5-стирильний замісник (VI), що збільшує ланцюг спряження, зсуває максимум вбирання у довгохильову частину спектра.

Наявність для більшості 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів основної інтенсивної смуги вбирання в області 300 нм, що зберігається при наступних перетвореннях, очевидно, пов'язана з присутністю в молекулі досліджуваних речовин кон'югованого ланцюга, що містить два атоми й ароматичне кільце —C = N—N = C—Ar; аналогічна смуга спосте-

рігається для ряду тіосемікарбазонів ароматичних альдегідів, що містять ту ж саму групу атомів (6).

Для метанольних розчинів 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-тіадіазолів у наведених вище і більших концентраціях не знайдено вбирання, що відповідає літературним даним про відсутність вбирання тіадіазольним кільцем в ультрафіолетовій області понад 220 нм (35).

У зв'язку з тим, що в літературі наведена обмежена кількість даних про інфрачервоні спектри 2-аміно-5-алкіл- і особливо 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів IV (30), VIII, IX (2), ми зняли ІЧ спектри більшої частини одержаних нами сполук в інтервалі 600—3600 см⁻¹. У спектрах сполук I, IV, V, VI, VII, VIII, IX (табл. 2) спостерігаються смуги вбирання в області 1605—1644 см⁻¹, які відповідають деформаційним коливанням аміногрупи. В області високочастотних коливань також є смуги, характерні для аміногрупи (ν N—H), з частотами 3382—3423, 3252—3285 і близько 3100 см⁻¹ (3). Остання смуга може бути віднесена з рівною вірогідністю до C—H гетероциклу (1). Одержані дані співпадають з літературними (2, 11) і свідчать про амінобудову одержаних амінотіадіазолів.

Порівняння ІЧ спектра 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу (VIII) з наведеним в літературі ІЧ спектром циклу 1,3,4-тіадіазолу (8, 19) свідчить про правильність віднесення смуг 3268 і 3099 см⁻¹ до валентних ко-

Таблиця I
2-Аміно-5-R-1,3,4-гідазоли та їх ацильні похідні

№ п.п.	R	Т. топл. в гравусах, розчинник	Форма кристалів з етанолу	Знайдено в %		Емпірична формула	N	S	Вираховано в %		$\lambda_{\text{макс.}} (\text{lg}e)$, розчинник містити	Вихід у %
				N	S				R _{444*}	N		
I	3,4-Диметоксифеніл	191—191,5 етанол	призматичні пластинки	17,75 17,92	13,57 13,80	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	17,70	13,51	0,29	321 (4,33)	32	
II	4-Бромфеніл	219—220 метанол	кущисті зростки	16,25 16,47	12,18 12,50	C ₈ H ₆ BrN ₃ S *	16,41	12,50	0,41	308 (4,17)	24	
III	2-Нітрофеніл	242—243 етанол	різної довжини палички	25,16 25,53	14,14 14,30	C ₈ H ₆ N ₄ O ₂ S	25,22	14,41	0,81	261 (3,84)	38	
IV	Феніл	227—228 етанол	призми	23,92 24,17	17,72 17,72	C ₈ H ₇ N ₃ S	23,71	18,09	0,39	299 (4,31) **	35	
V	4-Нітросфеніл	256—257 вода	дрібні голки	25,40 25,29	14,22 14,37	C ₈ H ₆ N ₄ O ₂ S	25,22	14,41	0,42	340 (4,32)	36	
VI	Фенілвініл	233—234 3 розкл. етанол	голчасті зірки	20,39 20,52	15,66 15,80	C ₁₀ H ₉ N ₃ S	20,78	15,84	0,29	329 (4,13)	25	
VII	4-Метоксифеніл	185—187 3 розкл. етанол	дрібні загострені з двох кінців голки	20,48 20,60	15,30 15,15	C ₉ H ₉ N ₃ OS	20,27	15,46	0,60	302 (4,27)	40	
VIII	H	190—192 вода	гіллясті голчасті зростки	41,12 41,42	31,88 31,97	C ₂ H ₃ N ₃ S	41,57	31,71	0,49	—	63	
IX	Метил	234—236 3 розкл. вода	довгі тонкі палички	36,80 36,69	27,99 28,11	C ₃ H ₅ N ₃ S	36,47	27,83	0,62	—	31	
X	Етил	194—196 вода	пластиники	32,81 32,90	25,01 25,11	C ₄ H ₇ N ₃ S	32,52	24,80	0,69	—	35	
XI	Ацетильне похідне сполука VI	298—300 етанол	дрібні нитки	17,52 17,39	13,00 13,17	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ OS	17,13	13,07	—	—	77	
XII	Ацетильне похідне сполука I	259—260 етанол	» »	15,33 15,30	11,26 11,05	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	15,04	11,48	—	—	65	

XIII	Ацетильне похідне сполука II	312,5—313 пропанол 235—236	тонкі довгі голки	14,51 14,23	10,54 10,58	$C_{10}H_8BrN_3OS$ ***	14,09	10,75	6
XIV	Бензильне похідне сполука IV	льодяна оцтова кислота	гіллясті переплі- тіння голок	15,23 15,43	11,25 11,08	$C_{15}H_{11}N_3OS$	14,95	11,40	89

* Знайдено (в %): Br 30,96, 31,02. Вирахувано (в %): Br 31,25.

** $\lambda_{\text{макс.}}$ розчин в суміші (1 : 1) метанол — 0,1 н розчин соляної кислоти — 281 μ_m ($\lg \varepsilon = 4,36$).

*** Знайдено (в %): Br 26,30, 26,61. Вирахувано (в %): Br 26,80. Система розчинників для сполуки III — бензол — етанол (2 : 1), для решти сполук — гептан — ацетон (1 : 1).

ливань N — H групи (асоційована група). Інтенсивну смугу 1620 cm^{-1} (у IX сполуки — 1645, у I — 1623 cm^{-1}) слід віднести до деформаційних коливань NH₂-групи (1), у той же час дуже інтенсивна смуга валентних коливань C = N груп азотних гетероциклів (1) виявляється для сполуки VIII при 1508, для сполуки IX — при 1510 і для сполуки I — при 1518 cm^{-1} . Останні смуги в спектрі сполуки VIII при порівнянні їх зі спектром 1,3,4-тіадіазолу, напевно, слід віднести до валентних коливань зв'язку C — N (1336 cm^{-1}) і деформаційних коливань C — H гетероциклу (2).

При переході до 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів виявляється ряд смуг, пов'язаних з коливанням бензольного кільця. Відомо, що коливання бензольного кільця спостерігаються близько 1500 і 1600 cm^{-1} . При цьому друга смуга характерна у випадку електронодонорних замісників (3). І дійсно, метоксигрупи визначають наявність у спектрах амінів (сполуки I, VII) смуг близько 1600 cm^{-1} (таблиця 2), крім інших характеристичних частот бензольного кільця.

Декілька смуг в області 2845—2999 cm^{-1} для сполуки I, спектр якої знімався в таблетках з калію бромідом, слід віднести до валентних коливань групи —OCH₃.

Інтенсивні смуги 1586, 1342 і 858 cm^{-1} у спектрі 2-аміно-5-*n*-нітрофеніл-1,3,4-тіадіазолу (V) відповідають валентним коливанням зв'язку C — N (3). Оскільки останні дві частоти одночасно відносяться і до валентних коливань зв'язку C — N амінів (вони виявляються також і у випадку відсутності нітрогрупи, хоч і менш інтенсивно, в спектрах вбирання сполук I, IV, VIII, IX), з найбільшою вірогідністю в спектрі даної сполуки можливо виділити тільки смугу 1586 cm^{-1} , що відноситься до ароматичної нітрогрупи.

Для вивчення хімічних перетворень одержаних амінотіадіазолів нами синтезовано кілька неописаних в літературі ацетил- і бензоїламінотіадіазолів (сполуки XI—XIV, таблиця 1).

Ацетилування проводили надлишком оцтового ангідриду, бензоїлювання — в абсолютному бензолі, виходячи з двох молей аміну й одного моля бензоїлхлориду. Для всіх ацильних похідних, одержаних з виходом 61—90%, ми визначали температури топлення, характер кристалів під мікроскопом в момент кристалізації, здатність до розчинення. Як і слід було чекати, всі одержані нами речовини малорозчинні в неполярних розчинниках. Враховуючи це, ми проводили кристалізацію з етанолу, пропанолу, льодяної оцтової кислоти та води.

Таблиця 2
Частоти ІЧ спектрів * 2-аміно-5, R-1,3,4-тіадіазолів

Призма, область вимірюван- ня	Частоти ІЧ спектрів в суспензії у вазе- ліновому маслі сполук					Частоти ІЧ спектрів в таблетках з калію бромідом сполук		1, 3, 4-Тіа- діазол(8)
	IV	V	VI	VII	IX	I	VIII	
2200— 3500 cm^{-1}	3300ш 3100ш	3385— 3423с 3277ш 3100	3285ш 3085ш	3260ш 3090ш		3382i 3252i 3087i 2999c 2950c	3382i 3269i 3099i	3448м 3030д.i 2778м
700— 2200 cm^{-1}	1638i 1520i 1465i 1380i 1338м 1267c 1143c 1060c 1003м 980м 915м 834м 763i 724м	1625i 1586д.i. 1507д.i. 1460д.i. 1407м 1375i 1342д.i. 1320c 1277c 1129i 1101i 1069c 983c 858c 790м 763м 725м	1628i 1527д.i. 1505д.i. 1463д.i. 1376i 1375i 1306c 1255c 1138i 1068м 936i 827i 748i	1635c 1605c 1505м 1460д.i. 1443i 1380i 1342c 1257i 1172i 1058м 1030c 980м 874i 815i 804д.i. 790м 765i	1645д.i. 1540i 1510i 1460ш 1200i 1150c 1075i 980i 827i 790м 765i	1623д.i. 1606i 1518д.i. 1471д.i. 1440д.i. 1340i 1295i 1255д.i. 1233i 1150c 1060i 1040c 1029д.i. 874i 815i 804д.i. 790м 775i	1620i 1508д.i. 1443i 1406м 1377c 1336c 1215м 1135c 1024д.i. 895д.i. 788i 779i 775i	1515ск 1390i 1235i 1190i 1040i 950i 890д.i. 850i
Калію бромід до 700 cm^{-1}		680i 630м	670м	678i		670м		

* ІЧ спекtri сполук IV—VII знімали на приладі «UR-10», ІЧ спекtri сполук I, VIII — на приладі «ІКС-14».

Умовні скорочення: м — малоінтенсивна смуга, с — середньоінтенсивна смуга, i — інтенсивна смуга, д.i. — дуже інтенсивна смуга, ш — широка смуга.

ВИСНОВКИ

1. Одержано шість не описаних в літературі аміnotіадіазолів, будову яких було підтверджено УФ та ІЧ спектрами.

2. Виявлено наявність максимуму вибрання близько 300 nm в електронних спектрах 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів, який зміщується батохромно при введенні метоксигрупи у феніл, і гіпсохромно — при введенні нітрогрупи в ортоположення фенільного радикала.

3. Вивчення інфрачервоних спектрів аміnotіадіазолів шляхом їх порівняння із спектром тіадіазольного циклу дозволило виявити смуги, що відповідають частотам валентних коливань зв'язку N — H, деформаційним коливанням аміногрупи, валентним коливанням нітрогрупи, метоксигрупи, зв'язку C — N груп азотних гетероциклів та ін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кросс А., Введение в практическую инфракрасную спектроскопию, ИЛ, 1961, 80.—2. Миронова И. М., Автореферат кандидатской диссертации на соискание ученой степени кандидата хим. наук, УПИ, Свердловск, 1955.—3. Накани-

- си К., Инфракрасные спектры и строение органических соединений, «Мир», 1965, 21.—4. Пат. США, 2, 554.816 (29.V 1951).—5. Платонова Г. Н., В сб.: Вопросы химиотерапии злокачественных опухолей, Труды ин-та эксперим. и клин. онкологии, 1960, II, 167.—6. Туркевич Н. М., Владзимирская Е. В., ЖОХ, 1957, 27, 1348.—7. Фарбер С., Тох Р., Сирс Э., Пинкель Д., Успехи в изучении рака, ИЛ, 1958, 4, 58.—8. Физические методы в химии гетероциклических соединений, Под ред. А. Р. Катрицкого, «Химия», 1966, 533.—9. Халецкий А. М., Цуркан А. А., Фармацевтический журнал, 1966, № 4, 18.—10. Чернов В. А., Цитостатические вещества в химиотерапии злокачественных новообразований, «Медицина», 1964, 180.—11. Шейнкер Ю. Н., Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора хим. наук, М., 1960.
12. Arnold H., Ber., 1942, 75, 87.—13. Bernstein J., Yale H. L. et all., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 906.—14. Burchenal J. H., Dagg M., Proc. Am. Ass. Cancer Res., 1956, 2, 2, 97.—15. De S. C., Roy-Choudhury S. K., J. Ind. Chem. Soc., 1928, 5, 269.—16. Ekstenstein J., Brogle S. et all., Helv. chim. acta, 1950, 33, 1357.—17. Farber S., Chemotherapy of cancer antimetabolites and antibiotics. Acta Unio int. contra cancrum, 1958, 15, 1, 35.—18. Freund M., Meinecke, Ber., 1896, 29, 2511.—19. Goerdeler J., Ohm J. et all., Ber., 1956, 89, 1534.—20. Closs J., Archiv Pharm., 1954, 287/59, 12.—21. Krakoff J. H., Biochem. Pharmacol., 1964, 13, 449.—22. Maffit G., Testa E., Ettore R., Farmacol. (Pavia), Ed. Sci., 1958, 13, 187, C. A., 1959, 53, 2211.—23. Northey E. H., The Sulfamides and Allied Compound, Reinhold, N. Y., 1948, 92—93, 408.—24. Oettgen H. F., Reppert J. R. et al., Cancer. Res., 1960, 20, 1597.—25. Oettgen H. F., Purple J. R. et al., Ibid., 1964, 24, 689.—26. Ohta M., Higashijima T., J. Pharm. Soc. Japan, 1952, 72, 376, C. A., 1953, 47, 3856.—27. Oleson J. J., Slobojda A., Troy W. P. et all., J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 6713.—28. Seegmiller J. E., Crazzel A. J., Liddle L., Federation Proc., 1959, 18, 321.—29. Shusten L., Goldin A., Biochem. Pharmacol., 1959, 2, 17.—30. Testa E., Gallo G. G., Fava F., Weber G., Gazz. chim. ital., 1958, 88, 812.—31. Travis D. M., Wiley C., Maren T. H., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1966, 151, 464.—32. Wojahn H., Wuckel H., Archiv Pharm., 1951, 284, 53.—33. Young R. W., Wood K. H., Eichler J. A. et all., J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 4649.—34. Young G., Eyre W., J. Chem. Soc., 1901, 79, 54.—35. Zahradnik R., Konecky J., Collection czechoslov. chem. communs., 1961, 26, 156.

Надійшла 19.VIII 1970 р.

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF SOME AMINOTHIAZIAZOLS

O. O. TSURKAN and T. S. TSURKAN

Riazan Medical Institute

SUMMARY

Six not yet described in the literature aminothiadiazols have been obtained and their structure was confirmed by UV and IR spectra.

An absorption maximum of 300 nm has been revealed in the electronic spectra of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazols, which is shifted bathochromically with introduction of a methoxygroup into phenyl, and hypsochromically with introduction of a nitro-group into the ortho-position of the phenyl radical.

A study of the infrared spectra of aminothiadiazols by means of their comparison with the spectrum of the thiadiazol cycle enabled to reveal bands which correspond to the frequencies of valent fluctuations of the N—N link, deformation fluctuations of the amino-group, valent fluctuations of the nitro-group, methoxv-group, link of C—N groups of nitrogen heterocycles etc.

УДК 615.357.071

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ, ЩО МІСТЯТЬ КОРТИКОСТЕРОЇДИ, ФІЗИКО-ХІМІЧНИМИ МЕТОДАМИ

Л. Н. БОБКОВА, М. О. КАЗАРИНОВ

Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

ПОВІДОМЛЕННЯ I

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГІДРОКОРТИЗОНУ АЦЕТАТУ В МАЗІ

Кортикостероїди знайшли широке застосування в дерматологічній практиці. За кордоном виробляються різні лікарські форми, які містять кортикостероїди: мазі, ін'екційні розчини, креми і лосьони. У Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті з метою поліпшення забезпечення охорони здоров'я медичними препаратами

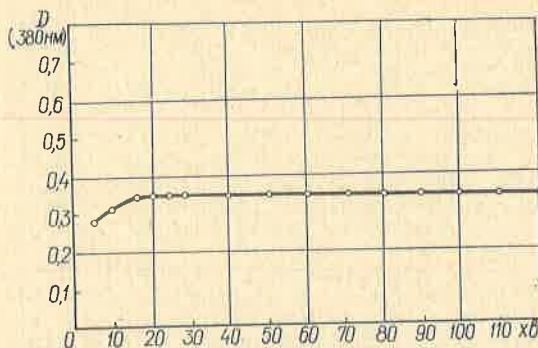


Рис. 1. Крива швидкості реакції гідрокортизону ацетату з ізоніазидом при температурі 50°.

Гідразид ізонікотинової кислоти для аналізу стероїдів (прогестерону і тестостерону пропіонату) вперше був запропонований Е. І. Умбергером (10). Крім того, він показав можливість кількісного визначення інших кортикостероїдів за допомогою ізоніазиду. З різними модифікаціями цей метод аналізу стероїдів був використаний багатьма дослідниками (1, 4, 7, 9).

Особливо слід відзначити роботу С. К. Ріда і С. М. Вальтерса (9), які застосували ізоніазид для аналізу великої групи стероїдів і виявили, що проведення реакції при температурі $50^{\circ} \pm 2^{\circ}$ значно скорочує час досягнення максимуму для $\Delta^{1,4}\text{-3-кетостероїдів}$. Максимуми абсорбції при 50° відповідають максимумам, одержаним при кімнатній температурі. Проте вони вивчали цю залежність лише для $\Delta^{1,4}\text{-3-кетостероїдів}$. З метою прискорення аналізу ми спробували застосувати нагрівання для гідрокортизону ацетату.

У колби з притертими пробками вміщували аліквоти розчину стандартоного зразка гідрокортизону ацетату. Вміст колб випарювали досуха, до залишку додавали 20 мл 0,05% розчину ізоніазиду, колби закривали пробками і терmostатували при $50^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Вимірювання оптичної густини розчинів проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 380 нм через рівні проміжки часу, починаючи з п'яти хвилин і кінчаючи двома годинами.

На підставі одержаних результатів був побудований графік залежності оптичної густини від часу нагрівання (рис. 1). З наведеного на рис. 1 графіка видно, що необхідний час утворення гідразону становить 15 хв., оптична густина залишається стійкою на протязі перевіреного часу. При кімнатній температурі максимум досягається через 50 хв. (9).

Таблиця 1

Величини оптичної густини розчинів гідрокортизону ацетату при застосуванні різних розчинників при виготовленні реактиву

Концентрація гідрокортизону ацетату в мкг в 1 мл	Оптична густина розчинів		
	в етанолі 95%	в метанолі «х. ч.»	в метанолі «х. ч.», звільнено- му від карбоніламінічних сполук
2,5	0,043	0,087	0,081
5	0,077	0,155	0,152
10	0,156	0,311	0,315
15	0,225	0,451	0,475
20	0,301	0,605	0,639
25	0,384	0,760	0,795

розроблено ряд прописів готових лікарських форм, до складу яких входять кортикостероїди. У зв'язку з цим виникла необхідність у точному і досить чутливому методі контролю діючих речовин.

Ми поставили собі за мету розробити методику кількісного визначення гідрокортизону ацетату в мазі гідрокортизонової 1% на вітчизняній основі. Аналіз ґрунтуються на здатності $\Delta^{4\text{-3-кетостероїдів}}$ кількісно реагувати з ізоніазидом з утворенням гідразонів.

Важливою умовою проведення реакції з гідразидом ізонікотинової кислоти є вибір розчинника для приготування реактиву. За літературними даними з цією метою використовується етиловий спирт 95%, абсолютний етиловий спирт, абсолютний метиловий спирт, метиловий спирт «ч.» (1, 4, 9, 10). Проте ці розчинники не рівноцінні. Максимальне значення оптичної густини розчинів стероїдів спостерігається при застосуванні метилового спирту (1, 10).

Проведені дослідження по вибору розчинника (табл. 1) показують, що величини оптичної густини при застосуванні очищеного метанолу та метанолу «х. ч.» мають близькі значення, у той час як етиловий спирт знижує екстинкцію у два рази. Отже, використання цього розчинника для аналізу гідрокортизону ацетату небажано у зв'язку з низькою чутливістю реактиву. Абсолютний етиловий і абсолютний метиловий спирти не були нами використані, оскільки ці розчинники важкодоступні. Виходячи з цього, ми застосували як розчинник розчин ізоніазиду в метиловому спирті «х. ч.».

Після вибору умов проведення реакції з гідразидом ізонікотинової кислоти ми перейшли до розроблення методики кількісного визначення гідрокортизону ацетату. З цією метою була встановлена залежність оптичної густини від концентрації і побудований калібрувальний графік (рис. 3).

0,005 г (точна наважка) стандартного зразка гідрокортизону ацетату розчиняли в метиловому спирті в мірній колбі місткістю 100 мл і доводили об'єм розчину до мітки цим же розчинником.

У колби відмірювали 1, 2, 4, 6, 8, 10 мл приготовленого розчину, що відповідає 2,5—25 мкг кортикостероїду в 1 мл. Вміст колб випарювали досуха, в кожну колбу додавали по 20 мл розчину ізоніазиду і терmostатували при температурі $50^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ на протязі 15 хв. Оптичну густину розчинів вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 380 нм в кюветі з товщиною шару 1 см.

Наявність прямопропорціональної залежності дозволила нам розрахувати питомий показник вирання для гідрокортизону ацетату при довжині хвилі 380 нм. Результати розрахунку наведені в таблиці 2. Питомий показник вирання $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 315$.

Таблиця 2
Результати визначення питомого показника вирання
гідрокортизону ацетату з ізоніазидом

Концентрація в мкг в 1 мл	Оптична густина при λ 380 нм	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$	Метрологічні характеристики
2,5	0,078	312	$\bar{X} = 315$
5,0	0,157	314	$\sigma = \pm 2,86$
10,0	0,317	317	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 1,16$
15,0	0,466	311	$I_{0,95} = \pm 2,98$
20,0	0,636	318	$A = \pm 0,95\%$
25,0	0,795	318	$X \pm I_{0,95} = 315 \pm 2,98$

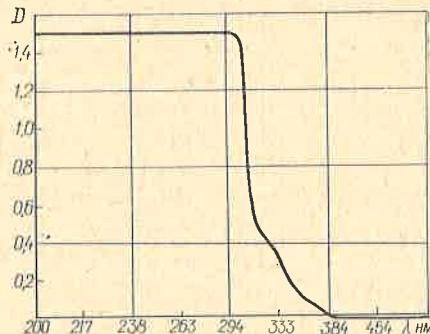


Рис. 2. Спектр вирання мазової основи.

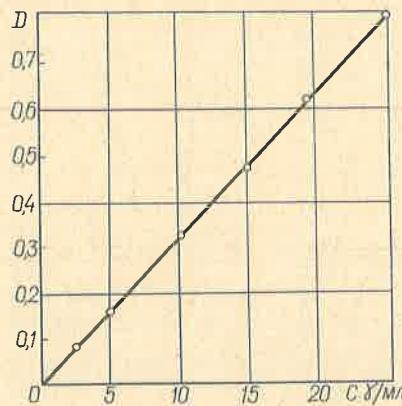


Рис. 3. Калібрувальний графік для спектрофотометричного визначення гідрокортизону ацетату:

4 — через 3 години, 5 — через добу після
2 — через 10 хв., 3 — через 1 годину
приготування.

приготуванні, том при нагріванні за методикою при цьому мазева основа не зульстіті проведених досліджень методика.

У роботі були використані реагенти: метиловий спирт «х. ч.», метиловий спирт «х. ч.», звільнений від карбонілвміщуючих сполук, етиловий спирт 95%, 0,05% розчин гідразиду ізонікотинової кислоти в метанолі: 0,5 г гідразиду ізонікотинової кислоти розчиняли в 500 мл метилового спирту, додавали 3,6 мл хлористоводневої кислоти і доводили об'єм розчину до 1 л.

Близько 0,5 г (точна наважка) мазі гідрокортизонової 1% вміщують в конічну колбу, додають 20 мл метилового спирту, нагрівають на водяному огрівнику при температурі 60—65° до розтоплення основи, перемішують протягом 2 хв. при періодичному нагріванні, охолоджують на льоду 2 хв. і фільтрують через беззольний фільтр в мірну колбу місткістю 100 мл.

Екстракцію повторюють ще тричі, беручи щоразу по 10 мл метилового спирту. Об'єм розчину в колбі доводять тим же розчинником до мітки. 5 мл одержаного розчину вміщують в конічну колбу з притерткою пробкою і випарюють на водяному огрівнику досуха. До залишку додають 20 мл ізоніазиду, колбу закривають пробкою і термостатують при температурі $50^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ на протязі 15 хв.

Оптичну густину досліджуваного розчину вимірюють при довжині хвилі 380 нм в кюветі з товщиною шару 1 см. Як розчин порівняння використовують 0,05% розчин ізоніазиду. За допомогою калібруваного графіка стандартного зразка гідрокортізону ацетату знаходить кількість гідрокортізону ацетату в 1 мл розчину.

Кількісний вміст препарату (x) в процентах визначають за формулою

$$x = \frac{X \cdot 100 \cdot 20 \cdot 100\%}{a \cdot 5}, \text{ где}$$

x — кількість гідрокортизону ацетату в 1 мл розчину, знайдена за калібрувальним графіком в *g*,
a — наважка мазі в *g*.

Вміст діючої речовини в мазі (x) в процентах може бути визнаний також за допомогою питомого показника вибрання за формулою

$$x = \frac{D \cdot 100 \cdot 20}{315 \cdot q \cdot 5}, \text{ где}$$

D — оптична густина досліджуваного розчину.

32

Таблиця 3

Результати спектрофотометричного визначення гідрокортизону ацетату в мазі
гідрокортизоновій 1%

Наважка мазі в г	Оптична густина	Знайдено в % за калібрувальним гра- фіком	Метрологічні характе- ристики	Знайдено в % за питомим по- казником вби- рання	Метрологічні характе- ристики
0,6589	0,595	1,10	$\bar{X}=1,05$	1,10	$\bar{X}=1,08$
0,7121	0,565	0,99	$\sigma_{\bar{X}}= \pm 0,0497$	1,00	$\sigma_{\bar{X}}= \pm 0,0545$
0,7036	0,620	1,10	$\sigma_{\bar{X}}= \pm 0,0222$	1,10	$\sigma_{\bar{X}}= \pm 0,0243$
0,5227	0,450	1,08	$I_{0,95}= \pm 0,0571$	1,09	$I_{0,95}= \pm 0,0675$
0,6476	0,540	1,07	$A= \pm 5,40 \%$	1,05	$A= \pm 6,25 \%$
$\bar{X} \pm I_{0,95}= 1,05 \pm 0,0571$				$\bar{X} \pm I_{0,95}= 1,08 \pm 0,0675$	

315 — питомий показник вбирання гідрокортизону ацетату з гідразидом ізонікотинової кислоти при довжині хвилі 380 нм.

а — наважка мазі в г.

Результати спектрофотометричного визначення мазі обома методами, оброблені за методами математичної статистики (2), наведені в таблиці 3.

З даних, наведених в таблиці 3, видно, що розроблена спектрофотометрична методика дозволяє з достатньою точністю визначати вміст гідрокортизону ацетату в мазі.

ВИСНОВКИ

1. Підібрані умови прискореного проведення реакції взаємодії гідрокортизону ацетату з гідразидом ізонікотинової кислоти.

2. Розроблена спектрофотометрична методика кількісного визначення гідрокортизону ацетату в мазі гідрокортизоновій 1%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко Л. І., Фармацевтичний журнал, 1968, № 2, 55.—2. Крамаренко В. Ф., Попова В. І., Фотометрия в фармацевтическом анализе, «Здоров'я», 1972.
3. Bailey F., Holbrook A., Miller R. J., J. Pharm. Pharmac., 1966, 18, 121.—4. Cingolani E., Cavina G., Amormino V., Farmaco, Ed. Prat., 1960, XV, N 5, 301.—5. Golucki Z., Farmacja Polska, N 6 (1970), 469.—6. Görog S., J. Pharm. Sci., Analysis of Steroids, VIII.—7. Nieminen E., Castren E., Zentralblatt für Pharmazie, Pharmakotherapie und Laboratoriums—diagnostik, 1970, 109, N 6, 571.—8. Nieminen E., Castren E., Zentralblatt für Pharmazie, Pharmakotherapie und Laboratoriums—diagnostik, 110, N 12, 1255, 1971.—9. Reed S. K. u. Walters S. M., Analyt. Lett., 1970, 3, 12, 585.—10. Umberger E. J., Analyt. Chim., 27, N 5, 1955, 768.—11. Zivanov-Stakic D., Domacin V., Dordevic S., Архив за фармацију, 1967, № 2, XVII, с. е. 67—71, Београд.

Надійшла 10.IV 1973 р.

CONTROL OF THE QUALITY OF READY DRUG FORM CONTAINING CORTICOSTEROIDS BY PHYSICO-CHEMICAL METHODS

L. N. BOBKOVА and N. A. KAZARINOV
Kharkov Research Chemico-Pharmaceutic Institute
Communication I.

Spectrophotometric of Hydrocortisone Acetate in Ointment

SUMMARY

Conditions have been elaborated for an enhanced reaction of hydrocortisone acetate with hydrazide of isonicotinic acid. A spectrophotometric method has been worked out of determination of hydrocortisone acetate in 1% hydrocortisone ointment based on preliminary isolation of corticosteroid from the ointment with subsequent interaction with izoniazide.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД ҚІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ ДЕЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ СУМІШЕЙ З АЛКАЛОЇДАМИ ПУРИНУ

Ф. Є. КАГАН, Л. О. КИРИЧЕНКО
Київський інститут удосконалення лікарів

Алкалоїди пурину широко застосовуються в медичній практиці у вигляді лікарських сумішей з рядом інших препаратів. Пуринові алкалоїди є похідними діоксипурину. Молекула пурину являє собою конденсовану систему піримідинового та імідазольного кілець.

Спектр піримідину має дві смуги вбирання: більш інтенсивну в області середніх довжин хвиль з максимумом 243 нм, яка зумовлена $\pi \rightarrow \pi^*$ -електронним переходом, та менш інтенсивну з λ_{\max} . 280 нм, яке є результатом $n \rightarrow \pi^*$ -електронних переходів (9, 11). Спектр імідазолу в спирті має два максимуми вбирання — при 210 нм і 250 нм. Менш інтенсивна смуга вбирання імідазолу при 250 нм зумовлена $n \rightarrow \pi^*$ -електронним переходом в C=N групі (8).

Спектр вбирання 5-метилімідазолу в гексані має три максимуми при 244, 278 і 284 нм (1).

Для молекули пурину характерні дві інтенсивні смуги вбирання — одна нижче 220 нм зумовлена наявністю в молекулі імідазольного кільця, друга — при 263 нм є результатом накладення спектрів піримідину та імідазолу (13).

В оксипохідних пурину спостерігається батохромне зміщення середньохвильової смуги вбирання. Так, у 2,6-діоксипурину (ксантину) максимум вбирання знаходитьться при 269 нм.

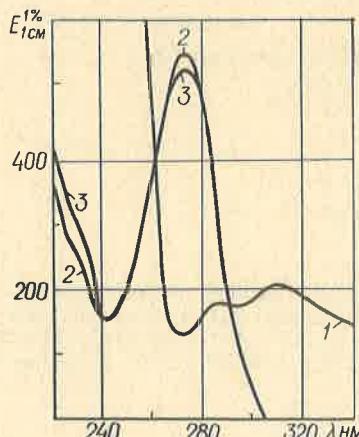
Введення в молекулу ксантину метильних груп приводить до дальнього батохромного зміщення максимуму, а саме: в 1,3-диметилксантину (теофілін), 3,7-диметилксантину (теоброму), 1, 3, 7-триметилксантину (кофеїн) максимуми вбирання спостерігаються при 271—274 нм (4, 10, 12, 13).

Продовжуючи попередні дослідження (4—7), ми розробили методику аналізу таких лікарських форм:

1. Теоброму 0,25 г
Папаверину гідрохлориду 0,02 г
(порошки і таблетки)
2. Теофіліну 0,1 г
Папаверину гідрохлориду 0,02 г
3. Теоброму 0,15 г
Папаверину гідрохлориду
Дібазолу по 0,02 г
(порошки і таблетки «теодібаверин»)
4. Теофіліну 0,1 г
Папаверину гідрохлориду
Дібазолу по 0,02 г

Раніше нами було запропоновано методику аналізу лікарської форми за прописом 1, яка полягала у розділенні інгредієнтів шляхом вилучення папаверину з лужного середовища і наступного окремого спектрофотометричного визначення кожного препарату (6).

З рис. 1 видно, що в одному з максимумів світловбирання папаверину гідрохлориду (310 нм) теоброму і теофілін практично не вибрають УФ світла. Ми розробили методику спектрофотоме-



УФ спектри вбирання в 0,001 н. розчині соляної кислоти:

1 — папаверину гідрохлориду, 2 — теоброму, 3 — теофіліну.

Таблиця 1
Величини питомих показників вбирання теоброміну, теофіліну
та папаверину гідрохлориду

Назва препарату	Розчинник	Довжина хвилі у нм	Межі концентрації мкг/мл	$E_{1\text{cm}}^{1\%} + I_{0,95}$
Папаверину гідрохлорид	0,001 н. розчин соляної кислоти	272	5—35	130,4±2,35
Теобромін	»	272	5—16	545,2±0,94
Теофілін	»	272	5—16	533,2±2,10
Теофілін	0,1 н. розчин ідкого натру	275	2—15	606,5±3,72

тричного аналізу лікарських форм за прописом 1 і 2 без попереднього розділення компонентів, використавши метод так званої ізольованої абсорбції. Точну наважку лікарської суміші (пропис 1 і 2) близько 0,1 г розчиняють при нагріванні в 350—450 мл 0,001 н. розчину соляної кислоти в мірній колбі на 500 мл і після охолодження доводять тією ж кислотою до мітки (розчин А).

Для визначення папаверину гідрохлориду визначають оптичну густину розчину А при 310 нм. При розрахунках вмісту папаверину гідрохлориду ми користувалися визначеню нами раніше величиною його питомого показника вбирання в 0,001 н. розчині соляної кислоти, що дорівнює 211,1±0,65 (2).

Для кількісного визначення теоброміну або теофіліну 5 мл розчину А розводять 0,001 н. розчином соляної кислоти до 100 мл (розчин Б) і визначають оптичну густину при 272 нм. Одержанна величина оптичної густини є сумою світловбирання пуринового алкалоїду і папаверину гідрохлориду.

Як виявилося, світловбирання останнього при довжині хвилі 272 нм підпорядковується законам Бугера — Ламберта — Бера в концентраціях 5—35 мкг/мл. Визначена нами величина питомого показника вбирання папаверину гідрохлориду при 272 нм дорівнює 130,4±2,35 (табл. 1). Вміст теофіліну або теоброміну (x) в одному порошку в г розраховують за формулою

$$x = \frac{\left(D_{272} - \frac{D_{310} \cdot 130,4 \cdot 5}{211,1 \cdot 100} \right) 500 \cdot B}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot 5 \cdot H}, \text{де}$$

D_{272} — оптична густина розчину Б при λ 272 нм,

D_{310} — оптична густина розчину А при λ 310 нм,

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ — питомий показник вбирання теоброміну (545,2) або теофіліну (533,2) (див. табл. 1),

B — вага порошку за прописом або середня вага таблетки,

H — наважка.

Результати визначень наведені в таблиці 2.

Розроблена методика була також використана для аналізу таблеток за прописом 1 з тією лише різницею, що розчин А фільтрують (табл. 4).

Для аналізу лікарських форм за прописом 3 і 4 необхідно було відділити пуриновий алкалоїд від дібазолу та папаверину. Для цього точну наважку суміші близько 0,1 г вміщують в ділільну лійку з 2 мл 1 н. розчину ідкого натру і основи папаверину та дібазолу вилучають хлороформом (3—4 рази по 10 мл). Хлороформові витяжки промивають 2 мл 0,1 н. розчину ідкого натру, які приєднують до лужного розчину пуринового алкалоїду, а хлороформ сушать за допомогою безводного натрію сульфату. Після видалення хлороформу залишок роз-

Таблиця 2

Результати спектрофотометричного визначення лікарських сумішей за прописами 1 і 2.

Склад лікарської суміші	Пуриновий алкалоїд			Папаверину гідрохлорид				
	взято для аналізу мкг/мл	знайдено		взято для аналізу мкг/мл	знайдено			
		D ₂₇₀	MКg/мл		D ₃₁₀	MКg/мл		
Теоброміну 0,25 г Папаверину гідрохлориду 0,02 г	9,45 8,61 10,23 9,61 8,97	0,526 0,473 0,558 0,525 0,490	9,46 8,50 10,03 9,44 8,81	100,10 98,72 98,04 98,23 98,21	15,20 13,80 16,20 15,20 13,80	0,318 0,288 0,337 0,315 0,291	15,06 13,64 15,96 14,92 13,78	99,08 98,84 98,51 98,16 99,85
Метрологічні дані:				$\bar{X} = 98,66$, $I_{0,95} = \pm 1,04$, $A = \pm 1,05$,			$\bar{X} = 98,89$, $I_{0,95} = \pm 0,78$, $A = \pm 0,79$	
Теофіліну 0,1 г Папаверину гідрохлориду 0,02 г	8,52 8,96 8,15 8,59 8,29	0,480 0,498 0,453 0,485 0,460	8,57 8,87 8,09 8,66 8,21	100,59 98,99 99,26 100,81 99,03	33,20 35,80 31,00 33,20 32,40	0,695 0,750 0,652 0,705 0,673	32,92 35,52 30,88 33,40 31,88	99,15 99,21 99,61 100,60 98,39
Метрологічні дані:				$\bar{X} = 99,73$, $I_{0,95} = \pm 1,62$, $A = \pm 1,62$			$\bar{X} = 99,39$, $I_{0,95} = \pm 0,76$, $A = \pm 0,76$	

Таблиця 3

Результати спектрофотометричного визначення лікарських сумішей за прописами 3 і 4.

Склад лікарської суміші	Пуриновий алкалоїд			Папаверину гідрохлорид			Дібазол		
	взято для аналізу мкг/мл	знайдено		взято для аналізу мкг/мл	знайдено		взято для аналізу мкг/мл	знайдено	
		MКg/мл	%		MКg/мл	%		MКg/мл	%
Теоброміну 0,15 г	7,48	7,51	100,40	10,24	10,04	98,04	9,93	10,03	101,01
Папаверину гідрохлориду	7,52	7,49	99,60	10,05	9,95	99,00	9,97	10,07	101,00
Дібазолу по 0,02 г	7,57	7,55	99,73	9,89	10,09	102,02	10,16	9,96	98,04
	7,47	7,48	100,13	10,15	9,95	98,02	10,29	9,99	97,09
	7,59	7,57	99,74	10,04	10,14	101,00	10,01	9,91	99,00
Метрологічні дані: $\bar{X} = 99,92$, $A = \pm 0,42$				$\bar{X} = 99,61$, $A = \pm 2,25$			$\bar{X} = 99,23$, $A = \pm 2,18$		
Теофіліну 0,1 г	9,95	9,97	100,20	20,10	19,90	99,00	20,31	20,11	99,01
Папаверину гідрохлориду	10,05	10,02	99,70	20,18	20,08	99,50	20,41	20,11	98,53
Дібазолу по 0,02 г	9,96	9,99	100,30	19,98	20,08	100,50	19,87	19,97	100,50
	10,00	9,96	99,60	20,01	19,71	98,50	20,32	20,02	98,52
	10,09	10,06	99,70	20,07	20,27	100,99	19,98	19,88	99,50

Метрологічні дані: $\bar{X} = 99,90$, $A = \pm 0,39$ $\bar{X} = 99,70$, $A = \pm 1,28$ $\bar{X} = 99,21$, $A = \pm 1,00$

чиняють в 1 мл 0,1 н. розчину соляної кислоти і розводять до 100 мл водою, а далі 0,001 н. розчином соляної кислоти до вмісту по 10 мкг дібазолу та папаверину в 1 мл розчину. Вміст кожного препарату знаходили за розробленою нами раніше методикою (3), тобто вміст папаверину гідрохлориду визначали при довжині хвилі 310 нм ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 211,1$), а вміст дібазолу при 276 нм ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 448,6$).

Оскільки при довжині хвилі 276 нм УФ світло вибрають обидва препарати, вміст дібазолу (y) розраховують за формулою

$$y = \frac{\left(D_{270} - \frac{D_{310} \cdot 148,4}{211,1} \right) \cdot 100 \cdot W \cdot B}{448,6 \cdot H}, \text{де}$$

Таблиця 4

Результати спектрофотометричного визначення таблеток з теоброміном і папаверину гідрохлоридом та «теодибаверин»

Склад таблеток	Середня вага таблетки в г	Наважка розтертої маси таблеток в г	Знайдено					
			теоброміну		папаверину гідрохлориду		дібазолу	
			D	г в табл.	D ₃₁₀	г в табл.	D ₂₇₆	г в табл.
Теоброміну 0,25 г Папаверину гідрохлориду 0,02 г *	0,320 0,310-0,308 0,320	0,0995 0,1005 0,1002 0,1004	0,422 0,441 0,442 0,428	0,2444 0,2449 0,2445 0,2454	0,251 0,264 0,267 0,265	0,0191 0,0193 0,0194 0,0200		
«Теодибаверин» Теоброміну 0,15 г Папаверину гідрохлориду Дібазолу по 0,02 г	0,225	0,1506 0,1502 0,1500 0,1485	0,551 0,556 0,558 0,553	0,1481 0,1508 0,1508 0,1509	0,281 0,283 0,281 0,282	0,0199 0,0201 0,0200 0,0202	0,798 0,800 0,800 0,795	0,0200 0,0201 0,0202 0,0202

* Для аналізу було взято чотири серії таблеток.

D₂₇₆ — оптична густина розчину при 276 нм (сума вбирань папаверину і дібазолу),

D₃₁₀ — оптична густина розчину при 310 нм (вбирає світло лише папаверину гідрохлорид),

148,4 — питомий показник вбирання папаверину гідрохлориду при довжині хвилі 276 нм,

W — розведення,

H — наважка в г,

B — вага порошку за прописом або середня вага таблетки.

Лужний розчин теоброміну або теофіліну розводять спочатку водою до одержання 0,1 н. концентрації ідкого натру, а далі 0,1 н. розчином ідкого натру до вмісту 5—15 мкг препарату в 1 мл розчину і визначають оптичну густину теоброміну при 274 нм ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 555,0$) (6) або теофіліну при 275 нм.

Нами визначено, що питомий показник вбирання лужних розчинів (0,1 н. розчин ідкого натру) теофіліну становить 606,5 (табл. 1). Результати кількісного визначення лікарських сумішей за прописами 3 і 4 наведені в таблиці 3.

Методика аналізу таблеток «теодибаверин» відрізняється лише тим, що лужний розчин теоброміну відфільтровують від баластних речовин. Результати аналізу таблеток наведені в таблиці 4.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методику спектрофотометричного визначення чотирьох порошкових та двох таблетованих лікарських сумішей з теоброміном і теофіліном.

2. Двокомпонентні лікарські суміші теоброміну або теофіліну з папаверину гідрохлоридом аналізуються без розділення суміші методом ізольованої абсорбції.

ЛІТЕРАТУРА

- Большаков Г. Ф., Ватаго В. С., Агрест Ф. Б., УФ спектры гетероорганических соединений, Л., 1969.—2. Каган Ф. Е., Вайсман Г. А., Митченко Ф. А., Кириченко Л. О., Фармацевтичний журнал, 1965, № 3, 14.—3. Каган Ф. Е., Вайсман Г. А., Митченко Ф. А., Кириченко Л. О., там же, 1965, № 5, 21.—4. Кириченко Л. О., там же, 1966, № 4, 43.—5. Кири-

- ченко Л. О., там же, 1968, № 2, 70.—6. Кириченко Л. О., там же, 1969, № 3, 42.—7. Кириченко Л. О., Каган Ф. С., там же, 1970, № 1, 42.—8. Рао Н. Н. Р., Электронные спектры в химии, М., «Мир», 1964.
9. Boarland M. P. K., McOmie J. F. W., J. Chem. Soc., 1952, 3716, 3722.—10. Cavalieri L. F., Fox J. J., Stone A., Chang N., J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, N 4, 1119.—11. Halverson F., Hirt R. C., J. Chem. Phys., 1951, 19, 711.—12. Loofbourrow J. R., Stimson M. M., Hart M. J., J. Am. Chem. Soc., 1943, 65, N 2, 148.—13. Stimson M. M., Reuter M. A., Ibid, 1943, 65, N 2, 153.

Надійшла 13.III 1973 р.

A SPECTROPHOTOMETRIC METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF SOME DRUG MIXTURES WITH PYRIDIN ALKALOIDS

F. E. KAGAN and L. O. KIRICHENKO

Kiev Medical Postgraduate Institute

SUMMARY

Methods have been elaborated of spectrophotometric quantitative determination of four powder and two tabletten mixtures with theobromine, theophyllin, dibasol, papaverine hydrochloride.

Bi-component drug mixtures of theobromine or theophyllin with papaverine hydrochloride are analysed by the method of isolated absorption. For the analysis of three-component drug mixtures the purine alkaloid is isolated and dibasol and papaverine hydrochloride is determined by the method of isolated absorption.

The accuracy of determination of theobromine is within the limits of $\pm 0.42\%$, theophyllin — $\pm 0.39\%-1.62\%$, papaverine hydrochloride — $\pm 0.76\%-2.25\%$, dibasol — $\pm 1.00\%-2.18\%$.

УДК 615.225.071:535.24

ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ РИДИНОЛУ

B. M. БЕРНШТЕЙН, C. M. СТЕПАНЮК
П'ятигорський фармацевтичний інститут

Дослідження, проведені нами, показали, що деякі похідні піперидину утворюють з кислотними барвниками забарвлені сполуки, які можна використовувати для кількісного екстракційно-фотометричного визначення препаратів (3).

У цій роботі розглядаються умови взаємодії, екстракції, склад, стійкість продуктів реакції ридинолу (гідроклориду 3-піперидил-1,1-дифенілпропанолу-1) з барвником метиловим оранжевим і можливість використання останнього для екстракційно-фотометричного визначення ридинолу.

Ридинол — лікарський препарат, що застосовується для лікування паркінсонізму. Для кількісного визначення його відомі тільки об'ємні методи (1, 8), за якими на одне визначення витрачається від 300 до 600 лікувальних доз препарату. Важким є визначення препарату в таблетках (МРТУ-42 № 2795-61).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Реагенти й апаратура. У роботі були використані водні розчини ридинолу, що відповідав вимогам Державної фармакопії СРСР X видання і переクリсталізованого із спирту. Розчини метилового оранжевого (х. ч.) готували за ДФ Х. Органічні розчинники очищали за відомими прописами. Світловбирання вимірювали з допомогою спектрофотометра СФ-4А і фотоелектроколориметра ФЕК-56 в кюветах з довжиною вбираючого шару 1 см і 0,5 см відповідно. Значення pH контролювали потенціометром ЛПУ-01.

Оптимальні умови утворення й екстракції іонної пари ридинолу з метиловим оранжевим

При взаємодії ридинолу з метиловим оранжевим утворюється забарвлене сполука з максимумом світловбирання при 420—423 нм, який не залежить від зміни pH середовища (рис. 1). Високомолекулярна іонна пара ридинол — метиловий оранжевий (7), що утворюється, добре екстрагується різними класами розчинників, кращими з яких є галогенопохідні. Як екстрагент ми використали хлороформ. При вивченні оптимальних умов екстракції було встановлено, що найкраще екстрагування комплексу спостерігається при pH водної фази 3,6—4,0 (рис. 2). Комплекс, що утворюється, екстрагується майже повністю при одноразовій екстракції на протязі 3 хвилин. Ступінь одноразової екстракції визначали як відношення оптичної густини D_1 , одержаної при екстрагуванні комплексу один раз 10 мл хлороформу, до оптичної густини D_2 об'єднаних трьох послідовних екстрактів (4, 3, 3 мл хлороформу). Результати визначень наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Ступінь одноразової екстракції комплексу
 $1 = 0,5 \text{ см, pH } 3,8$

Взято препарату в $\mu\text{kg}/\text{мл}$	D_1	D_2	$R \%$
9,0	0,290	0,294	98,64
12,0	0,391	0,393	99,49
15,0	0,483	0,487	99,18

Склад буферних сумішів на екстракцію істотного впливу не виявляє. Нами було також вивчено вплив концентрації водневих іонів на стійкість хлороформових екстрактів комплексу. Найбільша стійкість спостерігається при pH 3,8. Порядок додавання реагентів на екстракцію також не впливає. Рівновага в системі настає швидко, оптична густина досягає максимуму відразу після змішування реагентів. Зміна об'єму водної фази від 5 до 20 мл (при об'ємі органічної фази до 10 мл) на екстракцію не впливає; дальнє збільшення водної фази погіршує екстрагування.

Склад і властивості сполуки ридинолу з метиловим оранжевим

Молярне співвідношення компонентів було встановлено методом ізомолярних серій (3). Максимум оптичної густини спостерігається при співвідношенні ридинолу з метиловим оранжевим (1:1). Таке ж співвідношення було підтверджено іншими методами: методом Асмуса і методом відношення нахилу (Гарвея і Меннінга) (рис. 3). Уявний молярний коефіцієнт світловбирання комплексу був знайдений за даними кривої насищення і методу відношення нахилу (3). Одержані дані наведені в таблиці 2.

Оскільки дисоціація сполук, що утворилися, практично пригнічена при надлишку метилового оранжевого і компоненти за даних умов не вбирають світла, можна вважати, що розраховані молярні коефіцієнти світловбирання близькі до справжніх (6). Значення константи стійкості для сполуки ридинолу з метиловим оранжевим було розраховано з допомогою методу перетину кривих (3, 9).

Таблиця 2

Результати визначення молярного коефіцієнта світловбирання комплексу ридинолу з метиловим оранжевим

Концентрація ридинолу $\text{г-моль}/\text{л} \cdot 10^{-5}$	D при $\lambda_{420} \text{ нм}$	$\varepsilon \cdot 10^4$
1,50	0,362	2,41
1,80	0,438	2,41
2,25	0,560	2,49
2,70	0,645	2,39
3,00	0,720	2,40
3,75	0,900	2,40
$C \text{ м/o} = 1,5 \cdot 10^{-3}$ г-моль/л	$\varepsilon_{\text{серед}} = 2,42 \pm 0,014 \cdot 10^4$	1 = 1 см pH = 3,8

Готовали кілька розчинів при постійній концентрації ридинолу і різному вмісті метилового оранжевого і визначали рівноважну концентрацію комплексу (C_k) за формулою

$$C_k = C_{\text{рид}} \left(\frac{D}{D_{\text{рп}}} \right)^{\frac{1}{n}}, \text{ де}$$

D — вимірюне значення оптичної густини,

$D_{\text{рп}}$ — граничне значення оптичної густини в умовах насыщення при $C_{\text{рид}} = \text{const}$. Потім, беручи різної величини $n = 1, 2, 3$, розраховували значення констант стійкості (β_k) для будь-яких двох розчинів за формuloю

$$\beta_k = \frac{C_k}{(C_{\text{рид}} - C_k)(C_{\text{м/o}} - C_k^n)}$$

і знаходили значення $\lg \beta_k$. За одержаними даними будували графік залежності $\lg \beta_k$ від n для обох розчинів (рис. 4). Як видно з рис. 4, криві перетинаються у точці, проекція якої на вісь абсцис показує дійсне значення стехіометричного коефіцієнта ($n = 1$), а на вісь ординат — величину $\lg \beta_k$ даного комплексу. Однак оскільки криві перетинаються під дуже гострим кутом, ми для підвищення точності ви-

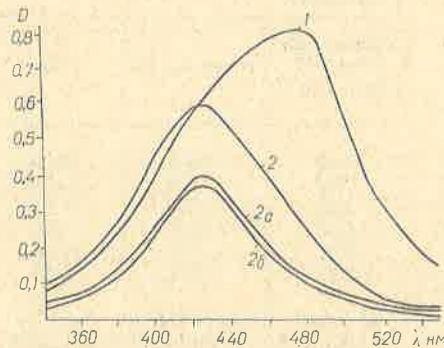


Рис. 1. Світловбирання:
1 — розчинів метилового оранжевого, рН 3,8,
2 — його сполуки з ридинолом, рН 3,8, 2a —
рН 2,0, 2b — рН 6,0.

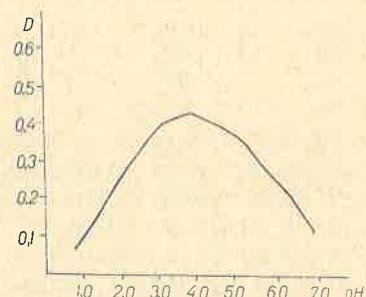


Рис. 2. Крива залежності екстракції комплексу ридинолу з метиловим оранжевим від pH середовища.

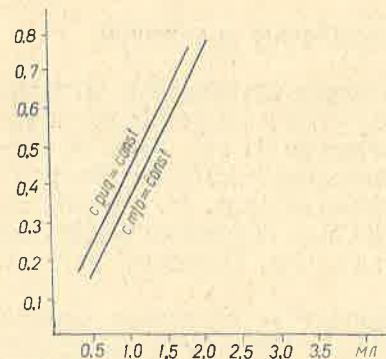


Рис. 3. Графічне визначення стехіометричних коефіцієнтів ридинолу з метиловим оранжевим методом відношення нахилів.

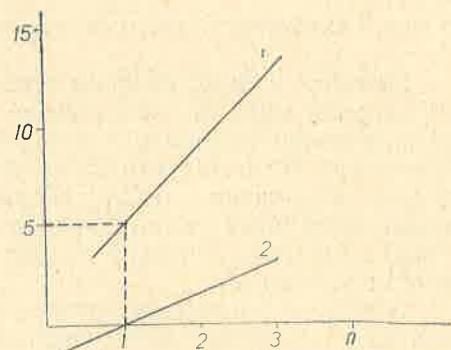


Рис. 4. Криві залежності, розраховані при $n = 1, 2, 3$ і $C_{\text{рид}} = \text{const}$: 1 — $\lg \beta_k$, 2 — $\lg \beta'_k$

Таблиця 3

Результати визначення ридинолу в порошку і таблетках з вмістом 0,005* (сер. 20170)

Взято ридинолу в порошку в г	D	Знайдено		Метрологічні характеристики	Наважка таблеткової маси в г	D	Знайдено		Метрологічні характеристики
		в г	в %				в мг	в %	
0,0505	0,494	0,0509	100,92	$\bar{X} = 99,99$	0,0988	0,391	4,95	99,00	$\bar{X} = 100,66$
0,0502	0,485	0,0500	99,68	$\sigma = 1,12$	0,1060	0,440	5,11	102,20	$\sigma = 1,33$
0,0452	0,433	0,0446	99,85	$\sigma_{\bar{X}} = 0,46$	0,0989	0,401	5,01	100,20	$\sigma_{\bar{X}} = 0,59$
0,0440	0,420	0,0435	98,59	$I_{0,95} = 1,17$	0,0997	0,400	4,96	99,20	$I_{0,95} = 1,52$
0,0501	0,488	0,0505	100,72	$A = \pm 1,17\%$	0,1007	0,411	5,05	101,00	$A = \pm 1,51\%$
0,0500	0,489	0,0506	101,19		0,1017	0,420	5,12	102,40	

* Вміст за прописом.

Значення будували графік залежності $\lg \beta$ і $\lg \frac{\beta_k}{\beta_n}$ від n . Крива цієї залежності перетинає вісь абсцис у точці, яка відповідає стехіометричному коефіцієнту $n = 1$. Відстань від цієї точки до кривої $\lg \beta_k = f(n)$ рівна величині β_k досліджуваного комплексу. Значення константи стійкості за цим методом становить $3 \cdot 10^5$. Одержане нами значення константи стійкості було підтверджено іншим методом, для якого використали значення оптичної густини розчинів з пригніченою дисоціацією і з рівноважною концентрацією компонентів. Константу стійкості розраховували за формулою (4)

$$\beta_k = \frac{1 - \alpha}{\alpha^2} \cdot C, \quad \alpha = \frac{D_{rp} - D_{p\text{інш.}}}{D_{rp}}, \quad \text{де}$$

C — вихідна концентрація ридинолу, що становить $3 \cdot 10^{-5}$ М. Знайдене за цим методом значення константи стійкості становить $3,20 \cdot 10^5$.

За калібрувальним графіком були визначені межі концентрацій препаратів, підпорядкованих закону Бера. Вони становили 3,0—30,0 мкг/мл (рис. 5). Одержані нами дані були використані для розробки методики кількісного екстракційно-фотометричного визначення ридинолу в порошку і таблетках.

Методика визначення. В мірну колбу місткістю 50 мл вносили точну наважку препарату (0,05 г) і доводили водою до мітки (розчин А). Потім 3 мл розчину А переносили в мірну колбу на 100 мл і доводили водою до мітки (розчин Б), 5 мл розчину Б переносили в ділільну лійку з 5 мл буферного розчину з pH 3,8, додавали 2 мл 0,1% розчину метилового оранжевого, 10 мл хлороформу і струшували на протязі 3 хвилин, після розділення фаз збезводнювали хлороформовий шар безводним сульфатом натрію і вимірювали світловбирання на фотелектроколориметрі ФЕК-56 при третьому світлофільтрі в кюветах з $l = 0,5$ см. Як розчин порівняння використовували хлороформ.

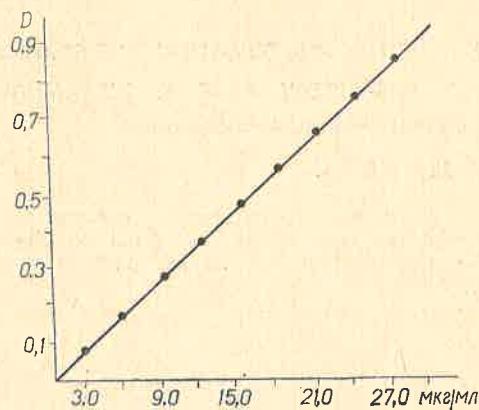


Рис. 5. Калібрувальний графік для визначення ридинолу.

Розрахунок кількісного вмісту препарату проводили за наведеною в літературі формулою (5). Для визначення питомого показника вбирання брали 1, 2, 3 і т. д. мл 0,003% стандартного розчину ридинолу і визначення проводили за зазначеною вище методикою, вимірюючи світловбирання за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-56 при третьому світлофільтрі. Питомий показник вбирання хлороформового екстракту комплексу ридинолу з метиловим оранжевим в умовах, що визначалися, рівний $645,9 \pm 2,48$.

Для кількісного визначення ридинолу в таблетках з вмістом 0,005 г (середня вага 0,1 г) точну наважку порошку розтертих таблеток (близько 0,1 г) вміщували в мірну колбу місткістю 100 мл, збовтували і доводили водою до мітки, фільтрували, відкидаючи перші порції фільтрату. 2,5 мл фільтрату вміщували в ділильну лійку і далі робили так, як зазначено вище. Результати визначення ридинолу в порошку і таблетках наведені в таблиці 3.

ВИСНОВКИ

1. При взаємодії ридинолу з метиловим оранжевим утворюється забарвлена сполука з максимумом світловбирання в області 420—423 нм, постійним при різних значеннях pH водної фази.

2. Стхеметричне співвідношення ридинолу з метиловим оранжевим в реакції, визначене методами ізомолярних серій, прямої лінії Асмуса і відношення нахилу, становить 1 : 1. Молярний коефіцієнт світловбирання рівний $2,4 \pm 0,014 \cdot 10^4$, константа стійкості $3,0 \cdot 10^5$.

3. Методика екстракційно-фотометричного визначення ридинолу в порошку і таблетках у порівнянні з існуючими відрізняється високою чутливістю і дозволяє в 6—10 разів знизити витрати препарату на аналіз. Відносна помилка визначення знаходитьться в межах $\pm 1,17\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артамонов Б. П., Майофис С. П., Мед. промышленность СССР, 1965, № 6, 48.—2. Бабко А. К., Физико-химический анализ комплексных соединений в растворе, Киев, 1955.—3. Бернштейн В. Н., Степанюк С. Н., Фармацевтичный журнал, 1972, № 1, 38.—4. Булатов М. И., Калинкин И. П., Практическое руководство по спектрофотометрическим и фотоколориметрическим методам анализа, М., 1972, 208.—5. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968.—6. Гусев А. И., Крысина Л. С., Желондковская Т. Н., Прибалова Г. А., Ж. аналит. химии, 1970, XXV, 1578.—7. Старобринец Г. Л., Петрашкевич С. Ф., Пешко Д. Э., Вестн Академії наук Белорусской ССР, 1968, № 5, 29.—8. Часовский С. С., Фармация, 1968, № 2, 48.—9. Шевченко Ф. Д., Укр. хим. ж., 1965, 31, 52, 229.

Надійшла 24.V 1972 р.

EXTRACTION-PHOTOMETRIC DETERMINATION OF RIDINOL

V. N. BERNSTEIN and S. N. STEPANIUK
Piatigorsk Pharmaceutical Institute

SUMMARY

An extraction-photometric technique of determination of ridinol in powder and tablets has been elaborated based on the reaction of ridinol with methyl orange. The relative error was in the limits of $\pm 1.17\%$.

ІНТЕРФЕРОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛАРУСАНУ, ТИБОНУ І ЕТОКСИДУ В ПРЕПАРАТАХ І ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

А. Х. ЛАЙПАНОВ, В. І. ЛОБАНОВ
Курський медичний інститут

Ларусан, тиbon та етоксид широко застосовуються при лікуванні різних форм туберкульозу. Кількісне визначення ларусану проводиться комплексометричним методом (4); одержані позитивні результати при його титруванні хлораміном (3) опрацьовано фотоколориметричне визначення ларусану в таблетках (1). Тиbon визначається за методом К'ельдаля (12). Для етоксиду Державна фармакопея СРСР X видання пропонує аргентометричне визначення (2). В ряді раніше опублікованих робіт показана можливість інтерферометричного визначення лікарських препаратів органічного походження (5—10). Цей метод є простим, точним і економічним.

В доступній нам літературі не знайдено даних з інтерферометричного визначення ларусану, тибону й етоксиду. Виходячи з цього, ми поставили собі за мету опрацювати методики інтерферометричного визначення вищезазначених препаратів у чистому вигляді і в лікарських формах. Роботу проводили на інтерферометрі для рідин і газів ITP-1 (вітчизняного виробництва) з препаратами, що відповідали вимогам ДФ Х і МРТУ-42 № 802-65, № 977-62.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Ларусан, тиbon і етоксид практично нерозчинні у воді. Тому при виборі оптимальних умов їх визначення нами спочатку була вивчена поведінка зазначених препаратів в різних розчинниках. Кращими виявилися для ларусану — 0,1 н. розчин ідкого натру, для тибону — 1 н. розчин ідкого натру, для етоксиду — хлороформ.

З метою вивчення інтервалу оптимальних концентрацій препаратів та відрізку шкали, на якому при вимірюванні відсутні стрибки, що знижують точність визначення (11), ми вивчали питання залежності зміщення інтерференційної картини від концентрації речовини і довжини робочого шару кювети. При цьому було встановлено, що оптимальними концентраціями для ларусану є вміст речовини від 0,4 до 2,0 мг/мл, для тибону — від 0,2 до 1,0 мг/мл, для етоксиду — від 0,4 до 2,0 мг/мл, а найкращою кюветою відповідно є 1 = 10 мм, 1 = 20 мм і 1 = 5 мм.

Згідно з МРТУ-42 № 425-62 і МРТУ-42 № 444-62, а також вимогами ДФ Х для виготовлення таблеток досліджуваних препаратів застосовуються допоміжні речовини — крохмаль та стеаринова кислота. Вплив цих речовин на зміщення інтерференційної картини (ІК) вивчали на серії дослідів. Для цього готували розчини крохмалю різної концентрації (від 0,1 до 0,10 на 100 мл в 0,1 н. та 1 н. розчинах ідкого натру та хлороформу). Після ретельного перемішування розчини фільтрували і вимірювали зміщення ІК, викликане фільтратом на фоні відповідного розчинника в кюветах № 1, 2, 3. Аналогічно досліджували розчини стеаринової кислоти в 0,1 н. та 1,0 н. розчинах ідкого натру і хлороформу.

Було встановлено, що крохмаль при концентрації 0,01 в 100 мл розчину ідких лугів після фільтрування викликає зміщення ІК на чотири поділки шкали компенсатора. Розчини крохмалю в хлороформі та стеаринової кислоти в ідкому лузі і хлороформі зміщення не викликають. Одержані результати бралися до уваги при визначенні таблеток.

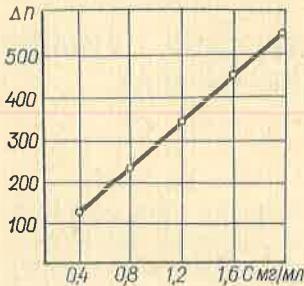


Рис. 1. Калібрувальний графік для визначення ларусану.

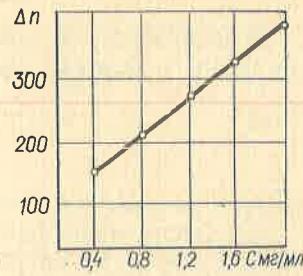


Рис. 2. Калібрувальний графік для визначення етоксиду.

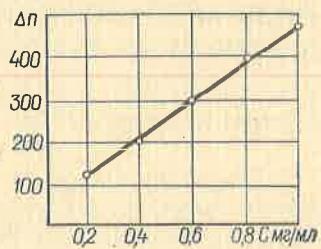


Рис. 3. Калібрувальний графік для визначення тибону.

Побудова калібрувального графіка визначення ларусану. Стандартні розчини з вмістом 0,4, 0,8, 1,2, 1,6, 2,0 мг/мл препарату готували з точною 0,2% розчину препарату в 0,1 н. розчині ідкого натру. Як терmostатуюча рідина була використана вода. Интерферометричне дослідження розчинів проводили у вибраній нами кюветі № 2 на фоні 0,1 н. розчину ідкого лугу. Ноль кювети встановлювали по 0,1 н. розчину ідкого лугу. За одержаними результатами вимірювання інтерференційних картин будували калібрувальний графік (рис. 1), з якого видно, що досліджуваний розчин в інтервалі взятих концентрацій підпорядковується правилу адитивності.

Методика визначення ларусану в препараті і в таблетках. Близько 0,1 г (точна наважка) препарату або порошку розтертих таблеток розчиняли при легкому нагріванні на водяному огрівнику в 50 мл 0,1 н. розчину ідкого лугу. Розчин охолоджували, кількісно переносили в мірну колбу на 100 мл, доводили до мітки 0,1 н. розчином ідкого лугу інтерферометрували (при аналізі таблеток після центрифугування при 8000 об/хв. на протязі 3—4 хв.) відповідно до описаних вище умов. Результати визначення ларусану в препараті і в таблетках наведені в таблицях 1 і 2.

Побудова калібрувального графіка для визначення етоксиду. Стандартні розчини з вмістом 0,4, 0,8, 1,2, 1,6, 2,0 мг/мл препарату готували з точною 0,2% розчину етоксиду в хлороформі. Вимірювання змішень проводили в кюветі № 1 з ретельно притертими кришками. Розчином для порівняння був хлороформ, терmostатуючою рідиною — вода. За одержаними даними вимірювань змішень ІК будували калібрувальний графік (рис. 2), з якого видно, що розчин етоксиду в інтервалі взятих концентрацій підлягає правилу адитивності.

Методика визначення етоксиду в препараті і таблетках. Близько 0,1 г (точна наважка) препарату або 0,2 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток переносили в мірну колбу на 100 мл, розчиняли в хлороформі і доводили останнім до мітки. Одержані розчин інтерферометрували (у випадку таблеток після центрифугування), додержуючись умов, описаних при побудові калібрувального графіка. Результати визначення етоксиду в препараті і в таблетках наведені в таблицях 1 і 2.

Побудова калібрувального графіка для визначення тибону. Стандартні розчини з вмістом 0,2, 0,4, 0,8, 1,0 мг/мл препарату готували з точною 0,1% розчину препарату в 0,1 н. розчині ідкого лугу. Приготовлений розчин інтерферометрували в кюветі № 3 на фоні 1 н. розчину ідкого лугу. За результатами зміщення ІК будували калібрувальний графік (рис. 3), з якого видно, що досліджуваний розчин в інтервалі взятих концентрацій підлягає правилу адитивності.

Методика визначення тибону в препараті і в таблетках. Близько 0,05 г (точна наважка) препарату або близько 0,1 г (точна наважка)

Таблиця 1

Результати визначення ларусану, тибону й етоксиду в препараті

наважка пре- парату в г	Інтерферометричний метод		Фармакопейний або МРТУ метод		
	знайдено		наважка пре- парату в г	знайдено	
	в г	в %		в г	в %
Ларусан					
0,1009	0,1015	100,59	0,2017	0,2005	99,41
0,1008	0,1003	99,50	0,2033	0,2017	99,21
0,1015	0,1011	99,60	0,2012	0,1998	99,30
0,1003	0,1000	99,70	0,2043	0,2038	99,75
0,1014	0,1007	99,26	0,2010	0,1990	99,01
Метрологічні дані					
$\bar{X} = 99,52$, $\sigma = 0,45$, $\sigma_{\bar{X}} = 0,14$,			$\bar{X} = 99,45$, $\sigma = 0,68$, $\sigma_{\bar{X}} = 0,22$,		
$I_{0,95} = 0,33$, $M = 99,52 \pm 0,33$,			$I_{0,95} = 0,51$, $M = 99,45 \pm 0,51$,		
$A = 0,33$			$A = 0,51$		
Етоксид					
0,1036	0,1026	99,03	0,2018	0,2014	99,80
0,1015	0,1008	99,31	0,2022	0,2010	99,41
0,0998	0,0995	99,68	0,2033	0,2019	99,31
0,1021	0,1017	99,51	0,2017	0,2000	99,15
0,1015	0,1017	100,19	0,1990	0,1978	99,39
Метрологічні дані					
$\bar{X} = 99,46$, $\sigma = 0,37$, $\sigma_{\bar{X}} = 0,12$,			$\bar{X} = 99,63$, $\sigma = 0,49$, $\sigma_{\bar{X}} = 0,16$,		
$I_{0,95} = 0,27$, $M = 99,46 \pm 0,27$,			$I_{0,95} = 0,37$, $M = 99,63 \pm 0,37$,		
$A = 0,27$			$A = 0,37$		
Тибон					
0,0501	0,0496	99,00	0,2012	0,2001	99,45
0,0505	0,0500	99,01	0,2008	0,2002	99,70
0,0513	0,0506	98,63	0,2017	0,1979	98,14
0,0496	0,0494	99,59	0,2081	0,2060	99,01
0,0526	0,0522	99,23	0,1981	0,1956	98,73
Метрологічні дані					
$\bar{X} = 99,12$, $\sigma = 0,49$, $\sigma_{\bar{X}} = 0,15$,			$\bar{X} = 98,88$, $\sigma = 0,56$, $\sigma_{\bar{X}} = 0,18$,		
$I_{0,95} = 0,35$, $M = 99,12 \pm 0,35$,			$I_{0,95} = 0,41$, $M = 98,88 \pm 0,41$,		
$A = 0,35$			$A = 0,41$		
МРТУ-42 № 802-65					
ДФ Х					
МРТУ-42 № 977-62					

порошку розтертих таблеток переносили в мірну колбу на 100 мл, розчиняли в 1 н. розчині ідкого лугу і ним же доводили до мітки. Приготовлений розчин інтерферометрували (у випадку таблеток після центрифугування) відповідно до вищеописаних умов визначення тибону. Результати кількісного визначення тибону в препараті і в таблетках наведені в таблицях 1, 2.

Таким чином, інтерферометричний метод може бути з успіхом застосований для визначення ларусану, тибону, етоксиду в препараті і в таблетках. При цьому встановлено, що допоміжні речовини визначеню не заважають. Відносна помилка методу при визначенні ларусану дорівнює $\pm 0,33\%$, при визначенні тибону — $\pm 0,35\%$, етоксиду — $\pm 0,27\%$, у той час, як відносна помилка визначення за методом ДФ Х і МРТУ-42 відповідно становить $\pm 0,51\%$, $\pm 0,41\%$, $\pm 0,37\%$.

Таблиця 2

Результати визначення ларусану, етоксиду і тибону в таблетках інтерферометричним методом

Середня вага таблетки в г	Наважка розтертих таблеток в г	Знайдено препарату		
		в наважці в г	на середню вагу таблетки в г	в % до нормалу таблетки
Л а р у с а н				
0,1011	0,1026	0,0996	0,0972	97,20
	0,1043	0,1015	0,0984	98,40
	0,1024	0,1003	0,0991	99,10
	0,1001	0,1011	0,1021	102,10
	0,1036	0,1015	0,0992	99,20
Е т о к с и д				
0,2110	0,2229	0,1026	0,0971	97,10
	0,2107	0,0983	0,0984	98,40
	0,2093	0,0992	0,1013	101,30
	0,2099	0,0995	0,0993	99,30
	0,2144	0,1000	0,0984	98,40
Т и б о н				
0,1013	0,1054	0,0254	0,0243	97,20
	0,1017	0,0246	0,0245	98,00
	0,1039	0,0248	0,0242	96,80
	0,1067	0,0260	0,0247	98,88
	0,1078	0,0262	0,0246	98,40

ВИСНОВОК

Опрацьовані методики прямого інтерферометричного визначення ларусану, тибону й етоксиду. Відносна помилка визначень відповідно становить $\pm 0,33\%$, $\pm 0,35\%$, $\pm 0,27\%$. Опрацьовані методики відрізняються точністю, простотою й економічністю і можуть бути з успіхом застосовані для аналізу зазначених препаратів в умовах контрольно-аналітичних лабораторій і аптек.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вергейчик Е. Н., Бернштейн В. Н., Звенигородский Н. А., Фармация, 1967, № 2, 41.—2. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., 1968, 76.—3. Ибадов А. Ю., Мед. промышл. СССР, 1965, № 9, 59.—4. Комарич Я. Д., Фармацевтический журнал, 1961, № 6, 31.—5. Лайпанов А. Х., Лобанов В. И., Материалы Юбилейной конференции, посвященной 30-летию фармацевтического факультета, Иркутск, 1971, 61.—6. Лобанов В. И., Горбунова Л. П., Фармацевтический журнал, 1971, № 3, 38.—7. Лобанов В. И., Фармация, 1971, № 6, 31.—8. Лобанов В. И., Баркалая Е. В., Ванина М. Д., Горбунова Л. П., там же, № 2, 31.—9. Лобанов В. И., Конференция молодых учених Курского медицинского института, Курск, 1970, 315.—10. Лобанов В. И., Материалы Юбилейной конференции, посвященной 30-летию фармацевтического факультета, Иркутск, 1971, 58.—11. Лобанов В. И., Научная конференция Курского медицинского института, посвященная XXIV съезду КПСС, Курск, 1971, 313.—12. МРТУ-42 № 977-62, МРТУ-42 № 802-65.

Надійшла 22.V 1972 р.

INTERFEROMETRIC DETERMINATION OF LARUSANE, TYBON AND ETHOXIDE IN PREPARATION AND DRUG MIXTURES

A. Kh. LAIPANOV and V. I. LOBANOV

Kursk Medical Institute

SUMMARY

Methods of interferometric determination of larusane, tybon and ethoxide in preparation and tablets have been elaborated. Fillers were found not to interfere with the determination.

The relative error of the method for larusane was $\pm 0,33\%$, tybon — $\pm 0,35\%$, ethoxide — $\pm 0,27\%$. The interferometric method of quantitative determination is more economical and by its accuracy exceeds the Pharmacopean and other routine methods.

КИСЛОТНО-ЛУЖНІ ВЛАСТИВОСТІ МЕРКАЗОЛІЛУ І ОПТИМАЛЬНІ УМОВИ ЙОГО СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ

Є. В. КОМПАНЦЕВА, В. Г. БЄЛІКОВ, Є. М. ВЕРГЕЙЧИК
П'ятигорський фармацевтичний інститут

Мерказоліл (1-метил-2-меркаптоімідазол) у своїй будові має групу $-SH$, два атоми азоту і в залежності від pH середовища може існувати в розчинах у вигляді іонної або молекулярної форм.

При вивчені залежності спектрів вбираання мерказолілу від pH середовища розчинів (рис. 1) виявилося, що при збільшенні значення pH оптична густина розчинів зміщується у більш коротковильзову частину спектра. Таким чином, значення pH істотно впливає на характер та інтенсивність світловбирання. Навіть невелике зміщення pH викликає зміну співвідношення іонної та молекулярної форм, а відповідно і зміну світловбирання, що приводить до помилки при спектрофотометричному аналізі. Вплив pH практично виключається у тому випадку, коли значення $pH = pK \pm 3,0$, оскільки в даних умовах речовина знаходитиметься на 99,9% в одній із своїх форм (1).

Ми поставили собі за мету знайти константи іонізації мерказолілу і встановити, при яких значеннях pH мерказоліл в розчинах знаходиться тільки в одній із своїх форм. При зазначеных умовах була розроблена методика кількісного спектрофотометричного визначення препарату.

З метою зменшення помилки визначення (3, 5) ми застосували метод диференціальної спектрофотометрії (2).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Константу іонізації мерказолілу визначали спектрофотометричним методом. Оптичну густину розчинів вимірювали з допомогою спектрофотометра СФ-4А в кварцевих кюветах з робочою довжиною 10 мм при 250 нм.

Для приготування розчинів з різним значенням pH середовища використовували 0,04 M розчини фосфорної, борної і оцтової кислот і 0,2 н. розчин ідкого натрію (5).

Концентрація препарату, перекристалізованого із спирту, висушеноого до постійної ваги, становила 0,004 мг/мл.

Таблиця 1
Константа іонізації мерказолілу

pH	D	$D_M - D$	$D - D_I$	$\lg \frac{D - D_I}{D_M - D}$	pK
9,30	0,500	0,040	0,089	0,35	9,65
9,65	0,480	0,060	0,069	0,06	9,71
9,86	0,471	0,069	0,060	1,94	9,80
10,15	0,456	0,084	0,042	1,69	9,84
10,32	0,445	0,095	0,034	1,54	9,86
10,65	0,430	0,110	0,019	1,23	9,88

Примітка. Середнє значення $pK = 9,79 \pm 0,09$, оптична густина нейтральної молекули $D_M = 0,540$, оптична густина аніона — $D_I = 0,411$.

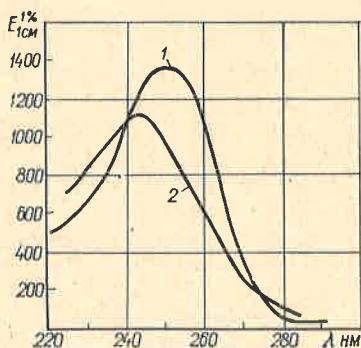


Рис. 1. Спектри вбираання мерказолілу:
1 — при pH 1,1 і 5,4; 2 — при pH 12,8.

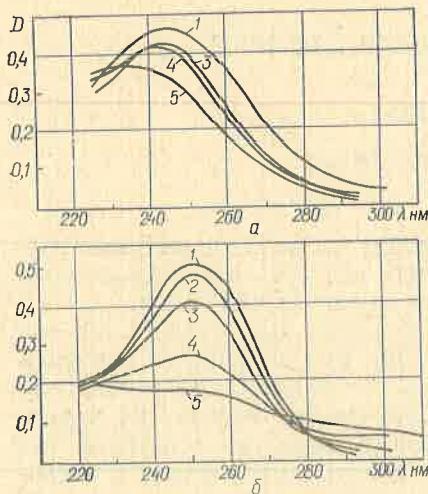


Рис. 2. Спектри вбирання мерказолілу:

a — в 0,1 н. розчині ідкого натру, *b* — у воді, 1 — свіжопріготовлених розчинів, 2 — через 10 хв., 3 — через 1 годину, 4 — через 3 години, 5 — через добу після приготування.

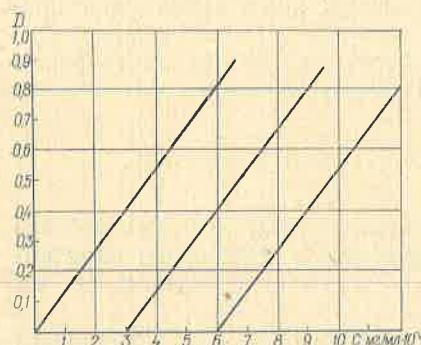


Рис. 3. Калібрувальні графіки для аналізу мерказолілу.

встановлено, що величина оптичної густини розчинів на протязі трьох годин зменшується, а максимум світловбирання поступово зміщується в більш короткохвильову частину спектра (рис. 2, а).

Одержані дані дали можливість провести об'єктивний вибір розчинника для кількісного спектрофотометричного аналізу мерказолілу. Найбільш стійким мерказолілом виявився в слабо підкислених розчинах. Як розчинник вибрали 0,0002 н. розчин соляної кислоти (2 краплі 0,1 н. розчину на 50 мл розведення).

Побудова калібрувальних графіків

Як вихідний розчин використали 0,02% розчин мерказолілу у воді, з якого готували розчини з вмістом 0,001... 0,011 мг/мл препарату в 0,0002 н. розчині соляної кислоти (рис. 3).

Розрахунок вмісту препарату проводили за питомим показником вбирання і за фактором перерахунку (табл. 2).

Розрахунок константи іонізації проводили за формулою (1):

$$pK = pH + \lg \frac{D - D_i}{D_m - D}, \text{ де}$$

D — оптична густина розчину при даному значенні pH середовища,
D_i — оптична густина аніона,
D_m — оптична густина нейтральної молекули.

Результати визначень наведені в таблиці 1.

У результаті гідролізу одержаної солі потенціометричним методом цю константу іонізації визначити не вдалося.

Встановлена константа іонізації свідчить про те, що препарат знаходиться у вигляді нейтральної молекули в розчинах з величиною pH нижче 6,79, а в повністю іонізований формі при pH вище 12,79.

Ми спробували застосувати для спектрофотометричного аналізу як розчинник дистильовану воду (припустимі значення pH за ДФ Х — 5,0—6,8) і 0,1 н. розчин ідкого натру (pH ≈ 12,80). Але при вивченні стійкості водних розведених розчинів мерказолілу (0,0004%) було встановлено, що величина оптичної густини їх поступово падає (рис. 2, б). Очевидно, препарат перетерпів гідролітичний розпад, тому що в буферних розчинах з вказаною величиною pH середовища і в злегка підкислених розчинах зменшення оптичної густини не спостерігалося. Отже, використовувати воду як розчинник недоцільно.

При вивченні спектрів мерказолілу в 0,1 н. розчині ідкого натру було

Таблиця 2
Результати спектрофотометричного визначення мерказолілу

Об'єкт визначення	$C_0 \text{ мг}/\text{мл}$	$C_x \text{ мг}/\text{мл}$	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$	Наважка σ	F фактор переважку	Середня вага	Серпя	n	S	$A = \bar{X} \pm t_{0,95}$
Препарат в порошку	0	0,003	1329,3 \pm 17,5	—	0,00756 \pm 0,00012 0,00785 \pm 0,00015	—	99,41 \pm 1,14 99,16 \pm 0,48 101,04 \pm 1,30	8	1,35 0,57 1,54	93,23 \pm 0,41
Препарат в таблетках *	0,003	0,006	1,65	0,4858	—	0,1246 0,1154	140769 81068	8	0,59 0,48	101,42 \pm 0,50

* Припустимі відхилення за $\Delta F X = \pm 5,0\%$.

Для вибору оптимального співвідношення концентрації розчинів порівняння досліджуваних розчинів була встановлена відносна помилка восьми паралельних визначень на кожному графіку в точці з оптичною густиною $\approx 0,43$. Оптимальним виявився графік з концентрацією розчину порівняння 0,003 $\text{мг}/\text{мл}$ мерказолілу (табл. 2).

В знайдених оптимальних умовах були проаналізовані препарат і таблетки мерказоліну (табл. 2).

Методика визначення

Близько 0,02 г препарату (точна наявжка) або близько 0,48 г розтертих таблеток вносять в мірну колбу на 100 мл , ретельно збовтують з водою протягом 3—5 хвилин і доводять водою до мітки. У випадку таблеток розчин фільтрують, відкидаючи перші порції фільтрату.

1,75 мл одержаних розчинів доводять до 50 мл 0,0002 н. розчином соляної кислоти і вимірюють оптичну густину відносно розчину порівняння, який містить 0,003 $\text{мг}/\text{мл}$ чистого препарату при 250 нм .

ЛІТЕРАТУРА

- Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований, М.—Л., «Химия», 1964, 68.—2. Беликов В. Г., Дифференциальная фотометрия, Ставрополь, 1970.—3. Вергейчик Е. Н., Лукьянчикова Г. И., Бернштейн В. Н., Фармация, 1970, № 6, 100.—4. Лурье Ю. Ю., Справочник по аналитической химии, М., «Химия», 1967, 230.—5. Шах Ц. И., Верзина Г. В., Фармацевтический журнал, 1968, № 6, 28.

Надійшла 15.XI 1972 р

ACID-BASE PROPERTIES OF MERCAZOLYL AND OPTIMAL CONDITIONS OF ITS SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS

E. V. KOMPANTSEVA, V. G. BELIKOV
and E. N. VERGEICHIK
Piatigorsk Pharmaceutical Institute

SUMMARY

On basis of an investigation of the effect of the pH medium on the absorption spectra of mercazolyl and a study of the resistance of solutions in acid, neutral and alkaline media the optimum solvent chosen was a 0.0002 N solution of hydrochloric acid.

In the above-mentioned solvent conditions have been elaborated of a differential spectrophotometric determination of mercazolyl in powder and tablets at a maximum of light absorption of 250 nm. The relative error does not exceed $\pm 0.5\%$.

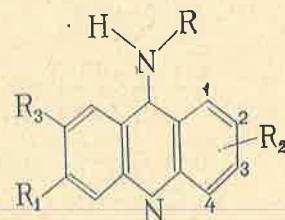
ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ АКРИДИНУ

О. М. ГАЙДУКЕВИЧ, Г. С. БАШУРА, І. М. ПЕРЦЕВ, О. Х. ПИМИНОВ,
О. І. П'ЯТИКОП, Є. О. МІЩАНІНОВА

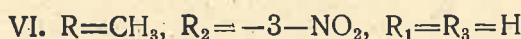
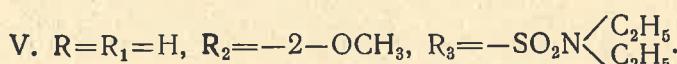
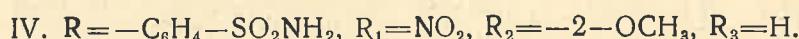
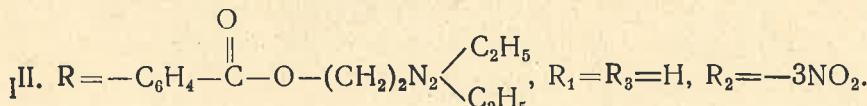
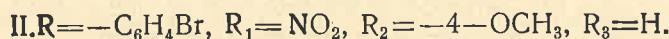
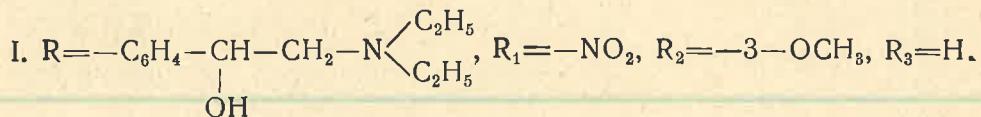
Харківський фармацевтичний інститут, Харківський науково-дослідний
хіміко-фармацевтичний інститут, Харківський науково-дослідний
шкірно-венерологічний інститут

Відомо, що деякі акридинові похідні мають високі антибактеріальні властивості (1, 3, 7), одночасно попереджають та змінюють стійкість різних мікроорганізмів до антибіотиків, які широко використовуються в медичній практиці (2). Крім того, вони діють на синьогнійну паличку, стійку до дії багатьох лікарських речовин, що застосовуються в дерматологічній практиці. Тому цікаво було вивчити антимікробну активність ряду похідних акридину і порівняти її з активністю вже відомих антисептических засобів.

З цією метою вивчалися такі речовини: хлористоводневий 3-метокси-6-нітро-9-[феніл-*n*-(1'-окси-2'-діетиламіноетил)-аміноакридин (I), 4-метокси-6-нітро-9-(*n*-бромфеніл)-аміноакридин (II), одержані описаними раніше методами (1, 7); хлористоводнева сіль діетиламіноетиламід-*N*-(3-ніtroакридил)-*n*-амінобензойної кислоти (III), 2-метокси-6-нітро-9-(*n*-сульфамідофеніл)-аміноакридин (IV), 2-метокси-7-діетилсульфамідо-9-аміноакридин (V), 3-нітро-9-метил-аміноакридин (VI), одержані нами вперше, та хлористоводневий 9-метиламіноакридин (VII), синтезований за описаним в літературі методом (10).



I - VII



Таблиця 1
Склад мазевих основ в г

Допоміжні речовини	Мазеві основи					
	1	2	3	4	5	6
Вазелін	90,0	10,0	62,8	33,0		42,0
Вода			7,0			4,0
Воски емульсійні *			12,5			5,0
Гліцерин			10,0			
Есилон-5						5,0
Етилцелозольв						
Ланолін	10,0					
Масло вазелінове		60,0	7,5	25,0		10,0
Масло маслинове						
Натрію бензоат			0,2			
Ніпагін				0,4		
ОС-20 **					12,0	60,0
ПЕГ 400						4,0
ПЕГ 1500						30,0
ПЕГ 4000						40,0
Спирт петостеариловий				25,0		
Спирти шерстяного воску		6,0				
Твін 80				2,0		
Церезин		24,0				

* Воски емульсійні: калієві солі фосфорних ефірів нижчих фракцій спиртів кашалотового жиру.

** Оксигетильовані спирти кашалотового жиру з кількістю молів окису етилену 20.

Антибактеріальні властивості акридинових похідних визначали шляхом вимірювання їх дифузії з мазей в агаровий гель, який містив стафілокок-209 Р або синьогнійну паличку. Активність речовин, що вивчалися, порівнювали з активністю добре відомих антисептиків — борною кислотою та ціміналем. Мазі з наведеними вище речовинами готували на різних мазевих основах, ґрунтуючись на тому, що останні беруть активну участь у фармакодинаміці мазей та можуть істотно впливати на їх фармакологічну дію.

В роботі використовувався мікробіологічний тест *, який дозволяв з необхідною достовірністю провести порівняльне вивчення активності мазей, виготовлених на мазевих основах різноманітного складу.

Досліджувані мазі містили 1% похідних акридину, ціміналю або борної кислоти. Мазеві основи готували за правилами фармацевтичної технології. Їх можна віднести до гідрофобних (№ 1), абсорбційних типу в/о (№ 2, № 4), водозмивних типу о/в (№ 3, № 6) та водорозчинних (№ 5) (див. табл. 1). Основа № 6 дозволяла досліджувати сполучки у вигляді пінних аерозолей.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Дигідрохлорид діетиламіноетиламіду-N-(3-нітроакридил)-n-амінобензойної кислоти (ІІІ). 1,23 г 3-нітро-9-хлоракридину (9) розчиняють у 7 г фенолу при 70°, потім додають 1,18 г β-діетиламіноетилового ефіру n-амінобензойної кислоти. Температуру підвищують до 100° і суміш продовжують перемішувати на протязі 2,5 год., після охолодження додають 10% розчин ідкого натрію до лужної реакції. Утворений маслоподібний продукт промивають

* Мікробіологічний тест (5, 6, 13) був дещо видозмінений (12): замість поверхневого, використовували глибинне мікробне культивування.

гарячою водою, просушують у вакуум-ексикаторі, розчиняють в абсолютному етанолі і через розчин пропускають сухий водню хлорид, а утворений оранжевий осад дигідрохлориду перекристалізовують з етанолу. Одержану 1,9 г речовини, т. топл. 235° (розкл.).

Знайдено (в %): N 11,10. C₂₆H₂₆O₄N₄. 2HCl.
Вирахувано (в %): N 11,02.

2-метокси-6-нітро-9-(n-сульфамідофеніл)-аміноакридин (IV). 4,0 г 2-метокси-6-нітро-9-хлоракридину (8) розчиняють у 15 г фенолу при 70°, потім додають 2,5 г n-амінобензосульфаміду, підвищують температуру до 100° і продовжують перемішувати 2 год., після чого до суміші додають 10% розчин ідкого натрію, а осад, що випав, промивають водою, ефіром та перекристалізовують з диметилформаміду. Одержану 3,4 г речовини з т. топл. 203—205°.

Знайдено (в %): N 13,31. C₂₀H₁₆N₄O₅S.
Вирахувано (в %): N 13,27.

2-метокси-7-діетилсульфамідо-9-аміноакридин (V). 1,85 г 2-метокси-7-діетилсульфамідо-9-хлоракридину (11) розчиняють у 6 г фенолу при 70°, потім швидко додають 1,5 г карбонату амонію, підвищують температуру до 100° та перемішують на протязі години. До реакційної суміші додають 10% розчин ідкого натрію, а осад, що випав, відфільтровують, екстрагують 10% розчином оцтової кислоти та знову фільтрують. Фільтрат нейтралізують ідким натрієм, а одержаний осад перекристалізовують з водного ацетону. Одержану 1,2 г речовини з температурою топлення 215—217°.

Знайдено (в %): N 10,54. C₁₈H₂₁O₃N₃S.
Вирахувано (в %): N 10,62.

3-ніtro-9-метиламіноакридин (VI). У фенолі розчиняють 6,2 г 3-ніtro-9-феноксіакридину (7) і при перемішуванні додають 2,5 г хлористоводневого метиламіну. Швидко підвищують температуру до 100°, продовжуючи перемішувати ще 1,5 години. Після охолодження суміш обробляють 10% розчином ідкого натрію. Осад, що випав, відфільтровують, промивають теплою водою, висушують та кристалізують з ацетону. Одержану 4 г речовини з т. топл. 184°.

Знайдено (в %): N 16,69. C₁₄H₁₁N₃O₂.
Вирахувано (в %): N 16,60.

Визначення антимікробної активності синтезованих речовин з мазей

Про антимікробну активність досліджуваних речовин судили за їх дифузією з мазей в агаровий гель, яку контролювали шляхом вимірювання зони затримки росту тест-мікроба. Величина зон затримки росту мікробів залежала від ступеня звільнення речовини мазевою основою. Її вимірювали після інкубації агаризованого середовища із зразками мазей при 37° протягом 24 годин. Діаметр лунок, в які вміщують зразки мазей, були стандартні і мали розмір 8±0,2 мм.

Величини зон затримки росту тест-мікроба, одержані при дифузії одного й того ж зразка мазі, можуть коливатися внаслідок ряду причин, тому дослід з кожним зразком мазі повторювали тричі, після чого визначали середньоарифметичну величину діаметра зони та похибки визначення. Математико-статистичну обробку одержаних результатів, наведених в таблиці 2, проводили за методом Монцевічу-Ерінгене (4).

Як видно з даних, наведених в таблиці 2, дифузія досліджуваних сполук, а отже, і їх антимікробна активність, в значній мірі залежить

Таблиця 2
Антимікробна активність похідних акридину в 1%
мазях, виготовлених на різноманітних основах*

Речовина		Мазеві основи					
		1	2	3	4	5	6
I	а	13,3	14,0	15,3	19,0	20,0	16,0
	б	14,6	15,3	24,0	17,3	0	19,7
II	а	13,7	0	0	14,3	0	15,3
	б	19,3	0	0	12,3	13,6	0
III	а	23,7	0	0	18,3	15,0	14,0
	б	13,6	0	0	0	14,7	0
IV	а	13,3	0	0	13,3	16,3	0
	б	17,3	0	0	12,9	0	0
V	а	15,7	0	11,3	13,7	12,7	14,3
	б	18,3	0	0	0	0	19,3
VI	а	17,0	12,7	13,7	20,0	18,3	19,3
	б	16,6	0	21,0	0	17,3	19,6
VII	а	16,0	16,0	34,3	24,0	24,3	20,3
	б	14,6	0	43,3	36,3	19,3	44,6
Ц	а	29,3	13,7	11,3	16,3	24,3	14,3
	б	11,3	0	0	14,0	13,6	0
БК	а	13,3	0	17,3	16,3	15,3	15,0
	б	19,6	0	16,3	15,3	13,6	18,7

* В усіх дослідах середня помилка середньоарифметичного визначення була 0,3—0,4.

Умовні скорочення: а — зона затримки росту стафілокока 209 Р (у мм), б — зона затримки росту синьогнійної палички (у мм), 0 — відсутність затримки росту, Ц — цімінал, БК — борна кислота.

від хімічної структури похідних акридину, а також від складу мазової основи.

Визначення антимікробної активності наведених сполук методом серійних розведень виявило найбільшу активність I та VI речовин (1, 7). В мазях, що вивчалися, найефективнішими були сполуки VI та VII, які легше, ніж інші, дифундують з мазевих основ. Напевне, швидкість дифузії, а отже, й активність сполук, збільшується при зменшенні поверхні їх молекул та із збільшенням розчинності їх у воді. Присутність в 9-му положенні молекули акридину об'ємних замісників значно знижує швидкість дифузії.

По відношенню до стафілокока найбільшу антимікробну активність мали 1% мазі, що містили речовину VII, та виготовлені на мазевих основах № 3, 4 і 6. Мазі на основі № 3 були найефективнішими. Їх активність при вивчений концентрації в 1,5—2 рази перевищувала активність мазей, що містили цімінал або борну кислоту; мазі з іншими похідними акридину були дещо менш активними і відповідали приблизно активності мазей з ціміналем та борною кислотою.

По відношенню до синьогнійної палички ці ж мазі були також у два рази ефективніші, за винятком мазі на основі № 5.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що хлористоводневий 9-метиламіноакридін має в 1,5—2 рази більшу активність на стафілокок і в 2 рази на синьогнійну паличку, ніж інші похідні акридину, борна кислота та цімінал.

2. Показано, що вивільнення антибактеріальних речовин з основ різної хімічної природи проявляється по-різному. Склад основ для кожної антибактеріальної речовини повинен підбиратися експериментально.

3. Визначено, що найбільш придатною основою для хлористоводневого 9-метиламіноакридину є емульсійна основа типу о/в, яка складається з вазелінової олії, есілону-5, емульсійних восків, гліцерину та води, а також основа пінного аерозолю, до складу якої входить ОС-20, гліцерин, маслинова олія, емульсійні воски, поліетиленоксид-1500, етил-целозольв та вода.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гайдукевич А. Н., Сухомлинов А. К., Гончаров А. И., Сачко Т. С., Хим-фарм. журнал, 1972, № 1, 29.—2. Кожухарь И. Г., Черномордик А. Б., Антибиотики, 1967, № 8, 715.—3. Майофис О. С., Химия и технология химико-фармацевтических препаратов, «Медицина», 1964, 343.—4. Монцевич Чуте-Эрингене Е. В., Патол. физиология и эксперимент. терапия, 1964, № 4, 71.—5. Перцев И. М., Башура Г. С., Сало Д. П., Муравьев И. А., Пиминов О. Х., Фармацевтический журнал, 1972, № 4, 7.—6. Перцев И. М., Башура Г. С., Сало Д. П., Муравьев И. А., Пиминов О. Х., там же, 1972, № 5, 6.—7. Сухомлинов А. К., Гайдукевич А. Н., Гончаров А. И., Холупяк И. Ю., Хим-фарм. журнал, 1971, № 2, 31.—8. Сухомлинов А. К., Максимец В. П., ХГС, 1965, № 1, 92.—9. Топчиев К. С., Ставровская В. И., Бехли А. Ф., ЖПХ, 1946, XIX, № 12, 1344.
10. Acheson R. M., Burstall M. L., Lefford C. W., Sanson B. F., J. Chem. Soc., 1954, 3742.—11. Basu Das Yupta, J. Ind. Chem. Soc., 1939, 16, 100.—12. Ullmann E., Thoma K., Arzneimittell-Forsch., 1959, 9, 708.—13. Zathurecky Z., Millichar M., Gruntova Z., Sanda M., Mastove Zaklady a masti sucasnej dermatoterapie, Bratislava, 1966.

Надійшла 20.II 1973 р.

A STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME ACRYDIN DERIVATIVES

A. N. GAIIDUKEVICH, G. S. BASHURA, I. M. PERTSEV, A. F. PIMINOV,
A. I. PIATIKOP and E. A. MESHCHANINOVA

*Kharkov Pharmaceutical Institute, Kharkov Research Chemico-Pharmaceutical Institute
and Kharkov Research Dermato-Venerological Institute*

SUMMARY

Results of determination of the antimicrobial activity of some synthesized acrydin derivatives from various ointment bases against *Bacillus pyocyanus* and *Staphylococcus P-209* indicate that some of them are more efficient than boric acid and cyminal.

The antimicrobial activity is to a major extent determined both by the chemical structure of these solutions and physico-chemical nature of the ointment base.

УДК 615.262:576.8

ВИВЧЕННЯ СТИКОСТІ ОЧНИХ РОЗЧИНІВ ПАЛЬМАТИНУ, КОНСЕРВОВАНИХ ХЛОРИДОМ ДИМЕТИЛДОДЕЦІЛБЕНЗІЛАМОНІЮ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ ДРВ

НГУЕН ВАН-КІІ, Т. С. КОНДРАТЬЄВА, Ю. І. ЗЕЛІКСОН, А. В. АМУР-САНАН
1-й Московський медичний інститут ім. І. М. Сєченова

В офтальмології В'єтнаму широко застосовується хлорид пальматину, 1,2—1,5% якого міститься в *Fibraurea* Sp. род. *Menispermaceae*, що росте в багатьох провінціях країни (8). Хлорид пальматину являє собою кристалічну речовину яскраво-жовтого кольору, добре розчинну у воді, спирті. За хімічною будовою пальматин близький до бер-

берину (відрізняється тим, що в положенні 2,3 має замість діоксиметиленової метоксильні групи). Очні краплі з пальматином (водні розчини 0,3%) і мазі застосовуються при лікуванні кон'юнктивітів різноманітної етіології, блефариту, трахоми та ін. (7, 8, 10). Незважаючи на широке застосування, розчини пальматину вивчені ще недостатньо, зокрема, не вивчена можливість стерилізації, стійкість при зберіганні, антимікробна стабільність при застосуванні консервантів. У зв'язку з цим ми поставили перед собою завдання вивчити стійкість розчинів хлориду пальматину при двох режимах стерилізації (100°, 30 хв. і 120°, 8 хв.) з використанням як консерванта 0,01% розчину хлориду диметилдодецилбензиламонію (ДМДБАХ).

ДМДБАХ — вітчизняний препарат, фармакологічні властивості його характеризуються індиферентністю щодо ока і широким антимікробним спектром. Він сумісний з різними лікарськими речовинами (2, 3). Для вивчення всі розчини готували з аналітичною точністю в асептичних умовах, в пеніцилінових флаконах «під обкатку», стерилізували і зберігали при кімнатній температурі. У процесі зберігання час від часу досліджували концентрацію пальматину і ДМДБАХ, pH розчинів і антимікробну активність консерванта (біологічно).

Для кількісного визначення хлориду пальматину використовували метод хроматографії в тонкому шарі силікагелю КСК. Як розчинник використовували систему н.-бутанол — льодяна оцтова кислота — вода (10 : 1 : 3). Хлорид пальматину з пластиинки елюювали 96% розчином етилового спирту. Після випаровування на водяному огрівнику залишок розчиняли у воді і вимірювали оптичну густину розчину пальматину на фотоелектроколориметрі ФЕК-56 при фіолетовому світлофільтрі № 4 в кюветах 10,050 мм. Для контролю використовували дистильовану воду. Відносна помилка методики — ± 3,52%.

Таблиця 1
Стійкість 0,3% хлориду пальматину, консервованих 0,01% розчином ДМДБАХ і 0,01% розчином верилу при стерилізації та зберіганні

Розчин хлориду пальматину з ДМДБАХ	Свіжоприготовлений розчин		Строк зберігання (місяці)				
	до стерилізації	після стерилізації		3	6	9	12
		теку- чою парою	в авто- клаві				
Концентрація хлориду пальматину %	0,300	0,298		0,295	0,290	0,285	0,292
pH	5,50	5,70		5,90	5,80	6,20	5,70
pH	0	+0,20		+0,40	+0,30	+0,70	+0,20
Концентрація хлориду пальматину %	0,300		0,295	0,290	0,285	0,294	0,30
pH	5,50		5,65	5,80	5,70	6,20	5,701
pH	0		+0,15	+0,30	+0,20	+0,70	+0,20

Таблиця 2
Стабільність ДМДБАХ в 0,3% розчині хлориду пальматину при стерилізації і зберіганні

Стабільність ДМДБАХ	Концентрація (мкг/мл) в розчині хлориду пальматину						
	до стерилізації	після стерилізації		при зберіганні протягом місяців			
		теку- чою парою	в авто- клаві	3	6	9	12
У воді	100	99,48	97,43	90,25	89,74	92,00	86,16
У розчині хлориду пальматину				85,12	92,30	90,50	87,17

Кількісний вміст ДМДБАХ в розчинах пальматину визначали методом нефелометрії після осадження консерванта біхроматом калію на фотоелектроколориметрі ФЕК-56 із світлофільтром № 4 у кюветах 10,050 мм. Оскільки хлорид пальматину з біхроматом калію утворює жовтий осад і перешкоджає кількісному визначенням ДМДБАХ, консервант попередньо екстрагували сумішшю хлороформу з петролейним ефіром (3 : 1). Після вилучення хлороформу і розчинення осаду у воді вимірювали оптичну густину сусpenзії ДМДБАХ з біхроматом калію. Відносна помилка методики $\pm 4,34\%$ *. Зміну реакції середовища розчинів визначали на потенціометрі ЛПУ-01.

Паралельно з хімічним дослідженням проводили визначення антимікробної активності консерванту в розчині пальматину, використовуючи біологічний метод аналізу.

Результати хімічних досліджень розчинів у процесі зберігання на протязі року (строк спостереження) наведені в таблицях 1 і 2.

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що концентрація хлориду пальматину відразу після стерилізації і на протязі всього строку зберігання змінюється в межах помилки методу аналізу ($\pm 3,52\%$). Зсув значень pH розчинів змінюється у бік збільшення ($\pm 0,20$).

Результати, наведені в таблиці 2, показують, що концентрація ДМДБАХ як у воді, так і в розчині хлориду пальматину при стерилізації текучою парою і в автоклаві змінюється в межах помилки методики ($\pm 4,34\%$). При зберіганні на протязі року спостерігається поступове зниження концентрації ДМДБАХ в розчинах хлориду пальматину на 13—14%.

Антимікробну активність консервантів в розчинах пальматину у процесі зберігання вивчали на стандартних тест-культурах: *E. coli* (штам B-125), *Staphylococcus aureus* (штам B-128) і *Bac. anthracoides* (штам 250), які були одержані з Інституту мікробіології АН УРСР. Для досліду брали бактерії 12—24-годинного росту, антракоїд — 7-додобового, наявність до 95—97% спор). Мікробне навантаження, що становить 20 000 мікробних клітин на 1 мл розчину, було вибране на основі літератури (1, 2, 4).

Таблиця 3

Антимікробна стабільність 0,01% ДМДБАХ в 0,3% розчині пальматину при стерилізації і зберіганні

Час зберігання	Час загибелі мікроорганізмів у год.												
	<i>E. Coli</i>				<i>Staphill. aureus</i>				<i>Bac. anthracoides</i>				
	I	II	<i>K₁</i>	<i>K₂</i>	I	II	<i>K₁</i>	<i>K₂</i>	I	II	<i>K₁</i>	<i>K₂</i>	
До стерилізації	I/4	I/2	48	pict	I/4	I/4	7—		pict	I/4	I/4	48	pict
Після стерилізації	I/2	1	48		I/4	I/4	24	pict	I/4	I/4	I/4	48	
1 міс.	I/2	1	48		I/4	I/4	24	pict	I/4	I/4	I/4	48	
2 міс.	3	3	48		I/4	I/4	24	pict	3	3	48		
3 міс.	3	3	48		I/4	I/4	24	pict	3	3	48		
6 міс.	3	3	48		I/4	I/4	24	pict	3	3	48		
9 міс.	5	5	48		I/4	I/4	24	pict	3	3	48		
12 міс.	5	5	48		I/4	I/4	24	pict	3	3	48		

Умовні скорочення: I — стерилізація текучою парою, II — стерилізація в автоклаві. *K₁* — розчин 0,3% пальматину без консерванта, *K₂* — ізотонічний розчин хлориду натрію.

* Методика кількісного визначення ДМДБАХ була розроблена разом з кандидатом фарм. наук В. М. Печениковим.

Очні розчини залякали тест-культурами і залишали при кімнатній температурі на час досліду. Дію консервантів визначали шляхом посівів розчинів на м'ясопептоновому бульйоні (МПБ) з 2% глюкози через $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2, 3, 5, 7 і 24 години. Посіви вміщували в термостат при 37° на три доби. Дія антисептиків вважалася позитивною при відсутності росту на МПБ в дослідних пробірках при великом рості культур у контролі (мікроорганізми в ізотонічному розчині хлориду натрію і 0,3% розчині пальматину). Одержані результати наведені в таблиці 3.

З даних, наведених в таблиці 3, видно, що стерилізація незначно впливає на зниження активності ДМДБАХ. При зберіганні активність ДМДБАХ поступово зменшується в інтервалах часу відразу після стерилізації до 2 місяців (кишкова паличка, антракоїд) з 2 до 9 міс. Результати показують, що кишкова паличка є найбільш стійкою щодо цього антисептика. Але зниження активності не буде відбиватися на надійності зберігання стерильності очних крапель при 2–3-разовій інстиляції розчину на добу. Результати бактеріологічного аналізу ДМДБАХ співпадають з даними хімічного визначення (табл. 2).

ВИСНОВКИ

1. Розчини 0,3% пальматину з консервантом стійкі при стерилізації і зберіганні на протязі року. Концентрація пальматину в розчинах знижується в межах помилки методу аналізу ($\pm 3,52\%$).

2. Хімічними і мікрохімічними методами аналізу встановлено, що антисептик (ДМДБАХ) зберігає стабільність в розчині пальматину при стерилізації і зберіганні на протязі року.

ЛІТЕРАТУРА

1. Инструкция по изучению бактерицидных свойств новых дезинфицирующих веществ, утвержденная Минздравом СССР, 1968.—2. Кондратьева Т. С., Мохова Г. И., Самсонова М. Н., Фармация, 1971, № 1, 26.—3. Тишина И. Ф., Автореф. канд. дисс., 1970.—4. Чайковская М. А., Автореф. канд. дисс., 1968.
5. Lebeau P., Janot M. M., Traite de pharmacie chimique, 1955—1956, 111, 1248.—6. Nguen tai Minh, Dung dich Vervyl-Boro Silixylic, chat bao quan tot cho thuoc dau mat kem Sunfat. Duoc hoc, 1965, N 2, 15.—7. Nguen xuan Nguen, Nguen duy Hoa, Phanduc Kham, Cong tac nghien cuu khoa hoc cua Vien Mat. Tin tuc hoat dong knoa hoc, 1967, N 12, 10.—8. Pham dinh Suu, Nghien cuu Palmatin clorua-Alcaloit cua hoang dang. Duoc hoc, 1962, N 2, 4—6.—9. Retter L., Traite de chimie pharmaceutique. Paris, 1939, p. 183—184.—10. Nguen xuan Nguen, Nguen duc Khoi, Chlorure de Palmatine, Usine des produits pharmaceutiques N 2, Hanoi—Vietnam, p. 3—4.

Надійшла 15.I 1972 р.

ASSESSMENT OF THE STABILITY OF PALMATHIN EYE SOLUTIONS PRESERVED BY CHLORISAN DIMETHYLDODECYLBENZYLAMMONIUM

NGUEN VAN KY, T. S. KONDRATYEVA, Yu. I. ZELIKSON

and A. V. AMUR-SANAN

1-st Moscow Medical Institute

SUMMARY

Investigation of the stability of palmatin eye solutions preserved with dimethyl-dodecylbenzylammonium chloride (DMDBACH) indicates that the concentration of palmatin chloride immediately following sterilization and within one year of storage changes in the limits of $\pm 3.52\%$ and DMDBACH changes by 13—14%.

Sterilization and prolonged storage are insignificantly influencing the antimicrobial activity of veryl.

КРИТЕРІЇ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПРЕС-ІНСТРУМЕНТУ РОТОРНИХ ТАБЛЕТКОВИХ МАШИН

Є. Є. БОРЗУНОВ, Л. М. ШУХНІН, М. Б. ВАЛЬТЕР, В. О. БІЛОУСОВ
Київський інститут удосконалення лікарів,
Ждановський завод технологічного обладнання

При розгляданні питання про застосування прес-інструменту роторних таблеткових машин (РТМ) необхідно брати до уваги фізико-хімічні і технологічні властивості таблетованих лікарських речовин й економічну ефективність процесу.

У вітчизняній промисловості в галузі таблеткового виробництва в останні роки значно збільшився інтерес до насущних питань раціонального використання прес-інструменту. Разом з технологами таблеткового виробництва інтенсивні пошуки найбільш правильного рішення проводять інженери-конструктори. Вивчаються питання вибору матеріалу для виготовлення матриць і пuhanсонів, технології (1, 2), стійкості проти спрацювання (3), раціональної конструкції (4, 5) та ін.

Виходячи з досвіду вітчизняної і зарубіжної практики, можна зробити висновок, що універсального прес-інструменту для таблетування різних матеріалів до цього часу не знайдено. Це пояснюється, в першу чергу, більшою різноманітністю фізико-хімічних і технологічних характеристик таблетованих матеріалів: ступенем абразивності, величинами пружності і пластичності, коефіцієнтами зовнішнього і внутрішнього тертя, величинами застосованого тиску, прилипання і т. д.

Основні вимоги, що ставляться до прес-інструменту РТМ, такі:

1. Вибір матеріалу і технологія повинні забезпечувати високу стійкість проти спрацювання й антикорозійні властивості.
2. Можливість одержання таблеток із заданими властивостями, формами, розмірами, необхідною чистотою поверхні. Ця вимога повинна забезпечуватися правильним розрахунком усіх робочих розмірів і допусків матриць та пuhanсонів, правильним визначенням чистоти їх робочих поверхонь і відповідним технологічним виконанням виробів у металі.
3. Зручність конструкції для зміни прес-інструменту.
4. Економічність прес-інструменту. Вона характеризується вартістю виготовлення й експлуатації, віднесеного до кількості одержаної продукції.

Виходячи із загальних вимог, в окремих випадках застосування різного прес-інструменту визначається такими міркуваннями. Вибір марок сталей і технологія виготовлення прес-інструменту визначається індивідуально у зв'язку з фізико-хімічними і технологічними властивостями таблетованих речовин. Наприклад, слід брати до уваги, що легко гідролізуючі сполуки виділяють сильні кислоти, зокрема хлоргідрат бетаїну, які, потрапляючи в мікрошарах поверхні прес-інструменту і в умовах підвищеної від тертя температури перемінних тисків, хімічно взаємодіють з металом, викликаючи інтенсивне руйнування його поверхні. Тому для речовин, що викликають корозію металу, слід застосовувати азотування матриці і пuhanсонів. Процес азотування збільшує стійкість проти спрацювання й антикорозійність прес-інструменту. Завдяки значному вмісту хрому краще за все азотуванню піддаються сталі 3Х2В8.++ 38ХМЮА. При цьому утворюється стійкий проти спрацювання азотований шар завтовшки 0,5—0,8 мм з твердістю поверхні $HR_c = 62 \div 65$, а твердість серцевини зберігається $HR_c = 45 \div 50$. Останнє особливо важливе, оскільки прес-інструмент дістає стійкий проти спрацювання

Матеріали для прес-інструменту, викодячи з абразивності та необхідних питомих ваг

Ряд на им.	Характеристика таблетованого матеріалу				Характеристика прес-інструменту			
	матеріал	питомий тиск в Т/см ²	кофінгерт терта по стали	отвори матриці	клас чистоти	інструмент	марка сталі	тврдість за Роквеллом HRC КГ/мм ²
I	Неорганічні солі Рослинний матеріал: корені, листя, квіти, кора тощо	2÷4	0,2÷0,4	конусна матриця	11÷12	втулки до ма- триці матриці	твердий сплав ВК-3 до ВК-8 3Х2В8	80÷85 62÷65
	Великористалічні органічні ре- човини					»	38ХМЮА 5ХНВ	60÷62
II	Дрібнокристалічні й аморфні органічні речовини	0,4÷2	0,2÷0,3	конусність до 0,02 на глибину 4 мм	10÷11	пушонки матриці	твердий сплав ВК-15 до ВК-25 Х12М; ХВГ 4ХВ2С	80÷85 56÷60
	Грануляти з допоміжними ре- човинами					»	5ХНМ, Х12М ХВГ, 9ХВГ	60÷62
III	Кристалічні, аморфні, високо- пластичні Маси з шоколадом, маслами та ін.	0,2÷0,4	менше 0,2	теж, що і в II групі	9÷10	пушонки та ма- триці матриці для ма- теріалів, що на- ліплюють	X; Х12 9ХС фосфориста брон- за; ХВГ; Х12М	52÷56 0,8÷1 1,5÷2 *** 4÷6 ***

* Азотовані сталі.

** Ребро пушонок з притулленням до 0,4 мм з дифузійним хромуванням.

*** Для пушонок з гострим ребром і глибокого сферою HRC=52÷55.

**** З дифузійним хромуванням.

шар і в'язку пластичну серцевину. Порівняно до сталі ХВГ стійкість проти спріювання азотованих деталей у 8—10 разів вище (6).

Антикорозійність металу можна також підвищити методами хромування, дифузійної металізації, електроіскрового зміщення робочих поверхонь твердими сплавами.

Таблетовані матеріали за абразивністю можна характеризувати коефіцієнтом зовнішнього тертя. Використовуючи методику Г. М. Ждановича (7), ми провели дослідження, що дозволили визначити коефіцієнти тертя по сталі для хіміко-фармацевтичних матеріалів, що використовуються в таблетковому виробництві (див. табл.).

Наведені в таблиці таблетовані матеріали умовно поділені на три групи. До першої (коефіцієнт тертя $0,2 \div 0,4$) належать неорганічні солі, рослинні матеріали (корені, листя, квіти, кора та ін.), великоіонічні органічні речовини. Абразивність визначається конструкційною міцністю кристалів і твердістю частинок речовин, які залежать від будови і сил зцепності молекул. Орієнтуальною характеристикою твердості кристалу може служити температура топлення. Неорганічні солі, що переробляються на таблетки, мають температуру топлення $500 \div 800^\circ$. Їх конструкційна міцність висока, тому вони за абразивністю стоять вище органічних речовин і для них необхідно застосування стійкого до спрацювання прес-інструменту. Рослинний матеріал, що являє собою целюлозу, містить включення у вигляді піску, пилу, солей, тому за абразивністю він близький до неорганічних речовин. Другою причиною швидкого спрацювання прес-інструменту є порівняно високий питомий тиск ($2 \div 4 \text{ T/cm}^2$), який необхідно застосовувати для досягнення меж структуроутворення таблетки із заданими властивостями. Тому для першої групи речовин слід застосовувати прес-інструменти з твердих сплавів. Найкращим розв'язанням цієї проблеми буде впровадження по всій промисловості матриць з втулками з твердих сплавів, конструкція яких описана в літературі (8). Чистота робочої поверхні 11—12 класа. Для визначення величини натягу, а також методу запресовки твердосплавної матриці в обойму, необхідно використати досвід застосування аналогічного прес-інструменту у ковальсько-штампувальному виробництві (9). Оскільки неорганічні й органічні великоіонічні речовини пресуються в таблетки при крихкій деформації частинок, коли зв'язок між ними значно слабіше, ніж внутрішньокристалічний зв'язок, при виштовхуванні таблеток можливе їх розшарування. Пресування рослинного матеріалу супроводжується більш пружним розшаруванням. У тому і другому випадках необхідне застосування конусних матриць (10).

Друга група (коефіцієнт тертя $0,2 \div 0,3$) представлена в основному дрібноіонічними органічними речовинами з різною хімічною будовою і температурою топлення до 300° . Очевидно, за всіх інших рівних умов, більшу абразивність мають речовини з високою температурою топлення. Однак більшість з них є гідрофільними речовинами і містить на поверхні частинок абсорбовану плівку води, яка знижує тертя при пресуванні, пом'якшуючи абразивні властивості. Гідрофобні речовини більш абразивні, оскільки при русі матеріалу між частинками і металом має місце сухе тертя. Величини питомих тисків для речовин цієї групи не перевищують 2 T/cm^2 . Тому економічно і цілком виправдано застосовувати прес-інструмент з легованих сталей Х12М, ХВГ та інших, як це прийнято в нашій промисловості. Показовим щодо цього є досвід Ждановського заводу технологічного обладнання, Московського хіміко-фармацевтичного заводу № 1, Ленінградського хіміко-фармацевтичного заводу № 1. Чистота робочої поверхні може бути на 1—2 порядки нижче, ніж для прес-інструменту першої групи. Конусні матриці бажані, особливо у випадку пресування таблеткових мас з високими пружними властивостями. Умови доброкісності виго-

товлення і правильності експлуатації гарантують таблетування в одній матриці до 2 млн. штук таблеток.

Третя група, до якої віднесені високопластичні матеріали, тобто речовини з низькою температурою топлення, з довгим вуглеводневим ланцюгом, суміші з шоколадом, маслами, ефірами тощо, пресуються в зоні малих питомих тисків до $400 \text{ КГ}/\text{см}^2$, мають ніжні межі коефіцієнта тертя до 0,2. Оскільки ці матеріали не абразивні, то прес-інструмент слід виготовляти з інструментальних сталей, а доводку робочої поверхні проводити до 9—10 класу; конусна матриця не обов'язкова.

Для речовин, що сильно прилипають, необхідно застосування матриць з фосфористої бронзи і пущансоні, покриті політетрафоретиленом. Прес-інструмент з фосфористої бронзи має багато переваг: не корозує, не намагнічується, не утворює статичної електрики. За пружністю і твердістю він близький до загартованої сталі, коефіцієнт тертя дуже малий, добре обробляється в холодному стані і при закалці. Тому при необхідності застосування його з технологічної і економічної точок зору заслуговує на увагу.

Слід відзначити, що у випадку великотоннажного стабільного виробництва таблеток з матеріалів III групи може виявитися доцільним виготовляти прес-інструмент навіть з твердих сплавів. Тут все вирішується техніко-економічними міркуваннями.

ВИСНОВКИ

1. Застосування прес-інструменту таблеткових машин взаємозв'язане з фізико-хімічними і технологічними властивостями таблетованих матеріалів.

2. Промисловості рекомендована параметрична схема, в якій наведені критерії вибору марок сталей для виготовлення матриць і пущансонів до певної групи таблетованого матеріалу з відомими величинами коефіцієнта тертя і необхідного тиску пресування, а також деякі допуски і сфери застосування різного прес-інструменту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов В. А., Тикалович Е. А., Хим.-фарм. журнал, 1970, № 9.
2. Белоусов В. А., Ельчин Н. П., там же, 1970, № 3, 47.—3. Белоусов В. А., там же, 1970, № 7, 38.—4. Борзунов Е. Е., Шульженко Ю. И., Гранкин М. Е., Дехтяренко В. М., там же, 1968, № 4, 57.—5. Вальтер М. Б., там же, 1969, № 7, 54.—6. Вальтер М. Б., Савенок Л. А., Колман Иванов Э. Э., там же, 1970, № 6, 32.—7. Жданович Г. М., Теория прессования металлических порошков, М., «Металлургия», 1969.—8. Носовицкая С. А., Борзунов Е. Е., Сафиуллин Р. М., Производство таблеток, М., «Медицина», 1969.—9. Рыжеванов В. С., Кущ Э. В., Кузнеично-штамповочное производство, 1968, № 2, 9.—10. Труш И. В., Сечко В. А., Станки и инструменты, 1959, № 2, 39.

Надійшла 14.X 1973 р.

CRITERIA OF USING MATERIALS FOR THE PRESS-INSTRUMENT
OF TABLETING DEVICES IN TABLETING
OF VARIOUS MEDICINAL PREPARATIONS

E. E. BORZUNOV, L. N. SHUKNIN, M. B. VALTER and V. A. BELOUSOV

Kiev Medical Postgraduate Institute

Zhdanov Plant of Technological Equipment

SUMMARY

The use of a press-instrument of tabletting machines is considered in relationship with physico-chemical and technological properties of the tabletted materials. A parametric scheme is recommended for industrial purposes with criteria of choice of steel brands for fabrication of dies and punches to a certain group of tabletted material with known values of the friction coefficient and necessary pressure of pressing as well as the domains of use of various press-instruments.

ГОТУВАННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІФРАКЦІЙНОГО ЕКСТРАКТУ ГЛОДУ КРИВАВО-ЧЕРВОНОГО

Л. С. КАЗАРНОВСЬКИЙ, Т. О. СЕРГІЄНКО, М. Ю. ЧЕРНОВ,
Ж. Л. ЛЕЛЮК, І. П. ГОРОДЕЦЬКИЙ, В. М. СОЛООНЬКО
Харківський фармацевтичний інститут

Проблема повнішого добування біологічно активних речовин з рослинної лікарської сировини дуже актуальна. Наявні методи добувань одним екстрагентом не дають цілковитого уявлення про всі біологічно діючі речовини, що є в рослинному матеріалі, і часто в шроті залишається чимала їх кількість. Тому для одержання ефективнішого галенового препарату цікаво вивчити поліфракційні екстракти, які містять комплекс сполук. Отже, це дослідження, присвячене одержанню поліфракційного екстракту, може до повної міри допомогти під час розроблення нових, раціональніших методів виробництва галенових препаратів.

Об'єктом для дослідження були плоди й листя з квітками глоду криваво-червоного (*Crataegus sanguinea* Pall.), що росте на Україні у великих кількостях у дикому вигляді. Це — колючий чагарник або невелике деревце родини розоцвітих (Rosaceae) (4).

За даними літератури відомо, що в глоді колючому (*Crataegus oxyacantha* L.) містяться гіперозид, кверцетин, вітексин, рамнозид (9). У листі глоду зігнуточашечкового (*Crataegus curvisepala* Lindm.) знайдено кверцетин, гіперозид (1), а також одержано сумарний флавоїдний препарат — флавакразид.

Фізико-хімічний склад глоду криваво-червоного майже не вивчено. У народній медицині квітки й листя його вживають при хворобі серця і гіпертонії (7). У науковій медицині використовується рідкий екстракт з плодів глоду як серцевий засіб (3).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Застосування рядом авторів ультразвуку у фармації (5, 6) показало, що під його впливом виділення речовин з рослинної сировини та матеріалів тваринного походження значно прискорюється. Керуючись цими та іншими (2) дослідженнями, ми вважали за доцільне використати ультразвук також при готованні поліфракційного екстракту.

Листя з квітками глоду подрібнювали, потім просіювали через сито з діаметром отворів 2 мм. Плоди брали цілі. Сировину послідовно заливали водою, 70% спиртом та хлороформом і озвучували в скляній посудині з товщиною стінок, яка забезпечувала найкраще проходження ультразвуку (2,6 мм), за формулою $d = \frac{\lambda}{2}$, де

d — товщина стінок посудини в мм;

λ — довжина ультразвукової хвилі;

n — ціле число.

Значення λ розраховано для частоти 500 кгц і швидкості ультразвуку у склі 2600 см/сек.

Подрібнену сировину замочували водою у співвідношенні 1:6 у скляній посудині, яку вміщували в ультразвукову ванну, залиту трансформаторною олією й охолоджувану водою через змійовик. Озвучували на частоті 490—500 кгц при інтенсивності 12 вт/см² поверхні кварцу з експозицією 8 хв. Потім витяжку зливали, а сировину знову заливали водою (1:5) і вдруге озвучували 5 хв. Далі екстракції 70% спиртом і хлороформом проводили аналогічно.

Таблиця 1

Результати дослідження фракцій поліекстракту з листя глоду криваво-червоного, одержаних під впливом ультразвуку та реперколяційним методом

Метод екстракції	Екстрагент	Колір фракції	Реакції справжності за ДФХ (забарвлення)			Вміст спирту в %	Сухий залишок в %
			0	2	3		
Ультразвук	вода	ясно-коричневий	жовте з червонуватим відтінком	зелене з осадом	зелене	—	7,1860
Видозмінений за Босіним	»	коричневий	те саме	те саме	»	—	12,1434
Ультразвук	етанол	зелений	» »	» »	»	48,60	2,4806
Видозмінений за Босіним	»	темно-зелений	» »	» »	»	40,73	2,3806
Ультразвук	хлороформ	»	жовте з ясно-рожевим відтінком	зелене	ясно-зелене	—	1,6716
Видозмінений за Босіним	»	»	жовте з рожевим відтінком	»	»	—	1,7203
Ультразвук	ефір	зелений	жовте	ясно-зелене	забарвлення немає	—	0,2690
Видозмінений за Босіним	»	»	жовте з рожевим відтінком	»	те саме	—	0,2380

Таблиця 2

Результати дослідження фракцій поліекстракту з подрібнених до розміру 2 мм плодів глоду криваво-червоного, одержаних під впливом ультразвуку

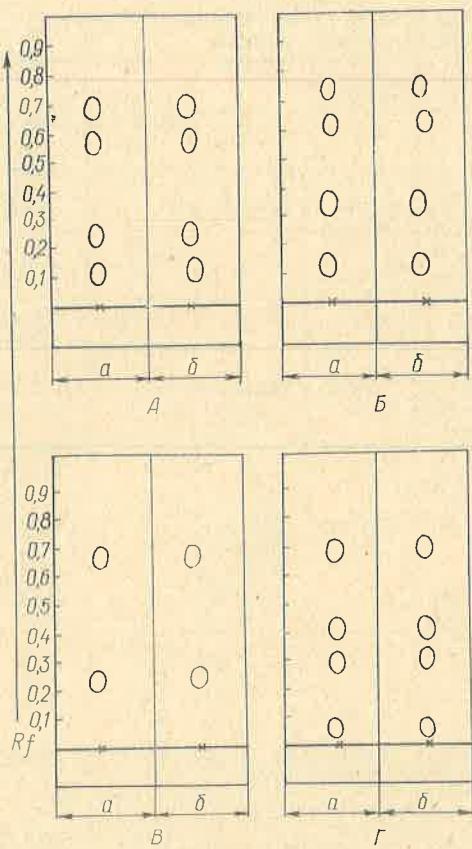
Метод екстракції	Екстрагент	Колір фракції	Реакції справжності за ДФХ (забарвлення)			Вміст спирту в %	Сухий залишок в %
			1	2	3		
Ультразвук	вода	ясно-вишневий	жовте з червонуватим відтінком	зелене з осадом	зелене	—	1,8370
	етанол 70%	темно-вишневий	те саме	те саме	»	50,38	2,7973
	хлороформ	зеленуватий	жовте з рожевим відтінком	слабко-зелене	ледве помітне зелене	—	0,7400
Настоювання	ефір	темно-оранжевий	те саме	забарвлення немає	забарвлення немає	—	0,3120

При дворазовому озвучуванні досягалася максимальна повнота добування.

Оскільки ефірну витяжку через леткість і займистість озвучувати в ультразвуковому генераторі неможливо, ми користувалися методом настоювання в герметично закритій посудині.

Для зіставлення повноти виділення біологічно активних речовин ми застосували також видозмінений реперколяційний метод Босіна. Усі фракції досліджували на справжність, вміст спирту, сухий залишок, важкі метали за ДФХ (див. табл. 1, 2), причому важких металів у жодній фракції не було виявлено.

Водні й спиртові фракції, екстраговані обома методами, піддавали сублімаційному сушінню в апараті «КС-6». Спиртові фракції до сушіння



Схеми одновимірних висхідних хроматограм діючих речовин різних фракцій поліекстракту, одержаних з глоду криваво-червоного:

A — водна фракція; *B* — спиртова фракція; *C* — хлороформова фракція; *D* — ефірна фракція; *a* — з використанням ультразвуку; *b* — за видозміненим реперколоційним методом Босіна; система — 15% розчин оцтової кислоти; *x* — місце нанесення фракційного екстракту.

Усі фракції, екстраговані обома методами, виявилися відповідно тотожними.

ВИСНОВКИ

1. Під час готування поліфракційних екстрактів глоду криваво-червоного під впливом ультразвуку час екстракції скорочувався до 13 хв. замість 7 діб за видозміненим реперколоційним методом Босіна.

2. Процентний вміст сухого залишку як спиртових, так і хлороформових фракцій, одержаних обома методами, майже одинаковий, у водних фракціях він відповідно менший при озвучуванні, що пояснюються коагуляцією баластних речовин.

3. Вміст спирту в озвучених фракціях був на 10% вищий, ніж в неозвучених.

4. Хроматографічні дослідження підтвердили тотожність фракцій поліекстракту глоду криваво-червоного, одержаних під впливом ультразвуку і видозміненим реперколоційним методом за Босіним.

5. Фракції, висушені методом сублімації, легко дозуються і краще зберігаються.

упарювали під вакуумом при розрідженні 60 мм рт. ст. до вмісту спирту в них менше 20%. Встановлено, що оптимальною температурою сублімації досліджуваних речовин є -20 — -24° при залишковому тиску в системі 0,250—0,97 мм рт. ст. Визначені коефіцієнти теплопередачі при заморожуванні висушеного зразка у повітряному й рідкому середовищах. Вихід висушених фракцій становив: для водної — 7,2%, для спиртової — 2,5%.

Хлороформові фракції упарювали у вакуумі до сиропоподібного залишку і досушували у вакуум-ексикаторі, ефірні фракції — в герметично закритій установці і також досушували у вакуум-ексикаторі. Якісний склад фракцій досліджували поділом діючих речовин методом висхідної одновимірної хроматографії в 15% розчині оцтової кислоти (8).

Діючі речовини на хроматограмах визначали за забарвленням у видимому світлі або за вбираючими темними чи яскраво-флуоресценціючими жовтими плямами в УФ світлі до проявлення. Речовини, що їх не можна було виявити у видимому світлі, проявляли 10% метанольним розчином лугу.

На хроматограмах відмічали контури плям, характер флуоресценції та величину R_f (див. рис.).

Виявлені відповідно

ЛІТЕРАТУРА

1. Батюк В. С., Прокопенко О. П., Колесников Д. Г., Химия природных соединений, 1965, № 3, 225.—2. Вайсман Г. А., Гуревич М. И., Сквицка Е. С., Городинська В. Я., Фармацевтический журнал, 1963, № 4, 61.—3. Гусейнов Д. Я., Фармакология и токсикология, 1964, № 4, 394.—4. Землинский С. Е., Лекарственные растения СССР, изд. XIV, «Медицина», М., 1958, 86.—5. Казарновский Л. С., Каравай Н. Я., Шиняnsкий Л. А., Солонко В. М., Фармацевтический журнал, 1959, № 2, 27.—6. Казарновский Л. С., Шиняnsкий Л. А., Медицинская промышленность СССР, 1963, № 3, 38.—7. Киваева В. Л., Фармакология и токсикология, 1951, № 2, 52.
8. Каггет Р., Strong F. M., Helv. chim. Acta, 1936, 19, 25.—9. Капен-Фидлер У., Arzneimittel-Forsch, 1955, 5, N 10, 509.

Надійшла 6.I 1973 р.

PREPARATION AND INVESTIGATION OF A POLYFRACTIONAL EXTRACT OF CRATAEGUS SANGUINEA PALL.

I. P. KAZARNOVSKY, T. A. SERGIYENKO, N. E. CHERNOV,

Zh. L. LELIUK, I. P. GORODETSKY and V. N. SOLONKO

Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

A polyfractional extract of *Crataegus sanguinea* Pall. has been prepared under the effect of ultrasound and after the modified repercolation method of Bosin.

Chromatographic investigations confirmed the identity of the polyextract fractions obtained by the two methods. Following drying by sublimation the fractions are easily dosated and better preserved.

УДК 615.322

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОРЕНЕВИЩА І КОРЕНІВ ЖОВТОЗІЛЛЯ ЕРАТИЧНОГО

P. Й. ГАЙДУК

Львівський медичний інститут

Жовтозілля ератичне належить до роду *Senecio*, родини складноцвітих (*Compositae*). Деякі види жовтозілля є джерелом одержання платифіліну і сарацину і широко застосовуються в медицині як спазмолітичні засоби (3).

Жовтозілля ератичне зростає в СРСР по лісових галевинах, на болотистих луках, вздовж доріг в Карпатах, особливо в Закарпатті (Хустський, Виноградівський, Берегівський, Тячівський райони) (2, 5), а також в західному Закавказзі (1, 4).

За кордоном вивченням алкалоїдів *Senecio erraticus* Bert. займались Ф. Шантаві і співавтори (6, 7), які виділили з надземних ча-

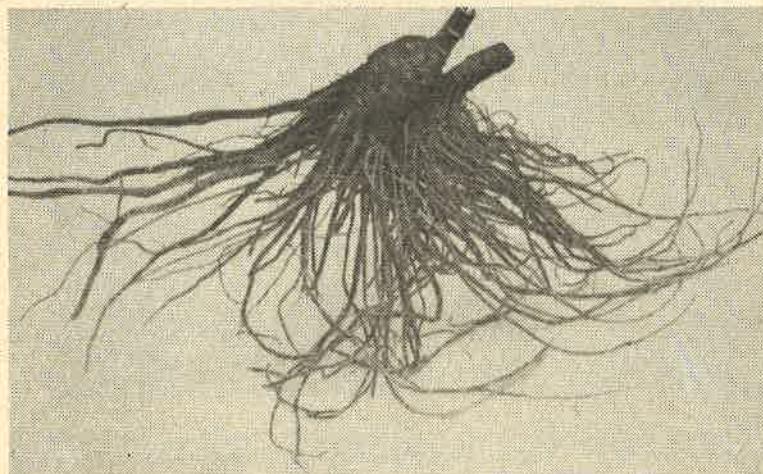


Рис. 1. Кореневище з коренями жовтозілля ератичного.

стин рослини алкалоїди сенеционін, сенецифілін та інші. В СРСР ця рослина не вивчалася.

Метою нашої роботи є дослідження морфолого-анатомічної будови кореневища і коренів жовтозілля ератичного. Для мікроскопічного дослідження в серпні 1969 року в Хустському районі Закарпатської області нами заготовлено підземні частини рослини на другому році вегетації, в період цвітіння.

Жовтозілля ератичне — дворічна трав'яниста рослина. Стебло по-одиноке, пряме, 30—120 см заввишки, у верхній частині гілясте. Прикореневі і нижні стеблові листки черешкові, голі, ліровидно-надрізані. Середні стеблові — сидячі, перистонадрізані, з напівстеблообіймаючими надрізаними вушками. Верхні листки дрібні, довгасто-лінійні, злегка зубчасті або цільнокраї. Кошички багаточисленні, на кінці стебла і гілок утворюють широке щитковидне суцвіття.

Морфолого-анатомічна будова кореневища

Кореневище жовтозілля ератичного (рис. 1) коротке, товсте, вертикальне, від якого відходять кілька (4—5) великих коренів і столонів, багато середніх циліндричних коренів і дрібних корінців. Довжина кореневища 3—5 см, діаметр 1,5—3 см. Поверхня кореневища по-перечно-эморшкувана від багатьох «рубців» — залишків місяця прикріплення прикореневих листків. Зовні кореневище коричнево-буру, на зломі нерівне, білувато-кремового кольору.

Кореневище покрите вузькою смugoю корку, за яким розташованій неширокий пояс первинної кори. Провідна система кореневища складається із здерев'янілого кільця коллатеральних провідних пучків (14—25), розташованих переривним кільцем. Деревна частина провідних пучків утворює масивні ділянки, які глибоко врізаються в серце-

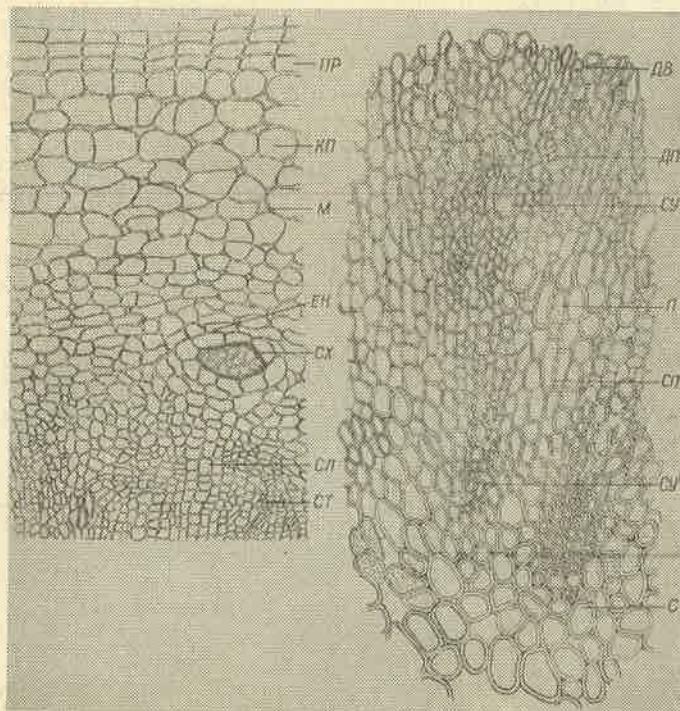


Рис. 2. Поперечний розріз кореневища жовтозілля ератичного:
пр — корок, кп — корова паренхіма, м — міжклітинник, ен — ендодерма, сх — секреторний хід, сл — серцевинний промінь, ст — ситовидні трубки, дв — деревні волокна, дл — деревна паренхіма, су — судини вторинної деревини, п — пори, су' — судини первинної деревини, с — серцевина.

вину. Серцевинні промені 4—12-рядкові, розширяються від серцевини і звужуються до флоеми. У коровій паренхімі, під ендодермою, відразу помітні від 6 до 12 секреторних ходів. Центр кореневища займає серцевина.

На поперечному розрізі кореневища жовтозілля ератичного при великому збільшенні (рис. 2) зовні видно 4—5 рядків корку, клітини якого пластинчасті і розташовані регулярними рядами. Первина кора складається з 16—18 рядків тонкостінних клітин з невеликими міжклітинниками. Під ендодермою чітко виділяються секреторні ходи овальної форми, з 9—16 вистилаючими клітинами. Порожнина секреторних ходів заповнена жовто-коричневим смолистим вмістом, який від розчину судану-III забарвлюється в червоно-бурий колір.

У вторинній корі знаходяться 2—4-рядкові тонкостінні серцевинні промені. В основній тканині, яка побудована з ніжних тонкостінних клітин, розташовані регулярними рядами, розкидані групи ситовидних трубок. Камбій добре виражений тільки місцями і складається з дрібних ніжних, хвилястих тонкостінних клітин.

Клітини серцевинних променів у деревній частині товстостінні, видовжені в радіальному напрямі, пронизані багаточисленними порами. В деревині розкидані поодинокі або групи судин діаметром від 25 до 80 мк. Судини мають сильно потовщені і здерев'янілі оболонки. Клітини деревних волокон потовщені, здерев'янілі і забарвлюються 1% спиртовим розчином флороглюцину в концентрованій хлоридній кислоті у фіолетовий колір.

Паренхімні клітини серцевини жовтозілля ератичного великі, овальні, з багатьма міжклітинниками.

На поздовжньому радіальному розрізі кореневища жовтозілля ератичного клітини корку овально-чотирикутної форми, розташовані радіальними рядами. Паренхіма первинної кори побудована з овальних тангентально-видовжених і пористих клітин. Луб складається з тонких і сильно видовжених в тангентальному напрямі клітинних елементів.

У вторинній деревині переважають широкі пористі судини з потовщеними стінками, які мають велику кількість дрібних овальних пор. Зустрічаються також судини з полігональними облямованими порами. У вторинній деревині судини оточені клітинами деревної паренхіми, видовженими в тангентальному напрямі. Вони пористі і мають прямі перегородки. Клітини деревних волокон прозенхімні і сильно видовжені. В первинній деревині зустрічаються драбинчасті, кільчасті і спіральні судини. Стінки драбинчастих судин дещо потовщені, перегородки, їх прямі або злегка нахилені.

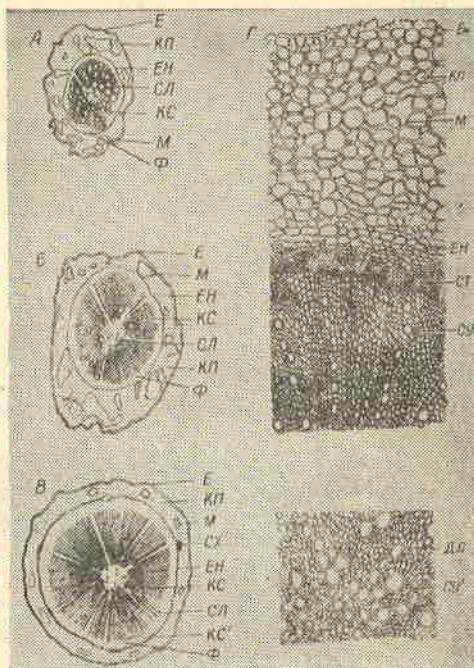


Рис. 3. Поперечний розріз кореня жовтозілля ератичного. Схема будови кореня:

А — в нижній, Б — в середній, В — у верхній частинах, Г — анатомічна будова кореня: е — епідерміс, кп — корова паренхіма, ен — ендодерма, сл — серцевинний промінь, сх — секреторний хід, кс — ксилема, ф — флоема, ст — ситовидні трубки, су — судини вторинної деревини, су' — судини первинної деревини, дп — деревня паренхіма.

Паренхіма серцевини кореневища жовтозілля ератичного складається з товстостінних радіально-видовжених, полігональної форми клітин з нерівномірно потовщеними стінками, які пронизані багаточисленними порами.

Морфолого-анатомічна будова кореня

Корені жовтозілля ератичного вертикальні, веретеноподібні, поздовжньо-зморшкуваті (рис. 1), зовні темно-піскового кольору, на злому нерівні, жовтувато-блі. Великі корені — 20—22 см завдовжки, 0,3—0,5 см завтовшки. Середні корені мають довжину 14—17 см і 0,2—0,3 см в діаметрі. Довжина дрібних коренів 8—12 см, товщина — 0,1—0,2 см.

Будова кореня в різних його частинах показана на рис. 3. При невеликому збільшенні на поперечному розрізі кореня помітна бура смужка епідермісу. В первинній корі розташовані 4—5 секреторних ходів з жовто-бурим смолистим вмістом. Кора відділена від центрального циліндра виразно помітним кільцем ендодерми. Камбій відділяє флоему від ксилеми, яка займає $\frac{2}{3}$ товщини кореня. Центральну частину кореня займає первинна деревина.

При великому збільшенні (рис. 3) клітини епідермісу овально-багатокутні і забарвлени в бурий колір. Первина кора складається з овальних, тонкостінних, ізодіаметрических клітин, між якими виступають великі міжклітинники. Клітини ендодерми округло-еліптичні, тангенціально видовжені, з потовщеними боковими стінками, коричневого кольору. В корі кореня є секреторні ходи, які за анатомічною будовою нагадують секреторні ходи в кореневищі, але з меншою кількістю вистеляючих клітин (від 4 до 7). У вторинній корі помітні групи тонких, ніжних багатокутніх сітовидних трубок. Клітини серцевинних променів 4—5-рядкові, видовжені в радіальному напрямі. Камбій побудова-

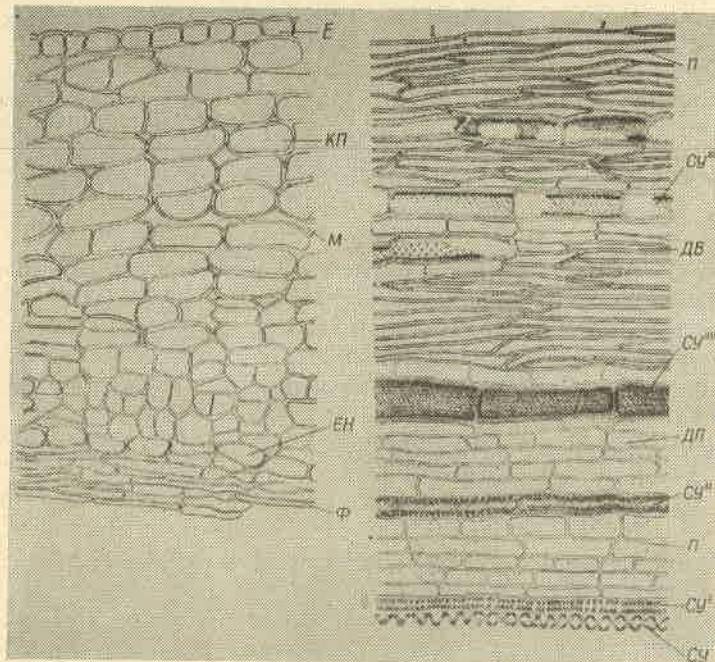


Рис. 4. Поздовжній розріз кореня жовтозілля ератичного:
e — епідерміс, kp — корова паренхіма, m — міжклітинник, en — ендодерма, ф — флоема, п — пори, сч'' — пористі судини, дв — деревні волокна, сч''' — судини з облямованими порами, сч''' — драбинчасті судини, дп — деревна паренхіма, п — пори, су — кільчасті судини, су' — спіральні судини.

ний з 3—4 рядків ніжних хвилястих тангентально-видовженіх клітин.

В деревній частині кореня розкидані поодинокі або групами судини діаметром від 20 до 90 мк, з сильно потовщеними і здерев'яніліми оболонками. Деревні волокна багатокутні, потовщені, діаметром від 15 до 20 мк і щільно прилягають одне до одного. Клітини деревної паренхіми також багатокутні, пористі. Елементи деревини дають позитивну реакцію на здерев'яніння з 1% спиртовим розчином флороглюцину в концентрованій хлоридній кислоті.

На поздовжньому радіальному розрізі кореня жовтозілля ератичного (рис. 4) клітини епідермісу овально-чотирикутної форми з дещо потовщеними зовнішніми оболонками. Клітини корової паренхіми великі, овально-полігональні форми, видовжені в тангентальному напрямі, з численними міжклітинниками. Над ендодермою клітини корової паренхіми багатокутні, значно менші розмірами, укладені компактно. Клітини ендодерми на поздовжньому розрізі зберігають таку саму форму, як і на поперечному. Клітини лубу тонкостінні, сильно видовжені, різної форми.

У деревині коренів переважають пористі судини з простими перфораціями в стінках і прямими перегородками між члениками, великі пористі судини з широким просвітом і облямованими порами. Деревні волокна сильно видовжені, здерев'янілі, на кінцях загострені. Клітини деревної паренхіми прямокутної форми прозенхімні, пронизані порами. В первинній деревині знаходяться, як в кореневищі, драбинчасті, кільчасті і спіральні судини.

ВИСНОВКИ

В кореневищах жовтозілля ератичного провідні пучки коллатеральні і мають сильно розвинуту деревну частину.

В кореневищах і коренях є секреторні ходи, заповнені смолистим вмістом.

В коренях добре помітна ендодерма коричневого кольору, яка має сильно потовщені бокові стінки.

Деревна частина коренів і кореневищ дає виражену реакцію на здерев'яніння з 1% розчином флороглюцину в концентрованій хлоридній кислоті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дмитриева А. А., Определитель растений Аджарии, АН Груз. ССР, Батум. Бот. сад, Тбіліси, 1959, 268.—2. Попов М. Г., Очерк растительности и флоры Карпат, М., Изд-во Моск. общ-ва испыт. природы, 1949, 246.—3. Туррова А. Д., Лекарственные растения СССР и их применение, М., «Медицина», 1967, 146.—4. Флора СССР, М.—Л., АН СССР, XXVI, 1961, 717.—5. Флора УРСР, Інститут ботаніки АН УРСР, XI, 1962, 371, 402, 475.

6. Santavy F., Planta med., 6, N 1, 1958, 78.—7. Schröter H. B., Santavy F., Collect. Czechosl. Chem. Commun., 1960, 25, N 2, 472.

Надійшла 28.III 1972 р

MORPHOLOGICO-ANATOMICAL INVESTIGATION OF THE ROOT-STOCK OF *SENECIO ERRATICUS*

R. I. GAIDUK
Lvov Medical Institute

SUMMARY

Results of a morphologo-anatomical investigation of the under-ground parts of *Senecio erraticus* growing in the Carpathian regions of the Ukraine revealed the following diagnostic signs: the root-stock is covered with cork, the root — with epidermis. The root-stocks have collateral vascular-fibrous fascicles with a highly developed woody part and are arranged as an interrupted circle.

The roots have a non-fascicular structure. The endoderm in the roots is well-defined. The bark of the roots and rootstocks shows secretory ducts filled with resinous content. This is in the author's opinion one of the characteristic features of the anatomical structure of the above medicinal raw material.

**ПОЛІПШЕННЯ СПАДКОВИХ ЯКОСТЕЙ
ЛІКАРСЬКИХ КУЛЬТУР — РОМАШКИ ЛІКАРСЬКОЇ,
ВОВЧУГА ПОЛЬОВОГО, ПОДОРОЖНИКА ВЕЛИКОГО**

Л. О. ШЕЛУДЬКО

Українська зональна станція лікарських рослин Всесоюзного
науково-дослідного інституту лікарських рослин

Незважаючи на значний прогрес синтетичної хімії, близько 40% ліків одержують з лікарських рослин. Кожний третій лікарський препарат, що використовується в сучасній медицині, одержаний з рослинної сировини або за участю продуктів рослинного походження (2).

Таблиця 1

Порівняльні результати випробування умовної насінницької еліти і виробничого зразка ромашки лікарської (середні дані за 1968—1970 рр.)

Зразки	Урожай повітряно-сухих суцвіття в ц/га	% до умовної насінницької еліти		
		урожай товарної продукції	вміст ефірної еліти	вихід ефірної олії з га
1968 рік				
Умовна насінницька еліта	9,6±0,47	100	100	100
Виробничий зразок	8,4±0,11	87,5	106,4	93,1
1969 рік				
Умовна насінницька еліта	10,2±1,70	100	100	100
Виробничий зразок	9,4±0,68	92,1	93,2	87,0
1970 рік				
Умовна насінницька еліта	12,9±0,74	100	100	100
Виробничий зразок	12,9±0,80	100	96,7	97,4
У середньому:		93,2	98,7	92,5

Щоб забезпечити плантації лікарських культур спадково стійким насінним і посадковим матеріалом, нами проводиться селекційно-насінницька робота з лікарськими культурами на основі методики поліпшення насінницьких якостей малотоннажних культур, прийнятої в системі ВІЛР (3). Процес безперервного поліпшення якостей вибраної популяції має три етапи: розсадник відбору, породинне випробування і сівба на насінницьку еліту. Четвертий етап схеми — випробування насінницької еліти — служить для оцінки результатів.

Робота щодо поліпшення лікарських рослин кожного року закінчується вирощуванням та передачею виробництву сортового або поліпшеного насінніого матеріалу — насінницької еліти в кількості, необхідній виробництву.

Зараз Українська зональна станція лікарських рослин працює за методикою Всесоюзного науково-дослідного інституту лікарських рослин (ВІЛР) над поліпшенням більш як 15 назв лікарських рослин. Результати цієї роботи щодо рослин ромашки лікарської, вовчуга польового й подорожника великого наводяться нижче.

Ромашка лікарська. Лікарською сировиною рослини є суцвіття, зібрани у фазі масового цвітіння й висушенні. Вони вживаються як по-тогінний, протиспазматичний і дезинфікуючий засіб.

Селекційно-насінницька робота з ромашкою лікарською розпоча-

та на станції з 1961 року. Основним матеріалом для поліпшення спадкових якостей було насіння з виробничих посівів експериментальної бази Української зональної станції лікарських рослин ВІЛР.

У роботі щодо поліпшення спадкових якостей ромашки лікарської основну увагу звертали на такі ознаки, як врожай суцвіть, вміст ефірної олії в повітряно-сухій сировині, розвиток надземної частини рослини, форма куща, його гіллястість, дружність масового утворення суцвіть та іх величину. З року в рік методом відбору, найпростішим і найдешевшим методом селекції, поліпшується вибрана популяція.

Порівняльні результати випробування умовної насінницької еліти і виробничого зразка за 1968—1970 рр. наведені в таблиці 1.

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що як за врожайністю, так і за вмістом ефірної олії та за виходом її з гектара умовна насінницька еліта в основному перевершує виробничий зразок. Зокрема, її врожайність на 6,8% вище, ніж врожайність виробничого зразка.

В результаті робіт, проведених за період з 1961 до 1970 року було одержано поліпшенну популяцію ромашки лікарської з порівняно дружнім цвітінням і дозріванням насіння. Середній урожай суцвіть рослини становив 10,9 ц/га, вміст ефірної олії — 0,38%. Використання насіння поліпшеної популяції для посіву на виробничих плантаціях дає можливість одержати господарствам додатково близько 7% сировини.

Вовчуг польовий. Настойка і відвар з коріння вовчука першого і другого років життя — ефективний проносний та спиняючий кровотечу при геморої засіб.

Робота щодо поліпшення спадкових якостей вовчука польового на Українській зональній станції лікарських рослин ВІЛР розпочата з 1959 року. Як основний матеріал було використано насіння з ботанічного розсадника станції, взяте для інтродукції на луках річки Сули в околицях с. Березоточі Полтавської області. Основні ознаки, по яких проводилося поліпшення рослин — це врожай коренів, форма куща, що важливо для застосування механізованого збирання, інтенсивність дозрівання насіння, відбір форм з меншою кількістю колючок, вміст екстрактивних речовин та інше.

В результаті проведених робіт (1959—1969 рр.) на відміну від відхідного зразка, який складається з прямостоячих, напіврозлогих і полеглих форм, одержано поліпшенну популяцію вовчука польового з прямостоячою формою куща майже без гілок з колючками, що дає можливість механізовано збирати його насіння. Порівняльні результати врожайності виробничого зразка і коріння умовної насінницької еліти вовчука за 1968—1969 рр. показали перевагу останнього. За вмістом екстрактивних речовин різниця між обома зразками була в межах помилки (див. табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльні результати випробування умовної насінницької еліти і виробничого зразка вовчука польового
(середні дані за 1968—1969 рр.)

Зразки	Середній врожай сухого кореня, ц/га	Урожай в % до умовної насінницької еліти	Процент екстрактивних речовин
1-й рік життя			
Умовна насінницька еліта	11,5	100	26,3
2-й рік життя	10,5	91,3	26,6
Умовна насінницька еліта	16,4	100	25,5
Виробничий зразок	15,2	92,6	26,3

Подорожник великий. Останнім часом ця лікарська рослина вводиться в культуру. Для медичних цілей використовується листя подорожника, як в'яжучий, кровоспинний і загоюючий рани засіб. Сік із свіжих рослин подорожників великого і блошиного використовують при лікуванні шлунково-кишкових захворювань.

Робота щодо поліпшення спадкових якостей подорожника великого розпочата на Українській зональній станції ВІЛР з 1969 року. Як вихідний матеріал був використаний зразок з лабораторії агротехніки станції.

Поліпшення спадкових якостей рослини проводилося по основних ознаках: урожаю листя, величині листа, компактності куща, що сприяє механізованому збиранню листя, неураженості борошнистою попелюхою, вмісту пектинових речовин в листі. В результаті одержано популляцію подорожника великого з компактною формою куща, яка за врожаєм листя має перевагу над виробничим зразком, а за вмістом пектинових речовин різниці не має. Кількість пектинових речовин в обох порівнюваних зразках однакова (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльні результати випробування умовної насінницької еліти і виробничого зразка подорожника великого
(середні дані за 1970—1971 рр.)

Зразки	Середній урожай сухого листя по двох строках збирання в ц/га	Урожай в % до умовної насінницької еліти	Вміст пектинових речовин в %
Умовна насінницька еліта	29,0	100	9,3
Виробничий зразок	27,0	93,1	9,3

Досягнуті нами результати щодо поліпшення спадкових якостей лікарських культур: ромашки лікарської, вовчуга польового, подорожника великого — свідчать про ефективність селекційної роботи, яка проводиться на Українській зональній станції лікарських рослин за методикою ВІЛР.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атлас лекарственных растений СССР, М., 1962.—2. Лекарственные растения СССР (культуриваемые и дикорастущие), М., «Колос», 1967.—3. Основы сортоводческого дела по лекарственным культурам, Труды ВІЛР, 12, 1959.

Надійшла 7.IV 1972 р.

IMPROVEMENT OF HEREDITARY QUALITIES OF MEDICINAL CULTURES
(MATRICARIA CHAMOMILLA L., ONONIS ARvensis L.
AND PLANTAGO MAJOR L.)

L. A. SHELUDKO

Ukrainian Zonal Experimental Station of All-Union Institute of Medicinal Plants

SUMMARY

Using the technique of improvement of hereditary qualities adopted in the system of the All-Union Institute of Medicinal Plants, the Ukrainian Zonal Station has received ameliorated populations of *Matricaria chamomilla* L., *Ononis arvensis* L. and *Plantago major* L. suitable for mechanized cropping.

The use of seed of ameliorated population makes it possible to receive about 7% of raw material with an increased content of active substances.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 615.214.24-099:340.67

ЗБЕРІГАННЯ ГЕКСОБАРБІТАЛУ ТА ЕТАМИНАЛ-НАТРІЮ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

О. М. ЩЕРБИНА

Львівський медичний інститут

При судовохімічних дослідженнях токсикологічно важливих речовин, які містяться в гниломному біологічному матеріалі, необхідно знати, як впливає час зберігання цих об'єктів на стійкість відповідних препаратів. Дані про зберігання гексобарбіталу та етамінал-натрію в біологічному матеріалі, що загнів, в літературі відсутні.

Тому ми поставили завдання вивчити зберігання гексобарбіталу та етамінал-натрію в неконсервованому біологічному матеріалі - при зберіганні його на протязі двох років. З цією метою проби біологічного матеріалу подрібнювали, додавали водні розчини етамінал-натрію або гексобарбіталу, які містили по 50 мг одного з зазначених препаратів, і суміші залишали на різні строки (до двох років) при кімнатній температурі. Паралельно ми проводили контрольні досліди, при яких препарати додавали до біологічного матеріалу, який вже піддався гниттю на протязі двох років.

Через відповідний строк кожну пробу в склянках заливали 200 мл 0,02 н. розчину сульфатної кислоти. До суміші краплями додавали 10% розчин сульфатної кислоти для доведення рідини до pH 2—3. Потім суміші настоювали дві години при частому перемішуванні вмісту склянок. Через дві години рідини зливали з твердих частинок біологічного матеріалу, а потім центрифугували на протязі 20 хв. По 50 мл надосадової рідини з центрифужних склянок вносили в колонку з гелем сефадексу G-25 і барбітурати елюювали 0,02 н. розчином сірчаної кислоти. Перші 120 мл елюату відкидали, а наступні 160 (для гексобарбіталу) або 200 мл (для етамінал-натрію) збирави в колби. Об'єднані елюати переносили в ділильні лійки і двічі збовтували з хлороформом (по 100 мл). Від водної фази відділяли хлороформовий шар. Об'єднані хлороформові витяжки випаровували досуха. Сухі залишки, які містять етамінал, розчиняли в 2 мл метанолу, а ті, що містять гексобарбітал, — в 4 мл хлороформу. До кожного з цих розчинів додавали по 5 мл 0,125% розчину ацетату кобальту в метанолі, по 1,0 (для етаміналу) або по 0,8 мл (для гексобарбіталу) ізопропіламіну в метанолі (1 : 1) і хлороформ до 12 мл. Оптичну густину забарвлених у фіолетовий колір розчинів вимірювали при довжині хвилі 565 нм (спектрофотометр СФ-4А, кювета 1 см). Розчином порівняння була суміш вказаних вище реактивів.

Кількість виділених барбітуратів розраховували за калібрувальними графіками і перераховували на весь об'єм витяжок. Результати дослідів наведені в таблиці.

Дані, наведені в таблиці, показують, що при гнитті біологічного матеріалу разом з етамінал-натрієм на протязі двох років останній помітно розкладається і вдається виділити тільки 9—14% зазначеного препарату. Гексобарбітал в цих умовах розкладається лише в незначних кількостях.

**Виділення гексобарбіталу та етаміналу з біологічного матеріалу,
що загинув**

Барбітурат	Взято пе- чінки трупа в г	Додано барбітура- ту мг	Строк збе- рігання біоматері- алу (місяців)	Виділено барбітуратів			
				з біоматеріалу, який гине разом з барбіту- ратами		з біоматеріалу, до якого дода- ний барбітурат після гниття	
				в мг	в %	в мг	в %
Етамінал-натрій .	100	50	24	5,2	10,4	14,0	28,0
	100	50	24	7,2	14,4	15,2	30,4
	100	50	24	5,2	10,4	15,8	31,6
	100	50	24	4,9	9,6	17,0	34,0
Гексобарбітал . .	100	50	24	20,4	40,0	23,2	46,4
	100	50	24	18,4	36,8	21,2	42,4
	100	50	24	21,2	42,4	23,5	47,0
	100	50	24	19,6	39,2	24,8	49,6

ВИСНОВКИ

1. Вивчено зберігання гексобарбіталу та етамінал-натрію в біологічному матеріалі.
2. Показано, що при гнитті біологічного матеріалу на протязі двох років разом з етамінал-натрієм останній у значній мірі розкладається. В цих умовах розкладаються лише невеликі кількості гексобарбіталу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Детерман Г., Гель-хроматография, М., «Мир», 1970.—2. Крамаренко В. П., Попова В. И., Крамаренко Г. В., Фармацевтичний журнал, 1971, № 4, 42.—3. Попова В. И., Современные проблемы фармацевтической науки и практики (тезисы докладов II съезда фармацевтов Украинской ССР), Киев, 1972, 609.—4. Щербина О. Н., там же, 569.

Надійшло 3.VI 1973 р.

УДК 615.21-099:340.67

РОЗПОДІЛ ГІДРОКОДОНУ ФОСФАТУ, ПРОМЕДОЛУ І ТЕКОДИNU В ОРГАНАХ ОТРУЄНИХ ТВАРИН

I. Г. ПОСТРИГАНЬ, В. В. МІХНО
Запорізький медичний інститут

Питанню про розподіл алкалоїдів та їх синтетичних замінників в людському і тваринному організмах присвячено ряд досліджень. Воно неодноразово вивчалося фармакологами, токсикологами та судовими хіміками (1, 4).

Успіх судовохімічного аналізу та наявність токсикологічно важливих речовин здебільшого залежить від правильного вибору трупних органів. Це зв'язано з тим, що не всі органи трупів містять однакові кількості досліджуваних речовин. Незважаючи на велике практичне значення цього питання, воно ще досконало не вивчене.

У доступній нам літературі не знайдено даних про розподіл гідрокодону, промедолу і текодину в трупних органах отруєних тварин. У зв'язку з цим ми поставили собі за мету вивчити локалізацію гідрокодону, промедолу і текодину в трупних органах тварин, отруєних

цими препаратами. Дослідження проводили на собаках. Тваринам у шлунок за допомогою зонда вводили водні розчини промедолу з розрахунком 70 мг, а гідрокодону фосфату і текодину — з розрахунком 45 мг на 1 кг ваги. Трупи тварин, що загинули від введення зазначених речовин, розтинали. На дослідження брали кров, серце, легені, шлунок з його вмістом, нирки, селезінку, товстий і тонкий кишечники, сечовий міхур з сечею та мозок.

З органів отруєних собак гідрокодону фосфат, промедол і текодин виділяли за методом В. П. Крамаренка (2) водою, підкисленою сульфатною кислотою (рН 2,5). Органи трупів подрібнювали, заливали розведеним розчином сульфатної кислоти до покриття рідиною твердих частин біологічного матеріалу, суміші переміщували і визначали pH, яке при необхідності доводили до 2,5. Через 2 години витяжки зливали. Операцію ізолявання повторювали тричі. Кислі витяжки об'єднували і центрифугували. Центрифугати зливали з осаду і до рідин додавали амонію сульфат до насичення (рН 2,5 повинно зберігатися). Осади відокремлювали від витяжок центрифугуванням. Кислі витяжки двічі збовтували з ефіром. Очищені кислі витяжки підлужували до рН 7,9—8,9 (рН розчинів контролювали за допомогою потенціометра ЛПУ-01). Витяжки, підлужені розчином ідкого натру, тричі збовтували з хлороформом (об'єм хлороформу становить $\frac{1}{3}$ об'єму водної фази). Хлороформові витяжки об'єднували, хлороформ відганяли на водяному огрівнику, а залишок висушували в терmostаті при температурі 40°. Сухі залишки розчиняли в 10 мл ацетатної буферної суміші (рН 4,6). Для кількісного визначення гідрокодону, промедолу і текодину, виділених з трупних органів тварин, користувалися фотоелектроколориметричним методом (3, 5), який базується на реакції з трофеоліном ОО.

Результати кількісного визначення гідрокодону, промедолу і текодину, виділених з органів трупів отруєних собак, наведені в таблиці.

Паралельно були проведені аналогічні досліди з органами контролюних собак, які не одержували зазначених препаратів. В органах Розподіл гідрокодону фосфату, промедолу і текодину в органах трупів отруєних собак (середнє з трьох визначень)

Вага собаки в кг	Введено гідрокодону в мг	Органи, взяті на аналіз	Загальна вага органів у г	Взято на аналіз органів у г	Знайдено гідрокодону в мг	
					в перерахунку на вагу всього органу	в перерахунку на 100 г органу
<i>Гідрокодону фосфат</i>						
7,1	320	шлунок з вмістом печінка нирки селезінка сечовий міхур з сечею	110,0 370,0 52,0 32,0 28,0	100,0 100,0 52,0 32,0 28,0	17,00 1,73 0,11 0,15 1,82	15,50 0,47 0,21 0,46 6,50
<i>Промедол</i>						
6,2	445	шлунок з вмістом печінка нирки селезінка сечовий міхур з сечею	185,0 402,0 65,0 38,0 103,0	100,0 100,0 65,0 38,0 100,0	15,36 2,29 0,32 0,25 0,29	8,30 0,57 0,49 0,66 0,28
<i>Текодин</i>						
6,8	305	шлунок з вмістом печінка нирки селезінка сечовий міхур з сечею	130,0 220,0 53,0 48,0 42,0	100,0 100,0 53,0 48,0 42,0	21,10 0,79 0,15 0,22 1,98	16,30 0,36 0,28 0,45 4,70

контрольних собак гідрокодону фосфат, промедол і текодин не виявлені.

Як свідчать наведені в таблиці дані, гідрокодону фосфат, промедол і текодин, виявлені в значних кількостях в шлунку з вмістом, сечовому міхурі з сечею, печінці, нирках і селезінці. Крім того, в незначних кількостях ці речовини виявлені в кишечнику, серці, легенях, крові та мозку.

ВИСНОВКИ

1. Вивчено розподіл гідрокодону фосфату, промедолу і текодину в органах трупів собак після введення їм цих отрут через рот.

2. Встановлено, що в органах отруєних собак найбільші кількості гідрокодону фосфату, промедолу і текодину містяться в шлунку з його вмістом, в печінці, сечовому міхурі з сечею. Менші кількості досліджуваних речовин виявлені в нирках, серці, селезінці, в легенях, кишечнику, крові та мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акопян А. А., Судебно-медицинская экспертиза, 1961, 4, 1, 57.—2. Крамаренко В. П., Фармацевтичний журнал, 1962, № 2, 23.—3. Постригань І. Г., там же, 1970, № 4, 38.—4. Швидкий Б. И., Труды Львовского медицинского института, 1957, 12, 25.—5. Химические исследования в фармации, Киев, «Здоров'я», 1970, 112.

Надійшло 28.III 1973 р.

УДК 616.13-004.6-085.27+615.27

ВПЛИВ СПОЛУК БЕНЗОФУРАНУ БЕНЗІОДАРОНУ ТА Т-127 НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ У КРОЛІВ

Л. П. СОЛЕЙКО

Вінницький медичний інститут

Із значної кількості (81) синтетичних сполук бензофурану було виявлено ряд речовин, які мають коронаорозширювальну дію (3). Для останніх характерна присутність пара-гідробензойлового радикалу в другому та третьому положеннях бензофурану. Коронаорозширювальний ефект ще більше зростає у сполук, які в третьому або п'ятому положеннях мають йодований бензойл. Саме так і був одержаний препарат бензіодарон.

Клінічні випробування підтвердили його коронаорозширювальну активність (5, 6), у тому числі у хворих з вираженим атеросклерозом. Але даних про вивчення впливу бензіодарону на перебіг атеросклерозу в експерименті та клініці ми не знайшли. У зв'язку з цим метою нашої роботи було дослідити вплив бензіодарону у порівнянні з Т-127, що також виявляє коронаорозширювальний ефект.

Методика. Щоденним згодовуванням холестерину в соняшниковій олії в дозі 0,5 г/кг на протязі 100 днів у кролів викликали атеросклероз. Відразу після цього в усіх кролів брали кров для визначення стани ліпідного та нуклеїнового обмінів. Визначали холестерин (7), беталіпопротеїни (2), нестерифіковані жирні кислоти (4), концентрацію сечової кислоти, вміст РНК та ДНК у крові та міокарді забитих тварин. Одержані дані були оброблені за методикою варіаційної статистики (1).

Усі піддослідні тварини були поділені на три групи (по 8 у кожній). Перша група була контрольною, друга та третя на протязі 30 днів приймали відповідно Т-127 (2 мг/кг) та бензіодарон (10 мг/кг). У цей період дослідження всі тварини одержували холестерин в соняшниковій олії в дозі 0,2 г/кг. Після закінчення дослідження тварин забивали і брали в них шматочки міокарду для гістологічних та біохімічних дослідів.

Вплив Т-127 та бензіодарону на стан ліпідного та нуклеїнового обмінів у кролів з експериментальним атеросклерозом

Досліджувані тварини	Вміст ліпідів сироватки крові			Показники нуклеїнового обміну			
	холестерин мг %	бета-ліпопротеїни мг %	НЕЖК мкмоль/м2	сечова кислота мг %	РНК крові г/л	ДНК міокарда г/л	ДНК міокарда г/л
Здорові кролі . . . Кролі з експериментальним атеросклерозом	30,8±4,9	143,8±15,3	0,31±0,01	0,49±0,04	1012,3±21,0	112,9±17,2	1250,0±30,0
без лікування	1465,5±22,6 587,1±68,0	2770,0±84,4 999,0±94,0	1,92±0,05 0,78±0,05	2,40±0,03 0,61±0,05	490,0±30,0 673,0±40,0	497,5±15,8 396,1±23,2	1790,0±30,0 981,2±16,9
Т-127 . . . лікування бензіодароном . . .	590,0±79,4	802,3±64,9	0,70±0,07	0,84±0,01	561,0±24,7	405,2±25,0	891,2±24,1

Результати дослідів. Тривале згодовування холестерину викликало у кролів серйозні порушення ліпідного та нуклеїнового обмінів. З даних, наведених в таблиці, ми бачимо, що в сироватці крові значно підвищується вміст холестерину, бета-ліпопротеїнів, неетерифікованих жирних кислот. Вміст РНК у крові знижується, а ДНК — підвищується. Одночасно з цим підвищується кількість сечової кислоти в сироватці крові. У міокарді знижується вміст РНК і підвищується вміст ДНК. При гістологічному дослідженні серцевого м'яза відмічається відкладення ліпідів у клітинах та по ходу кровоносних судин, а також явища жирової дистрофії.

Під впливом лікування Т-127 та бензіодароном спостерігалися деякі зміни до поліпшення біохімічних показників сироватки крові. Знижувався рівень холестерину, бета-ліпопротеїнів, неетерифікованих жирних кислот. Вміст сечової кислоти повністю нормалізувався. З'явилася помітна тенденція до нормалізації співвідношення РНК і ДНК як у крові, так і в міокарді. Але відновлення біохімічних показників до початкового рівня не відбулося. Не відбулося також відновлення гістологічної структури міокарда, хоч і було відмічене зменшення жирової інфільтрації та деяких інших притаманних дистрофії м'язових клітин.

Сполуки бензофурану, бензіодарон та Т-127 позитивно впливають при порушеннях ліпідного та нуклеїнового обмінів, які завжди супроводжуються атеросклерозом, і сприяють репараційним процесам у міокарді.

ЛІТЕРАТУРА

- Беленький М. Л., Количествоенная оценка фармакологических исследований, Л., 1963.—2. Ледман Ф., Лабораторное дело, 1964, № 3, 28.
- Deltour G., Binop R. et all., Arch. internat. pharmacodyn., 1961, 131, N 1, 2, 84.—
- Duncanben W., Clin. chim. Acta, 1964, 2, N 2, 122.—5. Maschberger A., Hiltonbrand C. et all., J. Rev. med. Toulouse, 1968, 4, N 5, 401, 405, 408, 411.—6. Radulescu M., Med. interna., 1965, 17, N 10, 1225.—7. Seagrus R., Bergquist L., Clin. Chim. acta (Amsterdam), 1960, 5, N 2, 192.

Надійшло 7.II 1973 р

ОКСИКУМАРИНИ ЖГУН-КОРЕНЯ ДАУРСЬКОГО

М. І. БОРИСОВ, С. О. ПРОКОПЕНКО
Харківський фармацевтичний інститут

З літератури відомо про вивчення кумаринів деяких видів роду *Cnidium* L., з яких виділені похідні псоралену (1, 2, 4) та ангелічину (3).

Ми вивчали коріння *Cnidium dahuricum* (Jacq.) Turcz ex Fisch et Meg., в якому за допомогою хроматографії на папері в системі хлороформ — формамід знайдено дві хімічні сполуки, позначені, як А і Б, з R_f 0,33 та 0,60 відповідно. Якщо обробляти хроматограму спиртовим розчином ідкого калію, флуоресценція в УФ світлі обох сполук значно посилюється, при цьому пляма речовини А приймає зеленувато-блакитну, а речовини Б яскраво-блакитну флуоресценцію.

Обидві речовини були виділені за допомогою препаративного методу тонкошарової хроматографії. Хроматографування проводили на окису алюмінію II групи активності в системі хлороформ — етилацетат у співвідношенні 1 : 1. Ті зони сорбенту, які вміщували зазначені речовини, збирали окремо й екстрагували при нагріванні 96 % спиртом.

З упарених спиртових витяжок на холоді відокремлювали кристали речовин, які відфільтровували та висушували на повітрі.

Речовина А — т. топл. 204—205°, $C_{10}H_8O_4$.

ІЧ спектр речовини А має смуги вбирання при 3200 см^{-1} (фенольна OH-група), 1720 см^{-1} ($C=O$ α -пірону), 1640, 1580 і 1525 см^{-1} ($=C=C$ -зв'язки бензо- α -піронової системи).

Речовина Б — т. топл. 232—234°, $C_8H_6O_3$.

ІЧ спектр речовини Б має смуги при 3200 см^{-1} (фенольна OH-група), 1730 см^{-1} ($C=O$ α -пірону), 1680, 1600, 1580 см^{-1} ($=C=C$ -зв'язки бензо- α -піронової системи).

Речовина А не дає депресії температури топлення в суміші з скополетином, а речовина Б — з умбеліфероном. При хроматографуванні на папері в системі хлороформ — формамід речовина А має однакове значення R_f з скополетином, а речовина Б — з умбеліфероном.

Виходячи з фізико-хімічних властивостей, а також даних хроматографування, видно, що речовина А ідентична скополетину — 6-метокси-7-оксикумарину, а речовина Б — умбеліферону — 7-оксикумарину. Ці сполуки в рослинах роду *Cnidium* L. знайдені вперше.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коміссаренко Н. Ф., Чернобай В. Т., ХПС, 1966, № 6, 375.—2: Лескова Е.С., Ананичев А. В., Растительные ресурсы, 1969, 5, № 4, 565.—3. Никонов Г. К., ЖХХ, 1964, 34, № 4, 1350.—4. Чернобай В. Т., Колесников Д. Г., ДАН СССР, 1960, 133, № 1, 233.

Надійшло 15.V 1973 р.

ЖИРНА ОЛІЯ БЛЕКОТИ ЧОРНОЇ І ДУРМАНУ ІНДІЙСЬКОГО

В. С. ДОЛЯ, Є. М. ШКУРУПІЙ, Г. А. ДРОЗД
Запорізький медичний інститут, Український науково-дослідний інститут
олійно-жирової промисловості

Блекота чорна (*Hyoscyamus niger* L.) і дурман індійський (*Datura innoxia* Mill.) родини пасльонових (Solanaceae) містять алкалоїди (1). У вітчизняній літературі відомості про жирну олію цих рослин неповні (2). Ми аналізували насіння рослин, яке зібрали 1971 р. на дослідній ділянці Запорізького медичного інституту. Одержані дані наведені в таблицях 1 і 2. Дальше вивчення жирної олії блекоти і дурману триває.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості олій та їх кислот

Показник	Блекота	Дурман
<i>Олія</i>		
Забарвлення	жовте	жовте
Запах	відсутній	відсутній
Консистенція, 20°	рідка	рідка
Питома вага, d_4^{20}	0,9276	0,9276
Показник заломлення, n_D^{20}	1,4760	1,4735
Кінематична в'язкість, 20 С, сст	60,35	68,40
Кислотне число, мг КОН	15,46	12,80
Число омилення, мг КОН/г	182,02	187,30
Йодне число, % йоду	131,40	120,36
Число Рейхерта-Мейсселя, %	3,74	1,22
Число Поленське, %	0,35	0,31
<i>Кислоти</i>		
Йодне число, % йоду	138,58	126,41
Число нейтралізації, мг КОН	191,76	194,27
Середня молекулярна вага	292,65	288,82
Вміст олії, %	34,17	16,86
Вага 1000 насінин, г	1,15	9,53

Таблиця 2

Жирно-кислотний склад олій за даними газорідинної хроматографії

Кислота	Блекота	Дурман
6 : 8	0,29	сліди
8 : 0	—	»
нейдентифікована	0,15	—
»	0,18	—
14 : 0	—	0,08
16 : 0	5,40	11,44
16 : 1	сліди	0,37
18 : 0	3,02	2,78
18 : 1	19,53	26,95
18 : 2	69,37	57,84
18 : 3	0,57	0,54
22 : 0	0,99	—

* Число в індексі до двох крапок — кількість атомів вуглецю в молекулі, після них — кількість подвійних зв'язків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атлас лекарственных растений, М., 1962, 77, 171.—2. Шарапов Н. И., Масличные растения и маслообразовательный процесс, М.—Л., 1959, 352.

Надійшло 22.XII 1972 р.

ЯКІСНИЙ АНАЛІЗ ТАБЛЕТОК ГЕРОЦЕРЕБРИНУ

Н. П. ПЕРЕПЕЛИЦЯ, С. Н. БЕНДЕРСЬКА

Київський інститут удосконалення лікарів,
контрольно-аналітична лабораторія аптекоуправління
Київського обласного відділу охорони здоров'я

В медичній практиці для лікування хворих на церебральний атеросклероз використовують суміші лікарських речовин, до складу яких входять вітаміни групи В, амінокислоти та деякі алкалоїди (папаверин гідрохлорид, похідні пурину та інші).

Колективом інституту геронтології АМН СРСР для лікування хворих початковою та помірною атеросклеротичною енцефалопатією запропоновано комплексний препарат під умовою назвою «героцеребрин» (8) такого складу:

Теоброміну 0,075 г
Теофіліну 0,05 г
Піридоксину гідрохлориду 0,005 г
Глютамінової кислоти 0,2 г
Нікотинової кислоти 0,015 г
Калію хлориду 0,1 г
АТФ 0,0025 г

У зв'язу з високою терапевтичною дією ця лікарська суміш дозволена до клінічних випробувань.

Нами розроблено метод аналізу таблеток «героцеребрин». У цьому повідомленні наведено методику якісного аналізу суміші.

Із запропонованих в літературі специфічних реакцій ідентифікації на компоненти суміші ми використали ті, що дозволяють визначати одні речовини у присутності інших. Так, нами було встановлено, що жодний з компонентів «героцеребрину», крім глютамінової кислоти, не утворює з нінгідрином забарвлених сполук (5). Для визначення теофіліну у присутності теоброміну та інших компонентів суміші було використано реакцію з нітропрусидом натрію, в результаті якої утворюється сполука зеленого кольору (4, 11, 12). Для визначення піридоксину гідрохлориду використовували реакцію азоз'єдання (1, 2). Нікотинову кислоту визначали за допомогою реакції утворення Шиффових основ при взаємодії препарату з роданбромідним реактивом (6, 7), АТФ — за допомогою реакції на фосфорну кислоту та рибозу з розчином орцину в концентрованій соляній кислоті (9, 10), хлорид калію — за допомогою реакції на іон калію (5).

Для ідентифікації теоброміну необхідно було попередньо відокремити його від теофіліну, для чого використали різну розчинність цих препаратів у гарячій воді. Далі теобромін визначали дà ДФ X (5).

Методики аналізу були розроблені на порошковій суміші, таблетковій масі з наповнювачами і перевірялися в експериментальній партії таблеток «героцеребрин».

Методика аналізу таблеток «героцеребрин». 0,5 г порошку розтертих таблеток збовтують з 10 мл гарячої води (60—70°) і фільтрують. Далі фільтрат використовують для визначення компонентів суміші. Залишок на фільтрі 3—4 рази промивають гарячою водою порціями по 5 мл, після чого в ньому визначають теобромін реакціями, наведеними в ДФ X (5). До 1 мл фільтрату додають 1 мл свіжовиготовленого розчину нінгідрину з наступним нагріванням до утворення синьо-фіолетового забарвлення (глютамінова кислота).

До 2 мл фільтрату додають 1,5 мл свіжовиготовленого роданбромідного реактиву (1). До 10 мл 0,1 н. розчину калію бромату додають 0,5 г калію броміду, 1 мл розведеної соляної кислоти і краплями 0,1 н розчин амонію роданіду до зникнення забарвлення (7), 0,02 г новокайну і краплями 10% розчин натрію гідроокису. З'являється яскравожовте забарвлення (нікотинова кислота).

До 0,5 мл фільтрату додають 0,5 мл свіжовиготовленої солі діазо-нію*, збовтують, додають 3 мл 10% розчину натрію ацетату і через 2 хв.— 4 мл 96% етанолу, знову збовтують і додають 2—3 краплі 0,1% розчину цинку хлориду в 0,01 н. розчині соляної кислоти. Замість цин-

* По 0,1 г норсульфазолу, сульфадимезину, новокайну та ін. розчиняють у 4 мл розведеної соляної кислоти, розчин охолоджують на льоду і додають 4 мл 1% розчину натрію нітрату (3).

ку хлориду можна також використати 0,1% розчин цинку сульфату або мідісульфату в 0,01 н. розчині соляної кислоти. Спостерігається інтенсивне червоно-фіолетове забарвлення (піридоксину гідрохлорид).

До 2 мл фільтрату додають 0,5 мл свіжовиготовленого 10% водного розчину нітропрусиду натрію, краплями 10% розчин натрію гідроксиду до появи жовтого забарвлення і збовтують 1—2 хв. При наступному додаванні краплями розведеної соляної кислоти й одночасному збовтуванні з'являється інтенсивне зелене забарвлення (теофілін).

В 0,5 мл — 1 мл фільтрату іон калію визначають реакцією Б за ДФ Х (5).

0,05 г порошку розтертих таблеток вміщують у фарфорову чашку, додають 5 крапель 0,5% розчину орцину (метилрезорцину) в концентрованій соляній кислоті і нагрівають на водяному огрівнику. З'являється червоно-фіолетове забарвлення, яке переходить в синьо-зелене (АТФ).

ВИСНОВОК

Розроблено методику якісного аналізу глютамінової, нікотинової кислоти, піридоксину гідрохлориду, теофіліну, теоброміну, АТФ та калію хлориду в препараті «героцеребрін».

ЛІТЕРАТУРА

1. Аксенова Э. Н., Книжник А. З., Печеников В. Н., Сенов П. А., Фармация, 1969, № 4, 47.—2. Алиев А. М., Аптечное дело, 1964, № 6, 31.—3. Арамасцев А. П., Фармакопейный анализ, М., «Медицина», 1971, 100.—4. Беликов В. Г., Мед. промышленность СССР, 1960, № 9, 43.—5. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968.—6. Иосикович В. М., Витамины в теории и практике, М., 1953, 226.—7. Краткий справочник по качественному анализу фармацевтических препаратов в лекарственных смесях, М., Союзхимфармторг, 1961, 87.—8. Минц А. Я., Лекарственная терапия в пожилом и старческом возрасте, Киев, 1968, 97.—9. Сквицкая Э. Б., Чепинога О. П., Практикум по нуклеопротеидам и нуклеиновым кислотам, М., 1964, 82.—10. Сборник ТУ, выпуск 3, 1971, 96.—11. Шкадов А. И., Автореферат канд. диссертации, Львов, 1970, 4.

12.?

Надійшло 15.V 1973 р.

НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

МЕТИЛМЕТИОНІНСУЛЬФОНІЮ ХЛОРИД (ВІТАМІН U)

В. А. ТУМАНОВ, І. С. ЧЕКМАН

Київський медичний інститут

Ще в 1922 році професор Томського університету М. І. Лепорський (7) відзначив важливе значення вживання соку городини в терапії шлункових захворювань. Через 20 років Г. Чіней (13) в умовах експериментальної виразки шлунка на тваринах спостерігав позитивний ефект соків сирої городини та фруктів. Це дозволило йому висунути гіпотезу про те, що сік досліджених рослин містить якийсь термолабільний протиризковий фактор, який він відніс до групи вітамінів і дав йому назву вітамін U (*«ulcus»* — виразка).

Клінічні спостереження (20, 21) підтвердили дані Г. Чінєя і показали терапевтичну та профілактичну цінність соків сирої городини, зокрема соку з свіжої капусти, для лікування виразкової хвороби шлунка (7). Однак призначення хворим великої кількості цього соку (до 1 літра в день) часто приводило до діспептичних явищ. Беручи це до уваги, дослідники запропонували методи одержання концентратів, позбавлених вищезазначених недоліків (4).

У 1954 році Р. Мак-Порі з співробітниками (18) встановили, що природний гіпотетичний протиризковий фактор являє собою сіль S-метилметіонінсульфонію. Ці сполуки були виявлені не тільки в екстрактах з капусти, а й в зелені петрушки, ріпки, перцю, моркви (18), спаржі (12), в томатах і в свіжому молоці (11).

Хімічна ідентифікація створила основу для синтезу препаратів солей S-метилметіонінсульфонію і використання їх в клініці. Починаючи з 1958 року, з'являються дані японських авторів про успішне використання солей S-метилметіоніну, головним чином хлориду та йодиду, при лікуванні як виразкової хвороби, так і гастріту (14, 15).

В СРСР синтез солей S-метилметіоніну був здійснений проф. В. М. Букіним з співробітниками в інституті біохімії ім. О. М. Баха АН СРСР. Вітчизняний препарат під назвою метилметіонінсульфонію хлорид (вітамін U) був фармакологічно вивчений на кафедрі фармакології Казанського медичного інституту І. В. Заіконніковою з співробітниками (6). Дані, одержані цими дослідниками, свідчать, що препарат добре переноситься тваринами. Гостра токсичність ($ЛД_{50}$) метилметіонінсульфонію хлориду для білих мишей при внутрішньовенному введенні становить $2760 \pm 45,3$ мг/кг, а $ЛД_{100} = 4000$ мг/кг, що дозволило віднести його до малотоксичних сполук.

Являючи собою активовану форму метіоніну з високим енергетичним рівнем, метилметіонінсульфонію хлорид є активнішим, ніж метіонін, донатором метильних груп для синтезу таких життєво важливих сполук, як холін, креатин, адреналін, стероли, метильовані РНК, ДНК та інші.

Механізм протиризкової дії вітаміну U ще повністю не розкритий. Передбачається, що лікувальний ефект зумовлений високою метилуючою активністю препарату. При цьому поліпшується метаболізм і тривалість слизової шлунка (19), підвищуються її реперативні процеси, нормалізується функція печінки (11), спостерігається зниження кислотності шлункового соку (17), зменшується кількість обкладкових клітин та накопичення слизу у шлунку (22).

Як активний акцептор та переносник метильних груп, вітамін U проявляє ще цілий ряд властивостей — метилує гістамін і перетворює його в неактивний метилгістамін, стримує підвищення рівня холестерину в крові при екзогенному його надходженні і перешкоджає відкладанню ліпідів у стінці аорти.

Біофармацевтичні дослідження вітчизняного препарату вітаміну U, проведені І. С. Ажгіхіним з співавторами (1), показали, що препарат при зберіганні у звичайних умовах на протязі року розкладається практично повністю. В сухому стані в герметично закритих склянках препарат порівняно стійкий. Тому його рекомендують зберігати в холодному темному місці в герметично закритих склянках. У складі наповнювачів для таблеток треба застосовувати речовини з найменшою гігроскопічністю (маніт та суміш його з сахарозою у співвідношенні 1 : 1). Під дією вологи повітря та світла білі таблетки вітаміну U стають наче мурмуріві, оскільки на них спочатку з'являються світло-жовті і темно-коричневі включення, згодом таблетки жовтіють. Ледве помітні жовті включення свідчать про зниження активності препарату на 2%, коричневі — на 6—10%. Жовте забарвлення таблеток свідчить про втрату активності більш як на 50% (1). Основним продуктом розкладання метилметіонінсульфонію хлориду є гомосерин, а також сліди серину, гліцерину та метіоніну.

Зважаючи на дані біофармацевтичних досліджень, Уфімський вітамінний завод виготовив дослідні партії таблеток метилметіонінсульфонію хлориду. Клінічна апробація препарату, проведена в ряді клінік Радянського Союзу, показала сприятливий терапевтичний ефект його при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки (2, 5, 8).

На підставі даних експериментальних досліджень та клінічних спостережень Фармакологічний комітет Міністерства охорони здоров'я СРСР в 1972 році дозволив метилметіонінсульфонію хлорид для клінічного застосування і затвердив інструкцію по його застосуванню. Майбутня увага дослідників до цього препарату, що виявився активним донором метильних груп, сприятиме встановленню нових його властивостей, які відіграють роль у життєво важливих процесах клітинного обміну. Такі дослідження допоможуть повніше розкрити механізм протиразкової дії цього препарату та дадуть змогу обґрунтувати нові показання до його застосування в клініці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ажгіхін И. С., Андерсон А. А., Хучуа Г. Н., Петунина А. Г., В сб.: Витамин U (S-метилметионин), М., «Наука», 1973, 30.—2. Анисимов В. Е., Старкова Н. В., Жирнов В. Я., там же, 64.—3. Анисимов В. Е., Казанский мед. журн., 1960, № 2, 84.—4. Букин В. Н., Хучуа Н. Н., Успехи біол. и хімии, 1969, № 10, 184.—5. Власова Г. Д., В сб.: Витамин U (S-метилметионин), М., «Наука», 1973, 95.—6. Заїконников А. И. В., Уразаева Л. Г., там же, 25.—7. Лепорский Н. И., Овощи и деятельность пепсиновых желез, Томск, Госиздат, 1922.—8. Нестерова А. П., Тайц Н. С., Гурвич М. М., Литовко В. М., В сб.: Витамин U (S-метилметионин), М., «Наука», 1973, 39.—9. Фомін Ю. В., Материалы научной конф. по атеросклерозу и гипертонической болезни. Казань, 1971.—10. Фомін Ю. В., Казанский мед. журн., 1971, № 6, 15.
11. Bersin Th., Müller A., Strehler E., Arzneimittel-Forsch., 1956, 6, 174.—12. Challenger T., Hayward B. J., Chemistry and Industry, 1954, 729.—13. Cheney G., Arch. internat. med., 1942, 70, 532.—14. Hirota K., J. Clinics Japan, 1959, 7, 793.—15. Imura N., Japan. Arch. Intern. Med., 1959, 4, 330.—16. Nakamigawa K., Ariyama H., Tohoku J. Agric. Res., 1961, 12, 49.—17. Pittius F., Riforma med., 1956, 70, 42.—18. McRorie R. A., Sutherland G. L., Lewis M. S., Barton A. D., Glasener M. R., Shive W. J., Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 115.—19. Sato K., Japan. J. Clin. and Exptl. med., 1956, 36, 1139.—20. Strehler E., Hunziker E., Schweiz. med. Wochenschr., 1954, 84, 198.—21. Strehler E., Gastroenterologia, 1955, 84, 119.—22. Szabo Z., Vargha G., Arzneimittel-Forsch., 1960, 10, 1.

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

УДК 614.27:65.012.2

Л. Г. Тарасова, Л. М. Леменєва.
«Руководство по планированию хозяйственно-финансовой деятельности хозрасчетной аптеки», перероблене друге доповнене видання, Москва, «Медицина», 1972 р.

До цього часу рецензований посібник є найдосконалішим і рекомендованим для практичних працівників аптечних установ, студентів фармінститутів або факультетів та слухачів курсів удосконалення провізіорів. Він охоплює майже весь комплекс питань планування роботи госпрозрахункової аптеки (рецептура, товарооборот, валові прибутки, основні фонди та оборотні кошти, план з праці та заробітної плати, витрати обігу, фінансовий план). Авторами грунтовно та в дохідливій формі викладено принципи та методи планування діяльності аптеки.

Однак поруч з цим посібник містить деякі помилкові положення, особливо щодо фінансового планування та кредитування товарообороту.

Одним з важливих питань діяльності аптек є нормування товарних запасів аптечних установ. Автори цілком вірно викладають (стор. 188—191) існуючий порядок та розрахунок нормативу товарних запасів на рік та поквартально. Але далі (стор. 193—196), мабуть, для того, щоб довести доцільність цього порядку, у посібнику наводяться три варіанти розрахунку нормативу. За першим варіантом на протязі року має бути однакова норма оборотності товарів у днях. Проте цей метод може привести до невіправданої, стрибкоподібної зміни нормативу у сумі по кварталах року.

За другим варіантом передбачається одинаковий на протязі року норматив товарних запасів. Однак при цьому норматив не відбиває особливостей товарообороту та руху товарної маси у кварталах.

За третім, варіантом норматив товарних запасів рівномірно збільшується з кварталу на квартал. Цей варіант є найдосконалішим у випадках різного коливання товарообороту по кварталах.

У дійсності, жодних варіантів установлення нормативів товарних запасів по кварталах ніколи не було. Завжди існував лише єдиний порядок обрахунку нормативу по кварталах, встановлений Держпланом СРСР, Міністерством фінансів СРСР і Правлінням Держбанку СРСР. До 1964 року діяв порядок встановлення нормативів товарних запасів по кварталах, виходячи з одної норми обігу товарів у днях на протязі всього року, викладений авторами у першому варіанті. Звичайні коливання товарообороту по кварталах такі: оборот у першому кварталі нижче, ніж в четвертому кварталі попереднього року; в третьому кварталі нижче, ніж у другому (за винятком аптек курортних зон). При тако-

му становищі єдиний норматив у днях на протязі всього року викликав зниження нормативу в першому та третьому кварталах, що приводило до вилучення в цих кварталах фінансовими органами штучно утвореного «лишку» власних оборотних коштів, внаслідок чого виникали фінансові труднощі та банківські санкції. Тому з 1964 року встановлений новий порядок рівномірного розподілу по кварталах річного приrostу нормативу товарних запасів, а, отже, і власних оборотних коштів. Даний порядок існує до цього часу.

Що ж до «другого варіанту», то такого ніколи не існувало і не могло бути, бо за ним річний пріоріт нормативу товарних запасів, а, отже, і оборотних коштів, встановлюється з першого кварталу, що неможливо. Пріоріт річного нормативу власних оборотних коштів утворюється за рахунок річних прибутків і, звичайно, їх не може бути вже в першому кварталі планового року. Наведені авторами «варіанти» можуть лише дезорієнтувати читачів посібника.

Між іншим, викликають запереченні вживані авторами деякі терміни. Наприклад, таблиці 51, 53 мають заголовки: «Розрахунок планового нормативу товарного запасу». Норматив сам по собі є плановим показником. Шо ж до товарів, то це поняття ідентичне плановому запасу товарів. Фактичного нормативу не буває, а є фактичний запас. Отже, «плановий норматив» — це те ж саме, що «плановий план».

У розділі VI «Основні та оборотні кошти» викладені також принципи та порядок кредитування аптек, зокрема, на строк у межах середньої планової оборотності товарів з одержанням від установ строкових зобов'язань.

Проте ще з другої половини 1964 року поряд з зазначенним порядком кредитування товарообороту частину торговельних установ, в тому числі аптечних, було переведено на так званий «досвідчений порядок кредитування товарообороту». Основним в новому порядку було те, що погашення кредиту провадиться не на протязі планової оборотності товарів у днях, а в розмірах, що випливають з фактичного виконання квартальних планів товарообороту, поділених на місяці, та долі в ньому банківського кредиту. Строкових платіжних зобов'язань банку не видається. Інструкцією Правління Держбанку СРСР № 7 від 15 червня 1972 року зазначений порядок, більш деталізований, розповсюджується вже на всі торговельні установи, в тому числі і на аптечні. Планова оборотність товарів у днях зберігає своє значення лише для обрахування нормативу товарних запасів і частки в ньому власних оборотних коштів та кредиту банка.

Строкові зобов'язання банк вимагає лише по позичках під сезонні товарні запаси. Такий кредит видається з окремого по-зичкового рахунку.

Викладені зауваження слід взяти до уваги при перевиданні посібника.

Г. Й. ГОРФІНКЕЛЬ

ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ, НАДРУКОВАНИХ У «ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ» ЗА 1973 РІК

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

Августинович М. С. Див. Беч Т. Д.
та ін.—3 (55).

Авдонін О. Д. Див. Сало Д. П. та
ін.—1 (68).

Авдюкевич І. В. Кількісне спектрофо-
тометричне визначення стрихніну нітрату і
кофеїну в препараті «аналептична суміш
для ін'єкцій» — 4 (44).

Акопян О. А., Крамаренко В. П.,
Лисевич Н. І. Вивчення взаємодії гіо-
сіаміну з білками сироватки крові — 2
(73).

Алюшин М. Т. Див. Журба В. Г.—
5 (87).

Амур-Санан А. В. Див. Нгуен
Ван-Кій та ін.—6 (54).

Андрієвська Р. Д. Див. Заго-
ровська Л. Т. та ін.—4 (86).

Андреева Л. О. Див. Грязіна
О. Г. та ін.—1 (64).

Андреева Л. О. Див. Грязіна
О. Г. та ін.—3 (47).

Аракельянц К. З. Про стан і пер-
спективи розвитку фармацевтичних фабрик
аптечноуправління Української РСР — 6 (3).

Арзамасцев А. П. Див. Кофман
М. Д. та ін.—2 (45).

Артюх Г. Г. Див. Галич І. П. та
ін.—5 (56).

Баїк С. І., Кааратнюк В. П. Екс-
trakція антипірину з водних розчинів ор-
ганічними розчинниками при різних pH—
1 (86).

Барилляк С. М. Див. Туркевич
М. М.—6 (18).

Бартков Л. Ф. Див. Пізов В. Ю.—
2 (92).

Басалкевич К. Д. Див. Свищук
О. А. та ін.—5 (33).

Башура Г. С., Перцев І. М., Пи-
липенко М. К., Ковалев В. П.,
Дмитрієвський Д. І. Про взаємодію
нейоногенних та протонодорних речо-
вий — 4 (63).

Башура Г. С. Див. Перцев І. М. та
ін.—5 (19).

Башура Г. С. Див. Гайдукевич
О. М. та ін.—6 (50).

Безуглій П. О. Див. Петюнін
П. О.—3 (23).

Бендерська С. Н. Див. Пере-
лиця Н. П.—6 (79).

Берзон Е. Ц. Див. Городинська
В. Я. та ін.—1 (52).

Бернштейн В. М., Степанюк С. М.
Екстракційно-фотометричне вивчення риди-
нолу — 6 (38).

Беч Т. Д., Детюк Є. С., Августи-
нович М. С. Визначення впливу екстрак-
ту горобинника лікарського на функцію і
морфологію щитовидних залоз білих щу-
рів — 3 (55).

Беліков В. В., Точкова Т. В.

Спектрофотометричне кількісне визначення
кверцетину в лікарських формах — 5 (40).

Беліков В. Г. Див. Компанцева
Є. В. та ін.—6 (47).

Бесядецька О. І., Кузьмін Я. М.
Синтез та властивості бінкілічних сполук,
що містять піперазиновий та тіазолідино-
вий цикли — 1 (34).

Білоусов В. О. Див. Борзунов
Є. Є. та ін.—6 (58).

Бобков Ю. Г. Див. Чакчир Б. О.
та ін.—4 (58).

Бобкова Л. Н., Казарінов М. О.
Контроль якості готових лікарських форм,
що містять кортикостероїди, фізико-хімічни-
ми методами — 6 (29).

Богуславська Л. І. Див. Ткачен-
ко Н. М. та ін.—2 (82).

Богуславська Л. І. Див. Тка-
ченко Н. М. та ін.—4 (73).

Бондаренко В. Е. Див. Паламар-
чук А. С. та ін.—3 (84).

Бондаренко О. М. Див. Сила
В. І. та ін.—4 (67).

Борзунов Є. Є., Шухнін Л. М.,
Вальтер М. Б., Білоусов В. О. Кри-
терії застосування різних матеріалів для
прес-інструменту таблеткових машин — 6
(58).

Борисов М. І. Див. Ковалев
В. М. та ін.—5 (68).

Борисов М. І., Прокопенко С. О.
Оксигумарини жгун-кореня даурського —
6 (78).

Булгаков В. О. Див. Петюнін
П. О.—6 (22).

Буракова А. І., Грязнова Є. А.—
Виявлення метаболітів хінгаміну в біо-
гідному матеріалі — 3 (36).

Буракова А. І., Грязнова Є. А.
Збережуваність і перетворення хінгаміну в
біологічному матеріалі — 4 (54).

Бурилко О. І. Див. Єрьоміна З. І.
та ін.—5 (51).

Бучнєв Б. П., Зайцев В. П. Нормув-
вання й облік праці фасувальників, зайня-
тих внутрішньоаптечною фасовою —
3 (65).

Бушкова М. М., Ковалев В. П.,
Шах Ц. І., Крюченко Р. А. Спектро-
фотометричне кількісне визначення фолієвої
кислоти в препараті та в лікарських сумі-
шах — 2 (59).

Бушкова М. М., Григоренко Ф. І.
З досвіду застосування правила трьох сигм
при визначенні типових середніх й дослід-
женні факторних зв'язків в аптечному гос-
подарстві — 3 (69).

Бушкова М. М. Див. Заторов-
ська Л. Т. та ін.—4 (86).

Бушкова М. М., Васильченко
О. Г., Кашперська В. М., Морозо-
ва І. М. До організації структури аптеч-
них складів — 5 (71).

Вальтер М. Б. Див. Борзунов
Є. Є. та ін.—6 (58).

- Васильченко О. Г. Див. Бушкова М. М.—5 (71).
 Вайнаускас П. В. Кількісне визначення та умови екстракції ехінопсину з водних розчинів—1 (88).
 Вайнаускас П. В., Крамаренко В. П. Розподіл алкалоїдів вінканіну та ехінопсину в органах тварин—3 (82).
 Вайсман Г. А., Лабунець К. А., Осіпович А. П. Вивчення можливості одержання сухого соку каланхое та його застосування в медицині—2 (80).
 Вайсман Г. А. Див. Шпак Р. С. та ін.—3 (41).
 Висоцький М. М. Див. Свищук О. А.—1 (84).
 Висоцький М. М. Див. Свищук О. А. та ін.—2 (70).
 Висоцький М. М. Див. Свищук О. А.—5 (33).
 Вергейчик Е. М. Див. Компанцева Є. В. та ін.—6 (47).
 Галин І. П., Циперович О. С., Артух Г. Г., Колесник Л. О. Ферментний лікарський препарат «каміаза медична»—5 (56).
 Гайдук Р. И. Морфолого-анатомічне дослідження стебла і листків жовтозілля ератичного—5 (63).
 Гайдук Р. И. Морфолого-анатомічне дослідження кореневища і коренів жовтозілля ератичного—6 (65).
 Гайдукевич О. М., Башура Г. С., Перцев І. М., Пимнінов О. Х., П'ятікоп О. І., Мішанінова Є. О. Вивчення антимікробної активності деяких півдніх акридіні—6 (50).
 Гарчев С. І. Аптечний філіал—прогресивна форма обслуговування населення медикаментами—2 (23).
 Георгієвський В. П., Казарінов М. О., Пучкова Є. І. Застосування хроматографії в тонких шарах сорбентів для контролю якості фітохімічних препаратів і рослинної сировини—2 (52).
 Георгієвський В. П. Див. Федорін Г. Ф.—4 (41).
 Глузман Е. М. Див. Грязіна О. Г. та ін.—1 (64).
 Глузман Е. М. Див. Грязіна О. Г. та ін.—3 (47).
 Гольденпен Л. П. Про організацію роботи Черкаського обласного аптечного складу—5 (12).
 Голубов І. К., Григоренко Ф. І. Перспективи розвитку спеціалізації аптек—5 (74).
 Гоманова М. І., Цуркан Т. С. Продовжено дослідження взаємодії алкілсірчистокислих солей з п-диметиламінобензальдегідом—5 (82).
 Горак Р. В., Швидкий Б. І., Крамаренко В. П. Вплив стеаринової кислоти на ступінь екстракції тубокурарину хлориду з водних розчинів різними органічними розчинниками в залежності від pH середовища—3 (51).
 Горбачов В. С. Див. Цветков В. П.—3 (88).
 Горнов А. В. Див. Солодухін В. В.—5 (15).
 Городецький І. П. Див. Казарновський Л. С. та ін.—6 (62).
 Городинська В. Я., Сімон І. Б., Берзон Е. Ц. Дальні пошуки бета-адреноблокаторів в ряду ароксіалканоламінів—1 (52).
 Гражевич Ю. В. Див. Паламарчук А. С. та ін.—3 (84).
 Грачов С. О. Див. Чакчир Б. О. та ін.—4 (58).
 Грига І. В., Кочерган В. М., Налегацька Г. В. До питання при виділенні алкалоїдів з трави астрагалу хлопунця—3 (83).
 Григоренко Ф. І. Див. Бушкова М. М.—3 (69).
 Григоренко Ф. І. Див. Голубов І. К.—5 (74).
 Гринько Г. В. З досвіду роботи центральної районної аптеки—2 (18).
 Грошев В. В. Див. Цуркан О. О.—1 (82).
 Грязіна О. Г., Глузман Е. М., Андреева Л. О. Дослідження стійкості емульсій оксіетильованих спиртів—1 (64).
 Грязіна О. Г., Глузман Е. М., Андреева Л. О. Вивчення можливості одержання емульсійних мазевих основ з допомогою оксіетильованих спиртів аліфатичного ряду—3 (47).
 Грязнова Е. А. Див. Буракова А. І.—3 (36).
 Грязнова Е. А. Див. Буракова А. І.—4 (54).
 Гулецька В. Н. Див. Паламарчук А. С. та ін.—3 (84).
 Гусяков В. П., Копійчук І. І. Вивчення розчинності лікарських речовин у присутності вуглеводів—5 (48).
 Данельянц В. А., Шостенко Ю. В. Збільшення надійності хроматоспектрофотометричного методу визначення морфіну в коробочках маку та напівпродуктах виробництва—3 (79).
 Детюк Е. С. Див. Беч Т. Д. та ін.—3 (55).
 Деева З. М. Див. Песахович Л. В.—3 (30).
 Дмитрієвський Д. І. Див. Башура Г. С. та ін.—4 (63).
 Дмитрієвський Д. І. Див. Перцев І. М. та ін.—5 (19).
 Дімітров І. А. Виробництво медикаментозних засобів—на рівень сучасних вимог—3 (3).
 Дроговоз С. М. Холецин як жовчогінний засіб—4 (70).
 Дроzd Г. А. Див. Доля В. С. та ін.—6 (78).
 Дроzdова О. А. Див. Свищук О. А. та ін.—2 (70).
 Доля В. С., Корещук К. Є., Фурса М. С., Іхно М. П., Шкурупій Є. М. Жирна олія насіння грициків звичайних—3 (57).
 Доля В. С. До фітохімічного дослідження насіння жовтушника сіруватого—5 (90).
 Доля В. С., Шкурупій Є. М., Дроzd Г. А. Жирна олія блекоти чорної і дурману індійського—6 (78).
 Ельяшевич О. Г. Визначення аскорбінової кислоти в плодах шипшини собачої—1 (95).
 Ельяшевич О. Г. Місцевостання звіробою звичайного у Львівській області

- та визначення кількості екстрактивних речовин в сировині — 5 (92).
- Єрьоміна З. І., Лехан О. С., Бурялко О. І. Кількісне визначення левоміцетину в мазі, виготовлений на ЕВЗОТ — 5 (51).
- Жогло Ф. А., Собко М. Я., Калашніков В. П. Виділення і дослідження спирторозчинних фракцій з соняшниково-фосфатного концентрату — 2 (76).
- Загнібіда Д. М., Рудавський В. П. Синтез галоїдамідофосфорних кислот — 1 (32).
- Загоровська Л. Т., Янішевська Н. О., Андріївська Р. Д., Бушкова М. М. Обґрунтування потреби в препаратах рентгеноконтрастної групи — 4 (86).
- Западнюк В. Г. Геріатричні препарати — 2 (31).
- Зарайська К. Н. Див. Ковальов В. М. та ін. — 5 (68).
- Зайцев В. П. Див. Бучнев Б. П. — 3 (65).
- Зеліксон Ю. І. Див. Нгуен Ван-Кій та ін. — 6 (54).
- Зелінський А. М. За дальше поглипшення медикаментозної допомоги населенню — 2 (3).
- Зиковна Н. Я. Див. Ткаченко Н. М. та ін. — 2 (82).
- Зиковна Н. Я., Кривенчук П. Є. Хімічне дослідження флавоноїдів мильного дерева — 3 (87).
- Зиковна Н. Я. Див. Ткаченко Н. М. та ін. — 4 (73).
- Зозульов А. А. Про організацію роботи фармацевтичної фабрики — 6 (7).
- Зубенко В. Г., Кулик М. І. Синтез похідних азолідину з можливою гіпоглікемізуючою дією — 5 (28).
- Іванницька М. Ф. Організаційна робота аптекоуправління по здійсненню лікарського обслуговування населення — 2 (8).
- Кабачний П. І., Казарновський Л. С. Одержання таблеток з речовин, що являють собою фізико-хімічні несумісності — 1 (70).
- Каган Ф. Є., Кириченко Л. О. Спектрофотометричне визначення анестезину, новокаїну та папаверину гідрохлориду в лікарських сумішах — 2 (64).
- Каган Ф. Є., Кириченко Л. О. Спектрофотометричний метод кількісного аналізу деяких лікарських сумішей з алкалоїдами пурину — 6 (34).
- Казарінов М. О. Див. Бобкова Л. Н. та ін. — 6 (29).
- Казарінов М. О. Див. Георгієвський В. П. та ін. — 2 (52).
- Казарновський Л. С. Див. Кабачний П. І. — 1 (70).
- Казарновський Л. С., Сергієнко Т. О., Чернов М. Ю., Лелюк Ж. Л., Городецький І. П., Солонько В. М. Готовання та дослідження поліфракційного екстракту груди криваво-червоного — 6 (62).
- Калашніков В. П. Див. Жогло Ф. А. та ін. — 2 (76).
- Каратнюк В. П. Див. Баїк С. І. — 1 (86).
- Качан Н. Л. Див. Кіт С. М. та ін. — 4 (80).
- Кашперська В. М. Див. Бушкова М. М. та ін. — 5 (71).
- Кириченко Л. О. Див. Каган Ф. Є. — 2 (64).
- Кириченко Л. О. Див. Каган Ф. Є. — 6 (34).
- Кисельова А. А., Кудимов Г. І. Екстракційно-фотометричне визначення бензоксанію — 5 (45).
- Кігель Т. Б. Див. Сила В. І. та ін. — 4 (67).
- Кіт С. М., Качан Н. Л., Лановий І. Д., Шиманська В. О. Рослинні Прикарпаття і Карпат, як джерело одержання ліків з групи маткових і кровоспинних — 4 (80).
- Клаванська Б. А. Див. Різницька Б. Д. та ін. — 1 (20).
- Клюєв М. О. Інформація про лікарські засоби в СРСР та шляхи її удосконалення — 4 (7).
- Ковальов Ю. Д. Електронні спектри вибрання роданіну і його похідних — 2 (36).
- Ковальов Ю. Д. Див. Туркевич М. М. — 5 (80).
- Ковальов І. П. Див. Башура Г. С. та ін. — 4 (63).
- Ковальов В. М., Зарайська К. Н., Борисов М. І., Спіридонов В. М. Вивчення анатомічної будови кореня вовчуга польового — 5 (68).
- Ковал'чук Т. В. Див. Бушкова М. М. та ін. — 2 (59).
- Ковал'чук Т. В., Шах Ц. І., Галій Р. А. Спектрофотометричне дослідження фармацевтичних препаратів похідних піridину — 5 (36).
- Ковтун Л. С. Вміст гомфотину в траві харга чагарникового — 3 (85).
- Ковтун Л. С. Гомфокарпус чагарниковий — джерело серцевих глікозидів — 5 (93).
- Колесник Л. О. Див. Галич І. П. та ін. — 5 (65).
- Компанцева Є. В., Беліков В. Г., Вергейчик Є. М. Кислотно-лужні властивості мерказолілу й оптимальні умови його спектрофотометричного аналізу — 6 (47).
- Кондратьєва Т. С. Див. Нгуен Ван-Кій та ін. — 6 (54).
- Копійчук І. І. Див. Гусяков В. П. — 5 (48).
- Корещук К. Є. Див. Доля В. С. та ін. — 3 (57).
- Костюченко О. І. Анатомічне дослідження чистецю остисто-чашечкового — 1 (73).
- Котенко О. М. Кількісне визначення спазмолітину титруванням в безводних розчинах — 1 (49).
- Кофман М. Д., Шаніна Т. М., Арзамасцев А. П. Визначення деяких фосфоромінних фармацевтичних препаратів методом спалення в кисні — 2 (45).
- Кочерган В. М. Див. Грига І. В. та ін. — 3 (83).
- Кравченко І. М. Правильна організація медикаментозного постачання — за

- порука поліпшення лікарської допомоги населенню — 3 (6).
- Крамаренко В. П. Див. Акопян О. А. та ін.— 2 (73).
- Крамаренко В. П. Див. Акопян кас П. В.— 3 (82).
- Крамаренко В. П. Див. Горак Р. В. та ін.— 3 (51).
- Крамаренко В. П. Див. Постригань І. Г. та ін.— 5 (86).
- Крамаренко В. П. Вплив рН середовища та природи органічних розчинників на екстракцію деяких алкалоїдів органічними розчинниками — 6 (14).
- Красюк Л. С. Див. Ященко К. В.— 3 (72).
- Крень М. Г. Забезпечення сільського населення лікарськими засобами через аптечні пункти — 2 (28).
- Кривенчук П. Є. Див. Зикова Н. Я.— 3 (87).
- Круглицький М. М. Див. Лехан А. С.— 3 (43).
- Крюченко Р. А. Див. Бушкова М. М. та ін.— 2 (59).
- Кузьмін Я. М. Див. Бесядецька О. І.— 1 (34).
- Кулик М. І. Див. Зубенко В. Г.— 5 (28).
- Кудимов Г. І. Див. Кисельова А. А.— 5 (45).
- Кураш П. Д. Шляхи вивчення потреби в медикаментах — 4 (83).
- Курінна Н. В. Див. Соломонова С. Г. та ін.— 1 (42).
- Курінна Н. В. Див. Соломонова С. Г. та ін.— 2 (56).
- Курінна Н. В. Див. Соломонова С. Г. та ін.— 3 (34).
- Курінна Н. В. Див. Северина А. І. та ін.— 4 (47).
- Лабунець К. А. Див. Вайсман Г. А. та ін.— 2 (80).
- Ладна Л. Я. УФ спектри вбирання родинів з електроакцепторними субститuentами — 1 (30).
- Ладна Л. Я., Маслова Л. І. Синтез та властивості тіазолідонів-4, одержаних з фенаміну — 3 (12).
- Ладна Л. Я., Туркевич М. М. Синтез та властивості тіазолідонів — 4 (37).
- Лановий І. Д. Див. Кіт С. М. та ін.— 4 (80).
- Лайпанов А. Х., Лобанов В. І. Інтерферометричне титрування деяких синтетичних протитуберкульозних препаратів — 1 (44).
- Лайпанов А. Х., Лобанов В. І. Інтерферометричне визначення ларусану, тибону й етоксиду в препаратах і лікарських формах — 6 (44).
- Лелюк Ж. Л. Див. Казарновський Л. С. та ін.— 6 (62).
- Лехан А. С., Круглицький М. М., Третинник В. Ю., Сало Д. П. Дослідження структурно-механічних властивостей мазевих основ і мазей на тріетаноламінобентоніті — 3 (43).
- Лехан О. С. Див. Єрьоміна З. І. та ін.— 5 (51).
- Ліпкан Г. М., Пащенко М. П. До питання про порівняльну токсичність тіаміну та кокарбоксилази — 1 (55).
- Ліпкан Г. М., Максютіна Н. П. Застосування підвищених доз вітамінів препаратів групи В і Р для інгібірування запальних реакцій в експерименті — 5 (89).
- Лисевич Н. І. Вивчення взаємодії гіосциаміну з білками сироватки крові — 2 (73).
- Лисогор І. Я. З досвіду роботи центральної міської аптеки — 2 (12).
- Литвиненко В. І. Див. Ніколов Н. Цв.— 1 (78).
- Лобанов В. І. Див. Лайпанов А. Х.— 1 (44).
- Лобанов В. І. Див. Лайпанов А. Х.— 6 (44).
- Лук'янчикова Г. І. Екстракційно-фотометричне вивчення метацину — 1 (58).
- Максютіна Н. П. Див. Ліпкан Г. М.— 5 (89).
- Маслова Л. І. Див. Ладна Л. Я.— 3 (12).
- Матвієнко І. М. Див. Сало Д. П. та ін.— 1 (68).
- Медведовський А. О., Фіалков Ю. Я. Про будову комплексу мільлевоміцетин — 2 (47).
- Мендендорф Е. В. Див. Різницяка Б. Д. та ін.— 1 (20).
- Мигаль С. П. Інформаційна роль сучасного аптечного середовища — 4 (92).
- Мірошнина О. О. Про роботу філіалу аптеки — 2 (25).
- Міхно В. В. Див. Постригань І. Г. та ін.— 5 (80).
- Міхно В. В. Див. Постригань І. Г.— 6 (74).
- Мішанінова Є. О. Див. Гайдукевич О. М. та ін.— 6 (50).
- Молодухи-Лозинська І. М. Див. Попова В. І. та ін.— 5 (83).
- Моргун С. К. Організація роботи сільської аптеки — 2 (21).
- Морозова І. М. Див. Бушкова М. М. та ін.— 5 (71).
- Московець Н. С. Про роль управлінського апарату в організаційній роботі аптеокупруїння — 1 (6).
- Муравйов І. О., Шарабура Л. І. Експериментальні матеріали по дослідженню цистаміну в ректальних супозиторіях — 5 (54).
- Налегатська Г. В. Див. Грига І. В. та ін.— 3 (83).
- Натрадзе А. Г. Науково-технічна інформація про лікарські препарати — 4 (13).
- Нгуен Ван-Кій, Кондратьєва Т. С., Зеліксон Ю. І., Амур-Санан А. В. Вивчення стійкості очних розчинів пальматину, консервованих хлоридом диметилдодецилбензиламонію, що використовуються в офтальмології ДРВ — 6 (54).
- Ніколов Н. Цв., Литвиненко В. І. Деякі структурні особливості глікофлавоноїдів глоду — 1 (78).
- Оверчук О. Д. Див. Свищук О. А. та ін.— 5 (33).
- Омельченко О. Г. З досвіду роботи Харківського обласного аптечного складу — 5 (8).
- Осіпович А. П. Див. Вайсман Г. А. та ін.— 2 (80).

Паламарчук А. С., Бондаренко В. Є., Гражевич Ю. В., Гулецька В. Н. До біохімічного складу плодів барбарису звичайного — 3 (84).

Парновський Б. Л. Використання електронно-обчислювальної техніки для економіко-статистичного дослідження рентабельності госпрозрахункової аптечної мережі УРСР — 1 (17).

Пащенко М. М. Див. Сало Д. П. та ін.—1 (68).

Пащенко М. П. Див. Ліпкан Г. М.—1 (55).

Перепелиця Н. П. Див. Бендерська С. Н.—6 (80).

Перцев І. М. Див. Башура Г. С. та ін.—4 (63).

Перцев І. М., Башура Г. С., Дмитрієвський Д. І., Пилипенко М. К., Садовничий Ю. О. Про взаємодію консервантів з поверхневоактивними та високомолекулярними речовинами — 5 (19).

Перцев І. М. Див. Гайдукевич О. М. та ін.—6 (50).

Песахович Л. В., Деева З. М. Застосування електрофорезу для дослідження пахікарпіну гідроіодиду — 3 (30).

Петюнін П. О., Безуглий П. О. Дослідження в галузі хімії гетероциклів. Аміноалкілювання 3,3-дизаміщених оксінів — 3 (23).

Петюнін Г. П., Булгакова В. О. Аміди й гідразиди щавлевої кислоти — 6 (22).

Пимінов О. Х. Див. Гайдукевич О. М. та ін.—6 (50).

Пилипенко М. К. Див. Башура Г. С. та ін.—4 (63).

Пилипенко М. К. Див. Перцев І. М. та ін.—5 (19).

Півненко Г. П. Див. Сало Д. П. та ін.—1 (68).

Пізов В. Ю., Бартков Я. Ф. Рідкісні лікарські рослини субальпійського й альпійського поясів Українських Карпат та їх охорона — 2 (92).

Платаш І. Т. Одержання рослинної сировини, збагаченої серцевими гліказидами, з джута довгоплодого — 5 (60).

Попова В. І. Умови екстракції деяких барбітуратів органічними розчинниками — 3 (80).

Попова В. І., Федорова Н. О., Молодухи-Лозинська І. М. Кількісне визначення та умови екстракції квіетату та циклобарбітулу толуолом та чотиріхлористим вуглецем — 5 (83).

Постригань І. Г., Крамаренко В. П., Міхно В. В. Порівняльна оцінка методів виділення гідрокодону фосфату, промедолу й текодину з біологічного матеріалу — 5 (80).

Постригань І. Г., Міхно В. В. Розподіл гідрокодону фосфату, промедолу і текодину в органах отруєних тварин — 6 (74).

Прокопенко С. О. Див. Борисов М. І.—6 (78).

Пучкова Є. І. Див. Георгієвський В. П. та ін.—2 (52).

П'ятікоп О. І. Див. Гайдукевич О. М. та ін.—6 (50).

Радченко В. Д. Про забезпечення медикаментозною допомогою населення і лікувально-профілактичних закладів — 3 (9).

Рапапорт Л. І. Таутомерія в ряду фармацевтичних препаратів, похідних піримідину — 1 (23).

Рапапорт Л. І. Константи дисоціації похідних піримідину — 3 (18).

Різницька Б. Д., Менцендорф Е. В., Клаванська Б. А. Організація відділу ін'єкційних розчинів в аптекі — I (20).

Роговський Д. Ю. Кількісне визначення анестезину в лікарських сумішах — 5 (85).

Рудавський В. П. Див. Загнібіда Д. М.—1 (32).

Ружицький Д. М., Ружицька О. Д. Метод стабілізації резорцину — 3 (77).

Ружицька О. Д. Див. Ружицький Д. М.—3 (77).

Садовничий Ю. О. Див. Перцев І. М. та ін.—5 (19).

Сало Д. П., Пащенко М. М., Півненко Г. П., Матвієнко І. М., Авдонін О. Д. Деякі лікарські форми з трави нетреби берегової і попередні дачі про їх експериментальне вивчення — 1 (68).

Сало Д. П. Див. Лехан О. С. та ін.—3 (43).

Сайковська Ю. Р. Про деякі лікарські засоби рослинного походження, що прийшли до нас з глибокої давнини — 1 (90).

Свищук О. А., Симанова М. В., Висоцький М. М. Метод ідентифікації та кількісного визначення ментолу — 1 (84).

Свищук О. А., Дроzdova O. A., Висоцький М. М. Метод ідентифікації та кількісного визначення фітолу — 2 (70).

Свищук О. А., Басалкевич К. Д., Висоцький М. М., Оверчук О. Д. Методи синтезу d, l-альфа-токоферил-ацетату (вітаміну Е) — 5 (33).

Світлична В. І. Вплив деяких електролітів на екстракцію колхаміну з водних розчинів — 3 (76).

Северина А. І., Яворський М. П., Куріна Н. В. Екстракційно-фотометричне визначення димедролу й ефедрину гідрохлориду в лікарських формах за допомогою кислотних азобарвників — 4 (47).

Сергієнко Т. О. Див. Казарновський Л. С. та ін.—6 (62).

Сила В. І., Кігель Т. Б., Бондаренко О. М. До фармакології флавонідів молочаю болотного — 4 (67).

Симанова М. В. Див. Свищук О. А. та ін.—1 (84).

Сімон І. Б. Див. Городинська В. Я.—1 (52).

Собко М. Я. Див. Жогло Ф. А. та ін.—2 (76).

Солейко Л. П. Вплив сполук бензофурану бензіодарону та Т-127 на деякі показники експериментального атеросклерозу у кролів — 6 (76).

Солодухін В. В., Горнов А. В. Удосконалення вантажно-розвантажувальних робіт на аптечному складі — 5 (15).

- Соломонова С. Г., Туркевич М. М., Курінна Н. В. Спектрофотометричне дослідження апресину — 1 (42).
- Соломонова С. Г., Туркевич М. М., Курінна Н. В. Кількісне визначення дифенацину методом абсорбційної УФ спектрофотометрії — 2 (56).
- Соломонова С. Г., Туркевич М. М., Курінна Н. В. Кількість визначення синкумару за допомогою УФ спектрофотометрії — 3 (34).
- Солонько В. М. Див. Казарновський Л. С. та ін.— 6 (62).
- Спіридонов В. М. Див. Ковалев В. М. та ін.— 5 (68).
- Степанюк С. М. Див. Бернштейн В. М.— 6 (38).
- Столярова Г. Г. Див. Шпак Р. С. та ін.— 3 (41).
- Сутянов Н. Б. Див. Яворський М. П.— 3 (26).
- Сухомлинов О. К. Див. Шульга І. С.— 3 (15).
- Ткаченко Н. М., Зикова Н. Я., Богуславська Л. І. Мікроскопічне дослідження трави гвоздики Борбаша — 2 (82).
- Ткаченко Н. М. Порівняльно-анатомічне вивчення будови плодів амі зубної і амі великої — 3 (59).
- Ткаченко Н. М., Зикова Н. Я., Богуславська Л. І. Анатомічна будова надземних органів і кореневища гвоздик дельтовидних — 4 (73).
- Ткачук В. А., Радовільський Х. М. Підвищти рівень роботи аптечних складів — 4 (3).
- Точкова Т. В. Див. Беліков В. В.— 4 (40).
- Торхова В. М. З досвіду роботи фармацевтичної фабрики по виготовленню лікарських форм за часто повторюваними прописами — 6 (10).
- Трачук Б. Т. Про підготовку і підвищення кваліфікації середніх медичних працівників — 3 (90).
- Третинник В. Ю. Див. Лехан О. С. та ін.— 3 (43).
- Туманов В. А., Чекман І. С. Метилмететіонінсульфоніо хлорид (вітамін U) — 6 (82).
- Туркевич М. М. Див. Соломонова С. Г. та ін.— 1 (42).
- Туркевич М. М. Див. Соломонова С. Г. та ін.— 2 (56).
- Туркевич М. М. Див. Соломонова С. Г. та ін.— 3 (34).
- Туркевич М. М. Див. Ладна Л. Я.— 4 (37).
- Туркевич М. М., Ковалев Ю. Д. Про електронодонорний ефект субституентів — 5 (80).
- Туркевич М. М., Барилляк С. М. Синтез похідних етилендіаміну з атомом азоту в тіазолідиновому циклі — 6 (18).
- Фурса М. С. Див. Доля В. С. та ін.— 3 (57).
- Федорін Г. Ф., Георгієвський В. П. Хроматографічна поведінка кумаринів, які мають гідроксильні групи в кільці та бічному ланцюгу, в тонкому шарі кислого окису алюмінію — 4 (41).
- Федорова Н. О. Див. Попова В. І. та ін.— 5 (83).
- Фіалков Ю. Я. Див. Медведовський А. О.— 2 (47).
- Ходаков М. Б. Міжнародна конвенція з психотропних речовин — 2 (91).
- Ходаков М. Б. Міжнародна фармакопея — важливий документ для організації внутрішньодержавного контролю за лікарськими засобами — 5 (76).
- Хома В. І. Див. Швидкий Б. І.— 1 (62).
- Хоруна Г. Т. Організаторська роль центральної міської аптеки — 1 (13).
- Цветков В. П., Горбачов В. С. Практика студентів з навчальної дисципліни «науковий комунізм» — 3 (88).
- Циперович О. С. Див. Галич І. П. та ін.— 5 (56).
- Цуркан О. О., Грошев В. В. Конденсація 2-аціліноселеназоліонів-4 з ароматичними альдеїдами — 1 (82).
- Цуркан О. О., Цуркан Т. С. Синтез і дослідження деяких амінатіадіазолов — 6 (25).
- Цуркан Т. С. Див. Гоманова М. І.— 5 (82).
- Цуркан Т. С. Див. Цуркан О. О.— 6 (25).
- Чакчир Б. О., Грачов С. О., Рябих Л. Д., Бобков Ю. Г. Радіолітичний розклад водних розчинів стрихніну нітрату та прозерину — 4 (58).
- Чекман І. С. Див. Туманов В. А.— 6 (82).
- Чернов М. Ю. Див. Казарновський Л. С. та ін.— 6 (62).
- Чернявський С. В. Про визначення потреби на протидіabetичні препаратори — 2 (86).
- Чернявський С. В. Про визначення потреби в деяких мазях та нітрофунгіні — 4 (89).
- Чикатович В. П. Роль центральної районної аптеки в медикаментозному обслуговуванні населення району — 2 (15).
- Чирило В. Ю. Вивчення умов екстракції заданої кількості речовини методом протитечійного розподілення — 1 (36), 2 (39).
- Шаніна Т. М. Див. Кофман М. Д. та ін.— 2 (45).
- Шах Ц. І. Див. Бушкова М. М. та ін.— 2 (59).
- Шах Ц. І. Див. Ковальчук Т. В.— 5 (36).
- Швидкий Б. І. Див. Горак Р. В.— 3 (51).
- Швидкий Б. І., Хома В. І. Вплив електролітів на екстракцію гідрокодону органічними розчинниками з кислих та лужних водних розчинів — 1 (62).
- Шарабура Л. І. Див. Муравйов І. О.— 5 (54).
- Шиманська В. О. Див. Кіт С. М. та ін.— 4 (80).
- Шевчук О. І. Шляхи і форми інформації про лікарські засоби як захід поліпшення медичного обслуговування населення — 2 (28).
- Шелудько Л. О. Поліпшення спадкових якостей лікарських культур — ромашки

ки лікарської, вовчуга польового, подорожника великого — 6 (70).

Шкурупій Є. М. Див. Фурса М. С. та ін.— 3 (57).

Шкурупій Е. М. Див. Доля В. С. та ін.— 6 (78).

Шостенко Ю. В. Див. Данельянц В. А.— 3 (79).

Шпак Р. С., Вайсман Г. А., Столярова Г. Г. Заводська технологія концентратів сольових плазмозамінників та вивчення їх стійкості — 3 (41).

Шухнін Л. М. Див. Борзунов Є. Е. та ін.— 6 (58).

Шербина О. М. Зберігання гексобарбіталу та етамінал-натрію в біологічному матеріалі — 6 (73).

Яворський М. П., Сутянов Н. Б. Осадження азотвмісних лікарських препаратів з допомогою комплексного розданію цинку — 3 (26).

Яворський М. П. Див. Северина А. І. та ін.— 4 (47).

Янішевська Н. О. Див. Загоровська Л. Т. та ін.— 4 (86).

Яшенко К. В., Красюк Л. С. До питання профілактики гострих кишкових інфекцій — 3 (72).

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

ЕКОНОМІКА, ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ

Аптечний філіал — прогресивна форма обслуговування населення медикаментами — 2 (23).

Використання електронно-обчислювальної техніки для економіко-статистичного дослідження рентабельності госпрозрахункової аптечної мережі УРСР — 1 (17).

Виробництво медикаментозних засобів — на рівень сучасних вимог — 3 (3).

До організації структури аптечних складів — 5 (71).

Забезпечення сільського населення лікарськими засобами через аптечні пункти — 2 (26).

За дальнє поліпшення медикаментозної допомоги населенню — 2 (3).

З досвіду застосування правила трьох сигн при визначенні типових середніх її досліджені факторних зв'язків в аптечному господарстві — 3 (69).

— роботи фармацевтичної фабрики по виготовленню лікарських форм за часто повторюваними прописами — 6 (10).

— Харківського обласного аптечного складу — 5 (8).

— центральної міської аптеки — 2 (12).

— районної аптеки — 2 (18).

Інформація про лікарські засоби в СРСР та шляхи її удосконалення — 4 (7).

Інформаційна роль сучасного аптечного середовища — 4 (92).

Міжнародна конвенція з психотропних речовин — 2 (91).

— фармакопея — важливий документ для організації внутрішньодержавного контролю за лікарськими засобами — 5 (76).

Науково-технічна інформація про лікарські препарати — 4 (13).

Нормування й облік праці фасувальни-

ків, зайнятих внутрішньоаптечною фасування — 3 (65).

Обґрунтування потреби в препаратах рентгеноконтрастної групи — 4 (86).

Організація відділу ін'єкційних розчинів в аптекі — 1 (20).

— інформації про ліки в соціалістичних країнах — 4 (16).

— роботи сільської аптеки — 2 (21).

Організаційна робота аптекоуправління по здійсненню лікарського обслуговування населення — 2 (8).

Організаторська роль центральної міської аптеки — 1 (13).

Перспективи розвитку спеціалізації аптеки — 5 (74).

Підвищити рівень роботи аптечних складів — 5 (3).

Поліпшувати організацію управління аптечним господарством — 1 (3).

Правильна організація медикаментозного постачання — запорука поліпшення лікарської допомоги населенню — 3 (6).

Практика студентів з навчальної дисципліни «науковий комунізм» — 3 (88).

Про визначення потреби в деяких мазях та нітрофунгіні — 4 (89).

— — — на протидіabetичні препарати — 2 (86).

— забезпечення медикаментозною допомогою населення і лікувально-профілактичних закладів — 3 (9).

— організацію роботи фармацевтичної фабрики — 6 (7).

— — — Черкаського обласного аптечного складу — 5 (12).

— підготовку і підвищення кваліфікації середніх медичних працівників — 3 (90).

— роботу філіалу аптеки — 2 (25).

— роль управлінського апарату в організаційній роботі аптекоуправління — 1 (6).

— стан і перспективи розвитку фармацевтичних фабрик аптекоуправління Української РСР — 6 (3).

Роль центральної районної аптеки в медикаментозному обслуговуванні населення району — 2 (15).

Симпозіум керівників аптечної справи соціалістичних країн — 4 (5).

Удосконалення вантажно-розвантажувальних робіт на аптечному складі — 5 (15).

Шляхи вивчення потреби в медикаментах — 4 (83).

— форми інформації про лікарські засоби як захід поліпшення медичного обслуговування населення — 2 (28).

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНА БУДОВА

Дослідження в галузі хімії гетероциклів — 3 (23).

Електронні спектри вбирання роданіну і його похідних — 2 (36).

Конденсація 2-ациліміноселеназолідонів-4 з ароматичними альдегідами — 1 (82).

Про будову комплексу мідь-левоміцетин — 2 (47).

— взаємодію алкілсрічностоксилічних солей з n-диметиламінобензальдегідом — 5 (82).

Про електронодонорний ефект субституентів в молекулах роданинів — 5 (80).

Спектри вибрання і будова 4-нітроакридину та деяких його похідних — 3 (15).

— роданинів з електроноакцепторними субституентами — 1 (30).

Синтез д, l-альфа-токофериллацетату (вітаміну Е) — 5 (33).

— галоїдциламідофосфорних кислот — 1 (32).

— похідних азолідину з можливою гіпоглікемізуючою дією — 5 (28).

— етилендіаміну з атомом азоту в тіазолідиновому циклі — 6 (18).

— та властивості біциклічних сполук, що містять піперазиновий та тіазолідиновий цикли — 1 (34).

— N-R-оксамоїлантранілових кислот — 6 (21).

— тіазолідонів-4, одержаних з фенаміну — 3 (12), 4 (37).

— і дослідження деяких амінотіадіазолів — 6 (24).

Таутомерія в ряду фармацевтичних препаратів, похідних піримідину — 1 (23).

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ

Вивчення можливості одержання емульсійних мазевих основ з допомогою оксестильованих спиртів аліфатичного ряду — 3 (47).

— — сухого соку каланхое та його застосування в медицині — 2 (80).

— протимікробної активності деяких похідних акридину — 6 (50).

— розчинності лікарських речовин у присутності вуглеводів — 5 (48).

— стійкості очних розчинів пальматину, консервованих хлоридом диметилдодецилбензиламонію, що використовуються в офтальмології ДРВ — 6 (54).

Виділення і дослідження спирторозчинних фракцій і з соняшникового фосфатидного концентрату — 2 (76).

Готовання та дослідження поліфракційного екстракту глоду криваво-червоного — 6 (64).

Деякі лікарські форми з трави нетреби берегової і попередні дані про їх експериментальне вивчення — 1 (68).

Дослідження стійкості емульсії оксестильованих спиртів — 1 (64).

— структурно-механічних властивостей мазевих основ і мазей на тріетаноламіно-бентоніті — 3 (43).

Експериментальні матеріали по дослідженню цистаміну в ректальних супозиторіях — 5 (54).

Заводська технологія концентратів сольових плазмозамінників та вивчення їх стійкості — 3 (41).

Критерії застосування різних матеріалів для прес-інструменту роторних таблеткових машин — 6 (58).

Метод стабілізації резорцину — 3 (77).

Одержання таблеток з речовин, що являють собою фізико-хімічні несумісності — 1 (70).

Про взаємодію неіоногенних та протонодонорних речовин — 4 (63).

— поверхневу і фізіологічну активність полідиметилсилоксану — 5 (87).

Радіолітичний розклад водних розчинів стихійну нітрату та прозерину — 4 (58).

ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявлення метаболітів хінгаміну в біологічному матеріалі — 3 (36).

Вивчення взаємодії гіосциаміну з білками сироватки крові — 2 (73).

Вплив електролітів на екстракцію гідрокодону органічними розчинниками з кислих та лужних водних розчинів — 1 (62).

— — — колхаміну з водних розчинів — 3 (76).

— екстракту горобейника лікарського на функцію і морфологію щитовидних залоз більщурів — 3 (55).

— сполук бензофурану бензіодарону та T-127 на деякі показники експериментального атеросклерозу у кролів — 6 (76).

— стеаринової кислоти на ступінь екстракції тубокуарину хлориду з водних розчинів різними органічними розчинниками в залежності від pH середовища — 3 (51).

Даліші пошуки бета-адреноблокаторів в ряду ароксіалканоламінів — 1 (52).

До питання про порівняльну токсичність тіаміну та кокарбоксилази — 1 (55).

До фармакології суми флавоноїдів молочного болотного — 4 (67).

Екстракція антиpirину з водних розчинів органічними розчинниками при різних pH — 1 (86).

Екстракційно-фотометричне вивчення метацину — 1 (58).

Застосування підвищених доз вітамінів препаратів групи В і Р для інгібірування запальних реакцій в експерименті — 5 (89).

Збережуваність і перетворення хінгаміну в біологічному матеріалі — 4 (54).

Зберігання гексобарбіталу та етаміналнатрію в біологічному матеріалі — 6 (73).

Кількісне визначення та умови екстракції ехінопсину з водних розчинів — 1 (88).

— — — квіеталу та циклобарбіталу толуолом та чотирихлористим вуглецем — 5 (83).

Порівняльна оцінка методів виділення гідрокодону фосфату, промедолу й текодину з біологічного матеріалу — 5 (80).

Розподіл алкалоїдів вінканину та ехінопсину в органах тварин — 3 (82).

— гідрокодону фосфату, промедолу й текодину в органах отруєних тварин — 6 (74).

Умови екстракції деяких барбітуратів органічними розчинниками — 3 (80).

Холецин як жовчогінний засіб — 4 (70).

ФАРМАКОГНОЗІЯ ТА ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Анатомічна будова надземних органів і кореневища гвоздик дельтовидних — 4 (73).

— кореня вовчуга польового — 5 (68).

— дослідження чистецю остисточашечкового — 1 (73).

Визначення аскорбінової кислоти в пло-дах шипшини собачої — 2 (95).

Вміст гомфотину в траві харга чагарникового — 3 (85).

Гомфокарпус чагарниковий — джерело серцевих глікозидів — 5 (93).

Рідкісні лікарські рослини субальпійського і альпійського поясів Українських Карпат та їх охорона — 2 (92).

Рослини Прикарпаття і Карпат, як джерело одержання ліків з групи маткових і кровоостанінних — 4 (80).

Деякі структурні особливості глікофлавоїдів глоду — 1 (78).

До біохімічного складу плодів барбари су звичайного — 3 (84).

— питання про виділення алкалоїдів з трави астрагалу хлопунця — 3 (83).

— фітохімічного дослідження насіння жовтушка сіруватого — 5 (90).

Жирна олія блекоти чорної і дурману індійського — 6 (78).

— — насіння грициків звичайних — 3 (57).

Мікроскопічне дослідження трави гвоздики Борбаша — 2 (82).

Місцевростання звіробою звичайного у Львівській області та визначення кількості екстрактивних речовин в сировині — 5 (92).

Морфолого-анатомічне дослідження кореневища і коренів жовтозілля ератичного — 6 (65).

— — стебла і листків жовтозілля ератичного — 5 (63).

Одержання рослинної сировини, збагаченої серцевими глікозидами з джута довгоплодого — 5 (60).

Оксикумарини жгун-кореня даурського — 6 (78).

Поліпшення спадкових якостей лікарських культур — ромашки лікарської, вовчуга польового, подорожника великого — 6 (70).

Про деякі лікарські засоби рослинного походження, що прийшли до нас з глибокої давнини — 1 (90).

Порівняльно-анатомічне вивчення будови плодів амі зубної і амі великої — 3 (59).

Хімічне дослідження флавоноїдів мильного дерева — 3 (87).

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Визначення деяких фосфорвмісних фармацевтических препаратів методом спалення в кисні — 2 (45).

Вивчення умов екстракції заданої кількості речовин методом протитечійного розподілення — 1 (36), 2 (39).

Екстракційно-фотометричне визначення бензогексонію — 5 (45).

— — димедролу й ефедрину гідрохлориду в лікарських формах за допомогою кислотних азобарвників — 4 (47).

— — ридинолу — 6 (38). Збільшена надійності хроматоспектрофотометричного методу визначення морфіну в коробочках маку та напівпродуктах виробництва — 3 (79).

Застосування електрофорезу для дослідження пахікарпіну гідроїодиду — 3 (30).

— хроматографії в тонких шарах сорбентів для контролю якості фітохімічних препаратів і рослинної сировини — 2 (52).

Інтерферометричне визначення ларусану, тибону й етоксиду в препаратах і лікарських формах — 6 (43).

— титрування деяких синтетичних пропитуберкульозних препаратів — 1 (44).

Кислотно-лужні властивості мерказолілу — оптимальні умови його спектрофотометричного аналізу — 6 (47).

Кількісне визначення аnestезину в лікарських сумішах — 5 (85).

— — дифенацину методом абсорбційної УФ спектрофотометрії — 2 (56).

— — левоміцептину в мазі, виготовленій на ЕВЗОТ — 5 (51).

— — синкумару за допомогою УФ спектрофотометрії — 3 (34).

— — спазмолітину титруванням в безводних розчинах — 1 (49).

Контроль якості готових лікарських форм, що містять кортикостероїди, фізикохімічними методами — 6 (29).

Метод ідентифікації та кількісного визначення ментолу — 1 (84).

— — — фітолу — 2 (70).

Спектрофотометричне визначення аnestезину, новокаїну та папаверину гідрохлориду в лікарських сумішах — 2 (64).

— — апресину — 1 (42).

— — деяких лікарських сумішей з алкалоїдами пурину — 6 (34).

— — кверцетину в лікарських формах — 5 (40).

— — стрихніну нітрату і кофеїну в препараті «аналептична суміш для ін'єкцій» — 4 (44).

— — фармацевтических препаратів, похідних піridину — 5 (36).

— — фолієвої кислоти в препараті та лікарських сумішах — 2 (59).

Осадження азотовмісних лікарських препаратів з допомогою комплексного роданіду цинку — 3 (26).

Хроматографічна поведінка кумаринів, які мають гідроксилні групи в кільці та бічному ланцюгу, в тонкому шарі кислого окису алюмінію — 4 (41).

Якісний аналіз таблеток героцеребріну — 6 (79).

НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

До питання профілактики гострих кишкових інфекцій — 3 (72).

Метилметіонінсульфоніо хлорид (вітамін U) — 6 (82).

Ферментний лікарський препарат «амілаза медична» — 5 (56).

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Геріатричні препарати — 2 (31).

Про взаємодію консервантів з поверхнево-активними та високомолекулярними речовинами — 5 (19).

Вплив pH середовища та природи органічних розчинників на екстракцію деяких алкалоїдів органічними розчинниками — 6 (4).

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ — 1 (81), 6 (84).

ХРОНІКА ТА ІНФОРМАЦІЯ — 1 (93), 2 (90), 3 (92).

РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНИХ У ЖУРНАЛІ

УДК 547.313.2

Синтез производных этилендиамина с атомом азота в тиазолидиновом цикле. Турович Н. М., Барияк С. М. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 18—21.

Конденсацией К-тиазолидиниона-2,4 с β -диэтиламиноэтилхлоридом получен 3- β -диэтиламиноэтилтиазолидинион-2,4, гидрохлорид которого легко взаимодействует с ароматическими альдегидами в ледяной уксусной кислоте и образует гидрохлориды 5-арилиденпроизводных. Синтезированные вещества характеризуются тремя полосами в УФ области света.

Табл. 1, библиогр. 2.

УДК 547.461.2+547.583

Аміди і гідразиди щавелової кислоти XXVI. Синтез і властивості N-R-оксамоілантранилових кислот. Петюнин Г. П., Булгаков В. А. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 21—24.

Осуществлен синтез N-R-оксамоилантраниловых кислот и изучены их УФ и ИК спектры. Определены константы ионизации кислот. Показано, что соли N-R-оксамоилантраниловых кислот дают нерастворимые осадки со многими катионами и могут представлять интерес как аналитические реагенты.

Табл. 2, библиогр. 9.

УДК 547.789.3

Синтез и исследование некоторых аминотиадиазолов. Цуркан А. А., Цуркан Т. С. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 24—29.

Получено шесть не описанных в литературе аминотиадиазолов, строение которых было подтверждено УФ и ИК спектрами.

Обнаружено наличие максимума поглощения около 300 нм в электронных спектрах 2-амино-5-арил-1,3,4-тиадиазолов, который смешается батохромно при введении метоксигруппы в фенил, и гипсохромно — при введении нитрогруппы в орто-положение фенильного радикала.

Изучение инфракрасных спектров аминотиадиазолов путем их сравнения со спектрами тиадиазольного цикла позволило обнаружить полосы, соответствующие частотам валентных колебаний связи N—H, деформационным колебаниям аминогруппы, валентным колебаниям нитрогруппы, метоксигруппы, связи C—N групп азотных гетероциклов и пр.

Табл. 2, библиогр. 11.

УДК 615.387.071

Контроль качества готовых лекарственных форм, содержащих кортикостероиды, физико-химическими методами. I. Спектрофотометрическое определение гидрокортизона ацетата в мази. Бобкова Л. Н., Казаринов Н. А. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 29—33.

Разработаны условия ускоренного проведения реакции гидрокортизона ацетата с гидразидом изоникотиновой кислоты. Установлено, что время полного прохождения реакции при температуре $50^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ составляет 15 минут. Для проведения реакции испытаны различные растворители. При этом установлено, что наибольшей чувствительностью обладают изониазид в метиловом спирте. Рассчитан удельный показатель поглощения гидрокортизона ацетата с изониазидом при длине волны 380 нм.

Разработана спектрофотометрическая методика определения гидрокортизона ацетата в гидрокортизоновой мази 1% после предварительного выделения его из мази.

Рис. 3, табл. 3, библиогр. 11.

УДК 615.225.2.071:535.243

Спектрофотометрический метод количественного анализа некоторых лекарственных смесей с алкалоидами пурина. Каган Ф. Е., Кириченко Л. А. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 34—38.

Разработаны методики спектрофотометрического количественного определения четырех порошковых и двух таблетированных лекарственных смесей с теобромином, теофиллином, дигидрохлоридом, папаверина гидрохлоридом. Двухкомпонентные лекарственные смеси теобромина или теофиллина с папаверина гидрохлоридом анализируются методом изолированной абсорбции. Для анализа трехкомпонентных лекарственных смесей пуриновый алкалоид отделяют, а дигидрохлорид папаверина определяют методом изолированной абсорбции.

Точность определений теобромина находится в пределах $\pm 0,42$ — $1,05\%$, теофиллина — $\pm 0,39$ — $1,62\%$, папаверина гидрохлорида — $\pm 0,76$ — $2,25\%$, дигидрохлорида — $\pm 1,00$ — $2,18\%$.

Рис. 1, табл. 4, библиогр. 13.

УДК 615.225.071:535.24

Экстракционно-фотометрическое определение ридинола. Бернштейн В. Н., Степанюк С. Н. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 38—42.

При взаимодействии ридинола с метиловым оранжевым образуется окрашенное соединение с максимумом светопоглощения в области 420—423 нм.

Изучено влияние pH водной фазы, состава буферных смесей, соотношения объема фаз и времени их контакта на экстракцию. Стехнometрическое соотношение ридинола с метиловым оранжевым в реакции, определенное различными методами, равно 1:1. Молярный коэффициент погашения равен $2,4 \pm 0,014 \cdot 10^4$; константа устойчивости $3,0 \cdot 10^5$. На основе реакции ридинола с метиловым оранжевым разработано экстракционно-фотометрическое определение ридинола в порошке и таблетках.

Рис. 5, табл. 3, библиогр. 8.

УДК 615.281.071.543.46

Интерферометрическое определение ларуциана, тибона и этоксида в препаратах и лекарственных формах. Лайпанов А. Х.

Лобанов В. И. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 43—46.

Изучены условия и разработаны методики количественного определения ларусана, тибона и этоксида методом прямой интерферометрии. При этом относительная ошибка метода составила соответственно $\pm 0,33\%$, $\pm 0,35\%$, $\pm 0,27\%$. По разработанным методикам проведено определение указанных препаратов в таблетках.

Дана сравнительная оценка методов определения ларусана, тибона и этоксида по ГФХ и МРТУ-42 № 802-65 и № 977-62 с разработанными нами интерферометрическим методом для этих препаратов.

Установлено, что интерферометрический метод по точности не уступает фармакопейному для этоксида и МРТУ-42 № 802-65 и № 977-62 для ларусана и тибона.

Рис. 3, табл. 2, библиогр. 12.

УДК 615.27.071:535.243

Кислотно-основные свойства мерказолила и оптимальные условия его спектрофотометрического анализа. Компандцева Е. В., Беликов В. Г., Вергейчик Е. Н. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 47—49.

Установлено влияние pH среды на спектры поглощения мерказолила. Спектрофотометрическим методом рассчитана константа ионизации: $pH = 9,79 \pm 0,09$. Изучена устойчивость растворов мерказолила в кислой, нейтральной и щелочной средах. В качестве оптимального растворителя выбран 0,0002 н. раствор соляной кислоты. В максимуме светопоглощения ($\lambda = 250 \text{ нм}$) разработана методика дифференциального спектрофотометрического определения препарата в порошке и таблетках. Относительная погрешность не превышает $\pm 0,5\%$.

Рис. 3, табл. 2, библиогр. 5.

УДК 615.281.07

Изучение antimикробной активности некоторых производных акридина. Гайдукевич А. Н., Башура Г. С., Перцев И. М., Пиминов А. Ф., Пятюков А. И., Мещанинова Е. А. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 50—54.

Осуществлен синтез ряда производных акридина. Изучена antimикробная активность мазей с производными акридина на различных мазевых основах в сравнении с циминалем и борной кислотой. В качестве тестмикробов использовали синегнойную палочку и стафилококк Р-209.

Показано, что antimикробная активность зависит как от химического строения изучаемых соединений, так и от физико-химической природы мазевой основы. Наиболее эффективными в antimикробном отношении оказались хлористоводородный 9-метиламиноакридин и 3-нитро-9-метиламиноакридин.

Табл. 2, библиогр. 13.

УДК 615.262:576.8

Изучение стойкости глазных растворов пальматина, консервированных хлоридом диметилдодецилбензиламмония, применяемых в офтальмологии ДРВ. Игусен Ван Кий, Кондратьева Т. С., Зелик-

сон Ю. И., Амур-Санан А. В. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 54—57.

Раствор пальматина 0,3% с консервантом хлоридом диметилдодецилбензиламмония (ДМДБАХ) стойки при стерилизации и хранении в течение года. Концентрация пальматина в растворах снижается в пределах ошибки метода анализа ($\pm 3,52\%$).

Химическими и микрохимическими методами анализа установлено, что антисептик (ДМДБАХ) сохраняет стабильность в растворе пальматина при стерилизации и хранении на протяжении года.

Табл. 3, библиогр. 10.

УДК 615.47:615.453.6

Критерии применения различных материалов для пресс-инструмента роторных таблеточных машин. Борзунов Е. Е., Шухин Л. Н., Вальтер М. Б., Белоусов В. А. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 58—61.

Применение пресс-инструмента таблеточных машин рассматривается во взаимосвязи с физико-химическими и технологическими свойствами таблетируемых материалов.

Рекомендована промышленности параметрическая схема, в которой приведены критерии выбора марок сталей для изготовления матриц и пuhanсонов к определенной группе таблетируемого материала с известными величинами коэффициента трения и необходимого давления прессования, а также некоторые допуски и сферы применения различного пресс-инструмента.

Табл. 1, библиогр. 10.

УДК 615.322

Изготовление и исследование полифракционного экстракта боярышника кроваво-красного. Казарновский Л. С., Сергиенко Т. А., Чернов Н. Е., Лелюк Ж. Л., Городецкий И. П., Солонько В. Н. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 62—65.

Изготовлен полифракционный экстракт боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.) под воздействием ультразвука и по видоизмененному реперкационному методу Босина. Хроматографическим исследованием подтверждена тождественность отдельных фракций полифрактата (водной, спиртовой, хлороформной, эфирной), полученных обоими методами. Время экстракции при озвучивании сокращалось в 100 раз по сравнению со вторым методом, а содержание спирта было на 10% выше. После сушки методом сублимации фракции легко дозируются и лучше сохраняются.

Рис. 1, табл. 4, библиогр. 17.

УДК 615.322

Морфолого-анатомическое исследование корневищ и корней крестовника эрратического. Гайдук Р. И. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 65—69.

В работе приведены результаты морфолого-анатомического строения корневищ и корней крестовника эрратического, произ-

растущего на Украине, в районе Карпат.

Корневище крестовника эрратического имеет пучковое строение, характерное для двудольных. Сосудисто-волокнистые пучки коллатерального строения, с сильно развитой древесной частью, расположены прерывным кольцом. Сердцевина сплошная.

Для корней характерно первичное строение. В коровой паренхиме встречаются межклетники. Первичная кора отделена от вторичной хорошо заметным кольцом эндодермы, коричневого цвета, с сильно утолщенным боковыми стенками. В коровой паренхиме корневища и корней встречаются секреторные ходы заполненные смолистым содержимым.

Рис. 4, библиогр. 7.

УДК 615.322

Улучшение наследственных качеств лекар-

ственных культур — ромашки лекарственной, стальника полевого, подорожника большого. Шелудько Л. А. «Фармацевтический журнал», 1973, № 6, стр. 70—72.

Руководствуясь методикой улучшения наследственных качеств малотоннажных лекарственных растений, принятой в системе ВИЛР, на Украинской зональной станции лекарственных растений получены улучшенные популяции по ромашке лекарственной, стальнику полевому и подорожнику большому, удобные для механизированной уборки.

Использование семян улучшенных популяций для посева на производственных плантациях дает возможность хозяйствам получать дополнительно около 7% сырья с повышенным содержанием действующих веществ.

Табл. 3, библиогр. 3.

«ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ» (на украинском языке).

Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР, год издания 28-й, ноябрь—декабрь, № 6, Киев, 1973 год.
Адрес редакции: Киев, ул. Коминтерна, 16. Телефон 25-42-80. Издательство «Здоров'я». Киев, ул. Кирова, 7. Типография издательства «Київська правда», Киев, ул. Ленина, 19. Печ. л. 6., усл. печ. л. 8,4, учетно-изд. л. 9,5, тираж 12103. Цена 40 коп.
Литредактор Т. К. Семенюк.

Здано до набору 10.X 1973 р. Підписано до друку 10.XII 1973 р. Формат паперу 70×108^{1/16}. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,5. Тираж 12103. БФ 34453. Зам. К-176. Ціна 40 коп.

Адреса редакції: Київ, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80.
Друкарня видавництва «Київська правда», Київ, вул. Леніна, 19.

60

W - 98

74522

Neophasma