

# ФАРМАЦЕВТИЧНЫЙ ЖУРНАЛ

3  
1975

*ШЕВЧУК О. І.— головний редактор*  
**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**  
БОРЗУНОВ Є. Є.,  
БОРИСОВ М. І.,  
ГУБСЬКИЙ І. М.,  
МАКСЮТИНА Н. П.,  
САЛО Д. П.,  
ТКАЧУК В. А. (заступник редактора),  
ТРИНУС Ф. П. (заступник редактора),  
ТУРКЕВИЧ М. М.,  
ЧЕКМАН І. С.,  
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),  
КОВАЛЬЧУК Т. В. (Київ),  
КРАМАРЕНКО В. П. (Львів),  
КУДЕЛИЧ В. О. (Полтава),  
ЛІТВІНЕНКО В. І. (Харків),  
МОСКОВЕЦЬ Н. С. (Ворошиловград),  
ПЕТЮНІН П. О. (Харків),  
РОДІОНОВ П. В. (Київ).



# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 3

## ЗМІСТ ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

Переможці соціалістичного змагання . . . . .

## ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Христенко Л. А., Перцев І. М., Сало Д. П. Методи кількісного визначення стрептоміцину . . . . .

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Соронович І. І., Владзімірська О. В. Синтез і властивості  $\beta,\beta'$ -ди-(4-тіонтiazолідон-2-іл-3)-діетилсульфіду та його похідних . . . . .

Багрій О. К., Галенко Г. Ф., Кочергін П. М. Синтез та деякі перетворення імідазоліл(бензімідазоліл)-2-меркаптопропіонових кислот та їх ефірів . . . . .

Рудавський В. П., Загнибіда Д. М., Сідлова Л. Н. Ацилоксипохідні дихлорангідридів галоїдациламідофосфорних кислот . . . . .

Петлична Л. І. Хімія алкалоїду берберину та його похідних . . . . .

Зубenko В. Г., Шерба І. А. УФ спектрофотометричний метод аналізу налідикової кислоти . . . . .

Венделанд Ю. Д., Пахолков В. Г., Арзамасцев О. П. Перспективи застосування ІЧ спектроскопії у фармацевтичному аналізі препаратів групи пеніцилінів . . . . .

Ковалчук Т. В., Шах Ц. І., Галій Р. А., Краснова В. Г. Вивчення стійкості кокарбоксилази гідрохлориду . . . . .

Тихонов О. І., Сало Д. П., Коломієць Д. П., Рибалко Н. Г. Фізико-хімічне, мікробіологічне дослідження і кількісне визначення водорозчинного поліфенольного препарату прополісу . . . . .

Кришень П. Ф., Сотников В. С., Смирнов В. В., Уткін Д. В. Про приготування розчинів гіперерину для внутрішньовенного введення . . . . .

Заєрко П. І., Третинник В. Ю., Круглицький М. М. Реологічні дослідження мазей з добавками етонію і додеонію . . . . .

Шпак Р. С. До питання створення тривало стійкого кровозамінюючого розчину . . . . .

## CONTENTS ORGANIZATION OF PHARMACEUTICS

3	Winners of Socialist Emulation
 SURVEYS	
6	Khristenko L. A., Pertsev I. M. and Salo D. P. Methods of Quantitative Determination of Streptomycin
 ORIGINAL PAPERS	
13	Soronoovich I. I., Vladzimirskaya O. V. Synthesis and Properties of $\beta,\beta'$ -di-(4-thionthiazolidone-2-yl-3)-diethylsulfide and Its Derivatives
17	Bagriy O. K., Galenko G. F. and Kochergin P. M. Synthesis and Some Conversions of Imidazolyl (Benzimidazolyl)-2-mercaptopropionic Acids and their Ethers
20	Rudavsky V. P., Zagnybida D. M. and Sidlova L. N. Acyloxy-derivatives of Dichloranhydrides of Hailoidacylamidophosphoric Acid
22	Petlichna L. I. Chemistry of the Alkaloid Berberin and Its Derivatives
28	Zubenko V. G. and Shcherba I. A. UV Spectrophotometric Method of Analysis of Nalidixic Acid
33	Vendeland Yu. D., Pakholkov G. V. and Arzamastsev A. P. Perspectives of Using IR-Spectroscopy in the Pharmaceutic Analysis of the Penicillin Group Agents
38	Kovalchuk T. V., Shakha C. I., Galiiy R. A. and Krasnova V. G. A Study of the Stability of Cocarboxylase Hydrochloride
42	Tikhonov O. I., Salo D. P., Kolomiyets D. P. and Rybalko N. G. Physico-Chemical, Microbiological Investigation and Quantitative Determination of Watersoluble Polyphenol Propolis Preparations
49	Kryshen P. F., Sotnikov V. S., Smirnov V. V. and Utkin D. V. On the Preparation of Glycerin Solutions for Intravenous Administration
53	Zayerkop I., Tretinnik V. Yu. and Kruglitsky M. M. Rheological Investigation of Ointments with Additions of Ethonium and Dodeconium
57	Shpak R. S. On the Development of a Long-Term Stable Blood-Substituting Solution

Муравйов І. О., Пшуков Ю. Г. Визначення оптимальної форми перколятора . . . . .	59	Muravyov I. O. and Pshukov Yu. G. Determination of the Optimal Form of a Percolator
Лиходід В. О., Прошунийа Д. В., Позднякова В. Т., Губій Н. О. Розробка оптимальної технології таблеток 2-меркаптобензтиазолу . . . . .	63	Likhodid V. O., Proshunina D. V., Pozdnjakova V. T. and Gubiy E. O. Elaboration of an Optimal Technology of 2-mercaptobenzthiazol Tablets
Ткаченко Н. М., Зикова Н. Я. Анатомічна будова надземних органів і кореневища гвоздики пішиної . . . . .	66	Tkachenko N. M. and Zykova N. Ya. Anatomical Structure of the Aboveground Organs and Rootstock of Dianthus superbus
Бірюк В. А., Чернобай В. Т. Вивчення процесу екстрагування сучвіть нагідок . . . . .	72	Biruk V. A. and Chernobai V. T. A Study of the Extraction Process of Calendula Extractives
Зуб М. Р. Виділення і дослідження флавоноїдних глікозидів бутонів липи серцевидної . . . . .	76	Zub M. R. Isolation and Examination of Flavonoid Glycosides from Buds of Tilia Cordata
Казановський А. М. Активність антибіотиків відносно різних видів протея . . . . .	79	Kazanovsky A. M. Activity of Antibiotics in Relation to Different Proteus Types
Парновський Б. Л., Каленюк Т. Г., Лукомська Л. А., Кураш П. Д. Розробка бібліографічної системи наукової фармацевтичної інформації на перфокартах . . . . .	83	Parnovsky B. L., Kameniuk T. G., Lukomska L. A., Kurash P. D. Development of a Bibliographic System of Scientific Information on Punch-Cards

## ВІДПОВІДІ НА ЗАПИТАННЯ КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Митченко Ф. А. До цериметричного кількісного визначення деяких фармацевтичних препаратів . . . . .	88	Mitchenko F. A. On the Cerimetric Quantitative Determination of Some Pharmaceutic Preparations
Попова В. І., Крамаренко В. П. Про залежність ступеня екстракції барбітуратів від питомого заряду іонів . . . . .	89	Popova V. I. and Kramarenko V. P. On the Dependence of Degree of Barbiturate Extraction on the Specific Charge of Ions
Самір Аніс Росс, Зінченко Т. В. Вивчення тритерпеноїдів та стероїдів чистець болотного . . . . .	91	Samir Anis Ross and Zinchenko T. V. A Study of Triterpenoids and Steroids of Stachys palustris L.

## КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

## QUESTIONS AND ANSWERS SHORT COMMUNICATIONS

Mitchenko F. A. On the Cerimetric Quantitative Determination of Some Pharmaceutic Preparations	88
Popova V. I. and Kramarenko V. P. On the Dependence of Degree of Barbiturate Extraction on the Specific Charge of Ions	89
Samir Anis Ross and Zinchenko T. V. A Study of Triterpenoids and Steroids of Stachys palustris L.	91

## BOOK REVIEWS

## «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ» (на українському языке)

© Фармацевтичний журнал, 1975.

Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР, год издания 30-й, май — июнь, № 3, Киев, 1975 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 13302. Цена 40 коп. Літредактор Т. К. Семенюк.

Техн. редактор Г. С. Дерев'янко.

Здано до набору 11.IV 1975 р. Підписано до друку 10.VI 1975 р. Формат 70×108<sup>1/16</sup>. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,5. Тираж 13302. БФ 10119. Зам. К-62. Цена 40 коп.

Адреса редакції: Київ, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80.  
Друкарня видавництва «Київська правда», Київ, вул. Леніна, 19.

# ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

УДК 615.27

## ПЕРЕМОЖЦІ СОЦІАЛІСТИЧНОГО ЗМАГАННЯ

Активна участь колективів аптекоуправління республіки у Всесоюзному і Республіканському соціалістичному змаганні сприяла досягненню позитивних результатів у виконанні планових завдань і соціалістичних зобов'язань за IV квартал і в цілому за 1974 рік.

Сукупність проведених організаційних заходів, таких, як заключний етап конкурсу на звання «Кращий за професією» серед аптечних працівників, «Кращий збирач лікарських рослин» серед пionерів та школярів, огляд-конкурс з інформаційної роботи, 1-й тур Всесоюзного огляду впровадження і використання раціоналізаторських пропозицій в роботі аптечних установ і громадський огляд роботи аптечних установ, забезпечили виконання планово-фінансових показників, впровадження і поширення нових прогресивних форм медикаментозного обслуговування населення і лікувально-профілактичних закладів. Кращих показників у виконанні соціалістичних зобов'язань, постановці роботи по безвідмовному забезпеченню населення лікарськими препаратами, розвитку мережі нових аптек і зміщенню їх матеріальної бази досягли в IV кварталі 1974 року аптекоуправління Дніпропетровського, Чернігівського, Миколаївського, Київського, Ровенського та Івано-Франківського обласних відділів охорони здоров'я.

Міністерство охорони здоров'я УРСР та Український республіканський комітет профспілки медичних працівників висунули кандидатів на присудження призових місць у Всесоюзному соціалістичному змаганні за підсумками роботи в IV кварталі 1974 року — колективи Дніпропетровського та Чернігівського аптекоуправління.

Спільним рішенням колегії Міністерства охорони здоров'я СРСР і Центрального комітету профспілки медичних працівників про підсумки Всесоюзного соціалістичного змагання між аптечними управліннями за IV квартал 1974 року колективу Дніпропетровського аптечного управління присуджено третє місце і відмічено хорошу роботу Чернігівського аптекоуправління.

Колектив аптекоуправління Дніпропетровського обласного відділу охорони здоров'я виконав загальний план товарообороту за IV квартал на 105,2% (з початку року на 103,9%), в тому числі роздрібний на 104,7% (з початку року на 101,4%), а план прибутку відповідно на 131,7% (з початку року на 107,4%). П'ятирічний план розвитку мережі нових аптек аптекоуправління виконало досрочно — в I кварталі 1974 року, а до кінця року додатково до плану відкрито ще три аптеки. З чотирьох відкритих у 1974 році аптек — дві міжлікарняні. П'ятирічний план переведення аптек у кращі приміщення виконаний за три роки. Усього за минулі чотири роки п'ятирічки аптекоуправлінням переведено в нові приміщення 30 аптек при плані 17.

При відкритті нових аптек і переведенні їх у відповідні приміщення вживаються заходи по створенню оптимальних умов їх роботи. Організація кожної аптеки здійснюється за попередньо розробленим планом, який включає такі питання, як розміщення виробничих приміщень, обладнання робочих місць, інтер'єр торгового залу та ін.

Для поліпшення використання всього асортименту медикаментів при Дніпропетровському обласному і Криворізькому міському аптечно-управліннях створені відділи збути. Особлива увага приділяється обслуговуванню медикаментами інвалідів Великої Вітчизняної війни. Для

кращого їх забезпечення ряд препаратів, що надходять в обмежених кількостях, виділяються цільовим призначенням за місцем проживання через центральні міські та районні аптеки і в першу чергу обласному госпіталю інвалідів Великої Вітчизняної війни. Крім того, всі аптеки області приймають від інвалідів війни замовлення на виготовлення ліків по телефону і здійснюють їх доставку додому.

В області проведена значна робота по впровадженню автоматизованої системи управління в аптечному господарстві.

Колектив аптечного управління Чернігівського обласного відділу охорони здоров'я план відкриття і переведення аптечних установ у відповідні приміщення виконав до 10 грудня 1974 року, в тому числі з чотирьох відкритих аптек дві було відкрито в IV кварталі.

Завдяки комплексу заходів по забезпеченням аптечних установ усіма лікарськими засобами (контроль за наявністю в аптечних установах обов'язкового асортименту медикаментозних засобів, що здійснюють торговий, інформаційний та органіспекторський відділи, систематичний перерозподіл медикаментів між аптеками та ін., тісний діловий зв'язок фармацевтів з лікарями з питань впровадження нових лікарських засобів, їх аналогів) план реалізації медикаментів та предметів медичного вжитку в IV кварталі 1974 року виконаний на 106,8% (з початку року на 101,5%), питому вагу медикаментів і виробів медичного призначення доведено до 93,3%, відпуск готових форм становив 81%.

Постійно діюче при аптекоуправлінні бюро раціоналізації та винахідництва здійснює постійний контроль за планомірним впровадженням в роботу аптек найважливіших раціоналізаторських пропозицій, в області організоване централізоване забезпечення аптек деякими пристроями, виготовленими за пропозиціями раціоналізаторів.

Для поширення досвіду окремих передових колективів аптекоуправління видало методичного листа з наукової організації праці і впровадження раціоналізаторських пропозицій.

За підсумками виконання умов Республіканського соціалістичного змагання переможцями визнано колективи аптекоуправлінь обласних відділів охорони здоров'я: Миколаївського (перше місце), Київського (друге), Ровенського (третє), а також відзначено хорошу роботу колективу Івано-Франківського аптекоуправління.

Колектив аптечних працівників Миколаївського аптекоуправління є неодноразовим переможцем в соціалістичному змаганні аптекоуправління 1974 року. За підсумками роботи в II кварталі ним завойовано пе-рехідний Червоний прапор, а в III кварталі — друге місце у Всеесоюзному змаганні. В IV кварталі колектив Миколаївського аптекоуправління зайняв перве місце в Республіканському змаганні аптекоуправління.

Аптекоуправління постійно вишукує нові шляхи поліпшення лікарського забезпечення хворих. Асортимент медикаментів в аптеках I, II, III категорій області еквівалентний асортименту аптечного складу, що досягається завдяки старанній роботі з квартальними вимогами аптек, яку проводять асистенти відділу збути, і постійному контролю з боку апарату аптечного управління. Для аптечних пунктів області фармацевтичною фабрикою і центральними районними аптеками виготовляються комплекти відповідно до їх асортиментного мінімуму, взимку — комплекти протигрипозних препаратів, а влітку — медикаменти для лікування шлунково-кишкових захворювань.

Аптечним управлінням проводиться інформаційна робота серед медичного персоналу і населення: організовано дві кімнати аптечної інформації, в усіх великих аптеках з фармацевтичного персоналу створено групи інформаторів. Медичним працівникам розсилаються проспекти на нові лікарські препарати безпосередньо додому тощо.

Областю досягнуто високий показник обслуговування сільського населення по відпуску медикаментів через аптечні пункти.

Працівниками центральних районних і сільських аптек зроблено 291 виїзд на польові стани і реалізовано при цьому медикаментів на 7,5 тис. крб.

Велика увага в області приділяється розвитку мережі нових аптек, зміщенню матеріальної бази центральних районних аптек та підвідом-чої їм мережі. До 7 листопада 1974 року аптекоуправлінням достроково завершено п'ятирічний план відкриття нових аптек.

Колектив аптекоуправління Київського обласного відділу охорони здоров'я досягнув високих показників в організації медикаментозного забезпечення, підвищення продуктивності праці, рівня культури і якості обслуговування населення і лікувальних закладів.

В області план товарообороту за IV квартал виконаний на 105,2% (з початку року на 103,6%), одержано 199 тисяч понадпланового прибутку (з початку року 492 тисячі карбованців), відпуск готових лікарських форм доведено до 86,7%. План відкриття нових аптек також перевиконано: понад план відкрито 4 аптеки.

Аптеки розміщені в приміщеннях, відповідних нормативам, обладнані сучасними аптечними меблями, апаратурою, інтер'єри оформлені в сучасному стилі. При обладнанні аптек широко використані пластик, дерево з полірованим покриттям. При відкритті нових аптек в їх роботу відразу впроваджуються елементи малої механізації і автоматизації. Постійно впроваджуються прогресивні форми лікарського обслуговування населення: організація філіалів аптек при поліклініках, продаж ліків на промислових підприємствах, доставка їх додому тощо.

Велику увагу приділяє аптекоуправління питанням охорони праці і техніки безпеки. Проведені в IV кварталі заходи сприяли зниженню захворюваності аптечних працівників з тимчасовою втратою працевздатності до 59,25 дня проти 88,79 (на 100 працюючих) за цей же період в 1973 році.

Колектив аптекоуправління Ровенського обласного відділу охорони здоров'я виконав план товарообороту в IV кварталі на 102,3% (з початку року на 102,7%), план по прибутках на 144% (з початку року на 115,5%), питому вагу медикаментів і виробів медичного призначення доведено до 91,7%, питому вагу готових лікарських форм — до 82,7%.

Колектив аптекоуправління був серед переможців (третє місце) за підсумками виконання умов Республіканського соціалістичного змагання за III квартал.

Для своєчасного поповнення асортименту медикаментів в центральні районні і міжлікарняні аптеки щотижня надсилаються списки надходження товарів на обласний аптечний склад. Для широкого використання асортименту лікарських препаратів спеціалістам надсилаються інформаційні листки по лікарських профілях. Рознарядки на медикаменти, що надходять в обмежених кількостях, складаються разом з обласними спеціалістами. Ефективною також є покабінетна інформація про лікарські засоби. У п'яти районах області аптекоуправлінням було проведено аналіз виписування медикаментів лікарями. Результати роботи обговорювалися на лікарських нарадах. В аптеках області впроваджено безвідмовне обслуговування населення за рецептами лікарів.

Закінчивши успішно 1974 рік і вступивши в завершальний рік дев'ятої п'ятирічки, аптечні працівники республіки у відповідь на Звернення Центрального Комітету КПРС до партії, до радянського народу про широкий розвиток соціалістичного змагання підтримали звернення аптечних працівників Донецької, Київської, Кримської, Львівської та Миколаївської областей і повсюдно взяли на себе підвищені соціалістичні зобов'язання по вдосконаленню якості медикаментозного обслуговування населення і дестроковому виконанню планових завдань дев'ятої п'ятирічки.

# ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.33.071

## МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СТРЕПТОМІЦИНУ

Л. А. ХРИСТЕНКО, І. М. ПЕРЦЕВ, Д. П. САЛО  
Харківський фармацевтичний інститут

В літературі описано чимало різноманітних методів визначення стрептоміцину в біологічних рідинах, що дає змогу судити про природу мазової основи.

Концентрацію антибіотика можна визначити біологічними та фізико-хімічними методами. Найчастіше використовуються біологічні методи, що базуються на прямій дії антибіотика на живу бактеріальну клітину, зокрема, методи серійних розведень, дифузії в агар, нефелометричний і турбідиметричний (1, 2).

Здебільшого концентрацію стрептоміцину в рідинах організму, зокрема, в сечі, мокроті, жовчі, сироватці крові визначають методом серійних розведень з використанням в ролі тест-мікroba золотистого стафілокока № 209 або *Bacterium mycoides* № 537. Середовищем є 1,5% агар, приготовлений на бульйоні Хоттінгера, який містить 33 мг% амінного азоту з pH 7,8. Як розчинник використовують фосфатний буфер (pH 7, 8). Буферний розчин готують з фосфорнокислих солей: перший розчин — 9,078 г солі калію фосфату однозаміщеного ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) в 1 л води, другий розчин — 11,876 г солі натрію фосфату двозаміщеного ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) в 1 л води. З'єднуючи ці розчини в різних співвідношеннях, одержують ті або інші значення pH. Для одержання буферного розчину з pH 7,8 до 8,5 мл першого розчину додають 91,5 мл другого розчину. Щоб визначити концентрації стрептоміцину в досліджуваній рідині, в чашки Петрі заливають 15 мл розтопленого агару, охолодженого до 60°. Другий шар агару (15 мл) заражають спорами *Bacterium mycoides* з розрахунку 8—15 млн. спор на 1 мл середовища, що досягається порівнянням з відповідним еталоном помутніння. Після застигання агару на його поверхні встановлюються 3—5 стерильних циліндриків, в які заливають стандартне розведення стрептоміцину з відомою концентрацією. Стандарт стрептоміцину, що містить 500 000 ОД, розводять в мірних колбах стерильним буфером до одержання 10 ОД/мл, 5 ОД/мл, 2,5 ОД/мл або 8 ОД/мл, 4 ОД/мл і 2 ОД/мл. Досліджувану рідину розводять буфером в 100 або 200 раз і заливають в циліндрики. Чашки Петрі з досліджуваною рідиною і розчинами стандарту вміщують в термостат ( $t = 37^\circ$ ) на 16—20 годин. За цей час шар агару на чашках Петрі покривається мікробним нальотом, а навколо циліндриків, там, де дифундував стрептоміцин, утворюються зони гальмування росту тест-мікrobів. Зони вимірюють циркулем або спеціальним приладом і для кожного розведення вираховують середнє арифметичне. Для розрахунку активності користуються напівлогарифмічною сіткою, на осі абсцис якої відкладають величину діаметра зон, а на осі ординат — відповідні значення концентрацій в ОД. Знаючи кількість ОД в розчині стандарту й відповідний розмір зони гальмування росту, можна легко побудувати стандартну криву. Для розрахунку вмісту стрептоміцину у досліджуваній рідині необхідно кількість ОД помножити на ступінь розведення (7, 8).

У разі титру стрептоміцину в невеликих кількостях рідини зручно користуватися мікромістодом серійних розведень Єрмольєвої-Ведміної (7). Кров беруть з пальця, а для титрування в асептичних умовах використовують середовище Гіssa з глукозою і реактивом Андреде. Середовище заражають золотистим стафілококом з розрахунку 1000 мікробних тілес в 1 мл культури і розливають в двадцять маленьких стерильних пробірок по 0,2 мл. Пробірки ставлять у два ряди по 10 в кожному: перший ряд — для розведень стандартного розчину стрептоміцину, другий — для титрування досліджуваної сироватки. У першу пробірку першого ряду додають 0,2 мл стандартного розчину стрептоміцину, який містить 10 ОД/мл. Вміст першої пробірки перемішують і переносять 0,2 мл в другу і т. д. до передостанньої. З передостанньої пробірки 0,2 мл виливають. Вміст останньої пробірки слугує контролем росту стафілокока на цій культурі.

Таким чином, якщо вихідний розчин стандарту стрептоміцину в першій пробірці становить 5 ОД/мл, то в наступних — 2,5 ОД/мл, 1,25 ОД/мл і т. д. До першої пробірки другого ряду додають 0,2 мл досліджуваної сироватки, перемішують і переносять 0,2 мл в другу пробірку і т. д. до передостанньої. З передостанньої пробірки 0,2 мл виливають. Остання пробірка слугує контролем і містить тільки заражену культуру. Отже, одержують розведення 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8, 1 : 16 і т. д. Штатив ставлять у термостат ( $37^{\circ}$ ) на 6—18 годин. При pH 7,2 культура безбарвна, при рості ж мікроорганізмів проходить зміна реакції в кислу сторону внаслідок бродіння глукози. Від реактива Андреде культура набирає рожевого кольору і мутніє. Для визначення концентрації стрептоміцину у досліджуваній сироватці необхідно найбільше розведення ІІ, яке гальмує ріст тест-мікробів (тобто остання пробірка з прозорою й безбарвною культурою), помножити на найменшу концентрацію стандартного розчину стрептоміцину з гальмуванням росту (8).

Дуже зручним і менш громіздким є метод дифузії в агар. Він ґрунтуються на здатності стрептоміцину дифундувати в щільну поживну культуру — агар, засіяний тест-мікробами. На місці дії антибіотика в залежності від концентрації утворюються різної величини зони гальмування росту мікробів. Величину цих зон, одержаних при аналізі досліджуваної мазі або рідини, що містить невідому кількість стрептоміцину, порівнюють з величиною зон, одержаних при застосуванні стандартного препарату відомої активності (4). Для цього чашки Петрі заливають поживним агаром, засівають суспензією стафілококів і трохи підсушують. Потім короткі стерильні фарфорові або скляні циліндрики трохи нагрівають з одного кінця на газовій горілці і занурюють нагрітими кінцями в агарову пластину так, щоб вони вплавилися в агар і стали обмеженими по кінцях склом, а знизу — поверхнею агарового студня. З випробуваного об'єкту (мазь, кров, сеча), що містить невідому кількість стрептоміцину, приготовлюють кілька розведенів і розливають по циліндриках у чашки. Останні ставлять у термостат на добу. Стрептоміцин дифундує з циліндриків у навколошній агар і перешкоджає росту стафілококів на його поверхні. Через добу утворюється світла зона, в якій відсутній ріст мікробів. Чим концентрованіша мазь або розчин стрептоміцину, тим більший діаметр цієї зони (3—6, 25, 27, 33, 37, 38).

Якщо провести ряд таких дослідів з розведеннями стрептоміцину невідомої концентрації, то можна побудувати криву, що зв'язує діаметр зони пригнічення росту мікробів з вмістом стрептоміцину в досліджуваній рідині (рис. 1).

Користуючись цією кривою, за діаметром зони гальмування росту мікробів розчином стрептоміцину невідомої концентрації визначають вміст у ньому стрептоміцину. Нестерильність випробуваного розчину

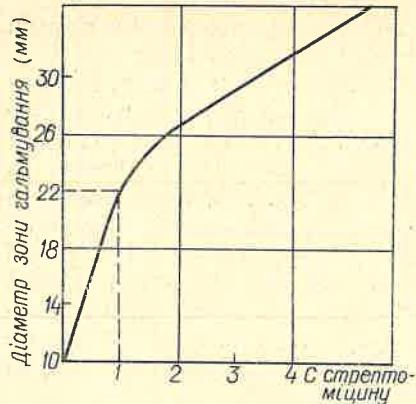


Рис. 1. Залежність зони гальмування росту від концентрації стрептоміцину.

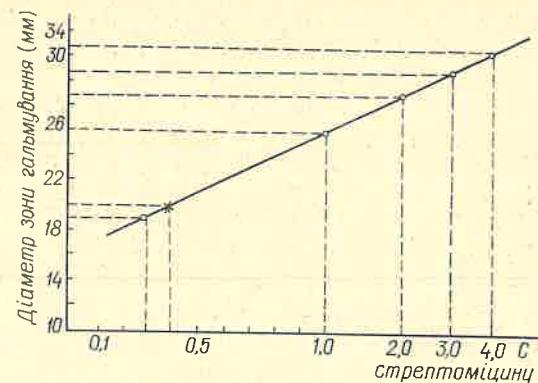


Рис. 2. Напівлогарифмічна сітка.

не заважає визначеню, оскільки забруднюючі розчин мікроби не здатні дифундувати разом з стрептоміцином через поживний агар.

Крива, що зв'язує величину діаметра зони пригнічення росту мікробів з концентрацією стрептоміцину (рис. 1), може бути легко перетворена в пряму лінію, якщо навпроти абсолютних величин діаметрів зон нанести логарифми концентрацій стрептоміцину. Така напівлогарифмічна сітка показана на рис. 2.

П'ять точок, розташованих на прямій (рис. 2), що відповідають 0,3, 1, 2 і 4 ОД стрептоміцину в 1 мл, розмістилися на напівлогарифмічній сітці на одній прямій лінії. Перетворення кривої лінії у пряму на напівлогарифмічній сітці значно полегшує практичні розрахунки концентрацій стрептоміцину в розчинах невідомої концентрації. З цією метою завжди випробовується стандартний розчин стрептоміцину відомої концентрації у трьох різноманітних розведеннях і по трьох точках креслиться пряма лінія на напівлогарифмічній сітці.

Паралельно випробовується досліджувана рідина, що містить невідому кількість стрептоміцину. Для неї визначається діаметр зони гальмування росту стафілокока, наприклад 20 мл. Відмічаємо цифру 20 на осі ординат напівлогарифмічної сітки і проводимо з неї перпендикуляр до пересікання з прямою лінією стандартного розчину стрептоміцину. Провівши вертикальну лінію вниз або вверх від точки пересікання перпендикуляру з прямою стандартного розчину, визначаємо на осі абсцис концентрацію стрептоміцину в досліджуваній рідині — в данном разі 0,4 ОД в 1 мл (7, 8).

Для вимірювання концентрації стрептоміцину можна застосовувати і метод дифузії в агар, запропонований Дюфреней і Пратт, в основу якого покладено використання спеціальних реактивів, що дають змогу судити про інтенсивність розвитку мікробів ще до виявлення їх видимого оком росту. За цим методом зона гальмування росту тест-мікробів виявляється вже через 4—6 годин. Для цього в чашки Петрі розливають поживну культуру й після застигання засівають її тест-мікробами. Чашки вміщують для проростання на 2—3 години в термостат при 37°. Після цього на поверхню агару ставлять циліндрики з стрептоміцином у потрібних розведеннях стандарту і досліджуваної рідини. Чашки знову вміщують на 4—6 годин в термостат, потім циліндрики виймають і агар заливають 2% розчином червоної кров'яної солі. Через 5—7 хв. розчин зливають і на 3—4 хв. наливають 1% водний розчин залізо-амонійного галуну. Після відділення цього розчину чашки промивають дистильованою водою. Бактеріальний наліт на поверхні агару завдяки присутності в ньому сульфгідрильної групи

продуктів обміну мікроба забарвлюється в темно-зелений колір. Зони гальмування росту не забарвлюються і чітко виступають на темно-зеленому фоні. За їх розмірами після порівняння з контрольними даними судять про концентрацію стрептоміцину (18—21, 36, 39).

Широко відомий нефелометричний метод, що ґрунтуються на визначенні з допомогою нефелометра ступеня помутніння суспензії тест-мікробів, які зростають у пробірках з рідиною з такою кількістю стрептоміцину, що недостатня для повного пригнічення росту бактерій. За ступенем помутніння контрольних культур і культур, що містять різне розведення стрептоміцину, можна судити про концентрацію останнього. Будують криву, що зв'язує ступінь помутніння суспензії мікробів з раніше відомим вмістом стрептоміцину в контрольних дослідах і вираховують кількість стрептоміцину в розчинах невідомої концентрації (30, 32).

Турбідиметричний метод визначення передбачає використання фотоелектронефелометра. Він також ґрунтуються на визначенні ступеня помутніння поживного бульйону з додаванням тест-мікробів до відповідних розведень стандарту стрептоміцину і до розведень досліджуваної рідини (сироватка крові, сеча та ін.) (17, 20, 29—32, 35). Для цього вихідний розчин стандарту і досліджуваної рідини розводять дистильованою водою ступенями по 0,00001 г, до 1 мл цих розчинів додають 9 мл поживного середовища з тест-культурою *Klebsiella pneumoniae* PC 1-62. Усі пробірки підлягають інкубації протягом чотирьох годин на водяному огрівнику при 37°. При закінченні інкубації у пробірки додають по чотири краплі формальдегіду і вимірюють помутніння з допомогою фотоелектронефелометра. На основі даних, одержаних для кожної окремої концентрації стандарту, будують калібрувальний графік, що зв'язує ступінь помутніння й активність стрептоміцину, і шляхом порівняння одержаних результатів з контролем визначають активність досліджуваної рідини (в ОД).

Досить зручним і найбільш часто застосовуваним є колориметричний метод. Існують кілька варіантів цього методу.

*Мальтолний метод* ґрунтуються на тому, що стрептоміцин при нагріванні з розведенням лугом дає мальтол, який з іонами заліза III-хлориду утворює рожево-фіолетове забарвлення. Зона чутливості методу— від 0,005 г до 0,0025 г. При цьому концентрація може бути визначена з точністю до ±3%. Методика проведення визначення концентрації антибіотика полягає в тому, що до 5 мл досліджуваної рідини, що містить від 0,005 г до 0,0025 г стрептоміцину, додають 1 мл 2 н. розчину ідкого натру, вмішують пробірку на 3 хв. у киплячу воду, охолоджують протягом 3 хв. у воді, після чого до лужної суміші додають 4 мл реактиву, що складається з 1% розчину залізо-амонійного галуну в 0,75 н. розчині сірчаної кислоти, і залишають пробірку на 10 хв. до з'явлення пурпурово-червоного забарвлення. З допомогою фотоелектроколориметра з фільтром 5400 Å визначають проходження світла. Одночасно ставлять контрольний дослід з водою в тих же умовах, але без нагрівання з лугом. Будують калібрувальний графік, що зв'язує оптичну густину і концентрацію антибіотика.

*Нітропрусидний метод* ґрунтуються на реакції окислення стрептоміцину окисленим нітропрусидом натрію до продуктів пурпурового кольору з наступним визначенням концентрації з допомогою фотоелектроколориметра. Для цього 1 мл досліджуваної рідини, що містить від 0,001 г до 0,003 г стрептоміцину, наливають у пробірки і додають 1 мл реактиву \* і 3 мл дистильованої води. Досліджувану суміш залишають

\* Реактив складу: 10% розчину нітропрусиду натрію — 1 мл; 10% розчину червоної кров'яної солі — 1 мл, 10% розчину ідкого натрію — 1 мл, дистильованої води — 9 мл — має бути свіжопріготованним.

на 10 хв. при кімнатній температурі і визначають проходження світла з допомогою фотоелектроколориметра з фільтром 5400 Å. Будують калібрувальний графік відомої концентрації стрептоміцину в межах 0,0001 г/мл, 0,0015 г/мл, 0,0025 г/мл, 0,003 г/мл. Вимірювши оптичну густину досліджуваних розчинів, з допомогою калібрувального графіка визначають концентрацію стрептоміцину, для чого застосовують реакції: з реактивом Ерліха (парадиметиламінобензальдегід), Несслера (розчин Фолінга); Сакагуші ( $\alpha$ -нафтоль або 8-оксихінолін і бромід лужного металу); з 9 гідразиноакридином, діацетиленом в лужному середовищі та ін. Ці реакції йдуть з утворенням забарвлених продуктів, які визначаються колориметричним або флуорометричним методом (9—14, 16).

Одним з найчутливіших методів, що дають можливість вимірюти концентрацію антибіотика з точністю до 0,001, є флуорометричний метод, оснований на вимірюванні інтенсивності флуоресценції з гідразиноакридином на флуорографі.

Поряд з описаними методами широко застосовується спектрофотометричний метод, що ґрунтуються на вимірюванні вібраційної здатності розчинів стрептоміцину при визначені довжині хвилі. Точність методу становить  $\pm 5\%$ . Спектрофотометричне визначення стрептоміцину у видимому світлі складається з двох стадій: підготовки біорідини (сироватки крові, сечі та ін.), тобто оброблення реактивами, і визначення оптичної густини (див. табл.).

#### Результати спектрофотометричного визначення стрептоміцину

Реактиви або оброблення зразка	Довжина хвилі нм	Примітка
Кип'ятіння з ідким натром, потім окислення і відгонка малътолу. Реакція з хлоридом заліза	550	специфічна реакція на стрептозну групу
Реакція з реактивом Фолін-Ціокальто . . .	775	—
Діацетил з $\alpha$ -нафтолом в лужному середовищі . . .	525	специфічна реакція на стрептозну групу
$\alpha$ -Нафтоль або 8-оксихінолін з бромідом лужного металу (реакція Сакагуші) . . . . .		т е ж
Ацетилацетон в лужному середовищі з реактивом Ерліха (парадиметиламінобензальдегід)	540	специфічна реакція на N-метилглюкозамін

Стрептоміцин має характерний спектр вбирання в ультрафіолетовій області і тому визначити його можна спектрофотометрично безпосередньо. Важливо, щоб всі вимірювання проводилися при строго визначеній величині pH, оскільки спектр вбирання залежить від pH середовища. Спектрофотометричне визначення в УФ світлі проводиться при довжині хвилі в 322 нм з попереднім кип'ятінням випробуваної рідини з 4 н. розчином ідкого натру або при довжині хвилі в межах 245—315 нм з попереднім нагріванням з 0,5 н. розчином сірчаної кислоти (22). Спектрофотометричне визначення стрептоміцину в інфрачервоному світлі дає можливість визначити його в твердому стані, суспензіях, мазях або в неводних розчинах. Розчинником є сірковуглець або галогенопохідне вуглеводів, які самі не вибають інфрачервоних променів в даній області. Довжина хвилі — в межах 5,6—9,4 мк. Точність методу —  $\pm 1\%$  (22, 23).

Полярографічний метод визначення стрептоміцину ґрунтуються на реакції відновлення альдегідної групи молекули на ртутному краплинному електроді (34). Як середовище використовують 1,0 н. розчин ідкого натру або 3% розчин тетраметиламонійного лугу з півхвильовим потенціалом — 1450 мв. Полярографічне визначення стрептоміцину вважається достатньо точним і чутливим в тому разі, коли до-

держується підвищена температура, коливання якої в межах не більше  $\pm 0,5\%$ , точно витримується інтервалу часу між змішуванням розчину та склопозицією кривої (28).

Стрептоміцин, осаджений полярографічно активною речовиною, можна титрувати амперометрично кислотними барвниками, наприклад діазотованим пара-розаліном у поєднанні з 1-нафтол-4 сульфоновою кислотою.

Дуже надійні результати дають поляриметричні методи. Зконструйовано автоматичний реєстраційний поляриметр, з допомогою якого вивчена кінетика руйнування стрептоміцину. Величина питомого обертання стрептоміцину становить при розчиннику воді  $[\alpha]_D = 86,1$  (24, 28).

Для визначення дифузійної здатності мазевих основ часто застосовують метод діалізу через напівпрониклу мембрани. В основу цього методу покладено визначення кількості стрептоміцину, дифундованого через мембрани в розчин, з наступним визначенням його фізико-хімічними методами. Методика визначення полягає в тому, що в прилад, який являє собою хімічну склянку місткістю 250 мл, заливають 20 мл дистильованої води. Всередину склянки вміщають скляну трубку довжиною 150 мм, діаметром 32 мм, затягнуту в нижній частині целофаном, кінці якого закріплюються на трубці гумовим кільцем. Трубка удержується в склянці з допомогою пробки, через яку входиться термометр. Поверхня затягнутого кільця в трубці є поверхнею діалізу. Глибина занурення трубки в склянці повинна бути на 2—3 мм нижче рівня води (для одностороннього діалізу). Температура води підтримується сталою (37°). Через 5—7 хв. після нагрівання приладу в його вертикальну трубку вміщають на целофан 1,0—4,0 г мазі. Проби діалізату відбирають через відповідні інтервали часу, а замість них в діалізат додають рівну кількість дистильованої води з температурою 37°. Концентрацію стрептоміцину визначають колориметричним методом (15).

Останнім часом для оцінки звільнення стрептоміцину з мазей, а також для перевірки всмоктування їх через шкіру все частіше застосовується радіоізотопний метод, який має численні переваги перед методами, що застосовувалися раніше. Він ґрунтуються на підрахунку молекул стрептоміцину з міченим радіоактивним вуглецем  $C^{14}$  (26). Цей метод включає радіоавтографічне виявлення швидкості та глибини проникнення речовини в шкіру; більш просте вивчення кількісного проникнення стрептоміцину шляхом вимірювання радіоактивності в крові, сечі, внутрішніх органах, що не можна виявити іншими кількісними методами. Крім того, метод з використанням мічених атомів вважається більш точним і чутливим у порівнянні із звичайними хімічними або фізико-хімічними методами.

Нами випробовані такі методики кількісного визначення стрептоміцину: серійних розведень, чашковий метод дифузії в агар, хроматографічний, колориметричний метод з допомогою фотоелектроколориметра і метод діалізу через напівпрониклу мембрани. Між вибраними методами існує відповідна кореляція. В залежності від мети дослідження може бути використаний той або інший метод для кількісного визначення стрептоміцину.

Апробація і критичний аналіз методів визначення антибіотика в нейводних розчинах, суспензіях і мазях дає можливість підібрати найраціональніший метод дослідження.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Буяновская И. С., Антибиотики, ИЛ, 1949, 5 (12), 5.—2. Буяновская И. С., там же, 1949, I, 11.—3. Велч Г., Антибиотики, М., Медгиз, 1951, 131.—4. Гаузе Г. Ф., Лекции по антибиотикам, М., Медгиз, 1959, 137.—5. Герольд М., Антибиотики, М., «Медицина», 1966, 108.—6. Гров Д. С., Рендалл В., Руковод-

- ство по лабораторным методам исследования антибиотиков, М., Медгиз, 1958. — 7. Ермольева З. В., Стрептомицин, М., Медгиз, 1956, 8. — 8. Ермольева З. В., Антибиотики, ИЛ, 1949, I, 9. — 9. Кашкин П. Н., Антибиотики и их практическое использование, М., Медгиз, 1952, 7. — 10. Карцева В. Д., Брунс Б. П., Антибиотики, М., Медгиз, 1958, 5, 39. — 11. Савицкая Е. М., Антибиотики, ИЛ, 1949, 4 (11), 5. — 12. Савицкая Е. М., там же, 1949, 4 (11), 17. — 13. Чайковская С. М., там же, 1959, 3 (71), 3. — 14. Шемякин М. М., Хохлов А. С., Колосов М. М., Бергельсон Л. Д., Антонов В. К., Химия антибиотиков, М., Медгиз, 1961, I, 10. — 15. Шубенкин Н. Г., Автограферат на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, М., 1972. — 16. Яксон Л. М., Антибиотики, ИЛ, 1948, 5, 5.
17. Врунда V., Se spolupracovníky. Gas. lek. ces., 1949, 88, 325. — 18. Brownlee K. A. et al. J. Gen. Microbiol., 1949, 3, 347. — 19. Cooper K. E., Woodman D. J., Pathol. Bacteriol., 1945, 58, 75. — 20. Compilation of Regulations for Tests and Methods of Assay and Certification of Antibiotic Drugs V. I. Tests and Methods of Assay. Food and Drug Administration. Washington, 1947. — 21. Donovick R. et al. J. Bacteriol., 1948, 56, 125. — 22. Doery H. M., Mason E. C., Weiss D. E., Anal. chem., 1950, 22, 1038. — 23. Eisenmann W., Bricker C. E., Anal. chem., 1949, 21, 1507. — 24. Gilwood M. R., Instruments and Automation, 1954, 27, 1633. — 25. Green S. R. et al., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1948, 67, 285. — 26. Karow E. O. et al., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 3056. — 27. Knowlden N. F. et al., J. Am. pharm. Assoc. (Sci. Ed.), 1955, 44, 231. — 28. Lery G. B., Anal. Chem., 1951, 23, 1089. — 29. Flory H. W. et al., Antibiotics. V. I, p. 49. Oxford. University Press. London, 1949. — 30. Foster J. W., J. Biol. Chem., 1942, 144, 285. — 31. Foster J. W., Wilker B. I., J. Bacteriol., 1943, 46, 377. — 32. Mc Mahan J. P., J. Biol. Chem., 1944, 153, 249. — 33. Newton B. A., Nature, 1953, 172, 160. — 34. Novothny B., Cs. farmacie, 1954, 3, 85. — 35. Toepnies G., Gallant D. L., Biol. Chem., 1948, 174, 451. — 36. Heatley N. G., Biochem. J., 1944, 38, 61. — 37. Quan S. F. et al., J. Bacteriol., 1948, 55, 25. — 38. Rymer I., Wallace G. I., J. Bacteriol., 1947, 54, 521. — 39. Sarraille J. M., Parreno R. A., Rev. assoc. bioquim. argentina, 1953, 18, 231; Chem. Abstr., 1954, 48, 3442f.

## Відповіді на запитання

УДК 340.13:614.27

**Запитання.** Фармацевт працює в аптекі, розташованій в селищі міського типу. Йому та його сім'ї надано безоплатну квартиру з опаленням та освітленням. Однак не всі члени його сім'ї враховані при наданні цих пільг. Хто входить до складу сім'ї фармацевта?

**Відповідь.** Згідно з п. 8 Інструкції про порядок забезпечення безоплатними квартирами з опаленням і освітленням педагогічних, культурно-освітніх, медичних та ветеринарних працівників від 2.IV 1970 р. безоплатні квартири з опаленням та освітленням надаються провізорам, які проживають і працюють у сільській місцевості та селищах міського типу, і членам їх сімей, що проживають разом з ними, незалежно від того, що окремі члени сім'ї мають власний заробіток і правом на пільги не користуються.

Однак при наданні комунальних пільг фармацевтам, зазначених в п. 8 вищено-веденій інструкції, важливу роль відіграє правильне визначення складу сім'ї. Згідно із ст. 283 Цивільного Кодексу УРСР до складу сім'ї відносяться жінка (чоловік), їх діти, батьки. Членами сім'ї можуть бути визнані також інші родичі і непрацездатні утриманці, якщо вони проживають разом з фармацевтичним працівником, який має право на одержання пільги, і ведуть з ним спільне господарство.

В разі коли фармацевт проживає в сім'ї батьків або близьких родичів на правах члена сім'ї, безоплатна квартира з опаленням і освітленням надається тільки на цього працівника без врахування інших членів сім'ї.

**Запитання.** На посаді ручниста в аптекі два роки працює акушерка із стажем медичної роботи вісім років. Чи повинна адміністрація аптеки встановити їй посадовий оклад, як працівнику із стажем роботи за спеціальністю понад десять років?

**Відповідь.** На посаді ручниста в аптекі може працювати фельдшер, акушерка і медична сестра з середньою медичною освітою. Цим працівникам посадові оклади встановлюються в розмірах, передбачених для аптечних працівників з відповідною освітою і стажем роботи. В стаж роботи за спеціальністю особам, що прирівнені за оплатою праці до фармацевтичних працівників, зараховується час роботи на посаді медичного персоналу при наявності медичної освіти (основа: п. 24, б Інструкції про порядок нарахування заробітної плати працівникам охорони здоров'я і соціального забезпечення, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР від 9.IX 1964 р. № 496 і п. 30 Циркулярного листа Міністерства охорони здоров'я СРСР від 12.II 1965 р. № 03-14-17).

Старший юрисконсульт Головного аптечного управління  
Міністерства охорони здоров'я УРСР К. І. РУКОСУЄВА

# ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615.31:547.789

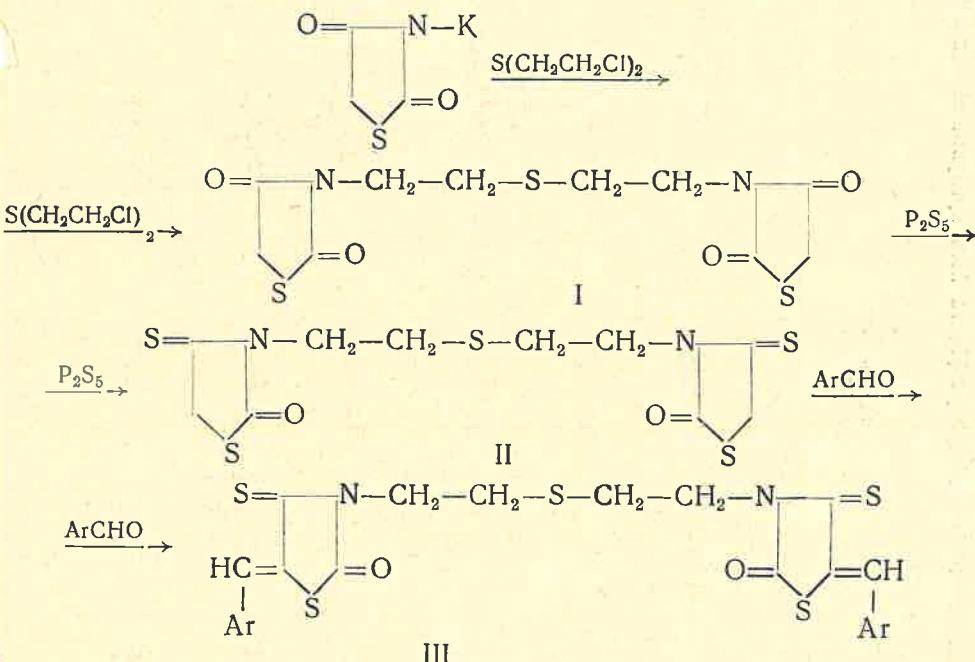
## СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ $\beta,\beta'$ -ДИ-(4-ТІОНТІАЗОЛІДОН-2-ІЛ-3)-ДІЕТИЛСУЛЬФІДУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

I. I. СОРОНОВИЧ, О. В. ВЛАДЗІМІРСЬКА

Львівський медичний інститут

Останнім часом тіофіри знайшли широке застосування в медичній практиці як сучасні антибіотики (лінкоміцин, а також природні і напівсинтетичні пеніциліни), діуретичні засоби (спіронолактон), препарати, які впливають на тканинний обмін та ін. (1, 2).

У зв'язку з актуальністю питання дальшого вивчення цієї групи сполук ми поставили собі за мету одержати тіофіри з двома залишками 4-тіонтіазолідону-2. З цією метою ми вводили калієву сіль тіазолідиндіону-2,4 в реакцію конденсації з 2,2'-дихлордіетилсульфідом в диметилформаміді та одержали  $\beta,\beta'$ -ди-(тіазолідиндіон-2,4-іл-3)-діетилсульфід (І). Одержана сполука при взаємодії з пентасульфідом фосфору утворювала  $\beta,\beta'$ -ди-(4-тіонтіазолідон-2-іл-3)-діетилсульфід (ІІ), який являв собою темно-жовті кристали, розчинні в діоксані, ацетоні, хлороформі, нерозчинні у воді, а при взаємодії з ароматичними альдегідами — діариліденпохідні (ІІІ). Проведені реакції можна представити схемою:



Синтезовані речовини наведені в таблиці.

УФ спектри вбирання синтезованих речовин розміщені в шести смугах: 256—266 нм, 272—292 нм, 322—342 нм, 344,5—359,5 нм, 376—427 нм, 499,5—512 нм. Вихідний  $\beta,\beta'$ -ди-(4-тіонтіазолідон-2-іл-3)-діетилсульфід має максимуми тільки в перших двох смугах, причому вве-

β, β'-Ди-(4-гіоктазомілон-2-ил-3)-діетилсульфід та його продукти конденсації з  
оксисолуками

Сполучка	Аг	Т. топл. в градусах	Емпірична формула	Знайдено в %		Вирахувано в %		Максимуми вибрання	
				N	S	N	S	ν <sub>CH</sub>	lgε
II		92—93	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	7,87	45,22	7,94	45,48	96,5	257 286
III	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	158—160	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	5,38	29,99	5,29	30,33	37,8	325,5 385,5
III	n-C <sub>1</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	235—237	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	4,81	26,89	4,69	26,83	83,8	264 329
III	n-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	238—240	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	4,36	23,39	4,08	23,35	58,3	265 330
III	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	186—188	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	4,76	25,74	4,57	26,16	42,4	258 327
III	n-CH <sub>3</sub> CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	217—219	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>5</sub>	4,80	27,20	4,76	27,23	51,0	266 334
III	o-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	195—197	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>5</sub>	5,16	28,33	4,99	28,59	35,7	258 333

III	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> O-o-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	234—236	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>5</sub>	4,60	25,86	4,51	25,82	48,3	263 324 353 427
III	<i>n</i> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	238—239	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	9,20	25,98	9,11	26,08	78,1	288 335 358 376
III	<i>n</i> -(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	225—226	C <sub>32</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	8,48	23,62	8,30	23,75	65,2	499,5 4,77
III	<i>n</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	226—228	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>5</sub>	9,32	25,85	9,04	25,87	88,8	276 322 400,5
III	<i>m</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	182—184	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>5</sub>	9,26	26,13	9,04	25,87	67,9	258 323 390
III	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	195—197	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	4,61	27,58	4,82	27,60	34,4	256 293 423
III	Фурил-2	200—202	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>5</sub>	5,69	31,55	5,50	31,52	66,8	272 342 359,5 417

дення ариліденових залишків приводить до виникнення третьої-п'ятої смуг. *n*-Діалкіламінобензиліденпохідні характерні ще й шостою смugoю в області  $\approx 500$  нм.

Одержані сполуки передані на біологічні дослідження.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

**Синтез  $\beta$ ,  $\beta'$ -ди-(тіазолідинон-2, 4-іл-3)-дітилсульфіду.** Розчин 0,4 мол калієвої солі тіазолідинону-2,4 і 0,2 мол 2, 2'-дихлордітилсульфіду в 400 мл ДМФА нагрівають 1,5 год. при 100° і відфільтровують виділений калію хлорид. З фільтрату відганяють ДМФА, залишок промивають послідовно метанолом, водою, знову метанолом, ефіром. Одержаній продукт перекристалізовують з пропанолу, т. топл. 99—100°. Вихід 53,9%.

Знайдено в %: N 8,97; S 29,79.  $C_{10}H_{12}N_2O_4S_3$ .  
Вираховано в %: N 8,74; S 30,03.

**Синтез  $\beta$ ,  $\beta'$ -ди-(4-тіонтіазолідон-2-іл-3)-дітилсульфіду.** Суміш 0,03 мол речовини I і 0,06 мол пентасульфіду фосфору кип'ятять на олійному огрівнику на протязі 1,5 год. в 150 мл абсолютноого діоксану при перемішуванні електричною мішалкою. Діоксановий розчин фільтрують гарячим і відганяють розчинник у вакуумі. Густу масу багаторазово розтирають з ефіром і утворений темно-жовтий порошок перекристалізовують з пропанолу.

**Конденсація  $\beta$ ,  $\beta'$ -ди-(4-тіонтіазолідон-2-іл-3)-дітилсульфіду з оксосполуками.** Суміш 0,005 мол речовини II, 0,015 мол оксосполуки і 0,015 мол безводного ацетату натрію кип'ятять від 15 хв. до 3 год. в 20 мл льодяної ацетатної кислоти. При конденсації з саліциловим альдегідом реакційну суміш розводять водою, осад, який випав, промивають метанолом, ефіром та перекристалізовують з суміші пропанол—вода (2: 1). В інших випадках продукти взаємодії відфільтровують з киплячого реакційного середовища, промивають на фільтрі водою, діоксаном, метанолом, ефіром та перекристалізовують з діоксану, ізоамілового спирту або з суміші метанолу з діоксаном або ДМФА (1: 2).

#### ВИСНОВКИ

1. При взаємодії 2, 2'-дихлордітилсульфіду з калієвою сіллю тіазолідинону-2,4 утворюється тіоетер з двома тіазолідиновими циклами в молекулі.

2. Взаємодія  $\beta$ ,  $\beta'$ -ди-(тіазолідинон-2,4-іл-3)-дітилсульфіду з пентасульфідом фосфору в абсолютному діоксані приводить до утворення  $\beta$ ,  $\beta'$ -ди-(4-тіонтіазолідон-2-іл-3)-дітилсульфіду.

3. В результаті конденсації  $\beta$ ,  $\beta'$ -ди-(4-тіонтіазолідон-2-іл-3)-дітилсульфіду з оксосполуками утворюються 5, 5'-дизаміщені похідні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Владзімірська О. В., Фармацевтичний журнал, 1974, № 3, 73; № 4, 43.—
2. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1972.

Надійшла 5.XI 1974 р.

#### SYNTHESIS AND PROPERTIES OF $\beta$ , $\beta'$ -DI-(4-THIONTHIAZOLIDONE-2-YL-3)-DIETHYLSULFIDE AND ITS DERIVATIVES

I. I. SORONOVICH, O. V. VLADZIMIRSKA  
*Lvov Medical Institute*

#### SUMMARY

Thioether with two thiazolidone cycles in the molecule was obtained by interaction of 2,2'-dichlorodiethylsulfide with the potassium salt of thiazolidindione-2,4.

The interaction of  $\beta$ ,  $\beta'$ -di-(thiazolidindione-2,4-yl-3)-diethylsulfide with phosphorus pentasulfide in absolute dioxane resulted in  $\beta$ ,  $\beta'$ -di-(4-thionthiazolidone-2-yl-3)-diethylsulfide. The latter is forming 5,5'-disubstituted derivatives with oxycompounds.

# СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ІМІДАЗОЛІЛ (БЕНЗІМІДАЗОЛІЛ)-2-МЕРКАПТОПРОПІОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ЕФІРІВ

О. К. БАГРІЙ, Г. Ф. ГАЛЕНКО, П. М. КОЧЕРГІН

Запорізький медичний інститут

Похідні імідазолу широко розповсюжені в природі і беруть участь у багатьох біохімічних процесах, що протікають у тваринних та рослинних організмах. У той же час імідазол знаходиться в основі деяких природних та синтетичних лікарських препаратів. В останні роки в медичну практику введено ряд препаратів, які є похідними *m*-тіазину (1,3-тіазину). Літературні дані свідчать про все зростаючу увагу до сполук цього класу і, зокрема, до їх 4-оксолохідних (6).

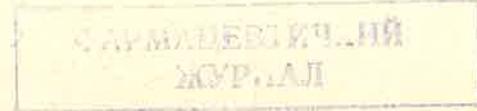
Рядом авторів (1—4, 9) дослідженні імідазоліл (бензімідазоліл)-2-меркаптоцтові кислоти. Методи синтезу, хімічні властивості та біологічна активність імідазоліл (бензімідазоліл)-2-меркаптопропіонових кислот (ІБМПК) та їх ефірів вивчені недостатньо (7, 8, 10). Синтез такого роду сполук дозволяє перейти до маловідомих імідазо (бензімідазо) (2,1-в) *m*-тіазинових систем. Одержані кислоти, їх ефіри та продукти їх перетворень містять у своїй молекулі два такі фізіологічно активні фрагменти, як імідазол і *m*-тіазин, а тому являють інтерес для біологічних випробувань.

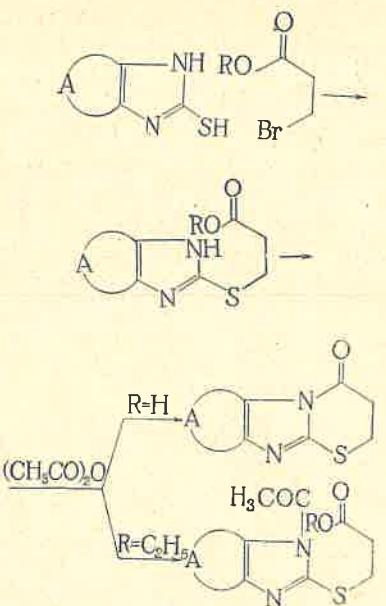
Для синтезу ІБМПК та їх ефірів були використані реакції 4,5-дифеніл-2-меркаптоімідазолу (I), 4(5)-*n*-нітрофеніл-2-меркаптоімідазолу (II) та 2-меркаптобензімідазолу (III) з  $\beta$ -брому пропіоновою кислотою (IV) та її етиловим ефіром (V). Досліджувані гетерил-2-меркаптопропіонові кислоти було одержано шляхом нагрівання сполук I—IV з еквівалентною кількістю  $\beta$ -брому пропіонової кислоти в льодяній оцтовій кислоті або ДМФА в присутності ацетату натрію. При проведенні реакції в середовищі етилового спирту реакція, як правило, не йде. І тільки інколи з низькими виходами було одержано ІБМПК, які в спиртах не утворювали ефірів, на відміну від аналогічних меркаптоцтових кислот, що легко піддавались етерифікації в подібних умовах (3).

Ефіри ІБМПК одержано двома способами: перший зводиться до реакції вихідних речовин з етиловим ефіром  $\beta$ -брому пропіонової кислоти в спиртовому середовищі, другий ґрунтуються на взаємодії синтезованих гетерил-2-меркаптопропіонових кислот з абсолютними спиртами в присутності сірчаної кислоти.

Синтезовані ІБМПК виявилися досить стійкими сполуками не тільки до нагрівання їх в розчинниках, а й до дії деяких водовід'ємних засобів. Вони не циклізуються в 2,3-дигідроімідазо (бензімідазо) (2,1-в) *m*-тіазинони-4 навіть при тривалому нагріванні з льодяною оцтовою або концентрованою сірчаною кислотами. Вивчення дії оцтового ангідриду на ІБМПК та їх ефіри показало, що оцтовий ангідрид на кислоти та їх ефіри діє по-різному. Так, при обробці ангідридом самих кислот проходить їх дегідратація з утворенням бі- та трициклічних систем, похідних 2,3-дигідроімідазо (2,1-в) *m*-тіазинону-4. При дії ж оцтового ангідриду на ефіри цих кислот проявляються його ацилуючі властивості і в результаті утворюються N-ацетильні похідні ефірів.

Будова одержаних сполук підтверджується даними елементарних аналізів та спектральними дослідженнями. В синтезованих кислотах та їх ефірах в ІЧ спектрах відсутні смуги вбирання, характерні для тіонної групи вихідних сполук I—III. Проте в області  $700$ — $670\text{ cm}^{-1}$  виявлено слабкі смуги, які можна віднести до валентних коливань сульфідної групи. Крім того, виявлено смуги вбирання при  $3200\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}$ ),





$A = 2C_6H_5$ ;  $H, n-NO_2-C_6H_4$ ; сконденсоване бензольне ядро,  $R = H, CH_3, C_2H_5$ .

2730—2650  $\text{cm}^{-1}$  (ОН карбонових кислот) та при 1740—1710  $\text{cm}^{-1}$  (CO). У продуктах циклізації кислот (X, XV) в спектрах немає смуг NH- та OH- груп, а тільки залишається смуга карбонільної групи, що свідчить про перетворення кислот в дигідроімідазо (2,1-в) *m*-тіазинони. Негативна ж реакція на карбонільну групу з відповідними реагентами пояснюється впливом атома азоту, що знаходиться поряд з карбонілом. У випадку реакції речовини II з  $\beta$ -галогенкислотами та при наступній циклізації синтезованих 4 (5)-*n*-нітрофенілімідазоліл-2 - меркаптопропіонових кислот могло бути одержано два продукти: 2, 3-дигідро-6-*n*-нітрофенілімідазо (2,1-в) *m*-тіазинон-4 або ізомерний йому 7-*n*-нітрофенілімідазо (2,1-в) *m*-тіазинон-4. Хроматографічні дослідження показали, що в результаті реакції одержано одну сполуку. Для встановлення її будови були дослідженні УФ спектри, в яких виявлено два максимуми в облас-

Імідазоліл (бензімідазоліл)-2-меркаптопропіонові кислоти і ефири

Столу-ка*	$\Lambda$	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T. toppl. в градусах	Емпірична формула	Знайдено в %				Вираховано у %				Відхи- лен- ня %
						C	H	N	S	C	H	N	S	
VI		$2C_6H_5$	H	287—289	$C_{18}H_{16}N_2O_2S$	66,9	4,9	8,6	9,9	66,6	5,0	8,6	9,9	84,5
VII	те ж	$CH_3$	H	127—128	$C_{19}H_{18}N_2O_2S$	67,8	5,6	8,3	9,6	67,4	5,4	8,3	9,5	93,6
VIII		$C_2H_5$	H	140—141	$C_{20}H_{20}N_2O_2S$	68,0	5,6	8,3	8,8	68,1	5,7	7,9	9,0	95,3
IX		$C_2H_5$	COCH <sub>3</sub>	120	$C_{22}H_{22}N_2O_3S$	67,3	5,7	7,1	8,2	67,0	5,6	7,1	8,1	96,0
X			—	199—200	$C_{18}H_{14}N_2O_3S$	70,4	4,6	9,2	10,5	70,5	4,6	9,1	10,5	70,8
XI			—	114	$C_{12}H_{11}N_3O_4S$	48,9	3,7	14,1	14,1	49,1	3,8	14,3	14,3	66,0
XII		H	H	138—139	$C_{13}H_{13}N_3O_4S$	51,0	4,4	13,8	10,4	50,8	4,4	13,7	10,4	94,6
XIII		$CH_3$	H	122—123	$C_{14}H_{15}N_3O_4S$	52,2	4,8	13,0	9,8	52,3	4,7	13,1	10,0	85,6
XIV		$C_2H_5$	H	109—110	$C_{16}H_{17}N_3O_5S$	53,0	4,8	11,2	8,7	52,9	4,7	11,5	8,8	89,1
XV		$C_2H_5$	COCH <sub>3</sub>	233—234	$C_{12}H_9N_3O_3S$	52,6	3,4	15,4	11,5	52,4	3,3	15,3	11,6	83,3
XVI	Сконденсоване бензольне ядро	$CH_3$	H	81	$C_{11}H_{12}N_2O_2S$	56,2	5,3	11,9	13,6	55,9	5,1	11,8	13,6	90,0
XVII	те ж	$C_2H_5$	H	109—110	$C_{2}H_{14}N_2O_2S$	57,3	5,7	11,3	12,9	57,6	5,6	11,2	12,8	82,0
XVIII		$C_2H_5$	COCH <sub>3</sub>	91—92	$C_{14}H_{16}N_2O_3S$	57,3	5,6	9,6	11,1	57,5	5,6	9,6	11,0	77,7

\* Кристалізовано: VI, VII, XI—XIV, XVI — з метанолу, VIII—X—XVII, XVIII — з етанолу, XV — з метанолу, VIII—X—XVII, XVIII — з оптової кислоти.

ті 270—276 нм, що збігаються з УФ спектрами описаного 5-*n*-нітрофенілімідазо (2,1-в) тіазолідону-3 (4). Це дає можливість твердити, що в сполучі XV *n*-нітрофенільна група знаходиться в б положенні. Цікаво відмітити, що при дослідженні УФ спектрів 2,3-дигідроімідазо (бензімідазо) (2,1-в) *m*-тіазинонів в розчинах лугів були виявлені максимуми, характерні для вихідних гетерил-2-меркаптопропіонових кислот. Це свідчить, що в присутності лугів відбувається розрив *m*-тіазинового циклу.

**Імідазоліл-2-меркаптопропіонові кислоти (VI, XI).** Суспензію 0,02 мол вихідної речовини (I, II) та 0,02 мол речовини IV в 40 мл льодяної оцтової кислоти (у випадку речовини XI в 40 мл ДМФА) кип'ятять протягом 30 хв. Розчин виливають у воду, охолоджують, осад який при цьому утворився, відфільтровують, промивають водою і сушать.

**Метилові ефіри імідазоліл (бензімідазоліл)-2-меркаптопропіонових кислот (VII, XII, XVI).** Суміш 0,02 мол імідазоліл-2-меркаптопропіонової кислоти (VI, XI) або 0,02 мол бензімідазоліл-2-меркаптопропіонової кислоти, синтезованої за описаним в літературі методом (10), 8 мл абсолютноого метанолу та 4 мл концентрованої сірчаної кислоти нагрівають протягом 6 годин. Розчин виливають у воду, нейтралізують гідрокарбонатом натрію й охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою.

**Етилові ефіри імідазоліл (бензімідазоліл)-2-меркаптопропіонових кислот (VIII, XIII, XVII).** а) Суспензію 0,02 мол речовини I (II, III), 0,03 мол речовини V, синтезованої за описаним в літературі методом (5), та 4,0 г ацетату натрію в 100 мл етанолу кип'ятять протягом години. Розчин виливають у воду, охолоджують, осад відфільтровують і промивають водою. Вихід 82—95%.

б) Суміш 0,01 мол речовини VI (XI), 5 мл абсолютноого етанолу та 2 мл концентрованої сірчаної кислоти нагрівають і обробляють, як описано для речовини VII (XII). Вихід 74—81%. Проба змішання цих речовин з відповідними ефірами, одержаними за вищеведеним методом, не дає депресії температури топлення.

**N-ацетильні похідні етилових ефірів імідазоліл (бензімідазоліл)-2-меркаптопропіонових кислот (IX, XIV, XVIII).** Суспензію 0,01 мол речовини VIII (XIII, XVII) в 20 мл оцтового ангідриду кип'ятять протягом 1,5 години. Розчин виливають у воду, осад відфільтровують і промивають водою.

**4Н-2,3-дигідро-6,7-дифенілімідазо (2,1-в) *m*-тіазинон-4 (X).** В нагріті до кипіння 25 мл оцтового ангідриду вносять 0,01 мол речовини VI і продовжують нагрівати ще 30 хв. Після охолодження випадає осад, який відфільтровують і промивають холодним спиртом.

**4Н-2,3-дигідро-6-*n*-нітрофенілімідазо (2,1-в) *m*-тіазинон-4 (XV).** Одержано аналогічно речовині X з 0,01 мол речовини XI.

## ВИСНОВКИ

1. Синтезовано неописані в літературі імідазоліл (бензімідазоліл)-2-меркаптопропіонові кислоти, їх метилові та этилові ефіри.

2. Встановлено, що при нагріванні синтезованих кислот з оцтовим ангідридом вони перетворюються в 4Н-2,3-дигідроімідазо (бензімідазо) (2,1-в) *m*-тіазинони-4, а ефіри цих кислот в подібних умовах дають N-ацетильні похідні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кочергин П. М., ЖОХ, 1961, 31, вып. 10, 184.—2. Кочергин П. М., там же, 1961, 31, вып. 10, 3257.—3. Кочергин П. М., там же, 1961, 31, вып. 10, 3262.—4. Кочергин П. М., там же, 1961, 31, вып. 10, 3267.—5. Сборник органических препаратов, М., ИЛ, 1949, 1, 543.—6. Туркевич Н. М., Владимира Е. В.

- Венгринович Л. М., ХГС, 1969, 504—7. Чижевская И. И., Гапанович Л. И., Позняк Л. В., ЖХХ, 1963, 33, вып. 3, 946.  
 8. Chaudhary H. S., Panda C. S., Pujari H. K., Ind. J. Chem., 1970, 8, N 1, 10—9. Duffin C. F., Kendall J. D., J. Chem. Soc., 1956, 361.—10. Misra A. Z., J. Org. Chem., 1958, 23, N 6, 897.

Надійшла 9.VII 1974 р.

**SYNTHESIS AND SOME CONVERSIONS OF IMIDAZOLYL  
(BENZIMIZOYL)-2-MERCAPTOPROPIONIC ACIDS AND THEIR ETHERS**

A. K. BAGRIY, G. F. GALENKO and P. M. KOCHERGIN  
Zaporozhye Medical Institute

**SUMMARY**

As a result of the reaction of 4,5-diphenyl-2-mercaptopimidazol, 4(5)-*p*-nitrophenyl-2-mercaptopimidazol and 2-mercaptopbenzimidazol with  $\beta$ -bromopropionic acids and their ethers the authors synthesized not yet described in the literature imidazolyl (benzimidazolyl)-2-mercaptopropionic acids and their methyl and ethyl ethers.

During interaction of the obtained acids with acetic anhydride they are converted into imidazo (benzimidazo) [2, 1-*b*] m-thiazinones-5(6) and the ethers of these acids lead in similar conditions to formation of N-acetyl derivatives.

УДК 546.185

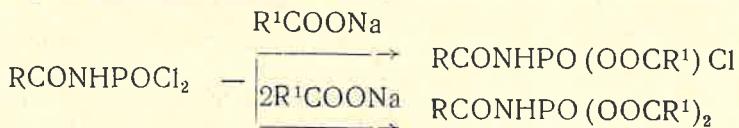
**АЦИЛОКСИПОХІДНІ ДИХЛОРАНГІДРИДІВ  
ГАЛОЇДАЦИЛАМІДОФОСФОРНИХ КИСЛОТ**

*В. П. РУДАВСЬКИЙ, Д. М. ЗАГНИБІДА, Л. Н. СІДЛОВА*  
*Київське медичне училище № 1*

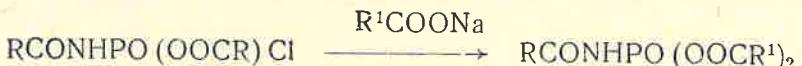
Галоїдкарбонові кислоти та їх похідні мають високу фізіологічну активність і знаходять широке застосування в народному господарстві як біологічно активні речовини (7). Раніше було показано, що фосфорильовані похідні галоїдкарбонових кислот також мають високу фізіологічну активність (9).

З метою синтезу нових фізіологічно активних речовин нами були одержані деякі ацилоксипохідні дихлорангідридів галоїдациламідофосфорних кислот.

При дії льодяної оцтової кислоти на трихлорфосфазогалоїдкарбонати утворюються дихлорангідриди галоїдациламідофосфорних кислот (5, 6). Вони легко реагують з натрієвими солями органічних кислот і в залежності від співвідношення реагуючих речовин утворюють монохлорангідриди моноацилокси- і діацилоксифосфонілгалоїдациламіди



Діацилоксифосфонілгалоїдациламіди з добрими виходами можна також одержувати при взаємодії монохлорангідридів моноацилоксифосфонілгалоїдациламідів з солями органічних кислот



Одержані сполуки являють собою кристалічні речовини, які легко розчиняються в ацетоні, метанолі, бензолі, діоксані, важко розчиняються в ефірі і петролейному ефірі.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА**

Одержання монохлорангідридів моноацилоксифосфонілгалоїдациламідів (табл. 1).

До розчину 0,03 г-мол. натрієвої солі органічної кислоти в 30 мл безводного ацетону при старанному перемішуванні й охолодженні

Таблиця 1  
Монохлорангідири моноацилфосфонілгалоїдациламіди  
 $\text{RCOHNPO(OOCR')Cl}$

R	R'	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Зовнішній вигляд, з чого кристалізується	Емпірична формула	Знайдено екв.	Вираховано екв
$\text{CCl}_3$	$\text{CH}_3$	79	118—120	пластини, ацетон	$\text{C}_4\text{H}_4\text{Cl}_4\text{NO}_4\text{P}$	2,04, 2,10	2,00
$\text{CCl}_3$	$2,3,6 \text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2$	72	114—116	теж	$\text{C}_8\text{H}_3\text{Cl}_7\text{NO}_4\text{P}$	1,95 1,99	2,00
$n\text{-ClC}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_3$	78	80—81	призми, ацетон	$\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{P}$	2,05, 2,10	2,00
$n\text{-BrC}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_3$	77	95—96	теж	$\text{C}_9\text{H}_8\text{ClBrNO}_4\text{P}$	1,96, 2,01	2,00
$n\text{-BrC}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_3\text{CCl}_2$	71	102—103	пластини, ацетон	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{BrNO}_4\text{P}$	1,99, 2,10	2,00

льодяною водою поступово додають розчин 0,03 г-мол. дихлорангідриду галоїдациламідофосфорних кислот. Реагуючу суміш кип'ятять 6—8 годин на водяному огрівнику з оберненим холодильником і залишають стояти на 6 год. при 20°. Утворений осад хлориду натрію відсмоктують. Розчинник відганяють під вакуумом. У залишку — монохлорангідрид моноацилоксифосфонілгалоїдациламід у вигляді густої кристалічної маси, яку відсмоктують, промивають ефіром ( $2 \times 10 \text{ мл}$ ), сушать і кристалізують.

#### Одержання діацилоксифосфонілгалоїдациламідів (табл. 2).

Способ А. До розчину 0,06 г-мол. натрієвої солі органічної кислоти в 30 мл безводного ацетону при старанному перемішуванні і охолодженні льодяною водою поступово додають розчин 0,03 г-мол. дихлорангідриду галоїдациламідофосфорних кислот. Реакційну суміш кип'ятять 6—8 год. на водяному огрівнику з оберненим холодильником і залишають стояти на 6 год. при 20°. Утворений осад хлориду натрію відсмоктують. Розчинник відганяють під вакуумом. У залишку — речовина у вигляді густої кристалічної маси, яку відсмоктують, промивають водою ( $2 \cdot 10 \text{ мл}$ ), сушать і кристалізують.

Таблиця 2  
Діацилоксифосфонілгалоїдациламіди  $\text{RCOHNPO(OOCR')}_2$

R	R'	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Зовнішній вигляд, з чого кристалізується	Емпірична формула	Знайдено в %	Вираховано в %
$\text{CCl}_3$	$2,3,6 \text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2$	82	92—94	призми, петролейний ефір	$\text{C}_{16}\text{H}_5\text{Cl}_9\text{NO}_6\text{P}$	Cl 48,34	Cl 48,57
$n\text{-ClC}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_3$	78	134—136	пластини, етанол	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{NO}_6\text{P}$	N 4,35	N 4,53
$n\text{-ClC}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_3\text{CH}_2$	68	104—105	призми, етанол	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_5\text{NO}_6\text{P}$	N 3,00 2,94	N 2,83
$n\text{-BrC}_6\text{H}_4$	$2,3,6 \text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2$	79	123—125	пластини, петролейний ефір	$\text{C}_{21}\text{H}_9\text{Cl}_6\text{BrNO}_6\text{P}$	Cl 30,80	Cl 30,62
$n\text{-BrC}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_3\text{CH}_2$	62	79—81	призми, етанол	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{BrNO}_6\text{P}$	N 2,71	N 2,64

Способ Б. До розчину 0,02 г-мол. натрієвої солі органічної кислоти у 20 мл ацетону при постійному перемішуванні поступово додають розчин 0,01 г-мол. монохлорангідриду моноацилоксифосфонілгалоїд-

ациламіду в 20 мл ацетону. Реакційну суміш кип'ятять 6—8 годин і залишають стояти на 6 годин при 20°. Утворений осад хлориду натрію відсмоктують. Ацетон відганяють під вакуумом. У залишку — речовина у вигляді щільної маси, яку відсмоктують, промивають водою, сушать, кристалізують і визначають точку топлення. Виходи: 60—65%. Ідентифікація пробою змішування.

## ВИСНОВКИ

1. При взаємодії дихлорангідридів галоїдациламідофосфорних кислот з натрієвими солями органічних кислот в залежності від співвідношення реагуючих речовин утворюються монохлорангідриди моноацилокси- і діацилоксифосфонілгалоїдациламіди.

2. Діацилоксифосфонілгалоїдациламіди з добрими виходами також одержують при взаємодії монохлорангідридів моноацилоксифосфонілгалоїдациламідів з солями органічних кислот.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Билич Б. Е., Дяченко С. С., Ковалев А. А., Физиологические активные вещества, 1969, № 2, 40. — 2. Билич Б. Е., Дяченко С. С., Рудавский В. П., Деркач Г. И., там же, 1969, № 2, 43.—3. Билич Б. Е., Рудавский В. П., Боднарчук Н. Д., Маловик В. В., там же, 1971, № 3, 34. — 4. Деркач Г. И., Рудавский В. П., Сб.: Проблемы органического синтеза, 1965, 268. — 5. Кирсанов А. В., Макитра Р. Г., ЖОХ, 1956, 26, 907. — 6. Кирсанов А. В., Деркач Г. И., там же, 1956, 26, 2009. — 7. Мельников Н. Н., Баскаков Ю. А., Химия гербицидов и регуляторов роста растений, М., Госхимиздат, 1962. — 8. Падченко И. К., Рудавский В. П., Физиологически активные вещества, 1969, № 2, 52. — 9. Шомова Е. А., Рудавский В. П., Деркач Г. И., там же, 1966, 89.

Найдішла 2.VIII 1974 р.

## ACYLOXYDERIVATIVES OF DICHLORANHYDRIDES OF HALOIDACYLAMIDOPHOSPHORIC ACIDS

V. P. RUDAVSKY, D. M. ZAGNYBIDA and L. N. SEDLOVA  
Kiev Medical School N1

## SUMMARY

Monoacyloxy- and diacyloxyphosphonylhaloidacylamides are obtained during interaction of dichloranhydrides with sodium salts of organic acids depending on the ratio reacting substances.

Diacyloxyphosphonylhaloidacylamides may be also obtained during the interaction of monochloranhydrides of monoacyloxyphosphonylhaloidacylamides with salts of organic acids.

UDК 615.322:615.24:615.28

## ХІМІЯ АЛКАЛОЇДУ БЕРБЕРИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

Л. І. ПЕТЛИЧНА  
Львівський медичний інститут

Затверджений недавно Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР як лікарський засіб берберин займає особливе місце серед інших алкалоїдів і являє певний інтерес у зв'язку з тим, що він є одним з найпоширеніших алкалоїдів у рослинному світі. Так, у великих кількостях (1—3%) берберин міститься в різних видах барбарису (звичайний, сизий, чудовий, амурський тощо), в різних видах мегонії, у бархатному дереві амурському та ін., в менших — в роді анонових, меніспермових, рутових та в різних видах макових.

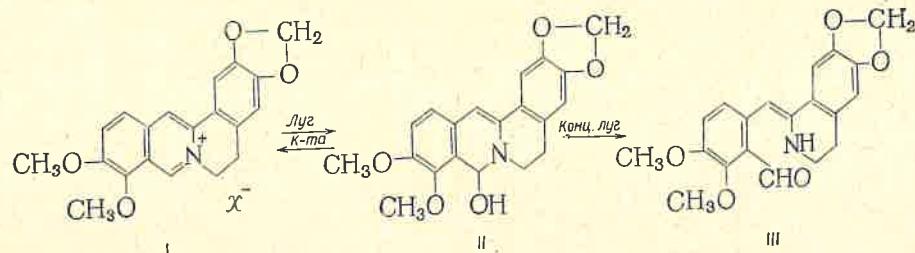
Як лікарський засіб берберин застосовується у вигляді сульфату при хронічному гепатиті, холециститі та жовчнокам'яній хворобі. Є та-

кож дані, що похідні берберину мають значну антимікробну та проти-пухлинну дії.

Берберин був вперше виділений у 1826 р. з коріння зантоксилону Клава-Геркуліс, а пізніше з коріння барбарису звичайного. З того часу він досліджувався багатьма дослідниками.

У хімічному відношенні цей алкалоїд вміщує циклічну систему, яку можна розглядати як похідну ізохіноліну, і являє собою типову четвертинну сполуку, чим і пояснюється його поведінка та реакції.

За даними багатьох авторів (16—21, 24, 26, 28—30) берберин існує в кількох формах. Так, в кислому середовищі він має вигляд солі четвертичної амонієвої основи (I). В лужному середовищі, а саме при додаванні гідроокису барію, до нього приєднується гідроксильний іон і утворюється неіонна сполука вільної берберин-основи або псевдооснови, яка є аміноспиртом (II).



При дії кислот реакція йде зворотно і знову відновлюється речовина I. Якщо до коричнево-червоного розчину аміноспирту (II) додати концентрований розчин лугу, то виникає третя ясно-жовта модифікація берберину, яка має слаболужну реакцію. У воді вона майже нерозчинна і може бути виділена шляхом екстракції ефіром або бензолом. Ця нова сполука є альдегідною формою берберину III, яку Гадамер назвав берберинаlem (16). Між карбінольною та альдегідною формами існує таутомерна рівновага, яка легко зсувається під дією відповідного реагента. Так, при нагріванні з водою бербериналь знову переходить у берберинол і далі в гідроокис берберину. Таким чином, рівновага існує між трьома формами берберину.

Існування рухливої рівноваги між неіонною (II) та іонною (I) формами підтверджується також результатами вимірювання електропровідності (22, 23) та спектрами вбирання цих сполук і їх похідних в ультрафіолеті (11, 12, 14, 32—35).

За даними Тінклера (34) і Скіннера (33) вбирання солей берберину при додаванні лугу не приводить до змін, тобто берберину гідроокис і солі берберину мають одну будову. Надлишок лугу перетворює гідроокис у карбінольну форму, і тоді спектр берберину змінюється і стає подібним до метилдигідроберберину (15).

Скіннер (33), вивчаючи у 1950 р. спектри вбирання берберину хлориду у воді та спирті при додаванні лугу в різних концентраціях, також показав, що берберину хлорид та берберинол відрізняються своїми спектрами. При додаванні сильно концентрованих розчинів лугу випадає рожевий осад, який швидко змінює забарвлення на оранжеве. Він являє собою розчинну в ефірі Гадамерівську форму берберину, яка диспропорціонує в дигідроберберин та оксиберберин і має спектр вбирання, ідентичний берберинолу.

За даними Холодкова і співавторів (7) берберину хлорид має чотири максимуми вбирання в ультрафіолеті — при 228 ( $\lg \epsilon 4,48$ ), 266 ( $\lg \epsilon 4,48$ ), 346 ( $\lg \epsilon 4,44$ ), 492 нм ( $\lg \epsilon 3,90$ ).

Ціанід берберину в хлороформі виявляє спектр, згідно з яким він існує в вигляді ціандигідроберберину; у воді або в спирті ціанід ви-

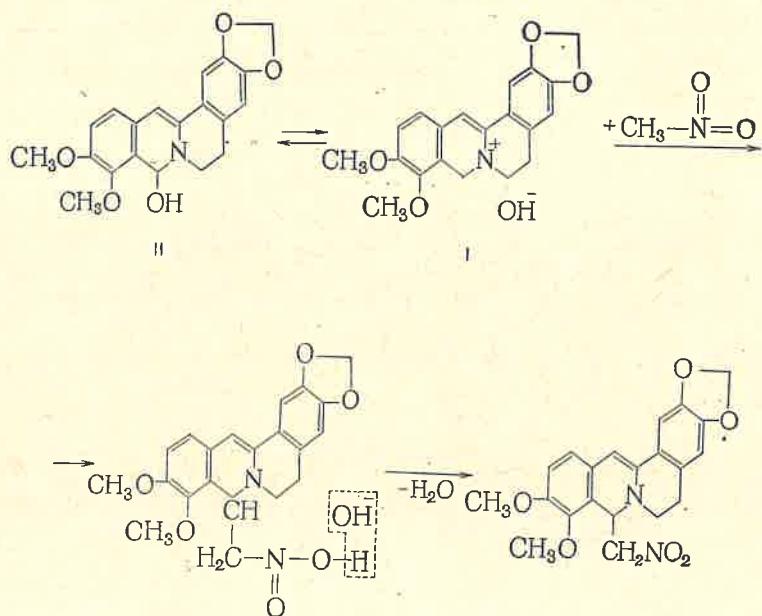
рає так, як і солі берберину. Отже, аналогічні форми існують і в псевдоціаніді берберину. Надлишок ціаніду калію змінює спектр вбирання, як лужний розчин в метилдигідроберберині.

Якщо припустити, що спектр вбирання сполуки III повинен відрізнятися від спектрів вбирання сполук II і I, то наведені дані вказують на те, що альдегідамінна форма III відсутня, а єдиними хромофорними сполуками, присутніми в розчинах берберину, є амонійна форма I та аміноспирт II.

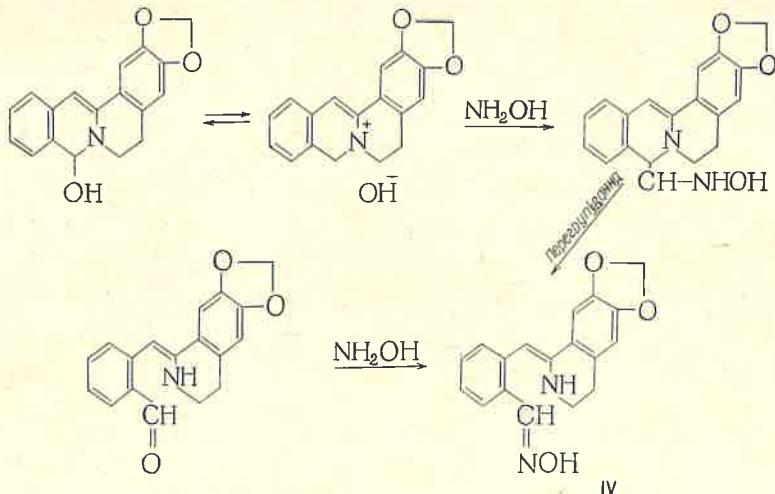
Таким чином, всі зміни в електропровідності розчинів у різних умовах, а також у спектрах вбирання можна повністю пояснити на основі існування рухливої рівноваги між неіонною формою та четвертинною амонійною іонною формою.

Беручи до уваги, що між цими формами берберину існує рухлива таутомерна рівновага, деякі його реакції легше уявити, виходячи з альдегідамінної структури, інші, навпаки, виходячи з структури аміноспирту. Так, берберин вступає в реакції конденсації як аміноспирт (28) з фталімідом, зі спиртами, ацетофеноном, метиліндолом, циклогексаноном, динітротолуолом, тринітротолуолом, ацетоном, малоновим ефіром, ацетоацетатним ефіром, нітрометаном тощо. Оскільки існує обернена рівновага, що підтверджено експериментально, то досить імовірно, що в цих та інших аналогічних реакціях спочатку проходить перетворення аміноспиртової форми II в аміногідроксидну I і далі вже йде просте приєднання. Робінсон (28) стверджує, навіть, що реакційна здатність карбонільної форми зв'язана з легким переходом в амонійгідроксисну, і далі в процесі конденсації беруть участь уже не більш іонізовані зв'язки, а утворені іони.

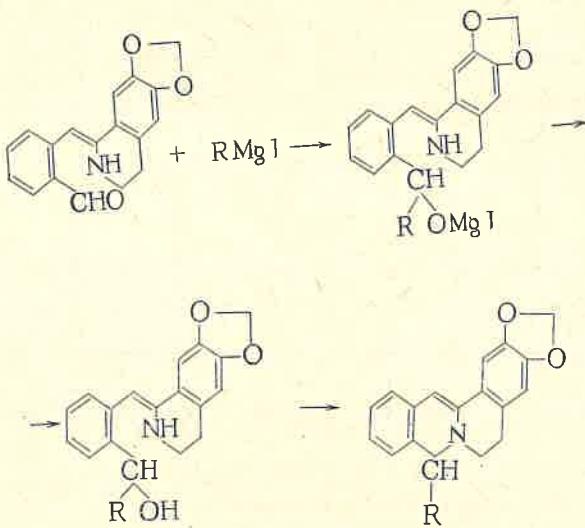
Реакції проходять за схемою



В інших реакціях берберин реагує як аміноальдегід — бербериналь. Так, він реагує з гідроксиміном, утворюючи оксим, з *n*-диметиламіном (20), тощо. Друге можливе пояснення таке, що згадані реагенти реагують з аміноспиртовою формою, утворюючи похідні з відкритим ланцюгом. Прикладом є утворення оксиму, який має структуру IV



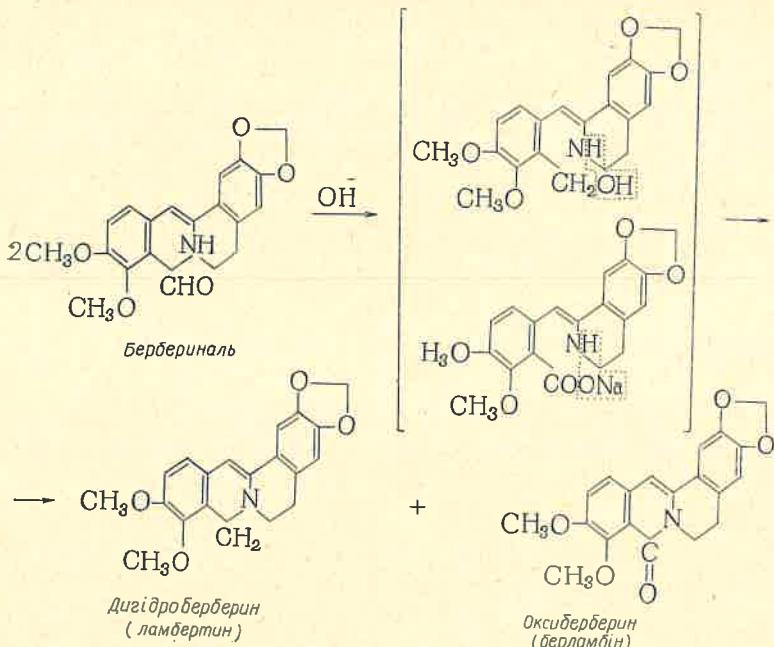
За даними Фреїнда і Бека (15) берберин реагує з реагентами Гриньєра у вигляді бербериналю за схемою



Цим способом було одержано бензил-, метил-, феніл- та інші похідні берберину.

Таким чином, до цього часу ми не маємо даних, які б дали можливість зробити переконливий вибір між обома структурами: псевдоосновою — аміноспиртом та аміноальдегідом. У розчині псевдооснова може існувати як рівноважна суміш обох форм. У зв'язку з цим слід відмітити, що псевдооснови дають кольорові реакції, характерні для сполук з альдегідною групою.

У концентрованих розчинах лугу псевдооснова підлягає диспропорціюванню з утворенням відповідно дигідроберберину та оксиберберину. Розер (29) вважав, що подібне перетворення аналогічно реакції Канніццаро для ароматичних альдегідів проходить з алкалоїдами в аміноальдегідній формі. При цьому утворюються продукти реакції — спирт і кислота з двох молей алкалоїду, з якими далі проходить замикання циклу й утворення дигідроберберину та оксиберберину за схемою

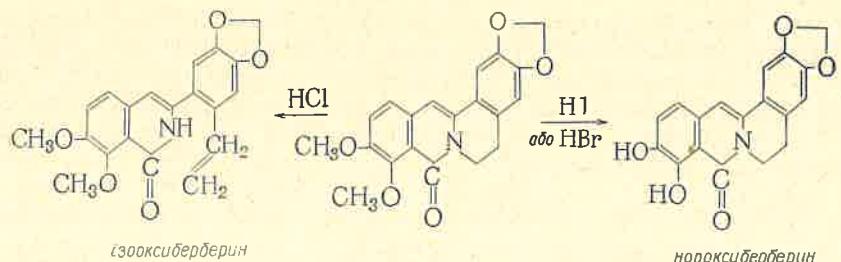


Дигідроберберин з трьома молекулами води дає гідрохлорид, а оксибера́берин — кольорову характерну реакцію з 50% розчином сірчаної кислоти та концентрованою азотною кислотою. Крім того, в ксило-лі він флуоресціє синім кольором.

Дигідроберберин і оксибера́берин зустрічаються в природі. Зокрема, дигідроберберин, який носить назву «ламбертин», знайдений в барбарисі Ламберті, а оксибера́берин, названий «берламбін», — в барбарисі амуренсис, ламберті тощо.

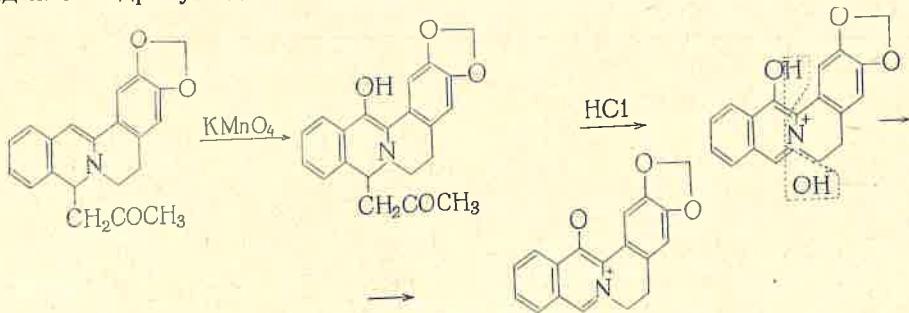
Чистий дигідроберберин можна одержати з берберину при відновленні літій-алюміній-гідридом (31) або цинковим пилом в ацетатній кислоті (14). При відновленні літій-бор-гідридом реакція йде з утворенням тетрагідроберберину, тобто '*l*, d-канадину (10). При відновленні як дигідроберберину, так і оксибера́берину одержують '*l*, d-канадин (8, 10, 25). За даними Шмідта (31) канадин при обробці йодом в спиртовому розчині переходить у берберин.

При нагріванні оксибера́берину з розведеною соляною кислотою у гідрованому піridиновому кільці проходить розрив і одержується ізооксибера́берин (9), а при довшому кип'ятінні з концентрованою йодидною або бромідною кислотами утворюється нороксибера́берин (13) за схемою



При окисленні перманганатом калію берберин утворює суму численних продуктів, при окисленні берберин-ацетону перманганатом калію (27) одного кисню вистачає, щоб утворилося нове похідне, а саме

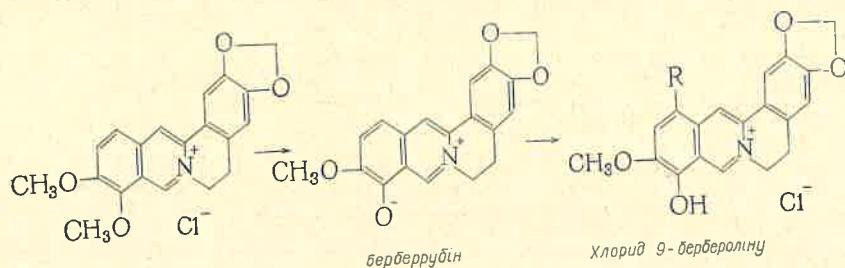
неоксиберберинацетон. При гідролізі продукти окислення мінеральними кислотами відщеплюється ацетон і утворюється четвертинна сіль, від якої відразу відділяються вода і неоксиберберин за схемою



Берберин утворює подвійні сполуки з солями важких металів (2) таких, як вісмут, ртуть, свинець, кобальт, срібло тощо, типу  $(\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{INO}_4)_2 \cdot \text{MeI}_n$ .

Амонійна форма берберину проявляє сильні основні властивості і тому легко утворює солі з органічними кислотами — нікотиновою, аскорбіновою, барбітуровою та ін. (3).

У 1967 р. Садиковим і співавторами (4) з хлориду берберину було одержано берберубін. При нагріванні до температури  $190^\circ$  в атмосфері двоокису вуглецю і далі при взаємодії з  $\text{POCl}_3$  бромом або натрію нітритом було одержано хлорид 9-хлор-бербероліну та відповідно 12-ні-троберберолін і бромід 12-бром-берберолін (5) за схемою



$\text{R} = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$

При реакції конденсації берберубіну з хлорацетатною кислотою або з її метиловим ефіром утворювалися хлориди заміщених 9-берберолілу-*o*-ацетатної кислоти. З ацетонілберберину та гідразиду нікотинової кислоти був одержаний відповідний гідразон. Вивчення фармакологічної дії цих препаратів показало, що хлорид 9-бербероліну є високоекспективним засобом при лікуванні захворювань печінки та жовчного міхура. Він менш токсичний і має значно більш виражену активність, ніж сам берберин, і тому дозволений Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я УРСР для клінічних випробувань.

Крім того, хлорид 9-бербероліну та хлорид метилового ефіру 9-берберолілу-*o*-ацетатної кислоти мають  $\text{LD}_{50}$  200 мг/кг та виявляють протиухлину дію, причому 9-берберолілу-*o*-ацетатна кислота гальмує розвиток раку Ерліха (процент гальмування 100), саркоми 180 (процент гальмування 54) та слабо впливає на ріст саркоми 45 (процент гальмування 16). Проценти гальмування для хлориду 9-бербероліну відповідно становлять 45, 55, 52%.

Слід також відмітити, що японські вчені Ватанабе та ін. (1,36) одержали молекулярні сполуки при конденсації хлориду берберину з сульфамідними препаратами. Було видано патент на молекулярну спо-

луку з *n*-амінобензолсульфамідом, яка має бактерицидну дію, сильнішу, ніж сам берберин та *n*-амінобензолсульфамід.

Досліди, проведені М. М. Туркевичем і співавторами (6), показали, що берберин, як і інші алкалоїди ізохінолінового ряду, можуть вступати в реакцію взаємодії з тіофосфамідом, утворюючи сполуки, які виявляють сильну противухлину дію при відносно низькій токсичності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ватанабе, Японск, пат. № 7844, 24. 06.60; РЖ Хим., 1962, 7Л 351. — 2. Давидянц С. Б., Садыков Ю. Д., Дехтярев В. А., Докл. АН Тадж. ССР, 1966, 9, № 6, 20.—3. Садыков Ю. Д., Автореф. канд. дисс., Душамбе, 1971. — 4. Садыков Ю. Д., Давидянц С. Б., Порошин К. Т., Григина И. Н., Докл. АН Тадж. ССР, 1967, 10, № 4, 29. — 5. Садыков Ю. Д., Дехтярев В. А., Порошин К. Т., Григина И. Н., Докл. АН Тадж. ССР, 1968, 11, № 8, 17. — 6. Туркевич Н. М., Олиевская М. С., Пашкевич Ю. М., Потопальский А. И., Новицкий В. М., Авт. свид. СССР, № 368254, 16.06.1969, Бюлл., 1973, 9.—7. Холодков С. Г., Лутфуллин К. Л., Исмаилов З. Ф., Докл. АН Узб. ССР, 1965, 4, 39.
8. Awe G., Wichmann, Bueghor, B., 1957, 90, 1997.—9. Bland N., Perkin H. Jun, Robinson R., J. Chem. Soc., 1912, 101, 262.—10. Bose R., J. Ind. Chem. Soc., 1955, 32, 450.—11. Dobbie J. J., Lander A., Tinkler C. K., J. Chem. Soc., 1903, 83, 598.—12. Dobbie J. J., Tinkler C. K., ibid., 1904, 85, 1005.—13. Faltis F., Mon. F. Chem., 1910, 31, 557—81.—14. Faist K., Awe W., Egzgrot H., Arch. der Pharm., 1934, 272, 817.—15. Freund M., Beck H., Ber., 1904, 37, 4677.—16. Cadamer J., Chem.-Ztg., 1902, 26, 291.—17. Gadamer J., ibid., 1902, 26, 385.—18. Gadamer J., Arch. der Pharm., 1902, 239, 648.—19. Gadamer J., ibid., 1905, 243, 12.—20. Gadamer J., ibid., 1905, 243, 31.—21. Gadamer J., ibid., 1908, 246, 89.—22. Hantzsch A., Kalb M., Ber., 1899, 32, 3109.—23. Hantzsch A., Kalb M., ibid., 1900, 33, 2201.—24. Kaufmann A., Strabin P., ibid., 1911, 44, 680.—25. Mirza, Soc., 1957, 4400.—26. Perkin W. H. Jun, J. Chem. Soc. Lond., 1918, 113, 492.—27. Руман F. L., J. Chem. Soc., 1911, 99, 1690.—28. Robinson G. M., Robinson R., ibid., 1917, III, 958.—29. Rosser, Ann., 1888, 249, 168.—30. Rosser, ibid., 1911, 272, 221.—31. Schmid, Karrer, Helv., 1949, 32, 960.—32. Sebe E., Abe S., Murase N., Shibata J., J. Chim. Soc., 1967, 14, 94, 135.—33. Skinner B., ibid., 1950, 823.—34. Tinkler C. K., ibid., 1911, 99, 1340.—35. Tinkler C. K., ibid., 1912, 101, 1245.—36. Watanabe H., Masahiko S., Gakugaku Zazshi, 1960, 80, 119; C. A. 1960, 121701.

Надійшла 15.II 1974 р.

## CHEMISTRY OF ALKALOID BERBERINE AND ITS DERIVATIVES

L. I. PETLICHNAYA  
Lvov Medical Institute

### SUMMARY

The article reviews the literature on alkaloid berberine its tautomeric forms, chemical reactions and the conversion of berberine in some of its derivatives.

УДК 615.281.071.535.243

## УФ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД АНАЛІЗУ НАЛІДИКСОВОЇ КИСЛОТИ

B. Г. ЗУБЕНКО, І. А. ЩЕРБА  
Львівський медичний інститут

У зв'язку з постійно зростаючою небезпекою пониження чутливості бактерій не лише до антибіотиків, але і до сульфаніламідів увагу дослідників привертають нові хімічні групи речовин, які виявляють бактеріостатичну активність. У результаті таких пошуків у 1962 р. був синтезований (9) і в 1964 р. введений в лікувальну практику (7) новий антибактеріальний препарат — налідиксова кислота. В хімічному відношенні препарат являє собою 1-етил-7-метил-4-он-1,8-нафтиридин-3-карбонову кислоту.

Дослідами *in vitro* та *in vivo* на тваринах було встановлено, що ця речовина виявляє найбільш широкий спектр дії на грамнегативні мікроби з усіх відомих до цього часу лікарських препаратів (7). Особливо високу активність виявляє препарат проти кишкової палички та протея. Крім того, він широко застосовується при інфекціях сечових шляхів (цистити, піеліти), а також для профілактики інфекцій при операціях на нирках (2). В літературі є дані про те, що в механізмі дії препарату важливу роль відіграє пригнічення ним синтезу ДНК в мікробній клітині (6).

В СРСР препарат імпортуються з Угорщини під назвою «Невіграмон» та з Югославії під назвою «Неграм» (2).

У 1966 р. К. Демідова з співавторами (1) в лабораторії Новокузнецького науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту відтворили синтез цього препарату та запропонували деякі зміни умов синтезу, які сприяють підвищенню виходу речовини.

Для ідентифікації налідикової кислоти було запропоновано реакцію препарату з розчином заліза III-хлориду, в результаті якої виникає сине забарвлення розчину комплексної сполуки  $\text{Fe}^{3+}$  з препаратом. З цією ж метою запропоновано також вимірювання максимумів вирання розчину препарату в розчині гідроокису натрію. Це вирання характеризується двома максимумами при 258 та 332 нм і двома мінімумами при 235 та 276 нм (11).

Для кількісного визначення налідикової кислоти одні автори (11) пропонують метод нейтралізації препарату метилатом натрію в середовищі ДМФА, інші (8) — в суміші ДМФА і метанолу. В літературі (10) описано також визначення налідикової кислоти спектрофотометричним методом, який базується на вимірюванні оптичної густини розчину барвного комплексу препарату з заліза III-хлоридом.

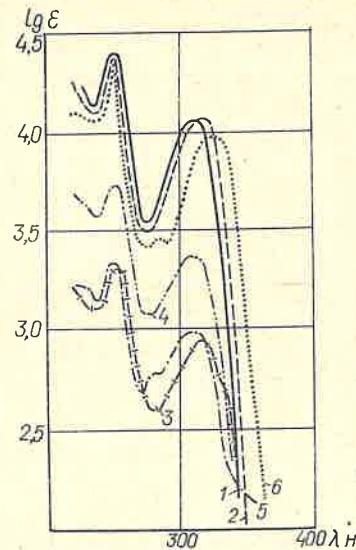
У цій роботі ми поставили собі за мету вивчити характер і природу УФ спектра вирання налідикової кислоти та опрацювати УФ спектрофотометричний метод кількісного визначення препарату, оснований на безпосередньому вимірюванні оптичної густини його розчину у найпридатнішому для цього розчиннику.

Спершу було знято УФ спектри вирання налідикової кислоти, розчиненої у воді, етиловому спирті, метанолі та 0,1 н. розчинах гідроокису натрію, хлоридної та сульфатної кислот.

Дані, наведені на рисунку і в таблиці 1, показують, що в усіх використаних нами розчинниках налідикова кислота характеризується трьома високоінтенсивними максимумами вирання, з яких довгохвильовий помітно зміщується в залежності від pH середовища.

З метою інтерпретації природи смуг вирання налідикової кислоти в УФ області спектра її структуру можна розглядати як таку, що вміщує три складних хромофори, а саме:

1)  $n-\pi$  хромофор  $-\text{C}=\text{O}-\text{OH}$  групи, який проявляється нижче 220 нм, мабуть, за рахунок  $n \rightarrow \sigma^*$  електронних переходів з переносом заряду в хромофорі;



УФ спектри вирання налідикової кислоти:

1 — в метанолі, 2 — в 95% етиловому спирті, 3 — у воді (насичений розчин), 4 — в 0,1 н. розчині хлоридної кислоти, 5 — в 0,1 н. розчині сірчаної кислоти, 6 — в 0,1 н. розчині гідроокису натрію.

Таблиця 1  
УФ спектральна характеристика налідиксової кислоти

Розчинники											
етиловий спирт		метиловий спирт		вода*		0,1 н. розчин хлоридної кислоти		0,1 н. розчин сульфатної кислоти		0,1 н. розчин гідроокису натрію	
$\lambda_{\text{макс.}}$ в нм	$\lg \epsilon$										
220	>4	<220	>4	<220	>3	<220	>3,5	<220	>4	<220	>4
258	4,42	258	4,40	258	3,35	257	3,79	258	3,20	258	4,34
327	4,06	322—326	4,06	324	2,96	315	3,42	314—315	2,85	332	3,98

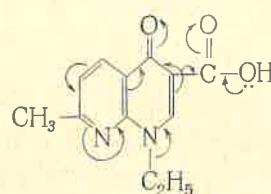
\* Насичений розчин препарату.

2)  $n-\pi-\pi$  хромофор  $-\ddot{\text{N}}-\text{CH}=\text{C}-\text{C}=\ddot{\text{O}}$  групи, який проявляється при 257—258 нм за рахунок  $\pi \rightarrow \pi^*$  електронних переходів з переносом заряду в наведеному складному хромофорі;

3)  $\pi-\pi-\pi-\pi$  хромофор  $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\ddot{\text{O}}$  групи, який проявляється при 314—332 нм за рахунок  $n \rightarrow \pi^*$  електронних переходів у цьому складному хромофорі.

Наведена вище інтерпретація природи смуг вбирання налідиксової кислоти добре узгоджується з розрахунковими даними максимумів вбирання при використанні відповідних емпіричних правил Вудворда (12) та їх модифікації Фізера (3, 5) для так званих перехресно супряженіх діононів, до яких можна віднести і досліджуваний нами препарат.

Таблиця 2  
Розрахунок  $\lambda_{\text{макс}}$  для налідиксової кислоти



Вибрання вихідних хромофорів та інкременти замісників і подвійних зв'язків	$-\text{N}-\text{CH}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$
Вихідний $\alpha,\beta$ -ненасичений кетон	215 нм	215 нм
Інкремент для $\alpha$ -замісника (10 нм)	$1 \times 10 = 10$ нм	$1 \times 10 = 10$ нм
Інкремент для $\beta$ -замісника (12 нм)	—	$1 \times 12 = 12$ нм
Інкремент для $\gamma$ -замісника (18 нм)	$2 \times 18 = 36$ нм	—
Інкремент для $\delta$ -замісника (18 нм)	—	$1 \times 18 = 18$ нм
Інкремент для супряженого подвійного зв'язку (30 нм)	—	$2 \times 30 = 60$ нм
Вираховано:	261 нм	315 нм
Знайдено (розчинник метанол):	258 нм	322—326 нм

Як видно з розрахункових даних, наведених в табл. 2, помилка методу не перевищує  $\pm 7$  нм, що підтверджує велику ймовірність такого трактування природи смуг вбирання налідиксової кислоти в УФ області спектра.

Щоб опрацювати методику УФ спектрофотометричного методу

кількісного визначення налідикової кислоти в препараті, ми використали як розчинники метанол і 0,1 н. розчин гідроокису натрію.

Для встановлення меж концентрацій розчинів препарату, світловибрашення яких підпорядковується закону Бугера — Ламберта — Бера, ми вимірювали оптичну густину серії розчинів відповідних концентрацій при  $\lambda_{\text{макс}} = 324 \text{ нм}$  (розчинник — метанол) та при  $\lambda_{\text{макс}} = 332 \text{ нм}$  (розчинник 0,1 н. розчин гідроокису натрію) і вираховували значення питомого показника вибрання ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ). Усі вимірювання виконувалися за допомогою спектрофотометра СФ-4А у кварцевих кюветах з товщиною шару 1 см.

Визначення залежності оптичної густини від концентрації розчину налідикової кислоти. 0,01 г препарату (точна наважка) вносять у мірну колбу на 100 мл, розчиняють в метанолі або 0,1 н. розчині гідроокису натрію при нагріванні на водяному огрівнику і доводять відповідним розчинником до мітки. 2—10 мл одержаного розчину вносять у мірні колби на 50 мл, доводять відповідним розчинником до мітки та вимірюють оптичну густину при згаданих вище довжинах хвиль. У контрольну кювету вносять метанол або відповідно 0,1 н. розчин гідроокису натрію. Результати визначень наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Залежність оптичної густини від концентрації налідикової кислоти

Розчинник	$\lambda_{\text{макс.}}$ (в нм)	Концентрація (в $\text{мг}/100 \text{ мл}$ )	Оптична густина*	Питомий по- казник вибран- ня окремого визначення	Інтервал кон- центрацій (в $\text{мг}/100 \text{ мл}$ )	Метрологічні характе- ристики
Метанол	324	2,0	0,896	448,0	0,4—2,0	$\bar{X} = 453,2$ $\sigma = 3,72$ $\sigma_{\bar{X}} = 1,41$ $I_{0,95} = 3,44$ $A = \pm 0,75\%$
		1,6	0,723	451,9		
		1,2	0,543	452,5		
		1,0	0,454	454,0		
		0,8	0,361	451,3		
		9,0	0,273	455,0		
		0,4	0,184	460,0		
0,1 н. роз- чин гідро- окису на- трію	332	2,0	0,920	460,0	0,4—2,0	$\bar{X} = 461,3$ $\sigma = 5,65$ $\sigma_{\bar{X}} = 2,31$ $I_{0,95} = 5,93$ $A = \pm 1,28$
		1,8	0,820	455,5		
		1,6	0,733	458,1		
		1,0	0,468	468,0		
		0,8	0,375	468,7		
		0,4	0,183	457,5		

\* Середнє значення з трьох визначень.

**Методика кількісного визначення налідикової кислоти в препараті.** Наважку препарату 4—20 мг (точна наважка) розчиняють у мірній колбі на 100 мл в метанолі або 0,1 н. розчині гідроокису натрію при нагріванні на водяному огрівнику і доводять відповідним розчинником до мітки. 5 мл одержаного розчину вносять в мірну колбу об'ємом на 50 мл, доводять відповідним розчинником до мітки і вимірюють оптичну густину при 324 нм (метанольний розчин препарату) або при 332 нм (розчин препарату в 0,1 н. розчині гідроокису натрію). В контрольну кювету вносять метанол або відповідно 0,1 н. розчин гідроокису натрію. Вміст налідикової кислоти в препараті вираховують за формуллою

$$C = \frac{D}{E_{1\text{cm}}^{1\%}}$$

Результати кількісного визначення налідикової кислоти наведені в таблиці 4.

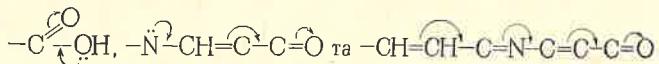
Таблиця 4  
Результати кількісного визначення налідикової кислоти

Наважка мг в 100 мл	Розчинник	Розве- дення	$\lambda$ макс. в нм	$E_1^1$ см	%	Оптич- на гус- тина	Знайдено		Метрологічні характеристи- ки
							в мл	в %	
6,2	метанол	1 : 10	324	453,2	0,286	0,63	101,6	$\bar{X} = 101,3$	
9,6	»	1 : 10	324	453,2	0,440	0,97	101,4	$\sigma = 1,261$	
12,1	»	1 : 10	324	453,2	0,544	1,20	99,2	$\sigma_{\bar{X}} = 0,563$	
16,6	»	1 : 10	324	453,2	0,770	1,70	102,4	$I_{0,95} = 1,563$	
19,2	»	1 : 10	324	453,2	0,888	1,96	102,1	$A = \pm 1,54$	
5,3	0,1 н. роз- чин гідро- окису на- трію	1 : 10	332	461,3	0,249	0,54	101,9	$\bar{X} = 100,02$	
5,1	»	1 : 10	332	461,3	0,235	0,51	100,0	$\sigma = 1,351$	
8,5	»	1 : 10	332	461,3	0,392	0,85	100,0	$\sigma_{\bar{X}} = 0,552$	
9,0	»	1 : 10	332	461,3	0,420	0,91	101,1	$I_{0,95} = 1,418$	
17,0	»	1 : 10	332	461,3	0,775	1,68	98,8	$A = \pm 1,41$	
18,2	»	1 : 10	332	461,3	0,825	1,79	98,3		

Ідентичним способом ми встановили, що для кількісного визначення налідикової кислоти можна з таким же успіхом вимірювати оптичну густину розчинів препарату в метанолі та 0,1 н. розчині гідроокису натрію при  $\lambda_{\text{макс.}} = 258$  нм. Підпорядкування закону Бугера — Ламберта — Бера спостерігається у цьому випадку в межах концентрацій 0,2—1,2 мг препарату в 100 мл розчину. Для метанольного розчину препарату питомий показник вбирання дорівнює  $1042,5 \pm 7,28$ , а для розчину препарату в 0,1 н. розчині гідроокису натрію —  $1074,2 \pm 16,43$ .

## ВИСНОВКИ

1. УФ спектральні криві налідикової кислоти в етанолі, метанолі, воді, 0,1 н. розчинах хлоридної, сульфатної кислоти та гідроокису натрію характеризуються трьома високоінтенсивними максимумами вбирання при  $<220$ , 257—258 та 314—332 нм, зумовленими наявністю в її молекулі трьох складних хромофорів



2. Опрацьовано чотири методики кількісного УФ спектрофотометричного визначення налідикової кислоти в метанолі та 0,1 н. розчині гідроокису натрію при  $\lambda_{\text{макс.}} = 324$  і відповідно 332 нм (інтервал концентрацій — 0,4—2,0 мг в 100 мл) та при 258 нм (інтервал концентрацій — 0,2—1,2 мг в 100 мл). Відносна помилка методу не перевищує  $\pm 1,5$ .

## ЛІТЕРАТУРА

- Демидова К. Д. и др., Медицинская промышленность СССР, 1966, № 6.
- Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., Медгиз, 1972.—3. Физер Л., Физер М., Химия природных соединений фенантренового ряда, Госхимиздат, 1953.
- Dik J., Murgu N., Rev. chim. (RSR), 1965, 16, N 10, 516.—5. Fieser L. F., Fieser M., Rojagopalan S., J. Org. Chem., 1948, 13, 800.—6. Goss W. A., Deitz W. H., Cook T. M., Bact., 1964, 88, 1112.—7. Helwig H., Moderne Arzneimittel-Nachtrags und Ergänzungsband, Stuttgart, 1964, 111.—8. Ignat I., Beral H., Rev. chim. (RSR), 1966, 17, N 1, 50.—9. Lesher G. Y. et all., J. med. pharmac. Chem., 1962, 5, 1963; US. Pat. N 3 950 036 (1971).—10. Murgu N., Die Pharmazie, 1964, 19, N 11, 724.—11. Salim E. F., Shupe I. S., J. Pharmac. Sci., 1966, 55, 1289.—12. Woodward R. B., J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 1123; 1942, 64, 76.

## UV SPECTROPHOTOMETRIC METHOD OF ANALYSIS OF NALIDIXIC ACID

V. G. ZUBENKO and I. A. SHCHERBA

Lvov Medical Institute

### SUMMARY

Data are presented of the spectral characteristic of an antibacterial drug — nalidixic acid (a derivative of 1,8, naphthyridine) in different solvents.

These data were the basis for development of 4 techniques of UV-spectral quantitative determination of the preparation consisting in direct measurement of the optical density of its solution in methanol or 0.1 N. NaOH at 258 nm as well as 324 nm or, correspondingly at 332 nm. The relative error of the method does not exceed  $\pm 1.5\%$ .

УДК 615.33.071:535.853

## ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ІЧ СПЕКТРОСКОПІЇ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ АНАЛІЗІ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ПЕНІЦІЛІНІВ

Ю. Д. ВЕНДЕЛАНД, В. Г. ПАХОЛКОВ, О. П. АРЗАМАСЦЕВ

Центральний аптечний науково-дослідний інститут

### ПОВІДОМЛЕННЯ ІЧ СПЕКТРОСКОПІЯ ЯК МЕТОД ІДЕНТИФІКАЦІЇ ОКСАЦІЛІНІВ ТА ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНІЦІЛІНІВ

Як відомо, кількість лікарських речовин групи пеніцилінів, особливо після виділення 6-АПК, постійно зростає. З цих речовин в нашій країні виробляється оксациліну натрієва сіль, феноксиметилпеніцилін, деякі препарати (натрієві солі клоксациліну і диклоксациліну) дозволені для медичного застосування.

Близькість хімічної будови напівсинтетичних пеніцилінів зумовлює необхідність застосування специфічних методів їх ідентифікації. На нашу думку, найперспективнішою для цього є ІЧ спектроскопія, вперше введена в Державну фармакопею СРСР X видання (3) і в ряд зарубіжних фармакопей (5, 7, 8, 10). Відомо застосування ІЧ спектроскопії для визначення стабільності (6) і фізико-хімічних властивостей пеніцилінів (4).

У цьому повідомленні розглядаються ІЧ спектри препаратів підгрупи оксациліну та феноксиметилпеніциліну. Оскільки встановлення ідентичності методом ІЧ спектроскопії пов'язано з використанням стандартного зразка, проведено порівняльне вивчення ІЧ спектрів стандартних і вітчизняних зразків, що випускаються Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ).

ІЧ спектри знімали на приладі Unicam SP-200 в області від 5000 до 650  $\text{cm}^{-1}$  і Perkin-Elmer в області від 4000 до 650  $\text{cm}^{-1}$  у вазеліновому маслі.

Для зручності характеристики смуг вбирання виділено три області ІЧ спектра: від 5000 до 3000, від 1800 до 1500 і від 1500 до 650  $\text{cm}^{-1}$ .

Крім феноксиметилпеніциліну (кислоти), були вивчені калієві солі фенетициліну і пропіциліну. Загальні характеристичні смуги вбирання знаходяться в області від 1800 до 1500  $\text{cm}^{-1}$  (див. рис. 1—3). В цій області ІЧ спектри мають інтенсивну характеристичну смугу при 1760  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідає  $\beta$ -лактамному кільцю, спряженому з тіазоловим кільцем. За літературними даними окислення тіазолового кільця до сульфоксидів викликає зсув  $\beta$ -лактамної смуги до 1800  $\text{cm}^{-1}$  (9), а розрив тіазолового кільця з приєднанням водню зміщує цю смугу до 1750—1745  $\text{cm}^{-1}$  (2).

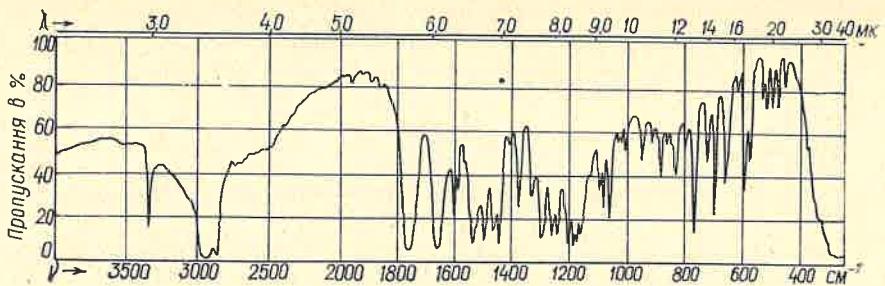


Рис. 1. ІЧ спектр феноксиметилпеніциліну (стандарт ВООЗ, зразок ДФ Х).

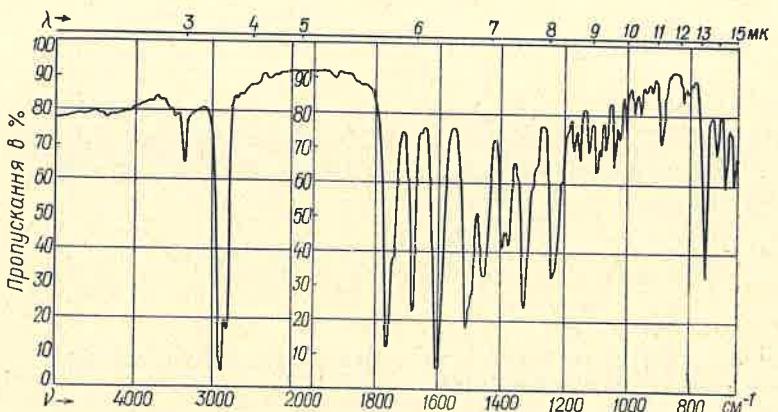


Рис. 2. ІЧ спектр фенетициліну калієвої солі (стандарт ВООЗ).

Амідна група у пеніцилінів утворює першу амідну смугу вторинного нециклічного аміду при  $1680-1660 \text{ см}^{-1}$  і другу амідну смугу при  $1580-1565 \text{ см}^{-1}$ , які відповідно викликані валентними коливаннями  $\text{C=O}$  і деформаційними коливаннями  $\text{NH}$ .

Третинний амід пеніцилінів утворює першу амідну смугу при  $1650-1630 \text{ см}^{-1}$ .

Феноксиметилпеніцилін має неіонізовану карбоксильну групу, що утворює смугу вбирання при  $1710 \text{ см}^{-1}$ . Ця смуга відсутня у фенетициліну і пропіциліну, які мають смугу іонізованої карбоксильної групи при  $1605 \text{ см}^{-1}$ .

В області від 5000 до  $3000 \text{ см}^{-1}$  усі три препарати мають одну смугу вбирання в області  $3350-3320 \text{ см}^{-1}$ , зумовлену коливаннями вторинних амідів.

Препарати цієї підгрупи містять монозаміщене ароматичне кільце, якому відповідає характеристична смуга при  $1075-1070 \text{ см}^{-1}$  і смуги при  $3050-3010, 1590-1580$ , а також  $1155-1145 \text{ см}^{-1}$ .

Оскільки ці речовини є простими ефірами ароматичних сполук, вони утворюють смугу при  $1235-1230 \text{ см}^{-1}$ , яка є відмінною смugoю в ІЧ спектрах пеніцилінів цієї підгрупи.

Так як за будовою препарати підгрупи феноксиметилпеніциліну відрізняються лише алкільними радикалами, то їх ІЧ спектри розрізняються між собою за характером вбирання в області  $1500-650 \text{ см}^{-1}$ , де вибають в основному метильні групи.

Симетричні деформаційні коливання водневих атомів метильної групи зв'язані з появою смуги при  $1390-1370 \text{ см}^{-1}$ , яка стабільна за положенням, якщо метильна група приєднана до другого атома вуглецю. Ця закономірність має велике значення, оскільки розщеплення смуги, що проходить в певних умовах, дає змогу ідентифікувати систему.

ми з розгалуженими ланцюгами, як у препаратів підгрупи феноксиметилпеніциліну. Крім того, інтенсивність цієї смуги прямо пропорціональна кількості присутніх метильних груп. Підтвердження наявності ланцюга метиленових груп можна дістати, досліджуючи область 1300—1200  $\text{cm}^{-1}$ , ці коливання відносяться до зовнішніх деформаційних коливань  $\text{CH}_2$  (1).

Отже, ІЧ спектри препаратів підгрупи феноксиметилпеніциліну розрізняються за характером вбирання в області від 1500 до 650  $\text{cm}^{-1}$ . А ідентичність ІЧ спектрів феноксиметилпеніциліну серійного зразка ДФХ і стандартного зразка ВООЗ дає можливість рекомендувати цей показник для включення в XI видання Державної фармакопеї для ідентифікації феноксиметилпеніциліну.

До другої підгрупи, крім оксациліну у вигляді натрієвої солі, відносяться натрієві солі клоксациліну і диклоксациліну. Усі три сполуки в області 1800—1500  $\text{cm}^{-1}$  мають характеристичну смугу при 1755—1745  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідає  $\beta$ -лактамній групі, першу і другу амідні смуги відповідно при 1650—1640 і 1550  $\text{cm}^{-1}$  вторинного нециклічного аміду, а також першу амідну смугу третинного аміду при 1620—1615  $\text{cm}^{-1}$ , які більш детально розглянуті вище (див. рис. 4—7), і є найбільш загальними смугами вбирання, характерними для пеніцилінів.

Усі три препарати є солями. Смуга вбирання неіонізованої карбоксильної групи при 1710  $\text{cm}^{-1}$  в них відсутня, але вони мають смугу вбирання при 1600  $\text{cm}^{-1}$ , яка відповідає коливанню іонізованої карбоксильної групи.

#### ІЧ спектри клоксациліну і диклоксациліну в області 3600—

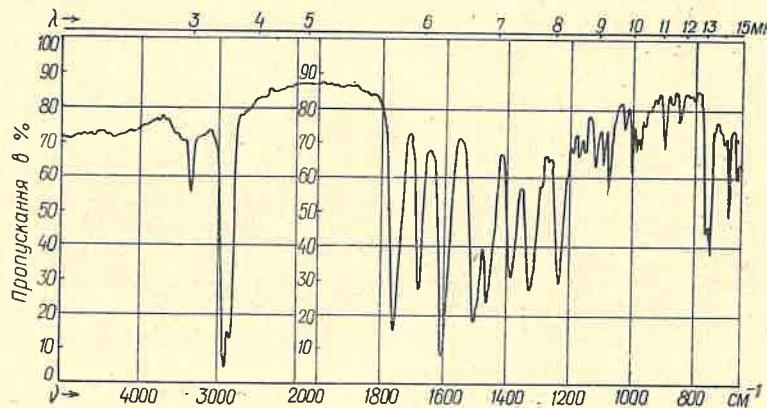


Рис. 3. ІЧ спектр пропіциліну калієвої солі (стандарт ВООЗ).

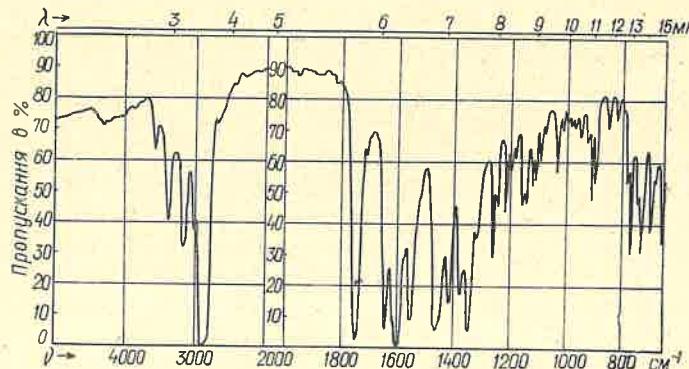


Рис. 4. ІЧ спектр оксациліну натрієвої солі кристалогідрату (стандарт ВООЗ, серійний вітчизняний препарат).

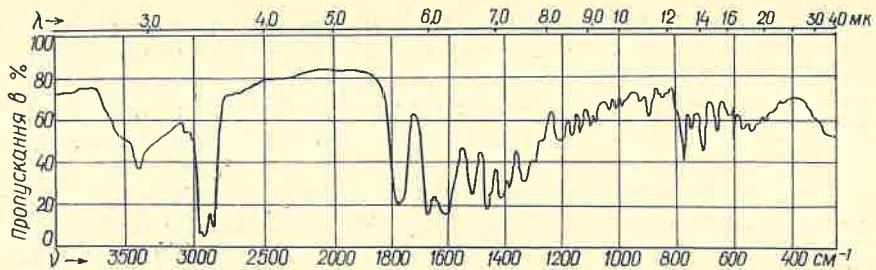


Рис. 5. ІЧ спектр оксациліну натрієвої солі безводного (серійний вітчизняний препарат).

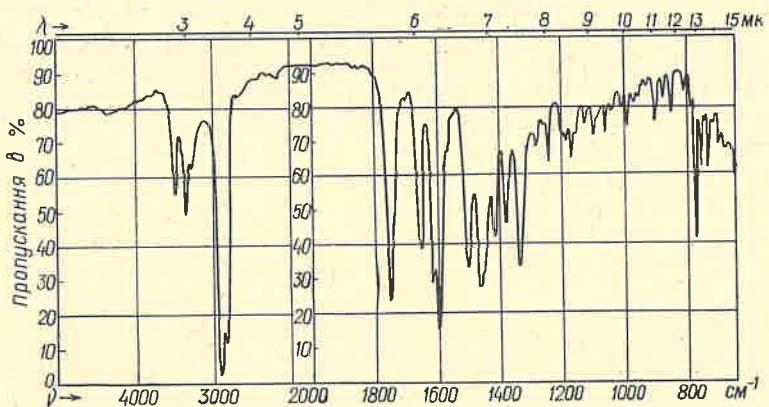


Рис. 6. ІЧ спектр клюксациліну натрієвої солі (стандарт ВООЗ).

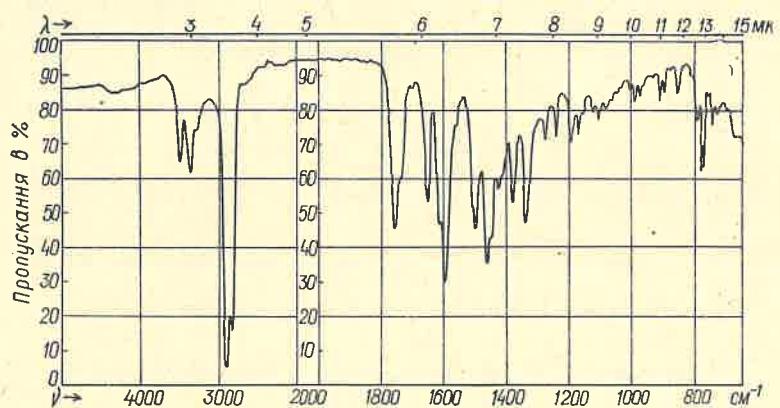


Рис. 7. ІЧ спектр диклюксациліну натрієвої солі (стандарт ВООЗ).

$3100\text{ cm}^{-1}$  аналогічні і відрізняються від спектрів кристалогідрату і безводного оксациліну. Оксацилін безводний, якому відповідає лікарська форма для ін'екцій, має одну смугу вбирання при  $3400\text{ cm}^{-1}$  (амідна група), а кристалогідрат — три: при  $3570$ ,  $3380$  і  $3160\text{ cm}^{-1}$ . Причому смуга при  $3570\text{ cm}^{-1}$  разом із смugoю вбирання при  $1620\text{ cm}^{-1}$  пояснює наявність кристалізаційної води. Ці ж смуги спостерігаються в ІЧ спектрах клюксациліну і диклюксациліну.

Дублет смуг вбирання, як в оксациліну кристалогідрату при  $3380$  і  $3160\text{ cm}^{-1}$ , характерний для більшості вторинних амідів і повинен бути віднесений до цис- і транс-ізомерів. На основі відносних інтенсивностей смуг запропоновано визначати концентрації ізомерів (1). В цій

області клоксацилін і диклоксацилін мають одну смугу при  $3340 \text{ см}^{-1}$  і плече при  $3260 \text{ см}^{-1}$ , що також пояснюється виранням вторинного аміду.

З. Семіон з співробітниками (11) показали на прикладі оксациліну, феноксиметилпеніциліну та бензилпеніциліну, що амідна група солей має геометрію ближче до цис-конформації.

Монозаміщенному ароматичному кільцу оксациліну відповідають смуги вирання при  $3010$ ,  $1140$ ,  $1110$ ,  $1075$  і  $1020 \text{ см}^{-1}$ .

Клоксацилін на відміну від оксациліну містить ортозаміщене ароматичне кільце, виранню якого відповідають смуги при  $3000$ ,  $1495$ ,  $1170$ ,  $1060 \text{ см}^{-1}$  і характеристична смуга для ортозаміщених при  $1120 \text{ см}^{-1}$ .

Диклоксацилін на відміну від попередніх препаратів цієї підгрупи містить орто-дизаміщене ароматичне кільце, що утворює смуги при  $3005$ ,  $1050$ ,  $1190$ ,  $1120$  і  $1070 \text{ см}^{-1}$ .

Усі три препарати на відміну від препаратів інших підгруп мають смугу вирання при  $1095 \text{ см}^{-1}$ , що відповідає виранню групи ( $=\text{C}-\text{O}-\text{C}=$ ).

Отже, ІЧ спектри препаратів підгрупи оксациліну розрізняються за характером вирання в області від  $5000$  до  $3000$  і від  $1500$  до  $650 \text{ см}^{-1}$ .

ІЧ спектри вітчизняних зразків із стандарту ВООЗ оксациліну ідентичні.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено порівняльне вивчення інфрачервоних спектрів таких пеніцилінів: феноксиметилпеніциліну (кислота), фенетициліну калієвої солі, пропіциліну калієвої солі, оксациліну натрієвої солі, безводного і кристалогідрату, клоксациліну натрієвої солі, диклоксациліну натрієвої солі.

2. Встановлено, що ІЧ спектри досліджуваних сполук характеризуються певними смугами вирання, які дають можливість проводити як групову, так і часткову ідентифікацію пеніцилінів.

3. Показано, що ІЧ спектри вітчизняних препаратів феноксиметилпеніцилінів та оксациліну натрієвої солі відповідають спектрам стандартних зразків ВООЗ.

4. Запропоновано використовувати інфрачервону спектроскопію для ідентифікації вищенаведених сполук.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Беллами Л., Инфракрасные спектры молекул, М., ИЛ, 1957. — 2. Бочков В. В., Громов В. А. и др., Антибиотики, 1973, 19, 394. — 3. Государственная фармакопея СССР, X изд., 1968, 500, 528. — 4. Иновемцева И. И., Клейнер Г. И. и др., Антибиотики, 1966, 11, 497. — 5. Международная фармакопея, II издание, 1969, 131, 431, 460, 531. — 6. Рудзит Э. А., Салимов М. А., Каганский М. М., Антибиотики, 1972, 17, 978.
7. British Pharmacopoeia 1968, Addendum 1969, p. 18—19.— 8. Code of Federal Regulations, 1971, 146.— 9. Möhgle H., Luther G., Deutsches Apotheker—Zeitung, 1971, v. III, p. 1937—1941.— 10. The National Formulary, Ed. XVII, 1970.— 11. Siemion Z., Koporinska D., Dziegielewski J., Bull. Acad. pol. Sci. Ser. Sci. chim., 1972, v. 20, p. 951—956.

Надійшла 29.III 1974 р.

PERSPECTIVES OF USING IR-SPECTROSCOPY IN THE PHARMACEUTIC ANALYSIS OF THE PENICILLIN GROUP

Yu. D. VENDELAND, G. V. PAKHOLKOV and A. P. ARZAMASTSEV  
Central Pharmaceutic Research Institute

Communication II.

Ir-Spectroscopy as a method of identification of oxacillins and phenoxyethylpenicillins  
SUMMARY

The IR-spectra of some penicillins were investigated. It was found that the IR-spectra were characterized by definite absorption bands permitting to perform group and individual identification of penicillins.

It is advised to use more extensively IR-spectroscopy for identification of the above-mentioned preparations.

УДК 615.257.071

ВИВЧЕННЯ СТІЙКОСТІ КОКАРБОКСИЛАЗИ ГІДРОХЛОРИДУ

Т. В. КОВАЛЬЧУК, Ц. І. ШАХ, Р. А. ГАЛІЙ, В. Г. КРАСНОВА

Київський науково-дослідний інститут фармакології і токсикології,  
Дніпропетровський завод бактерійних препаратів

Кокарбоксилазу одержують етерифікацією тіаміну різними фосфорилючими речовинами. Пошуки оптимальних умов одержання дифосфорного ефіру тіаміну проводились багатьма авторами.

Великі труднощі викликає процес віddлення кокарбоксилази від надлишку фосфорної кислоти, від моно- і трифосфорних ефірів тіаміну. З цією метою В. М. Березовський з співавторами (1, 2) використали іонообмінні реакції з застосуванням слабоосновного аніоніту КБ-1. Трифосфорний та дифосфорний ефіри тіаміну елюювали водою, а монофосфорний ефір — 5% розчином фосфорної кислоти. При цьому перша фракція елюату містила в основному трифосфорний ефір, друга — суміш три- і дифосфорного ефірів, а третя дифосфорний ефір.

Для одержання кристалічної кокарбоксилази третю фракцію елюату упарювали під вакуумом при 18—20° та осаджували препарат десятиразовою кількістю безводного спирту. Проте вищезазначені операції не забезпечують повного розділення ефірів тіаміну.

Згідно з фармакопейною статтею (6) у вихідній сировині кокарбоксилази дозволяється вміст домішок вільної фосфорної кислоти — не більше 0,6%, три- і монофосфорних ефірів — не більше 1%, вологи — до 0,8%. У лікарській формі згідно з МРТУ-42 (4) вільної фосфорної кислоти може бути не більше 1,8%, вологи — 2%.

Одержану кокарбоксилазу у вигляді гідратної форми та солянокислої солі; в медичній практиці в основному вживають солянокислу сіль.

Ряд науковців (2, 5) вивчали процес гідролітичного розщеплення моно-, ди- і трифосфорного ефіру тіаміну в кислих та лужних середовищах при температурі 100°. На основі експериментів автори встановили, що при зміні pH від 1,0 до 8,7 стійкість препарату може бути представлена двома протилежними рядами:

$$\begin{array}{ll} \text{рН 1,0} & \text{рН 8,7} \\ \text{TFT} < \text{DFT} < \text{MFT} & \text{MFT} < \text{DFT} < \text{TFT} \end{array}$$

Константи швидкості гідролізу K ( $10^{-3}$  хв.) становлять при pH 1,0: MFT  $2 \pm 0,3$ , DFT —  $33 \pm 3$ , TFT  $130 \pm 10$ , а при pH 8,7 —  $81 \pm 3$ ,  $25 \pm 1,0$ ,  $8 \pm 0,2$ . Роботи, проведені по вивченю стійкості фосфорних ефірів тіаміну, недостатні для розв'язання багатьох питань з технології виготовлення, умов та строків зберігання лікарської форми кокарбоксилази для ін'єкцій. Тому ми поставили собі за мету вивчити стійкість кокарбоксилази в різних умовах та визначити константу гідролізу.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Лікарську форму кокарбоксилази готували з порошку вихідної сировини, який відповідає вимогам ФС-42 (4). Порошок розчиняють, ста-ранно очищають від пірогенних речовин, проводять холодну стериліза-цію, розливають в ампули, потім піддають ліофільні сушці і ампули запають.

Нами було встановлено, що на всіх стадіях виготовлення і, особли-во, при ліофільній сушці лікарської форми відбувається частковий гі-дролітичний розклад кокарбоксилази, що призводить до наростання кількості вільної фосфорної кислоти. При зберіганні кокарбоксилази навіть у запаяних ампулах процес гідролітичного розщеплення продов-жується і кількість фосфорної кислоти поступово зростає.

Оскільки кокарбоксилаза відноситься до термолабільних препара-тів, її слід зберігати при температурі не вище  $+5^{\circ}$  на протязі одного року. Проте в літературі ми не знайшли експериментальних робіт та теоретичного обґрунтування умов і строків зберігання як самої кокар-боксилази, так і її розчинів.

Для визначення строків зберігання кокарбоксилази нами були про-ведені досліди по встановленню порядку швидкості реакції гідролізу кокарбоксилази у водних розчинах при кімнатній температурі, при різ-них значеннях pH, а також кристалічного препарату при зберіганні йо-го в різних температурних умовах. З цією метою були виготовлені 1% розчини кокарбоксилази вітчизняного виробництва та фірми «Polfa». Розчини зберігали при кімнатній температурі на протязі 36 діб, через 12 діб визначали кількість утвореної вільної фосфорної кислоти та шляхом якісної хроматографії визначали домішки моно- і трифосфор-них ефірів тіаміну. Кількість фосфорної кислоти встановлювали фото-колориметрично за методикою, наведеною в МРТУ (5). Хроматогра-фічне розділення ефірів тіаміну проводили за тими ж МРТУ. Одержані результати наведені на рис. 2 і в табл. 1.

Як видно з даних хроматограми, кількість монофосфорного ефіру тіаміну при зберіганні розчинів збільшується, а при більш тривалому зберіганні розчинів кокарбоксилази з'являється навіть тіамін.

Одержані дані були нами використані для розрахунків константи швидкості реакції гідролізу за загальновідомою формулою

$$K = \frac{1}{t} \cdot 2,3034 \lg \frac{C}{C-X}, \text{де}$$

$t$  — час в добах,

$C$  — вихідна концентрація кокарбоксилази в %.

$X$  — концентрація препарату, що розклався, в %.

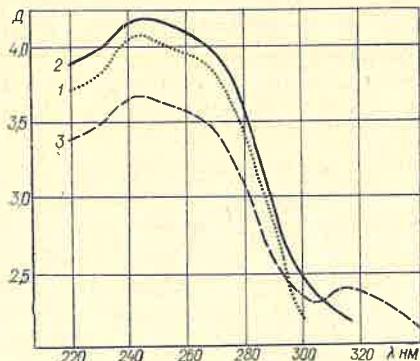


Рис. 1. УФ спектри вирання 0,1 н. розчинів:

1 — кокарбоксилази гідрохлориду, 2 — монофосфорного ефіру тіаміну, 3 — три-фосфорного ефіру тіаміну.

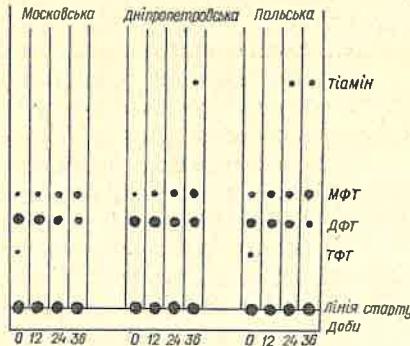


Рис. 2. Хроматограма фосфорних ефірів тіаміну.

Для користування цією формулою необхідно знати зміну концентрації кокарбоксилази. Проте безпосереднє визначення вмісту кокарбоксилази в присутності продуктів розкладу виявилося складним. Метод, рекомендований у фармакопейній статті та МРТУ-42 № 3671-78, ґрунтуються на титруванні кокарбоксилази лугом у присутності індикатора тимолфталейну, але при цьому титруються і продукти розкладу.

Для розв'язання питання про можливість застосування розробленого нами спектрофотометричного методу (3) були зняті УФ спектри водних розчинів моно- і трифосфорних ефірів тіаміну (див. рис. 1).

Як видно з даних, наведених на рисунку 2, характер спектральних кривих та положення максимумів як моно-, так і трифосфорного ефірів аналогічний характеру спектра кокарбоксилази. За інтенсивністю вбрання ефіри тіаміну можна розмістити в такий ряд: МФТ > ДФТ > ТФТ. Таким чином, і спектрофотометричний метод визначення кокарбоксилази у присутності продуктів її розкладу не забезпечує необхідної точності.

У зв'язку з цим ми кількість кокарбоксилази, що розклалася, вираховували за кількістю вільної фосфорної кислоти, а потім вираховували величину константи швидкості реакції гідролізу. Одержані результати наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати вивчення процесу гідролізу водних розчинів кокарбоксилази

Назва препарату та номер серії	Час зберігання в дібах	Кількість вільної фосфорної кислоти в %	Кількість кокарбоксилази, що розклалася, в %	Константа гідролізу
Кокарбоксилаза виробництва Московського заводу вітамінних препаратів, серія 150 473	—	0,64	3,01	
	12	1,17	5,50	$4,71 \cdot 10^{-3}$
	24	2,53	11,90	$4,32 \cdot 10^{-3}$
	36	3,90	18,34	$5,63 \cdot 10^{-3}$
Кокарбоксилаза виробництва Дніпропетровського заводу бактерійних препаратів	—	1,56	7,34	$4,88 \cdot 10^{-3}$
	12	2,18	10,25	$9 \cdot 10^{-3}$
	24	3,94	18,53	$8,54 \cdot 10^{-3}$
	36	5,60	26,34	$8,49 \cdot 10^{-3}$
Кокарбоксилаза виробництва фірми «Польфа», серія 10 273	1	1,69	7,94	$8,67 \cdot 10^{-3}$
	12	4,51	21,21	$1,75 \cdot 10^{-2}$
	24	11,97	56,30	$1,80 \cdot 10^{-2}$
	36	14,80	69,60	$3,30 \cdot 10^{-2}$
				$2,42 \cdot 10^{-2}$

Лінійна залежність між кількістю вільної фосфорної кислоти та часом зберігання розчинів, а також репродуктивність величин констант гідролізу свідчить, що реакція проходить за першим порядком, незначні відхилення пояснюються, напевно, помилкою дослідів.

Знаючи порядок реакції та величину константи швидкості реакції гідролізу, ми розрахували, що розчини кокарбоксилази можна зберігати не більше двох діб.

Далі ми вивчали поведінку розчинів кокарбоксилази при різних значеннях концентрації водневих іонів. З кокарбоксилази виробництва Дніпропетровського заводу бакпрепаратів нами були виготовлені водні, кислі та лужні розчини, в яких визначали кількість вільної фосфорної кислоти, pH розчинів у день виготовлення та через чотири дні зберігання їх при кімнатній температурі. Потім також за кількістю вільної фосфорної кислоти розрахували процент кокарбоксилази, що розклалася, та величину константи швидкості реакції гідролізу.

Як видно з даних, наведених в таблиці 2, pH розчинів кокарбоксилази значно впливає на гідролітичний розклад; причому і водневі, і гідроксильні іони каталізують цей процес.

Таблиця 2

Результати вивчення процесу гідролізу розчинів кокарбоксилази при різних значеннях концентрації водневих іонів

Розчинник	Час зберігання в днях	Значення pH	Кількість вільної фосфорної кислоти в %	Кількість кокарбоксилази, що розкладалася, в %	Константа гідролізу*
Вода	—	2,85 2,7	0,66 0,77	3,62	$9,2 \cdot 10^{-3}$
0,1 н. розчин соляної кислоти	4	1,15 1,20	0,66 10,80	50,80	$2,29 \cdot 10^{-1}$
1 н. розчин соляної кислоти	—	0,18 0,40	0,66 26,10	повний розклад	
0,1 н. розчин гідроокису натрію	—	12,80 12,70	0,66 4,95	23,28	$6,62 \cdot 10^{-2}$
0,5 н. розчин гідроокису натрію	—	13,22 13,4	0,66 7,20	33,82	$1,03 \cdot 10^{-1}$

\* Наведені дані є середніми з трьох визначень.

Далі ми проводили досліди по визначенням константи швидкості реакції гідролізу кристалічної кокарбоксилази. З цією метою кокарбоксилазу, виготовлену різними заводами, висипали з ампул в бюксі і ставили в термостат при температурі  $50^{\circ}$  на 6—12 годин, а потім в сушильну шафу на такий же час при температурі  $80^{\circ}$ . В усіх пробах визначали вільну фосфорну кислоту та розраховували константу гідролізу. Одержані дані наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати вивчення процесу гідролізу кокарбоксилази

Назва препарату	Час зберігання в годинах	Температура в градусах	Кількість вільної фосфорної кислоти в %	Кількість кокарбоксилази, що розкладається, в %	Константи гідролізу
Кокарбоксилаза виробництва Дніпропетровського заводу бактерійних препаратів, дослідна серія № 1	— 6 12 6 12	5 50 50 80 80	1,54 1,59 1,90 1,90 1,96	7,24 7,47 8,93 8,93 9,21	$1,29 \cdot 10^{-2}$ $0,78 \cdot 10^{-2}$ $0,78 \cdot 10^{-2}$ $0,81 \cdot 10^{-2}$
Кокарбоксилаза виробництва Московського вітамінного заводу	— 6 12 6 12	5 50 50 80 80	0,61 0,61 0,61 0,71 0,85	2,87 2,87 2,87 3,34 4,00	$0,48 \cdot 10^{-2}$ $0,48 \cdot 10^{-2}$ $0,48 \cdot 10^{-2}$ $0,56 \cdot 10^{-2}$ $0,34 \cdot 10^{-2}$
Кокарбоксилаза виробництва фірми «Польфа»	— 6 12 6 12	5 50 50 80 80	1,14 1,20 1,36 1,48 1,48	5,36 5,64 6,44 6,96 6,96	$0,97 \cdot 10^{-2}$ $0,55 \cdot 10^{-2}$ $1,20 \cdot 10^{-2}$ $1,20 \cdot 10^{-2}$

Як видно з даних, наведених в таблиці 3, при дії на кокарбоксилазу високих температур не спостерігається лінійної залежності між кількістю утвореної вільної фосфорної кислоти і часом нагрівання. Ця обставина не дала нам можливості методом прискореного старіння визнати константу швидкості реакції гідролізу препарату та розрахувати строк його зберігання.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчено стійкість водних розчинів кокарбоксилази і визначено константу швидкості реакції гідролізу.

2. Встановлено, що розклад кокарбоксилази у водних розчинах відбувається за реакцією першого порядку, а в кристалічному вигляді процес розкладу проходить значно складніше.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Березовский В. М., Колтунова В. И., Пекель Н. Д., Шлимо-  
вич Е. А., ЖХХ, XXXIII, в. I, 1963, 49. — 2. Березовский В. М., Колтунова  
В. И., Генухова Н. С., Химико-фармацевтический журнал, 1969, № 8, 40. — 3.  
Бушкова М. М., Ковалчук Т. В., Шах Ц. І., Костинська А. Д., Фарма-  
цевтичний журнал, 1974, № 2, 33. — 4. МРТУ-42, № 3671-68. — 5. Островський  
Ю. И., Український біохіміческий журнал, XXXII, 1960, № 6, 911. — 6. Фармакопей-  
на стаття 42-874-74.

7. Wasilewska I., Zaduminska M., Krowczynski L., Krepka H.,  
Acta Polonica pharmaceutica, 1963, N 5, 399.

Надійшла 25.III 1974 р.

## A STUDY OF THE STABILITY OF COCARBOXYLASE HYDROCHLORIDE

T. V. KOVALCHUK, C. I. SHAKH, R. A. GALIY and V. G. KRASNOVA

Kiev Research Institute of Pharmacology and Toxicology Dnepropetrovsk Plant  
of Bacterial Drugs

## SUMMARY

The stability of aqueous solutions of cocarboxylase and the constant of hydrolysis rate was studied.

It was found that degradation of cocarboxylase in aqueous solutions occurs according to reaction of the first order and in the crystalline form the degradation process is more complicated.

УДК 615.324:638.17

## ФІЗИКО-ХІМІЧНЕ, МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ І КІЛЬКІСНЕ ВІЗНАЧЕННЯ ВОДОРОЗЧИННОГО ПОЛІФЕНОЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ

O. I. ТИХОНОВ, Д. П. САЛО, Д. П. КОЛОМІЄЦЬ, Н. Г. РИБАЛКО  
Запорізький медичний інститут, Харківський фармацевтичний інститут

Дослідження біологічно активних, практично нешкідливих для організму, а, отже, і доступних ліків, є одним з першорядних завдань медичних працівників нашої країни. Певний інтерес щодо цього являють продукти бджільництва, зокрема прополіс. Проблемі наукового підходу до їх всебічного вивчення як доступного, економічно вигідного природного сировинного джерела одержання нових ефективних препаратів у нашій країні і за кордоном приділяється велика увага.

Прополіс (бджолиний клей, замазка, бджолина або воскова смола) являє собою клейку смолисту речовину темно-зеленого, коричневого або бурого кольору (11, 12, 14, 16), яка при температурі 15° стає твердою, крихкою, а при 36° і вище знову м'яка і пластична. Питома вага прополісу — 1,112—1,136. Температура топлення — 80—104°. Прополіс розчиняється в спирті, ефірі та деяких інших органічних розчинниках. У спирті розчиняються всі його основні компоненти. Спиртовий екстракт (настойка) прополісу — прозора рідина червоно-коричневого кольору.

Залежно від кількості прополісу, взятого для приготування настой-

ки, і кількості в ньому воску \* діапазон розчинності прополісу у спирті коливається у межах від 40 до 70 %. У воді прополіс майже не розчиняється. Навіть при нагріванні на киплячому водяному огрівнику розчинність його у воді не перевищує 5 %.

Прополіс — цінний лікарський засіб, що має протипухлину, анестезуючу і стимулюючу дії (1, 6, 8, 13, 15, 17, 20—22, 29). Широкий спектр його терапевтичної активності (застосування в офтальмології, гінекології, дерматології, онкології, ЛОР-практиці, в лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту і т. д.) пояснюється наявністю в його складі цілого комплексу біологічно активних природних сполук (7, 10, 23, 28).

Нині з лікувальною і профілактичною метою застосовують деякі препарати, що роблять з прополісу найрізноманітнішими методами (30—35).

Недоліком відомих способів його приготування є безпосереднє використання у виготовленні ліків прополісу-сирцю, що пов'язано з трудомісткими виробничими процесами, із застосуванням при цьому вогненебезпечних органічних розчинників, наявністю в усіх випадках виготовлення лікарських форм від 20 до 50 % залишку (в залежності від способу виготовлення, що свідчить про неповноцінне використання прополісу, в якому до того ж міститься від 15 до 50 % восків і до 13 % механічних домішок. Все це, природно, утруднює розробку методів об'єктивного якісного і кількісного аналізу доброкісності приготування ліків вищезазначеними методами.

Нами був розроблений спосіб одержання біологічно активних поліфенолів з прополісу, що є його основними діючими речовинами (26). Вони являють собою препарат порошкоподібної консистенції, до кінця розчинний у спирті та інших органічних розчинниках. Беручи до уваги слабку розчинність одержаного препарату у воді і з метою більш ефективного використання прополісу-сирцю, ми розробили новий метод фракційно-диференціального екстрагування.

У цьому аспекті для визначення необхідності промислових заготівель прополісу незалежно від місця збирання і можливості його використання для одержання водорозчинного поліфенольного препарату з наступною розробкою на його основі технології більш ефективних лікарських форм було проведено і хемотаксономічне дослідження прополісу, зібраного в різних областях і районах нашої країни, зокрема, в Прибалтиці, Білорусії, на Україні, в Середній Азії, Сибіру, Далекому Сході та ін.

Застосовуючи запропонований метод, ми одержали з усіх зразків прополісу сипкі поліфенольні препарати жовтого кольору, добре розчинні у воді, спирті та інших органічних розчинниках, нерозчинні в петролейному ефірі.

Методом одно- і двовимірної хроматографії на папері в різних системах розчинників (проявники хлорокис цирконілу в поєднанні з парами аміаку, алюмінію хлорид, луг і т. д.) було встановлено, що якісний фенольний склад одержаних препаратів тотожний вихідній сировині. Це показано на прикладі зразка прополісу, зібраного на Україні (рис. 1, 2).

Для більш об'єктивної оцінки якості, а також для підтвердження тотожності і незмінності структури хімічних компонентів речовин, одер-

\* Кількість воску і механічних домішок у прополісі значною мірою залежить від способу його збирання. Якщо прополіс збирають влітку (перший взяток), він м'який, клейкий і вищезазначені речовини містяться в ньому в незначних кількостях. Коли ж прополіс зіскоблюють під час очищення вуликів (після другого взятку) у вигляді крихких, твердих частинок, в нього потрапляє восцина, стружка та інші домішки. В цьому випадку кількість воску у прополісі-сирцю значно збільшується, а воск до деякої міри зменшує його бактерицидні та лікувальні властивості (25).

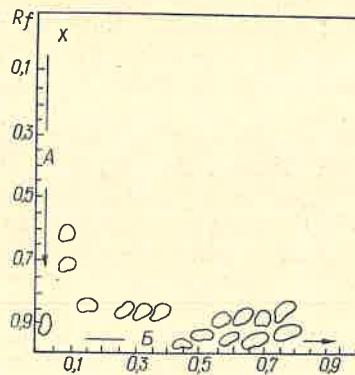


Рис. 1. Двовимірна хроматографія розчину прополісу-сирцю:

система розчинників: А — н.-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2), Б — 15% розчин оцтової кислоти. Проявник — 1% розчин хлорокису цирконілу з парами аміаку.

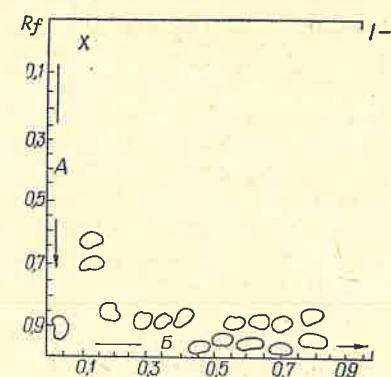


Рис. 2. Двовимірна хроматограма розчину поліфенольного препарату прополісу:

система розчинників: А — н.-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2), Б — 15% розчин оцтової кислоти. Проявник — 1% розчин хлорокису цирконілу з парами аміаку.

жаних з різних видів прополісу, ми розробили параметри їх аналізу з використанням УФ спектроскопії, які потім було взято за основу при розробці спектрофотометричного методу кількісного визначення водорозчинного поліфенольного препарату прополісу, оскільки УФ спектри одержаних препаратів тотожні. Крім того, постійність хімічного складу водорозчинних поліфенольних препаратів доведено також синхроністю та ефективністю їх анатомічної дії відносно грампозитивних бактерій. Встановивши якісний поліфенольний склад водорозчинних препаратів прополісу за допомогою хроматографічного, спектрального і мікробіологічного методів у поєднанні з класичними методами дослідження сировини природного походження (2, 9, 19), ми провели фізико-хімічне вивчення цих препаратів у порівнянні з вихідним прополісом-сирцем (на прикладі зразка, зібраного у Запорізькій області).

#### Таблиця 1

Порівняльний фізико-хімічний аналіз водорозчинного поліфенольного препарату прополісу I прополісу-сирцю

Фізико-хімічні показники	Досліджувані продукти	
	препарат прополісу	прополіс-сирець
Агрегатний стан . . . . .	сипкий порошок	липка, пружно-глейка маса
Колір . . . . .	жовтий	зеленувато-коричневий
Запах . . . . .	польових квітів	польових квітів
Смак . . . . .	гіркий	гірко-жалкий
Розчинність:		
у воді . . . . .	+	—
у спирті . . . . .	+	+
Якісні реакції:		
з лугом . . . . .	+	+
з залізом III-хлоридом . . . . .	+	+
ціанідинова проба . . . . .	+	+
pH розчину . . . . .	4,57—4,62	5,82%—6,12%
Неспалений залишок . . . . .	—	3,45%—4,05%
Наявність восків . . . . .	—	15,10%—45,21%
Механічні домішки . . . . .	—	10,04%—12,53%

Умовні позначення: + — позитивний результат, — — негативний результат.

Таблиця 2  
Порівняльний хімічний склад водорозчинного поліфенольного препарату прополісу і прополісу-сирцю

Назва компонентів	Наявність природних сполук	
	у препараті прополісу	у прополісу-сирцю
Віск	—	+
Смолисті речовини	—	+
Бальзамічні речовини	сліди	+
Флавоноїди	+	+
Кумарини	+	+
Лактоні секоквітерпеної	+	+
Фенолкарбонові кислоти	+	+
Мікроелементи *	+	+
Полісахариди	+	+
Органічні кислоти	+	+
Амінокислоти	+	+

\* Методика визначення: абсолютно сухий залишок прополісу і паралельно водорозчинного препарату прополісу подрібнювали до одержання найдрібнішого порошку, змішували з рівною кількістю спектрально чистого натрію хлориду при зваженні спиртом, висушували і знову ретельно розтирали. Якісне і кількісне визначення проводили за методом 4-х еталонів. Режим: прилад — ІСП-28, дуга змінного струму — 12 а, ширина вхідної щілини спектрографа 0,010 мм; час експозиції 60 сек.; аналітичний проміжок — 2 м.

Умовні позначення: + — наявність речовин, — відсутність речовин.

Таблиця 3  
Результати вивчення можливості використання для виготовлення ліків водорозчинного поліфенольного препарату прополісу і прополісу-сирцю

Види лікарських форм	Можливість приготування ліків	
	з препаратом прополісу	з прополісом-сирцем
Порошки	+	—
Мікстури водні	+	—
Мазі і лініменти *	+	+
Супозиторії *	+	—
Розчини для ін'екцій (водні)	+	—
Аерозолі (без застосування органічних розчинників), особливо для дитячої практики	+	—
Таблетки *	+	+
Спиртові настоїки *	+	+
Очи краплі	+	—

\* В усіх випадках приготування ліків втрата прополісу-сирцю, як вихідного продукту, становить 50—60% від ваги взятої наважки.

Умовні позначення: + — приготування можливе, — — приготування неможливе.

Як видно з даних, наведених у таблицях 1—3, відсутність у препараті восків, смол і вміст слідів бальзамічних речовин при збереженні основних біологічно активних компонентів дає можливість одержувати з прополісу водорозчинну суміш діючих поліфенолів, а це в свою чергу дозволяє розширити асортимент лікарських форм з данным препаратом порівняно з вихідною сировиною, спростити технологічні стадії їх виготовлення, виключає застосування органічних розчинів, що дуже важливо особливо при виробництві ліків, що застосовуються в дитячій практиці (аерозолі, примочки, мікстури, краплі і т. д.).

Точність дозування поліфенольного препарату прополісу під час

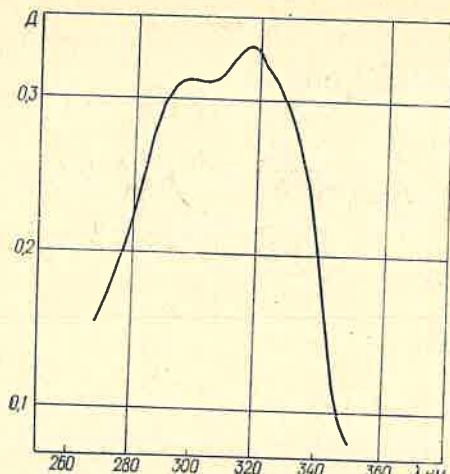


Рис. 3. УФ спектр вирання водорозчинного поліфенольного препарату прополісу в диметилформаміді.

вирання знаходяться в УФ області спектра при 299 нм і 318 нм. При цьому було показано залежність між концентрацією водорозчинного препарату прополісу і величиною оптичної густини при максимумі вирання і знайдено величину питомого показника вирання досліджуваного препарату ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ), яку потім було використано для кількісного визначення.

Експериментально встановлено, що світловирання розчинів водорозчинного поліфенольного препарату прополісу в диметилформаміді підпорядковується закону Бугера — Ламберта — Бера при  $\lambda_{\text{макс}} 299 \text{ нм}$  (в межах концентрацій 0,2—2 мг у 100 мл). Результати визначень наведені в таблиці 4.

Для проведення кількісного визначення точну наважку (близько 0,024 г) водорозчинного поліфенольного препарату прополісу розчиняють в диметилформаміді у вимірювальній колбі на 100 мл і доводять до мітки (розвин А); 1 мл розвину А вміщують в мірну колбу на 100 мл і доводять диметилформамідом до мітки (розвин Б). Одержані розвини спектрофотометрують і визначають величину його оптичної густини.

Результати кількісного визначення водорозчинного поліфенольного препарату прополісу наведені в таблиці 5.

Таблиця 4

Визначення питомого показника вирання водорозчинного препарату прополісу

Концентрація у $\gamma/\text{мл}$	Оптична густина	Питомий по- казник вирання	Метрологічні характе- ристики
2	0,120	600,00	$\bar{X} = 600,08 \pm 1,08$
4	0,240	600,00	$\sigma = \pm 1,516$
6	0,362	603,33	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,47$
8	0,479	598,75	$I_{0,95} = \pm 1,08$
10	0,600	600,00	$A = \pm 0,18\%$
12	0,722	601,66	
14	0,840	600,00	
16	0,959	599,37	
18	1,076	597,77	
20	1,200	600,00	

виготовлення зазначених лікарських форм досягається завдяки його повному розчиненню у воді без залишку. До того ж це створює передумови для розробки методу кількісного аналізу з метою контролю якості приготування цих лікарських форм.

В літературі для кількісного визначення поліфенолів наведено ряд колориметричних (18,36), об'ємних, комплексонометричних (4,5), фотоколориметрических методів (3,27). Нами запропоновано спектрофотометричний метод кількісного визначення водорозчинного поліфенольного препарату прополісу, для розробки якого було знято спектр прополісу в диметилформаміді (рис. 3) і встановлено, що максимуми світловирання знаходяться в УФ області спектра при 299 нм і 318 нм. При цьому було показано залежність між концентрацією водорозчинного препарату прополісу і величиною оптичної густини при максимумі вирання і знайдено величину питомого показника вирання досліджуваного препарату ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ), яку потім було використано для кількісного визначення.

Експериментально встановлено, що світловирання розчинів водорозчинного поліфенольного препарату прополісу в диметилформаміді підпорядковується закону Бугера — Ламберта — Бера при  $\lambda_{\text{макс}} 299 \text{ нм}$  (в межах концентрацій 0,2—2 мг у 100 мл). Результати визначень наведені в таблиці 4.

Для проведення кількісного визначення точну наважку (близько 0,024 г) водорозчинного поліфенольного препарату прополісу розчиняють в диметилформаміді у вимірювальній колбі на 100 мл і доводять до мітки (розвин А); 1 мл розвину А вміщують в мірну колбу на 100 мл і доводять диметилформамідом до мітки (розвин Б). Одержані розвини спектрофотометрують і визначають величину його оптичної густини.

Результати кількісного визначення водорозчинного поліфенольного препарату прополісу наведені в таблиці 5.

Таблиця 4

Визначення питомого показника вирання водорозчинного препарату прополісу

Таблиця 5  
Результати кількісного визначення  
водорозчинного препарату прополісу

Довжина хвилі λ нм	Концентрація у мг/100 мл	Оптична густина	Результати у %	Метрологічні характеристики
299	0,24	0,145	100,66	$\bar{X} = 100,51$
	0,36	0,224	103,66	$\sigma = \pm 1,60$
	0,42	0,250	99,57	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,65$
	0,58	0,346	99,41	$I_{0,95} = \pm 1,89$
	0,68	0,410	100,47	$A = \pm 1,88$
	0,72	0,430	99,29	

Таблиця 6  
Активність водорозчинного поліфенольного препарату  
прополісу відносно деяких мікробів

Тест-мікроби	Активність препарату	
	у розведеннях	у γ/мл
Стафілокок золотистий № 209 . . .	1 : 64000	$\approx 15$
Кишкова паличка . . . . .	<1 : 2000	>500
Антрацоїд (спороносна паличка) . . .	1 : 16000	62
Кислотостійкий сапрофіт В <sub>5</sub> . . . .	1 : 100.000	10
Candida albicans . . . . .	1 : 32000	31

З даних, наведених в таблиці 5, видно, що відносна помилка спектрофотометричного визначення досліджуваного препарату, одержаного з прополісу, не перевищує  $\pm 1,88\%$ .

Нами також було проведено мікробіологічні дослідження активності водорозчинного поліфенольного препарату прополісу. З цією метою використовували метод серійних розведень. Як поживне середовище (pH 7,3) застосували амінопептид, попередньо розведений дистильованою водою (1 : 2). Досліджувану культуру додавали в пробірки з розрахунку 200 000 мікробних тіл на 1 мл середовища.

Результати дослідів вивчали через 18—20 годин після того, як зразки було вміщено в термостат при температурі +37°. Досліди з культурою кислотостійкого сапрофіту В<sub>5</sub> витримувалися у термостаті не менше трьох діб через порівняно повільний ріст досліджуваної культури.

Результати дослідів наведені в таблиці 6.

Як видно з даних, наведених в таблиці 6, досліджуваний препарат прополісу найбільшу активність виявив відносно кислотостійкого сапрофіту В<sub>5</sub> (1 : 100 000), трохи меншу — до грампозитивних бактерій (золотистий стафілокок № 209), дріжджових грибків (Candida albicans) і спороносних паличок (антракоїд). Препарат прополісу не діє бактеріостатично на грамнегативні бактерії (кишкова паличка).

## ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз якісного складу порошкоподібного поліфенольного препарату прополісу показав, що у винайденому препараті міститься 16 речовин, тотожних вихідному прополісу-сирцю.

2. Встановлена наявність у досліджуваному препараті прополісу флавоноїдів, кумаринів, лактонів, фенолкарбонових кислот, мікроелементів, полісахаридів, органічних кислот, амінокислот.

3. Для одержаного водорозчинного поліфенольного препарату прополісу характерні дві смуги вбирання в УФ світлі — 299 нм і 318 нм.

4. В межах концентрацій 0,2—2 мг у 100 мл у диметилформаміді розчини водорозчинного поліфенольного препарату підпорядковуються закону Бугера — Ламберта — Бера.

5. Розроблений спектрофотометричний метод кількісного визначення порошкоподібного водорозчинного поліфенольного препарату прополісу, помилка якого не перевищує  $\pm 1,88\%$ .

6. Встановлено, що найбільшу бактеріостатичну активність одержаний препарат прополісу виявив відносно кислотостійкого сапрофіту *B<sub>5</sub>* (1 : 100000).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Арипов Х. А., Камилов И. К., Алиев Х. У., Медицинский журнал Узбекистана, 1968, № 5, 50.—2. Бандюкова В. А., Растворительные ресурсы, М.—Л., 1965, 1, вып. 4.—3. Бандюкова В. А., Шинкаренко А. Л., ЖАХ, 1966, 21, вып. 2, 232.—4. Беліков В. В., Фармация, 1967, № 6, 36.—5. Беліков В. В., Шрайбер М. С., Фармацевтический журнал, 1967, № 1, 30.—6. Большаякова В. Ф., В кн.: Фитонциды, К., «Наукова думка», 1967, 274.—7. Вахонина Т. В., Бреева Л. Г., Бодрова Р. Н. и др., В сб.: Труды научно-исследовательского института пчеловодства, М., 1972, вып. 7, 296.—8. Гаптрахиманова К. Г., Автореферат кандидатской диссертации, Казань, 1964.—9. Гейсман Т., Биохимические методы анализа растений, М., ИЛ, 1960.—10. Иванов Д. Ф., Тихонов А. И., Кривенчук П. Е. и др., Офтальмологический журнал, 1973, № 2, 104.—11. Иориш Н. П., В кн.: Пчелы — крылатые фармацевты, М., «Наука», 1966, 145.—12. Каримова З. Х., Пчеловодство, 1960, № 8, 58.—13. Каримова З. Х., Антибиотики, М., 1960, 5, № 1, 122.—14. Кивалкина В. П., Ветеринария, 1964, № 9, 78.—15. Кивалкина В. П., Автореферат докторской диссертации, Казань, 1964.—16. Кравчук П. О., Рафальский К. П., Фармацевтический журнал, 1969, № 5, 87.—17. Кравчук П. А., Автореферат кандидатской диссертации, Киев, 1971.—18. Нестюк М. Н., Вестник МГУ, 1958, № 3, 53.—19. Никонов Г. К., Аптечное дело, 1963, 12, № 4, 41.—20. Овчинников В. И., Вестник дерматологии и венерологии, М., 1965, № 9, 69.—21. Оркин В. Ф., Автореферат кандидатской диссертации, Саратов, 1971.—22. Покровский С. Г., Автореферат кандидатской диссертации, Казань, 1966.—23. Поправко С. А., Гуревич А. И., Колосов М. Н., Химия природных соединений, 1969, № 6, 476.—24. Темнов В. А., Пчеловодство, 1937, № 3, 34.—25. Тихонов А. И., Кривенчук П. Е., Литвиненко В. И., Путятин И. В. В сб.: Современные проблемы фармацевтической науки и практики (тезисы докладов 2-го съезда фармацевтов Украинской ССР), Киев, 1972, 786.—26. Тихонов А. И., Кривенчук П. Е., Авторское свидетельство № 395 087 от 28 мая 1973, Бюлл. изобретений, 1973, № 35.—27. Тюкавкина Н. А., Лаптева К. И., Ларина В. А., Девятко Н. Г., Химия природных соединений, 1967, № 5, 298.—28. Ушкалова В. Н., Топалова О. В., Пчеловодство, 1973, № 6, 30.—29. Шамрай Т. Е., Автореферат кандидатской диссертации, Киев, 1974.—30. Филатов В. Ф., Шамрай Т. Е., Применение прополиса в оториноларингологии (методические рекомендации), Харьков, 1973.—31. Инструкция по применению аэрозоля «Пропасоль», В сб.: Методические рекомендации по использованию лекарственных препаратов, М., 1973, вып. 1, 26.—32. Baird N., Oita N., Oftalmologia, 1971, 15, N 3, 201.—33. Derevici A., Popescu Al., Popescu N., Apicultura, 1964, N 7, 14.—34. Derevici A., Ioanitius R., Lescinski S., Popescu Al., Farmacia (Бухарест), 1966, 14, N 5, 257.—35. Tsakov Ts., Farmacija (София), 1973, 23, N 2, 38.—36. Wilson C., Weatherby L., Bock W., Ind. Engng. Chem. analyt. Ed. 1942, 14, 425.

Надійшла 12.VIII 1974 р.

#### PHYSICO-CHEMICAL, MICROBIOLOGICAL AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF WATERSOLUBLE POLYPHENOL PROPOLIS PREPARATIONS

A. I. TIKHONOV, D. P. SALO, D. P. KOLOMIYETS and N. G. RYBALKO  
Zaporozhye Medical Institute, Kharkov Pharmaceutic Institute

#### SUMMARY

For the first time a watersoluble powder-like polyphenol preparation has been obtained from propolis. Its physico-chemical properties were determined and a spectrophotometric method of quantitative determination was developed, the error of which does not exceed  $\pm 1.88\%$ .

The bacteriostatic activity of this preparation in relation to grampositive bacteria was determined.

# ПРО ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНІВ ГЛІЦЕРИНУ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ

П. Ф. КРИШЕНЬ, В. С. СОТНИКОВ, В. В. СМИРНОВ, Д. В. УТКІН

Дніпропетровський науково-дослідний інститут гастроентерології,  
Дніпропетровський завод бактерійних препаратів

## ПОВІДОМЛЕННЯ І

### СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ РОЗЧИНУ ГЛІЦЕРИНУ З АСКОРБІНАТОМ НАТРІЮ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ

За даними літератури 20—40% розчинів гліцерину з аскорбінатом натрію застосовується внутрішньовенно для лікування хворих з набряками мозку, підвищеним внутрішньочерепним тиском та глаукомою. Застосування цих ліків разом зумовлюється тим, що аскорбінат натрію запобігає шкідливій і збільшує дегідратуючу дію гліцерину (1, 6, 10, 14, 15). При цьому аскорбінат натрію додають до розчину гліцерину в кількості від 7 до 20%, тоді як Державна фармакопея СРСР X видання дозволяє для ін'єкцій лише 5% його розчин.

Повідомлень про концентрацію гліцерину, дозволену для внутрішньовенного введення, а також про добір високоочищеного сирцю-гліцерину та про способи приготування його розчинів в літературі нами не знайдено. Тому ми вивчили можливість приготування розчинів гліцерину для внутрішньовенного введення разом з 5% розчином аскорбінату натрію.

Спочатку було проведено порівняння вимог (див. табл. 1) до стандартів, яким має відповідати дистильований гліцерин різних готунків, а також до медичного гліцерину, затвердженого Державною фармакопеєю СРСР IX видання та Міжнародною фармакопеєю II видання (МФ II). В результаті виявилося, що найбільш очищеним є гліцерин чда ГОСТ 6259-71, який відповідає вимогам МФ II. Інші готунки гліцерину містять у собі воду та від 2 до 13% різних домішок. На цій підставі в дальшій роботі ми використовували гліцерин ГОСТ 6259-71 (чда).

Для підбирання пропускої концентрації гліцерину, яка разом з 5% розчином аскорбінату натрію не викликає гемолізу еритроцитів, були проведені досліди з кров'ю кроликів. Про ступінь гемолізу судили по збільшенню кількості гемоглобіну в центрифугаті (12).

Результати дослідів оброблені статистично (11) і наведені в таблиці 2.

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що при змішуванні 15% водного розчину гліцерину з кров'ю у співвідношенні 1:1 та 5:1 в надосадовій рідині значно збільшується кількість гемоглобіну ( $P < 0,001$ ). На відміну від цього при змішуванні крові з сумішшю 15%, 20% або 30% розчину гліцерину з 5% розчином аскорбінату натрію кількість гемоглобіну в центрифугаті не змінюється ( $P < 0,5$ ) в порівнянні з контролем. Отже, 15—30% розчини гліцерину в поєднанні з 5% аскорбінатом натрію не мають гемолітичної дії.

Для встановлення дозволеної концентрації гліцерину при внутрішньовенному введенні були проведені досліди на білих миших. Результати дослідів показали, що при ін'єкціях 15—20% розчинів гліцерину тварини лишалися живими, тоді як при введенні 30% розчину вони загинули. Виходячи з цього, ми прийшли до висновку, що розчини гліцерину в концентраціях до 20% не токсичні і поставили собі за мету розробити спосіб приготування гліцерину з концентрацією не вище 20% разом з 5% розчином аскорбінату натрію.

Таблиця 1  
Основні вимоги до якості дистильованого глицерину різних готунків

Показники	ГОСТ 6259-71			ГОСТ 6824-54			Медичний			ДФ X (реактив)
	чдн	ч	dynamitnij	вищого готун- ку	1-го готун- ку	2-го готун- ку	МФII	ДФ IX		
Густина ( $G/кг$ )	1,257— 1,261	1,255— 1,266	1,2584	1,2481	1,2481	1,2322	1,256	1,225— 1,235	—	—
Місткість чистого глицерину ( % ), не менше	99	98	98	94	94	88	97	87	98	—
Показник заломлення	1,4728— 1,4744 0,001	1,4710— 1,4744 0,002	—	—	—	—	1,4690	—	1,4710— 1,4744 0,002	—
Залишено після прожарювання ( % ), не більше			0,15 після згорання	0,01 після згорання	0,02	0,25	0,05	0,01	—	—
Сульфати ( % ), не більше	0,001	0,005	спідни відсутн.	спідни	спідни	спідни	0,005	—	—	—
Хлориди ( % ), не більше	0,0002	0,0005	“	“	—	—	—	—	0,001	0,002
Солі амонію ( % ), не більше	0,0005	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Солі заміза ( % ), не більше	0,0005	0,0001	—	—	—	—	—	—	—	—
Солі важких металів ( % ), не більше	0,0001	0,0002	спідни	—	—	—	0,00005	0,00025	0,0005	—
Міш'як ( % ), не більше	0,0004	0,0001	відсутн.	“	відсутн.	відсутн.	0,00004	0,00004	не пер- випп. етал. розв.	0,0002
Ефіри жирних кислот ( % ), не більше	0,07	0,15	—	—	—	—	—	—	—	—
pH 10% розчину	6,0—7,0	5,5—7,0	—	—	—	—	—	—	нейтр. на лакмус	—

Таблиця 2

Кількість гемоглобіну при дії на кров кроликів розчинів гліцерину з 5% розчином аскорбінату натрію (середні з трьох визначень)

Пропис	Кількість в 1л розчину				Співвідношення розчин-«кров»			
	гліце- рину г (мл)	натрію гідро- карбо- нату г	кислоти аскор- бінової г	сульфі- ту нат- рію г	1:1		5:1	
					M±m	P	M±m	P
Розчин аскорбінату натрію 5% (контроль)	0	23,85	50	2	48,6 6,2	—	48,6 8,9	—
Розчин гліцерину 15%	150 (120)	0	C	0	2100,0 11,5	<0,001	221,00 12,3	<0,001
Розчин 15% гліцерину з 5% аскорбінатом натрію	150 (120)	23,85	50	2	48,6 7,4	<0,5	48,6 6,6	<0,5
Розчин 20% гліцерину з 5% аскорбінатом натрію	200 (160)	23,85	50	2	51,2 3,3	<0,5	46,4 10,9	<0,5
Розчин 30% гліцерину з 5% аскорбінатом натрію	300 (240)	23,85	50	2	51,4 2,6	<0,5	54,3 4,1	<0,5

При встановленні режиму стерилізації до уваги було взято хімічні властивості інгредієнтів, що входять до лікарської форми, та способи стерилізації, встановлені для цих речовин. Так, за ДФ X розчин аскорбінату натрію стерилізується текучою парою при 100° протягом 15 хв., а гліцерин за цих же умов на протязі 30 хв. (ДФ IX).

Проведені досліди показали, що при нагріванні розчинів гліцерину разом з аскорбінатом натрію текучою парою при 100° протягом 15 хв. стерильність не досягається. В разі підвищення температури або збільшення часу нагрівання препарат змінює колір. На відміну від цього при приготуванні лікарської форми з попередньо простерилізованого гліцерину з наступною її стерилізацією (режим для розчину аскорбінату натрію) досягається стерильність і не змінюються фізико-хімічні властивості.

На підставі літературних даних та власних експериментальних досліджень ми пропонуємо нижче наведений пропис для ін'єкцій і метод його приготування.

Гліцерину безводного 160 мл, або 200 г

Кислоти аскорбінової 50 г

Натрію гідрокарбонату 23,85 г

Натрію сульфіту 2 г

Води для ін'єкцій до 1000 мл

Для приготування розчину в асептичних умовах в половинному об'ємі води для ін'єкцій розчиняють натрію гідрокарбонат, натрію сульфіт та аскорбінову кислоту (відповідно до інструкції Центрального аптечного науково-дослідного інституту, затвердженої Головним аптечним управлінням Міністерства охорони здоров'я СРСР 29 жовтня 1969 р., приготування розчину аскорбінату натрію дозволяється без насичення вуглекислотою). Після взаємодії речовин і припинення виділення газу до розчину додають при перемішуванні розраховану кількість стерильного гліцерину. У використаному гліцерині попередньо рефрактометрично визначають абсолютну його кількість у зв'язку з тим, що він містить від 2 до 13% води і є гігроскопічною речовиною, яка в процесі зберігання може вбирати з повітря до 40% вологи (13). Тому гліцерин відважують у більшій кількості, ніж зазначено в прописі.

су, з урахуванням місткості в ньому води за підрахунком  $\frac{a \cdot 100}{100 - b}$ , де  
а — кількість безводного гліцерину,  
б — процентна місткість води в гліцерині за дослідом.

Суміш доводять водою для ін'екцій до потрібного об'єму. Розчин фільтрують, розливають у флакони для кровозамінників з нейтрально-гідравличною складовою НС-2 місткістю 250 мл, які закупорюють силіконовими пробками та металевими ковпачками. Препарат у флаконах стерилізують текучою парою при 100° протягом 15 хв.

Одержані лікарська форма гліцерину з аскорбінатом натрію за кольором, прозорістю, стерильностю, токсичністю та пірогенністю відповідає вимогам ДФ Х, встановленим для ін'екційних лікарських форм.

Препарат не змінює фізико-хімічних, біологічних та бактеріологічних властивостей протягом шести діб при зберіганні у темному місці при температурі +4—+10°. При цьому на восьму добу зберігання розчин набуває жовтуватого забарвлення, що за кольором не відповідає еталону № 4а (ДФ Х), а також змінюються значення pH з 6,4±0,0 до 6,9±0,1 ( $P < 0,05$ ).

Дослідами встановлено, що одержаний нами препарат при внутрішньовенному введенні в дозі гліцерину 0,7 г/кг має протиаблятивну дію при експериментальному набряканні легень у кроликів, викликаному методом Г. С. Кана (8). Так, якщо в контрольній групі з десяти тварин вижило дві (20%), то при застосуванні розчину гліцерину з десяти тварин з набряком легень вижило чотири (40%) кролика. При цьому у дослідах тварин легеневий коефіцієнт дорівнював  $7,90 \pm 0,42$  г/кг ( $P < 0,01$ ) і був значно меншим, ніж у контролі ( $11,72 \pm 1,13$  г/кг).

Таким чином, виготовлена лікарська форма гліцерину з аскорбінатом натрію може бути використана як протиаблятивний препарат. Проте одержана суміш має короткий строк зберігання, що не дає можливості організувати її промисловий випуск. У той же час цей препарат може бути виготовлений безпосередньо в аптекі для експериментального застосування.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що гліцерин в концентрації 15%, 20% та 30% разом з 5% розчином аскорбінату натрію не викликає гемоліза еритроцитів. Розчини гліцерину в концентрації до 20% при внутрішньовенному введенні не токсичні.

2. Розроблено склад і спосіб приготування нешкідливого, апіогенного розчину гліцерину для внутрішньовенного введення разом з аскорбінатом натрію. Цю лікарську форму можна легко виготовити в умовах аптеки.

3. Розчин гліцерину для ін'екцій, виготовлений за даною технологією, відповідає вимогам Державної фармацевтичної СРСР Х видання і може зберігатися в темному прохолодному місці на протязі шести діб. Препарат має протиаблятивну дію при експериментальному набряканні легень у кроликів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Биетти Д. Б., Буччи М. Г. Офтальмологический журнал, 1966, № 6, 443.
2. Государственный стандарт. ГОСТ 6259—71. Реактивы, Глицерин. Издание официальное.—3. Государственный стандарт. ГОСТ 6824—54. Глицерин дистиллированный. Издание официальное.—4. Государственная фармакопея СССР, IX изд., 1961.—5. Государственная фармакопея СССР, X изд. 1968.—6. З озуля Ю. А., Духонин А. Л. и другие, В. кн.: Труды I-го съезда анестезиологов — реаниматологов УССР (12—15 мая 1969 г., Львов), Киев, 1971, стр. 197.—7. Инструкция по изготовлению и хранению стерильных растворов в аптеках, утвержденная ГАПУ МЗ СССР, 29 октября 1969 года, Информационные материалы, вып. 3, 1970.—8. Кан Г. С. Нервная система и острый отек легких. Медгиз, 1953.—9. Международная фарма-

копея, II издание, ВОЗ, Женева, 1969, 249.—10. Мисюк Н. С., Евстигнеев В. В., Рогульченко С. М. в кн.: Тезисы докладов научн. конф. Минского мединститута 29—30 октября 1969 г., Минск, 1969, стр. 50—11. Монцевич Ю. — Эрингени Е. В., Патоморфологическая физиология и экспериментальная терапия, 1964, 4, 71.  
12. Мосиенко В. С., Безвершенко И. А., Лабораторное дело, 1964, № 8, 479.  
13. Неволин Ф. В. Химия и технология производства глицерина, Пищепромиздат, М., 1954.

14. Tam G., Klin. Mbl. Augenheilk., 1971, 158, 5, 663.—15. Virgno Michele, Bucci Massino G., Pecori-Giraldi Rose, Cantore G., Amer. J. Ophthalmol., 1966, 62, 5, 824—833.

Надійшла 10.IV 1974 р.

## TECHNIQUE OF PREPARATION OF A GLYCERINE SOLUTION FOR COMBINED INTRAVENOUS ADMINISTRATION WITH SODIUM ASCORBINATE

P. F. KRYSHEN, V. S. SOTNIKOV, V. V. SMIRNOV and D. V. UTKIN

Dniepropetrovsk Research Institute of Gastroenterology Dniepropetrovsk Plant  
of Bacteria! Preparations

### SUMMARY

A glycerine solution in concentration 15%, 20% and 30% in combination with a 5% solution of sodium ascorbate does not produce erythrocytic hemolysis. Intravenous administration of a 20% concentration of glycerine showed no toxicity.

The developed composition and technique of preparation of a non-toxic and аргот-  
genic solution of glycerine for intravenous administration may be easily realized in  
pharmacy conditions. The drug prepared after this technology meets the requirements  
of the USSR SP X and may be stored in a dark cool place for 6 days.

The above drug form of glycerine for intravenous administration possesses antie-  
dema properties in experimental pulmonary edema.

УДК 615.454.1:614.8

## РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗЕЙ З ДОБАВКАМИ ЕТОНІЮ І ДОДЕЦОНІЮ

П. І. ЗАЄРКО, В. Ю. ТРЕТИННИК, М. М. КРУГЛИЦЬКИЙ  
Аптечноуправління Чернівецького обласного відділу охорони здоров'я,  
Інститут колоїдної хімії і хімії води АН УРСР

Широкі реологічні дослідження емульсій, паст, мазевих основ і мазей різного медичного призначення (2, 5, 16—18) показали, що в цих системах утворюються типові коагуляційні структури з добре вираженими механічними властивостями (еластичність, пластичність, в'язкість) і тиксотропією (12—14).

Експериментально встановлено, що в зазначених пластичних дисперсних системах процеси розвитку деформацій в часі  $\epsilon = f(\tau)$  при постійних напруженнях зсуву ( $P = \text{const}$ ) з задовільною точністю описуються рівнянням з'єднаних послідовно механічних моделей Максвелла — Шведова і Кельвіна.

$$\epsilon' = \frac{P}{E_1} + \frac{(P - P_{k_1}) \tau}{\eta_1} + \frac{P}{E_2} \left( 1 - e^{-\frac{E_2 \tau}{\eta_2}} \right)$$

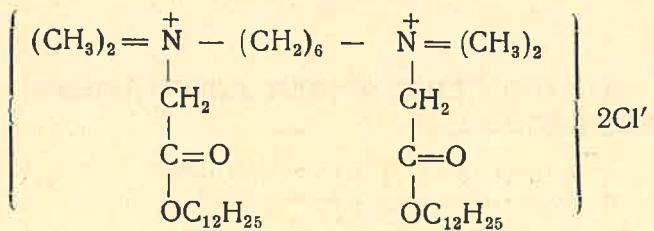
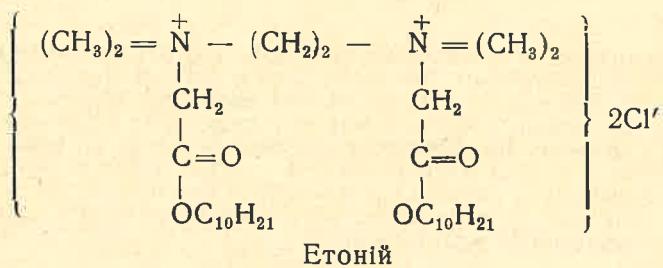
З цього рівняння видно, що механічні властивості коагуляційно-тиксотропних структур можуть бути охарактеризовані такими незалежними один від одного параметрами: модулями швидкої  $E_1$  і повільної  $E_2$  еластичних деформацій, рівноважним модулем  $E$ , умовою статичною границею текучості  $P_{k_1}$ , найбільшою пластичною (шведівською) в'язкістю  $\eta$ . На основі зазначених п'яти параметрів можна вирахувати структурно-механічні характеристики дисперсних структур: повільну

еластичність  $\lambda = \frac{E_1}{E_1 + E_2}$ , статичну пластичність  $P_{k_1}/\eta_1$  і період справжньої релаксації

$$\theta_1 = \frac{\eta_1}{E}.$$

Доведено, що структурна стійкість (стабільність) водних дисперсій глин і глинистих мінералів буде тим вища, чим більша величина періоду справжньої релаксації і чим сильніше розвинуті в цих системах швидкі еластичні деформації. Навпаки, значний розвиток в дисперсіях пластичних деформацій свідчить про їх структурну нестійкість (здатність до розшарування), високу рухливість і текучість (4,6—9,15).

Мета проведення даної роботи — дати оцінку реологічної поведінки органобентонітових основ як головного компонента медичних мазей, емульсій і паст різного призначення. Нами вивчені пружно-пластично-в'язкі властивості додеценіаміnobентонітових і етоніаміnobентонітових мазей (з різним строком зберігання цих систем) в порівнянні з аміnobентонітовою основою. На відміну від аміnobентонітової основи до складу мазей вводяться добавки катіонних поверхнево-активних речовин (ПАР) — двочетвертинних амонієвих солей загальної будови (3, 11):



### Додеценій

Для реологічних досліджень застосовували прилад конструкції С. Я. Вейлера—П. А. Ребіндра з автоматичним записом кривих деформацій (10). Методика роботи на приладі зводилася до експериментального визначення сім'ї кривих деформація чистого зсуву — час  $\varepsilon=f(\tau)$  при постійному, але збільшуваному від досліду до досліду навантаженні. Графічна обробка кривих  $\varepsilon=f(\tau)$  і розрахунок структурно-механічних показників коагуляційних структур описані в літературі (9, 14). Одержані експериментальні дані наведені в таблиці.

З експериментальних даних видно, що аміnobентонітова основа після двомісячного зберігання характеризується низькими величинами модулей швидкої і повільної еластичних деформацій, рівноважного модуля, умової статичної границі текучості і періоду справжньої релаксації. Це свідчить про слабо виражену здатність до структуроутворення і малу стабільність аміnobентонітової основи.

В додеценіяміnobентонітовій мазі процеси структуроутворення розвинуті набагато сильніше, а міцність утворюваних коагуляційних структур у 5—6 разів вища у порівнянні з структурами аміnobентонітової основи, причому зміцнення коагуляційних структур продовжується на протязі 11—12 місяців.

Структурно-механічний аналіз досліджуваних систем показав, що стабільність додеценіяміnobентонітової мазі в дев'ять разів вища, ніж аміnobентонітової (строк зберігання — два місяці). Такий висновок нами зроблений на основі розрахунку величин періоду справжньої ре-

Структурно-механічний аналіз мазевої основи і мазей

Структурно-механічні показники

Системи	Сроки зберігання в місяцях	Структурно-механічні показники							
		$E \cdot 10^{-3}$ , $\frac{E \cdot 10^{-3}}{\partial \eta / C \cdot M^2}$	$E \cdot 10^{-3}$ , $\frac{E \cdot 10^{-3}}{\partial \eta / C \cdot M^2}$	$E \cdot 10^{-3}$ , $\frac{E \cdot 10^{-3}}{\partial \eta / C \cdot M^2}$	$P_{K_1} \cdot \frac{10^6}{\partial \eta / C \cdot M^2}$	$\eta_1 \cdot 10^{-5}$ , $\frac{\eta_1 \cdot 10^{-5}}{n_3}$	$\lambda$	$\frac{P_{K_1} \cdot 10^6}{\eta_1} \cdot \frac{10^6}{сек^{-1}}$	$\Theta_1 \cdot 10^{-2}$ , сек
Аміnobентонітова основа *	2	0,3	0,3	0,15	1,0	5	0,5	2,0	33,3
Додеценійаміnobентонітова мазя	2	1,2	1,4	0,64	10,0	190	0,5	0,5	297
(основи 90 г, води 10 г, додеценію 0,5 г)	5	1,6	1,6	0,73	10,0	120	0,5	0,8	164
	8	1,6	1,3	0,72	8,0	110	0,5	0,7	153
	11	1,9	1,6	0,87	13,0	120	0,5	1,0	137
	14	0,6	0,4	0,24	1,0	60	0,6	1,6	291
Етонійаміnobентонітова мазя	2	7,5	2,6	60,0	470	0,3	1,3	1,3	180
(основи 90 г, води 10 г, етонію 0,5 г)	5	4,0	8,5	2,8	20,0	410	0,3	0,5	146
	8	4,3	5,2	1,9	40,0	360	0,4	1,1	190
	11	3,0	5,2	1,6	50,0	290	0,3	1,7	181

\* Склад основи: октадециламіnobентоніту 12 г, олії персикової 68 г, води 20 г.

лаксації. Щоправда, із збільшенням строку зберігання додеценійаміnobентонітової мазі до 11 місяців її стабільність зменшується, але вона все ж у чотири рази більша, ніж стабільність аміnobентонітової основи після двомісячного зберігання.

Найінтенсивніше протікають процеси коагуляційного структуроутворення в етонійаміnobентонітовій мазі. Зміцнення коагуляційних структур тут відбувається на протязі 5—8 місяців. Кінцева міцність коагуляційної структури етонійаміnobентонітової мазі в 13—14 разів вища, ніж аміnobентонітової основи. А стабільність етонійаміnobентонітової мазі після двомісячного зберігання така ж, як і додеценійаміnobентонітової. Так, величина  $\Theta$  для першої системи дорівнює  $291 \times 10^2$  сек, для другої —  $297 \times 10^2$  сек. Після дуже тривалого строку зберігання (11—14 місяців) стабільність етонійаміnobентонітової мазі знижується: величина  $\Theta_1$  зменшується від  $291 \times 10^2$  сек до  $181 \times 10^2$  сек.

З наведених даних видно, що структурно-механічні властивості і структурна стійкість (в часі) етонійаміnobентонітової мазі дещо вища, ніж додеценійаміnobентонітової. Це, мабуть, пояснюється неоднаковою поверхневою активністю додеценію й етонію, а отже, і неоднаковою силою взаємодії цих катіонних ПАР з поверхнею частинок твердої фази.

Результати фізико-хімічних досліджень двочетвертинних амонієвих солей (15) показують, що із збільшенням довжини гідрофобного радикала від  $C_9H_{19}$  до  $C_{10}H_{21}$  поверхнева

активність ПАР при їх концентрації у водному розчині 0,001—0,005 моль/л зростає згідно з правилом Траубе (1). Проте, починаючи з радикала  $C_{10}H_{21}$  і вище, як для похідних етилендіаміну, так і для похідних гексаметилендіаміну має місце обернення правила Траубе, тобто поверхнева активність вищих членів гомологічного ряду двочетвертинних амонієвих солей зменшується, що пов'язано з більшою здатністю їх молекул до асоціації, тобто до утворення нової фази в розчинах — міцел.

Таким чином, на відміну від аміnobентонітової основи додеоній-аміnobентонітова та етонійаміnobентонітова мазі характеризуються добре вираженими структурно-механічними властивостями (в'язкість, пружність, пластична міцність та інші), які зберігаються протягом тривалого часу (до одного року). Структурна стійкість досліджуваних систем значно знижується лише після 5—8-місячного строку зберігання, але вона все ж таки в 4—6 разів вища, ніж в аміnobентонітової основи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Воюцкий С. С., Курс коллоїдної хімії, М., «Хімія», 1964. — 2. Губанова Г. Ф., Третинник В. Ю., Круглицький М. М., Печена Л. М., Фармацевтичний журнал, 1970, № 6, 55. — 3. Денисенко В. П., Автореферат докт. дисс., М., 1-й Московський орденна Леніна і ордена Трудового Красного Знамені медичний інститут, 1973. — 4. Круглицький Н. Н., Фізико-хіміческі основы регулювання свойств дисперсій глинистых минералов, Київ, «Наукова думка», 1968. — 5. Лехан О. С., Круглицький М. М., Третинник В. Ю., Сало Д. П., Фармацевтичний журнал, 1973, № 3, 43. — 6. Ничипоренко С. П., Бентонитовые глины Чехословакии и Украины, Київ, «Наукова думка», 1966, 93. — 7. Ничипоренко С. П., Основные вопросы теории процессов обработки и формования керамических масс, Київ, изд-во АН УССР, 1960. — 8. Овчаренко Ф. Д., Ничипоренко С. П., ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1963, 8, 171. — 9. Овчаренко Ф. Д., Ничипоренко С. П., Круглицький Н. Н., Третинник В. Ю., Исследования в области физико-хімической механики дисперсий глинистых минералов, Київ, «Наукова думка», 1965. — 10. Паховчишин С. В., Автореф. канд. дисс., Київ, ІКХХВ АН УССР, 1973. — 11. Руди В. П., Истратова Л. С., Денисенко В. П., в сб.: Физико-хімическая механика и лиофильность дисперсных систем, вып. 4, Київ, «Наукова думка», 1973, 79. — 12. Ребиндер П. А., Физико-хімическая механика — новая область науки, М., «Знание», 1958. — 13. Ребиндер П. А., Физико-хімическая механика дисперсных структур, М., «Наука», 1966, 3. — 14. Ребиндер П. А., Физико-хімическая механика почв, ґрунтів, глин і будівельних матеріалів, Ташкент, изд-во ФАН, Узб. ССР, 1966, 9. — 15. Ребиндер П. А., Нові методи фізико-хіміческих дослідів поверхневих явищ, М., изд-во АН ССР, 1950, 5. — 16. Сало Д. П., Овчаренко Ф. Д., Круглицький Н. Н., Високодисперсні минерали в фармації і медицині, Київ, «Наукова думка», 1969. — 17. Сало Д. П., Круглицький М. М., Третинник В. Ю., Фармацевтичний журнал, 1967, № 6, 31. — 18. Сало Д. П., Круглицький М. М., Третинник В. Ю., там же, 1968, № 6, 61.

Надійшла 10.VII 1974 р.

## RHEOLOGICAL INVESTIGATION OF OINTMENTS WITH ADDITION OF ETHONIUM AND DODECONIUM

P. I. ZAYERKO, V. Yu. TRETINNIK and N. N. KRUGLITSKY

Chernovtsi Regional Pharmacy Administration, Institute of Colloidal Chemistry and Chemistry of Water, Acad. Sci. UkrSSR

## SUMMARY

Methods of physico-chemical mechanics were used for investigation of the rheological behaviour of ointments with additions of cationic surface-active substances (ethonium and dodeconium) during a prolonged storage period (up to one year). It was found that small additions of ethonium (and dodeconium (0.5g/100g) promote the increase of structural-mechanical properties of ointments. The structural stability of the examined system is significantly reduced only after a 5—8 months storage period but remains 5—6 times higher than in those on amino-benthanite base.

# ДО ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ ТРИВАЛО СТІЙКОГО КРОВОЗАМІНЮЧОГО РОЗЧИНУ

P. C. ШПАК

Київський інститут удосконалення лікарів

В медичній практиці широко застосовуються різноманітні кровозамінюючі рідини полійонного складу з додаванням вуглеводів (3).

Об'єктом нашого дослідження був гіпертонічний, ізоелектролітичний розчин такого складу: глюкози 5 г, натрію лактату 0,56 г, натрію хлориду 0,516 г, калію хлориду 0,09 г, кальцію хлориду 0,03 г, магнію хлориду 0,014 г, води для ін'екцій до 100 мл. Цей розчин застосовується для поповнення електролітів та вуглеводів, для корекції дефіциту кальцію та магнію і для усунення легкого ацидоzu.

Розчин зазначеного складу виготовляється екстемпорально і строкого зберігання становить дві доби. Даних щодо його стійкості і можливості тривалого зберігання в доступній літературі нами не знайдено. У зв'язку з цим ми і поставили собі за мету розробити технологію тривало стійкого препарату за наведеним вище прописом.

Виходячи з літературних даних і проведених раніше досліджень (6), нами також вивчалась можливість концентрування даного розчину. Оскільки результати експерименту показали, що збільшувати концентрацію вихідних інгредієнтів більш як у десять разів не можна, дальші випробування ми проводили з розчином такого складу:

Глюкози 50 г
Натрію хлориду 5,16 г
Калію хлориду 0,9 г
Кальцію хлориду 0,32
Магнію хлориду 0,14 г
Натрію лактату 5,6 г
Води для ін'екцій до 100 мл

Для приготування цього розчину було використано глюкозу, натрію хлорид, кальцію хлорид і воду для ін'екцій, що відповідали вимогам фармакопеї, калію хлорид марки х. ч. (ГОСТ 4234-65), 40% розчин натрію лактату марки «ч.» (ТУТСР № 1118р-63), магнію хлорид марки ч. д. а. (ГОСТ 4209-67). Для приготування 1 л концентрованого в 10 разів полійонного електроліту зазначеного складу розчин лактату натрію очищали активованим вугіллям марки «А» в концентрації 0,1% при механічному збочуванні протягом 20 хв. Потім в частині води для ін'екцій при незначному нагріванні розчиняли глюкозу та хлориди, що входять до складу розчину, зливали розчин лактату натрію з розчином глюкози і солей, суміш доводили водою для ін'екцій до 1 л, знову очищали активованим вугіллям і розливали в ампули по 10 мл із скла «НС-1».

При вивчені впливу різних стабілізаторів і температури на розклад речовин, що входять у склад вищеприведеного пропису, критеріями оцінки були фізичні та хімічні зміни, зокрема, кількість основного продукту розкладу глюкози — оксиметилфурфуролу (ОМФ), зміни забарвлення, наявність осаду, світлопропускання, зміни pH середовища. Кількість ОМФ визначали спектрофотометрично (4), світлопропускання — фотоколориметрично, реакцію середовища — потенціометрично.

Концентрований розчин полійонного електроліту вищеприведеного складу стабілізували соляною кислотою, кальційнінатрієвою сіллю етилендіамінетрацетової кислоти, метабісульфітом і сульфітом натрію. Після додавання стабілізаторів розчини стерилізували при 119—121° в автоклаві протягом 5 хв.

Виходячи з літературних даних (2) про стійкість глюкози при pH 3,0—4,0, ми розпочали досліджувати наш об'єкт вивчення при такій

саме реакції середовища. Однак більш низького рН, ніж 4,90—5,05, нам не вдалося досягти, тому що при цьому утворюється буферна система молочнокислий натрій — соляна кислота (5). Результати експерименту (середні з 3—5 дослідів) наведені в таблиці.

#### Вплив різних стабілізаторів на стійкість кровозамінної рідини

До стерилізації					Після стерилізації				
pH	забарвлення	світлопропускання в %	D	ОМФ в мкг/мл	pH	забарвлення	світлопропускання в %	D	ОМФ в мкг/мл
<i>Стабілізатор — соляна кислота</i>									
4,90	с/ж	98,0	0,160	11,93	4,75	с/ж	96,0	0,160	11,93
4,95	"	98,0	0,162	12,01	4,80	"	96,5	0,162	12,01
5,00	"	98,2	0,163	12,15	4,80	"	96,5	0,163	12,15
5,05	"	97,9	0,165	12,30	4,76	"	97,0	0,165	12,30
<i>Стабілізатор — кальцій динатрієва сіль ЕДТО (0,05%)</i>									
7,45	с/ж	98,0	0,160	11,93	5,90	ж	76,0	0,132	9,84
7,62	"	98,1	0,161	12,00	5,80	ж	75,0	0,130	9,69
7,83	"	98,3	0,164	12,20	6,05	ж	76,5	0,135	10,06
8,30	"	98,0	0,165	12,30	6,15	ж	76,0	0,135	10,06
<i>Стабілізатор — сульфіт натрію (0,2%)</i>									
7,45	с/ж	98,2	0,160	11,93	5,50	ж	78,5	0,558	41,61
7,82	"	98,0	0,162	12,01	5,55	ж	78,0	0,600	44,74
8,01	"	98,5	0,165	12,30	5,75	ж	79,0	0,601	45,56

Прирітка. Для визначення оптичної густини D на спектрофотометрі розчини до і після стерилізації при стабілізації соляною кислотою були розведені в 10 разів, кальцій-динатрієвою сіллю ЕДТО та сульфітом натрію — в 100 разів.

Умовні позначення: с/ж — слабо-жовте, ж — жовте.

З наведених в таблиці даних видно, що pH розчинів після стерилізації мало змінюється при стабілізації соляною кислотою і різко зменшується при стабілізації кальцій-динатрієвою сіллю ЕДТО і сульфітом натрію. Значно менше змінюються й інші показники при наявності кислої реакції середовища. Так, забарвлення розчину, світлопропускання й оптична густина після стерилізації залишаються майже без змін. При застосуванні прямого і непрямого антиоксидантів розчин різко жовтіє, значно зменшується світлопропускання і збільшується оптична густина. Кількість ОМФ при стабілізації антиоксидантами також різко зростає. Наприклад, в 1 мл введеного в організм розчину (а не концентрату) налічується до 460 мкг ОМФ \*, у той час як літературні дані (1) не рекомендують більше 40—45 мкг/мл. При стабілізації соляною кислотою кількість ОМФ відповідно становить 12—12,5 мкг/мл.

Незважаючи на очевидний позитивний ефект стабілізації соляною кислотою, ми залишили досліджуваний концентрат в ампулах при всіх вищезазначених стабілізаторах, щоб спостерігати за змінами стійкості при тривалому зберіганні у звичайних умовах.

#### В И С Н О В КИ

Запропоновано концентрований розчин в ампулах полійонного складу, що вживается як плазмозамінююча рідина.

Вивчено розклад лікарських речовин при дії різних стабілізаторів, реакції середовища і температури. Встановлено, що оптимальним значенням pH середовища є 4,90—5,05.

\* В таблиці наведено дані для розчину, розведеного у 100 разів, а при введенні в організм їх розводять лише в 10 разів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бульварова З. И., Фармация, 1967, № 6, 19. — 2. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., 1968. — 3. XII Международный конгресс по переливанию крови, Тезисы докладов, М., «Медицина», 1969. — 4. Шпак Р. С., Хим.-фарм. журнал, 1972, № 5, 50. — 5. Шпак Р. С., Цуркан Т. С., Цуркан А. А., Фармация, 1973, № 4, 62.

6. Schmidt J., Naumann G., Horsh W., Sterilization, Desinfection und Entwesung in der medizinischen und phamaceutischer Praxis einschließlich Herstellung von Lujektionsarzneien, Leipzig, 1968, 400.

Надійшла 10.XII 1973 р.

## ON THE DEVELOPMENT OF A LONG-TERM STABLE BLOOD-SUBSTITUTING SOLUTION

R. S. SHPAK

Kiev Postgraduate Medical Institute

### SUMMARY

The possibility has been studied of developing a long-term stable concentrate of a blood-substituting solution with a polyionic composition including glucose and sodium lactate.

Experimental data showed that direct and indirect antioxydants show no positive effect. Addition of hydrochloric acid creates a buffer system with pH. 4.9—5.05. In these conditions the concentrated solution was most stable.

УДК 615.419+541.18

## ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ ФОРМИ ПЕРКОЛЯТОРА

I. O. МУРАВІЙОВ, Ю. Г. ПШУКОВ

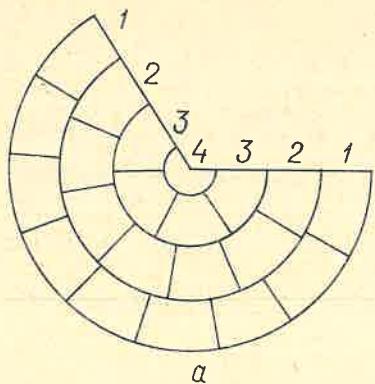
П'ятигорський фармацевтичний інститут

Процес екстрагування лікарської рослинної сировини — тривала, трудомістка операція, яка залежить від ряду факторів, таких, як дисперсність сировини, температура, різність концентрацій, попереднє замочування, характер екстрагента, гідродинамічні умови та ін. Уміле поєднання зазначених факторів сприяє підвищенню швидкості процесу екстрагування, що дуже важливо у виробництві різних екстрактів та індивідуальних речовин.

Одним із істотних моментів у процесах екстрагування є геометричні параметри, тобто розміри і форма екстрактора, а між тим вичерпної інформації з цього питання вивчена нами література не дає. Так, наприклад, для екстрагування рослинної сировини тепер застосовують циліндричні або конічні екстрактори без обґрунтування переваг тієї або іншої форми.

Оптимальною формою екстрактора, як відомо, вважається така, що забезпечує рівномірне і повне виснаження сировини по всій ємності екстрактора. Для визначення оптимальної форми екстрактора ми поставили собі за мету встановити поле концентрації речовин у перколяті з сировиною, тобто концентрацію речовин в сировині, що знаходиться в різних ділянках перколятора. Визначення поля концентрації речовин у циліндричному перколяторі після нетривалої екстракції дає можливість установити, в яких саме ділянках перколятора сировина виснажується швидше, а в яких повільніше, і отже, створити перколятор оптимальної форми, тобто такий, в якому в усіх ділянках сировина екстрагуватиметься швидко.

Для визначення поля концентрації речовин в різних ділянках перколятора необхідно було провести аналіз сировини, яку було піддано екстрагуванню шарами і кожний шар у радіальному напрямку, тобто від периферії до центра екстрактора.



*a*

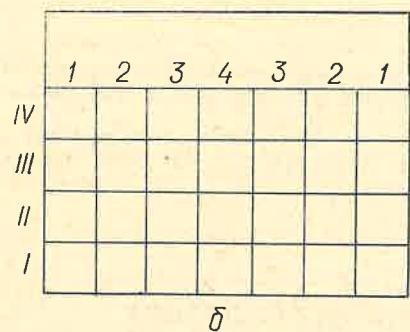


Рис. 1. Порядок укладання і вимання мішечків з сировиною з перколятора:

*a* — вид зверху; 1, 2, 3, 4 — позначення рядів, *b* — вид збоку, I, II, III, IV — позначення шарів.

Попередні досліди на подрібненому корені солодки голої, завантаженому у перколятор загальною масою, показали, що поділити сировину точно шарами і в радіальному напрямку неможливо. Тому ми вирішили застосувати другий спосіб завантаження перколятора сировиною, який гарантував би точність взятої для аналізу наважки. За цим способом з подрібненої до частинок розміром 0,5—1,0 мм сировини готували наважки по 2 ч і вміщували їх в спеціально приготовлені для цього марлеві мішечки, які вміщували в перколятор шарами з однаковою кількістю наважок у відповідних рядах кожного шару (рис. 1) і піддавали екстракції 0,25% розчином аміаку на протязі 40 хв. Після екстракції екстрагенту давали повністю стекти з перколятора. Мішечки з наважками сировини вимали, розділяючи на шари і ряди в радіальному напрямку. Кожний ряд одного шару складали окремо в склянку і піддавали аналізу на залишок екстрактивних речовин. Екстрактивні речовини визначали рівноважним методом (1), сухий залишок у витяжці — рефрактометричним способом (2).

Виділити чітко поле концентрації в експерименті з рослинною сировиною ми не змогли, хоч і спостерігалася деяка тенденція до клиноподібного розподілення концентрації речовин (рис. 2).

Мали місце деякі відхилення від чіткої закономірності в розподіленні концентрації, але загальна картина розподілення накреслилась. Пояснити відхилення від чіткої закономірності, очевидно, слід за рахунком неоднакового вмісту екстрактивних речовин в однакових наважках сировини. Тому в своєму експерименті ми вирішили замінити рослин-

	1	2	3	4	3	2	1
XI	15,5	15,5	14,7	14,2	14,7	15,5	15,5
X	16,1	16,1	15,1	15,1	15,3	16,1	16,1
IX	17,3	17,3	16,2	15,6	16,2	17,3	17,3
VIII	17,1	17,3	16,2	15,7	16,2	17,3	17,1
VII	16,5	17,0	16,4	16,0	16,4	17,0	16,5
VI	18,9	18,0	17,0	16,2	17,0	18,0	18,9
V	18,9	18,1	17,0	16,3	17,0	18,1	18,9
IV	20,1	20,1	17,0	16,2	17,0	20,1	20,1
III	19,4	19,3	17,0	16,5	17,0	19,3	19,4
II	19,9	20,1	17,4	16,5	17,4	20,1	19,9
I	20,2	20,0	18,1	16,5	18,1	20,0	20,2

Рис. 2. Розподілення поля концентрації речовини в перколяторі з коренем солодки.

	1	2	3	4	3	2	1
XI	0,118	0,097	0,087	0,087	0,087	0,097	0,118
X	0,118	0,117	0,110	0,100	0,110	0,117	0,118
IX	0,118	0,117	0,117	0,100	0,117	0,117	0,118
VIII	0,120	0,117	0,117	0,110	0,117	0,117	0,120
VII	0,128	0,117	0,117	0,114	0,117	0,117	0,128
VI	0,130	0,120	0,117	0,114	0,117	0,120	0,130
V	0,138	0,126	0,117	0,117	0,117	0,126	0,138
IV	0,146	0,130	0,117	0,117	0,117	0,130	0,146
III	0,150	0,139	0,120	0,120	0,120	0,139	0,150
II	0,158	0,149	0,136	0,126	0,136	0,149	0,158
I	0,175	0,175	0,146	0,135	0,146	0,175	0,175

Рис. 3. Розподілення поля концентрації речовин в перколяторі з силікагелем.

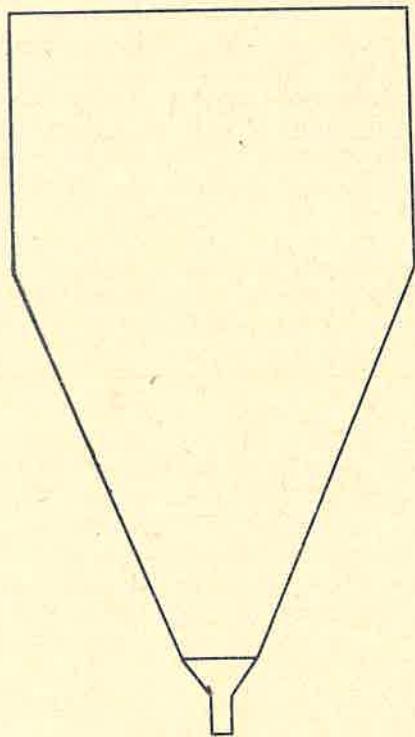


Рис. 4. Перколятор з оптимальною формою.

ну сировину яким-небудь матеріалом, який за своїми основними властивостями був би схожий на рослинну сировину. Найпридатнішим для цього пористим матеріалом виявилися гранули силікагелю.

З речовин, легко розчинних у воді, ми вибирали хлорид натрію, оскільки для нього розроблено метод аналізу достатньо високої точності (3).

Попередніми дослідами встановлена можливість застосування силікагелю для імітації рослинної сировини і придатність рівноважного методу (1) для визначення хлориду натрію в силікагелі.

Досліди по визначенню поля концентрації проводилися таким чином: гранули силікагелю просіювали через сито, відбирали фракцію з розміром частинок 3 мм і насичували 10% розчином хлориду натрію на протязі доби. Через добу розчин зливали і висушували силікагель в сушильній шафі при температурі 100—105° до постійної ваги. З сухого силікагелю з хлоридом натрію готували наважки по 2 г і кожну вміщували у марлевий мішечок. Підготовлену таким чином си-

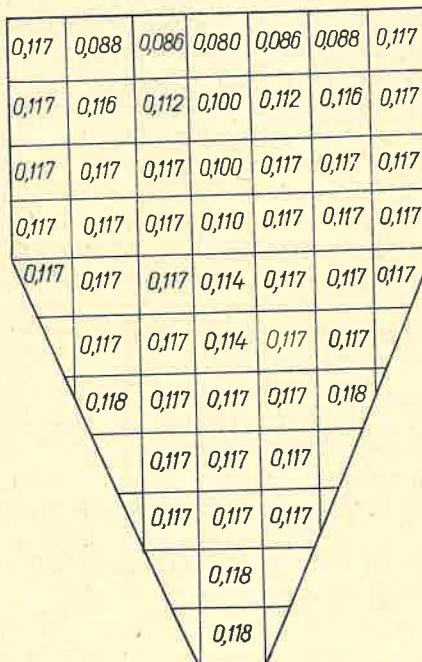


Рис. 5. Розподілення поля концентрації речовин у перколяторі оптимальної форми.

ровину укладали щільно, рівними шарами у перколятор діаметром 11 см. Перколяцію проводили дистильованою водою, яку подавали із швидкістю 5 л/год. на протязі 45 хв. Після екстрагування з перколятора зливали всю рідину і виймали сировину в спеціально підготовлені зважені склянки з притерткою пробкою. В кожну склянку вміщували сировину тільки одного ряду відповідного шару. Потім для визначення хлориду натрію, що лишався в силікагелі, склянки з сировиною заливали дистильованою водою у співвідношенні сировини та екстрагента 1:10 і екстрагували на протязі доби, після чого відбирали пробу для аналізу на вміст хлориду натрію в сировині в процентах.

Зазначеним способом експеримент проводили двічі. Результати двох паралельних дослідів дали можливість встановити чітку картину розподілення поля концентрації речовин у перколяторі.

Оптимальну область поля концентрації встановлювали, з'єднуючи точки з однаковою концентрацією хлориду натрію в різних шарах і рядах (рис. 3).

Аналіз поля концентрації показав, що сировина найбільш виснажена у верхніх шарах перколятора і в центрі. По мірі наближення до нижньої частини перколятора поле з однаковою концентрацією розподіляється клиноподібно. У дна перколятора, в кутках утворюються глухі зони, в яких екстрагування йде дуже важко.

Результати експерименту дають можливість зробити висновок про те, що для рівномірного виснаження по всій місткості доцільно виготовляти перколятори конічної форми з кутом конуса, рівним  $45^\circ$ ; причому конічна частина перколятора повинна становити близько 60% від загальної висоти перколятора.

На рис. 4 показано перколятор, форма якого, за нашими даними, сприяє більш рівномірному виснаженню сировини.

Для перевірки розподілення поля концентрації речовин в перколяторі розробленої нами форми ми провели дослід вищеописаним способом.

Експериментальні дані (рис. 5) показали, що поле концентрації в конічному перколяторі розподіляється майже однаково по всій місткості, тобто сировина в конічному перколяторі екстрагується більш рівномірно, і, що особливо характерно, сировина в нижніх шарах перколятора більше до вершини конуса виснажується приблизно на стільки ж, як і у верхніх шарах, на відміну від циліндричного перколятора. Пояснити цей факт, очевидно, можна тим, що швидкість руху рідини відносно частинок екстрагованої сировини в нижній частині конічного перколятора значно вище, ніж у верхній, оскільки об'єм рідини, що проходить через перколятор на ділянці з меншим діаметром той же, що і через шари, що лежать у верхній частині перколятора з більшим діаметром.

## В И С Н О В К И

1. На моделі силікагелю, просоченого хлоридом натрію, встановлена можливість вивчення поля концентрації речовин в екстракторі вертикального типу.

2. Вивчення поля концентрації речовин показало, що оптимальним є перколятор конічної форми з кутом конуса  $45^\circ$ , причому співвідношення конічної і циліндричної частин повинно становити 60% і 40% відповідно.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968. — 2. Пономарев В. Д., Пшуков Ю. Г., Химико-фармацевтический журнал, 1968, № 1, 49—53. — 3. Пшуков Ю. Г., Мурзакъев И. А., Пономарев В. Д., Тезисы докладов симпозиума по изучению и использованию солодки в народном хозяйстве СССР, Ашхабад, 1969, с. 65—66.

Надійшла 6.VII. 1974 р.

## DETERMINATION OF THE OPTIMAL FORM OF A PERCOLATOR

I. A. MURAVYOV and YU. G. PSHUKOV

Piatigorsk Pharmaceutical Institute

### SUMMARY

A silicagel model soaked with sodium chloride was used for investigation of the concentration field of substances in an extractor of vertical type.

Investigation of the concentration field showed that the optimum percolator had a conic form with a 45° cone angle. The ratio of the conic and cylindric part should be 60% and 40% respectively.

УДК 615.453.6:615.244

## РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК 2-МЕРКАПТОБЕНЗІАЗОЛУ

В. О. ЛИХОДІД, Д. В. ПРОШУНІНА, В. Т. ПОЗДНЯКОВА, Н. О. ГУБІЙ  
Львівський медичний інститут, Кайський науково-дослідний інститут  
фармакології і токсикології

Фармакодинаміку 2-меркаптобензіазолу (2-МБТ) всеобічно вивчено М. Д. Литвинчуком (1—4). 2-МБТ має виражені жовчогінні властивості (1, 2). Тривалість холеритичної дії після його одноразового введення становить 8—9 годин, а за силою дії він в 1,5—2 рази перевищує хологон (3). Під умовною назвою «Мебетизол» 2-МБТ дозволений Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР для клінічних досліджень.

Через гіркий смак препарат пропонується застосовувати в крохмальних облатках, желатинових капсулах і в таблетках по 0,25 г на прийом, технологія останніх не розроблена.

Для розробки раціональної технології таблеток нами проведено дослідження пружно-пластично-в'язких властивостей і проаналізовано особливості розвитку деформаційних процесів порошку 2-МБТ. Дослідження проводили одним з методів фізико-хімічної механіки дисперсних систем на пластометрі з пластиною, яка паралельно зміщується (4).

На основі проведених експериментів порошок 2-МБТ можна охарактеризувати як систему з порівняно високими пружними властивостями і віднести до нульового структурно-механічного типу, тому що тут сума пружних деформацій значно перевищує пластичну. Порошок з такими структурно-механічними характеристиками на існуючих таблеткових машинах не можна запресувати без зв'язуючих і пластифікуючих добавок. Як зв'язуючі речовини ми застосували колоїдні розчини: крохмальний клейстер, метилцелюлозу (МЦ), оксипропілметилцелюлозу (ОПМЦ), агароїд і желатину.

Таблеткові маси виготовляли за прийнятою технологією вологого гранулювання з наступним висушуванням вологої маси в сушильній шафі й опудрюванням.

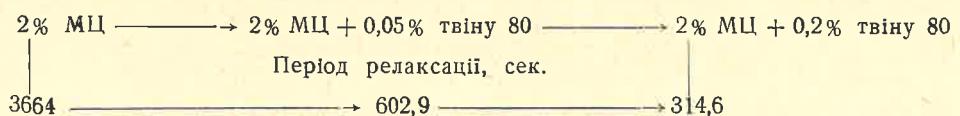
2-МБТ є гідрофобний препарат, що має високе пресування і не-значну пороутворючу здатність, тому як речовину, що поліпшує по-ристу систему, ми додавали крохмаль у кількості 6% від ваги діючої речовини. Для поліпшення розпаду таблеток застосовували розпушувач ультраамілопектин (0,5% від ваги діючої речовини). Таблетки пресували пuhanсонами з плоскими торцями вагою 0,27 г, діаметром 9 мм, при питомому тиску 72  $Mn/m^2$ . При перевірці фізико-механічної характе-ристики таблеток виявилось, що краще розпадаються таблетки, спресовані з гранулятів з 5% крохмальним клейстером, 3% розчином ОПМЦ і 2% розчином МЦ. В цих таблеткових масах були визначені структурно-механічні константи та характеристики. Результати проведених дослідів показали, що застосування 5% крохмального клейстера дає можливість одержати масу третього структурно-механічного типу, в якій спостерігається розвиток швидких еластичних деформацій. Співвідно-шення еластичних і пластичних деформацій вказує на погане формування мас, їм властивий розпад структури. Таблетки з таких мас не міцні, спостерігається їх розшарування при виштовхуванні з матриці. Використування розчинів ОПМЦ і МЦ, як більш ефективних зв'язуючих речовин для грануляції дисперсної системи, дає можливість одержати таблеткові маси першого структурно-механічного типу з пе-реважаючим розвитком повільних еластичних деформацій. Такі маси добре формуються при ізостатичному тиску й утворюють пресовані вироби без дефектів, але в результаті високих пружних властивостей на існуючих таблеткових машинах, що працюють на високих швидкос-тях, з них утворюються неміцні таблетки, на яких з'являються тріщи-ни, спостерігається розшарування. Через це для поліпшення процесу таблетування в таблеткові маси необхідно вводити добавки пластифи-куючих і змазуючих речовин.

Оскільки таблетки з грануляту, одержаного з допомогою 2% роз-чину МЦ, добре розпадаються, ми використали останній для дальших досліджень.

Таблиця 1  
Фізико-механічні характеристики таблеток 2-меркаптобензтіазолу

Гранулююча рідина	Міцність у кг	Розпадання у сек	Сила виштов- хування у $Mn/m^2$
Порошок 2-МБТ без грануляції . . . . .	4,5	не розпа- даються	7,92
5% крохмальний клейстер . . . . .	3,7	720	6,93
3% ОПМЦ . . . . .	3,0	40	5,45
2% МЦ . . . . .	2,6		4,45

Як зв'язуючі речовини було використано магнію стеарат в кіль-кості 1% від ваги діючої речовини. Для гідрофілізації 2-МБТ ми вста-новили оптимальну кількість поверхневоактивної речовини твіну 80 (0,05% від ваги діючої речовини). Додавання твіну 80 до таблетованої маси значно впливає на пластичність, яка проявляється в зменшенні величини періоду релаксації.



Твін 80 забезпечує поверхневу змазку частинок маси і в процесі пре-сування зумовлює переход пружних деформацій в пластичні. При цьому потрібно менше енергетичних витрат на роботу пресування і на силу

виштовхування таблеток з матриці. Остання знижується з 4,45 до 2,97  $Mk/m^2$ .

Відомо, що на якість таблеток значно впливає вологість гранулятів. Нами вивчалися залежність структурно-механічних властивостей габлетованих мас 2-МБТ від їх вологості, а також деформаційна зміна іх у процесі пресування таблеток. З цією метою було приготовлено грануляти з вологістю 1,5, 3, 5 %. Структурно-механічний аналіз показав, що грануляти з вологістю 3% і більше мають високу пластичність, а ті, що містять менше трьох процентів вологості, мають явно виражені пружні властивості. Характеристика процесу пресування свідчить, що оптимальна величина вологості, яка забезпечує пресування й одержання доброякісних таблеток, є 3 %.

Таблиця 2

Структурно-механічні властивості таблетованої маси 2-меркаптобензтіазолу

Гранулююча рідина	Вологість у %	Еластичність (Л)	Пластичність $\frac{P_{K_1}}{\eta} \times 10^{-6}$ сек <sup>-1</sup>	Період дійсної релаксації $\Theta_1$ , сек	Структурно-механічний тип
Порошок без грануляції	0,5	0,53	0,19	4426,25	нульовий
2% МЦ	1,5	0,59	0,14	3664,00	перший
2% МЦ з 0,2% твіну 80	1,5	0,48	0,11	4304,11	нульовий
2% МЦ з 0,2% твіну 80	3	0,82	0,32	314,58	п'ятий
2% МЦ з 0,05% твіну 80	3	0,87	1,80	602,90	"
2% МЦ з 0,05% твіну 80	5	0,95	1,90	295,50	"
5% крохмальний клейстер	1,5	0,16	0,21	3569,60	третій
3% ОПМЦ	1,5	0,56	0,04	4005,50	перший

Таким чином, регулюючи вологість маси і застосовуючи вищепередні допоміжні речовини у зазначених кількостях, можна одержати дисперсну систему з властивостями четвертого і п'ятого структурно-механічних типів, що характеризуються значним розвитком пластичних деформацій. Такі маси добре пресуються, таблетки мають гарний зовнішній вигляд і відповідають вимогам Державної фармакопеї СРСР X видання за міцністю і розпаданням.

## ВИСНОВКИ

На основі вивчення пружно-пластично-в'язких властивостей порошку 2-МБТ і гранулятів з різними допоміжними речовинами розроблена оптимальна технологія таблеток з заданими фізико-механічними характеристиками.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Литвинчук М. Д., Фармакол. и токсикол., 1963, XXVI, № 4, 484; XXVII, № 4, 493. — 2. Литвинчук М. Д., Сб.: Фармакол. и токсикол., К., в. 2, 115. — 3. Литвинчук М. Д., Тезисы докладов II съезда фармацевтов УССР, К., 1972, 494. — 4. Ничипоренко С. П., Физико-химическая механика дисперсных структур в технологии строительной керамики, «Наукова думка», К., 1968.

Надійшла 20.XII 1974 р.

ELABORATION OF AN OPTIMAL TECHNOLOGY OF 2-MERCAPTOBENZTHIAZOL  
ON THE BASIS OF STRUCTURAL-MECHANICAL ANALYSIS  
OF TABLETTED MASSES

V. O. LIKHODID, D. V. PROSHUNINA, V. T. POZDNIKOVA  
and E. O. GUBIY

Lvov Medical Institute

Kiev Research Institute of Pharmacology and Toxicology

SUMMARY

An optimal technology of tablets with planned physico-chemical properties has been elaborated on the basis of investigation of the resilient and viscous properties of 2-mercaptopbenzthiazol powder and granulates with different adjuvant substances.

УДК 615.322:582.669

**АНАТОМІЧНА БУДОВА НАДЗЕМНИХ ОРГАНІВ І КОРЕНЕВИЩА  
ГВОЗДИКИ ПИШНОЇ**

H. M. ТКАЧЕНКО, H. Я. ЗИКОВА  
Харківський фармацевтичний інститут

Гвоздика пишна (*Dianthus superbus L.*) родини гвоздичних (Сагуоподібні Juss.) здавна використовується народною медициною для збудження і підвищення тонусу гладеньких м'язів матки. При цьому місцевого подразнення і загальнотоксичної дії не спостерігається (2, 3).

Хімічний склад рослини вивчається на кафедрі технології ліків Харківського фармацевтичного інституту з метою одержання медичного препарату. Нами проведено вивчення анатомічної будови надземних органів і кореневища для встановлення їх діагностичних ознак.

Досліджувані зразки рослини зібрані в період цвітіння на галявинах ялиново-ялівцевих заростей Кірова і Кіровської області і зафіксовані в розчині 70% спирту і гліцерину.

Дослідження проводили за допомогою мікроскопа МБІ-1, а зарисовку препаратів — рисувальним апаратом РА-4.

Хімічний склад клітин та їх включень визначали загальноприйнятими реактивами (1).

Стебло (рис. 1). У гвоздики пишної є два вида стебел: вкорочені та квітконосні. На перших знаходяться лише листки, на других — і листки, і квітки. Квітконосні стебла поодинокі або розгалужені, висхідні, голі. Висота їх від 15 до 60 см. У верхній частині пагони звичайно трохи розгалужуються.

Стебло вкрите епідермісом. Клітини епідермісу злегка видовжені, чотиригранні, а їх оболонки з чотковидними потовщеннями. Кутікула добре помітна, часто утворює складки. В нижній частині стебла клітини епідермісу більш видовжені з краще помітною складчастістю кутікули. Між клітинами епідермісу знаходяться продихи, їх небагато. Оточують продихи клітини, які за формою не відрізняються від клітин епідермісу. Їх суміжні оболонки розташовані перпендикулярно до по довженої осі продихів. Просторове розміщення продихів відносно сусідніх клітин показує, що вони відносяться до діацитного типу (6).

На поперечному розрізі стебла видно, що воно має непучкову будову.

Під епідермісом розташовані клітини корової паренхіми. Розміщені вони не дуже щільно, утворюючи невеликі міжклітинники. Оболонки клітин злегка потовщені, целюлозні, а в порожнинах є хлоропласти. Ендодерма відрізняється від клітин корової паренхіми меншими розмірами, а також наявністю зерен крохмалю. Крім того, в порожнинах

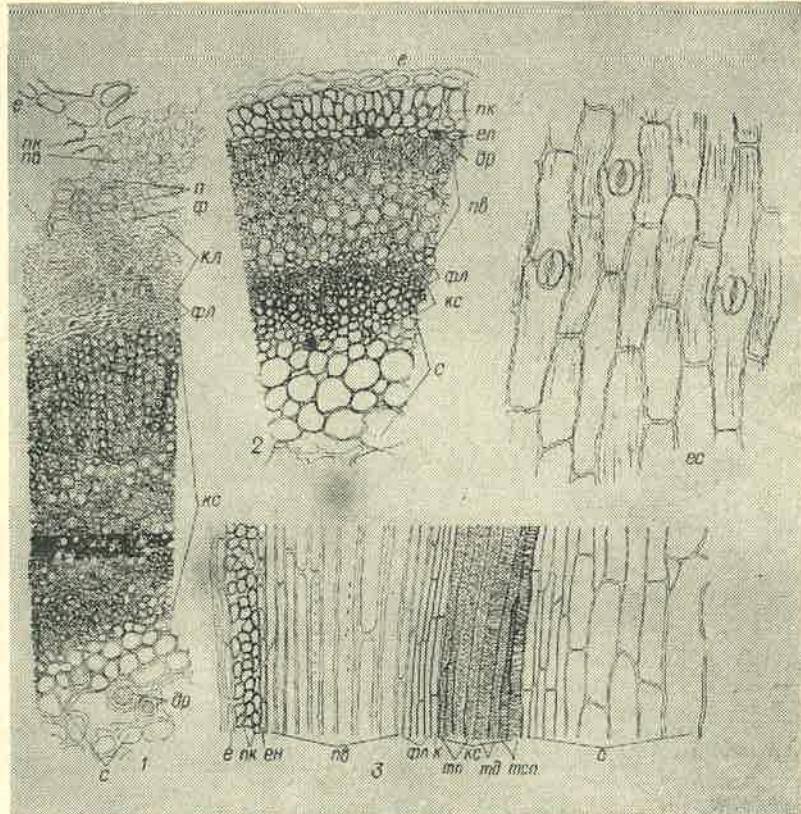


Рис. 1. Анатомічна будова кореневища і стебла:

1 — поперечний розріз кореневища; 2 — поперечний розріз стебла; 3 — поздовжній розріз стебла; *пк* — паренхіма корова, *пв* — периваскулярні волокна, *п* — перидерма, *ф* — фелоген, *кл* — коленхіма, *фл* — флоема, *кс* — ксилема, *др* — друзи, *с* — серцевина, *ен* — ендодерма, *ес* — епідерміс стебла, *к* — камбій, *тп* — трахея пориста, *тд* — трахея драбинчаста, *тсп* — трахея спіральна.

клітин ендодерми є кристали оксалату кальцію — друзи, які частіше зустрічаються в старішій (нижній) частині стебла.

Центральний циліндр стебла починається кільцем периваскулярних волокон (7). Це прозенхімні клітини з потовщеними, здерев'янілими й шаруватими клітинними оболонками, з простими поровими каналами. Вторинна флоема має відносно просту будову. Ситовидні трубки репрезентовані видовженими тонкостінними клітинами, в яких не помітні ситовидні пластинки. Клітини луб'яної паренхіми і клітини-супутниці мають однакову будову.

Камбій краще помітний в молодій частині стебла, ніж в старій.

Елементи ксилеми розташовані дуже щільно, без міжклітинників. Провідною тканиною ксилем є точкові, драбинчасті й спіральні судини. Крім судин, до складу ксилеми входять лібрiform і паренхіма деревини. Серцевинні промені не виражені.

Серцевина стебла складається з тонкостінних округлих паренхімних клітин, які в центрі стебла руйнуються, утворюючи порожнину. В порожнінах клітин серцевини більш старих частин стебла знаходяться друзи оксалату кальцію.

У нижній частині стебло переходить в кореневище, будова якого відрізняється від будови стебла (рис. 1).

Зверху кореневище вкрите вторинною покривною тканиною — перидермою. Вона утворюється з фелогену, який виникає між кільцем периваскулярних волокон і вторинною флоемою. Внаслідок цього всі

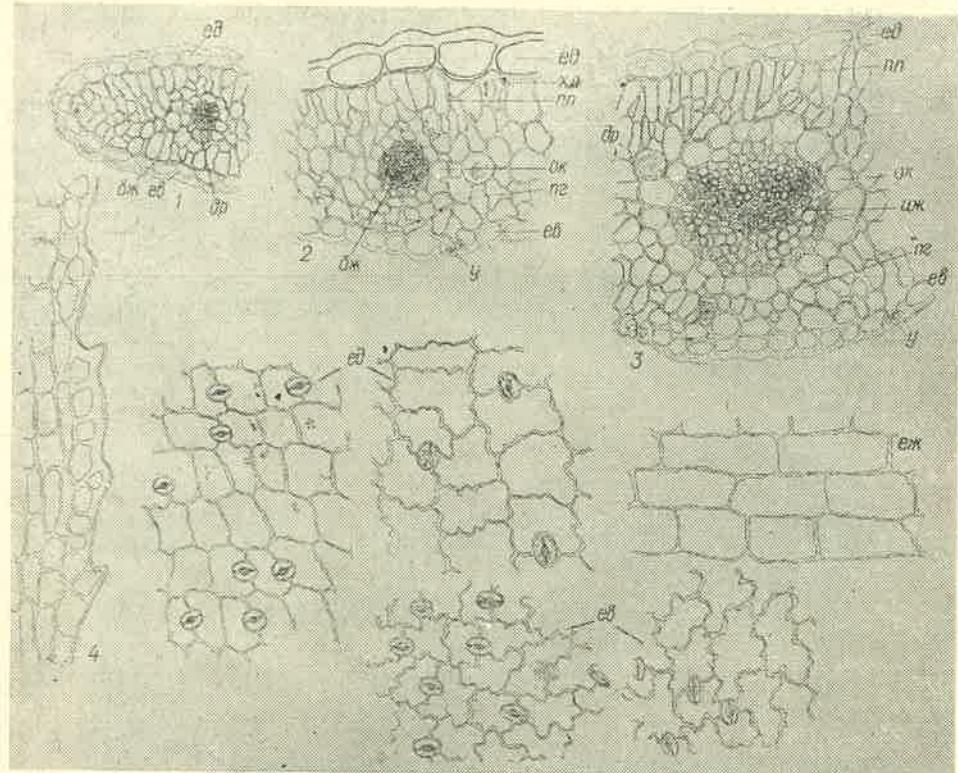


Рис. 2. Анатомічна будова листка:

1, 2, 3 — поперечний розріз листка (1 — на краю листової пластинки, 2 — між краєм і центральною жилкою, 3 — на центральній жилці), 4 — край листової пластинки; *ed* — епідерміс дорзальний, *bж* — бічна жилка, *ев* — епідерміс вентральний, *др* — друзи, *хл* — хлоропласти, *ок* — облямовуючі клітини, *пг* — паренхіма тубчаста, *ев* — епідерміс вентральний, *цж* — центральна жилка, *у* — продих, *еж* — епідерміс на жилці.

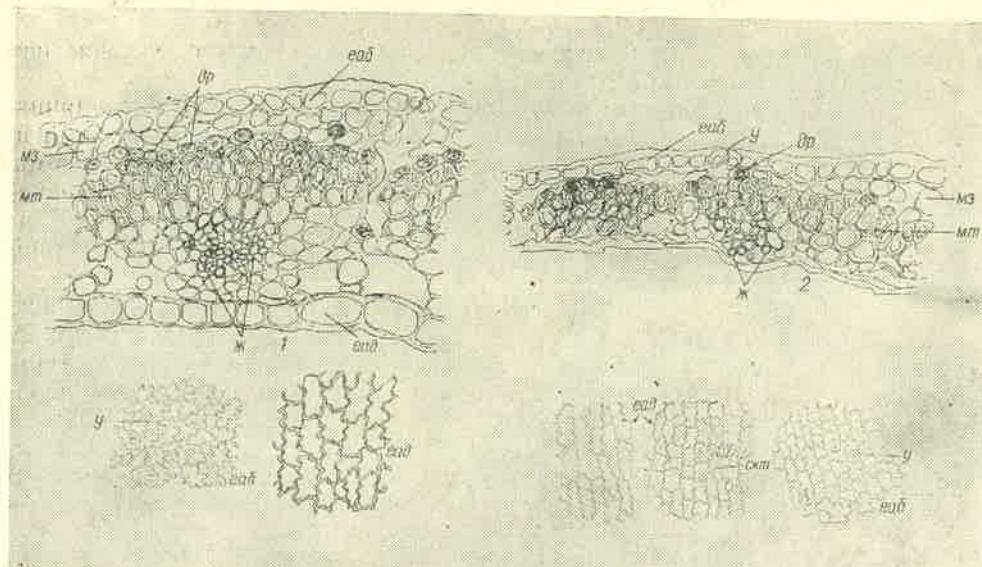


Рис. 3. Анатомічна будова чашолистка і прикілткової лусочки:

1 — поперечний розріз чашолистка, 2 — поперечний розріз прикілткової лусочки; *мз* — мезофіл, *мт* — механічна тканина, *др* — друзи, *еваб* — епідерміс абаксіальний, *евад* — епідерміс адаксіальний, *ж* — жилка, *у* — продихи, *др* — друзи, *скт* — складчаста кутикула.

тканини, які лежать зовні перидерми, відмирають і поступово злущуються. Під перидермою в кореневищі утворюється нова механічна тканина — пластинчаста коленхіма, до якої приєднується вузьке кільце вторинної флоеми.

Будова флоеми кореневища така, як і стебла.

Кільце вторинної ксилеми в кореневищі значно ширше, ніж в стеблі. Розширяється воно за рахунок появи нових елементів, що утворюються серед клітин серцевини. Нові елементи ксилеми мають більші розміри порівняно з утвореними раніше, а оболонки їх клітин дають чіткі реакції як на деревину, так і на клітковину.

Серцевина в кореневищі невелика. Клітини її паренхімні, круглясті з друзами оксалату кальцію. В центрі знаходитьться порожнина.

Листок (рис. 2) відноситься до центричного типу. Епідерміс складається з одного роду паренхімних клітин з чотковидними і звивистими антиклінальними оболонками. На верхівці і на краю листка клітини епідермісу менші порівняно з клітинами середньої частини листової пластинки. Деякі клітини епідермісу на краю листка утворюють невеликі вирости, вкриті товстою кутикулою. Це зумовлює шорсткість краю листової пластинки. Клітини адаксіальної сторони листка більші, а оболонки їх менш звивисті порівняно з клітинами абаксіального боку. Клітинні оболонки клітин епідермісу утворюють невеликі побокові внутрішні вирости, які являють собою розрослі чотковидні потовщення. Такі вирости більш характерні для клітин абаксіального

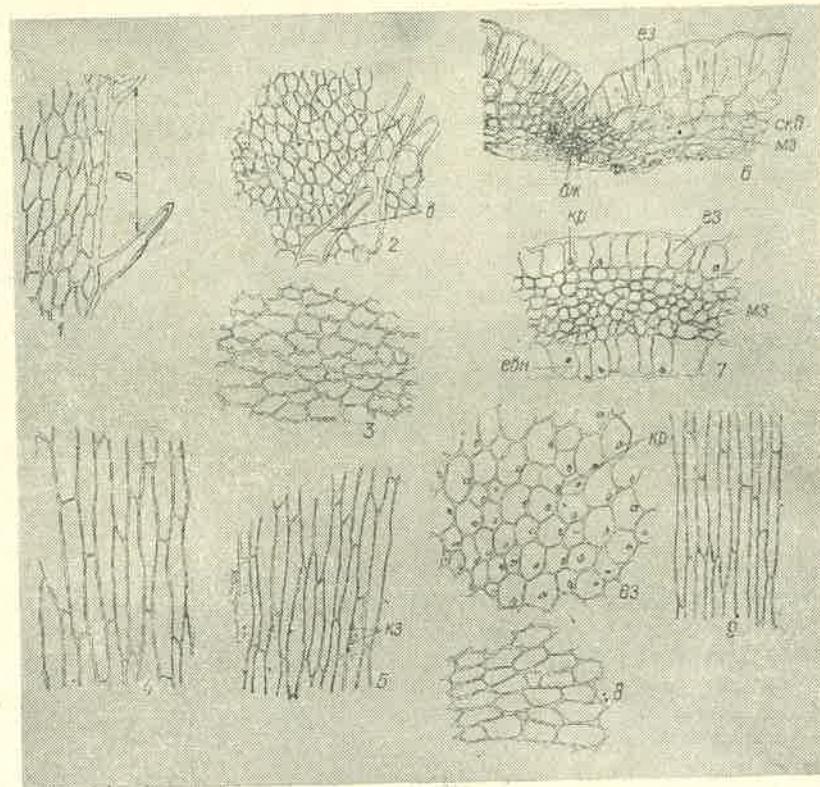


Рис. 4. Анатомічна будова пелюсток, тичинок і маточки:

1 — епідерміс краю пелюстки, 2 — епідерміс адаксіальної сторони пелюстки, 3 — епідерміс адаксіальної сторони відгину пелюстки, 4 — адаксіальний епідерміс ногітка пелюстки, 5 — адаксіальний епідерміс ногітка пелюстки, 6 — попере-  
чний розріз зав'язі в місці утворення зубчиків, 7 — поперечний розріз в середній  
частині зав'язі, 8 — епідерміс пилляка, 9 — епідерміс тичинкової нитки; а — во-  
локни, ез — епідерміс зовнішній, бз — бічна жилка, скд — склеріди, мз — ме-  
зофіл, кр — кристали, гви — епідерміс адаксіальний, ка — кромальяні зерна,

епідермісу. Продихи розташовані з обох боків листової пластинки. Відносяться вони до діацитного типу. Диференціація мезофілу листка на палісадну і губчасту паренхіму помітна лише в центральній частині листової пластинки. Клітини мезофілу розміщені порівняно щільно з невеликими міжклітинниками, а в їх порожнінах зрідка зустрічаються друзи. Жилки листка оточують клітини облямовуючої паренхіми. На поперечному розрізі вони мають майже правильну округлу форму. В їх порожнінах немає хлоропластів і лише зрідка зустрічаються друзи оксалату кальцію.

Механічна тканина розміщена лише в судинно-волокнистих пучках листка. Пучок коллатерального типу. Вздовж листової пластинки проходить 3—5 жилок.

Приквіткові лусочки (рис. 3). Біля кожної квітки їх чотири. Вони тісно прилягають до чашечки. Форма їх оберненояйцевидна з короткою гострою верхівкою. За анатомічною будовою приквіткові лусочки в основному повторюють будову листка. Епідерміс дорзальної сторони основи лусочки складається з поздовжньо-чотиригранних клітин з звивистою клітинною оболонкою. В середній частині лусочки клітини епідермісу трохи менші і менше витягнуті. Кутікула в цій частині лусочки утворює помітну складчастість. На центральній стороні лусочки клітини епідермісу паренхімні з крупнозвивистою оболонкою, яка надає їм майже зірчасту форму. Продихів мало.

В клітинах мезофілу лусочек є невеликі друзи оксалату кальцію.

Чашолистки (рис. 3) зростаються, утворюючи зростнолисту чашечку 15—23 мм завдовжки і 4—5 мм завширшки з антоціановим забарвленням. Закінчуються чашолистки ланцетовидними гострими зубцями, що досягають 5 мм довжини. Анатомічна будова їх в основному повторює будову листків. Зовнішній епідерміс чашолистків складається з паренхімних клітин із звивистими антиклінальними оболонками. Зверху на клітинах знаходитьться складчаста кутікула. Продихів небагато. Внутрішній епідерміс відрізняється від зовнішнього більшими розмірами клітин з крупнозвивистими антиклінальними оболонками і відсутністю продихів.

Пелюстки (рис. 4) не зростаються між собою. Складаються вони з видовженого ногітка і широкого відтину, що закінчується багатороздільно-нитковидними бахромчатими частками, які в три-чотири рази перевищують довжину нерозсіченої їх частини. В місці відгину пелюсток знаходитьться зеленувата пляма.

Епідерміс пелюсток має різну форму клітин і характер потовщення клітинних оболонок. По краю відгину пелюсток, на бахромчатих долях і в зіві знаходяться одноклітинні волоски. У молодих квітках волоски невеликі, а у старих вони досягають 1—1,5 мм.

Клітини епідермісу адаксіальної сторони відгину пелюсток округлі, овальні, трохи стиснуті або неправильної форми. Оболонки цих клітин звивисті, іноді з чотковидними потовщеннями. По краю пелюсток клітини епідермісу більш правильної видовжено-овальної форми з краєм помітним чотковидним потовщенням клітинних оболонок. Епідерміс ногітків пелюсток складається з прозенхімних вузьких клітин з рівними або чотковидно потовщеннями оболонками. В порожнінах клітин — крохмальні зерна. Епідерміс адаксіальної частини пелюсток в місцях відгину характеризується боковими виростами клітинної оболонки, які утворюються в місцях її чотковидних потовщень. Клітинні оболонки клітин ногітка цієї сторони пелюстки рівні, без чотковидних потовщень.

Тичинок десять. Розміщені вони в два кола, по п'ять в кожному. Тичинки зовнішнього кола мають коротші тичинкові нитки порівняно з тичинками внутрішнього кола. Тичинкові нитки однопучкові. Клітини епідермісу ниток вузькі, видовжені. Піляки вкриті округло-чотиригранними або овальними клітинами епідермісу. Оболонки цих

клітин, потовщені, рівні або злегка звивисті, іноді з ледве помітним чотковидним потовщеннем (рис. 4).

Маточка одна, утворена двома плодолистками. Зав'язь верхня, циліндрична. Приймочки дві видовжено-нитковидні, вкриті невеликими сосочками, які видовжуються при старінні квітки. Плацентація вільна, центральна. Стінки зав'язі маточки тонкі, складаються з 8—10 рядів клітин, серед яких чітко виділяються клітини епідермісу (рис. 4).

Клітини зовнішнього епідермісу зав'язі великі, злегка радіально видовжені. В їх порожниках є поодинокі кристали. В місцях, де утворюються зубчики коробочки, оболонки клітин епідермісу значно потовщуються, а під епідермісом утворюється шар кам'янистих клітин склереїд, які надають твердість оплодню.

## ВИСНОВКИ

1. Вперше проведено дослідження анатомічної будови надземних органів і кореневища гвоздики пишної та встановлено анатомічні діагностичні ознаки досліджених органів.

2. Анатомічними діагностичними ознаками рослини є:

а) чотковидне потовщення клітинних оболонок епідермісу стебла, листка, піляків і пелюсток, яке в пелюстках і листках утворює внутрішні вирости;

б) звивистість оболонок клітин епідермісу листків, чашолистків і приквіткових лусок, що зумовлює майже зірчасту їх форму з центрального боку;

в) наявність дріз оксалату кальцію в порожниках клітин ендодерми, серцевини стебла і кореневища, облямовуючої паренхіму і мезофілу листків та приквіткових лусочок і поодиноких кристалів в епідермісі зав'язі маточки;

г) відсутність коленхіми навколо жилок листків, в коровій частині стебла і наявність її в кореневищі;

д) наявність видовжених одноклітинних трихом в місці відгину і розгалуження пелюсток.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Долгова А. А., Ладыгина Е. Я., Практикум по фармакогнозии. М., «Медицина», 1966. — 2. Землинский С. Е., Лекарственные растения СССР, М., Медгиз, 1958, 389. — 3. Махлюк В. П., Лекарственные растения в народной медицине, Саратов, 1967, 100. — 4. Хржановский В. Г. и др., Практический курс ботаники, М.—Л., «Высшая школа», 1936. — 5. Шишкін Б. К., Семейство гвоздичные, Флора СССР, VI, М.—Л., АН СССР, 1936.— 6. Эсая К., Анатомия растений, М., «Мир», 1969.

7. Van Fleet D. S., Amer. J. Bot., 1948, 35.

Надійшла 21.VI 1974 р.

## ANATOMICAL STRUCTURE OF THE ABOVEGROUND ORGANS AND ROOTSTOCK DIANTHUS SUPERBUS L.

N. M. TKACHENKO and N. Ya. ZYKOVA

Kharkov Pharmaceutic Institute

The diagnostic signs of the aboveground organs and rootstock of *Dianthus superbus* L. have been established on the basis of an anatomical study.

# ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАГУВАННЯ СУЦВІТЬ НАГІДОК

В. А. БІРЮК, В. Т. ЧЕРНОБАЙ

Дослідний завод Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту,  
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

При вивченні процесів екстракції діючих речовин з рослинної сировини і створенні нової технології виробництва лікарських засобів доводиться брати до уваги велику кількість різних факторів. Зокрема, при розробці технології одержання лікувальних препаратів з суцвіть нагідок (*Calendula officinalis L.*) протизапальної і ранозагоювальної дії однією з найважливіших стадій є екстракція діючих речовин з рослинної сировини. Це досить складний процес, що залежить від ряду малоконтрольованих факторів. Наше завдання ускладнювалося тим, що з суцвіть нагідок слід було екстрагувати дві групи речовин:

1) суміш каротиноїдних та інших ліпофільних сполук, екстракція яких проводиться органічними розчинниками (петролейний ефір, хлористий метилен, хлороформ, дихлоретан та ін.) для одержання препарату карофілену.

2) фенольні сполуки, екстракція яких проводиться водно-спиртовими сумішами для одержання препарату калефлону.

В останні роки в ряді галузей науки і техніки розвивається й успішно здійснюється новий напрямок в методиці постановки наукового експерименту — математичне планування, яке дає можливість створити оптимальні умови проведення експерименту, обмежити кількість дослідів і провести математичну обробку експерименту (1, 2). Одним з простих і досить широко використовуваних методів планування є метод планування експерименту за латинським квадратом, який дозволяє досліджувати цілий ряд якісних факторів (3,4). Саме цим методом ми користувалися в нашій роботі.

Для вивчення процесу екстракції каротиноїдних і фенольних сполук з суцвіть календули нами взяті на чотирьох рівнях такі фактори: природа екстрагенту (А), тривалість настоювання сировини з екстрагентом (Б) і кратність числа витяжок (С). Ці фактори за попередніми даними чинили визначальний вплив на процес одержання каротиноїдного і фенольного препаратів (див. табл. 1).

Як постійні фактори або умови проведення досліджень було взято: температура екстракції — 20—25° (кімнатна), стан сировини — подрібнена на вальцях (ширина зазору між валками 1—1,5 мм), співвідно-

Таблиця 1

Досліджені фактори процесу екстракції каротиноїдного препарату (карофілен) і фенольних сполук (калефлон)

Фактори	Рівні факторів			
	I	II	III	IV
<i>Карофілен</i>				
А (екстрагент)	хлористий метилен	дихлоретан	ефір петролейний	хлороформ
В (час настоювання в год.)	1	3	6	9
С (кратність витяжок)	2	3	4	5
<i>Калефлон</i>				
А (екстрагент)	30 % етанол	50 % етанол	70 % етанол	96 % етанол
В (час настоювання в год.)	1	3	6	9
С (кратність витяжок)	2	3	4	5

Таблиця 2  
План експерименту

Рівні факторів (A, B, C)	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>
A <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>2</sub>
A <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>
A <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>
A <sub>4</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>

шення сировини і екстрагента (для кожної витримки) — 1 : 3, спосіб екстракції — настоювання.

Виходячи з цих факторів, було складено матрицю планування експерименту, наведену в табл. 2.

Слід зазначити, що ефекти взаємодії по взятих нами факторах відсутні, тому для проведення статистичного аналізу одержаних результатів ми користувалися лінійною моделлю (6).

Згідно з планом експерименту, наведеним в таблиці 2, було проведено по 16 дослідів з двома групами розчинників. Досліди проводилися таким чином: 20 г подрібнених на вальцях сув'єт календули з певним вмістом каротиноїдних і фенольних сполук завантажують у скляну колонку діаметром 30 мм, завдовжки 250 мм з притертим краном. Сировину заливають при температурі 20—25° розчинником (30% етанолом для екстракції фенольних сполук або хлористим метиленом для каротиноїдних сполук — A<sub>1</sub>) в кількості, достатній, щоб покрити сировину і настоювати її на протязі години (B<sub>1</sub>), після чого одержують через нижній кран 60 мл витяжки I. Одночасно зверху в колонку додають свіжий екстрагент таким чином, щоб весь час над сировиною був шар розчинника в 1 см. Через годину настоювання (B<sub>1</sub>) одержують витяжку II (C<sub>1</sub>) в кількості 60 мл. Отже, в даному досліді вигримані умови екстракції A<sub>1</sub>B<sub>1</sub>C<sub>1</sub> (табл. 2, 3). Одержані два зливи екстракту з'єднують і аналізують на вміст каротиноїдних речовин у випадку одержання карофілену і фенольних сполук — у випадку одержання калефлону.

За результатами аналізів екстрактів вираховують кількість карофілену або калефлону, що перейшли в екстракт. Знаючи вміст каротиноїдних і фенольних сполук, у сировині визначали процент екстракції карофілену і калефлону від загального вмісту їх в сировині. Всі наступні досліди 2—16 проводили в умовах, відповідних таблицям 2 і 3. Результати проведених досліджень наведено в таблиці 3, а суму виходів і середнє значення по кожному фактору для дослідів по екстракції каротиноїдних і фенольних сполук — в таблиці 4.

Математична обробка наведених в таблиці 3 даних показала:

Таблиця 3  
Екстракція каротиноїдних і фенольних сполук з сув'єт нагідок в дослідах за планом експерименту

№ п п	Умови дослідів	Вихід у %	
		карофілену	калефлону
1	A <sub>1</sub> B <sub>1</sub> C <sub>1</sub>	17,93	27,10
2	A <sub>1</sub> B <sub>2</sub> C <sub>3</sub>	69,20	35,71
3	A <sub>1</sub> B <sub>3</sub> C <sub>4</sub>	84,78	39,23
4	A <sub>1</sub> B <sub>4</sub> C <sub>2</sub>	47,88	48,16
5	A <sub>2</sub> B <sub>1</sub> C <sub>4</sub>	52,31	34,38
6	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C <sub>2</sub>	43,18	32,54
7	A <sub>2</sub> B <sub>3</sub> C <sub>1</sub>	44,30	54,87
8	A <sub>2</sub> B <sub>4</sub> C <sub>3</sub>	40,20	74,62
9	A <sub>3</sub> B <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	22,48	48,41
10	A <sub>3</sub> B <sub>2</sub> C <sub>4</sub>	11,75	87,97
11	A <sub>3</sub> B <sub>3</sub> C <sub>3</sub>	27,62	72,85
12	A <sub>3</sub> B <sub>4</sub> C <sub>1</sub>	35,64	48,95
13	A <sub>4</sub> B <sub>1</sub> C <sub>3</sub>	29,90	43,10
14	A <sub>4</sub> B <sub>2</sub> C <sub>1</sub>	39,23	27,17
15	A <sub>4</sub> B <sub>3</sub> C <sub>2</sub>	38,56	55,85
16	A <sub>4</sub> B <sub>4</sub> C <sub>4</sub>	78,32	67,38

Таблиця 4  
Попередня обробка результатів експерименту

Рівн	Сума вихід і середнє значення по кожному фактору					
	A		B		C	
	сума	середнє	сума	середнє	сума	середнє
<i>Для каротиноїдних сполук (карофілен)</i>						
1	219,79	54,95	122,62	30,66	137,10	34,28
2	179,99	44,99	163,36	40,84	152,21	38,05
3	97,49	24,37	195,37	48,84	166,92	41,73
4	186,12	46,53	202,04	50,51	227,16	56,79
	683,39		683,39		683,39	
<i>Для фенольних сполук (калефлон)</i>						
1	150,20	37,55	152,99	38,25	158,09	39,52
2	196,41	49,10	183,39	45,85	184,96	46,24
3	258,18	64,54	222,80	55,70	226,28	56,57
4	193,50	48,37	239,11	59,78	228,96	57,24
	798,29		798,29		798,29	

жимом екстракції є  $A_1B_4C_4$ , тобто кращим екстрагентом є хлористий метилен ( $A_1$ ), оптимальний час настоювання кожного зливу — 9 годин ( $B_4$ ), кількість зливів, що дає максимальний вихід карофілену — 5 ( $C_4$ ).

2) Для екстракції фенольних сполук оптимальний режим екстракції  $A_3B_4C_4$ , тобто застосування 70% етанолу ( $A_3$ ), тривалість настоювання для кожного зливу — 9 годин ( $B_4$ ), кількість зливів — 5 (C).

На основі попередньої обробки результатів експерименту проводили дисперсійний аналіз (табл. 5).

Результати дисперсійного аналізу, наведені в таблиці 5, показують, що лінійні ефекти досліджуваних факторів в обраних нами умовах для екстракції карофілену і калефлону виявилися незначними, оскільки F експериментальне менше F табличного, що свідчить про вірогідність наших статистичних висновок (6).

Для перевірки правильності результатів, одержаних математичною обробкою даних процесу екстракції карофілену і калефлону з суцвіть нагідок (див. табл. 4), були проведені контрольні досліди, в яких поряд з оптимальними варіантами були випробовані такі варіанти з більш

Таблиця 5  
Дисперсійний аналіз результатів експерименту

Джерело дисперсії	Число ступенів вільності	Сума квадратів		Середній квадрат		Критерій експериментальний	
		карофілен	калефлон	карофілен	калефлон	карофілен	калефлон
Рядки (A)	3	SS <sub>A</sub> = 2023	1458	674	485	2,0	2,05
Стовбці (B)	3	SS <sub>B</sub> = 1111	1133	370	378	1,1	1,59
Букви (C)	3	SS <sub>E</sub> = 1168	875	387	292	1,15	1,23
Помилка	6	SS <sub>D</sub> = 2016	1426	336	237		
Усього:	15	6319	4892				

Примітки: 1. Середній квадрат рівний відношенню суми квадратів до числа ступенів вільності.  
2. Критерій Фішера F для числа ступенів вільності 3 і 6 і 5% рівня значущості становить 4,76 (5).

низькими виходами. Проте останні явлюють інтерес з технологічних міркувань. Так, вихід кінцевого продукту незначно знижується, але при цьому досягається економія розчинника і зменшується час процесу. Доцільно було перевірити такі варіанти: для карофілену:  $A_1B_3C_4$  і  $A_1B_3C_3$ , для калефлону:  $A_3B_3C_4$  і  $A_3B_3C_3$ . Результати контрольних дослідів наведені в таблиці 6.

Результати дослідів з екстракції, наведені в таблиці 6, показали, що з врахуванням тривалості циклу виробництва і економії витрат розчинника при незначній втраті виходу препарату кращими умовами для екстракції карофілену можна вважати  $A_1B_3C_4$ , для екстракції калефлону —  $A_3B_3C_3$ .

## ВИСНОВКИ

1. Визначені оптимальні варіанти екстракції карофілену і калефлону з суцвіття нагідок.
2. Виявлені оптимальні умови екстракції карофілену і калефлону з врахуванням технологічних міркувань.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Беликов В. Г., Пономарев В. Д., Коковин-Щербак Н. И., М., «Медицина», 1973.—2. Маркова Е. В., Лисенков А. Н., М., «Наука», 1973, 15.—3. Маркова Е. В. Заводская лаборатория, № 1, 1968.—4. Виньерион А. М., ОНТИ, Хим. Лит., 1963.—5. Батунер Л. М., Позин М. Е., «Химия», 1971, 804.—6. Шеффе Г., Дисперсионный анализ, М., 1963.

Надійшла 24.II 1975 р.

## A STUDY OF THE EXTRACTION PROCESS OF CALENDULA INFLORESCENCES

V. A. BIRIUK and V. T. CHERNOBAI

Experimental Plant of the Kharkov Research Chemico-Pharmaceutical Institute

## SUMMARY

Optimal variants of extraction of the preparations carophylen and calephlon from calendula inflorescences.

Rational conditions of extraction of carophylen and calephlon with consideration of technological advances were evaluated.

Таблиця 6  
Результати дослідів з екстракції карофілену і калефлону з врахуванням результатів математичної обробки експериментів

Умови екстракції	Вихід, одержаний в результаті математичної обробки дослідів по плануванню експерименту		Вихід, одержаний в контролючих дослідах
	сума	середнє	
<i>За карофіленом</i>			
$A_1B_3C_4$	162,25	54,84	55,42
$A_1B_3C_4$	160,58	53,53	54,08
$A_1B_3C_3$	145,52	48,51	48,91
<i>За калефлоном</i>			
$A_3B_3C_4$	181,56	60,53	61,13
$A_3B_3C_4$	177,48	59,16	60,27
$A_3B_3C_3$	176,81	68,94	59,52

# ВИДІЛЕННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ ФЛАВОНОЇДНИХ ГЛІКОЗИДІВ БУТОНІВ ЛИПИ СЕРЦЕВИДНОЇ

*M. P. ЗУБ*

*Київський інститут уdosконалення лікарів*

Раніше нами повідомлялось про знаходження в квітах і бутонах липи серцевидної речовин флавоноїдної природи (1) і виділення в індивідуальному стані окремих флавоноїдів (2).

У цій роботі наводяться результати виділення та ідентифікації деяких флавоноїдів липи серцевидної.

Методами колонкової та препаративної паперової хроматографії з внутрішньої частини бутона липи серцевидної виділено десять індивідуальних сполук, які за якісними реакціями і продуктами кислотного гідролізу віднесені до групи флавонолів (табл. 1). Rf цих речовин в трьох системах розчинників (I. n-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2), II. 15% розчин оцтової кислоти, III. бензол — етилацетат — оцтова кислота — формамід (49 : 49 : 2 : 1) на хроматографічному папері марки «Filtrak FN-1» наведені в табл. 2.

Повний і м'який кислотний гідроліз виділених речовин і дослідження продуктів гідролізу дозволили віднести речовини 1—3 до агліконів, а речовини 4—10 — до глікоїдів.

Хімічні дослідження показали, що речовина 1 являє собою кверцетин, речовина 2 — кемпферол, а аглікон речовини 3, умовно позначенний буквою T, — раніше невідоме похідне гербацетину. З решти семи виділених глікоїдів (табл. 2) чотири є похідними кверцетину, два — кемпферолу і один невідомим похідним аглікону гербацетину. Сахарні компоненти в усіх глікоїдах представлені біозами, які складаються з двох моносахаридів — глюкози й арабінози.

Спектральні дослідження в УФ області двох глікоїдів (речовина Т і речовина С-1) та їх агліконів дали можливість установити місце приєднання сахарних компонентів у третьому положенні (табл. 3).

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

З 1 кг повітряно-сухих бутона липи серцевидної одержано 314 г внутрішньої частини бутона (маточки, тичинки, віночки).

**Виділення речовин С-1, С-2 і С-3.** 314 г внутрішньої частини бутона екстрагували 3,2 л 70% етилового спирту (4 рази) при настоюванні на протязі 30 годин. Одержані витяжки об'єднували, фільтрували і випарювали фільтрат на водяному огрівнику під вакуумом (до повного видалення спирту). З водного залишку випадав смолистий осад, його відфільтровували, фільтрат послідовно промивали хлороформом, ефіром, етилацетатом (кожний раз видаляючи з водного залишку попередній розчинник). З очищеного залишку випадають жовті голчасті кристали, зібрани у вигляді їжачків, добре розчинні в етанолі та метанолі і нерозчинні в холодній воді. Кристали, що випали, очищали перевристалізацією з води.

Аналіз очищених кристалів хроматографією на папері (в системах I і II) показав, що кристали, які випали, є сумішшю трьох речовин, позначених нами умовно С-1, С-2 і С-3 із значеннями Rf 0,25; 0,26 і 0,5 відповідно в системі I і з Rf 0,61; 0,62; 0,77 в системі II. Речовина С-2 міститься в цій суміші в значних кількостях, а речовини С-1 і С-3 в дуже малих.

Розділення даної суміші на індивідуальні речовини проводили методом одноразової препаративної паперової хроматографії в системі II на протязі 96 год. Після розділення плями речовин вирізали й елюювали 70% етанолом при температурі 80°. Елюати випарювали до мало-

Таблиця 1  
Значення Rf і якісні реакції флавоноїдів липи серцевидної

Речовина	Значення Rf в системах			Якісні реакції		
	I	II	III	щан-днова	з 1% розчином залози III з 10% метанольним розчином йодного калю	за Брлантом з октанолом
Кверцетин	0,26	+			темно-зелене	оранжеве
Кемпферол	0,60	+			темно-зелене	інтенсивно-жовте
Алгікон речовини T	0,65	+			ясно-зелене	жовто-зелене
Речовина T	0,79	0,60			якво-зелене	лимонно-жовте
Речовина C-1	0,25	0,61			темно-зелене	чорно-жовто-зелене
Речовина C-2	0,26	0,62			зелене	ясно-жовте
Речовина C-3	0,50	0,77			темно-зелене	слабо-жовте
Речовина M-1	0,38	0,45			зелене	ясно-жовте
Речовина M-2	0,39	0,51			темно-зелене	жовто-зелене
Речовина M-3	0,60	0,65			зелене	жовте
	+ — позитивна реакція, — — негативна; кислота — оцтова (49:49:2:1)				15% розчин оцтової кислоти, I — система I —	II — н-бутиanol — оцтова кислота — вода
	+ — позитивна реакція, — — негативна; кислота — формамід (49:49:2:1)				1 — система I —	
	+ — позитивна реакція, — — негативна; кислота — етилацетат (4:1:2), III — бензол — етилацетат —					

го об'єму (5—10 мл) і при охолодженні виділяли речовину С-2 і перекристалізовували з розведеного спирту із ацетону. При випарюванні елюатів речовини С-1 випадає аморфний порошок жовтуватого кольору (речовина С-1). З випарених елюатів речовина С-3 випадає при додаванні спирту у вигляді дрібних голчастих кристалів жовто-зеленого кольору.

Виділені речовини мають різну розчинність.

Речовина С-1 добре розчинна в метанолі, значно гірше — в етанолі, майже нерозчинна в холодній воді й ацетоні.

Речовина С-2 добре розчинна в метанолі й етанолі, розведенному етанолі, гірше в холодній воді й ацетоні.

Речовина С-3 добре розчинна лише в гарячому метанолі і в розведеніх спиртах.

Речовини С-1, С-2, С-3 нерозчинні в ефірі, еталацетаті, хлороформі і бензолі.

**Виділення речовини T.** Водний залишок після відділення кристалів (С-1, С-2, С-3) хроматографували на колонці з поліамідом. Елюювання проводили дистильованою водою і спиртом зростаючої концентрації. Збирали фракції по 100 мл і аналізували на вміст флавоноїдів в системах I і II.

У фракціях № 15—26 паперової хроматографії в системі I знайдено індивідуальну речовину T з Rf 0,79 (система I) і Rf 0,6 (система II). Фракції, що містять речовину T в індивідуальному стані, об'єднували, випарювали до сухого залишку і розчиняли у воді. Через 5—6 годин випадав гелеподібний осад жовто-зеленого кольору. Багаторазовою перекристалізацією з різних органічних розчинників одержано речовину T у вигляді неправильної форми пластинок жовто-зеленого кольору. Речовина добре розчинна у воді, гірше в етанолі і метанолі і майже нерозчинна в ацетоні й етилацетаті.

**Виділення речовини M-1, M-2, M-3.** При елююванні колонки 10% етанолом одержано кристалічну речовину M, яка складається з трьох

Таблиця 2  
Результати кислотного гідролізу флавоноїдів  
чи серцевидної

Речовина	Аглікон	Сахарний компонент
Речовина Т . . .	Невідоме похідне гербацетину	Біоза з двох молів глюкози
Речовина С-1 . . .	Кварцетин	теж
Речовина С-2 . . .	"	"
Речовина С-3 . . .	Кемпферол	"
Речовина М-1 . . .	Кверцетин	Біоза з глюкози й арабінози
Речовина М-2 . . .	"	теж
Речовина М-3 . . .	Кемпферол	"

речовин (М-1, М-2, М-3) з  $R_f$  0,38, 0,39 і 0,6 відповідно в системі I і з  $R_f$  0,45, 0,51 і 0,6 в системі II. Розділення одержаної суміші на індивідуальні речовини проводили препаративною хроматографією на папері, як описано вище для суміші речовин С-1, С-2, С-3.

Після розділення плями речовин вирізали їх елюювали гарячим метанолом. Елюати випарювали на водяному огрівнику під вакуумом до сухого залишку. Залишок речовини М-2 розчиняли у воді (5 мл) і залишали для перекристалізації в холодильнику. Кристали речовини М-2, що випали, світло-жовтого кольору, добре розчинні у розведеному метанолі, в гарячій воді, погано розчинні в етанолі.

Речовина М-3 випадає з розведеного спирту у вигляді жовтих голчатих кристалів, добре розчинних в гарячому метанолі, гірше в етанолі.

Речовину М-1 одержано у вигляді жовтого аморфного порошку, погано розчинного навіть у гарячих спиртах.

Речовини М-1, М-2, М-3 нерозчинні в ефірі, етилацетаті, хлороформі.

Гідроліз речовин С-1, С-2, С-3, М-1, М-2, М-3 і Т. Речовини М-1, М-2, М-3 і С-1, С-2, С-3 гідролізували 16% розчином соляної кислоти на протязі 30 хв. на киплячому водяному огрівнику. Речовину Т гідролізували 2% розчином сірчаної кислоти на протязі години. Продукти гідролізу аналізували хроматографією на папері в системі III для агліконів і в системах II і IV (н.-бутанол — піridин — вода у співвідношеннях 6 : 4 : 3) для вуглеводів. Одержані дані наведені в табл. 2.

Таблиця 3

Максимуми вирання флавоноїдів та їх комплексів \* з ацетатом натрію і нітратом цирконілу

Речовина	У метанолі						У метанолі з ацетатом		$\Delta\lambda$		У метанолі з цирконілу нітратом		У метанолі з цирконілу нітратом і лимонною кислотою	
	смуги						$\lambda_{\text{макс.}}$	$\Delta\lambda$	$\lambda_{\text{макс.}}$	$\Delta\lambda$	$\lambda_{\text{макс.}}$	$\Delta\lambda$	$\lambda_{\text{макс.}}$	$\Delta\lambda$
	I	II	I	II	I	II								
Речовина 1, кверцетин .	370	269	380	267	10	-2	458	89	430	59				
Речовина 2, кемпферол .	366	265	378	275	11	10	450	84	426	60				
Аглікон речовини Т .	375	270	415	280	40	10	482	102	440	65				
Речовина Т . . . . .	365	272	405	280	40	8	420	55	-	-				
Речовина С-2 . . . . .	365	265	405	280	40	15	420	55	410	45				

\* Концентрація  $2 \cdot 10^{-5}$  м флавоноїдів в метанолі.

**УФ спектроскопічні дослідження.** Для речовин С-2, Т, 1, 2 агліко-  
ну речовини Т зняті диференційні спектри вбирання в УФ області (3,  
4). Одержані результати наведені в табл. 3.

## В И С Н О В КИ

1. З бутонів липи серцевидної виділено десять індивідуальних  
речовин.

2. Проведено хімічне дослідження речовин, яке дозволяє три ре-  
човини віднести до агліконів, а сім — до флавонолових глікозидів. Са-  
харні компоненти глікозидів липи серцевидної представлені біозами,  
до складу яких входить глукоза й арабіноза.

3. Чотири біозиди є похідними кверцетину (речовини С-1, С-2,  
М-1 і М-2), два — похідними кампферолу (речовини С-3 і М-3) і один  
біозид є похідним раніше невідомого похідного гербацетину.

## Л I Т Е Р А Т У Р А

1. Зуб М. Р., Рослинні ресурси, V, вип. 3, 1970, 400. — 2. Зуб М. Р., Фарма-  
цевтичний журнал, 1972, № 5, 86. — 3. Литвиненко В. И., Попова Т. П.,  
Аммосов А. С., Тезисы докладов, Семинары по физиологии и биохимии фенольных  
соединений растений, Тарту, 1972, 5. — 4. Максютина Н. П., Литвиненко  
В. И., ДАН СССР, 1964, 154, 1123.

Надійшла 21.VI 1974 р.

## ISOLATION AND EXAMINATION OF FLAVONOID GLYCOSIDES FROM BUDS OF TILA CORDATA

M. R. ZUB  
*Kiev Postgraduate Medical Institute*

### SUMMARY

Flavonoids were extracted from the internal part of *Tilia cordata* buds by means of 70% ethanol.

Seven flavonoid glycosides and three aglycons extracted from *Tilia cordata* buds were studied chemically. Two aglycons were identified as quercitin and kaempferol and the third glycoside was referred to a formerly unknown herbacetin derivative. All the seven *Tilia cordata* glycosides proved to be biosides (four — quercetin derivatives: substances С-1, С-2, М-1, М-2; two — kaempferol derivatives: substances С-3 and М-3; one was referred to formerly unknown herbacetin derivatives). Glycosides bioses consist either of two moles of glucose or of glucose and arabinose.

The maxima of the UV spectra of the examined substances, their complexes with zirconyl nitrate, solutions with sodium acetate are described.

УДК 615.33.015.4:576.851.47

## АКТИВНІСТЬ АНТИБІОТИКІВ ВІДНОСНО РІЗНИХ ВІДІВ ПРОТЕЯ

A. M. КАЗАНОВСЬКИЙ  
*Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та мікробіології*

За Державною фармакопеєю СРСР X видання біологічну активність антибіотиків визначають методом дифузії в агар. Метод ґрунтуюється на порівнянні пригнічення росту тест-мікробів визначеними концентраціями досліджуваного препарату з пригніченням росту відомими концентраціями стандартного антибіотика. Робочими стандартами при дослідженні антибіотиків служать спеціально приготовлені очищені препарати, активність яких встановлюється по міжнародних стандартних препаратах.

У зв'язку з тим, що інфекційні захворювання, як правило, лікують з допомогою антибіотиків, питання вивчення активності останніх від-

носно різних мікроорганізмів є актуальним, тим більше, що частота інерациональне їх використовування приводить до утворення нечутливих до них штамів.

Як тест-мікроби для контролю пеніциліну застосовують *Staphylococcus aureus*, для контролю стрептоміцину, неоміцину, мономіцину, еритроміцину — *Bacillus mycoides*, а для контролю левоміцетину, хлортетрацикліну, окситетрацикліну, тетрацикліну — *Bacillus subtilis*.

Ми поставили собі за мету вивчити активність антибіотиків до різних видів протея за допомогою стандартних дисків (30 мкг), як найбільш розповсюдженого і доступного методу в клінічній практиці. Беручи до уваги легке вирощування протея, ми вивчали можливість застосування його як тест-мікроба для вивчення активності антибіотиків.

Літературні дані про активність антибіотиків відносно бактерій роду *Proteus* дуже суперечливі. Так, окремі автори вказують, що ці бактерії зовсім нечутливі до пеніциліну (7, 12, 13, 15, 17, 20, 26), стрептоміцину (10, 24), еритроміцину (13, 17, 19), олеандоміцину (4), тетрацикліну (17). За даними інших авторів виразну або високу активність відносно бактерій роду *Proteus* виявляють неоміцин (2, 6, 8, 9, 14, 15, 20, 25, 28), мономіцин (3, 5, 8, 15), левоміцетин (1, 10, 12, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25) і навіть стрептоміцин (1, 11—13, 18, 19, 22, 24, 25, 27), тетрациклін (5, 13, 24), пеніцилін (16, 24).

При дослідженні було використано штами *P. Vulgaris*, *P. Mirabilis*, *Morganella*, виділені у хворих при гострих шлунково-кишкових захворюваннях і спалаху токсикоінфекції, викликаної *P. Mirabilis*, еталонні штами та штами, виділені в контрольної групи здорових людей. Виділені чисті культури мікроорганізмів засівали на м'ясо-пентоновий агар з pH 7,2—7,4. Розтоплене живильне середовище розливали по 20 мл в стерильні чашки Петрі діаметром 100 мм. Чашки висушували в терmostаті при 37° на протязі 30—40 хв., після чого на поверхню живильного середовища наносили 1 мл двохміліардної суспензії досліджуваної культури, вирощеної в терmostаті на протязі 18—24 годин при 37° таким способом, щоб рідина була рівномірно розподілена по всій поверхні чашки. Чашки знову підсушували на протязі 30 хв. при 37° і накладали диски з антибіотиками (кожна чашка може служити для дослідження активності 4—5 антибіотиків), які розміщали на однаковій відстані один від одного і на відстані 2 см від краю чашки. Для більшої вірогідності результатів дослідження з кожною культурою проводили на двох чашках.

Чашки з дисками витримували при кімнатній температурі на протязі 30—40 хв., а потім 16—18 годин в терmostаті при 37°. Оцінку результатів проводили з допомогою лінійки, визначаючи діаметр затримки росту навколо паперового диску (розмір диску 6 мм). За допомогою цієї методики ми визначили активність пеніциліну, стрептоміцину, левоміцетину, тетрацикліну, олеандоміцину, еритроміцину, мономіцину та неоміцину відносно згаданих штамів.

При затримці росту до 10 мм антибіотик вважали неактивним відносно даного мікроорганізму, від 10 до 15 мм — слабо активним, від 15 до 20 мм — виразно активним і більше 20 мм — високоактивним. Результати дослідження наведені в таблиці.

Як видно з даних, наведених в таблиці, майже всі досліджувані штами були нечутливими відносно пеніциліну. Стрептоміцин також був неактивний відносно більшості штамів протея, за винятком еталонних штамів, у яких виразна чутливість до даного антибіотика досягала 24,4 %. Активність левоміцетину також була низькою; виняток становили штами *P. Mirabilis*, виділені у контрольної групи здорових людей, де виразна активність становила 25,0 %. Олеандоміцин та еритроміцин за своєю активністю не виявилися кращими від левоміцетину.

Досліди показали, що тетрациклін є виразно активним відносно

Активність антибіотиків до різних видів бактерій роду протея

Антибіотики	Активність	Процентна кількість чутливих штамів протея								
		виділених у 223 хворих гострими шлунково-кишковими захворюваннями			виділених у 60 хворих харчовою токсикоінфекцією		еталонних		виділених у 223 здорових людей	
		45 штамів Pr. Vulgaris	85 штамів Pr. Mirabilis	62 штами Morganella	53 штами Pr. Mirabilis	49 штамів Proteus	16 штамів Pr. Vulgaris	28 штамів Pr. Mirabilis	19 штамів Morganella	
Еритроміцин	+	13,3	10,5	1,6	—	3,7	6,1	25,0	—	5,2
	++	26,6	8,2	11,2	—	—	2,0	25,0	—	5,2
Левоміцетин	+	22,2	23,5	14,5	9,4	—	44,9	12,5	25,0	5,2
	++	15,5	5,8	12,9	—	—	—	18,7	25,0	15,7
	+++	—	—	—	—	—	—	—	7,1	10,4
Мономіцин	+	13,3	8,2	17,7	—	—	38,7	—	7,1	5,2
	++	24,4	23,5	14,5	7,5	—	30,6	25,0	32,1	31,5
	+++	62,2	58,8	46,7	92,4	—	—	50,0	67,8	47,3
Неоміцин	+	6,6	10,5	9,6	—	—	4,0	—	—	5,2
	++	26,6	22,2	20,9	1,8	—	40,8	25,0	39,2	10,4
	+++	62,2	64,7	54,8	98,1	—	10,2	50,0	64,2	63,1
Олеандоміцин	+	6,6	12,9	—	—	—	—	12,5	28,5	10,4
	++	4,4	4,7	6,4	—	—	2,0	—	17,8	—
	+++	—	—	1,6	—	—	—	—	—	—
Пеніцилін	+	—	2,3	4,8	—	—	—	—	—	3,5
Стрептоміцин	+	13,3	9,4	17,7	—	—	32,6	12,5	35,6	21,0
	++	—	9,4	8,0	—	—	24,4	6,2	10,6	5,2
	+++	—	—	—	—	—	2,0	—	—	—
Тетрациклін	+	4,4	8,2	8,0	3,7	—	2,0	12,5	14,2	5,2
	++	26,6	25,8	14,5	54,7	—	18,7	7,1	—	5,2
	+++	13,3	1,1	—	41,5	—	—	—	14,2	—

Умовні позначення: + — слаба активність, ++ — виразна активність, +++ — висока активність.

штамів *Pr. Vulgaris* (26,6%) та *Pr. Mirabilis* (25,5%), виділених при гострих шлунково-кишкових захворюваннях. При спалаху токсикоінфекції виразна активність цього антибіотика становила навіть 54,7%, а висока активність — 41,5% (в останньому випадку висівався тільки *Proteus Mirabilis* серотип 030 : Н4).

Ми встановили, що виразна (26,6%) та висока активність (62,2%) до *Pr. Vulgaris*, виділеного при гострих шлунково-кишкових захворюваннях, була виявлена у неоміцину. Це саме ми спостерігали відносно *Pr. Mirabilis* (висока активність 64,7%) та *Morganella* (висока активність 54,8%). Проте найбільш чутливими до неоміцину виявилися штами *Pr. Mirabilis*, виділені при спалаху токсикоінфекції (висока активність 98,1%).

При визначенні активності мономіцину було встановлено, що найбільш активним він виявився відносно *Pr. Vulgaris* (62,2%), *Pr. Mirabilis* (58,8%) та *Morganella* (46,7%), виділених при гострих шлунково-кишкових захворюваннях. При спалаху токсикоінфекції висока активність цього антибіотика до *Pr. Mirabilis* досягала 92,4%.

На основі одержаних даних ми прийшли до висновку, що для лікування захворювань, викликаних бактеріями роду *Proteus*, можна використовувати мономіцин та неоміцин, які виявилися високоактивними відносно даних мікроорганізмів; а також тетрациклін, який виявляв виразну активність до бактерій роду *Proteus*, проте в меншій мірі, ніж вищезгадані препарати. Неоднакова активність неоміцину та мономі-

чину при різних захворюваннях пов'язана з виділенням різних серологічних типів при цих захворюваннях. Так, висока активність неоміцину та мономіцину (98,1% та 92,4%) при спалаху токсикоінфекції пояснюється тим, що в даному випадку висівали один і той же серотип Pr. *Mirabilis* — 030 : Н4.

Одержані нами результати можуть бути використані лікарями-бактеріологами та клінічними фармацевтами для встановлення оптимальних методів лікування захворювань, викликаних бактеріями роду *Proteus*. Беручи до уваги легкодоступний спосіб вирощування Pr. *Mirabilis* та високу чутливість серотипу 030 : Н4 до неоміцину та мономіцину, цей мікроорганізм можна рекомендувати для вивчення активності даних антибіотиків.

## В И С Н О В К И

1. Для лікування захворювань, викликаних Pr. *Vulgaris*, Pr. *Mirabilis*, *Morganella*, необхідно визначити активність антибіотиків до цих мікроорганізмів.

2. Для лікування захворювань, викликаних Pr. *Vulgaris*, Pr. *Mirabilis*, *Morganella*, можна використовувати неоміцин, мономіцин, тетрациклін, тому що вони є високоактивними до вищезгаданих мікроорганізмів.

3. Pr. *Mirabilis*, серотип 030 : Н4 можна запропонувати як тест-мікроб для вивчення активності неоміцину та мономіцину у зв'язку з легким його вирощуванням та високою чутливістю до даних антибіотиків.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Агаєва Р. А., Труды юбил. Пленума Уч. Мед. Сов., посвященного 40-летию установления Советской власти в Армении, Ереван, 1962, n. 2, 161. — 2. Барышникова О. Л., Глазман М. Г., Антибиотик колимицин и его применение в клинике, М., 1969, 179. — 3. Бобковая Е. В., Антибиотики, 1965, 10, № 9, 828. — 4. Говорович Е. А., Маршак А. Н., Луначарская Т. В., Рубцова Л. К., там же, 1967, 12, № 1, 73. — 5. Грекова Г. П., Ж. Микр., 1966, № 9, 131. — 6. Еланский Н. Н., Смелов И. С., Шорин В. А., Антибиотик колимицин и его применение в клинике, М., 1959, 133. — 7. Кельман З. П. Труды узбекского института ортопедии, травматологии и протезирования, 1954, № 5. — 8. Лукач Г. И., Майко И. Н., Антибиотики, 1968, 13, № 2, 162. — 9. Матусис З. Е., там же, 1962, 7, № 2, 140. — 10. Петорельская С. А., Семичева С. А., Расш. Пленум Прав. Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов, посвященный пробл. устойчивости патогенной флоры к химиотерапевтическим воздействиям (тезисы докл.), Л., 1959, 76. — 11. Троцько В. И., Автореферат диссертации на соискание ученої степени канд. мед. наук, Ростов-на-Дону, 1961. — 12. Фолиянц А. В., Мед. Ж. Узбекистана, 1960, № 7, 32. — 13. Чорномордник А. Б., Коваленко А. Д., Смирнова Т. В., Пономарева В. Г., Маляр О. А., Виноградова В. М., Антибиотики, 1960, 5, № 1, 81. — 14. Швыденко И. Г., там же, 1965, 10, № 10, 913. — 15. Швыденко И. Г., Влияние мономицина на протейную инфекцию и тактика антибиотикотерапии, Краснодар, 1961, 91. — 16. Chin V. S. W., Hoerlich P. D., Amer. J. Med. Sci., 1961, 241, N-3, 309. — 17. Ebano L., Laurell G., Acta pathol. et microbiol. scand., 1958, 43, N 1, 93. — 18. Frank P. F., Wilcox C., Finland M., J. Lab. klin. Med., 1950, N 35, 205. — 19. Hamilton W. G., Martin R. G., J. Med. Lab. Technol., 1960, 17, 156. — 20. Напікова Л., Форейтова В., Ceskosl. pediatr., 1960, N 10, 901. — 21. Lanyi B., Acta microbiol. Acad. scient. hung., 1957, 4, 457. — 22. Nelis P., Lafontaine A., Cleempoel S., Compt. rend. Soc. Biol., 1949, 143, 1306. — 23. Ordal Z. Q., Meyer J. Bacteriol., 1946, 52, 67. — 24. Palva J., Kaipainen W. G., Acta pathol. et microbiol. scand., 1954, 35, 278. — 25. Perc B., ibid., 1954, 35, 278. — 26. Stewarth G. T., Glassy M. B., Lancet, 1945, 2, 705. — 27. Story P., J. Pathol. and Bacteriol., 1954, 68, 65. — 28. Weinberg W. S., Afric. Med. J., 1955, 29, 14.

Надійшла 20.XII 1974 р.

## ACTIVITY OF ANTIBIOTICS IN RELATION TO DIFFERENT PROTEUS TYPES

A. M. KAZANOVSKY

Lvov Research Institute of Epidemiology and Microbiology

### SUMMARY

A study is presented of the activity of penicillin, streptomycin, levomycetin, oleandomycin, erythromycin, neomycin and monomycin towards the bacteria of the Proteus kind (*Pr. vulgaris*, *Pr. mirabilis*, *Morganella*).

It was established that only neomycin (from 54.8% to 98.1%) and monomycin (from 46.7 to 92.4%) show high activity in relation to Proteus and partially also tetracycline in relation to the *Pr. mirabilis* serotype.

High activity of neomycin and monomycin (98.1% and monomycin (98.1% and 92.4%) to the O30:H4 serotype, easy growing properties of this microorganism make it possible to recommend it as a test-microbe for determination of the activity of the above-mentioned antibiotics.

УДК 615.1.002.6:681.17

## РОЗРОБКА БІБЛІОГРАФІЧНОЇ СИСТЕМИ НАУКОВОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ НА ПЕРФОКАРТАХ

Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, Т. Г. КАЛЕНЮК, Л. А. ЛУКОМСЬКА, П. Д. КУРАШ

Львівський медичний інститут

На сьогоднішній день, коли в світі видається більш як 300 періодичних фармацевтических журналів, а щорічний приріст фармацевтичної літератури становить 7—8% (5), повне вивчення даних літератури з певної тематики все ускладнюється. Тому питання обробки, зберігання та швидкого відшукування наукової інформації у фармації стає все актуальнішим. Для розв'язання цієї проблеми застосовують швидкодіючі обчислювальні машини та інші технічні засоби. Однак згадані носії інформації не завжди доступні та надійні, робота з ними вимагає спеціально підготовленого персоналу та значних економічних затрат. Тому ми поставили собі за мету розробити систему наукової фармацевтичної інформації, що не вимагає застосування технічних засобів і дає можливість легко оперувати зі значною кількістю статей, монографій, авторефератів дисертацій тощо.

Теоретична сторона розробки системи інформації складається з наступних основних етапів: побудови структури системи, визначення носіїв інформації, вибору способу кодування для швидкого знаходження необхідної інформації.

Попередньо ми провели аналіз структури двох систем наукової фармацевтичної інформації, що застосовуються в журналах «Pharmazeutische zentralhalle» і «International Pharmaceutical abstracts».

Система «Pharmazeutische Zentralhalle» має ієрархічну будову і містить загалом 26 дискретних станів, що розподілені за трьома ярусами таким чином: I ярус — 4 дискретні стани; II та III яруси — відповідно 18 та 4 дискретні стани (під дискретним станом мали на увазі кожну окрему тематику або підтему):

### I. Фармацевтична хімія:

1 — загальна та неорганічна хімія; 2 — органічна хімія: а) синтетичні сполуки, б) природні речовини; 3 — технічне виробництво; 4 — аналітична хімія та лабораторна практика.

### II. Галенова фармація. Лікарські рослини і лікарська сировина. Хімія продуктів харчування:

5 — загальні питання і методи вивчення; 6 — одержання й обробка продуктів харчування; 7 — консервування і зберігання; 8 — склад і

властивості деяких продуктів харчування і предметів першої необхідності; 9 — аналіз.

### **III. Медицина і токсикологія:**

10 — загальна біологія і медицина; 11 — фізіологія і патологія; 12 — бактеріологія, серологія, гігієна, косметика; 13 — терапія: а) хіміотерапія, б) інша терапія; 14 — діагностика; 15 — фармакологія; 16 — токсикологія.

### **IV. Історія та актуальні питання. Огляд літератури:**

17 — фармацевтичні журнали; 18 — журналні статті про виробництво продуктів харчування. Фармацевтичне виробництво. Біофармація.

Отже, система «Pharmazeutische Zentralhalle», крім матеріалів фармацевтичного характеру, включає інформацію з терапії, гігієни харчування та косметики.

Система «International Pharmaceutical abstracts» має, в основному, 19 дискретних станів та одноярусну будову: 1 — хімія природних речовин; 2 — фармацевтична технологія; 3 — фармацевтична хімія; 4 — фармакологія; 5 — фармакогнозія та лікарські рослини; 6 — мікробіологія; 7 — історія, етика; 8 — соціологія та економіка; 9 — біофармація; 10 — дослідження ліків; 11 — якість ліків; 12 — побічна дія ліків; 13 — стабільність ліків; 14 — метаболізм ліків; 15 — попередні випробування ліків; 16 — практична лікарняна фармація; 17 — фармакопея та формуляри; 18 — закони та постанови; 19 — література.

Основні структурні підрозділи зазначених журналів ми включили у розроблену нами систему наукової фармацевтичної інформації. Крім того, значна кількість дискретних станів була нами введена додатково на підставі таблиць універсальної десяткової класифікації (3) та інших джерел (2, 4).

Назви запропонованих нами ярусів I порядку та використаний варіант їх тематики наведені нижче.

### **I. Дослідження природних речовин та синтетичних сполук.**

#### **II. Аналіз класичний:**

1 — аналіз якісний: а) теорія і загальні питання, б) відкриття окремих елементів, в) відкриття окремих речовин, 2 — аналіз кількісний: а) метод нейтралізації, б) перманганатометрія, в) йодометрія, г) броматометрія, д) хроматометрія, е) аскорбінометрія, є) ѹодхлорометрія, ж) ѹодатометрія, з) нітратометрія, и) аргентометрія, і) меркуриметрія, к) комплексометрія, л) вагові методи, м) інші методи.

#### **III. Аналіз інструментальний:**

1 — апаратура і загальні питання, 2 — кондуктометрія, 3 — потенціометрія, 4 — полярографія, 5 — поляриметрія, 6 — рефрактометрія, 7 — абсорбційна спектроскопія, 8 — турбідиметрія, 9 — нефелометрія; 10 — хроматографія, 11 — кристалооптика, 12 — інші методи.

#### **IV. Токсикологічний аналіз:**

1 — теорія та загальні питання, 2 — виділення, визначення речовин з водних розчинів, 3 — виділення, визначення речовин з біологічного матеріалу.

#### **V. Технологія галенових препаратів:**

1 — процеси та апарати фармацевтичного виробництва, 2 — настойки, 3 — екстракти, 4 — новогаленові препарати, 5 — препарати із свіжих рослин, 6 — препарати біогенних стимуляторів, 7 — органопрепарати, 8 — розчини, 9 — медичні мила, мильні спирти і мильно-кремолові препарати.

## **VI. Аптечна технологія ліків:**

1 — тверді лікарські форми (збори, порошки), 2 — рідкі лікарські форми (роздини, колоїдні розчини, розчини високомолекулярних сполук, супензії, емульсії, настої та відвари, краплі, лініменти), 3 — м'які лікарські форми (мазі, супозиторії, пілюлі), 4 — стерильні лікарські форми, 5 — несумісності, 6 — ветеринарні лікарські форми.

## **VII. Заводська технологія ліків:**

1 — збори, порошки, 2 — таблетки, 3 — драже, капсули, гранули, 4 — розчини, краплі, 5 — лініменти, мазі, 6 — супозиторії та пілюлі, 7 — інгаляційні лікарські форми, 8 — ліки в ампулах.

## **VIII. Фармакогнозія:**

1 — культура та заготівля лікарських рослин, 2 — анатомія, морфологія рослин, 3 — фітохімія.

## **IX. Організація та економіка фармації:**

1 — управління фармацевтичною системою, 2 — фармацевтичні установи, 3 — фармацевтичні кадри, 4 — наукова організація праці, 5 — визначення потреби в лікарських засобах, 6 — інформація в галузі лікарських засобів, 7 — організація внутрішньоаптечного виготовлення лікарських засобів, 8 — організація контролю якості та зберігання лікарських засобів, 9 — планування діяльності аптечних установ; 10 — звітність в аптечних установах, 11 — економічний аналіз роботи аптечних установ; 12 — історія фармації.

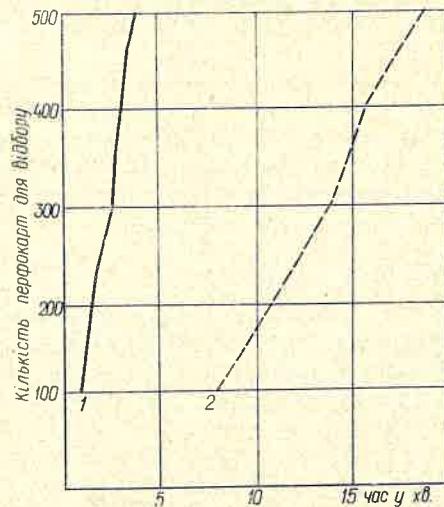
## **X. Біофармація. Повідомлення з біології, мікробіології, фармакології, фармакотерапії, що мають фармацевтичний характер.**

## **XI. Оглядові статті. З'їзди, конференції, рецензії.**

Ми не вважали за потрібне наводити структурний розподіл ярусу «Дослідження природних речовин та синтетичних сполук», оскільки глибока класифікація цього напрямку розроблена авторами (4). Що ж до вимог до структури системи класифікації, то слід відмітити, що глибина її деталізації визначається конкретною сукупністю (тематика, потенціальна кількість) літератури, яка призначена для бібліографічної обробки.

За носій інформації про кожне окреме інформаційне повідомлення (публікацію) доцільно вибрати перфокарти з крайовою перфорацією або машинного типу (на 45 або 80 колонок). Способи кодування бібліографічної інформації на перфокартах детально розроблені (1). Ми використовували стандартні перфокарти на 45 колонок, причому два ряди є допоміжними (вказують рік публікації, видавництво, журнал і т. д.). Кожен з основних ярусів системи мав визначену кодову зону, а на зворотному боці перфокарт були зазначені автор даної наукової публікації, її назва та інші традиційні бібліографічні характеристики.

Усього було використано 83 дискретні стани, у запасі лишилося



Тривалість тематичного відбору перфокарт:  
1 — з допомогою шифрів, 2 — за бібліографічними даними.

**Шифри деяких дискретних станів бібліографічної системи наукової інформації**

основ- ний	Шифри ярусів		Назва дискретних станів		
	I порядку	II порядку	основний ярус	I ярус I порядку	II ярус II порядку
1			Аналіз класичний теж	Якісний аналіз теж	
1	1		»	Кількісний аналіз теж	Теорія і загальні пи- тання
1	1	01	Аналіз класичний теж	Кількісний аналіз теж	Метод нейтралізації Перманганатометрія
1	01	1	»	»	
1	01	01	»	»	
1	01	001	»	»	Йодометрія
1	01	0001	»	»	Броматометрія

367 позицій. Кожен дискретний стан кодувався спеціальним шифром (у двійковій системі), що показано на прикладі (див. табл.).

Отже, кожному дискретному стану відповідає індивідуальний шифр (наприклад, для йодометричного кількісного аналізу — 101001). Індивідуальні носії інформації (картки) перфорували відповідно до шифрів. У випадку, коли певна робота тематично або за змістом класифікувалася за двома або більшою кількістю дискретних станів, перфорацію робили згідно з шифрами кожного з них. Відшук необхідної бібліографічної інформації за певною тематикою здійснювали механічним шляхом за допомогою сортувальних списъ (1).

Таким чином, нами було опрацьовано бібліотеку перфокарт на 500 наукових публікацій співробітників фармацевтичного факультету Львівського медичного інституту за період з 1950 до 1972 року.

Як критерій раціональності використання запропонованої системи наукової інформації були вибрані швидкість відшуку необхідного матеріалу, а також повнота його відбору у порівнянні із звичайними бібліографічними системами. За відповідним текстом пропонувалося відібрати, виходячи з 100, 200, 300... перфокарт, усі наукові публікації, що відносяться до певної тематики, користуючись або виключно бібліографічними даними, або шифрами. Криві, що характеризують середні затрати часу на проведення цих операцій, наведені на рисунку.

Експеримент показав, що відшук необхідної інформації за допомогою перфокарт вимагає у 5—8 разів менше часу, ніж виконання цієї операції за бібліографічними показниками. При цьому при використанні системи шифрів було досягнуто 100% повноти відбору, тоді як при використанні бібліографічних показників близько 3% необхідних публікацій були випущені.

## В И С Н О В К И

1. Розроблена бібліографічна система наукової фармацевтичної інформації на стандартних перфокартах на 45 колонок. Структура системи складається з 10 основних та 2 технічних ярусів, використано 83 дискретні стані, що характеризуються спеціальним шифром у двійковій системі.

2. Затрати часу на тематичний підбір наукових публікацій за допомогою розробленої системи в 5—8 разів менші, ніж при використанні традиційних бібліографічних показників, а повнота відбору — 100%.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гусельников И. И., Гурпитько А. Ф., Перфокарты с краевой перфорацией. М., 1974.— 2. Кречков А. П., Основы аналитической химии, 1970, I, II.— 3. Таблицы универсальной десятичной классификации, М., 1972. — 4. Туркевич М. М., Владзімірська О. В., Таблиці програмованого навчання з фармацевтичної хімії, 1972, 9.— 5. Федонюк Л. С., Тольцман Т. И., Фармация, 1972, № 3, 60.

Надійшла 12.II 1973 р.

## DEVELOPMENT OF A BIBLIOGRAPHIC SYSTEM OM SCIENTIFIC PHARMACEUTIC INFORMATION ON PUNCH-CARDS

B. L. PARNOVSKY, T. G. KALENIUK, L. A. LUKOMSKAYA, P. D. KURASH  
Lvov Medical Institute

### SUMMARY

The number of scientific publications in pharmaceutics has been ever increasing during the recent years. A bibliographic system of scientific pharmaceutic information on punchcards has been developed for facilitation of thematic choice of scientific publications.

This system made it possible to reduce the time required for such choice by 5—8 times as compared with traditional bibliographic methods. The completeness of choice was 100%.

## Заочна консультація

УДК 340.13:614.27

**Запитання.** Завідуючий аптекою, що має кваліфікаційну категорію як провізор — організатор фармацевтичної справи, перейшов на рядову роботу в аптекі. Чи зберігається за ним право на підвищення посадового окладу?

**Відповідь.** Згідно з роз'ясненням Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР від 29.VIII 1969 р. № 13-1/16 і п. 122 Інструкції про порядок нарахування заробітної плати працівникам охорони здоров'я і соціального забезпечення, затверджені наказом Міністра охорони здоров'я СРСР від 9.IX 1964 р. № 496, фармацевтам, що мають кваліфікаційну категорію як провізори — організатори фармацевтичної справи, посадові оклади підвищуються лише при роботі на керівних посадах в аптечних установах (до керівних посад відносяться посади завідуючого аптекою, його заступника, а також завідуючого відділенням аптеки). При переході на рядову роботу провізор — організатор аптечної справи позбавляється права на підвищення посадового окладу.

Аналогічно роз'яснюється питання при роботі завідуючого аптекою за сумісництвом на рядовій фармацевтичній посаді. В цьому випадку посадовий оклад на роботі за сумісництвом також не підвищується.

**Запитання.** Рецептар-контролер аптеки, що має кваліфікаційну категорію як провізор-аналітик, переведений на посаду заступника завідуючого аптекою. Чи залишається за ним право на підвищення посадового окладу?

**Відповідь.** Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я СРСР своїм листом від 10.I 1969 р. за № 13-1/16 роз'яснило, що провізори, які мають кваліфікаційну категорію по спеціальності провізор-технолог або провізор-аналітик і працюють завідуючими аптеками або їх заступниками, а також завідуючими відділеннями аптек, мають право на відповідне підвищення посадових окладів (п. 124, абз. 2 Інструкції про порядок нарахування заробітної плати від 9.IX 1964 р.).

**Запитання.** Якої тривалості встановлюється робочий день і додаткова відпустка рецептару-контролеру по району?

**Відповідь.** У центральних районних аптеках на одного з рецептарів-контролерів можуть бути покладені функції по проведенню організаційно-методичної роботи в прикріплених аптеках і контроль за їх фармацевтичною діяльністю. Тривалість робочого дня і додаткової відпустки не змінюється, тобто зберігається робочий день тривалістю шість годин (при шестиденному робочому тижні) і додаткова відпустка — шість робочих днів.

Старший юрисконсульт Головного аптечного управління  
Міністерства охорони здоров'я УРСР К. І. РУКОСУСВА

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 615.257.071

### ДО ЦЕРИМЕТРИЧНОГО КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ф. А. МИТЧЕНКО

Київський інститут удосконалення лікарів

Цериметрія — окислювально-відновний метод аналізу, прийнятий Державною фармакопеєю СРСР X видання (1) для кількісного визначення вікасолу і токоферолу ацетату. Міжнародна фармакопея II видання запропонувала цей метод для кількісного визначення аміназину та препаратів заліза (глюконату, сульфату) (4). Розроблено також методики цериметричного визначення дихлотіазиду (5), оксоліну (2), перекису водню (3).

Робочим розчином цериметрії є сульфат церію (IV), нормальний окисний потенціал якого в розчині сульфатної кислоти від 1 н. до 8 н. дорівнює 1,44—1,42 в. Виготовлення титрованого розчину сульфату церію (IV) описано в ДФ X (1). Переагую сульфату церію перед перманганатом калію є більша стійкість при зберіганні та кип'ятінні. Розчини сульфату церію (IV) мають інтенсивно-жовте забарвлення, завдяки чому кінець титрування можна виявити і без індикатора. Індикатором цериметрії є комплекс ортофенантроліну з двовалентним залізом під назвою «фероїн». При взаємодії з сильним окислювачем забарвлений у рожевий колір комплексний іон  $\text{Fe}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)_3^{2+}$  переходить у комплексний іон  $\text{Fe}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)_3^{3+}$  блакитного кольору.

Нами вивчалася можливість цериметричного визначення препаратів різних хімічних груп: альдегідів, гідразинів, кислот, фенолів. При цьому було виявлено, що кількісне окислення аскорбінової кислоти відбувається при прямому титруванні її сульфатом церію (IV), а ізоніазиду, метазиду та формальдегіду — при кип'ятінні їх з сульфатом церію. Надлишок сульфату церію (IV) визначається титруванням сіллю Мора або йодометрично. Нижче наводяться методики цериметричного визначення зазначених препаратів.

**Аскорбінова кислота.** Близько 0,05 г препарату (точна наважка) розчиняють у 5—10 мл розведеної сульфатної кислоти, додають краплю фероїну і титрують 0,1 н. розчином сульфату церію (IV) до блакитного забарвлення. 1 мл 0,1 н. розчину сульфату церію (IV) відповідає 0,0088 г аскорбінової кислоти.

**Мезатон.** До 0,03 г препарату (точна наважка) додають 5 мл розведеної сульфатної кислоти, 10 мл 0,1 н. розчину сульфату церію і залишають на 10 хв. Після цього додають 5 мл 10% розчину калію йодиду і йоду, що при цьому виділяється, титрують 0,1 н. розчином тіосульфату натрію. 1 мл 0,1 н. розчину сульфату церію (IV) відповідає 0,005092 г мезатону. Визначення мезатону в 1% ампульному розчині провадиться за цією ж методикою в 1—2 мл розчину.

**Ізоніазид (тубазид).** До 0,03 г препарату (точна наважка) додають 15 мл 0,1 н. розчину сульфату церію (IV), 10 мл розведеної сульфатної кислоти і кип'ятять хвилину, закриваючи колбу лійкою. Після охолодження

**Результати цериметричного визначення деяких фармацевтичних препаратів**

Назва препарату	Знайдено в %*	Відносна помилка
Аскорбінова кислота . . . .	99,71	± 0,43
Ізоніазид . . . .	99,10	± 0,70
Мезатон . . . .	99,19	± 0,62
Метазид . . . .	99,14	± 0,71
Розчин формальдегіду . . .	36,92	± 0,58

\* Кожний результат є середнім з п'яти визначень.

ження додають 50—100 мл води, краплю фероїну і титрують надлишок сульфату церію (IV) 0,1 н. розчином солі Мора до рожевого забарвлення.

1 мл 0,1 н. розчину сульфату церію (IV) відповідає 0,003429 г ізоніазиду.

**Метазид.** До 0,03—0,05 г препарату (точна наважка) додають 20—25 мл 0,1 н. розчину сульфату церію, 10 мл розведеної сульфатної кислоти, закривають колбу лійкою і кип'ятять 10 хв. Після охолодження додають 50—100 мл води, краплю фероїну і титрують 0,1 н. розчином солі Мора до рожевого забарвлення рідини. 1 мл 0,1 н. розчину сульфату церію відповідає 0,00295 г метазиду.

**Розчин формальдегіду.** Точну наважку препарату (блізько 1 г) переносять в мірну колбу на 100 мл, доводять водою до мітки, перемішують. До 5 мл розчину додають 25 мл 0,1 н. розчину сульфату церію (IV) 10 мл розведеної сульфатної кислоти, закривають колбу лійкою і кип'ятять 10 хв. Після охолодження додають 50—60 мл води, краплю фероїну і титрують 0,1 н. розчином солі Мора до рожевого забарвлення.

1 мл н. розчину сульфату церію (IV) відповідає 0,00150 г формальдегіду.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено методики цериметричного визначення аскорбінової кислоти, мезатону, ізоніазиду, метазиду і розчину формальдегіду.

2. При статистичній обробці одержаних результатів виявилося, що точність цериметричного методу визначення аскорбінової кислоти та формальдегіду відповідає за точністю методам ДФ X для цих препаратів, а при визначенні ізоніазиду та метазиду одержано більш відтворювані результати.

## ЛІТЕРАТУРА

- Государственная фармакопея СССР, X изд. М., «Медицина». — 2. Губина И. С., Машурян Ю. Д., Фармация, 1974, № 2, 73. — 3. Лайтинен Т. А., Химический анализ, изд. «Химия», М., 1966. — 4. Международная фармакопея, II изд., 1969. — 5. МРТУ-42, № 2932—62.

Надійшло 28Х 1974 р.

УДК 615.214.24

## ПРО ЗАЛЕЖНІСТЬ СТУПЕНЯ ЕКСТРАКЦІЇ БАРБІТУРАТИВ ВІД ПИТОМОГО ЗАРЯДУ ІОНІВ

*В. І. ПОПОВА, В. П. КРАМАРЕНКО*

Львівський медичний інститут

Питанню визначення умов екстракції барбітуратів присвячена значна кількість експериментальних робіт і оглядів літератури, у більшості яких наводяться лише результати вивчення впливу природи органічних розчинників, pH середовища та електролітів на ступінь екстрак-

ції барбітуратів. Результати цих досліджень не дозволяють зробити теоретичного висновку і створити гіпотезу, керуючись якою можна було б передбачити поведінку інших барбітуратів при екстракції тим або іншим органічним розчинником. Необхідність створення такої гіпотези диктується тим, що до цього часу ще немає вказівок про принципи вибору умов екстракції окремих барбітуратів.

При ознайомленні з даними літератури щодо екстракції інших класів речовин ми звернули увагу на те, що окремі автори (1) залежність ступеня екстракції органічних речовин зв'язують з так званою величиною питомого заряду іона. Під цим терміном вони розуміють відношення заряду іона до кількості атомів, які входять до цього складу. Згідно з даними цих авторів питомий заряд іона, оцінений на віть таким спрощеним способом, наочно характеризує ступінь гідрофільноті іона і тим самим здатність його до екстракції. Поняття про питомий заряд рекомендується застосовувати лише для іонів органічних речовин, які мають велику кількість атомів. Згідно з даними літератури екстракція органічних речовин більшістю органічних розчинників проходить успішно лише в тих випадках, коли питомий заряд іонів не більший за 0,1—0,2 (1).

Беручи до уваги вищевказане, ми поставили собі за мету з'ясувати можливість застосування цього правила для передбачення ступеня екстракції барбітуратів окремими органічними розчинниками. З цією метою ми використали результати наших попередніх досліджень по вивченю умов екстракції барбіталу (4), барбамілу (2), фенобарбіталу (3), гексеналу (6), гексобарбіталу (9), циклобарбіталу (7), етаміналнатрію (8) і квіеталу (5) ефіром, ізоаміловим спиртом, бензолом, дихлоретаном і хлороформом. Одержані раніше дані були використані нами для розрахунку впливу питомого заряду на екстракцію кожного барбітурату. Результати досліджень наведені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1  
Розрахунок величини питомого заряду іона деяких барбітуратів

Барбітурат	Емпірична формула	Склад іона	Кількість атомів в іоні	Питомий заряд іона
Барбаміл . . .	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	33	0,0303
Етамінал-натрій . . .	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	33	0,0303
Гексенал . . .	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	32	0,0313
Фенобарбітал . . .	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	28	0,0357
Барбітал . . .	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	24	0,0416
Гексобарбітал . . .	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	32	0,0313
Квіетал . . .	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Br	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Br	28	0,0357
Циклобарбітал . . .	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	32	0,0313

Таблиця 2  
Залежність ступеня екстракції барбітуратів від величини питомих зарядів їх іонів

Барбітурат	Питомий заряд іона	Екстраговано барбітуратів різними органічними розчинниками (%)				
		ефіром	ізоаміловим спиртом	хлороформом	дихлоретаном	бензолом
Барбаміл . . .	0,0303	93—97	88—93	91—93	92—94	71—74
Етамінал-натрій . . .	0,0303	95—98	92—95	92—95	95—98	82—85
Гексенал . . .	0,0313	92—95	92—95	90—94	90—94	86—90
Гексобарбітал . . .	0,0313	86—89	86—89	86—89	86—89	83—85
Циклобарбітал . . .	0,0313	92—95	98—99	83—84	85—88	50—53
Фенобарбітал . . .	0,0357	92—94	90—92	74—76	74—78	34—36
Барбітал . . .	0,0416	78—81	80—84	38—40	31—34	4—6
Квіетал . . .	0,0357	82—84	96—97	71—74	85—90	54—56

З даних, наведених в таблиці 2, можна зробити висновок, що із збільшенням питомого заряду барбітуратів екстракція їх з кислих водних розчинів зменшується. Так, наприклад, барбаміл (питомий заряд іона 0,0303) при одноразовому збовтуванні з хлороформом екстрагується на 91—93%, а барбітал, який має питомий заряд іона 0,0410, пим розчинником екстрагується на 38—40%. Така ж закономірність зберігається при екстракції зазначених барбітуратів ефіром і рядом інших розчинників.

Деякий виняток спостерігається при екстракції барбітуратів ізоміловим спиртом. У зв'язку з тим, що цей розчинник практично майже повністю (більше 90%) екстрагує барбітурати при одноразовому збовтуванні, зазначена вище закономірність для нього менш виражена.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кузнецов В. И., В сб.: Экстракция, вып. 2, 1962, 3. — 2. Попова В. И., Фармацевтический журнал, 1966, № 5, 19. — 3. Попова В. И., там же, 1967, № 1, 36.— 4. Попова В. И., там же, 1967, № 2, 28. — 5. Попова В. И., Крамаренко В. Ф., Харьков В. Я., В сб.: Дифференциальное применение психотропных средств в психиатрии и неврологии. Материалы конференции психиатров и невропатологов, Львов, 1971, 487. — 6. Попова В. И., Щербина О. М., Харьков В. Я., Фармацевтический журнал, 1971, № 2, 82.— 7. Попова В. И., Яковенко Ю. М., там же, 1971, № 3, 75. — 8. Щербина О. Н., Попова В. И., В сб.: Химические исследования в фармации, К., «Здоров'я», 1970, 141.— 9. Щербина О. М., Попова В. И., Фармацевтический журнал, 1971, № 1, 76.

Надійшло 24.XII 1974 р.

УДК 615.322

## ВИВЧЕННЯ ТРИТЕРПЕНОЇДІВ ТА СТЕРОЇДІВ ЧИСТЕЦЮ БОЛОТНОГО

CAMIP AHIC ROSS, T. B. ЗІНЧЕНКО  
Київський інститут удосконалення лікарів

Попередньо якісними реакціями (3,4) нами встановлено, що надземна частина чистецю болотного (*Stachys palustris* L.) родини губоцвітих (Labiatae) в значній кількості містить тритерпеноїди та стероїди.

У цьому повідомленні представлені результати досліджень неомілюваної фракції, яку одержали екстрагуванням сировини петролейним ефіром (6).

Методом тонкошарової хроматографії ми встановили, що в цій фракції міститься не менше семи речовин тритерпеної та стероїдної природи. На колонці окису алюмінію ізолявали три речовини (умовно позначені 16, 17, 18). Для хроматографічного вивчення їх використали такі системи розчинників: 1) циклогексан — етилацетат (3 : 1), 2) бензол — етилацетат — вода (84 : 16 : 50), 3) бензин — етилацетат (3 : 1). Хроматограми проявляли 33,3% розчином сурми III-хлориду (5) і нагрівали в сушильній шафі при 110° протягом 5 хв. Забарвлення плям спостерігали у видимому світлі.

Речовину 16 одержали у вигляді білих голчастих кристалів. Вона має склад  $C_{30}H_{47}O$ , т. топл. 185° (з абсолютноого етанолу), Rf 0,68 (система 1), 0,70 (система 2), 0,72 (система 3).

На хроматограмах речовина 16 безбарвна, а після проявлення — оранжева. При проведенні реакції Ліберманна — Бушарда (4) на межі рідин з'являється фіолетове, а при проведенні реакції Сальковського (3) — червоне забарвлення, що характерно для тритерпеноїдів.

Речовина не реагує з хлористоводневим фенілгідразином, 2,4-дінітрофенілгідразином або гідроксиламіном, що свідчить про відсутність (6) в її молекулі карбонільної групи. Це підтверджується також даними ІЧ спектра (1, 2) речовини 16 (див. табл.), який повністю збігається з ІЧ спектром зразка  $\alpha$ -амірину. Змішана проба речовини 16

з вірогідним зразком  $\alpha$ -амірину не дає депресії температури топлення, що також підтверджує тотожність цих речовин.

Речовина 17 має вигляд легких пластинок,  $C_{29}H_{50}O$ , т. топл.  $137^\circ$  (з метанолу),  $Rf$  0,55 (система 1), 0,52 (система 2), 0,55 (система 3). Ацетильне похідне речовини 17 має т. топл.  $124-126^\circ$ . На паперовій хроматограмі ця сполука до проявлення безбарвна, а після проявлення набуває рожево-фіолетового забарвлення.

Стероїдна структура речовини 17 доведена реакціями Ліберманна — Бушарда і Сальковського: на межі рідин утворюється відповідно коричнево-зелене або червоне забарвлення. Ця речовина не реагує з вищезазначеними реактивами (6), що вказує на відсутність в її молекулі карбонільної групи.

#### Спектральна характеристика речовин 16, 17, 18 в ІЧ області

Речовина	Валентні коливання ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	—OH	алкані —CH <sub>3</sub>	складноефірне угруповання	алкані, алкіни
1. Речовина 16 ( $\alpha$ -амірин)	3330	2955 2888	—	1470, 1390 1365, 1040
2. Речовина 17 (бета-ситостерин)	3430	2970 2950 2875	—	1470, 1390 1055
3. Речовина 18	—	2930 2855	1750	1470, 1380

ІЧ спектр цієї сполуки (див. табл.) повністю збігається з ІЧ спектром зразка бета-ситостерину.

Хроматографічна поведінка речовини 17 і зразка бета-ситостерину в різних системах розчинників, а також забарвлення їх плям після проявлення відповідним реактивом (5) — ідентичні. Змішана проба речовини 17 з вірогідним бета-ситостерином не має депресії температури топлення, що також підтверджує їх ідентичність.

Речовина 18 являє собою коричнево-оранжеву маслянисту масу,  $Rf$  0,96 (система 1), 0,98 (система 3). На хроматограмах плями речовини 18 до проявлення мають жовте забарвлення, а після проявлення сурми III-хлоридом — сине. На основі специфічних реакцій (3, 4) речовина 18 попередньо віднесена нами до стеринів. Ця сполука, як і речовина 17, не реагує з хлористоводневим фенілгідразином та іншими реагентами, що свідчить про відсутність в її молекулі карбонільної групи.

При ацетилуванні речовина 18 не змінюється, що вказує на відсутність гідроксильних груп. Це підтверджується також даними її ІЧ спектра. На відміну від попередніх речовин (16, 17) в ІЧ спектрі речовини 18 виявляється смуга вирання при  $1750 \text{ cm}^{-1}$ , яка характерна для складноефірного угруповання.

Отже, речовина 18 є стерином, в молекулі якого є складноефірне угруповання і відсутні гідроксильна та карбонільна групи. Вивчення речовини 18 продовжується.

Зазначені сполуки 16 ( $\alpha$ -амірин), 17 (бета-ситостерин) та 18 виявлені в чистеці болотному вперше.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул, М., 1963.— 2. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений, М., 1965.— 3. Fieser L. F., Fieser M., Natural products related to phenanthrin, N. Y., 1949, 3rd Ed., 325.— 4. Lewkowith J., Chemical technology and analysis of oils, fats and waxes, 1921, London, I, 140.— 5. Neher R., Steroid Chromatography, Amsterdam, 1964, 2nd Ed., 21, 273.— 6. Samir Anis Ross, A thesis of Master of Pharmacy, Assiut Univ., ARE, 1970.

Надійшла 17.II 1975 р.

## Критика та бібліографія

**Запрометов М. Н. Основы биохимии фенольных соединений.** М., «Высшая школа», 1974, 214 стр.

Биохімія фенольних сполук, що входять до складу практично всіх рослинних організмів, являє собою важливий розділ фізіології та біохімії рослин, який має велике значення також для гігієни харчування, вітаміногії, фармакології лікарських засобів рослинного походження, а також природних і синтетичних фенольних сполук.

Автор — відомий спеціаліст з біохімії фенольних сполук, і вихід рецензованої книжки, що робить своєрідний підсумок цілому етапу наукових досліджень в цій галузі, являє собою помітну подію в спеціальній літературі. Позитивною особливістю книжки, що заслуговує на особливу увагу, є поєднання в ній глибини й повноти аналізу наукового матеріалу, в тому числі і власних експериментальних даних (притаманних монографічним дослідженням), з простотою і доступністю викладення, внутрішньою логікою висвітлення наукового матеріалу, характерного для підручників і учебників посібників. Це поєднання робить книгу М. Н. Запрометова рівно доступною і цікавою як для широкого кола тих, хто цікавиться цими питаннями, так і для спеціалістів.

Практично в усіх розділах книжки поряд з висвітленням великого літературного матеріалу автор має можливість представити читачу також і власні дані, які дають можливість внести ясність в окремі неясні і заплутані проблеми біосинтезу, класифікації, метаболізму фенольних сполук, методів їх аналізу й ідентифікації, тобто практично в усі основні розділи науки про фенольні сполуки. Власний досвід і широка ерудиція автора знайшли відображення в критичному аналізі сучасного етапу проблем, в характеристиці питань, що чекають свого розв'язання. Отже, рецензована книжка не тільки підводить підсумок зробленому, але і формулює назрілі проблеми і спірні питання.

На жаль, список літератури, наведений у книзі, надзвичайно короткий і не дає можливості читачу продовжити знайомство з біохімією фенольних сполук; більшість посилань на літературні джерела, що є в книзі, не знайшли відображення в списку літератури. Очевидно, це можна пояснити тим, що книгу видано як учебний посібник, хоч, на нашу думку, скорочувати список літератури недоцільно.

Особливий інтерес для фармацевтів, вітаміногії — для всіх, хто

займається діянням рослинних фенольних сполук на організм людини, являють розділи книги, які висвітлюють властивості фенольних сполук в організмі тварин і людини. Що ж до практичного, використання фенольних сполук, то цей заключний розділ книги надзвичайно короткий. На нашу думку, при перевиданні книги його слід розширити і доповнити книжку більш детальним показчиком літератури.

Значну практичну цінність мають розділи книги, в яких дано докладну класифікацію кольорових реакцій на фенольні сполуки, методів їх кількісного та якісного аналізу в рослинному матеріалі та ідентифікації окремих найпоширеніших і біологічно значущих фенольних сполук.

Розділи книги, в яких представлена класифікація фенольних сполук, їх метаболізм в рослинах і функції в рослинних показниках, також містять у більшій мірі новий і критично проаналізований матеріал, одержаний в останні роки, в тому числі і самим автором. Вносяться ясність в такі спірні і принципіально важливі питання, як присутність фенольних сполук у хлоропластах та їх роль у цих внутрішньоклітинних структурах, як механізм впливу фенолів на процеси росту рослин (зокрема, висловлюється обґрутований сумнів в існуванні спеціального ферменту — оксидази індолілоцтової кислоти), як механізм біосинтезу і біологічна роль полімерних, у тому числі конденсованих фенольних сполук і т. п. Автор залишає відкритим питання про можливість участі рослинних фенольних сполук в регуляції окислювальних процесів на кінцевих етапах біологічного окислення, об'єктивно проаналізувавши всю наявну з цього принципово важливого питання літературу. В той же час справедливо підкреслюється безсумнівна участь спеціалізованих фенольних сполук — токоферолів, убіхіонів (пластихіонів), нафтохіонів, — в механізмі клітинного дихання як переносників в дихальному ланцюзі мітохондрій.

Можна зазначити деякі поодинокі помилки чисто редакційного характеру. Так, на стор. 40 переплутано підписи під формулами убіхіону і пластихіону. Невдалим є вираз «ферменти мають індуковану природу» (стор. 161), краще говорити про адаптивне утворення ферментів. Є і небагато друкарських помилок: «флабефени» замість «флобафени» (стор. 160).

Ці дрібні зауваження в жодній мірі не зняжують загальної високої оцінки книги М. Н. Запрометова, що заповнє прогалину у вітчизняній літературі з біохімії фенольних сполук і підводить підсумок стану глибоких і різномічних досліджень у цій галузі, виконаних в останніх двадцять років.

*B. A. БАРАБЕЙ, доктор медичних наук, N. P. МАКСЮТИНА, доктор хімічних наук, професор*

## **РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНІХ У ЖУРНАЛІ**

УДК 31:547.789.

**Синтез и свойства  $\beta,\beta'$ -ди-(4-тионтиазолидон-2-ил-3)-диэтилсульфида и его производных.** Соронович И. И. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 13—16.

В результате взаимодействия 2,2-дихлордиэтилсульфида с калиевой солью тиазолидинона-2,4 получен тиоэфир, содержащий в молекуле два тиазолидиновых цикла. При реакции полученного вещества с пентасульфидом фосфора в абсолютном диоксане образуется  $\beta,\beta'$ -ди-(4-тионтиазолидон-2-ил-3)-диэтилсульфид, который при взаимодействии с оксосоединениями образует 5,5'-дизамещенные производные.

Табл. 1, библиогр. 2.

УДК 615.31:547.785.5

**Синтез и некоторые превращения имидазолил (бензимидазолил)-2-меркаптоопионовых кислот и их эфиров.** Багрий А. К., Галенко Г. Ф., Кочергин П. М. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 17—20.

В результате реакции 4,5-дифенил-2-меркаптоимидазола, 4(5)-п-нитрофенил-2-меркаптоимидазола и 2-меркаптобензимидазола с  $\beta$ -бромуопионовой кислотой и ее эфирами синтезированы неописанные в литературе имидазолил (бензимидазолил)-2-меркаптоопионовые кислоты, их метиловые и этиловые эфиры. При взаимодействии полученных кислот с уксусным ангидридом они превращаются в соответствующие имидазо(бензимидазо) (2,1-в) м-тиазиноны-5(6), а эфиры этих кислот в подобных условиях дают N-ацетальные производные.

Рис. 1, табл. 1, библиогр. 10.

УДК 546.185

**Ацилоксипроизводные дихлорангидридов галоидаминофосфорных кислот.** Рудавский В. П., Загнибода Д. М., Сидлова Л. Н. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 20—22.

Разработаны способы получения моноацилокси (I) и диацилоксифосфонилгалоидациламидов (II). Оба вещества получают при взаимодействии дихлорангидридов с натриевыми солями органических кислот в зависимости от соотношения реагирующих веществ. II можно получить также при взаимодействии монохлорангидридов моноацилоксифосфонилгалоидациламидов с солями органических кислот.

Табл. 2, библиогр. 9.

УДК 547.943.07

**Химия алкалоида берберина и его производных.** Петличная Л. И. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 22—28.

Описаны химические свойства алкалоида берберина, существование его в несколь-

ких тautомерных формах, что подтверждается УФ спектрами поглощения, измерениями электропроводности и реакциями, а также превращения берберина в некоторые его производные.

Библиогр. 36.

УДК 615.281.071.535.243

**УФ спектрофотометрический метод анализа налидиксовой кислоты.** Зубенко В. Г., Шерба И. А. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 28—33.

В работе приведены данные об УФ спектральной характеристике в различных растворителях антибактериального лекарственного препарата, производного 1,8-нафтиридина — налидиксовой кислоты. Эти данные послужили основанием для разработки четырех методик УФ спектрального количественного определения препарата, заключающихся в непосредственном измерении оптической плотности его раствора в метаноле или 0,1 н. растворе гидроксида натрия при 258 нм, а также при 324 нм или соответственно при 332 нм. Относительная ошибка метода не превышает  $\pm 1,5\%$ .

Рис. 1, табл. 4, библиогр. 12.

УДК 615.33.071:535.853

**Перспективы применения ИК спектрометрии в фармацевтическом анализе препаратов группы пенициллинов.** Сообщение II. ИК спектроскопия как метод идентификации оксациллинов и феноксиметилпенициллинов. Венделанд Ю. Д., Пахолков Г. В., Арзамасцев А. П. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 33—38.

Получены и изучены ИК спектры некоторых пенициллинов (феноксиметилпенициллина, фенетициллина, пропициллина, оксациллина безводного и кристаллогидрата, диклоксациллина и диклоксациллина). Установлено, что ИК спектры этих соединений различаются по характеру поглощения в области 1500—650  $\text{cm}^{-1}$ . Спектры феноксиметилпенициллина, оксациллина отвечают требованиям ГФ X и соответствуют спектрам стандартов ВОЗ. Показана целесообразность использования ИК спектроскопии для идентификации препаратов с применением стандартных образцов.

Рис. 7, библиогр. 11.

УДК 615.257.071

**Изучение стойкости кокарбоксилазы гидрохлорида.** Ковалчук Т. В., Шах Ц. И., Галий Р. А., Краснова В. Г. «Фармацевтический журнал», № 3, 1975, стр. 38—42.

Авторами изучался процесс гидролиза кокарбоксилазы в водных растворах, а также в порошке.

Рассмотрена константа гидролиза и показано, что в растворах кокарбоксилазы процесс гидролиза проходит по реакции первого порядка.

Установлен срок хранения растворов, использованных для лиофильной сушки.

Изучено влияние щелочной и кислой сред на процесс разложения препарата.

Рис. 2, табл. 3, библиогр. 7.

ДК 615.324:638.17

**Физико-химическое, микробиологическое исследование и количественное определение водорастворимого полифенольного препарата прополиса.** Тихонов А. И., Сало П., Коломиец Д. П., Рыбакова Г. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 42—48.

Проведен хематоксигический анализ образцов прополиса, собранного в различных экологических зонах на территории Советского Союза. Впервые разработан способ получения из прополиса водорастворимого полифенольного препарата, контроль технологических стадий получения и качественный состав которого проводили спектрофотометрическим, спектрофотометрическим методами, а также степенью антимикробной активности.

Препарат характеризуется двумя максимумами поглощения при 299 и 318 нм и обладает ярко выраженным бактериостатическим действием в отношении грамположительных бактерий.

При спектрофотометрическом определении полифенольного препарата прополиса шишка анализа не превышает  $\pm 1,88\%$ .

Рис. 3, табл. 6, библиогр. 36.

ДК 615.451.3

**О приготовлении раствора глицерина для внутривенного введения.** Крышень П. Ф., Сотников В. С., Смирнов В. В., Уткин Д. В. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 49—53.

Показано, что раствор глицерина, приготовленный вместе с аскорбинатом натрия, обладает гемолитическим действием и оксисностью при внутривенном введении.

Разработан состав и способ приготовления нетоксичного и апирогенного раствора глицерина для инъекций вместе с аскорбинатом натрия.

Препарат не изменяет физико-химических, бактериологических и биологических свойств в течение шести дней при хранении при температуре  $+4—+10^\circ$  и обладает выраженным противоотечным действием.

Табл. 2, библиогр. 15.

УДК 615.454.1:614.8

**Реологические исследования мазей с добавками этония и додециона.** Заерко П. И., Третинник В. Ю., Круглицкий Н. Н. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 53—56.

Методами физико-химической механики изучено реологическое поведение мазей с добавками катионных поверхностно-активных веществ (этония и додециона) на протяжении длительного времени хранения (до одного года).

Установлено, что малые добавки этония и додециона ( $0,5 \text{ г}/100 \text{ г}$ ) способствуют повышению структурно-механических свойств мазей. Структурная устойчивость (стабильность) исследуемых систем значительно снижается лишь после пятивосьмимесячного срока хранения, но она все-таки в четы-

ре-шесть раз выше, чем у аминобентонитовой основы.

Табл. 1, библиогр. 18.

УДК 615.384

**К вопросу создания длительно стойкого кровезамещающего раствора.** Шпак Р. С. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 57—59.

Изучалась возможность создания длительно стойкого концентрата кровезамещающего раствора полионного состава с включением глюкозы и лактата натрия. Экспериментальные данные показали, что прямые и косвенные антиоксиданты не дают значительного положительного эффекта. Прибавлением соляной кислоты создается буферная система с рН 4,90—5,05. При этом исследуемый концентрированный раствор наиболее стойкий (исследование продолжается).

Табл. 1, библиогр. 6.

УДК 615.419.541.18

**Определение оптимальной формы пероксиатора.** Муравьев И. А., Пшуков Ю. Г. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 59—63.

В работе показано, что, изучая поле концентрации веществ, оставшихся в сырье после экстракции в цилиндрическом пероксиаторе, можно установить оптимальную форму экстрактора.

Экспериментами на солодковом корне и с применением в качестве модели силикагеля, пропитанного хлоридом натрия, установлено, что оптимальным является пероксиатор конической формы с углом конуса  $45^\circ$ , причем соотношение цилиндрической и конической части должно составлять 60% и 40% соответственно.

Рис. 5, библиогр. 3.

УДК 615.453.6:615.214

**Разработка оптимальной технологии таблеток 2-меркаптобензтиазола.** Лиходед В. А., Прошунина Д. В., Позднякова В. Т., Губий Н. А. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 63—66.

На основе изучения упруго-пластичных вязких свойств порошка 2-меркаптобензтиазола и гранулятов с различными вспомогательными веществами разработана оптимальная технология таблеток с заданными физико-химическими характеристиками.

Табл. 2, библиогр. 4.

УДК 615.322:582.669

**Анатомическое строение надземных органов и корневища гвоздики пышной.** Ткаченко Н. М., Зыкова Н. Я. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 66—71.

Проведено изучение анатомического строения надземных органов и корневища гвоздики пышной и установлены их диагностические признаки, которыми являются:

четковидное утолщение клеточных оболочек эпидермиса стебля, листьев, пыльников и лепестков, образующее в листьях и лепестках внутренние выросты; извилистость оболочек клеток эпидермиса листьев, вентральной стороны чашелистиков и прицветных чешуй, которая обуславливает почти звездчатую их форму; наличие друз оксалата кальция в клетках эндодермы, стебля, сердцевины корневища, обкладочных клетках паренхимы листьев, мезофилла прицветных чешуй и одиночных кристаллов в эпидермисе завязи пестика; отсутствие колленхимы в коровой части стебля и листьях и наличие ее в корневище; наличие вытянутых одноклеточных трихом в местах отгиба и расщепления лепестков.

Рис. 4, библиогр. 7.

УДК 615.1.002.6:681.17

Разработка библиографической системы научной фармацевтической информации на перфокартах. Парновский Б. Л., Каленюк Т. Г., Лукомская Л. А., Кураш П. Д. «Фармацевтический журнал» 1975, № 3, стр. 83—87.

Для облегчения тематического отбора научных публикаций фармацевтического характера разработана библиографическая система научной фармацевтической информации на перфокартах. Структура системы состоит из 10 основных и 2 технических ярусов, использовано 83 дискретных состояния, каждое из которых характеризуется специальным шифром.

Затраты времени на отбор научных публикаций по определенной тематике, классифицированных и зашифрованных по предлагаемой системе, в 5—8 раз меньше, чем при использовании традиционных библиографических показателей, а полнота отбора — 100%.

Рис. 1, табл. 1, библиогр. 5.

УДК 615.32

Изучение процесса экстракции соцветий календулы. В. А. Бирюк, В. Т. Чернобай. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 72—75.

Определены оптимальные варианты экстракции препаратов карофилена и калефлона из соцветий календулы.

Выявлены целесообразные условия экстракции карофилена и калефлона с учетом технологических соображений.

Табл. 6, библиогр. 6.

УДК 615.33.015.4:576.851.47

Активность антибиотиков в отношении к разным видам протея. Казановский А. М. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 79—83.

Изучена активность пенициллина, стрептомицина, левомицетина, олеандомицина, эритромицина, неомицина и мономицина к бактериям рода протея. Установлено, что только неомицин (от 54,8% до 98,1%) и мономицин (от 46,7% до 92,4%) высокоактивны в отношении бактерий рода протея и частично тетрациклинов в отношении серотипа 030 : Н4 (41,5%). Высокая активность неомицина и мономицина (98,1% и 92,4%) к серотипу 030 : Н4, легкодоступное выражение этого микроорганизма дает возможность рекомендовать его как тестмикроб для изучения активности данных антибиотиков.

Табл. 1, библиогр. 28.

УДК 615.322:582.795].071

Выделение и исследование флавоноидных гликозидов бутонов липы сердцевидной Зуб М. Р. «Фармацевтический журнал», 1975, № 3, стр. 76—79.

Проведено химическое исследование семи флавоноидных гликозидов и трех агликов, выделенных из бутонов липы сердцевидной. Два агликона идентифицированы кверцетином и кемпферолом, а третийнесен к ранее неизвестному производному гербасетина.

Все семь гликозидов липы являются биогликозидами, из них четыре — производные кверцетина (вещества С-1, С-2, М-1, М-2), два — производные кемпферола (вещества С-3 и М-3) и одиннесен к ранее неизвестным производным гербасетина. Биозы гликозидов липы состоят или из двух молей глюкозы, или из глюкозы и арабинозы.

Приведены максимумы УФ спектров исследуемых веществ, их комплексов с никелатом цирконила, растворов с ацетатом натрия.

Табл. 3, библиогр. 4.

## **ШАНОВНІ ЧИТАЧІ!**

**Незабаром розпочнеться передплата  
на періодичну пресу на 1975 рік.**

**Вчасно передплачуєте  
„Фармацевтичний журнал”!**

**Журнал виходить один раз на два місяці.**

**Передплатна ціна 2 крб. 40 коп. на рік.**

Передплату приймають необмежено «Союздрук»,  
контори і відділення зв'язку, пункти передплати і гро-  
мадські розповсюджувачі преси.

**РЕДАКЦІЯ.**

*Chal*

74522