

Б/С. 4

Н1479

ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА
И ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ им. И. М. СЕЧЕНОВА

**НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ
СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦИИ**

Москва — 1968



ИВАН МИХАЙЛОВИЧ
СЕЧЕНОВ

A small decorative flourish consisting of three stylized leaves or petals pointing downwards, centered below the name.

ТРУДЫ

1-го МОСКОВСКОГО
ОРДЕНА ЛЕНИНА И ОРДЕНА
ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА
имени И. М. СЕЧЕНОВА

ТОМ LXI

615.4

H479

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦИИ

Ответственные редакторы:

Г. А. Мелентьева, декан фармацевтического факультета,
П. Л. Сенов, профессор, заслуженный деятель науки

Ответственный секретарь:

И. С. Ажгихин, кандидат фарм. наук



Москва—1968

и.к.

**ИЗДАНИЕ I МОСКОВСКОГО ОРДЕНА ЛЕНИНА
И ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА**

Ректор института — профессор **М. И. Кузин**; проректор по научной работе — профессор **В. М. Банщиков**; проректоры по учебной работе доценты **А. З. Белоусов** и **И. А. Сычеников**.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ИНСТИТУТА

Заслуженный деятель науки профессор **В. М. Банщиков** (председатель), доцент **А. З. Белоусов**, профессор **С. А. Гиляревский**, профессор **И. И. Елкин**, доцент **В. В. Ермаков**, доцент **Г. А. Мелентьева**, заслуженный деятель науки профессор **С. М. Павленко**, действительный член АМН СССР заслуженный деятель науки профессор **А. И. Струков**, доцент **И. А. Сычеников**, **В. А. Волков** (ответственный секретарь).

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемый сборник научных работ фармацевтического факультета преследует цель ознакомить научных и практических работников, занимающихся анализом и производством лекарств, с основными исследованиями, проводимыми в лабораториях и на кафедрах факультета.

Из-за ограниченности объема сборника и других технических причин редакции пришлось максимально сократить листаж статей, главным образом за счет литературного и иллюстративного материала, сохранив полностью при этом экспериментальную часть и оригинальные выводы авторов.

Сборник состоит из пяти разделов; охватывающих экспериментальные работы, и одного раздела, включающего краткие обзоры литературы по проблемам, представляющим наибольший интерес. В книгу включены также аннотации на новые фундаментальные работы, написанные сотрудниками факультета.

Большинство статей сборника посвящено актуальным вопросам современной фармацевтической науки и практики. Часть исследований проведено совместно с другими факультетами и лабораториями института.

Редакция просит все высказанные замечания и пожелания направлять в наш адрес.

Декан фармацевтического факультета Г. А. Мелентьева,

заслуженный деятель науки профессор П. Л. Сенов.

Раздел I

Экономика и организация
фармацевтического дела

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ НАУЧНОЙ ОСНОВЫ ОРГАНИЗАЦИИ И УПРАВЛЕНИЯ В АПТЕЧНОМ ДЕЛЕ

Т. И. Тольцман

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

В настоящее время в нашей стране действуют около 20 000 хозрасчетных аптек и 100 000 аптечных пунктов. Только с 1960—1967 годы открыто более 7000 аптек, причем более 50% в сельской местности. Снижены цены на лекарства только за последние 7 лет на 19%.

Расширяется перечень болезней, для лечения которых лекарства отпускаются за счет общественных фондов (бесплатно или со скидкой).

Дальнейшее улучшение лекарственного обеспечения населения намечено провести в текущую пятилетку. Для успешного выполнения намеченных планов необходимо широко использовать науку об организации и управлении — науку, которая включает в себя проблемы теории и практики организации.

Проблемы теории и практики организации включают в себя такие вопросы, как: оптимальность размеров предприятия, степень его центрации или децентрализации, организационная структура, правильное определение штатов и их обязанностей, контроль и учет труда.

Кардинальным вопросом науки об организации и управления является оптимальное использование времени высококвалифицированного персонала.

При правильной организации не должен нарушаться экономический принцип, согласно которому ни один человек высокой квалификации не должен делать работу, которую может выполнять человек меньшей квалификации. Нарушение этого правила повышает себестоимость производства.

Вопросы условий труда имеют своей целью определение оптимальных условий труда. На условия труда оказывают влияние шум, свет, температура и влажность воздуха, окраска стен и др.

Свет, окраска стен и шум могут снижать или повышать эффективность человеческого труда до 25%. Так, например, зелено-голубой цвет повышает производительность труда и устраняет брак в работе. Аптечным работникам необходимо помнить об этой истине и не окрашивать стены рабочих помещений малиновыми, синими, красными красками.

Важным моментом является состояние рабочей дисциплины, борьба с опозданиями, педагогическое и психологическое воздействие этих мер на коллектив должно быть согласовано с возрастом, полом, образованием.

При наказаниях лиц, нарушающих производственную дисциплину, и поощрениях хороших работников необходимо учитывать педагогическое и психологическое воздействие этих мер на коллектив.

Производительность труда во многом зависит и от совершенствования его организации.

В работах В. И. Ленина глубокое обоснование получил принцип максимального использования достижений науки и техники в социалистическом хозяйствовании. Ленин неоднократно указывал, что успешное строительство социализма и коммунизма возможно лишь при условии широкого развития науки, технического прогресса, научной организации труда (НОТ).

Внедрение научной организации производства и труда — первоочередная задача, выдвинутая XIII съездом КПСС. Для того, чтобы по-научному организовать труд необходимо: научное расчленение трудовых процессов на операции, правильная расстановка людей, четкая взаимосвязь между людьми, продуманное до деталей оснащение рабочих мест, бесперебойное снабжение людей на рабочем месте всем необходимым, введение рациональных графиков работы и рациональных режимов отдыха, совершенствование нормирования труда всех категорий работников, создание наиболее благоприятной эстетической обстановки рабочего места.

Практика показывает, что затраты на внедрение НОТ быстро окупаются. На каждый рубль, вложенный в это дело, предприятие получает втрое большую отдачу.

Планы НОТ следует составлять в первую очередь для узких рабочих мест.

Планирование включает в себя шесть элементов: организацию рабочего места, обеспечение благоприятных условий труда, организацию труда по функциям обслуживания рабочих мест, нормирование и материальное стимулирование, развитие творческих способностей производственников, организацию трудовых процессов.

Как следует изучать организацию трудовых процессов?

На специальной карте отмечают существующее и проектируемое время на ту или иную работу. Весь процесс делят на элементы: операции, транспортировку, контроль, перерывы, хранение.

Графическое изображение хода работы выявляет лишние и нерациональные элементы и помогает конструировать оптимальный по времени и трудозатратам процесс.

Таким же примерно способом находят наилучший вариант работы отдельных исполнителей. При конструировании кратчайшего процесса учитывается не только время, достигнутое лучшим работником, но и определенные правила, которые помогают еще более снизить затрату времени. В правилах указывается, что движения должны совершаться в пределах нормальной рабочей зоны; траектория движений должна быть плавной, без резких изменений в направлениях; предметы небольшого веса следует перемещать, по возможности, вскользь по плоскости стола, без отрыва от него и переноса.

Следует, по возможности, равномерно загружать работой обе руки — с начала и до конца действия; надо стремиться, чтобы движения рук были симметричными относительно корпуса; повторяющиеся в одном направлении одинаковые движения следует совмещать, заменяя их одним движением с захватом большого количества деталей (при работе с мелкими, легкими деталями), нецелесообразно использовать руку для держания или для поддерживания предметов при работе: для этого следует применять поддерживающие приспособления, жимы, тиски.

Для высвобождения рук целесообразно чаще применять ножные педали; возвратные и холостые движения стараться использовать для выполнения полезной работы.

Для облегчения точных движений следует применять несложные приспособления: направители и ограничители движения; необходимо стремиться, чтобы последнее движение одного действия переходило в первое движение следующего действия; при частом повторении одинаковых движений вырабатывать автоматизм действия и ритмичность выполнения цикла движений.

Пользуясь шнуровым методом, исследователи изучают путь рабочего (или движение продукции, деталей), а затем проектируют кратчайшую траекторию. Этот метод, например, следует использовать при размещении рабочих мест в отделениях аптеки.

Науку об организации и управлении должны использовать широко все аптечные работники нашей страны, но в первую

очередь организаторы аптечного дела: начальники ГАПУ, управляющие АПУ, начальники и заведующие отделами, управляющие аптеками и их заместители, заведующие контрольно-аналитическими лабораториями и другие работники, возглавляющие тот или иной участок работы.

Специалист организатор (специалист по вопросам организации и управления) должен указывать не что делать, так как об этом говорит инженер, провизор-технолог, провизор-химик, и другие, а как делать. Он организует процесс работы, процесс учета, контроля, делопроизводства, дает оценку экономической эффективности и рекомендации по рациональному использованию рабочей силы и оборудования.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В СССР

Т. И. Тольцман

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Великая Октябрьская социалистическая революция создала условия для построения и развития советской фармацевтической школы. В 1918—1919 гг. начали работать фармацевтические институты в Петрограде, Москве и Перми, в 1921—1922 гг. — в Одессе, Харькове, Киеве, Тбилиси.

Уже в июле 1919 г. издается положение НКЗ РСФСР о фармацевтической школе с двухгодичным сроком обучения.

К 1927 г. в стране насчитывалось 22 техникума с трехлетним сроком обучения и 6 высших учебных заведений среди них Московский химико-фармацевтический факультет 2-го МГУ, Ленинградский и Пермский химико-фармацевтический факультеты, самостоятельные химико-фармацевтические институты в Одессе и Тбилиси. Срок обучения в них был установлен 4 года.

К концу второй пятилетки фармацевты высшей квалификации готовились в РСФСР на 3 факультетах (Ленинград, Москва, Пермь), в УССР — 3 институтами (Одесса, Харьков, Днепропетровск). Унифицированной подготовки фармацевтических кадров в стране не было. В РСФСР работали средние и высшие учебные заведения; на Украине — готовились только высшие фармацевтические кадры, для чего даже техникумы Харькова, Киева, Днепропетровска и Винницы после 1930 г. были реорганизованы в фармацевтические институты. В Белоруссии, Азербайджане, Узбекистане, Армении и дру-

гих республиках существовали только средние фармацевтические школы (техникумы).

В стране произошла унификация подготовки фармацевтических кадров во всех союзных республиках. В 1937 г. в самостоятельные вузы были преобразованы Ленинградский и Пермский фармацевтические факультеты, начали работать фармацевтические институты в Москве, Ташкенте, Баку и Тбилиси. В марте 1937 г. установлены ученые степени кандидатов и докторов фармацевтических наук.

В 1940—1941 учебном году подготовкой фармацевтических кадров занимались 9 фармацевтических институтов (Москва, Ленинград, Пермь, Одесса, Харьков, Днепропетровск, Тбилиси, Баку, Ташкент), факультет при Львовском медицинском институте и Институт усовершенствования провизоров в Киеве. Начиная с 1937 г. они выпускали ежегодно по 400—500 провизоров.

В 1939 г. по Союзу через экстернатуру было подготовлено 700 провизоров. Это мероприятие было временным и вынужденным.

В годы Великой Отечественной войны фармацевтические институты (в Перми, Ташкенте и Тбилиси) не могли обеспечить потребность в фармацевтах, поэтому в 1941—1942 учебном году открываются фармацевтические факультеты при медицинских институтах в Иркутске и Томске, а в 1945 г. — Фармацевтический институт в Пятигорске.

В 1944 г. возобновили работу фармацевтические ВУЗы Украины, а в 1945 г. — Ленинградский фармацевтический институт с фармацевтическим и технологическим факультетами.

В настоящее время в СССР подготовку провизоров осуществляют и институты в Ленинграде, Перми, Пятигорске, Ташкенте и Харькове, и факультеты при медицинских институтах и университетах в Москве, Иркутске, Томске, Тюмене, Хабаровске, Рязане, Курске, Баку, Тбилиси, Запорожье, Львове, Алма-Ате, Каунасе, Риге, Витебске и Тарту.

На 1/IX 1967 г. только в высшие фармацевтические учебные заведения Министерства здравоохранения РСФСР принято более 1250 человек.

Мы указывали выше, что подготовка фармацевтических кадров унифицируется. За истекший период высшие учебные заведения работали по 9 учебным планам, причем 4 из них предусматривали четырехгодичный срок обучения (1938, 1940, 1944, 1948 гг.) три—пятилетний (1950, 1951 и 1955) и один

план был рассчитан на четыре с половиной года обучения (1965).

В настоящее время учебным планом для фармацевтических вузов предусматривается четырех с половиной летний срок обучения.

Количество учебных часов по группам дисциплин в плане менялось. Так, например, по фармацевтическим дисциплинам он изменялся при 4-летнем сроке обучения в пределах от 29,13% до 33,03%, при пятилетнем сроке обучения — в пределах от 34,05% до 34,73%. В действующем плане на фармацевтические дисциплины (технология лекарственных форм, фармацевтическая химия, фармакогнозия, организация фармацевтического дела, судебная химия и медицинское товароведение) отведено 37,4% плана.

Подготовка фармацевтических кадров в нашей стране осуществляется также на вечерних и заочных отделениях фармацевтических факультетов.

С 1965 г. прием на заочное отделение фармацевтических факультетов был прекращен и эти отделения сохранены лишь в Пятигорском и Пермском институтах.

Подготовка фармацевтов со средним образованием проводится в фармацевтических училищах и на фармацевтических отделениях медицинских училищ.

На 1 января 1967 г. в аптечном хозяйстве работало более 210 тысяч человек, причем около 75% в аптеках, около 9% на складах, 4% на фармацевтических и других производственных предприятиях, 3% в аппарате ГАПУ, их отделениях в контрольно-аналитических лабораториях.

Из 210 тысяч человек, работающих в аптечном хозяйстве около 98 тысяч имеют фармацевтическое образование (из них около 25 тысяч — высшее образование). Однако все еще на 1 фармацевта приходится 5—6 врачей, тогда как, например, до Великой Отечественной войны на 1 фармацевта приходилось 4—5 врачей.

До настоящего времени в аптечных учреждениях СССР на фармацевтических должностях работает 5,6% практиков. Этот показатель значительно выше в ГАПУ Латвийской, Армянской и Таджикской ССР.

Численность фармацевтов ежегодно увеличивается в среднем (исключая практиков) на 3300 человек. Число фармацевтов, приходящееся на 10 000 тыс. населения в настоящее время превышает 4,3. Однако ежегодно отмечается неукомплектованность аптечной сети фармацевтами как со средним, так и с высшим образованием.

К сожалению, следует отметить, что укомплектованность фармацевтическими кадрами на 1 января 1966 г. по СССР на 4,4% ниже, чем в 1960 г. по Армянской ССР — на 11%, по Таджикской ССР — на 31,5%. Положение, к сожалению мало изменилось и в 1967 году.

В связи с создавшимся положением значительно расширяется прием в фармацевтические институты и факультеты.

Так, например, по РСФСР запланировано принять в высшие фармацевтические учебные заведения в 1968—1450 человек, в 1969—1450, а в 1970—1200 человек.

АНАЛИЗ РАБОТЫ АПТЕК ПО ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ

Н. П. Черномашенцева

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

В настоящей работе анализируется состояние лекарственного обеспечения детей шестнадцатью аптеками Москвы. Анализируя индивидуальную рецептуру этих аптек за три дня, мы установили, что детская рецептура в среднем составляет 13%.

Знакомясь с организацией работы аптек по лекарственному обеспечению детей, мы обращали внимание на следующие моменты:

1) на особенности в прописывании детских рецептов врачами; 2) на организацию приема рецептов и сроки изготовления лекарств; 3) на оформление отпуска лекарств по детским рецептам.

При анализе ошибок врачей при выписывании рецептов детям выяснилось, что, несмотря на приказ Министерства здравоохранения СССР № 24 от 1959 г. о правилах выписывания рецептов, многие врачи забывают указывать возраст ребенка а это затрудняет определение правильности дозировки. Часто рецепты выписываются не на форменных бланках, не указывается штамп лечебного учреждения, нет даты, хотя известно, что срок действия рецептов ограничен и указание даты является обязательным. Часто встречаются недопустимые сокращения наименований медикаментов, грамматические ошибки, не указывается способ применения лекарств. Аптеки стремятся устранить эти недостатки, доводят до све-

дения врачей неправильно выписанные рецепты, ошибки об- суждаются на конференциях врачей и на пятиминутках в по- ликлиниках.

В ряде аптек рецептар, принимая детский рецепт, наклеи- вает на него синюю полосу, чтобы отличить его от прочих рецептов.

Мы считаем, что целесообразнее иметь специальные отпе- чатанные в типографии бланки рецептов для детей. Эти блан- ки могли бы иметь цветную полосу или специальный штамп, что сразу обращало бы на себя внимание рецептара и асси- стента в аптеке.

Сроки изготовления лекарств по детским рецептам в апте- ках различны. В ряде аптек они готовятся в порядке общей очереди, например в аптеках №№ 1, 149, 89 и др.

В аптеках №№ 8, 243, 171, 173 готовятся — в первую оче- редь. Рецепты с пометкой *Cito* везде готовятся вне очереди.

Аптекам следовало бы принять единый срок, необходимый для изготовления различных лекарственных форм по детским рецептам.

Анализируя соотношения различных лекарственных форм в детской рецептуре, мы определили, что детские лекарства выписываются главным образом в виде жидких лекарствен- ных форм (63%, причем наибольший удельный вес составля- ют жидкости для применения внутрь). Сухие лекарственные формы выписываются главным образом в виде порошков с разделением на отдельные дозы. В среднем порошки состав- ляют 21,4% от общего количества детских рецептов.

Таким образом, на жидкие лекарственные формы и по- рошки приходится приблизительно 84,5%, остальные 15,5% падают на прочие лекарственные формы.

Номера аптек	Всего детских рецептов	В том числе жидких лекарствен- ных форм				Порошки	
		количе- ство	%	из них		количе- ство	%
				внутр.	наружн.		
35	45	31	68,8	24	7	6	13,3
89	84	43	51,2	25	18	23	27,3
132	53	41	77,2	31	10	11	21,5
5	106	87	82	50	37	7	6,6
190	179	102	57	50	52	57	31,82
229	161	83	51,6	40	43	—	—
189	84	48	57,1	27	21	22	26,1

Мы анализировали детскую рецептуру с целью выявления часто повторяющихся прописей.

Особенно часто повторяются рецепты на порошки, содержащие комбинацию витаминов: аскорбиновую кислоту, рибофлавин, никотиновую кислоту и глюкозу. Такая пропись с небольшими отклонениями в дозировке на 345 рецептов повторялась 15 раз. Очень часто повторяются рецепты на раствор соляной кислоты с пепсином, раствор 20% глюкозы с аскорбиновой кислотой или бромом, капли с физиологическим раствором и пенициллином, капли с колларголом, микстура от кашля с алтайским корнем.

Мы считаем, что некоторым из этих прописей можно было бы рекомендовать для производства промышленностью, удлиняя срок их годности введением консервантов.

Увеличение готовых лекарственных форм позволит улучшить лекарственную помощь детям, сократит работу производственного персонала в аптеках. Фармацевтической промышленности следует в первую очередь освоить производство уже опробированных на взрослых лекарственных форм, которые применимы и в детской практике.

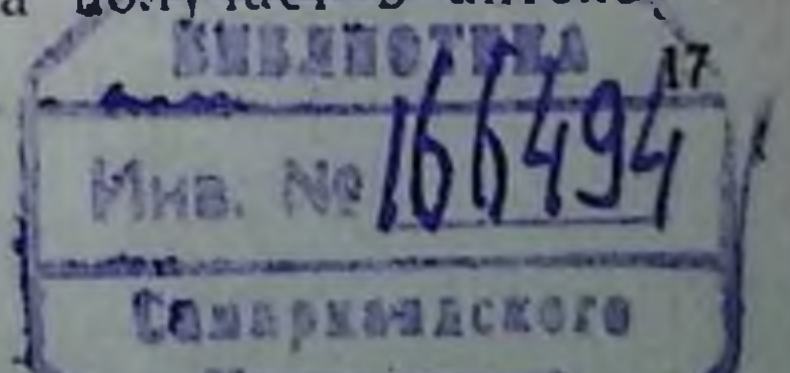
Разрабатывая прописи готовых лекарственных форм для детей, необходимо учитывать возрастные особенности и то, что эти препараты должны быть главным образом в виде жидкостей и в свечах, так как не все дети могут глотать таблетки.

Необходимо обратить внимание на внешний вид, вкус, оформление и упаковку лекарств, предназначенных для детей.

Мы интересовались готовыми лекарственными формами, применяемыми в детской практике и имеющимися в аптеках Москвы. Анализ показал, что средний процент готовых лекарственных форм для детей составляет около 30%. Это говорит о том, что положение с готовыми лекарственными формами для детей далеко не удовлетворительно.

Известно, что ВНИХФИ разработал лекарственные препараты для детей в виде гранул и свечей определенной дозировки в соответствии с возрастом, однако этих лекарственных средств в аптеках нет.

Медицинские и фармацевтические работники многих городов нашей страны уделяют большое внимание улучшению качества лекарственного обеспечения больных детей и ищут новые формы работы. На протяжении ряда лет детская консультация г. Волжска обслуживает лекарствами больных детей на дому и во время приема врачом в детской консультации. Старшая медицинская сестра получает в аптеке все



Наименование препаратов	Лекарственные формы	Дозировка	Возраст
Анальгин	гранулы	0,1; 0,15	3—4, 5—7
Амидопирин	гранулы	0,1	3—6
Аспирин	гранулы	0,2	3—4
Кофеин бензонат натрия	гранулы	0,008 0,1	3—4 5—6
Димедрол	свечи	0,01 0,015 0,02	3—4 5—6 8—14
Промедол на жировой основе	свечи	0,004	3—4
Люминал	свечи	0,03	3—4

необходимое. Больше всего пользуются следующими медицинскими товарами: кислота ацетилсалициловая, норсульфазол, пенициллин, витамины, горчичники, фталазол, биомицин, тетрациклин, сульгин, раствор бриллиантовой зелени и т. д. В безрецептурное обслуживание включились и медицинские сестры, которые патронируют на дому. В аптеках Татарской республики заслуживает внимание организация при стационарах продажи предметов санитарии и гигиены без продавца. На таком принципе аптекой № 17 г. Казани организована продажа аптек матери и ребенка при роддоме № 2. Практикуют безрецептурный отпуск медикаментов стоматологическая детская поликлиника, поликлиника от детской больницы № 2 г. Казани.

Выводы

1. Необходимо увеличить номенклатуру готовых лекарственных форм для детей, выпускаемых промышленностью.
2. Следует сократить время изготовления лекарств для детей.
3. Практиковать безрецептурное обеспечение лекарствами детей.
4. Разработать этикетки и бланки рецептов особого образца для изготовления и оформления детских лекарств.
5. Особое место должно быть уделено вопросам создания лекарственных форм с улучшенным вкусом, что является особенно важным при назначении лекарств детям.

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

С. Г. Сбоева

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Наиболее прогрессивными методами массового контроля качества продукции и производства в настоящее время являются статистические, которые позволяют своевременно получить и научно обосновать данные об уровне качества и его динамики.

Статистические методы контроля основаны на применении выборочного метода анализа при массовом производстве. Основой теории выборочного метода служит закон больших чисел, который позволяет устанавливать с требуемой степенью достоверности (вероятности) предельно возможные расхождения между требуемой и полученной средней величиной для всей совокупности изделий за определенный период. Наблюдение за ходом производственного процесса осуществляется с помощью контрольных карт, в которых контролер фиксирует результаты замеров проб в установленные промежутки времени, что позволяет установить нормативы допустимых отклонений качества продукции, его статистические границы в пределах технических допусков. Обнаруженные в процессе наблюдения нарушения статистических границ свидетельствуют о причинах, способствующих появлению брака, и сигнализируют о необходимости регулирования технологического процесса.

Анализ величин допустимых пределов в отклонении качества продукции производится с помощью кривых распределения. Используя фактические данные, полученные в статистических картах, производят сопоставление эмпирических кривых с теоретическими распределениями, что позволяет определить причины отклонения. Характеристика качества продукции колеблется в определенных пределах и вызывается случайными или систематическими причинами. Действие систематических причин требует регулярного контроля за ходом производственного процесса, чтобы вовремя корректировать факторы, вызывающие нарушение границ технического допуска. Степень влияния различных факторов на качество продукции определяется с помощью метода группировок, корреляционного и дисперсионного анализа математической статистики. Метод группировок является основой для изучения динамики связей и зависимостей технологического про-

цесса и позволяет проанализировать влияние любого технологического параметра на качество продукции.

Простейший путь для выявления связи между вариацией двух признаков заключается в группировке значений зависимого признака y по аргументу x . При этом все значения переменного y , отвечающие определенным значениям переменного x объединяются в одну группу, затем по каждой группе вычисляются средние значения U_i (таблица).

Варианты X	X_1	X_2	X_3	X_n
Групповые средние y_i	y_1	y_2	y_3	y_n

Здесь $X_1 < X_2 < X_3 < X_n$

Рассматривая изменения средних значений y_i , расположенных по мере возрастания x , определяют характер связи x и y .

Удобной формой для наблюдения связи между вариацией признака x и y является так называемая корреляционная таблица, фиксирующая число сочетаний различных значений рассматриваемых признаков.

Одна из важнейших задач теории корреляции заключается в определении формы связи сопоставляемых признаков, т. е. соответствующего аналитического выражения в виде уравнений связи, называемых также уравнениями прогрессий или корреляционными уравнениями. Таким образом, уравнение прогрессии должно определять на основании качественного анализа форму связи вариаций признаков x и y , где влияние прочих аргументов выражено в виде средних коэффициентов.

$$\bar{y}_x = a_0 + a_1 x + a_2 x^2 + \dots + a_n x^n,$$

где символ \bar{y}_x (переменная средняя) означает, что каждому значению x будет соответствовать особое среднее значение y . В этом случае коэффициенты могут быть найдены по способу наименьших квадратов из системы нормальных уравнений.

Уравнение прогрессии показывает среднюю количественную зависимость переменных x и y , теснота связи определяется коэффициентом корреляции, который показывает степень сопряженности варьирования признаков x и y . При линейной форме связи $y_x = a_x + b_x x$ коэффициент корреляции может быть

представлен в виде $r = \frac{\overline{xy} - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$,

где \bar{y}_x среднее произведение $y \cdot x$ — произведение средних; $\sigma_x \cdot \sigma_y$ — произведение средних квадратических отклонений факторов x и y .

Линейный коэффициент корреляции колеблется в пределах от -1 до $+1$.

Оценка тесноты связи производится по следующей схеме:

- I. $\bar{y}_x = \bar{y} \cdot \bar{x}$ — полное отсутствие связи.
- II. $\bar{y}_x > \bar{y} \cdot \bar{x}$ — прямая связь между признаками.
- III. $\bar{y}_x < \bar{y} \cdot \bar{x}$ — обратная связь между признаками.
- IV. $\bar{y}_x - \bar{y} \cdot \bar{x} = \sigma_x \cdot \sigma_y$ — функциональная связь между признаками.

Чем больше данных схватывает корреляционный анализ, тем достовернее полученные показатели корреляции.

Одним из важных разделов работы также является изучение качества готовой продукции в период хранения. Для решения этой задачи ряд авторов предлагает использовать методы статистики смертности, которые позволяют определить одну из важных характеристик — долговечность или продолжительность службы готовой продукции.

Опыт внедрения статистических методов контроля на различных промышленных предприятиях подтвердил целесообразность их использования для оценки качества продукции на каждом рабочем месте; проведения систематического контроля за ходом производственного процесса с целью своевременной профилактики брака и регулирования процесса; осуществления контроля за точностью работы оборудования и классификации его по степени точности; определения и специального анализа факторов, вызывающих брак и выявление резервов повышения качества продукции; нахождения целесообразной периодичности наладки, заточки инструмента и т. д.

Экспериментальная работа по апробированию статистических методов контроля проводилась и на предприятиях химико-фармацевтической промышленности Московским экономико-статистическим институтом в 1950—1952 гг. Апробация подтвердила целесообразность использования этих методов для систематического контроля за ходом производственного процесса с целью профилактики брака, для контроля за точностью работы оборудования и анализа факторов, вызывающих брак.

Исследования ампульной продукции и таблеточного производства статистическими методами контроля позволили сделать вывод, что применение указанных методов приводит к

сокращению брака и способствует улучшению учета и повышению технической культуры производства, повышает персональную ответственность за качество продукции, дает возможность объективной оценки качества продукции.

Для повышения уровня экономической работы во всех отраслях народного хозяйства, в том числе и в химико-фармацевтической промышленности, в последние годы организованы штатные и общественные бюро, секторы или группы экономического анализа, технико-экономические советы, бюро технического нормирования. Почти при всех научно-исследовательских химико-фармацевтических институтах (ВНИХФИ, ВНИИА, ВНИВИ, ВИЛАР, Харьковском НИХФИ, Институте вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова) созданы экономические отделы под разными названиями. Между тем, из опубликованных данных видно, что методические и методологические исследования в полном объеме не осуществляются. Для большинства исследований характерно накопление большого цифрового материала и скудное его изучение, анализ и обобщение.

Растущие требования к качеству продукции вызывают необходимость создания стройной системы статистического измерения качества и надежности продукции на основе применения математической статистики и электронно-вычислительной техники.

Для этого должна разрабатываться целая система показателей качества продукции, которые смогут являться органической частью всей экономической информации и характеризовать ее в отчетах предприятий и по отрасли в целом.

Показатели качества продукции, очевидно, должны приниматься во внимание при оценке выполнения плана производства, в процессе ценообразования и во взаимных расчетах между предприятиями.

Для решения всех указанных выше задач, расширения и повышения уровня технико-экономических исследований в химико-фармацевтической промышленности мы, как и другие авторы, считаем целесообразным создание при Министерстве медицинской промышленности СССР межотраслевой лаборатории технико-экономических исследований, которая бы осуществляла организацию, методическое руководство и координацию экономических работ в институтах и специализированных заводах, способствовала быстрому внедрению новейших достижений науки и техники, настойчиво добивалась постоянного повышения качества продукции и рентабельности производства.

ОБ УЧАСТИИ НАУЧНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ В САНИТАРНОМ ПРОСВЕЩЕНИИ НАСЕЛЕНИЯ

Л. К. Васильева, Т. И. Тольцман

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

В последние годы вопросу пропаганды медицинских, гигиенических и фармацевтических знаний среди населения уделяется большое внимание. Вопросы санитарного просвещения обсуждались на Всесоюзной конференции фармацевтов (март 1959 г.) на I-ом Всероссийском съезде фармацевтов (апрель 1962 г.) на I-ом Всесоюзном съезде фармацевтов (сентябрь 1967 г.).

Научные фармацевтические общества (республиканские, областные, городские) в соответствии с уставом должны считать пропаганду гигиенических, медицинских и фармацевтических знаний среди населения одной из важнейших задач общества. Необходимо считать обязательным систематическое участие всех фармацевтов в пропаганде медицинских, гигиенических и фармацевтических знаний путем чтения лекций в Университетах здоровья, лекториях общества «Знание» и домов санитарного просвещения, путем выступления в научных и научно-популярных журналах, по радио и телевидению и использования других массовых средств пропаганды.

Пропаганда медицинских, гигиенических и фармацевтических знаний должна вестись с учетом актуальных задач здравоохранения, а также с учетом уровня санитарной культуры населения, национальных особенностей быта.

Совместно с научными медицинскими обществами необходимо широко пропагандировать: гигиену труда и здорового быта, профилактику инфекционных заболеваний, физиологические основы гигиены питания здорового и больного человека, охрану здоровья и гигиеническое воспитание детей, систематические занятия физической культурой и спортом, профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, коронарной недостаточности), профилактику предопухолевых заболеваний. Серьезное внимание должно быть уделено научно-атеистической пропаганде, борьбе с алкоголизмом и вопросом полового воспитания молодежи.

Учитывая специфику фармацевтической работы, научные фармацевтические общества должны пропагандировать вопросы, связанные с применением лекарств в профилактике и лечении заболеваний.

Следует пропагандировать правильное отношение к лекарствам, показывая их место и роль в общем комплексе профилактических и лечебных мероприятий. Сообщать населению и разъяснять значение существующих положений по регламентации отпуска лекарств из аптек (ядовитые, снотворные, антибиотики, сульфамиды и др.). Разъяснять, как должен быть оформлен рецепт; значение требования нового рецепта или повторной подписи врача; срок действительности рецептов.

Следует знакомить население с порядком отпуска лекарств по рецептам и без рецептов. Разъяснять причины отпуска лекарств по рецептам, право управляющих аптеками заменять лекарства индивидуального изготовления готовыми лекарственными средствами. Знакомить население с правильным хранением лекарств в домашних условиях, обращая внимание на значение отдельных этикеток («Обращаться с осторожностью», «Беречь от огня» и т. д.), на сроки хранения лекарств.

Необходимо шире знакомить население с задачами и функциями аптек как учреждений системы здравоохранения; с новыми формами и методами работы аптек по улучшению лекарственного обслуживания населения; с развитием аптечной сети в СССР (республике, крае, области) с развитием фармацевтической промышленности, с достижениями фармацевтической науки.

Правлениям республиканских, областных, городских научных фармацевтических обществ рекомендуется:

а) систематически обсуждать на своих заседаниях совместно с домами санитарного просвещения, отделениями Всесоюзного общества «Знание» и научными медицинскими обществами вопрос о состоянии пропаганды медицинских, гигиенических и фармацевтических знаний; намечать комплексные планы мероприятий по ее улучшению с учетом общих и местных актуальных задач здравоохранения;

б) систематически участвовать в разработке для врачей, фармацевтов, педагогов и общественного актива здравоохранения пособий и других материалов по методике пропаганды знаний в области лекарствоведения;

в) включать доклады по вопросам организации содержания и методики пропаганды медицинских, гигиенических, фармацевтических знаний в повестку дня республиканских, областных и городских съездов и конференций научных фармацевтических обществ;

г) обсуждать качество методической и научно-популярной литературы, а также других санитарно-просветительных материалов по вопросам лекарствоведения (фармации);

д) оказывать всемерную своевременную помощь аптекам, а также лечебно-профилактическим и культурно-просветительным учреждениям, школам в развитии санитарного просвещения по вопросам лекарствоведения;

е) оказывать активную помощь центральным и местным издательствам в определении тематики санитарно-просветительной литературы, а также выделении квалифицированных авторов имеющих опыт популяризаторской работы;

ж) изучать, обобщать и популяризировать передовой опыт работы по пропаганде медицинских и гигиенических знаний, шире внедрять в практику новые эффективные формы санитарного просвещения (народные университеты, факультеты, школы здоровья и др.), совершенствовать формы наглядной пропаганды;

з) совместно с аптечными управлениями организовать массовую пропаганду медицинских и гигиенических знаний через аптеки (оформление выставок, диапозитивов, плакатов, печатных лозунгов и профилактических советов на рецептурных бланках и пр.).

Необходимо считать обязательным активное участие научных фармацевтических обществ в освещении вопросов теории и практики пропаганды медицинских, гигиенических и фармацевтических знаний на страницах медицинских, фармацевтических журналов, «Медицинской газеты».

Правление Всесоюзного фармацевтического общества совместно с Центральным институтом санитарного просвещения должно разрабатывать и публиковать в фармацевтических журналах и информационных материалах ГАПУ Министерства здравоохранения союзных республик рекомендации республиканским, областным и городским научным фармацевтическим обществом по тематике санитарно-просветительной работы.

О ВНУТРИАПТЕЧНОМ КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ

Н. П. Черномашенцева, С. Г. Сбоева

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Постоянное совершенствование организации и методов контроля качества лекарств в аптечных учреждениях способствуют снижению случаев брака лекарственных препаратов

аптечного изготовления, однако все еще имеют место случаи неудовлетворительного изготовления лекарств. В связи с этим мы попытались проанализировать организацию контроля качества лекарства на примере аптек г. Москвы.

В Москве имеется 276 аптек и 286 филиалов. Контроль за качеством лекарств, изготавливаемых аптеками, проводится химиками-аналитиками и рецептарами-контролерами в 163 аналитических кабинетах и 86 аналитических столах. Кроме того, контроль качества лекарств, изготавливаемых в аптеках, проводит Центральная контрольно-аналитическая лаборатория (ЦКАЛ) Мосгораптекоуправления.

Для определения причин возникновения брака при изготовлении лекарств и с целью их устранения мы проанализировали ошибки, допущенные при изготовлении лекарств в 27 аптеках г. Москвы. Считаем возможным классифицировать эти ошибки по трем группам:

1. Примесь химических веществ, не входящих в данную пропись.

2. Замена одного ингредиента другим.

3. Несоответствие концентрации растворов.

В большинстве случаев брак является следствием нарушения действующих приказов, регламентирующих качество аптечной продукции, и небрежного, невнимательного отношения фармацевтов к изготовлению лекарств.

Чтобы избежать примеси химических веществ, не входящих в данную пропись, необходимо прежде всего повысить требования к качеству мытья посуды.

Кроме того, целесообразно внести некоторые изменения в организацию труда ассистента, в частности, при изготовлении глазных капель. Мы считаем целесообразным в крупных аптеках готовить глазные капли поэтапно. Например, вначале готовить все глазные капли с антибиотиками, затем с индифферентными веществами и в последнюю очередь — глазные капли, в состав которых входят вещества списка «А». Все глазные капли должны готовиться в присутствии контролера, для того, чтобы не было случаев замены одного медикамента другим.

В настоящее время значительно повысилась ответственность химиков-аналитиков аптек за организацию контроля качества лекарств и отпуск населению доброкачественной продукции. Так, в 1965 г. ими проверено более 670 лекарств в аптеках Москвы, что составляет в среднем около 3% от числа отпущенных лекарств. Из годовых отчетов химиков-аналитиков ряда аптек за 1965 г. было установлено, что в аптеке № 87 было проверено 1,4% индивидуальной рецептуры и внутриаптечных заготовок, в аптеке № 239 — 1,1%, в аптеке

№ 229 — 9,9% и т. д. Примеры показывают, что число проведенных анализов в аптеках различно и колеблется от 1 до 10%.

Мы ознакомились с организацией внутриаптечного контроля качества лекарств в 10 аптеках г. Москвы: №№ 3, 19, 35, 51, 87, 138, 152, 186, 229, 239. Все эти аптеки I и II категории. За пять дней этими аптеками изготовлено более 12 тыс. лекарств, из которых проверено полным химическим анализом 345; что составляет 2,81%. Полученные нами данные и годовые отчеты химиков-аналитиков аптек подтверждают, что число анализов лекарств, производимых химиками-аналитиками, невелико.

По поводу количества лекарств, которые должны проверяться химиком-аналитиком в аптеке в течение рабочего дня, высказываются различные мнения. Основываясь на обработанных статистических данных, полученных в результате анализа работы химиков-аналитиков московских аптек, химик-аналитик в течение рабочего дня должен проверять полным химическим анализом в среднем 5% индивидуальной рецептуры. В связи с этим необходимо обратить внимание на укомплектование штата химиков-аналитиков аптек в соответствии с утвержденными нормами нагрузки.

К сожалению нередки случаи, когда химики-аналитики еще значительную часть рабочего времени используются на работе, не связанной с контролем качества лекарств. Как показывает анализ рабочего времени химика-аналитика в ряде аптек, до $\frac{1}{3}$ своего рабочего времени он тратит на приготовление заготовок, полуфабрикатов, концентратов, т. е. на работу, которая не предусмотрена для химика-аналитика существующим положением.

Кроме химика-аналитика контроль за качеством лекарств в аптеках осуществляется рецептарами-контролерами. Они проверяют качество лекарств пятью видами контроля: опросным, письменным, органолептическим, физическим и химическим. Как правило, каждое лекарство подвергается 1—2 видам внутриаптечного контроля.

Следует заметить, что из 5 видов контроля наибольшее применение имеет опросный контроль, который составляет 67,2%. Опросный метод, как известно, не является совершенным при оценке качества лекарств, поэтому следует рекомендовать аптекам большее внимание уделять письменному контролю, который, на основе полученных нами данных, составляет в среднем только 18% от числа проведенных анализов. Анализ ошибок показывает, что в аптеках не дооценивается органолептический контроль. Органолептический вид контро-

ля нужно рекомендовать как рецептарам-контролерам, так и дефектарам с тем, чтобы не было замены одного лекарственного вещества другим.

Весьма важным критерием при оценке качества лекарств является качественный химический анализ, который, к сожалению, не регламентируется. Так например, химический качественный анализ в 10 указанных аптеках колеблется от 5 до 58%. По нашему мнению, совершенствование экспресс методов анализа позволяет увеличить количество лекарств, контролируемых этим методом анализа, как это делается в аптеке № 3, где химическим качественным методом анализа проверяется 58% индивидуальной рецептуры. Полагаем, что рецептары-контролеры и в других аптеках могут увеличить число производимых качественных химических анализов в среднем до 25%.

При изучении внутриаптечного контроля значительное внимание уделялось организации контроля качества лекарств, изготовленных по детским рецептам. В литературе отсутствуют сведения об организации контроля качества лекарств, изготавливаемых для детей.

Анализ организации внутриаптечного контроля детских лекарств на примере московских аптек и анкетный опрос химиков-аналитиков контрольно-аналитических лабораторий областных АПУ РСФСР показал, что контроль качества детских лекарств в аптеках проводится на общих основаниях, что нельзя считать удовлетворительным.

Мы попытались выяснить, какой вид контроля является преобладающим при определении качества детских лекарств. С этой целью был проведен анализ внутриаптечного контроля детской рецептуры в 7 аптеках Москвы. Каждое лекарство для детей подвергается 1—2 видам контроля. Причем, из 5 видов внутриаптечного контроля опросный занимает в среднем 80,5%, письменный 25%, органолептический 41,5%, физический 7,9%, химический 25%. Таким образом, преимущественным видом контроля при анализе детских лекарств является опросный, который не может, по нашему мнению, гарантировать доброкачественность изготовления детских лекарств. К сожалению, такому виду контроля как физический не уделяется должного внимания. Мы считаем, что при анализе детской рецептуры необходимо систематически проверять правильность развески порошков, оформление лекарств и соответствие упаковки физико-химическим свойствам лекарств.

Важную роль при оценке качества лекарств имеет химический (качественный и количественный) анализ, который

заключается в определении идентичности препарата и его процентного содержания. Однако аптеки при анализе детской рецептуры недостаточно используют этот вид контроля.

В печати неоднократно поднимался вопрос об упаковке лекарств. Качество упаковки имеет не только эстетическое значение, но и способствует лучшей сохранности лекарств, предохраняя их от воздействия света, воздуха, влаги и т. д.

Мы полагаем, что в первую очередь надо позаботиться об улучшении качества упаковки лекарств для детей. Аптечные работники, отпуская лекарство для ребенка, должны предупредить родителей о необходимости правильного хранения его в домашних условиях. Помимо этикеток: «Сохранять в прохладном месте», «Сохранять в темном месте», необходимо иметь этикетки, которые говорили бы о том, что нельзя применять лекарство, если в нем появились хлопья, осадок, если лекарство отсырело или изменился его цвет.

Многие аптеки отпускают лекарства в детские поликлиники для бесплатного обеспечения детей первого года жизни. Работникам аптеки необходимо систематически проверять условия хранения лекарств в этих поликлиниках в связи с тем, что там не всегда имеются специальные помещения, холодильники, что не может не отразиться на качестве лекарств. Аптеки должны проводить инструктаж старших сестер детских поликлиник о правилах хранения лекарств.

Выводы

1. Целесообразно регламентировать количество полных химических анализов индивидуальной рецептуры, выполняемых химиком-аналитиком в течение рабочего дня. В течение рабочего дня химик-аналитик должен проверять полным химическим анализом не менее 5% индивидуальной рецептуры.

2. Целесообразно увеличить количество лекарств, контролируемых качественным химическим методом анализа до 25%.

3. Следует уделить внимание контролю качества лекарств, содержащих вещества списка «А», химическим методами анализа.

4. Целесообразно рекомендовать при анализе детской рецептуры каждое лекарство контролировать письменным, химическим (качественным, количественным) и органолептическим методами внутриаптечного контроля.

5. Следует включить в форму отчета химиков-аналитиков сведения о контроле качества детских лекарств. При анализе неправильно изготовленных лекарств целесообразно указывать, были ли среди них лекарства для детей.

НОВОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И МЕХАНИЗАЦИЯ В АПТЕКАХ И НА ГАЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДСТВАХ

Т. И. Тольцман

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Механизация труда в аптечных учреждениях и предприятиях является важной и актуальной задачей.

Планомерная работа по внедрению приборов и аппаратов в аптеки фактически началась с 1959 г. с момента создания комиссии по аптечным аппаратам и оборудованию Комитета по новой технике Министерства здравоохранения СССР. В июле 1959 г. утверждены к выпуску опытные серии инфундирного аппарата с электроподогревом и магнитной мешалкой и аппаратов (прямого и карусельного) для фильтрации растворов под вакуумом. В 1960 г. утвержден к серийному выпуску переносный стерилизатор. В 1961 г. завод «Технолог» получил разрешение серийно выпускать аппараты для фильтрации растворов в аптеках и изготовил 150 аппаратов прямого типа и 50 карусельного.

Утвержден к серийному производству модернизированный комплект оборудования моечной комнаты. В 1962 г. утвержден к серийному выпуску инфундирный аппарат с электроподогревом и магнитной мешалкой (изготовитель — Киевский завод медоборудования). В этом же году утверждена к выпуску опытная партия 50 штук прибора для наполнения капсул и облаток.

В 1963 г. утверждены к серийному производству: лампа инфракрасного излучения для разогрева и плавления мазовых основ и жиров в ступке: ступкодержатели; формы для изготовления суппозиторий методом выливания; дозатор аптечный объемно-фасовочный по рационализаторскому предложению И. П. Чилапа; машинка для растирания масла какао.

В 1964 г. к серийному производству утверждены: дозатор для развески порошков типа ДП-2. Производство дозатора принято Львовским заводом «Медоборудование». Дозатор предназначен для фасовки однокомпонентных и многокомпонентных порошков в бумажные капсулы или другую упаковку.

Производительность от 10 до 25 отвешиваний в мин. в зависимости от физико-химических свойств порошков и величины доз. Величина доз взвешивания от 0,1 до 2 г.

Способ дозирования — весовой со шнековой подачей порошка. В комплекте 5 шнеков, имеющих различную геометрическую форму спирали. Для хорошо сыпучих порошков применяются шнеки №№ 1 и 2, для плохо сыпучих — №№ 4 и 5. Для интенсификации подачи плохо сыпучих порошков применяется мешалка в виде конической спирали, жестко связанная со шнеком.

18 февраля 1964 г. комиссия по аптечным аппаратам, приборам и оборудованию утвердила к выпуску аппарат для получения апирогенной воды АА-1, производительностью 10 л апирогенной воды в час. Аппарат должен укомплектоваться сборником для апирогенной воды. При освоении выпуска аппарата АА-1 рекомендовано снять с производства дистилляторы Д-3, Д-10, бидистилляторы БД-1, БД-2.

В ноябре 1964 г. к серийному производству утвержден прибор для отжима колпачков на флаконы, конструкция ЭМП. Московского ГАПУ. Производительность прибора 800—900 флаконов в час.

Планом 1965 г. для аптек было предусмотрено создание установки для глубокого обессоливания воды, производительностью 5 л в час; аппарата для стерилизации воды УФ облучением; аппарата для фильтрации растворов, унифицированный (взамен прямого карусельного); комплект оборудования для механизации централизованных кустовых аптек (межбольничных).

Значительное место должно быть отведено механизации трудоемких процессов на галеновых производствах системы аптечных управлений.

18 ноября 1964 г. утвержден к серийному производству вакуумный полуавтомат для склянок Ц-2145.

Полуавтомат производит мойку и сушку склянок емкостью от 30 до 200 мл. Процесс мойки и подсушки автоматизирован. Производительность полуавтомата на мойке склянок емкостью 30 мл составляет около 15 тысяч в смену.

18 ноября 1964 г. утвержден также к серийному производству автомат для дозирования жидких лекарств на галеновых производствах.

Планом 1965 г. были предусмотрены работы по созданию машины для мойки баночек под мази; машины для укупорки склянок винтовыми колпачками; машины для наклейки этикеток на склянки; машины для печатания паспортных данных на этикетках (исполнитель «Гипроздрав»); опытного образца влагомера для порошковых медикаментов.

Из сообщения видно, что в последние 5—6 лет разработаны и приняты к серийному производству ряд приборов, аппа-

ратов и машин, повышающих качество лекарств и производительность труда аптечных работников. Однако из перечисленных аппаратов, приборов и машин ни один фактически серийно не выпускается. Имеет лишь место выпуск небольших партий от 50 до 300 штук, что совершенно недостаточно.

МЕТОДИКА АНАЛИЗА ФИНАНСОВОГО СОСТОЯНИЯ ХОЗРАСЧЕТНОЙ АПТЕКИ

А. М. Литинский

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

1. Общая характеристика бухгалтерского баланса.

Средства и хозяйственные операции предприятий отражаются в бухгалтерском учете на соответствующих счетах. По окончании месяца подводятся итоги записей в счетах и по каждому счету выводится остаток (сальдо). Данные об остатках средств по каждому счету находят отражение в бухгалтерском балансе. Составлением баланса завершается цикл бухгалтерского учета, а сам баланс при этом является сводкой остатков (сальдо) средств, числящихся на конец отчетного периода на счете бухгалтерского учета.

Баланс является основным документом, необходимым для анализа финансового положения предприятий, для контроля за использованием по назначению предоставленных им государственных средств.

Бухгалтерский баланс предприятий характеризует результаты их финансово-хозяйственной деятельности, состав и источники поступления средств, а также финансовое положение. Баланс составляется в денежном выражении на определенную дату (как правило, на 1 число месяца, следующего за отчетным периодом).

Бухгалтерский баланс имеет форму таблицы, состоящей из двух частей — актива и пассива.

Актив — это та часть баланса, которая характеризует состав, размещение и использование средств предприятий. В активе баланса средства предприятий группируются в соответствии с их ролью в хозяйстве. В зависимости от этого в активе показываются основные средства, оборотные средства, затраты и убытки предприятий.

Пассив представляет ту часть баланса, которая характеризует источники, принадлежность и назначение средств предприятий. В пассиве средства группируются в зависимости от их принадлежности (собственные, заемные), источников поступления (прибыль предприятия, из бюджета, от Главка, из Государственного банка, от поставщиков и др.) и назначения (на обеспечение основными и оборотными средствами, создание сезонных запасов, капитальный ремонт, расходы целевого характера и др.).

Таким образом, имеющиеся у каждого предприятия средства показываются в балансе с двух сторон. С одной стороны, они отражаются по источникам их образования и принадлежности (пассив), с другой — по их составу и размещению (актив). Поэтому актив и пассив баланса по итогу всегда должны быть равны между собой, так как они отражают одну и ту же сумму средств.

Для всех предприятий одной и той же отрасли народного хозяйства применяется одна типовая форма, по которой они обязаны составлять свои бухгалтерские балансы.

Формы балансов предприятий утверждаются Министерством финансов СССР и ЦСУ СССР. Данные бухгалтерского учета (сальдо счетов) группируются и располагаются в таблице баланса так, чтобы наилучшим образом отразить экономическое содержание средств и хозяйственных операций и вместе с тем облегчить анализ баланса с целью изучения финансового состояния предприятия. Актив баланса состоит из следующих основных разделов:

- а) основные средства и внеоборотные активы;
- б) нормируемые оборотные средства;
- в) денежные средства, расчеты и прочие активы;
- г) средства и затраты на капитальное строительство.

В разделе А показываются основные средства предприятий, а также средства, отвлеченные из хозяйственного оборота, взносы из прибыли в бюджет.

Если хозяйство убыточно, то сумма убытка также показывается в разделе А как средства, которые выбыли из хозяйственного оборота.

В разделе Б отражается та часть оборотных средств предприятий, по которым в плановом порядке устанавливается минимальный запас — норматив, покрываемый собственными оборотными средствами предприятия.

Все оборотные средства (активы) аптек подразделяются на нормируемые и ненормируемые. К нормируемым оборотным средствам относятся: а) запасы товаров; б) прочие то-

варно-материальные ценности; в) денежные средства, за исключением средств на расчетном и текущем счетах.

Нормируемые оборотные средства отражаются, как уже указывалось, в разделе Б актива баланса.

К ненормируемым оборотным средствам, отраженным в разделе В актива, относятся: а) денежные средства на расчетном и текущем счетах; б) средства, вложенные в объекты целевого предприятия (аккредитива, особые счета по грузообороту, нелимитированные чековые книжки для расчетов с транспортом); в) дебиторы; г) прочие активы (задолженность по внутренним расчетам и др.). Следовательно, в разделе В актива отражаются оборотные средства аптеки по их видам и месту нахождения.

В разделе Г показываются средства и затраты на капитальное строительство, учитываемое не на отдельном балансе, а на балансе основной деятельности аптеки.

Пассив баланса состоит из следующих разделов:

- а) источники собственных и приравненных к ним средств;
- б) кредиты банков под товарно-материальные ценности и регулирующие статьи;
- в) разные кредиты банков, расчеты и прочие пассивы;
- г) источники средств для капитального строительства.

В разделе А пассива показываются такие источники собственных (закрепленных государством за предприятием) средств, как уставный фонд, бюджетное финансирование. В этом же разделе приводится прибыль как один из основных источников собственных средств предприятий.

Раздел Б отражает полученные предприятиями краткосрочные (как правило, на срок менее года) кредиты банка под нормируемые товарно-материальные ценности, учитываемые в разделе Б актива, а кроме того, регулирующие статьи.

В разделе В пассива показываются все другие виды ссуд банка, кредиторская задолженность и специальные фонды.

Раздел Г пассива характеризует источники средств для капитального строительства, финансирование из Стройбанка, задолженность поставщикам за строительные материалы и др.

Конкретные виды и источники средств в каждом разделе баланса детализируются по отдельным его статьям.

Годовой баланс аптеки заполняется на две даты: на начало и конец года. По балансу производится изучение и анализ финансового состояния хозяйства и контроль за выполнением главнейших финансовых показателей плана и баланса доходов и расходов, а именно: а) соблюдение установленных планом нормативов товарно-материальных ценностей и денежных

средств; б) выполнение заданий по снижению дебиторской задолженности; в) полнота использования целевых банковских кредитов в соответствии с имеющимися объектами, под которые могут быть получены эти кредиты; г) использование средств на капитальные вложения и капитальный ремонт; д) выполнение обязательств по взносам в бюджет; е) выполнение плана прибылей.

Утвержденная в настоящее время форма баланса для хозрасчетных аптек предусматривает такую группировку статей актива и пассива, которая дает возможность при рассмотрении и анализе баланса сопоставить размещение хозяйственных средств с источниками их покрытия. Для этого баланс подразделяется по активу и пассиву на четыре раздела и имеет следующую структуру.

Актив	Пассив
Раздел А. Основные средства и внеоборотные активы	Раздел А. Источники собственных и приравненных к ним средств
Раздел Б. Нормируемые товарно-материальные и денежные ценности	Раздел Б. Кредиты банков под товарно-материальные ценности и регулирующие статьи
Раздел В. Ненормируемые денежные средства, расчеты и прочие активы	Раздел В. Разные кредиты банков, расчеты и прочие пассивы.
Раздел Г. Средства и затраты на капитальное строительство	Раздел Г. Источники средств для капитального строительства.

АНАЛИЗ ТИПОВЫХ ПРОЕКТОВ ХОЗРАСЧЕТНЫХ АПТЕК

**Т. И. Тольцман, П. В. Лопатин, З. И. Зайцева,
И. А. Арсюхина**

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Нами были рассмотрены типовые проекты аптек, разработкой которых занимался ряд проектных институтов: Проектный институт МЗ РСФСР, Государственный проектный институт Узбекской ССР, Проектный институт Грузинской ССР и др. по медико-техническим требованиям ЦАНИИ. В рассмотренных типовых проектах здания аптек предусматрива-

ются одноэтажные, двухэтажные, кирпичные, городского типа без земельного участка, с подвалом под всем зданием или частью, с вентиляцией приточно-вытяжной или только вытяжной и естественной, центральным отоплением, водопроводом, канализацией, радио и звуковой сигнализацией. Эти проекты были разработаны в период с 1959—1962 гг. т. е. до издания указаний по проектированию хозрасчетных аптек СН-273-64, которые введены в действие с 1 июня 1964 года.

Однако типовые проекты разработаны не для всех категорий и типов аптек. Например, отсутствуют типовые проекты аптек I категории, межбольничных аптек. При этом, созданные типовые проекты аптек не рассчитаны на все имеющиеся районы строительства. Так, типовой проект для аптеки II категории имеется только для четвертого климатического пояса и для сейсмических районов. Отсутствуют типовые проекты аптек для таких строительных районов, как горные выработки, вечная мерзлота, районы просадочных грунтов и т. п.

Мы проанализировали соответствие используемых типовых проектов аптек строительным нормам 273—64.

В некоторых типовых проектах отсутствуют отдельные производственные и бытовые помещения. Так в типовом проекте 5683 Молдгипростроя для районной аптеки и типовом проекте 2-05-5 Грузгипростроя для аптеки III категории отсутствует асептическая. Во всех типовых проектах отсутствует душ для сотрудников, в типовых проектах аптек для села отсутствует помещение для сушки и заготовки лекарственного растительного сырья. К сожалению, эти помещения не предусмотрены и строительными нормами. В СН-273 и в типовых проектах не предусмотрен гараж для авто-транспорта центральной районной аптеки. В некоторых проектах есть помещения, крайне необходимые в аптеке, но они не предусмотрены строительными нормами, которыми, в частности, не были учтены особенности работы аптек в различных климатических районах.

Организацию технологического процесса, предусмотренную типовыми проектами, мы рассматриваем, исходя из принципов научной организации труда.

Как правило, планы размещения производственных помещений слабо увязаны с нуждами технологического процесса. Например, в проекте аптеки III категории, разработанным Проектным институтом МЗ РСФСР, асептическая далеко расположена от кубовой — стерилизационной. Этот недостаток является общим для всех рассмотренных нами типовых проектов. Нет надлежащей связи между материальными комнатами и залами обслуживания, что нарушает нормальный ритм

работы работников аптеки и влечет за собой непроизводительные затраты сил. В типовом проекте аптеки II категории Узгоспроекта, по нашему мнению, кабинет химика-аналитика далеко расположен от ассистентской, целесообразнее его было бы разместить вблизи ассистентской и асептического блока.

Подсобные помещения играют не меньшую роль в правильной организации работы. В рассмотренных типовых проектах они расположены в подвалах, кроме аптеки III категории, где складские помещения размещаются так же и в пристройках. Заложенная в типовых проектах организация хранения товарно-материальных ценностей, в основном, соответствует нуждам аптечной практики. Каждое отделение аптеки имеет обособленные складские помещения, позволяющие обеспечить сохранность товарно-материальных ценностей. Имеются помещения для хранения соответствующих групп товаров. Однако некоторые складские помещения в типовых проектах, так же как в СН-273-64, малы, особенно это относится к помещениям для хранения термолабильных медикаментов. Несколько большие помещения для хранения медикаментов следует иметь в проекте Центральной районной аптеки. Над световыми приямками подвальных помещений не предусмотрены защитные козырьки, в результате чего в них попадают атмосферные осадки.

Типовыми проектами не решен такой вопрос, как механизация погрузочно-разгрузочных работ. В типовых проектах не предусмотрены даже вертикальные лифты, а в типовом проекте № 2-05-86900-К аптеки III категории отсутствует и загрузочный люк, не говоря уже о горизонтальном транспорте. Отсутствие горизонтального транспорта для доставки товаров из подвалов в материальные комнаты и торговые залы, как известно, серьезно затрудняет работу аптечных работников, в основном женщин, которые вынуждены использовать такие кустарные приспособления, как корзины, мешки и т. д.

Не предусмотрена типовыми проектами и подача дистиллированной воды к рабочему месту ассистента, дефектора.

Планы оборудования аптек по типовым проектам имеют ряд недостатков важнейшими из которых являются: 1) использование устаревшего, непроизводящегося в настоящее время оборудования (ассистентские столы, подогреватель Сулова и т. п.); 2) неудачное, без учетов принципов гигиены труда, размещение оборудования (неправильная расстановка по отношению к источникам света, размещение автоклавов и асептической и т. д.); 3) отсутствие некоторых важных видов оборудования (аппаратов для получения апиrogenной воды, мо-

ечной, машины, приспособления для фасовки, электрополотенец, счетных машин и т. п.).

В отдельных проектах имеются и другие недостатки. Недостаточно в типовых проектах учтены требования промышленной эстетики и гигиены труда. В большинстве типовых проектов отсутствует даже предусмотренная СН-273-64 приточно-вытяжная вентиляция. Необходимо отметить, что СН-273-64 в части устройства в аптеке вентиляции имеют ряд недостатков, как по общей организации вентиляции, так и по кратности обменов по притоку и вытяжке, в результате чего в асептическую попадает воздух из соседних помещений.

Не решен в типовых проектах вопрос обеззараживания воздуха, особенно в асептическом блоке.

При строительстве аптек в ряде случаев используются устаревшие отделочные материалы, слабо используются принципы промышленной эстетики. Отмеченные недостатки в деле типового проектирования аптек, а так же плохая информация аптечных работников об имеющихся типовых проектах привели к тому, что типовые проекты используются еще недостаточно. Так, по сообщению ГАПУ МЗ Грузинской ССР, по типовому проекту № К Уз 05-5 построена одна аптека, по типовому проекту № 2-05-5 аптеки III категории построено 7 аптек.

В 1965 г. в Киргизской ССР построена аптека IV категории по типовому № 2 Уз-05-09. По типовому проекту № 5683 в Молдавской ССР построено 5 аптек.

Выводы и предложения

1. Разработку типовых проектов целесообразно сосредоточить не более, чем в одном-двух проектных институтах.

2. Необходимо разработать полный комплект типовых проектов аптек, удовлетворяющий нужды развития аптечного дела во всех климатических поясах и районах.

3. Имеющиеся типовые проекты могут быть использованы в строительстве с учетом устранения отмеченных недостатков.

4. Целесообразно пересмотреть «Указания по проектированию хозрасчетных аптек» СН-273-64 с целью приведения их в соответствие с нуждами аптечной практики для различных климатических поясов, внесение дополнений по внутриаптечной связи, транспорту, организации асептического изготовления лекарств, кондиционированию и обеззараживанию воздуха.

МЕТОДИКА СОСТАВЛЕНИЯ «ЗАЯВОК-ЗАКАЗОВ» НА МЕДИКАМЕНТЫ

А. М. Сидорков

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Для составления на планируемый год «Заявки-заказа» на медикаменты необходимо определить два показателя:

I. Возможную реализацию медикаментов в планируемом году в номенклатуре.

II. Остатки по каждому лекарственному средству на начало планируемого года.

На основе данных по этим показателям определяется количество медикамента, которое необходимо заявить. Достоверно точно установить эти показатели и определить требующийся фонд медикамента на планируемый год для аптечных управлений представляет большие трудности. В результате обобщения опыта работы в этой области нами предлагается соответствующая методика.

I. Ориентировочная потребность в каждом медикаменте на планируемый год определяется либо на основе данных о фактической реализации медикаментов в номенклатуре за 2—3 года, в том числе и за год, предшествующий планируемому, либо с помощью нормативов потребности и фактической реализации (по наименованиям, на которые отсутствуют нормативы). Само собой разумеется, что работа эта трудоемкая.

Определение ориентировочной потребности в медикаментах на планируемый год по нормативам значительно проще. Она исчисляется по формуле: $P = N \cdot Ч$, где: P — ориентировочная потребность на год; N — норматив годовой потребности медикамента на 1000 населения; $Ч$ — планируемая среднегодовая численность населения (в тыс. чел.). В рассчитанную таким образом потребность в лекарственных средствах вносят поправку на среднегодовой рост душевого потребления в процентах за последние 2—3 года по важнейшим медикаментам основных фармакотерапевтических групп.

При этом надо иметь в виду, что нормативы на лекарственные средства являются временными и их необходимо периодически (через 2—3 года) пересматривать. Для этой работы, а также для составления достаточно обоснованных «Заявок-заказов» на медикаменты нужны данные об изменении спроса на медикаменты за ряд лет, т. к. в нем кумулировано действие факторов, влияющих на потребление меди-

каментов. Поэтому учет и изучение спроса населения на лекарственные средства и перевязочные материалы должны стать важнейшей частью работы всех звеньев аптечной системы. По нашему мнению, в основе как текущего, так и особенно перспективного планирования обеспечения населения медикаментами должны лежать данные об удовлетворенном и неудовлетворенном спросе на них за ряд лет, а также о новых достижениях химиотерапии и перспективах производства и внедрения новых препаратов. Исходя из этого, мы разработали инструктивно-методические указания об учете удовлетворенного и неудовлетворенного спроса на медикаменты.

II. Очень важно с достаточной точностью определить ожидаемый остаток медикаментов на начало планируемого года. Для чего следует: а) определить ожидаемое поступление за текущий год на основе выделенных фондов и реализации их к моменту составления «Заявки-Заказа»; б) определить ожидаемую реализацию (расход) на текущий год; используются данные о расходе в истекшем году, внося в них поправки на рост населения и конъюнктуру спроса (увеличение или снижение спроса на данный медикамент по сложившейся конъюнктуре для текущего года с учетом фактической реализации за соответствующий период текущего года); в) определить ожидаемый остаток на начало планируемого года путем суммирования данных об остатках на начало текущего года с данными об ожидаемом поступлении за текущий год и вычитания ожидаемого расхода в текущем году.

Одновременно на начало планируемого года следует определить наличие медикаментов, по которым предполагаются сверхнормативный остаток или же недостаток запасов (по дефицитным медикаментам). При этом необходимо учесть, что утвержденный для аптечных управлений норматив товарных запасов в днях является средним и не дифференцирован по группам товаров. Так как медикаменты имеют более медленную оборачиваемость, чем другие товары (на 20—25%), то при расчете норматива запасов по медикаментам необходимо применять норматив в днях соответственно выше утвержденного среднего норматива для аптечного управления.

Плановый норматив запаса каждого медикамента в натуральном выражении исчисляется по формуле:

$$З_{пн} = \frac{P}{T} \cdot (З_{срд} + 0,2 \cdot З_{срд})$$

где: $З_{пн}$ — плановый норматив запасов медикамента в натуральном выражении; P — расход медикамента при полном удовлетворении спроса; T — время расхода в днях, $З_{срд}$ —

средний норматив товарных запасов в днях и $0,2 \cdot 3 \text{ срд}$ — поправка на замедление оборачиваемости медикаментов.

При анализе данных об ожидаемых остатках медикаментов на начало планируемого года будет иметь место три случая:

1. Остатки соответствуют плановому нормативу товарных запасов.

2. Остатки значительно превышают плановый норматив запасов, т. е. имеются сверхнормативные остатки запасов.

3. Остатки значительно ниже планового норматива запасов или они совсем отсутствуют.

Исходя из данных об ожидаемых остатках на конец текущего года и ориентировочной потребности на планируемый год, определяется какое количество медикамента на год следует заявить. Если ожидаемый остаток в размере планового норматива, то заявка соответствует рассчитанной потребности на планируемый год. Если имеется сверхнормативный остаток, то заявка на это количество уменьшается. Если же ожидаемый остаток меньше планового норматива или совсем отсутствует, то ориентировочная годовая потребность соответственно увеличивается и в «Заявке-заказе» проставляется общее количество медикамента (планируемая реализация за год плюс плановый текущий запас).

Кроме того, следует иметь в виду, что вхождение в медицинскую практику новых перспективных препаратов сказывается на потреблении имеющихся препаратов аналогичного действия, поэтому заявляемое количество последних соответственно уменьшают. При этом важно, чтобы в заявку были включены в необходимом ассортименте и количестве готовые лекарственные средства.

Таким образом, заявляемое количество каждого медикамента на планируемый год определяется по формуле:

$$\Phi = \frac{P + K_c}{N} \cdot Ч \pm K_z - K_{нп},$$

где: Φ — заявляемое количество (требуемый фонд) медикамента; P — расход на 1000 чел. в год; K_c — корректив на степень удовлетворения; N — норматив потребности в медикаменте на 1000 чел. в год; $Ч$ — ожидаемая среднегодовая численность населения (в тыс.), K_z — корректив на переходящий запас (остаток) и $K_{нп}$ — корректив по препаратам, действие которых аналогично внедряемым новым перспективным лекарственным средствам. Причем корректив, особенно последний, производится только по некоторым медикаментам.

Аптечные управления для составления достаточно обоснованных «Заявок—Заказов» должны сравнительно точно определять каждый из элементов приведенной формулы.

РАЗВИТИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ В СССР

Н. А. Голосова, Т. И. Тольцман

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Медицинская помощь населению в дореволюционной России находилась на низком уровне. Количество врачей не превышало 23000 чел., причем на каждого из них приходилось не менее 7000 населения. В России насчитывалось всего 207,6 тыс. больничных коек. На 10000 городского населения приходилось 13 коек, а в сельской местности менее 5 коек на 10000 жителей.

Великая Октябрьская социалистическая революция открыла новую эру в истории человечества.

В. И. Ленин всегда уделял большое внимание охране здоровья трудящихся и считал, что охрана здоровья народа — одна из первоочередных задач советской власти. Уже в первых декретах Советского правительства, наряду с разрешением коренных вопросов революционного переустройства всех сторон жизни страны, получили свое разрешение вопросы охраны здоровья народа.

За годы советской власти советское здравоохранение выросло и окрепло.

В настоящее время СССР занимает первое место в мире по обеспеченности врачами. К началу 1967 года в стране было 577,7 тыс. врачей (включая и зубных врачей всех специальностей).

Аптечное дело является неотъемлемой частью советского здравоохранения, и поэтому с момента национализации аптек 28 декабря 1918 года и до настоящего времени большие изменения произошли и в постановке аптечного дела. В СССР насчитывается около 20 тысяч хозрасчетных аптек. Это более чем в 4 раза превосходит число аптек в дореволюционной России, кроме того, имеется еще около 300 аптек, при лечебно-профилактических учреждениях, имеются аптеки и в других ведомствах. 131 тысяча фармацевтов осуществляет лекарственное обеспечение населения, около 10 тыс. работают в аптеках лечебно-профилактических учреждений.

Произошли не только количественные, но и качественные изменения в постановке всего аптечного дела. Изменилась и больничная аптека.

Лекарственный каталог был пересмотрен, исключены средства, не имеющие терапевтической ценности. Много труда было затрачено на устройство этих аптек по-новому, рационализацию трудовых процессов, оборудование и оснащение их. В 1940 г. было утверждено специальное положение о больничных аптеках. Аптека при больнице состоит на государственном бюджете, существует как неотъемлемая составная часть больницы, на правах отделения. В 1945 году аптеки были поделены на 3 типа, в зависимости от числа рецептурных единиц и количества коек. Были разработаны технологические проекты аптек для каждого типа аптек определены штаты, указывались должности, которые могут замещаться лицами с высшим и средним фармацевтическим образованием. Над созданием нового оборудования для аптек работали научно-исследовательские станции, институты (ЦАОС, ЦАНИС, ЦАНИИ и др.). Было создано новое оборудование для отдельных работников аптек.

В 1947 году были разработаны и утверждены Министерством здравоохранения СССР положения о правах и обязанностях для отдельных работников больничных аптек. Первые инструкции по внутриаптечному контролю распространялись и на аптеки при лечебных учреждениях.

Проверка качества изготавливаемых лекарств в аптеках лечебных учреждений возлагалась на контрольно-аналитические лаборатории.

За годы советской власти разработана целая серия мероприятий, регулирующих процесс изготовления лекарств в аптечных лечебно-профилактических учреждениях, гарантирующих их точный и безошибочный отпуск отделениям больницы.

В связи с расширением сети лечебно-профилактических учреждений и специализацией их в 1955 году была создана другая классификация больничных аптек, установлены штаты.

Аптеки подразделялись в зависимости от числа коек лечебного учреждения на категории и в соответствии с профилем больниц на 3 группы: аптеки больниц общего типа, аптеки специализированных лечебных учреждений, аптеки психоневрологических больниц.

В целях дальнейшего улучшения лекарственного снабжения лечебно-профилактических учреждений Центральный аптечный научно-исследовательский институт в 1962 году из-

учил возможность и разработал предложение о создании в крупных городах межбольничных (кустовых) аптек для обслуживания только лечебных учреждений. Были разработаны также основные принципы их организации.

В 1966 году ЦАНИИ совместно с проектным институтом типового и экспериментального проектирования лечебно-оздоровительных и санитарно-курортных зданий разработали рекомендации по проектированию аптек крупных больниц общего типа на 400, 600 и 1000 коек.

Не менее важной задачей для больничной аптеки является повышение производительности труда. С этой целью в больничных аптеках, так же как и в хозрасчетных, широкое использование находят средства малой механизации.

Возглавляет аптеку при лечебном учреждении высококвалифицированный специалист-провизор, который является научным консультантом врачей по вопросам лекарствоведения, участником научно-исследовательской работы лечебного учреждения, пропагандистом новейших эффективных лекарственных средств.

Из всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Аптечное дело является неотъемлемой частью советского здравоохранения.

2. Аптека при лечебно-профилактическом учреждении принципиально и по существу своей работы резко отличается от дореволюционной, ее функции претерпели серьезные изменения под влиянием новой социально-политической и хозяйственно-экономической обстановки.

3. Аптека лечебно-профилактического учреждения является органом здравоохранения первостепенной важности.

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ОПРОСА В АПТЕКАХ, КАК МЕТОДА ИЗУЧЕНИЯ СПРОСА НАСЕЛЕНИЯ НА МЕДИКАМЕНТЫ

З. А. Гринберг, Т. И. Тольцман

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Изучение закономерностей изменения и развития покупательского спроса — одна из важнейших задач всех звеньев советской торговли.

Кафедрой экономики и организации фармацевтического дела была поставлена цель: проверить возможность применения опроса населения при определении в аптеках спроса на медикаменты.

Опрос проводился 27—28 апреля, а затем 4—5 мая 1966 г. в аптеках №№ 2, 152, 169, 186, 239 студентами V курса фармацевтического факультета под руководством сотрудников кафедры.

Кафедрой были разработаны анкеты для опроса. Каждая анкета содержала 4—5 вопросов.

Опрос проводился в отделениях ручной продажи и готовых лекарственных форм.

Получено 3356 анкет с ответами населения.

Кафедрой поставлена цель не применять данный метод при изучении опроса населения на медикаменты, а проверить возможность и целесообразность его использования.

Поэтому выбор аптек для проведения такого эксперимента был осуществлен произвольно.

Результаты опроса представлены в таблице 1.

Таблица 1

Анализ результатов опроса населения 28 апреля 1966 г.

№ аптеки	Всего	Иного-родные		Количество обращений, в том числе											
		кол-во	% от опро-шенных	местные								обрати-лось впервые		обрати-лось несколь-ко раз	
				в том числе											
				кол-во	% от опро-шенных	данного района		другого района		к-во	%	к-во	%	к-во	%
к-во	%	к-во	%												
2	1007	180	18	827	82	762	76	65	6	211	37	365	63		
169	506	95	19	411	81	331	65	80	16	43	19	181	81		
152	270	12	4	258	96	—	—	—	—	22	24	69	76		
186	758	63	8	695	92	665	88	30	4	129	48	139	52		
239	516	5	1	511	99	501	97	10	2	30	24	94	76		

Подойти к ассортиментной структуре спроса нам не удалось, так как при столь большой номенклатуре медикаментов необходимо было ограничить себя определенной группой и только при предъявлении спроса на них вести опрос. Но полученные данные в некоторой мере характеризуют структуру спроса населения в аптеке.

Так, в аптеке № 2 из опрошенных в рецептурно-производственном отделении около 23% предъявили, спрос на сердечно-сосудистые средства, из них более 30% — на валидол.

Около 10% опрошенных предъявили спрос на средства, используемые при дерматитах и т. д.

Значительно затрудняет изучение спроса населения большое количество рецептов из поликлиник, расположенных в другом административном районе города. Некоторые данные приведены в таблице 2.

Таблица 2

Рецептура аптек Москвы

№ аптеки	Кол-во анализируемых рецептов	Наименование поликлиник	Район поликлиники	Кол-во рецептов, выписанных данной поликлиникой	% ко всем анализируемым рецептам
№ 2 Кировский район	225	Поликлиника им. Семашко	Кировский район	52	23
		Поликлиника № 68	Кировский район	13	6
		Поликлиника № 38	Москворецкий район	15	7
		Поликлиники от которых поступило от 2—7 рецептов	Разные, в т. ч. 7 поликлиник Кировского района	90	40
		Различные поликлиники из которых поступило по одному рецепту		55	24
№ 152 Октябрьский район	358	Поликлиника № 95	Октябрьский район	168	47
		Детская поликлиника № 41	Октябрьский район	26	7
		Женская консультация № 9	Октябрьский район	12	3
		Поликлиники, из которых поступило до 5 рецептов	Разные, в т. ч. 12 поликлиник Октябрьского р-на	152	43

Можно предположить, что часть населения лечится в поликлиниках по месту работы, а получает лекарство по месту жительства. Другая группа населения заказывает лекарство в аптеках, расположенных близко от работы, а по окончании рабочего дня получает изготовленное лекарство.

Абсолютная величина спроса постоянно меняется. Она характерна при данных условиях для данного отрезка времени. Подтверждением этому служит анализ экстенпоральной рецептуры, который показал, что в аптеки поступают, в основном рецепты, выписанные незадолго до проведения переписи, т. е. спрос на эти лекарства, выписанные в рецептах только сформировался. Результаты переписи рецептов 28 апреля, представлены в таблице 3.

Таблица 3

№ аптеки	Кол-во анализируемых рецептов	Дата выпуска рецептов, в том числе					
		апрель		март		февраль	январь
		количество	% ко всем рецептам	количество	% ко всем рецептам	количество	% ко всем рецептам
239	123	86	70	25	20	12	10
186	141	111	79	18	13	12	8
2	159	132	83	19	12	8	5

Из таблицы видно, что около 80% рецептов выписано в апреле.

В этой статье мы остановились на одном методе изучения спроса — методе опроса населения, который является одним из наиболее эффективных методов изучения неудовлетворительного спроса.

Используя метод опроса населения, можно характеризовать уровень удовлетворения спроса населения на медикаменты, соотношение обращающихся в аптеки местного и иногороднего населения, выявить ассортимент медикаментов, пользующихся повышенным спросом.

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В НЕКОТОРЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

З. А. Гринберг

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Постоянная информация врачей фармацевтическими работниками способствует улучшению медицинского и лекарственного обслуживания населения.

В 1967 г. мы познакомились с постановкой информации медицинских работников в некоторых лечебно-профилактических учреждениях. Был проведен опрос врачей-терапевтов. С этой целью нами были разработаны анкеты. Каждая анкета содержала 30 вопросов. Ответы на вопросы дают возможность сделать выводы о качестве проводимой информации.

Самыми эффективными, по мнению врачей, являются информации, проводимые на конференциях врачей.

Мы интересовались и тематикой информации. В основном, это сообщения о новых, устаревших и снятых с производства препаратах.

Управляющие аптеками не всегда доводят до сведения врачей перспективы снабжения лекарствами на ближайший период, причины временного отказа в отпуске некоторых из них.

Что касается проведения «Дня открытых дверей» для врачей в аптеках, то ряд врачей указали на нецелесообразность их проведения. Мы не разделяем точку зрения таких врачей, ибо тесный контакт в работе может быть только при регулярном посещении врачами аптек, а фармацевтами лечебно-профилактических учреждений.

Не вызвало возражения со стороны врачей предложение о проведении совместных тематических конференций в лечебно-профилактических учреждениях по важнейшим проблемам медицины.

Мы поставили вопрос о целесообразности внедрения печатных рецептов на готовые лекарственные формы. Большинство врачей считают целесообразным печатать такие рецепты. Некоторые врачи считают целесообразным печатать рецепты на лекарства, содержащие ядовитые вещества.

Одним из основных мероприятий, направленных на улучшение медицинского обслуживания населения, является организация филиалов аптек при поликлиниках и медсанчастях. Из ответов на вопросы выяснилось, что из 20 филиалов, кото-

рые открыты в лечебно-профилактических учреждениях, только 4 имеют характерную для данного лечебно-профилактического учреждения внутриаптечную заготовку.

Одновременно с проведением опроса врачей нами был проведен анализ рецептов, поступающих в аптеку. Выявлено много рецептов, на лекарства, изготавливаемые промышленностью в готовом виде, которые безусловно должны отпускаться филиалами аптек.

Результаты переписи рецептов приведены в таблице.

Следовательно, заведующие филиалами пассивно относятся к задачам, выполнение которых возложено на филиалы. Вместе с тем, возглавляют работу филиалов, как правило, опытные, высококвалифицированные фармацевты.

Все врачи отмечают отсутствие достаточного количества печатной информации: справочников, аннотаций, информационных писем, бюллетеней.

Для повышения уровня информационной работы рекомендуем:

В зависимости от специфики лечебно-профилактического учреждения и условий его работы использовать все формы и методы информации.

Целесообразно заведующему филиалом выступать на пятиминутных конференциях врачей с сообщениями о текущей дефектуре, о поступлении новых препаратов и механизме их действия, о внутриаптечной заготовке.

Управляющий аптекой должен организовать работу по изучению часто повторяющейся в филиале рецептуры.

В план работы Управляющий аптекой должен включить и проведение «Дня открытых дверей». «День открытых дверей» возможно устраивать не чаще 1 раза в квартал с обязательным участием в работе медицинских работников, допустивших нарушение приказа или выписавших неправильный рецепт.

Рекомендовать главным врачам лечебно-профилактических учреждений организацию контроля за систематическим посещением аптек врачами.

Мы рекомендуем проведение тематических конференций.

Управляющий аптекой должен заблаговременно ознакомиться с планом проведения подобных конференций и обязательно участвовать в них в качестве содокладчика.

На тематических конференциях целесообразно раскрывать вопросы лекарственной аллергии, которые стали широко распространяться последние годы.

Тематические конференции целесообразно проводить 2 раза в год.

Предложить всем врачам подготовить списки наиболее часто ими применяемых прописей, содержащих 3 и более ингредиентов по 15—20 позициям. Прописи должны быть рассмотрены и одобрены главным врачом и переданы в Райздравотдел для напечатания по ним рецептов.

Таблица

№ аптеки	Район гор. Москвы			№ поликлиники	Район гор. Москвы			Наименование некоторых готовых лекарственных форм
	Кол-во анализированных рецептов	В т. ч. рецепты от лечебно-профилактических учреждений, имеющих филиалы аптек			Кол-во рецептов от данной поликлиники	В т. ч. на готовые лекарственные формы		
169	Киевский	201	125	57 (имеет аптеку)	Киевский	76	43	Спирт борный, масло персиковое, линетол др.
				№ 1 (имеет филиал от аптеки 93)	Киевский	6	4	Димедрол, преднизалонавая мазь, раунатин, др.
				71 (филиал от аптеки 150) и т. д.	Ленинградский	3	3	Демедрол, преднизалонавая мазь, раунатин, др.
152	Октябрьский	388	223	Поликлиника МГУ (имеет филиал от аптеки 153)	Ленинградский	6	3	Салициловый спирт, димедрол, глазные капли с витаминами
				Поликлиника 1 (имеет филиал от аптеки № 1 и т. д.)	Октябрьский	10	5	
	Кировский	222	83	Поликлиника им. Семашко и т. д.	Кировский	59	7	

К ВОПРОСУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В ЧЕХОСЛОВАЦКОЙ СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Л. С. Федонюк

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

В Чехословацкой социалистической республике за период с 1945 г. по 1950 г. путем последовательной национализации аптечных учреждений и предприятий фармацевтической промышленности лекарственное обслуживание стало полностью государственным с единым руководством.

В ЧССР около 1400 аптек и 1110 пунктов выдачи лекарств участковыми и заводскими врачами. В дальнейшем, вероятно, число аптек быстро увеличиваться не будет. Это объясняется тем, что чехословацкие специалисты считают более целесообразным объединение мелких аптек в более мощные аптеки с современным оборудованием и малой механизацией в районах с большой плотностью населения. Это позволяет повысить производительность труда, лучше использовать специалистов, более экономно расходовать медикаменты, улучшать качество приготавливаемых лекарств.

Стремление к приближению лекарственного обслуживания к лечебно-профилактическим учреждениям проявляется в том, что новые аптеки открываются, главным образом, в больницах и поликлиниках. В отличие от Советского Союза в Чехословакии мало собственно больничных аптек, хотя много аптек расположено в лечебных учреждениях. Такие аптеки обслуживают и больницу и население.

Готовые лекарственные средства в рецептуре аптек составляют 81%. Это значительно облегчает работу аптек. С целью улучшения работы аптечной сети в отдельных областях ЧССР основаны галеновые лаборатории. Они изготавливают в большом количестве лекарственные препараты, часто повторяющиеся в рецептуре аптек данной области.

В Чехословакии население большую часть медикаментов по рецептам врачей в аптеке получает бесплатно, платят только за рецептурный бланк одну крону. Аптеки подсчитывают стоимость лекарств, отпущенных по рецептам каждого лечебного учреждения. Рассортированные рецепты с указанием сумм стоимости лекарств по лечебным учреждениям каждые десять дней пересылаются в областные аптечные отделения, а те в свою очередь выставляют счета районным лечебно-профилактическим объединениям.

В настоящее время в аптечной системе ЧССР проводятся исследования, цель которых в определении затрат времени, и денежных расходов в аптеках на токсацию, ретаксацию, классификацию рецептов и выписку квитанций, рассматриваются возможности применения механизации и автоматизации административных работ в аптеках, обсуждаются достоинства и недостатки существующих систем. Работы по машинной обработке рецептов проводятся с 1964 г. в районах Йичин, Рыхно-над-Кнежной, Свитава и в городе Острава. Экономия затрат труда составила примерно 48%. Следовательно, делается вывод о целесообразности внедрения малой механизации административных работ в большом числе аптек, считая ее первой ступенью на пути к большой механизации, а затем и автоматизации.

Бесплатный отпуск лекарств в ЧССР вызвал проблему борьбы с излишней тратой лекарств и санитарных материалов среди населения и лечебных учреждений.

В медицинских учреждениях районов и областей организованы комиссии «целесоборазной фармакотерапии». Комиссия помогает государству в укреплении экономики, участвует в составлении сметы расхода медикаментов, проверяет хранение и использование медикаментов в лечебных учреждениях.

В ЧССР разработкой новых лекарств занимаются несколько научно-исследовательских институтов. Научно-исследовательский институт фармации и биохимии, Научно-исследовательский институт антибиотиков и Институт природных лекарственных веществ. Научную работу проводит также Институт вакцин и сывороток, фармацевтические кафедры медицинских институтов и фармацевтический факультет в Братиславе.

В области аптечного дела исследовательская работа ведется на фармацевтическом факультете Университета им. Коменского и в Исследовательском центре по развитию аптечного дела. Эти учреждения занимаются установлением научно обоснованных норм обеспечения населения лекарственной помощью, вопросами организации лекарственного обеспечения, определением потребности в фармацевтических кадрах, рационализацией аптечной работы, а также принимает участие в подготовке фармакопей и т. д. Начало сотрудничеству Центра по развитию аптечного дела и фармацевтического факультета относится к 1961 году. С тех пор были проведены совместные работы на темы: категоризация в аптечной службе, установление числа работников в больничной аптеке, подготовка инструкций по разделению труда в аптеках, работа

по разработке и внедрению в практику новых проектов оборудования.

Однако в аптечном деле ЧССР предстоит еще решить ряд сложных вопросов. Это касается главным образом перспективного планирования аптечной сети и изучения экономической стороны лекарственного обслуживания. С этой целью ставится вопрос об организации научно-исследовательского института по аптечной технологии и экономике, подобно нашему ЦАНИИ.

Чехословацкое здравоохранение послевоенных лет характеризует активизация деятельности медицинских обществ. В 1951 году после национализации предприятий аптечной службы была организована фармацевтическая секция Чехословацкого общества врачей им. Я. Пуркине. Эта секция имеет общегосударственное значение. Секция имеет свой печатный орган — журнал «Чехословацкая фармация», принимает участие в подготовке, контроле и оценке научно-исследовательских заданий, во внедрении результатов исследования в фармацевтическую практику, способствует повышению профессионального и идеологического уровня ее членов. Решать важные вопросы здравоохранения секция помогает большой актив.

В заключение следует отметить, что лекарственное обеспечение населения является одним из наиболее прогрессивных участков в здравоохранении ЧССР. Постоянное сотрудничество между СССР и ЧССР в области проведения научных исследований по лекарственному обеспечению будет несомненно полезным для обеих стран.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ В НЕКОТОРЫХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ СТРАНАХ

Н. П. Черномашенцева, Т. И. Тольцман, Л. А. Еричева

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

В настоящее время целый ряд стран Европы, Азии, Америки идут по пути социалистического строительства. В этих странах основой здравоохранения, как и в нашей стране, является профилактическое направление. Много внимания уделяется вопросам охраны материнства и детства.

За последние годы в Чехословакии произошло резкое снижение детской смертности в основном за счет снижения

смертности детей в возрасте от 1 до 12 месяцев. Дети, переведенные на искусственное вскармливание, получают сухое молоко через аптеку по рецепту (цена на молоко понижена), всем детям бесплатно проводится витаминизация. Больным детям до 4 месяцев жизни дается рецепт на бесплатное питание, которое приобретается через аптеки. Рецепты на питание отпечатаны на бланках для каждого возраста отдельно. В различных областях Чехословакии есть специальные больницы для лечения детей. Аптеки этих больниц и поликлиник содержат готовые лекарственные формы в дозировке для детей: сиропы, микстуры, суспензии. Кроме этого, каждый ребенок подвергается профилактической вакцинации. Одним из наиболее важных профилактических мероприятий является санитарное просвещение населения.

В Корейской Народно-Демократической республике резко снизилась смертность детей до года, это достигается увеличением и расширением сети лечебно-профилактических учреждений. Число учреждений по охране материнства и детства увеличилось в 7 раз, а число коек в них — в 5 раз. Основное направление здравоохранения — профилактическое.

На Кубе практически ликвидирован полиомиелит. Прежде ежегодно заболело полиомиелитом 300 детей, причем умирало примерно 100 человек из числа заболевших. В 1962 г. была проведена первая кампания вакцинации детей советской вакциной, после чего не наблюдалось ни одной вспышки полиомиелита.

Основным вопросом, стоящим перед здравоохранением Польши, является борьба за уменьшение детской смертности. За годы народной власти достигнуты значительные успехи. Детская смертность в стране снизилась в 3 раза. Крупнейшим педиатрическим научно-исследовательским центром в Польше является Институт матери и ребенка в Варшаве. Внедрены в практику новые лебечные препараты, профилактические средства и препараты для диагностики вирусных и риккетсиозных заболеваний. Детские клиники располагают большим арсеналом лекарственных средств, выпускаемых фармацевтической промышленностью страны. Широко используются антибиотические препараты и их комбинации. В Польше хорошо налажена информация о новых препаратах. Все клиники получают информационную карту с указанием химического состава препарата, показаний, способов его применения, а также указываются дозы для детей — разовые и суточные.

В Германской Демократической Республике медицинская помощь оказывается населению бесплатно. В ГДР нет системы обслуживания детей по участковому принципу. Сущест-

вуют обособленные друг от друга лечебные и профилактические учреждения. Широкое применение антибиотиков пролонгированного действия и салицилатов резко снизило заболеваемость ревматизмом.

Медикаменты в аптеках по рецептам врачей выдаются бесплатно, бесплатно же выдается лечебное питание на дом в период болезни ребенка. Врачи снабжены большим количеством заранее подготовленных печатных форм и бланков наиболее употребляемых рецептов, что значительно облегчает работу.

При изучении состояния здоровья детского населения в Венгрии, в целях разработки научных основ профилактической работы, приходится часто сталкиваться с проблемой несчастных случаев среди детей. Одной из причин несчастных случаев являются отравления, вызываемые медикаментами из домашних аптек. Средством предупреждения отравлений является санитарное просвещение родителей и воспитание детей. В Венгрии большое внимание уделяется витаминизации детских питательных смесей, фруктовых пюре и т. д.

В 1965 г. в Токио проходил XI Международный конгресс детских врачей, в работе которого участвовало более 2500 педиатров из 60 стран. Из выступлений врачей из социалистических стран можно сделать вывод, что в этих странах основное направление здравоохранения — профилактическое. Дети, находящиеся на излечении в больницах, получают бесплатную лекарственную и медицинскую помощь. В капиталистических странах положение иное. Во всех капиталистических странах лечение платное.

К ВОПРОСУ О СЕБЕСТОИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ СОВХОЗАХ

С. Г. Сбоева, И. Р. Гинкул

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Г. И. Тольцман)

Лекарственные растения возделываются в 18 совхозах В/О Лекраспром Министерства медицинской промышленности СССР и колхозах.

Совхозы лекарственных растений представляют крупные многоотраслевые хозяйства. Посевы лекарственных культур

в совхозах Лекраспрома в среднем занимают 35—37% площади пашни. В настоящее время возделывается примерно 44 вида лекарственных растений.

Себестоимость производства лекарственного растительного сырья в совхозах Лекраспрома по основной (стабильной) номенклатуре видов все еще высока и не всегда соответствует плановым показателям. В связи с этим было проведено изучение зависимости себестоимости продукции от различных факторов на примере 10 важнейших видов лекарственных растений, которые занимают сравнительно большие посевные площади: амми зубная, валериана лекарственная, белладонна, мак масличный, мята перечная, ноготки лекарственные, ромашка аптечная, ромашка далматская, рожь на спорынью, шалфей лекарственный.

Анализировались показатели производства перечисленных растений за период с 1955 по 1965 гг. в 8 совхозах Лекраспрома, расположенных в различных климатических зонах и имеющих многолетний опыт работы с лекарственными культурами. Себестоимость продукции растениеводства в основном характеризуется двумя факторами: урожайностью и размерами затрат на 1 гектар посевов.

Мы попытались в первую очередь изучить зависимость себестоимости лекарственного растительного сырья от величины урожайности продукции корреляционным методом анализа. Результаты анализа подтверждают корреляционную линейную зависимость указанных факторов по каждой культуре. Кроме того, проведенное изучение позволило установить количественную зависимость себестоимости продукции от размера урожайности лекарственных растений.

Проведенное изучение помогло выявить и определить зоны наиболее рационального размещения культуры лекарственных растений и выделить наиболее рентабельные хозяйства этих культур, а также прийти к выводу, что наиболее объективной оценкой размещения зонального производства культур может служить себестоимость продукции, которая в значительной степени зависит от структуры посевных площадей.

Анализ себестоимости продукции и размеров посевной площади проводился по каждому растению. Результаты анализа показывают, что сокращение посевных площадей приводит к повышению себестоимости продукции. При увеличении же посевов лекарственных растений себестоимость продукции снижается до определенного предела, а затем начинает возрастать.

Например, сокращение площади под культуры ромашки далматской с 210 до 118 га привело к резкому повышению се-

бестоимости продукции с 66 до 106 руб. за ц. Увеличение же площади посевов под культуру ромашки аптечной с 35 до 75 га в Мошковском совхозе способствовало снижению себестоимости продукции с ростом посевов до 95 га, себестоимость продукции увеличилась на 15%. То же самое наблюдается и по другим культурам.

Мы попытались проанализировать затраты производства отдельных видов лекарственных растений по элементам с учетом механизации процессов труда и выявить основные факторы, оказывающие наибольшее влияние на размеры себестоимости продукции.

Как удалось установить, одним из важных факторов, оказывающих влияние на себестоимость продукции, является размер затраты рабочей силы на единицу площади и продукции и соответствующий ему расход заработной платы, который в среднем составляет 50% в общей сумме расходов на производство лекарственного растительного сырья.

Так, например, при росте урожайности аптечной ромашки на 54% в Апшеронском совхозе сумма расходов на 1 га посевов увеличивается на 34%, что объясняется дополнительными затратами ручного труда на уборку цветков аптечной ромашки. Введение же механизации отдельных процессов труда позволяет уменьшить затраты рабочей силы иногда в 2—3 и более раза, что соответственно снижает расход заработной платы и себестоимости продукции. Однако уровень механизации в специализированных совхозах повышается медленно.

Между тем, как показывает анализ, на размеры затрат на единицу площади и, следовательно, себестоимость продукции в значительной степени оказывает влияние также другой фактор — уровень организации процессов труда и производства. Например, анализ производства валерианы в двух совхозах, расположенных в одной зоне и имеющих равные условия производства, показал, что за счет недостаточно налаженной организации всех производственных процессов сырье валерианы совхоза Б. Можейкова имеет себестоимость выше на 16,1%, чем Окуневского.

В результате изучения показателей производство ноготков (календула) было выявлено, что наиболее низкие затраты на гектар оказались в совхозе им. С. Орджоникидзе.

С наибольшей посевной площадью совхоз достиг такого показателя за счет снижения организационных расходов, строгого контроля за качеством технологических процессов, четкой организации труда и налаженного режима эксплуатации техники.

Мы считаем, что было бы целесообразно ввести в совхозах сетевой график планирования всех процессов труда, выполнение которого должно быть обязательным условием при материальном поощрении работников. Введение строгого контроля за его выполнением повысит степень использования рабочего времени персонала и машин и будет являться, по нашему мнению, реальным источником снижения затрат на производство лекарственного растительного сырья.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РАБОТЫ АПТЕК МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ ЛЕКАРСТВАМИ

Н. П. Черномашенцева, Т. И. Тольцман

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Кафедра в течение ряда лет занимается вопросами организации лекарственного обеспечения детей. Мы ставили перед собой задачу изучить:

1. Формы работы аптек, улучшающие лекарственное обеспечение детей.

2. Обеспеченность аптек готовыми лекарственными средствами, применяемыми в детской практике.

3. Постановку санитарно-просветительной работы среди родителей о применении и хранении детских лекарств.

4. Связь аптек с детскими лечебно-профилактическими учреждениями.

5. Организацию бесплатного лекарственного обеспечения детей.

Нами был применен статистический метод исследования организации лекарственного обеспечения детей в аптеках г. Москвы, Московской области и в ряде областей Российской Федерации. Были разработаны карты, в которых ставились интересующие нас вопросы. На основании изучения этих карт обобщены материалы по организации лекарственного обеспечения детей в аптеках Московского областного аптечного управления.

Опыт работ этих аптек представляет определенный интерес, а предложения по улучшению организации лекарственной сети. Все аптеки Московской области имеют в радиусе обслуживания различные детские лечебно-профилактические учреждения.

В зависимости от числа прикрепленных детских лечебно-профилактических учреждений, процент детской рецептуры в аптеках составляет 10—40. Аптечные работники делают много для улучшения лекарственного обеспечения детей. Одной из мер, улучшающих лекарственную помощь детям, является открытие филиалов аптек при детских поликлиниках. Например, центральной аптекой № 310 г. Клина при детской поликлинике № 1 организован филиал аптеки; при детских консультациях г. Нарофоминска в г. Апрелевке открыты аптечные киоски с отделом готовых лекарственных средств и т. д. Целесообразно подобные филиалы аптек организовать при всех детских лечебно-профилактических учреждениях.

Аптеки области применяют такие прогрессивные формы лекарственного обслуживания детей, как доставка лекарств на дом и прием заказов на детские лекарства по телефону (аптеки г. Подольска, центральная аптека № 172 г. Электросталь, аптеки Орехово-Зуевской МРК и др.). В детской поликлинике № 2 г. Клина организован безрецептурный метод обслуживания. Сроки изготовления лекарств в аптеках по рецептам для детей сокращены.

Много внимания уделяют рецептары-контролеры проверке правильности выписывания детских рецептов, так как врачами довольно часто допускаются ошибки (завышение доз, неправильные сокращения названий медикаментов, неразборчивые прописи, часто не указывается возраст ребенка и дата выписывания рецепта).

Особое внимание уделяют аптеки изготовлению и проверке качества изготовленных детских лекарств. Так, в аптеке № 212 г. Нарофоминска детские лекарства готовятся специальным ассистентом. Преимущественными методами внутри-аптечного контроля во многих аптеках является химический, органолептический, которые могут гарантировать качество изготовленных лекарств. Однако в некоторых аптеках качество детских лекарств проверяется на общих основаниях, что нельзя считать удовлетворительным.

К сожалению, упаковка детских лекарств в аптеках ничем не отличается от упаковки лекарств для взрослых. Специальных этикеток для оформления детских лекарств нет, поэтому на обычных этикетках указывается, что лекарство предназначено ребенку. В некоторых аптеках на упаковку дополнительно наклеивается цветная полоска для отличия детского лекарства от лекарств для взрослых.

Волнует работников аптек и вопрос об улучшении вкуса детских лекарств, так как пока аптеки не имеют никаких корректирующих веществ (кроме сахарного сиропа).

Серьезным тормозом улучшения лекарственного обслуживания детей является то, что медицинская промышленность очень мало выпускает готовых лекарственных форм в дозировках, применяемых в детской практике. Поэтому многие лекарственные средства, отпускаемые для взрослых в виде готовых форм, для детей готовятся в аптеках индивидуально. Процент готовых лекарственных форм, применяемых для детей в аптеках Московской области составляет в среднем 15—25%, но и этого аптечные работники добиваются путем тщательного изучения детской рецептуры, выявления часто встречающихся прописей и производства внутриаптечных заготовок.

Аптеками Московской области проводится большая санитарно-просветительная работа среди родителей больных детей.

Большим недостатком в проведении санитарно-просветительной работы является отсутствие красочной санитарно-просветительной литературы о приеме детских лекарств и их хранении.

Стремясь улучшить организацию лекарственного обслуживания детей аптеки Московской области много внимания уделяют связи с детскими лечебно-профилактическими учреждениями. Работники аптек посещают конференции врачей, на которых рассказывают о правилах выписывания рецептов для детей, о имеющихся и временно отсутствующих лекарственных средствах, согласуют с врачами внутриаптечные заготовки. Так, аптека № 275 г. Волоколамска направляет в детские лечебно-профилактические учреждения списки имеющихся в наличии медикаментов, такие же списки через киоски, находящиеся при детских консультациях, направляют аптеки № 212 г. Нарофоминска и № 115 г. Зарайска.

Большинство аптек Московской области занимаются бесплатным лекарственным обеспечением детей первого года жизни.

Подводя итог всему изложенному можно сказать, что для улучшения организации лекарственного обеспечения детей необходимо:

1. Шире практиковать заказы детских лекарств по телефону и доставку их на дом, для чего следует обеспечить аптеку транспортом.

2. Организовать при детских поликлиниках филиалы аптек с ассортиментом товаров, применяемых для лечения детей и ухода за ними.

3. Бесплатное лекарственное обеспечение детей до 1 года осуществлять через аптеки и филиалы аптек при детских поликлиниках.

4. Усилить связь с детскими лечебно-профилактическими учреждениями и организовать для врачей стенды лекарств, применяемых в детской практике, составлять картотеки на медикаменты с краткими аннотациями.

5. Разработать в централизованном порядке специальные цветные этикетки и бланки детских рецептов. На обратной стороне рецепта печатать санитарно-просветительные лозунги.

6. Производить в промышленных условиях таблетированные медикаменты в мелких дозах, соответствующих возрасту ребенка. Увеличить ассортимент медикаментов со скрытыми вкусовыми качествами в виде драже, пастилок, карамели и т. д.

7. Выпускать больше красочной санитарно-просветительной литературы о приеме детских лекарств и их хранении.

ЯДОВИТЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ФАРМАКОПЕЯХ НЕКОТОРЫХ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН

Р. М. Назаров

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

С целью изучения опыта зарубежных фармакопей в отношении требований, предъявляемых к ядовитым веществам в настоящем сообщении освещаются вопросы, касающиеся разделения лекарственных средств на группы по фармакологическому принципу по способу их хранения и по дозировкам. Были проанализированы действующие фармакопеи Англии, Венгрии, ГДР, США, Чехословакии и Японии.

Как известно, государственные фармакопеи СССР IX выделяет две группы лекарственных средств, для которых определены специальные правила хранения, приготовления, этикетирования и отпуска — список А (Venepa) и список Б (Негоіса). В зарубежных фармакопеях эти лекарства сгруппированы по-другому. Так, в Венгерской фармакопее издание 1954 г. лекарственные средства подразделяются на сильнодействующие, снотворные, ядовитые и наркотические. Причем,

для каждой из этих групп определено хранение в закрытом на ключ шкафу и указан знак отличия для веществ каждой группы. Каждая группа обозначается специальным значком. Среди ядовитых медикаментов имеется ряд лекарств, для которых, специально, оговорено, что они готовятся только по рецепту врача (растворы атропина сульфат, физостигмин салицилат, пилокарпин гидрохлорид).

В Чешской Фармакопее издания 1954 г. и в дополнении к ней 1959 г. особо выделены две группы лекарственных средств:

1. Лекарства, обладающие очень сильным действием (Venepum) обозначаются специальным значком. Они должны сохраняться в закрытом шкафу.

2. Лекарства, обладающие сильным действием (Seragan-dum) также обозначаются специальным значком. Они сохраняются отдельно от остальных. В состав этой же группы лекарственных средств входят наркотические вещества, которые отмечаются знаком — § или (§). Обращается внимание на регламентацию работы с ними опийным законом. В то же время из этой группы выделяются ряд сильнодействующих веществ (пахучие и красящие), которые необходимо хранить отдельно от других.

В Фармакопее обращается внимание на хранение указанных групп лекарственных веществ в склянках с притертой пробкой.

В фармакопее Германской Демократической Республики издания 1959 г. лекарственные средства поделены на два списка — В и С. Список В включает ядовитые вещества. Обозначаются они белыми буквами на черном фоне. Хранение требуется производить «Очень осторожно» под замком.

В список С отнесены сильнодействующие и наркотические вещества. Обозначаются красными буквами на белом фоне. Хранение «Осторожно», отдельно от других веществ.

В 1964 г. вышло в свет новое издание фармакопее ГДР. Разделение лекарственных средств в ней на отдельные списки не производится. Однако непосредственно в статьях сохранились указания о хранении их по типу Фармакопее 1959 г.

Если в фармакопеех Венгрии, Чехословакии и ГДР включены требования, предъявляемые к хранению лекарственных средств, показана возможность выделения их от других с помощью знаков, то в фармакопеех США, Англии и Японии это совсем не отражено. В разделе «Хранение» обращается внимание только на создание необходимых условий с учетом физико-химических свойств лекарственных веществ. Что ка-

сается правил хранения ядовитых веществ, то они приведены в законодательствах указанных стран по фармацевтической части, цитируются в отдельных работах, статьях, описаны в учебных пособиях.

При использовании ядовитых лекарственных средств в лечебной практике большое значение приобретает вопрос о их дозировании. В связи с высокой токсичностью, оно должно производиться особенно осторожно. Не случайно фармакопеи помещают высшие и терапевтические дозы ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств.

Дозы приводятся непосредственно в статьях и отдельных таблицах. Это, безусловно, создает удобство в работе с фармакопеями. В отличие от других фармакопей, в фармакопее США нет таблиц высших доз.

Все высшие и терапевтические дозы в фармакопеях рассчитаны на взрослых. При отпуске лекарств детям приводятся специальные таблицы пересчета. Так, для того чтобы рассчитать дозы для детей от 1 месяца до 19 лет, Венгерская фармакопея включает специальные числа, которые необходимо умножить на дозу, предназначенную для взрослого человека. Для вычисления дозы пожилым людям от 65 до 90 лет также указываются соответствующие множители (табл. 1).

Таблица 1

Возраст	Множитель	Возраст	Множитель
1—2 месяца	0,05	11—13 лет	0,5
3—8 "	0,07	14—16 лет	0,65
1—2 года	0,1	17—19 лет	0,75
5—7 лет	0,2	65—79 лет	0,8
8—10 лет	0,3	80—90 лет	0,7

В Чешской фармакопее для детей и юношества до 20 лет рекомендуется проводить расчет доз по формуле

$$\frac{D \cdot S}{20}$$

где D — высшая доза для взрослого; S — количество лет.

Для упрощения этой операции имеется таблица множителей для вычисления доз (табл. 2).

Таблица 2

X лет	$\frac{x}{20}$	X лет	$\frac{x}{20}$	X лет	$\frac{x}{20}$	X лет	$\frac{x}{20}$
1	0,05	6	0,3	11	0,55	16	0,8
2	0,1	7	0,35	12	0,6	17	0,85
3	0,15	8	0,4	13	0,65	18	0,9
4	0,2	9	0,45	14	0,7	19	0,95
5	0,25	10	0,5	15	0,75		

В других рассмотренных нами фармакопеях мы не обнаружили необходимых указаний о дозировании лекарств детям. Однако они встречаются в отдельных фармацевтических и медицинских изданиях указанных стран.

Так, например, в работе Harold N. Wright приводятся 4 правила для расчета детских доз, которые применяются в США. Все они также основаны на различии возраста или веса ребенка.

Однако следует отметить, что ни один из принципов расчета доз не может решить вопрос о дозировании лекарств для детей. Недостаток расчета заключается в необоснованных допущениях касающихся особенностей физиологии и патологии детского возраста. Такой принцип расчета детских доз не может быть признан рациональным.

Большая заслуга фармации СССР состоит в том, что в ее фармакопее IX изд. впервые приведена таблица высших разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств для детей.

Дозы, особенно высшие, представлены во всех фармакопеях, но о медицинском применении сказано лишь в фармакопеях США, Англии и Японии. Публикация кратких сведений о медицинском применении препаратов и лекарственных средств, с нашей точки зрения, не целесообразна, так как фармакопея не справочник для врачей и фармацевтов, а сборник стандартов для проверки качества продукции.

В настоящее время существует международное сотрудничество, контролирующее применение ядовитых лекарственных веществ. Создаются специальные центры, где изучаются возможности применения ядовитых веществ в медицинской практике, лечения отравлений, вопросы, связанные с организацией приготовления, хранения и отпуска их.

САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ И ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВНУТРЕННЕЙ ОТДЕЛКИ АПТЕЧНЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

П. В. Лопатин

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Выполненная работа имела целью провести санитарно-гигиенический и технико-экономический анализ новых строительных материалов и дать рекомендации по их использованию в аптеках.

В последнее время разработаны и освоены промышленностью следующие лако-красочные материалы: силикатные краски применяемые вместо клеевых, а в некоторых случаях и масляных; поливинилацетатные и стиролбутадиеновые вместо масляных, а также алкидностирольные краски, место масляных и керамической плитки. Разрабатываются краски на хлорированном каучуке, уже в настоящее время широко применяемые за рубежом для окраски стен и бетонных полов. Начат выпуск кумаронокаучуковых красок.

Понятно, что выбор того или иного материала определяется не только его экономическими или техническими показателями, но и требованиями, обусловленными назначением тех или иных аптечных помещений. В табл. 1 указаны требования, которые, по нашему мнению, следует предъявить к отделке помещений аптек.

Анализируя данные таблицы 1, технико-экономические характеристики отделочных материалов, можно установить целесообразность и экономическую эффективность применения того или иного лакокрасочного материала для отделки стен и потолков конкретных помещений аптеки.

Эмульсионные краски, рекомендуемые взамен масляных на олифе «Оксоль» и глифталовой олифе, обладают, по сравнению с последними, несколько более высокими показателями. Поверхность, окрашенная ими, имеет красивый вид, может периодически промываться водой.

Применение этих красок обеспечит разовую экономию в сумме 9—19 руб. на 100 м² покрытия.

Алкидностирольные и алкиднопиреновые краски по всем показателям значительно превосходят масляные. Применение этих красок целесообразно для отделки стен и потолков моечной, стерилизационной, кокторий, ассистентской и всех других

помещений аптек, где требуется обеспечить особо высокое качество отделки.

При использовании алкидноэпоксидных эмалей вместо керамической плитки разовая экономия составляет 275—345 руб. на 100 м² покрытия.

Для отделки стен и потолков производственных помещений аптеки и в первую очередь блоков для асептического изготовления лекарств, где необходима особая чистота воздуха, следует рекомендовать пылеотталкивающие краски.

В ряде случаев для отделки кабинета управляющего, комнаты дежурного, бухгалтерии и т. д. можно рекомендовать наиболее дешевые силикатные краски.

Использование силикатных красок вместо клеевых, рекомендуемых в ряде типовых проектов для внутренней отделки стен и потолка некоторых аптечных помещений, позволяет значительно улучшить санитарно-гигиенические характеристики, в 3—4 раза увеличить межремонтный срок эксплуатации этих помещений и обеспечить среднегодовую экономию в сумме 2—11 руб. на 100 м².

Наряду с отделкой стен и потолков, важное значение для обеспечения санитарного режима в аптеках имеют полы, традиционных материалов.

Для помещений блока для изготовления лекарств в асептических условиях наиболее целесообразно устройство бесшовных мастичных полов, не имеющих швов и стыков.

В помещениях с повышенной влажностью — моечной, котельной и т. д. можно рекомендовать бесшовные полимерцементные или мастичные полы. Для полов во всех других помещениях аптек можно использовать полимерные плитки и линолеумы, мастичные наливные покрытия, релин, а также традиционные материалы.

В условиях аптеки важное значение имеют вопросы технической эстетики.

С помощью правильного подбора цветовой гаммы окраска как самого помещения, так и находящегося в нем оборудования можно снизить утомляемость зрения фармацевтов и устранить вредные физиологические и психологические последствия этого явления.

Как показал опыт, окраска стен в светло-зеленые или светло-голубые тона, успокаивающе действуют на психику, способствует сосредоточенному мышлению.

Считается полезным создавать цветовой контраст между окраской помещения, оборудования и цветом обрабатываемых материалов.

Оборудование, используемое в аптеке, необходимо окрашивать в соответствии с недавно разработанной ВНИИМИиО нормалью ОН 125-62.

Внедрение в практику строительства аптек новых материалов для внутренней отделки помещений и применение принципов промышленной эстетики будет способствовать не только улучшению санитарно-гигиенического режима, получению экономического эффекта, но и значительному повышению производительности труда персонала аптек.

Санитарно-технические требования к внутренней отделке помещений аптек

Наименование помещения	Требования к покрытиям стен	Требованиям к полам
1	2	3
Производственные помещения с комфортным микроклиматом: ассистентская, комната для внутриаптечной фармакологии, аналитический кабинет	Легкая очистка от загрязнений и возможность визуального контроля чистоты (глянцевая непористая поверхность); допустимость периодического мытья с использованием теплых моющих растворов	Возможность ежедневной двухкратной влажной уборки
Комната для изготовления лекарств в асептических условиях (или асептическая) и тамбур асептического блока Производственные помещения с повышенной влажностью воздуха: стерилизационная асептического блока ка кокторий мочная Санузел, душ	Возможность ежедневной легкой очистки от загрязнения и частого мытья с использованием дезинфицирующих растворов (глянцевая непористая поверхность). Отсутствие склонности к задерживанию пыли Возможность частого мытья с использованием дезинфицирующих растворов, влагостойкость. Отсутствие пористости поверхности, легкость очистки от загрязнений То же То же	Водостойкость, водонепроницаемость. Возможность периодической уборки с использованием дез. растворов То же, стойкость к ударным нагрузкам Водостойкость, водонепроницаемость. Особых требований нет

Продолжение

1	2	3
Материальные комнаты. Раскладочная и помещения в подвале Зал обслуживания населения (ожидания для посетителей) с помещениями для отгрузки товаров аптечного ассортимента и приема заказов на лекарства Административные, бытовые и вспомогательные помещения: комната дежуранта комната первой помощи кабинет управляющего комната бухгалтерии комната для персонала гардероб (раздевальная)	Возможность периодического мытья, влагостойкость. Отсутствие склонности к плесневению Легкость очистки от загрязнений. Влагостойкость, допустимость частого мытья Особых требований нет	Допустимость увлажнения с целью снижения температуры воздуха в помещении, стойкость к ударным нагрузкам Водоустойчивость, повышенная устойчивость к истиранию Особых требований нет

К ВОПРОСУ О БЕСПЛАТНОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Н. П. Черномашенцева, Т. И. Тольцман

Из кафедры экономики и организации фармацевтического дела
(зав. — доцент Т. И. Тольцман)

Важнейшей частью профилактического направления нашего здравоохранения является забота о детях, об их здоровье.

Одной из мер, улучшающих лекарственную помощь детям, является бесплатное медикаментозное лечение в амбулаторных условиях детей, больных ревматизмом, туберкулезом, дизентерией и т. д.

С января 1964 г. по бюджету Министерства здравоохранения Российской Федерации были выделены специальные ассигнования на бесплатное медикаментозное лечение в амбулаторных условиях детей первого года жизни, страдающих заболеваниями верхних дыхательных путей, пневмонией, желудочно-кишечными заболеваниями. В зависимости от местных условий бесплатное обеспечение медикаментами рекомендовано осуществлять через аптеки с пометкой на рецепте «бесплатно», а также путем выдачи необходимых медикаментов лечебными учреждениями. Предусматривалось, что медикаменты должны доставляться больным детям медицинским персоналом на дом.

Анализ работы восьми детских поликлиник гор. Москвы показал, что средства, ассигнованные этим поликлиникам на бесплатное медикаментозное лечение детей на 1966 г., использованы только в среднем на 58,1%. Во многих поликлиниках лекарства выделяются бесплатно только при приеме детей в самой поликлинике, а при посещении больного ребенка на дому, выписанное врачом лекарство, родители приобретают в аптеке за деньги.

Ассортимент лекарств, выписываемых поликлиниками из аптек для бесплатного отпуска детям, ограничен. Это объясняется тем, что старшие медицинские сестры, а иногда и врачи недостаточно знакомы с ассортиментом лекарств, который мог бы быть использован в детской практике, а также тем, что в поликлинике, как правило, нет условий для хранения лекарств.

Надо сказать, что антибиотики выписываются врачами не часто и только тяжело больным детям с высокой температурой. В основном детям до года, согласно 500 просмотренных нами историям развития ребенка, выписывают:

раствор амидопирин 1%, 0,5%,
раствор соляной кислоты 1% с пепсином,
свечи с синтомицином,
раствор эфедрин 2% с адреналином,
раствор эфедрин 2% с пенициллином,
пасту цинковую с нафто-нафтоланом,
микстуру от кашля с корнем Алтея,
раствор протаргола 2%,
суспензию тетрациклиновую,
раствор глюкозы 5% — 100,0 с аскорбиновой кислотой,
укропную воду,
раствор уротропина 2% — 100,0 пирамидон 1,0.
сульфадимезин по 0,25; 0,15,
раствор бромистого натрия $\frac{1}{4}$ % — 100,0; $\frac{1}{2}$ % — 100,0%,
раствор хлористого кальция 5% — 100,0.

Указанные лекарства требуют, как правило, индивидуального изготовления в аптеках и особых условий хранения, поэтому поликлиники их из аптек не выписывают. Для бесплатного лекарственного обеспечения детей поликлиники выписывают только готовые лекарственные средства (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, сульфадимезин по 0,5, амидопирин по 0,3).

Не все поликлиники имеют холодильники или имеют их в недостаточном количестве и используют, главным образом, для хранения сывороток и вакцин. Поэтому антибиотики часто хранятся прямо в шкафах, что не может не отразиться на их свойствах. Таким образом, принцип полного бесплатного лекарственного обеспечения детей первого года жизни не выполняется. Одной из задач бесплатного лекарственного обеспечения, проводимого через поликлиники, является срочное оказание лекарственной помощи больному ребенку на дому.

Из восьми изученных нами поликлиник в пяти этого не делается. С выписанным на дому рецептом родители должны обращаться или в аптеку (покупать лекарство), или, в лучшем случае, идти в поликлинику и там бесплатно получать лекарство от старшей медицинской сестры.

Необходимо отметить, что единых форм учета бесплатного отпуска лекарства для детей нет.

Исходя из вышеизложенного, мы хотели бы предложить следующее:

1. В целях правильного использования ассигнованных средств на бесплатное медикаментозное амбулаторное лечение детей первого года жизни целесообразно:

а) обязать врачей поликлиники при вызове на дом к больному ребенку иметь при себе антибиотики и витамины для оказания срочной лекарственной помощи;

б) отпускать бесплатно через ближайшие к поликлинике аптеки все остальные медикаменты для детей.

2. Для того, чтобы ускорить лекарственную помощь детям, аптекоуправлению следует открыть в каждой детской поликлинике филиалы аптек.

3. Разработать стандартную форму рецептурного бланка для бесплатного отпуска лекарств через аптеку.

4. Считать целесообразным возбудить ходатайство о предоставлении оказания бесплатной лекарственной помощи в пределах ассигнованных средств детям старше 1 года.

Раздел II.

Технология лекарств

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ И ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Т. С. Кондратьева, Ю. А. Благовидова

Из кафедры аптечной технологии (зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Реальные предпосылки для преобразования технологии лекарств и галеновых препаратов из чисто практической области в научную дисциплину были созданы в нашей стране только после Великой Октябрьской социалистической революции, когда была создана отечественная фармацевтическая промышленность и преобразована система высшего фармацевтического образования.

В 1920 г. был создан Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (ВНИХФИ) им. С. Орджоникидзе со специальной лабораторией технологии лекарственных форм; в 1930 г. в Ленинграде был создан Научно-практический фармацевтический институт, впоследствии переименованный в Научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (Лен. НИХФИ); в 1932 году был создан Тбилисский ХНИХФИ.

Научные исследования в области совершенствования всех видов аптечной работы были сконцентрированы в Центральном научно-исследовательском аптечном институте, который возник в 30-х годах в виде небольшой аптечной опытной станции.

В первые годы становления технологии лекарств и галеновых препаратов проводились отдельные работы по совершенствованию галеновых препаратов, получению концентрированных и сухих настоев, изучению отечественных эмульгаторов и основ для мазей и суппозиториев, совершенствованию некоторых лекарственных форм, а также велись работы по совершенствованию отечественной фармакопеи.

В годы Великой Отечественной войны основными направлениями являлись: исследования возможности получения ле-

карственных препаратов и снижение их стоимости; замена импортных продуктов отечественными; создание новых высокоэффективных препаратов.

В дальнейшем значительный удельный вес стали занимать исследования по совершенствованию и созданию новых лекарственных форм, по применению высокомолекулярных соединений в производстве лекарственных форм и галеновых препаратов; получению лекарственных препаратов из растительного сырья и изучение процесса экстракции; по совершенствованию существующих и разработке новых методов изготовления лекарств в аптеках и на галено-фармацевтических предприятиях; по расширению номенклатуры готовых лекарственных форм, изучение рецептуры аптек и несовместимых лекарственных сочетаний; по механизации производственных процессов в аптеках и галено-фармацевтических предприятиях.

К настоящему времени значительные теоретические исследования проведены в области таблетирования лекарственных веществ. Показана зависимость прочности и распадаемости таблеток от величины и длительности давления.

Применение ВМС в области таблетирования дало возможность в ряде случаев исключать влажную грануляцию; некоторые из ВМС оказались перспективными в качестве оболочек для таблеток, барьерных слоев, разделяющих лекарственные вещества в таблетках двойного и пролонгированного действия, а также для получения энтеросолюбильных оболочек.

Результатом научных исследований в области инъекционных лекарственных форм явилось внедрение в практику новых способов мойки, наполнения и запайки ампул, эффективных фильтровальных установок, стерилизация препаратов и растворов в ампулах. Созданы оригинальные аппараты для получения апирогенной воды как в условиях аптек, так и на крупных предприятиях. Для ряда препаратов решены вопросы технологии и стабилизации растворов.

Совершенствование технологии мазей развивалось, в основном, по линии поисков новых основ и эмульгаторов, изучения стабильности мазей, созданию новых мазевых основ.

Примерно в таком же плане, что и по мазям развивались научные исследования по суппозиториям. Вместо единственной основы (масло какао) предложен ряд отечественных основ: фракции природных жиров и масел, конечные фракции продуктов гидрогенизации арахисового и хлопкового масел и т. д.

Многие исследования были посвящены поискам отечественных эмульгаторов для стабилизации различных видов фармацевтических эмульсий. Для этой цели изучены некото-

рые отечественные камеди, декстрин, крахмал, растительные лецитины, сорбитанолеат и т. д.

Внимание многих исследователей привлекала проблема получения стойких суспензий. В настоящее время разработаны методы получения стабильных суспензий некоторых антибиотиков, сульфаниламидных препаратов и т. д.

Разработан метод получения пилюль путем наращивания на сахарные ядра (крупинки) массы, содержащей лекарственные и вспомогательные вещества.

Много исследований было проведено по установлению оптимальных условий приготовления настоев и отваров, усовершенствованию технологии растворов, микстур, глазных капель.

Общим направлением повышения качества жидких лекарств является изучением возможности замены их сухими концентратами (таблетки-навески, гранулы, брикеты), которые при надобности могут растворяться в воде или в других растворителях.

Большое внимание уделялось глазным лекарственным формам. Научные исследования по их совершенствованию проводились в области стабилизации, стерилизации, консервирования и пролонгирования действия и т. д.

В области механизации производственных процессов в аптеках и галено-фармацевтических предприятиях заслуживают внимания новые модели приборов и аппаратов, используемых для дозирования жидкостей, порошков, мазей; многочисленные фильтровальные установки, работающие по принципу создания вакуума или самотека, машинки и прессы для приготовления суппозиториев.

Непрерывно совершенствуется аптечное оборудование, в том числе бюреточные установки, инфундирные аппараты, автоклавы с автоматическим регулированием давления и другие приборы и аппараты.

Основные исследования в области галеновых препаратов были посвящены теории и практике экстракционного процесса. Изучались все известные виды экстракции (мацерация, перколяция, реперколяция, циркуляция, перфорация и др.). Детально рассматривалось влияние отдельных факторов на кинетику экстракционного процесса. Испытывались новые технологические приемы экстракции. Изучалось влияние ПАВ на кинетику экстракции, соответственно разрабатывались новые виды экстракционной аппаратуры (коммуницированные перфорационные установки, батареи для быстротекущей реперколяции, аппараты для непрерывной экстракции.

Проведенные исследования дали возможность разработать и внедрить в промышленность более совершенные методы производства многих галеновых препаратов.

Были созданы новые группы суммарных препаратов: новогаленовые препараты, полифракционные экстракты, препараты биогенных стимуляторов, фитонцидов, галеновые препараты витаминов, препараты из свежих растений.

Исследования проводились также и по другим группам галеновых препаратов, не являющихся извлечениями. На их основе совершенствовалась технология сиропов, ароматных вод и других препаратов.

Много нового внесено также в технологию препаратов, вырабатываемых из сырья животного происхождения (суммарные препараты гормонов, ферментов и др.).

Исследования, проведенные в области технологии лекарств и галеновых препаратов дали возможность коренным образом изменить технологический облик аптеки, а предприятия по производству готовых лекарств и галеновых препаратов поднять до уровня крупных промышленных предприятий.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПУТЕЙ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

А. Л. Деднева, Ф. И. Новиков

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Интенсификация любого технологического процесса является необходимым условием повышения выхода готового продукта.

Стремление интенсифицировать процесс экстракции растительного сырья привело к использованию новых методов экстракции и новых экстрагентов. Интенсификация процесса развивалась в основном по двум направлениям: по пути повышения выхода экстрагируемых веществ и по пути увеличения скорости процесса. Часто оба направления сопутствовали друг другу.

Оба направления интенсификации были использованы в наших исследованиях, проведенных на кафедре заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов в 1960—1966 гг.

Исследование непрерывного противоточного экстрагирования травы термопсиса

В опытах использовалась трава термопсиса крупного (с размером частиц до 3 см) и мелкого (с размером частиц до 1 см) измельчения. В качестве экстрагента служил подкисленный этиловый спирт 25% и подкисленная вода.

Экспериментальные данные опытов, моделирующих непрерывный противоточный процесс экстракции алколоидов из травы термопсиса, были обработаны по методу наименьших квадратов. В результате были составлены уравнения экстракции для различных условий процесса (табл. 1).

Таблица 1

Уравнения экстракции травы термопсиса для различных условий процесса

№ опыта	Измельча- ние сырья	Экстрагент	t	m	Уравнение процесса
1	крупное	спирт	20	3,5	$\lg \frac{x_n}{x} = 0,187 \tau + 0,126$
2	крупное	спирт	20	13,9	$\lg \frac{x_n}{x} = 0,170 \tau + 0,304$
3	мелкое	спирт	20	3,5	$\lg \frac{x_n}{x} = 0,169 \tau + 0,140$
4	мелкое	спирт	20	13,9	$\lg \frac{x_n}{x} = 0,096 \tau + 0,346$
					$\lg \frac{x_n}{x} = 0,270 \tau + 0,350$
5	крупное	вода	70	4,2	$\lg \frac{x_n}{x} = 0,089 \tau + 0,818$
					$\lg \frac{x_n}{x} = 0,312 \tau + 0,284$
6	крупное	вода	70	6,9	$\lg \frac{x_n}{x} = 0,347 \tau + 0,333$
7	крупное	вода	70	10,4	$\lg \frac{x_n}{x} = 0,319 \tau + 0,660$

Как видно из таблицы 1, значения логарифмов отношений начальной концентрации алколоидов в сырье (x_n) к текущей концентрации (x) изменяются в зависимости от условий экст-

рации: m — отношений сырья и экстрагента, t — температуры экстракции, τ — времени экстракции, измельчения сырья и характера экстрагента. Указанные переменные находятся в сложной зависимости друг с другом. Однако можно заметить, что константа массопередачи при τ увеличивается с увеличением температуры процесса и практически не изменяется с увеличением m . Действительно, уравнения опытов 5, 6 и 7 имеют значения константы одного порядка.

Сравнивая между собой первые и вторые уравнения экстракции мелкоизмельченного сырья подкисленным спиртом (опыты 3 и 4), нетрудно заметить, что в уравнении, отвечающем первому периоду быстрой экстракции, константа значительно больше, чем константа в уравнении, описывающем второй, медленный период экстракции.

Выведенные уравнения позволяют произвести расчет времени экстракции для заданной степени истощения сырья, определяемого величиной $\lg \frac{x_{II}}{x}$. Расчет времени (табл. 2) для различных условий экстракции показал, что с помощью подкисленной воды при 70° крупноизмельченное сырье можно экстрагировать на 95% за 2 часа.

Т а б л и ц а 2

Время экстракции травы термопсиса различными экстрагентами при разных скоростях их подачи и разной температуре

№ опыта	Экстрагент	t	Степень истощения сырья, %	m	Время экстракции (час.)
1	спирт	20	96	3,5	7
5	вода	70	96	4,2	3,5
2	спирт	20	95	13,9	5,7
7	вода	70	95	10,4	1,9

Из данных таблицы 2 видно, что влияние температурных условий более существенно, чем влияние соотношения экстрагент-сырье. Учитывая это, мы остановили свой выбор на подкисленной воде.

Исследование экстракции корневища скополии путем прессования смоченного и набухшего сырья

В настоящем сообщении мы остановимся на изучении влияния величины давления при прессовании смоченного и набухшего сырья на выход действующих веществ.

В опытах по изучению влияния величины давления при прессовании сырья смачивалось полуторным количеством экстрагента и после 8-часового настаивания подвергалось прессованию.

Обработка экспериментальных данных позволила выразить зависимость выхода алкалоидов из корневища скополии от величины давления уравнением прямой:

$$x = 0,001022P + 0,3254,$$

где x — концентрация алкалоидов в соке прессования, %,
 P — величина приложенного давления, атм.

Свободный член уравнения (0,3254) показывает концентрацию алкалоидов в соке, отделенном от растительного сырья без приложения давления (самотеком). Коэффициент при « P » показывает прирост концентрации алкалоидов на единицу давления.

Как видно из приведенного уравнения, существенное влияние на выход алкалоидов может оказать только достаточно высокое давление. Однако результаты эксперимента по количеству извлеченного сока и содержанию в нем алкалоидов говорят в пользу средних давлений, порядка 50 атмосфер (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика соков, полученных под различным давлением

Величина давления (атм)	Выход сока (мл)	Содержание алкалоидов			
		концентрация (%)	извлечено (г)	суммарный выход (%)	прирост выхода (%)
0	479,5	0,332	1,590	21,4	—
50	509,5	0,369	1,881	46,7	25,3
100	72,5	0,433	0,315	51,0	4,3
150	35,8	0,464	0,166	53,2	2,2
200	20,1	0,540	0,109	54,7	1,5

Как видно из приведенных данных наибольшее количество сока получалось при давлении 50 атмосфер, и наибольший прирост выхода алкалоидов приходится на эту же величину приложенного давления. Концентрация алкалоидов в соке, полученном при наибольшем давлении, в 1,6 раза больше, чем в соке-самотеке. Отсюда ясно, что применение повышенного давления (прессования) способствует увеличению выхода действующих веществ и интенсифицирует процесс экстракции растительного сырья.

Вывод

Процесс экстракции лекарственного растительного сырья можно интенсифицировать путем использования непрерывного противоточного процесса при правильном подборе экстрагента, соотношений экстрагент-сырье и температурных условий, а также применением прессования при повышенном давлении.

К ВОПРОСУ ОБ ЭКСТРАКЦИИ АЛКАЛОИДОВ ИЗ ТРАВМЫ ТЕРМОПСИСА

А. Л. Деднева

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Процесс экстрагирования растительных материалов широко применяется в различных отраслях народного хозяйства.

Извлечение является первой и очень важной стадией обработки растительного материала. Интенсификация процесса экстрагирования имеет большой технологический интерес.

Теория процесса экстрагирования позволяет наметить пути интенсификации экстракционного процесса.

В последние годы все чаще стали появляться работы по применению подкисленных экстрагентов для алкалоидоносного сырья в целях промышленного использования.

В нашей попытке увеличить экстракционную способность растворителя, чтобы в дальнейшем перейти на непрерывно-противоточный способ получения извлечений из травы термопсиса, мы применили растворители, подкисленные соляной и уксусной кислотами.

Предварительными опытами, связанными с выбором оптимального растворителя для травы термопсиса, было установлено, что подкисление экстрагента способствует увеличению выхода алкалоидов. При этом в кислые извлечения попадает меньше балластных веществ, и сухие экстракты, полученные из них путем выпаривания под вакуумом, сохраняли свою сыпучесть гораздо дольше по сравнению с экстрактами, полученными на основе извлечений без подкисления экстрагента. Как велико влияние подкисления на выход алкалоидов при экстракции растительного сырья? Статистическая обработка полученных экспериментальных данных позволила получить коэффициент корреляции, согласно формулы,

$$r = \frac{\frac{\sum xy}{n} - \bar{x}\bar{y}}{\sigma_x \sigma_y} \cdot 100$$

x — КОНЦЕНТРАЦИЯ КИСЛОТЫ
 y — ВЫХОД АЛКАЛОИДОВ.
 $\sigma_x \sigma_y$ — СРЕДНИЕ КВАДРАТИЧНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ.
 n — ЧИСЛО ИЗМЕРЕНИЙ (ОПЫТОВ)

в пределах 0,73—0,89. Коэффициент близок к 1, что говорит о значительном влиянии фактора подкисления на выход алкалоидов из травы термопсиса.

Для выявления экстракционных свойств подкисленных растворителей мы изучали кинетику процесса экстрагирования, используя метод многократной мацерации сырья в перколяторах при автоматической подаче экстрагента.

Для каждого опыта бралось 25 г измельченного сырья. Каждый опыт проводился в тройной повторности. Варьировалась концентрация водных растворов уксусной и соляной кислот при контроле рН (на потенциометре ЛП-5) извлекателя и извлечения. Было также проверено влияние добавок изобутилового спирта в подкисленную уксусной кислотой воду. О результатах эффективности экстрагента судили по величине выхода алкалоидов в извлечение. Графическое изображение процесса в координатах: номер слива — выход алкалоидов, позволяло судить о скорости истощения сырья тем или иным экстрагентом.

На рис. 1 изображена кинетика выхода алкалоидов из травы термопсиса при экстракции водой и растворами уксусной кислоты. Видно, что скорость процесса возрастает с увеличением концентрации кислоты от 0,2 до 1%, при этом выход, по результатам пяти сливов, увеличивается от 84% (при воде) до 96,5% (при 1% растворе уксусной кислоты).

Увеличение концентрации уксусной кислоты в растворе до 10% к увеличению выхода не приводит, лишь незначительно увеличивая скорость процесса.

Несколько по-другому ведут себя растворы соляной кислоты, применяемые в качестве экстрагента для травы термопсиса. Кинетика выхода алкалоидов при использовании этих растворов с различными значениями рН изображена на рис. 2.

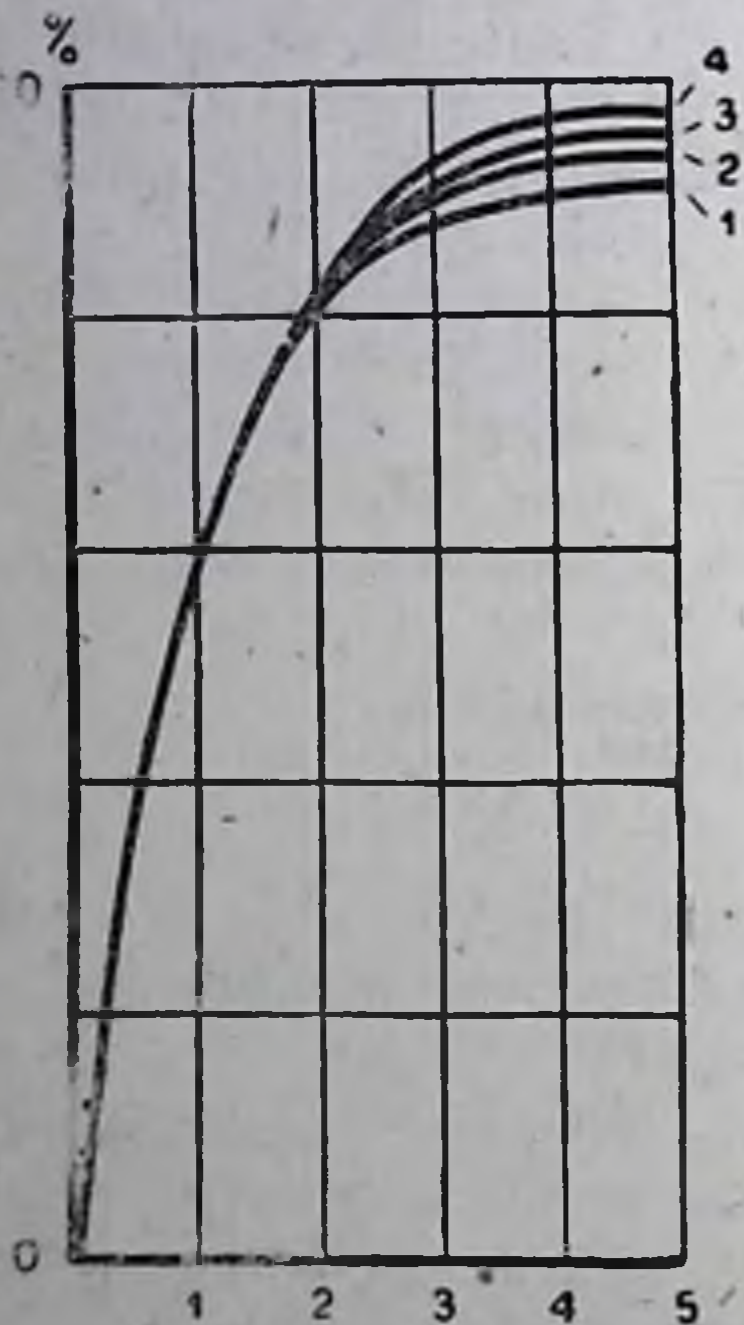


Рис. 1.

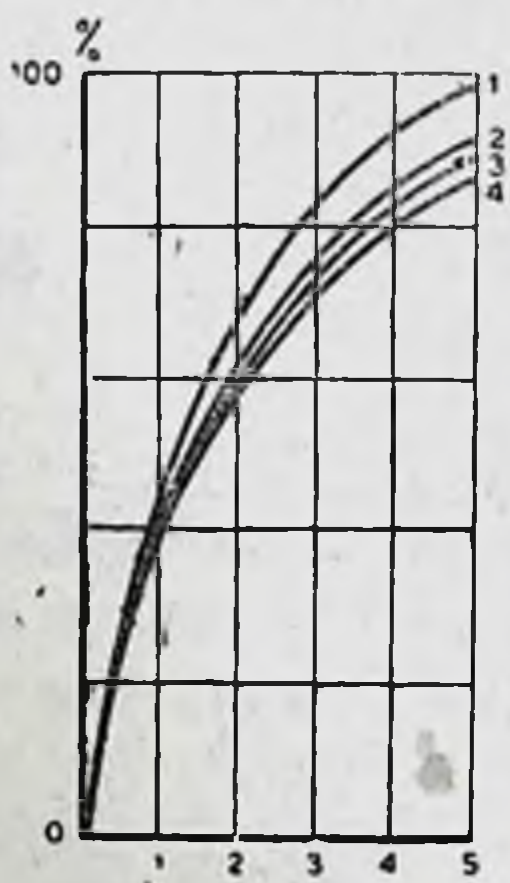


Рис. 2.

Как видно из сравнения рис. 2 и 1, скорость процесса экстракции растворами соляной кислоты значительно меньше, хотя в лучшем случае (при применении 0,5% раствора соляной кислоты с рН около 1) выход по сумме пяти сливов достигает 98%. Слабые растворы соляной кислоты не обеспечивают хорошего выхода (при рН около 4 выход равен 85%).

Процесс взаимодействия подкисленного растворителя с сырьем очень сложен, и только в некотором интервале изменения концентрации алкалоидов в широте можно показать прямолинейную зависимость скорости истощения сырья на логарифмической сетке графика (рис. 3). На рис. 3 изображена скорость экстрагирования алкалоидов из травы термопсиса (по остатку в шроте) 0,1% (линия «а») и 0,5% (линия «б») растворами соляной кислоты. На оси абсцисс логарифмической сетки отложено время в часах, а на оси ординат —

скорость изменения концентрации алкалоидов в шроте. Как видно, истощение сырья идет быстрее более концентрированным раствором соляной кислоты.

Рис. 4 показывает увеличение количества найденных алкалоидов в сумме из 9 сливов и в шроте под влиянием изменения концентрации соляной кислоты в экстрагенте. Это интересное обстоятельство заставляет предположить, что соляная кислота ведет себя как сильный десорбент и является хорошей добавкой к экстрагенту. Эту же мысль подтверждает и следующий рис. 5, где выход алкалоидов в зависимости от значения рН исходного раствора соляной кислоты дан по отношению к сумме найденных во всех сливах и шроте алкалоидов. При этом выход изменяется от 92,5% при рН 4 до 98% при рН около 1.

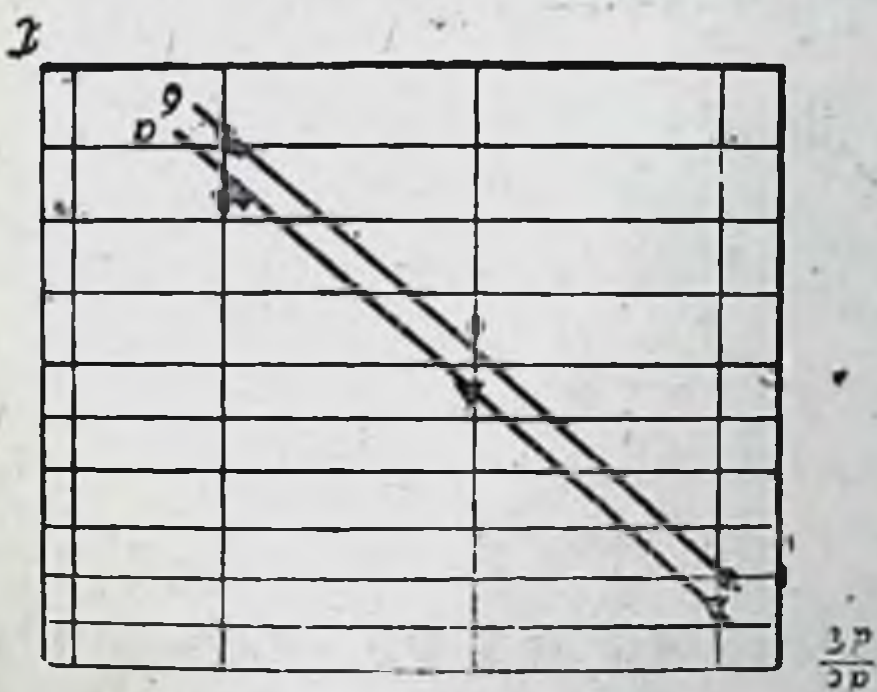


Рис. 3.

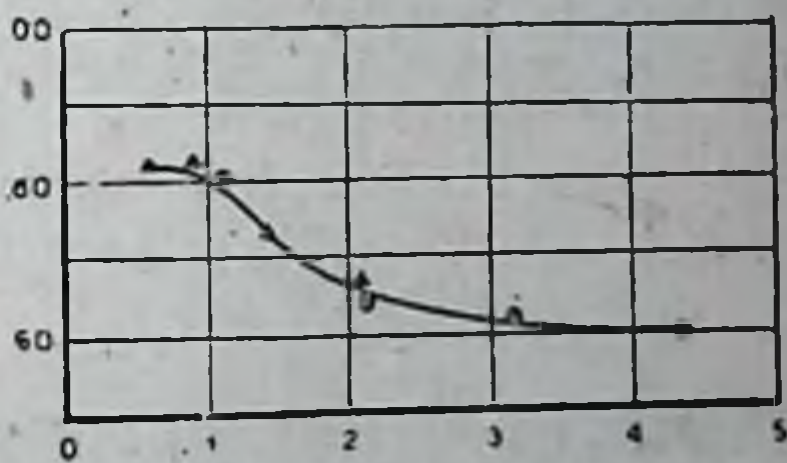


Рис. 4.

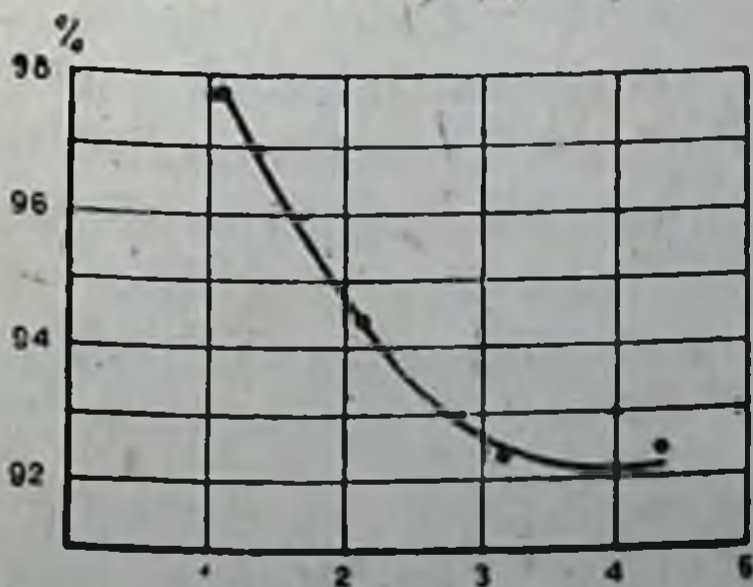


Рис. 5.

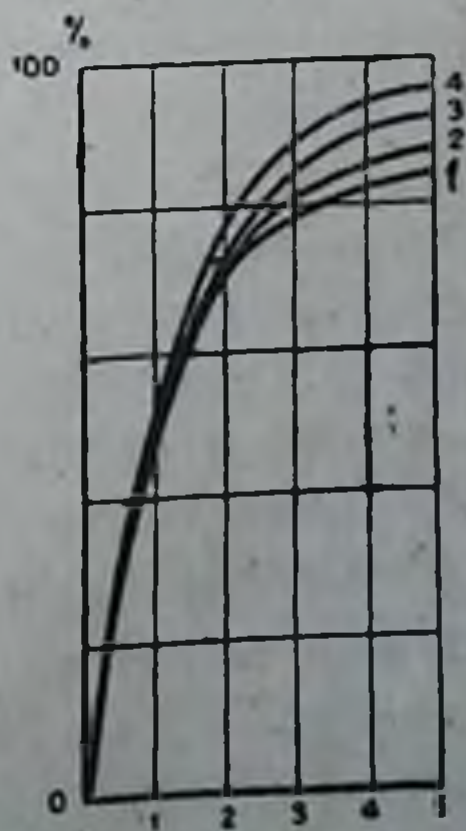


Рис. 6.

Добавление изобутилового спирта к подкисленной воде позволило увеличить выход алкалоидов до 99% (рис. 6). На рис. 6 изображена кинетика выхода алкалоидов из травы термопсиса при экстракции 2% раствором уксусной кислоты с добавлением 0,2; 0,5 и 1% изобутилового спирта.

В результате нашей работы установлено:

1. Подкисление экстрагента ведет к значительному увеличению выхода действующих веществ из травы термопсиса, по-видимому, за счет их лучшего растворения и десорбции; коэффициент корреляции, характеризующий влияние фактора подкисления, лежит в пределах 0,73—0,89.

2. Подкисление экстрагента ведет к увеличению скорости процесса экстрагирования в системе жидкость — твердое тело в большей степени в случае применения растворов уксусной кислоты и в меньшей — в случае применения растворов соляной кислоты.

3. Добавление изобутилового спирта к подкисленной воде ведет к дальнейшему увеличению выхода алкалоидов из травы термопсиса и увеличению скорости их экстрагирования.

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСТРАКЦИИ КОРНЕЙ И КОРНЕВИЩ КРОВОХЛЕБКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Р. В. Бобылев

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Степень измельчения лекарственного сырья при экстракции оказывает существенное влияние на выход действующих веществ. В данной работе исследовалось влияние измельченности корней и корневищ кровохлебки на кинетику перколяции и мацерации.

Измельчение производилось на мельнице типа «Перплекс» Экстрагентом служил 40° этанол.

Полученные извлечения анализировались на содержание дубильных и экстрактивных веществ. Экстрактивные вещества в сырье определялись по перколяционной методике. Принимая во внимание то, что оптимальным экстрагентом для

кровохлебки является 40° этанол, для количественного определения дубильных веществ в сырье был выбран перколяционный способ экстрагирования, полнота экстракции определялась пробой с раствором FeCl_3 . Высокая температура экстрагирования по методу ГФ IX только частично компенсирует выход дубильных веществ — в наших опытах 12,43% против 14,43% по перколяционному методу. При титровании этих извлечений и извлечений полученных другими методами было замечено, что картина перехода окраски и количество 0,1 н раствора KMnO_4 изменяются в зависимости от времени начала титрования после добавления индигокармина. Наиболее четкий переход изменения окраски при титровании через 1 минуту после добавления индикатора. Большое влияние на точность количественного определения оказывает скорость титрования, равномерное и постоянное перемешивание титруемой жидкости. Для получения воспроизводимых результатов скорость вытекания 0,1 н. раствора KMnO_4 из микробюретки была 20—30 капель в минуту, а перемешивание велось на магнитной мешалке с помощью магнитного стержня длиной 30 мм. при скорости вращения 350—500 об/мин. В качестве индикатора всегда использовался свежеприготовленный раствор индигосульфокислоты.

Мацерация проводилась обычным путем в соотношении 1:10 с 50,0 граммами сырья. Перколяции подвергалось 50,0 граммов сырья, стадия набухания составляла 5 часов. Условия экстрагирования были одинаковыми.

Фильтрация после мацерации проводилась через наносный слой за одно и то же время во всех случаях (10 минут). Извлечения после перколирования фильтровались через стеклянный фильтр № 3.

Результаты исследований сведены в таблицы, где представлены средние значения из трех параллельных опытов.

Следует отметить, что перколяция и мацерация измельченного и порошокванного сырья протекают без затруднений. Извлечения, полученные из сырья трех степеней измельчения свободно фильтруются и получаются прозрачными. Из таблиц 1, 2, 3 отчетливо видна разница во времени достижения равновесного состояния при мацерации и перколяции. Однако высокий выход дубильных веществ из порошокванного сырья двумя методами вызывает одновременное увеличение выхода экстрактивных веществ.

Таблица I

Содержание дубильных и экстрактивных веществ в извлечениях, полученных перколяцией и мацерацией сырья $d=3$ мм

№ фракции по 100 мл	Перколяция				Время	Мацерация			
	дубильные в-ва		экстрактив- ные в-ва			дубильные в-ва		экстрактив- ные в-ва	
	% содер- жания	выход в %	% содер- жания	выход в %		% содер- жания	выход в %	% содер- жания	выход в %
1	3,89	53,91	7,90	59,78	1 мин.	0,32	19,07	0,61	19,93
2	1,26	17,46	2,71	20,55	5 мин.	0,42	25,03	0,82	26,55
3	0,39	5,40	2,55	19,31	15 мин.	0,57	33,97	1,11	36,13
4	0,18	2,49	0,45	2,77	30 мин.	0,66	39,33	1,17	37,97
5	0,12	1,66	0,31	2,36	1 часа	0,86	51,25	1,50	48,87
6	0,094	1,30	0,16	1,19	24 часа	0,94	55,33	1,83	59,55
7	0,054	0,75	0,09	0,68	2 сут.	0,94	55,33	1,98	64,51
					4 сут.	0,94	55,33	1,98	64,51
					9 сут.	0,94	55,33	1,98	64,51
					14 сут.	0,94	55,33	1,98	64,51

Таблица 2

Содержание дубильных и экстрактивных веществ в извлечениях, полученных перколяцией и мацерацией сырья $d=1$ мм

№ фракции по 100 мл	Перколяция				Время	Мацерация			
	дубильные в-ва		экстрактив- ные в-ва			дубильные в-ва		экстрактив- ные в-ва	
	% содер- жания	выход в %	% содер- жания	выход в %		% содер- жания	выход в %	% содер- жания	выход в %
1	4,29	59,45	8,13	91,57	1 мин.	0,54	32,18	0,89	29,02
2	1,23	17,05	2,41	18,22	5 мин.	0,80	47,67	1,70	55,44
3	0,31	4,29	0,54	4,09	15 мин.	1,04	61,96	1,88	61,11
4	0,13	1,80	0,20	1,53	30 мин.	1,08	64,36	1,89	61,37
5	0,076	1,05	0,14	1,07	1 час	1,09	64,96	1,90	61,66
6	0,074	1,02	0,11	0,86	1 сутки	1,10	65,55	1,92	62,47
7	0,069	0,95	0,11	0,82	2 суток	1,10	65,55	1,96	63,97
					4 суток	1,10	65,55	1,98	64,49
					8 суток	1,10	65,55	1,98	65,40
					14 суток	1,10	65,55	2,04	66,38

Таблица 3

Содержание дубильных и экстрактивных веществ в извлечениях, полученных перколяцией и мацерацией сырья $d=0,25$ мм

№ фракции по 100 мл	Перколяция				Время	Мацерация			
	дубильные в-ва		экстрактив- ные в-ва			дубильные в-ва		экстрактив- ные в-ва	
	% содер- жания	выход в %	% содер- жания	выход в %		% содер- жания	выход в %	% содер- жания	выход в %
1	5,01	69,44	9,54	74,10	1 мин.	0,68	40,05	1,10	35,84
2	1,13	15,66	1,90	14,80	5 мин.	1,40	81,49	2,67	87,61
3	0,25	3,46	0,44	3,39	30 мин.	1,44	83,85	2,70	88,59
4	0,12	1,66	0,24	1,44	1 час.	1,45	84,41	2,71	88,91
5	0,099	1,39	0,18	1,36	3 час.	1,39	80,94	2,58	84,65
6	0,062	0,83	0,12	0,89	6 час.	1,35	78,61	2,58	84,65
7	0,049	0,69	0,09	0,70					
8	0,043	0,62	0,08	0,62					
9	0,041	0,55	0,07	0,51					
10	0,03	0,41	0,06	0,46					

Выводы

1. Скорость достижения равновесного состояния увеличивается с уменьшением степени измельчения.
2. Измельчение растительного сырья в изученных пределах вызывает увеличение выхода дубильных и экстрактивных веществ. При этом прирост экстрактивных веществ выше, чем в случае дубильных веществ.

ПРОМЫШЛЕННЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИЛЮЛЬ

Т. П. Литвинова, А. С. Прозоровский

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Пилюли — дозированная лекарственная форма для внутреннего применения в виде шариков весом от 0,1 до 0,5, приготовленных из пластичной массы. В аптеках они готовятся методом выкатывания вручную.

Промышленные методы изготовления пилюль связаны с переработкой больших количеств медикаментов и вспомогательных веществ на пилюльных автоматах или полуавтоматах. Наиболее часто повторяющиеся в аптечной рецептуре прописи пилюль изготавливают на фармацевтических производственных предприятиях одним из 4 методов:

1. Метод выкатывания является классическим методом получения пилюль из пластичных масс. Это универсальный способ, позволяющий получать пилюли из разнообразных лекарственных препаратов (но не целесообразен для веществ, чувствительных к влаге). Промышленное производство пилюль из пластичных масс осуществляется на пилюльных автоматах.

Тестообразная пластичная масса перемешивается в смесителях корытного типа и подается порциями в пространство между двумя асцилирующими лентами автомата, где приобретает шарообразную форму. Следующая пара лент движется с разной скоростью, здесь шарообразная масса выкатывается в цилиндрический стержень. Последний попадает в пространство между двумя рифлеными валиками, вращающимися с разной скоростью, разрезающие стержень на отдельные шарообразные пилюли. Производительность автомата 20 000—30 000 пилюль/час.

2. Метод прессования. Большая часть пилюль может изготавливаться на таблеточных машинах, однако при определенной конструкции рабочего инструмента машины. Подготовка массы осуществляется также как и для таблеток. Метод особенно удобен для влагочувствительных веществ, которые в данном случае гранулируются путем брикетирования. В отличие от других методов прессованные пилюли не имеют идеальной формы, так как при прессовании получаются боковые грани или фаски.

При прессовании пилюль на обычных таблеточных машинах, хотя бы со специальными пуансонами, рабочая поверхность которых имеет форму вогнутой полусферы, возможно

получение шарообразных пилюль, однако при поднятии пилюли нижним пуансоном, она будет башмаком разделяться на две половины. Поэтому матрица таблеточной машины в этом случае имеет иную конструкцию. Ее нижняя часть представляет собой полусферическое дно, имеющее отверстие поперечником 3 мм, закрытое стержнем такого же диаметра. Стержень, касаясь пилюли только в одной точке служит только для ее поднятия до уровня столешницы, где она легко сбрасывается башмаком.

Изменение дозировки пилюль в связи с отсутствием нижнего пуансона невозможно. Последнее осуществляется путем набора матриц различного объема за счет изменения поперечного сечения. В этом случае, при одинаковой глубине наполнения получают другой насыпной вес. Вариация веса пилюль осуществляется также и в одной матрице за счет получения удельно более легкого или тяжелого гранулята.

3 — дражирование (накатка). Действующие вещества в виде тонкого порошка, раствора или суспензии в сахарном сиропе наносятся на заранее полученные сахарные гранулы «нонпарель» и в дражировальном котле. Данный метод не пригоден для влагочувствительных и гигроскопических веществ.

4. Капельный метод применяется главным образом для жировых пилюль (с витаминами А, Д, Е), а также для веществ, нестойких в водной среде (барбитураты, гормоны и др.). Лекарственные вещества растворяются в расплавленных жирах с низкой температурой плавления и непрерывно в виде капель подаются в жидкость, не смешивающуюся с первой при температуре ниже температуры застывания капель. Разница температуры и определенный (меньший удельный вес жидкости, в которую падают капли, дает возможность за счет поверхностного натяжения получать идеально круглую форму пилюль.

В качестве исходной жидкости используются жирорастворимая основа (гидрогенизированный жир) или водорастворимая (полиэтиленгликоль — 4000, карбовакс — 4000, желатин и др.). В первом случае приемной жидкостью является водноспиртовой раствор, во втором — масло (чаще кукурузное), петролейный эфир и др. Метод отличается простотой и обеспечивает постоянство веса пилюль и красивый внешний вид.

Аппарат для получения пилюль капельным методом состоит из резервуара, в дне которого имеется ряд отверстий для выхода массы в виде капель. Датской фирмой «Schubert» выпускаются пилюльные автоматы. Рабочей частью автомата является шприц, за счет поршня которого происходит засасы-

вание определенного количества расплавленной массы, а в следующую стадию нагнетание ее в специальное сопло, из которого она подается в количестве, необходимом для одной пилюли в сосуд с жидкой охлаждающей средой. Температура исходной расплавленной массы поддерживается при помощи термостатической камеры с ИК лучами, а охлаждающей жидкости — при помощи водяной бани. Капли затвердевают за время падения и по наклонному желобу собираются в приемник. Производительность 10 000 пилюль/час.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОЛЮБИЛИЗАЦИИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Г. С. Михайлова

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Практическое использование явления солюбилизации осуществляется уже давно. Еще в конце прошлого века использовали мыла для получения растворов из нерастворимых веществ. Однако широкое применение солюбилизации в различных отраслях промышленности, в том числе и в фармации, стало возможным только после 40-х годов нашего столетия, когда были проведены теоретические исследования процесса солюбилизации и когда в связи с развитием промышленности синтетических моющих средств было создано большое число различных поверхностно-активных веществ.

Солюбилизированные препараты медицинского назначения создаются с целью:

1. Повышения растворимости малорастворимых веществ, чтобы получить их в необходимой концентрации для проявления терапевтического или бактерицидного действия.

2. Получения водных растворов из практически нерастворимых препаратов.

3. Получения водных растворов из жирорастворимых веществ.

Последняя задача важна в связи с тем, что масляные инъекции часто бывают болезненны, нередко после них остаются плохо рассасывающиеся опухоли — олеомы. Применение масляных растворов целого ряда ценных в терапевтическом отношении препаратов витаминов, гормонов не удобно и в офтальмологии. Наконец, солюбилизация жирорастворимых веществ позволяет совместить их с водорастворимыми, что при-

обретает особое значение при создании поливитаминных препаратов.

В последние годы намечается еще одно направление создания солюбилизованных препаратов: с целью повышения их устойчивости при хранении. Было показано, что в присутствии поверхностно-активных веществ окисление растворов аскорбиновой кислоты задерживается. В 5 раз повышена устойчивость анестезина к щелочному гидролизу. Также отмечено уменьшение в присутствии поверхностно-активных веществ степени гидролиза бензокаина, этилбензоата и диэтилфталата.

Однако это не основное назначение солюбилизации, главным остается получение растворенных препаратов из нерастворимых и труднорастворимых веществ.

В настоящее время за рубежом создано большое число солюбилизованных лекарственных препаратов для инъекций, внутреннего и наружного применения, а также солюбилизованных дезинфекционных препаратов.

Большое число работ посвящено солюбилизации жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К. В США пропись солюбилизованного витамина А включена еще в 1955 г. в фармакопею 15 издания.

Для солюбилизации жирорастворимых витаминов применяли различные поверхностные вещества, в большинстве не ионногенные:

- 1) Эфиры полиоксиэтиленгликоля со спиртами.
2. Эфиры полиоксиэтиленгликоля с высшими жирными кислотами.
3. Эфиры полиоксиэтиленсорбитана с высшими жирными кислотами (твины).
4. Эфиры сахарозы и оксисахаров.

Однако использовали также и амфотерные тензиды: лецитин, никотинамид.

Поскольку солюбилизованные препараты витаминов создавались, главным образом, для инъекционного применения, то при их получении не использовались анион — и катион — активные тензиды, которые могут вызывать гемолиз.

При изучении устойчивости солюбилизованного витамина А, по сравнению с его масляным раствором, были получены противоречивые результаты. Это могло зависеть от различных форм исследованного витамина (спиртовой и эфирный), различных детергентов, и вследствие этого разной величины рН растворов, которая, как показано, имеет большое значение для устойчивости витамина А (чем ниже рН, тем быстрее идет процесс окисления).

Ряд работ посвящен созданию солюбилизированных препаратов поливитаминов. Так, используя в качестве солюбилизатора смесь эфиров полиэтиленгликоля с высшими жирными кислотами и эфиры высших жирных кислот с сорбином и пропиленгликолем, удалось сочетать в одном препарате жирорастворимые витамины А, Д₃ и Е и водорастворимые В₁, В₂, В₆, С и РР.

Многие исследователи занимались изучением солюбилизации стероидных гормонов. Изучалась солюбилизация кортизона, гидрокортизона, дезоксикортикостерона, прогестерона, тестостерона, преднизолона, прегнина, эстрадиола и некоторых других. Для солюбилизации применяли неионногенные детергенты (твины, производные алкиларилполиэтиленгликоля), амфотерные (амиды жирных кислот) и очень широко анионоактивные (соли желчных, высших жирных и сульфокислот). Лучшие результаты получены с применением солей сульфокислот: в растворе алурилсульфата натрия Ек wall с сорбидиолами удалось довести содержание прогестерона до 16,5 мг/мл, тогда как в растворах твина — 80 количество солюбилизированного прогестерона не превышало 1 мг/мл. Солюбилизированные растворы гормонов предлагается использовать путем инъекций, а также для глазных и ушных капель.

Проводятся работы по солюбилизации и других групп лекарственных препаратов: антибиотиков (стрептомицин), алкалоидов (теофиллин), кофеина, теобромин, сульфаниламидов, эфирных масел, камфоры, фенобарбитала, анестезина, оротовой кислоты и др.

Приведенный материал показывает, что значение солюбилизации в получении фармацевтических препаратов в последние годы значительно возросло.

К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ СОЛЕЙ СЕРЕБРА ДЛЯ КОНСЕРВИРОВАНИЯ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ

А. С. Прозоровский, Т. П. Литвинова, В. К. Лямина

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Проблема консервирования легкопортящихся лекарств давно является одной из актуальнейших задач в области фармации.

Наша работа ставила задачу выяснить бактериостатическое действие малых количеств солей серебра (олигодинамический эффект) при хранении водных извлечений.

Попытки рационального практического использования бактерицидного эффекта серебра для обеззараживания воды относятся к началу нашего столетия. Для этой цели применяли серебро в виде порошка или приготовленное особым способом путем нанесения на большие поверхности (бусы, угольный порошок и др.). Одним из наиболее эффективных методов приготовления серебряной воды является электролитический метод. Полученные таким образом растворы серебра нашли применение для консервирования некоторых пищевых продуктов, а также для лечебных и профилактических целей.

Учитывая трудности приготовления серебряной воды из металлического порошкообразного серебра и малую доступность этого способа для аптек в современных условиях, мы изучали влияние насыщенных растворов серебра хлорида и бромида. Оба галогенида обладают очень малой растворимостью в воде: серебра хлорид — $1 \cdot 10^5$ гМ/л, т. е. $0,0142$ г/л = $0,0014\%$, серебра бромид — $7 \cdot 10^7$ гМ/л, т. е. $0,00013$ г/л = $0,000013\%$.

Растворы галогенидов серебра получали настаиванием воды с указанными солями серебра или путем соответствующих солей, солей с водой при 100° в течение 10 мин. На полученной «серебряной» воде были приготовлены стандартным способом в фарфоровых инфундирках настои травы горюцвета 6,0—200,0; алтейного корня 10,0—200,0; травы термопсиса 0,5—200,0; корня валерьяны 6,0—180,0. Одновременно в тех же условиях готовились для контроля настои на обычной дистиллированной воде.

Приготовленные препараты хранились в одинаковых условиях при комнатной температуре ($18—20^\circ$). Контроль микробиологической порчи осуществлялся путем посева на питательный бульон, а также визуально по появлению мутности.

Микробиологическая порча обычных настоев была зарегистрирована на 3 сутки; настоев, приготовленных на «серебряно» воде на 8 сутки. Лучшие результаты получаются с водой, полученной путем 10-минутного кипячения с солями серебра.

Мы испытали также раствор нитрата серебра (1 : 100 000). Устойчивость водных извлечений, приготовленных на этом растворителе также увеличилась до 8 дней. Однако было отмечено, что настои валерьяны, приготовленные на растворе серебра нитрата указанной концентрации, быстро темнеют, вследствие восстановления серебра. Поэтому мы пришли к заключению о невозможности использования раствора серебра

нитрата для приготовления настоев из корней валерьяны, а также при приготовлении сложных микстур, содержащих бромистые и хлористые соли.

В результате проделанной работы мы считаем возможным рекомендовать серебра хлорид и бромид для консервирования водных извлечений из растительного сырья и концентратов. Полученные настои не отличаются по органолептическим свойствам от настоев, приготовленных на чистой воде, но требуют защиты от действия света (отпуск в склянках темного стекла). Приготовление «серебряной» воды из хлористой и бромистой соли серебра отличается простотой и легко доступно в аптечной практике.

К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СУСПЕНЗИОННЫХ МАЗЕЙ*

О. В. Краснова, Ю. А. Благовидова

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

По заданию Фармакопейного комитета Минздрава СССР и в связи с подготовкой X издания ГФ мы провели проверку наиболее часто употребляемых суспензионных мазей, в том числе и глазных.

Разработанный нами простой экспресс — метод оценки качества суспензионной мази путем рассматривания невооруженным глазом пятен, полученных между двумя предметными стеклами требует минимальной затраты времени и малых количеств мази.

Учитывая разрешающую способность человеческого глаза (60—80 мк) пятна мазей, не содержащих более крупных частиц твердой фазы, не должны обнаруживать никаких видимых крупинок.

Испытание проводили следующим образом: на сухое предметное стекло в 2 местах стеклянной палочкой наносили небольшое количество мази около 0,02—0,03 г, взятое в разных участках пробы. Предметное стекло покрывали другим предметным стеклом и плотно прижимали по всей длине до образования пятен примерно диаметром в 2 см. Для каждой про-

* В работе принимала участие Е. Н. Кутумова (Галено-фармацевтическая фабрика Мосгорapteкоуправления).

бы рассматривали по 4 пятна невооруженным глазом на расстоянии 30 см.

В аптеках Москвы были куплены мази: стрептоцидовая, салициловая, дерматоловая, ксероформная, цинковая, серная, борный вазелин (изготовитель — галеново-фармацевтическая фабрика г. Москвы). Были проверены мази тех же наименований, изготовленные фармацевтическими фабриками Ленинграда, Риги, Каунаса, Таллина, а также изготовленные в аптеках Запорожья и г. Днепропетровска.

Мазь ртутная желтая была куплена в разных аптеках г. Москвы, кроме того, были проверены мази, приготовленные в лабораторных условиях (на практических занятиях студентами).

Проверена ацеклидиновая мазь (изготовитель Бакинский хим. фарм. завод) и 2 лабораторных образца из ВНИХФИ.

Параллельно для сравнения в тех же мазях проверяли величину частиц под микроскопом с помощью окуляр-микрометра.

Результаты исследования показали следующее:

Мазь стрептоцидовая — проверено 10 образцов. Все десять не удовлетворяли пробе. Под микроскопом все образцы, за исключением одного, показали величину частиц свыше 160—200 мк.

Мазь цинковая — из 13 образцов только 3, изготовленные фармацевтическими фабриками Риги и Каунаса, удовлетворяли пробе.

Под микроскопом в этих образцах не было обнаружено частиц свыше 60 мк.

Салициловая мазь 2,5 и 5%. Все 8 образцов не удовлетворяли пробе. Невооруженным глазом были ясно видны игольчатые кристаллы.

Мазь дерматоловая. Из 7 образцов все 7 не удовлетворяли пробе. В каждом пятне видно большое количество частиц. То же можно сказать о ксероформной мази 10% (4 образца) и борном вазелине 10% (4 образца).

Мазь серная — из 7 образцов только 3 удовлетворяли пробе.

Мазь ртутная желтая. Из 12 образцов, приготовленных в разных аптеках, только 5 удовлетворяли пробе. Мази, приготовленные в лабораторных условиях (на практических занятиях со студентами), во всех случаях удовлетворяли пробе. Под микроскопом в мазях, удовлетворяющие пробе, в основном, величина частиц находилась в пределах 40 мк и только единичные частицы были величиной в 60 мк.

В мазах, не удовлетворяющих пробе, величина частиц под микроскопом превышала 80—100 мк.

Мазь ацеклидиновая 3% и 5%. Все 6 образцов не удовлетворяли пробе.

Результаты исследования дают возможность сделать следующие выводы:

1. Большинство мазей, приготовленных в аптеках и на производстве, содержат частицы твердой фазы величиной свыше 80—100 мк что не удовлетворяет требованиям клиницистов.

2. Лучшими оказались мази, приготовленные на фармацевтических фабриках Каунаса и Риги.

3. В аптечных условиях при точном соблюдении правил технологии можно получить мази со степенью дисперсности твердой фазы, не превышающей 60 мк.

4. Данная методика оценки однородности суспензионных мазей предложена для X издания ГФ. Методика проста и удобна для экспресс метода оценки однородности как готовых мазей, так и в процессе их изготовления.

5. При дальнейшей разработке метода оценки однородности мазей необходимо установить нормы для отдельных мазей с учетом физико-химических свойств лекарственных веществ.

СВОЙСТВА ГАНГЛИОЗИДОВ БЫЧЬЕГО МОЗГА

Л. К. Сухомуть, Р. А. Андерсон

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Ганглиозиды — гликолипиды, в состав которых входят сиаловые кислоты (ацетил-и гликолилпроизводные нейраминной к-ты). В ганглиозидах мозга присутствует, главным образом, N-ацетилнейраминная кислота (Na Na), строение которой в 1958 г. подтверждено синтезом.

Помимо сиаловых кислот в состав молекулы ганглиозидов входят гексозы (глюкоза, галактоза и аминсахара N-ацетилгексозамин), сфингозин или сфингозиноподобные основания и жирные кислоты (около 85% составляют стеариновая кислота). Следовательно, ганглиозиды можно определить как сфингозилполисахариды, содержащие сиаловую кислоту.

В виду особенностей структуры, ганглиозиды являются амфолитами, достаточно хорошо растворяются как в воде,

так и в неполярных или мало полярных растворителях. И в водных, и в неводных растворах ганглиозиды образуют мицеллы. Агрегация молекул ганглиозидов в растворах объясняется их высокой поверхностной активностью. В водных растворах мицеллы ганглиозидов имеют приблизительно сферическую форму. Мицеллярный вес, подсчитанный на основании седиментационного анализа, диффузии и вязкости растворов, колеблется в пределах 257 000—446 000, агрегативный вес — 200 000—300 000.

Очень интересно, что для ганглиозидов характерна низкая критическая мицеллярная концентрация $1 \cdot 10^{-5}$ М ($0,7 \cdot 10^{-5} \div 1,6 \cdot 10^{-5}$). Это означает, что при разбавлении растворов ганглиозидов их диссоциация идет медленно и, с другой стороны, даже при низких концентрациях уже имеют место ассоциации молекул, т. е. максимальное количество свободных активных групп (на единицу веса вещества) имеется в мало концентрированных растворах ганглиозидов.

Р. Е. Howard и R. M. Burton (Biochem. Pharmacol. 1964, 13 (12), 1677) предложили теорию о ван-дер-ваальсовом взаимодействии гидрофобных остатков в мицелле ганглиозидов. Например, сфингозин ганглиозида № 1 может взаимодействовать с жирнокислотной цепью ганглиозида № 2, сфингозин которого взаимодействует с жирнокислотной цепью ганглиозида № 3 и т. д. Это положение интересно потому, что такие же неионные связи могут существовать в таких структурах как клеточные мембраны, в состав которых, возможно, входят и ганглиозиды.

Ганглиозиды довольно устойчивы в щелочной среде (даже в 1 н. КОН — 37° — 24 час.). Карбоксильные группы NaNa остаются в ионизированном состоянии при рН = 6,0—11,0. При низком значении рН раствора их ионизация подавляется. В кислой среде, особенно при повышенной температуре, ганглиозиды легко гидролизуются. Ганглиозиды не содержат свободных аминогрупп, и поэтому могут быть определены как моноосновные высокомолекулярные кислоты; восстанавливаемыми свойствами не обладают.

Большое число работ посвящено изучению комплексообразующей способности ганглиозидов. Установлено, что ганглиозиды способны образовывать комплексы с неорганическими катионами, органическими веществами основного характера, липидами, протеинами и некоторыми другими веществами. В образовании комплексов участвуют как липидная, так и анионная части молекулы ганглиозидов. Кроме того, в ряде случаев образование комплексов обусловлено адсорбцией вещества мицеллой ганглиозидов, «включением» этих веществ в

мицеллу. R. W. Albers и G. V. Koval (Biochim. biophys. acta, 1962, 60, 359) изучали взаимодействие ганглиозидов с кураре, берберином, родамином L и акридин-оранжем. Авторы приходят к выводу, что ганглиозиды имеют совершенно отчетливую тенденцию к соединению с большим количеством катионов. Причем, реакция взаимодействия ганглиозидов с веществами основного характера облегчается при низкой температуре и $pH=7,0$.

При взаимодействии с веществами основного характера ганглиозиды не только образуют комплексы, но и оказывают иногда солюбилизирующий эффект, например, солюбилизация Cresyl Fast violet (10 мг ганглиозида на 2 мг основания).

Биологическая роль ганглиозидов до сих пор полностью невыяснена, хотя этому вопросу посвящается большое число работ.

Было установлено, что ганглиозиды являются ингибиторами реакции гемагглютинации, вызываемой вирусом гриппа, а впоследствии — что ганглиозид бычьего мозга в низких концентрациях подавляет нейротоксическое действие вируса гриппа PR8 и NWS. При взаимодействии с вирусом гриппа ганглиозиды расщепляются с выделением свободной нейраминной кислоты. Было также доказано, что ганглиозиды фиксируют и инактивируют токсины столбняка. Известны данные об инаktivации с помощью ганглиозидов дифтерийного и стафилококкового токсинов.

Представляет также интерес исследование положительного действия ганглиозидов при лучевой болезни, так как известно, что некоторые липополисахариды оказывают при этом благоприятное действие.

Велика, вероятно, роль ганглиозидов в обмене веществ в организме. Установлено, что содержание ганглиозидов в мозге увеличивается при некоторых психических расстройствах (болезни Тэй-Закса, Ниманна-Пика, Хурлера и Фабри). Известно также и врожденное нарушение обмена ганглиозидов, которое определяется как генерализованный ганглиозидоз. Следовательно, сдвиги в содержании ганглиозидов при различных патологических состояниях могут свидетельствовать о значении их обмена для функционального состояния нервной системы.

На основании очень краткого вышеприведенного обзора свойств ганглиозидов, с точки зрения авторов настоящей статьи, выделение ганглиозидов и изучение их свойств представляет определенный интерес.

Ганглиозидный препарат (содержащий сумму 3 ганглиозидов) был выделен из серого вещества свежего бычьего моз-

га путем экстракции метанолом при 35°. Очистка препарата сырца проводилась с помощью распределительной хроматографии на силикагеле КСК.

Цитотоксическое действие полученного препарата проверялось во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков относительно перевиваемого штамма опухолевых клеток HeLa. Действие препарата оценивали после 24-часового контакта с 2-суточной культурой клеток HeLa при 37°C по морфологическим показателям и путем подсчета клеток в счетной камере Горяева с последующим вычислением коэффициента подавления роста клеток (K_n). Токсический эффект отсутствовал при концентрациях 600—500 мкг/мл. Цитотоксическое действие ганглиозидов выявилось только при больших концентрациях (5000—1000 мкг/мл, K_n соответствовал 100—80%).

Общая токсичность препарата определялась (на кафедре фармакологии 2-го Московского медицинского института) на мышцах самцах СБ1). Установлено, что $LD_{50} = 1000$ мг/кг веса.

Следовательно, можно сделать вывод об отсутствии токсических свойств исследуемого препарата при использовании его в средних и низких концентрациях.

Кроме того, имеются некоторые и экспериментальные данные о повышении при применении ганглиозидов неспецифических показателей иммунитета.

Была проведена также предварительная работа по определению дезтоксизирующего действия ганглиозидов в комбинациях с некоторыми радиозащитными веществами. В ряде случаев LD_{100} при применении ганглиозидов снижалось на 60%, что можно объяснить как действием самих ганглиозидов, так и их пролонгированием действия применявшихся радиозащитных веществ.

МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ, ОЧИСТКИ И АНАЛИЗА БЕЛКОВЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ

Т. П. Литвинова, Л. И. Стекольников

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

В последние десятилетия химия белковых веществ стала развиваться невиданными темпами.

Накопленные сведения позволили разработать оригинальные технологические схемы получения ряда белковых препа-

ратов в высокоочищенном кристаллическом виде. В настоящее время ведутся усиленные поиски простых, экономически выгодных и эффективных методов получения различных гормональных препаратов из печени, селезенки, плаценты, гипоталамуса, тимуса, эпифиза, околоушной и слюнной желез и других органов и тканей животных. Все шире в качестве исходного сырья начинают использовать железы внутренней секреции различных птиц и рыб.

Для выделения и очистки большинства белковых веществ требуются совершенно другие методы, чем те, которые обычно применяются в органической химии. За последние три десятилетия предложено большое количество различных методов выделения белков, обладающих специфической активностью. Ниже мы остановимся лишь на общих вопросах, касающихся получения препаратов высокой степени чистоты.

Выделение белковых гормонов из животного сырья состоит из нескольких стадий:

1. Измельчение сырья.
2. Обезжиривание измельченного материала.
3. Экстракция оптимальным растворителем.
4. Очистка.

а) освобождение экстракта от солей; б) фракционирование белков и выделение гормонов.

При получении гормональных препаратов белкового происхождения из животного сырья основной задачей является выделение действующих веществ из клеточного материала с наименьшим изменением нативной формы белка. С этой целью прежде всего сырье измельчают и гомогенизируют. В последние годы для получения клеточного гомогената, наряду с механическими методами, начали использовать ультразвуковые волны сравнительно малой интенсивности. С целью предотвращения окислительных процессов, возникающих в поле ультразвуковых волн, озвучивание среды лучше всего проводить в атмосфере инертных газов — азота или гелия.

Для удаления жиров и липидов измельченное сырье обрабатывают ацетоном при низкой температуре и сушат эфиром. Однако, в ряде случаев наблюдается значительное снижение гормональной активности белков вследствие денатурации.

Извлечение действующих веществ производится путем экстракции материала водой, разбавленными растворами минеральных или органических кислот, щелочей, солей, буферными растворами и спиртом. За рубежом для экстракции часто используют фенол, бутиловый или амиловый спирты, этилацетат и другие органические растворители. В ряде случаев

это приводит к более полному извлечению гормональных веществ по сравнению с экстракцией водными растворителями. Процесс экстракции обычно протекает при нагревании реакционной смеси не выше 30—70° в течение от нескольких минут до 5—10 час. Выбор экстрагента и условий проведения экстракции имеет первостепенное значение для всего дальнейшего хода получения препарата. Так, например, высокоактивные экстракты инсулина удалось получить только после установления устойчивости этого гормона к разбавленным кислотам и подкисленному спирту. Для выделения окситоцина и вазопрессина лучшим экстрагентом оказалась разбавленная уксусная кислота, а оптимальный выход гормона, стимулирующего интерстициальные клетки, наблюдается при использовании 0,5% водных растворов натрия хлорида.

Полученные экстракты центрифугируют и освобождают от солей с помощью диализа через целлофановые мембраны или фильтрованием через «молекулярные сита» — колонки с декстрановым гелем — сефадексом. Обессоленные растворы обычно содержат смесь различных белков и для их разделения используют ступенчатое солевого фракционирование возрастающими концентрациями аммония сульфата, натрия сульфата, натрия хлорида, а также осаждение растворами кислот сульфосалициловой или трихлоруксусной и органическими растворителями — спиртом или ацетоном при различных значениях рН среды.

В последние годы для фракционирования отдельных компонентов белковых смесей стали широко использовать различные физико-химические методы: тонкослойную хроматографию на кизельгуре, силикагеле или окиси алюминия, ионообменную хроматографию на синтетических катионо- или анионообменных смолах, распределительную или газожидкостную хроматографию, метод зонального электрофореза с применением в качестве твердого носителя бумаги, крахмального блока, агарового или полиакриламидного геля, а также различные методы иммуно-химического анализа, позволяющие не только получать белковые вещества в чистом виде, но и определять их видовую специфичность. Именно с помощью этих методов удалось получить высокоочищенные препараты тиреотропного гормона, АКТГ, пролатина, гормона роста и др. Следует отметить, что методы фракционирования и очистки белков непрерывно обновляются и совершенствуются. С применением машинной и электронно-вычислительной техники аналитические возможности этих методов значительно расширяются. Так исследование первых образцов гормона роста позволило сделать вывод о гомогенности этого белка,

однако спустя 10 лет было показано, что даже высокоочищенные препараты содержат несколько белковых фракций, различных по молекулярному весу и обладающих даже иной биологической активностью.

Оценка и стандартизация гормональных препаратов из животного сырья осуществляется в основном биологическими способами.

В настоящее время разработаны специфичные, точные, легко воспроизводимые и простые в выполнении методы спектрофотометрического анализа тироксина и АКТГ, налаживаются хроматографические методы определения инсулина, окситоцина и вазопрессина, все более широкое применение находят радиоизотопный метод анализа с использованием в качестве метки изотопов углерода, серы фосфора и др.

К ВОПРОСУ О СЛАБИТЕЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЯХ

А. П. Хейсина

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Пероральные слабительные средства при своих положительных качествах (доступность, простота назначения) не лишены существенных недостатков. Действие их длительно по времени, многие из них нельзя применять из-за их раздражающего действия на слизистую желудочно-кишечного тракта, а в ряде случаев (инфаркт миокарда, инсульт и т. д.) применение слабительных не безопасно для состояния больного. На помощь приходят ректальные лекарственные формы. Можно было бы использовать клизмы, однако они не могут считаться универсальным средством борьбы с запорами. Клизмы при длительном применении вызывают раздражение слизистой толстого кишечника, ослабление запирающей мускулатуры и т. д., не говоря уже о большом неудобстве самой процедуры, требующей посторонней помощи.

Официальные слабительные суппозитории, механизм действия которых основан на образовании рефлекса со слизистой rectum вследствие химического раздражения (мыла и глицерина), эффективны не более, чем в 24% случаев (I. C. Rathburn, 1955).

Несмотря на указанные недостатки, слабительные суппозитории привлекают к себе внимание исследователей, как вследствие безопасности и простоты применения, так и возможности повышения их лечебного эффекта путем использования в этой форме различных лекарственных сочетаний. С этой точки зрения несомненный интерес представляет предложение G. Fitzgerald (патент США № 1878 766 от 1933 г.) о применении в качестве слабительного средства суппозиториев на так называемой «шипучей» основе. Основа, состоящая из смеси сухих лимонной кислоты и гидрокарбоната натрия, по этому патенту прессовалась. При введении в гестум суппозитории на «шипучей» основе под влиянием влаги быстро распадались, выделяя значительное количество двуокси углерода. Слабительное действие в этом случае возникает за счет быстрого увеличения объема ампулы прямой кишки. В дальнейшем этот принцип — использование механического раздражения — был положен в основу Британского патента № 459 327 от 1937 г. (дисперсия высушенной виннокаменной кислоты и гидрокарбоната натрия в масле какао в форме ректальных суппозиториев); Британского патента № 487 258 от 1939 г. (волокнистые материалы, быстро набухающие в присутствии влаги в форме суппозиториев) и т. д.

В последние годы слабительные суппозитории, лечебное действие которых основано на механическом раздражении гестум (в частности, выделяющимся CO_2) получили особенно за рубежом значительное распространение (I. A. Feder с соавт., 1960 и другие). Обычно их готовят методом прессования высушенных кислотно и щелочно реагирующих компонентов (A. Launing, 1938 и др.), хотя есть сведения и об эффективности суппозиториев, приготовленных методом выливания (I. C. Rattcluh, 1955). Слабительное действие обычно наступает через 10—30 минут после применения у 80% без явлений раздражения при систематическом приеме в течении многих месяцев (W. Sieberman, 1966).

Наряду с этим уже длительное время находят применение слабительные суппозитории, лечебный эффект которых объясняется воздействием на рецепторы слизистой гестум специфически действующих препаратов (двойная солянокислая соль хинина), бисакодил, ацетофенолизатин (Г. Я. Гехтман, 1929; S. Warman, 1961; Г. А. Ваннер, 1953). Некоторые из этих суппозиториев обладают еще более выраженным лечебным действием (g. Rutter, 1959). Говоря о слабительных суппозиториях, необходимо упомянуть и о других ректальных лекарственных формах, нашедших в настоящее время приме-

ние в качестве сильных слабительных средств — слабительные ректальные мази и ректиоли (С. Darlington, 1966).

В нашей лаборатории уже длительное время ведутся работы по подбору достаточно эффективных сочетаний щелочной и кислотнореагирующих веществ для получения слабительных суппозиториев. При этом, учитывая литературные сведения, мы использовали слабительные суппозитории, полученные, как методом выливания, так и методом прессования. В качестве действующих веществ нами использовались: гидрокарбонат натрия, виннокаменная кислота, аскорбиновая кислота, лимонная кислота, карбонат магния, лактат железа. Вес литых суппозиториев составляет 2 г, из которых основы 1,0—1,7; действующих веществ 0,3—1,0. Время полного распада — 4—7 минут. Количество выделяющегося от 24 до 50 см³. Прессованные суппозитории имеют вес 4,3 грамма, из которых от 1,0 до 1,5 грамма действующего вещества. Время распада суппозиториев в приборе Эрвека от 4 до 17 минут. Опыт применения полученных в нашей лаборатории слабительных суппозиториев на медицинских работниках и добровольцах показал их эффективность в среднем у 50% лиц в течение первых 30 минут.

Исходя из литературных данных и собственных наблюдений, представляется необходимой интенсификация дальнейших отечественных исследований с целью разработки оптимальных прописей слабительных суппозиториев и других слабительных ректальных лекарственных форм.

Литература

1. Гехтман Г. Я. Журн. для усоверш. врачей. 1929, 5, 294.
 2. Banner E. A. Proc. Staff. Mt. Mayo Clinic; 1953; 28, 567.
 3. Darlington C. Am. Ph. ass., 1966, sept.
 4. Feder I. A., Flores O. cum, Ness J. Am. jorn. gastroent., 1960, 33, 366.
 5. Launing A. Ar. pharm. of., 1938, 45, 613.
 6. Rathburn J. C. Canad. med. ass. jorn., 1955, 72, 37.
 7. Rutte G. Lancet, 1959, 1, 1173.
 8. Lieberman W. Am. jorn proctology, 1966, 17, 371.
 9. Slotkin K. Journ. of. pediartries, 1965, 66, 954.
 10. Warman S. Am. geriat. Soc., 1961, 9, 285.
-

ПРИМЕНЕНИЕ МАЗЕЙ С ИНТЕРФЕРОНОГЕНАМИ ИВС И ИВБН НА ЭМУЛЬСИОННОЙ ОСНОВЕ С ПЕНТОЛОМ В ТЕРАПИИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

В. М. Грецкий, Н. С. Потекаев, А. В. Константинов
и М. А. Самгин

Из кафедры технологии лекарственных форм (зав. — доцент Т. С. Кондратьева) и кафедра кожных болезней (зав. — чл.-корр. АМН СССР засл. деятель науки, профессор В. А. Рахманов)

В последние годы при различных вирусных инфекциях начали широко применять новые противовирусные препараты — интерфероны и интерферогены.

Использование этих препаратов в виде растворов в дерматологии не всегда технически удобно. Поиски новой рациональной лекарственной формы привели нас к приготовлению мазей с интерферогеном.

В связи с этим нами были проведены лабораторные, экспериментальные и клинические исследования мазей на эмульсионных основах с пентолом и сербитанолеатом.

Однако интерферогеновые мази на основах с сорбитанолеатом при хранении их в течение 3—4 месяцев окрашивались в буровато-желтый цвет и расслаивались.

Анализ физико-химических свойств интерферогеновых мазей на эмульсионных основах с пентолом указал на пригодность этой формы.

Интерферогеновые мази на основах с пентолом устойчивы. Расслаивания или изменения окраски при хранении их в течение 6 месяцев не было. Хранить эти мази следует при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ во избежание инактивации интерферогена.

Состав интерферогеновых мазей на основах с пентолом следующий:

а) 20%-ные мази:

интерферогена	— 20 г
пентола	— 2,5 г
вазелина желтого	— 47,5 г
воды дистиллированной	— 30 мл

б) 50%-ные мази:

интерферогена	— 50 г
пентола	— 2,0 г
вазелина желтого	— 38,0 г
воды дистиллированной	— 10 мл

Мази готовили по следующей методике: на водяной бане при температуре $65\text{—}70^{\circ}$ расплавляли смесь вазелина с пентолом и к сплаву добавляли дистиллированную воду, предварительно нагретую до той же температуры. Смесь перемешивали механической мешалкой (типа якорной) до охлаждения.

К охлажденной смеси добавляли интерфероноген и вновь перемешивали до получения однородной массы.

Мази с интерфероногеном представляют собой густые, легко размазывающиеся массы, ярко розового цвета (за счет индикатора, добавляемого к интерфероногену).

В клинике кожных болезней 1 ММИ им. И. И. Сеченова интерфероногенные мази с пентолом применялись для лечения 45 больных (23 мужчин и 22 женщин) в возрасте от 12 до 63 лет, из которых 32 страдали пузырьковым лишаем (13 — простым, 19 — рецидивирующим), а у 13 был диагностирован опоясывающий герпес.

При простом пузырьковом лишае высыпания в основном локализовались на коже лица и в области гениталий, у части больных на ягодицах, пальцах рук и других участках тела.

У больных рецидивирующим лишаем давность заболевания была от 4 месяцев до 30 лет. У 9 больных рецидивы наблюдались один раз в месяц или чаще, у остальных — через 1,5—4 месяца. У 8 больных везикулы были в области гениталий, у 4 — на лице и у 5 — пузырьки появились на других частях кожного покрова. В большинстве случаев эфлоресценции сопровождались субъективными ощущениями в виде жжения, болезненности или зуда.

У больных опоясывающим герпесом высыпания в основном были на коже лица и грудной клетки.

Мази, содержащие 20 или 50% раствора интерфероногена, наносились тонким слоем на пораженные участки кожи 3—4 раза в день.

Эффективность терапии прямо зависела от стадии патологического процесса: чем раньше начиналось применение мази с интерфероногеном, тем лучше был результат лечения.

В начальной стадии заболевания субъективные ощущения исчезали, а эфлоресценции регрессировали при пузырьковом лишае через 2—3 дня, при опоясывающем — через 4—6 дней.

Лечение интерфероногеновой мазью больных, обратившихся в период максимального развития заболевания или в заключительной стадии болезни, существенно не влияло на течение процесса.

Местное применение интерфероногена, как правило, не предотвращает рецидивы пузырькового герпеса.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МАЗЕЙ НА ЭМУЛЬСИОННЫХ ОСНОВАХ С ПЕНТОЛОМ И СОРБИТАНОЛЕАТОМ

В. М. Грецкий, Н. С. Потехаев, А. В. Константинов

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева) и клиники кожных болезней
(дир. — член-корр. АМН СССР, засл. деятель науки,
профессор В. А. Рахманов)

Мазевая терапия имеет большое значение при лечении многих кожных заболеваний.

В последние годы во всем мире получили широкое распространение эмульсионные основы для мазей ввиду ряда преимуществ их перед другими основами.

На кафедре технологии лекарственных форм была изучена возможность использования эмульгаторов пентола и сорбитанолеата для получения эмульсионных мазевых основ. Пентол и сорбитанолеат в смеси с вазелином и водой образуют устойчивые эмульсионные системы, которые были использованы в качестве основ для мазей.

Клиническое изучение мазей на эмульсионных основах с пентолом и сорбитанолеатом проводилось в клинике кожных и венерических болезней 1 Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. И. М. Сеченова.

После предварительных испытаний эмульсионных мазевых основ на переносимость группе больных назначались различные мази.

На эмульсионных основах с пентолом и сорбитанолеатом были приготовлены следующие мази: 1% левомецетиновые, эритромициновые 1 : 10 000 ЕД, 10% дерматоловые, 10% серно-дегтярные, 2 и 5% салициловые и 2% борно-нафталановые.

Кроме того, на эмульсионной основе с пентолом применялась колимициновая мазь 1 : 20 000 ЕД.

Мази с антибиотиками и дерматолом получали 22 человека, преимущественно женщины в возрасте от 41 до 73 лет, страдающие язвенными процессами различного генеза.

У больной, 41 год с эрозивно-язвенной формой рецидивирующего пузырькового лишая процесс локализовался в области гениталий и на ягодицах, У больной с язвенным туберкулезом кожи очаги поражения располагались на руках и спине. У остальных больных язва была на нижних конечностях,

в основном, на голенях. У многих больных были боли различной интенсивности, усиливающиеся, как правило, к вечеру.

Мази применялись в виде повязок в сочетании с общей терапией. Повязки менялись 1—2 раза в сутки в течение 10—45 дней. Мазь с каждым антибиотиком (левомицетин, эритромицин, колимицин) не применялась более 7—10 дней во избежание возможных аллергических осложнений.

Под влиянием мазевой терапии уже через 3—8 дней язвы заметно очищались, уменьшались перифокальные воспалительные явления, ослабевали боли, ускорялись репарационные процессы.

У 6 больных экземой и 2 невродермитом после ликвидации мокнущих 2—3 раза в сутки применялись 2% борно-нафталановые мази.

У всех больных через 7—14 дней лечения борно-нафталановыми мазями значительно уменьшалась гиперемия и инфильтрация, появлялись участки кожи обычного цвета, ослабевал зуд.

12 больных псориазом (2 мужчин и 10 женщин) получали 2% и 5% салициловые мази.

У трех больных была прогрессирующая стадия чешуйчатого лишая, у 5—стационарная и у 4—регрессирующая. После 10—15 дней лечения салициловыми мазями на эмульсионных основах с пентолом и сорбитанолеатом (мази втирали 2—4 раза в день) псориазные бляшки стали более плоскими и побледнели, шелушение почти полностью прекратилось. Особенно хорошие результаты были получены у больных с регрессирующей и стационарной формами чешуйчатого лишая.

Лечение 10% серно-дегтярными мазями проводилось 9 больных. Трое из них страдали псориазом, 4 — экземой и 2 — эпидермофитией. Смазывание очагов поражения проводили 2—3 раза.

Несмотря на то, что у большинства этих больных не было островоспалительных явлений, у 4 из них (псориаз и эпидермофития — по одному, экзема — 2) развился дерматит, что, по всей вероятности, связано с воздействием на кожу высокой концентрации и дегтя и, особенно, серы.

Таким образом, эмульсионные мазевые основы с пентолом и сорбитанолеатом и мази, приготовленные на этих основах, применялись у 105 больных. Эти мази хорошо переносились больными (дерматит развился только у 4 человек), обладают высокой активностью, не имеют неприятного запаха, не пачкают белье.

ТИКСОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА МАЗЕВЫХ ОСНОВ С ПЕНТОЛОМ И СОРБИТАНОЛЕАТОМ

В. М. Грецкий

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Первоначально тиксотропными рассматривались такие системы, которые в результате механического воздействия приобретали способность необратимо и произвольно деформироваться, т. е. течь или, наоборот, переходить из жидкого состояния в твердое при переходе в состояние покоя. Это понятие в дальнейшем было расширено. Явно тиксотропные свойства были обнаружены у пластических дисперсий, которые не переходят в текучее состояние при сколь угодно интенсивном и длительном механическом воздействии. Для таких систем тиксотропные свойства выражаются в уменьшении прочности или вязкостного сопротивления в процессе механического воздействия и в дальнейшем восстановлении после прекращения механического воздействия до первоначального или иного уровня. Такими свойствами обладают многие дисперсии, к которым относятся суспензии различной концентрации, концентрированные эмульсии, консистентные смазки и т. д.

В области исследования тиксотропных свойств мазевых основ и мазей до сих пор проведены немногочисленные исследования.

Для тиксотропных процессов характерно самопроизвольное развитие структуры с увеличением ее механической прочности в процессе структурообразования. Поэтому наиболее естественно характеризовать такой процесс тиксотропного структурообразования по нарастанию во времени предельного напряжения сдвига и других упруго-пластических характеристик системы.

Тиксотропные свойства исследуемых эмульсионных мазевых основ с пентолом и сорбитанолеатом (эмульсии воды в вазелине) характеризовались кинетикой нарастания предельного напряжения сдвига, возникающей в них структуры при первоначальном ее формировании и при восстановлении после механического диспергирования.

Мазевые основы готовили путем смешивания расплавленных при температуре 65—70° вазелина и эмульгатора (пентола или сорбитанолеата) с предварительно нагретой до той же температуры дистиллированной водой в определенных количественных соотношениях. Смесь перемешивали механической

мешалкой (тип якорной) со скоростью 550 об/мин. в течение 5 минут до образования белых, густых сметанообразных масс.

Предельное напряжение сдвига основ определяли методом конического пластометра при температуре $20 \pm 0,2^\circ\text{C}$.

Механическое разрушение системы перед исследованием кинетики восстановления структуры во всех случаях проводили путем двукратного вальцевания на вальцовке (величина зазора между валками была 0,1 мм).

В таблице представлены данные о тиксотропном разрушении и восстановлении основ с пентолом и сорбитанолеатом.

Принятый метод исследования позволил обнаружить совершенно различный характер структур, образующихся первоначально, и структур, восстанавливающихся после механического диспергирования.

В процессе охлаждения расплава, представляющего одну из последних стадий приготовления эмульсионной основы, и последующего хранения основы в термостате в ней происходит образование одновременно двух структур: конденсационной, образованной в результате взаимодействия ионных сил между дисперсными частицами, и тиксотропной (диспергационной), образованной дисперсными частицами, связываемыми лишь вандер-ваальсовыми силами. Значительное увеличение прочности структуры основ в первые 20—25 суток, по-видимому, может быть объяснено преобладающим формированием в них конденсационных структур. После первой гомогенизации значительная часть конденсационных и тиксотропных (диспергационных) связей оказывается разрушенной. Прочность структуры основ при этом значительно падает: от $12,6 \text{ г/см}^2$ для основы с пентолом до $1,1 \text{ г/см}^2$ и от $8,5 \text{ г/см}^2$ до $1,4 \text{ г/см}^2$ для основы с сорбитанолеатом (таблица).

Конденсационные связи, разорванные в результате воздействия, после его снятия не восстанавливаются.

Т а б л и ц а

Тиксотропное восстановление и разрушение эмульсионных мазевых основ с пентолом и сорбитанолеатом

Основы с	Рт г/см ² (до раз- руше- ния)	Во время первого разрушения		После первого разрушения		Во время второго разрушения	
		Рт г/см ² (остаточ- ное)	Кр	Рт г/см ² (восста- новлен- ное)	Кв	Рт г/см ² (остаточ- ное)	Кр
Пентолом	12,60	1,1	11,45	1,70	2,12	0,81	15,55
Сорбитанолеатом	8,50	1,4	6,07	2,20	2,75	0,90	9,44

После второго разрушения		Во время третьего разрушения		После третьего разрушения	
P_m г/см ² (восстанов- ленное)	K_v	P_m г/см ² (остаточ- ное)	K_p	P_m г/см ² (восстанов- ленное)	K_v
1,10	1,37	0,80	15,75	1,10	1,37
1,15	1,23	0,90	9,44	1,15	1,28

P_m — предельное напряжение сдвига.

K_p — коэффициент тиксотропного разрушения.

K_v — коэффициент тиксотропного восстановления.

Разрушенные тиксотропные (диспергационные) связи восстанавливаются вновь. Некоторое увеличение прочности структуры основ после снятия первого механического воздействия может быть объяснено возникновением вновь образующихся тиксотропных связей между структурными элементами основ и остаточными конденсационными связями. Явление неполного восстановления прочности структуры основ поставило вопрос о влиянии на степень тиксотропного восстановления и время тиксотропного образования дальнейших механических разрушений. Для решения этого вопроса основы подвергались повторным операциям механического разрушения. Каждое повторное разрушение проводилось после окончания процесса восстановления, что обнаруживалось по нарастанию прочности (P_m) основ, находящихся в покое, во время. При этом было установлено, что после второго и третьего разрушения прочность структуры остается постоянной (1,1 г/см² — для основы с пентолом и 1,15 г/см² — для основы с сорбита-нолеатом) и не зависит от числа последующих механических разрушений.

Таким образом, при каждой данной интенсивности механического воздействия сначала происходит интенсивное падение прочности структуры основ, главным образом, за счет необратимого разрушения конденсационных связей между дисперсными частицами, затем относительно медленное ее понижение (разрушение остаточных конденсационных связей) и в заключение достигается равновесное состояние, не зависящее от числа последующих механических разрушений и обусловленное действием тиксотропных (диспергационных) связей. Следовательно, в структурированных дисперсных системах, таких как эмульсионные мазевые основы, основным элемен-

тарным актом при всех необратимых деформациях, которые они испытывают в нормальных условиях, является разрушение и восстановление связей в структурной сетке, образуемой дисперсными частицами, т. е. тиксотропные превращения, происходящие в основе.

Разрушение связей под действием различных нагрузок и других сил, превосходящих прочность структурных связей, происходит практически мгновенно, а восстановление разрушенных связей протекает медленно, во времени. В любой данный момент основа находится в некотором тиксотропном состоянии, от которого и зависят конкретные величины ее реологических констант, уменьшающихся, как правило, в результате механического воздействия и постепенно возрастающих после его снятия.

Следовательно, тиксотропные свойства эмульсионных мазевых основ, определяемые взаимодействием между дисперсными частицами системы, образующими структурный каркас, являются основным фактором, лежащим в основе всех их конкретных реологических свойств.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭМУЛЬСИОННЫХ МАЗЕВЫХ ОСНОВ С ОЛЕАТОМ МАГНИЯ, ЭМУЛЬГАТОРОМ ВНИИЖа И ЭМУЛЬСИОННЫМИ ВОСКАМИ

Г. П. Грядунова, Ю. А. Боязитов, А. В. Константинов

Из кафедры заводской технологии (зав. — доцент А. С. Прозоровский)
и кафедры кожных болезней (зав. — член-корр. АМН СССР
профессор В. А. Рахманов)

В последние годы в медицине все более широкое распространение получают эмульсионные мази типа масло-вода и вода-масло, признанные идеальными для местного применения. Широкому применению эмульсионных мазей способствует внедрение новых поверхностно-активных веществ, таких как натрий лаурилсульфат, спены, твины, пентол, сорбиган-олеат, цетиолан, эмульгатор № 1, эмульгатор Т-2, полиоксил-40-стеарат, Вгij 30, Мугj 45—59 и др. Согласно литературным данным, все возрастающее число медикаментов с разными химическими свойствами, назначаемыми в форме мазей, нередко оказываются несовместимыми с ПАВ или с составными компонентами мазевой основы. Названные затруднения ста-

вят перед технологами задачу внедрения в фармацевтическую практику новых вспомогательных веществ, эмульгаторов, консервантов и т. п., обеспечивающих изготовление рациональной лекарственной формы.

При направленном поиске новых вспомогательных веществ (эмульгаторов) для стабилизации эмульсионных мазевых основ обратили на себя внимание некоторые эмульгаторы, применяемые в косметической промышленности при получении кремов эмульсионного характера (эмульгатор ВНИИЖа и эмульсионные воски), и полученный нами лабораторным методом олеат магния. С вышеуказанными эмульгаторами на кафедре заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов разработана рецептура эмульсионных мазевых основ с 30 и 40% воды. Клинические исследования эмульсионных основ и некоторых мазей, полученных с их использованием, проведены в клинике кожных болезней 1 ММИ имени И. И. Сеченова с 18 апреля 1966 г. по 20 июня 1967 г. врачами Ю. А. Боязитовым, Э. А. Шунакас, А. В. Константиновым под руководством кандидата медицинских наук Н. С. Потекаева (зав. кафедрой кожных болезней — проф. В. А. Рахманов).

Испытанию подвергались эмульсионные мазевые основы следующего состава: а) сплав вазелина с 25% олеата магния и с 40% воды; б) сплав вазелина с 2% эмульгатора ВНИИЖа, 1% твердого парафина и 40% воды; в) 5% сплав эмульсионных восков с вазелином и 30% воды.

В настоящем сообщении излагаются результаты клинических исследований на переносимость эмульсионных мазевых основ кожей здоровых лиц, на скорость всасывания йодида калия из 10% мазей, приготовленных на эмульсионных основах с олеатом магния, эмульгатором ВНИИЖа и эмульсионными восками, и лечебный эффект ряда терапевтических мазей. Испытание эмульсионных основ на переносимость кожей здоровых лиц проводилось следующим образом: 39 добровольцам (мужчин — 21, женщин — 18) в возрасте от 12 до 40 лет втирали в кожу сгибательных поверхностей предплечий в течение 5—7 минут 2—3 г. мазевой основы с каждым из трех эмульгаторов. При втирании мазевых основ с олеатом магния и эмульсионными восками раздражения кожи и каких-либо субъективных ощущений не наблюдалось ни в одном случае. При втирании мазевой основы с эмульгатором ВНИИЖа у 4 добровольцев наблюдалась слабая гиперемия и кратковременный легкий зуд.

26 лицам из этой группы повторно по той же методике втирали изучаемые мазевые основы на указанные участки кожи на следующий день.

Переносимость изучаемых основ проверялась также путем наложения фиксированных повязок на 24 и 48 часов. При применении фиксированных повязок с эмульсионными основами, содержащими олеат магния и эмульсионные воски, ни у одного из добровольцев не было отмечено покраснения кожи, субъективные ощущения отсутствовали. На месте наложения повязки с эмульсионной мазевой основой, содержащей эмульгатор ВНИИЖа, у трех добровольцев через 10 минут, а у одного через 2 часа появилось чувство легкого жжения, продолжавшееся в течение 1,5—2 часов. Слабая гиперемия после снятия повязки через 24 часа сохранялась в течение 1,5—3 часов и лишь у одного из них держалась около суток.

Скорость всасывания йодида калия из 10% мазей, приготовленных с испытуемыми эмульгаторами, определяли по обнаружению следов йода в слюне добровольцев по методу М. Н. Николаева. Группе добровольцев (21 человек) на сгибательную поверхность предплечий на 10 мин. накладывалась 10% мазь йодида калия (5—6 г) на эмульсионной основе с олеатом магния, эмульгатором ВНИИЖа и эмульсионными восками. Контрольной группе добровольцев (6 человек) накладывалась мазь на основе, состоящей из сплава вазелина с 5% ланолина и 40% воды.

При исследовании мазей на эмульсионных основах с олеатом магния, эмульгатором ВНИИЖа и эмульсионными восками результаты получены аналогичные. В слюне добровольцев следы йода были обнаружены в период от 15 мин. до 9 часов после нанесения мази. В слюне добровольцев контрольной группы йод был обнаружен у двух через 2,5 часа, а у остальных не был обнаружен в течение 5 часов после нанесения мази.

Эмульсионные мазевые основы с олеатом магния, эмульгатором ВНИИЖа и эмульсионными восками применялись для получения мазей, содержащих редуцирующие и антисептические средства.

На эмульсионных основах с олеатом магния и эмульсионными восками были приготовлены 1, 3, 5% дерматоловая; 1 и 2% салициловая; 2% борно-5% нафталановая; 2% борно-5% дегтярная, 5% ихтиоловая; 2% серно-5, 10% дегтярная; 5% серно-2% ртутно-5% салициловая мази.

На эмульсионных основах с эмульгатором ВНИИЖа применялись 1 и 2% салициловая; 1 и 5% дерматоловая; 2% серно-5% дегтярная; 2% борно-5% нафталановая мази.

Лечение соответствующими мазями на эмульсионной основе проводилось в сравнении с мазями, приготовленными на общепринятых ГФ IX основах (вазелин, ланолин, свиное са-

ло) и содержащими лекарственные вещества в тех же концентрациях.

Мази применялись для лечения 110 больных (мужчин — 47, женщин — 63) в возрасте от 15 до 70 лет, страдающих различными дерматозами (псориазом, экземой, нейродермитом и др.). Лечебные мази наносились путем ежедневных 2—3 кратных смазываний очагов поражения и в виде повязок в сочетании со специфической или патогенетической терапией. Повязки менялись 1—2 раза в сутки в течение 4—20 дней.

В результате лечения салициловыми мазями на эмульсионных основах у большинства больных было отмечено улучшение. У 30 больных псориазом значительно уменьшались гиперемия и инфильтрация, псориазные бляшки стали более плоскими и побледнели, почти полностью прекратились шелушение и зуд. Особенно эффективными оказались 2% салициловые мази на эмульсионных основах с олеатом магния и эмульсионными восками при лечении стационарной и прогрессирующей форм чешуйчатого лишая.

Серно-дегтярные мази на эмульсионных основах со всеми тремя эмульгаторами оказывали удовлетворительный эффект при лечении больных хронической экземой, псориазом, нейродермитом. После ежедневных двукратных смазываний мазями в течение 6—7 дней заметно уменьшались гиперемия и инфильтрация, ослабевали субъективные ощущения.

Борно-нафталановые и борно-дегтярные мази на эмульсионных основах использовались для лечения больных различными формами экземы (11 человек), нейродермитом (7 человек) и другими кожными заболеваниями (3 человека). У лиц, пользующихся данными мазями в течение 7—14 дней, ни в одном случае не отмечалось явлений раздражения кожи. В некоторых случаях стихали остро воспалительные явления, уменьшались инфильтрация, зуд и гиперемия. У 3 больных, пользующихся вышеуказанными мазями на эмульсионной основе с эмульгатором ВНИИЖа, отмечалось усиление зуда, красноты, что, по-видимому, связано с воздействием на очаги поражения высокой концентрации дегтя. Подобные явления отмечены и при использовании серно-дегтярной и серно-салициловой мази. Особенно заметный лебечный эффект отмечен при использовании серно-салициловой мази с эмульсионными восками.

Ихтиоловые мази использовались для лечения пяти больных псориазом. Применение их в течение 7—15 дней способствовало уменьшению инфильтрации псориазных бляшек.

Дерматоловые мази применяли у 16 больных экземой, нейродермитами, осложненными вторичной инфекцией. Регрессоэффлоресценций наблюдался через 2—5 дней.

Таким образом, в результате клинических испытаний отмечена высокая степень всасывания йодида калия из эмульсионных основ, хорошая переносимость мазевых основ с олеатом магния и эмульсионными восками и удовлетворительная с эмульгатором ВНИИЖа. Эмульсионные мазевые основы с вышеупомянутыми эмульгаторами могут быть использованы для получения ряда терапевтических мазей с редуцирующими и антисептическими средствами.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ВСАСЫВАНИЯ СТРЕПТОЦИДА НЕРАСТВОРИМОГО ИЗ РАЗЛИЧНЫХ СУППОЗИТОРНЫХ ОСНОВ В ОПЫТЕ IN VIVO

Р. П. Бородкина

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

В литературе имеются сведения о зависимости скорости и полноты всасывания лекарственных веществ из суппозиторий в зависимости от вида используемой основы.

В связи с важностью этого вопроса в клинической медицине нами был проведен опыт по выяснению влияния вида основы на скорость всасывания стрептоцида нерастворимого.

В качестве основ были использованы 4 отечественные: гидрированное хлопковое масло с 5% Т-2 (ГХМ-5Т), гидрированное хлопковое масло чистое (ГХМ); гидрированные фракции говяжьего жира с 3% Т-2 (ГЖ-3Т); гидрированные фракции пальмоядрового масла с 3% Т-2 (ПЯ-3Т) и одна импортная основа (Lasupol G).

Суппозитории готовили методом выливания с содержанием стрептоцида по 500 мг в каждом суппозитории. Стрептоцид вводили в виде тонко измельченного порошка в расплавленную основу при температуре 40—45°C. После приготовления суппозитории хранили в течение 2 недель при комнатной температуре. Вес каждого суппозитория равнялся 2,0 г.

В опыте использовалась серия собак приблизительно одинакового веса, пола и возраста. Спустя 30 мин. после введения суппозитория у собаки брали по 10 мл крови и немедленно добавляли цитрат натрия. Потом кровь обрабатывали смесью кислот (3-хлор-уксусной 10% р-р и Н раствор соляной кислоты), затем фильтровали, подогревали на водяной бане в течение 1 часа. Концентрацию стрептоцида определяли по реак-

ции диазотирования (β -нафтол) с помощью фотоэлектрокало-
риметра по азокраске.

Полученные усредненные данные представлены в следую-
щей таблице:

Т а б л и ц а

Вид основы	Содержание стрепто- цида в суппозитории	Концентрация стреп- тоцида в крови через 30 мин.
ГХМ=5Т	500 мг	4 мг/мл
ГХМ	500 мг	3,3 мг/мл
ГЖ=3Т	500 мг	4,1 мг/мл
Zasupoly	500 мг	3,3 мг/мл

Наши наблюдения позволили сделать следующие предва-
рительные выводы:

1. При назначении стрептоцида белого в виде суппозито-
риев он легко всасывается в прямой кишке.

2. Интенсивность всасывания зависит от вида основы.

3. Введение ПАВ (Т-2) способствует всасыванию стрепто-
цида.

4. По степени освобождения стрептоцида отечественные
основы не уступают рекламируемой зарубежной основе Lasu-
rol G.

О РАЦИОНАЛЬНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ НЕКОТОРЫХ МАТЕРИАЛОВ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ

Ф. И. Новиков, А. Л. Деднева -

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых
препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Для выполнения студентами лабораторных работ расхо-
дуются, часто безвозвратно, большие количества химикалий,
реактивов и других материальных ценностей.

Нами была проведена работа по изысканию путей рацио-
нального использования материалов и регенерации ценных ве-

ществ из студенческой продукции, изготовленной на практических занятиях.

Студенческая продукция во многих случаях не должна подвергаться немедленному уничтожению, так как может быть использована по разным направлениям.

Во-первых, продукция, получаемая студентами на практических занятиях по технологии галеновых препаратов, может быть частично использована студентами на практических занятиях по технологии лекарственных форм. Так используются настойки валерианы, красавки, змеевика, концентраты из травы термопсиса, экстракт крушины жидкий и др.

Часть настоев и жидких экстрактов не удается использовать на практических занятиях по аптечной рецептуре. Из них на кафедре заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов в течение целого ряда лет регенерируется спирт путем отгонки и последующей очистки с помощью активированного угля.

Препараты, используемые на практических занятиях по темам дозирования (порошки, жидкости, мази), намазывания пластырей по шаблонам и стерилизации (тальк, вазелин, белый стрептоцид), собираются и используются повторно.

Большую часть студенческой продукции можно использовать для анализа на практических занятиях по фармацевтической химии. К такой продукции относятся таблетки и ампулированные растворы, весьма разнообразные по своему составу, большинство сложных косметических мазей, глазные мази на жировой и водорастворимой основах, пилюли Бло и другие лекарственные формы (пилюли с йодом, ихтиоловые свечи, паста Лассара).

Наряду с непосредственным использованием студенческой продукции из многих лекарственных форм можно регенерировать ценные лекарственные вещества и основы.

Легко регенерируются растворы хлорида кальция путем упаривания на водяной бане до 50% содержания последнего с контролем по его плотности.

Мази-взвеси расплавляют, отстаивают и после застывания отделяют верхний слой для освобождения от основной массы взвешенных частиц, снова расплавляют и фильтруют через бумажный фильтр на воронке для горячего фильтрования. Мази-эмульсии легко разрушаются при нагревании (на водяной бане), причем растворимые в воде вещества переходят в водный слой. Оба слоя без труда можно разделить после охлаждения. Из пасты Лассара можно регенерировать вазелин. Из летучей мази, после ее кипячения для разрушения эмульсии, регенерируется подсолнечное масло.

Очень важно регенерировать масло какао из суппозиториев с малым содержанием лекарственных веществ. Для этого необходимо отбирать только достаточно твердые суппозитории. Сравнительно легко регенерировать масло какао с небольшой примесью ланолина из свечей с экстрактом опия, шариков с осарсолом, борной кислотой и глюкозой, палочек со стрептоцидом.

Персиковое масло легко регенерируется из взвесей, предназначенных для внутримышечного введения, путем кипячения для укрупнения взвешенных частиц, отстаивания и сифонирования или фильтрования.

Регенерация ценных веществ из большинства лекарственных форм сложного состава (микстуры, пилюли, мази, сложные порошки, сборы) экономически не выгодна, так как требует большой затраты времени и множества операций.

Кроме изложенного, можно рекомендовать разработку одной из самых целесообразных форм использования готовой студенческой продукции — передачу в клиники через аптеку. Для этого собранная продукция должна быть подвергнута анализу и стандартизации.

К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ ПЕНИЦИЛЛИНА В РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЯХ

М. В. Яшкуль, И. С. Ажгихин, Б. И. Зудин

Из кафедры кожных болезней (зав. — член.-корр. АМН СССР
профессор В. А. Рахманов)

В настоящее время за рубежом значительное распространение получили ректальные лекарственные формы (РЛФ), антибиотиков, в частности пенициллина (Office Commercial Pharmaceutique, Paris, 1965—1966 г.). Зарубежные исследователи, подчеркивая особую выгодность ректального назначения антибиотиков (отсутствие вторичных токсических явлений, быстрота всасывания и т. д. (I. Van с соавторами, 1965) отмечают, что наиболее рациональными видами РЛФ для пенициллина являются суппозитории, ректальные капсулы и ректальные вдувания (E. E. Mandel и I. D. Taylor, 1948).

Из литературы известно, что обычными основами для суппозиториев с пенициллином являются масло какао и Imhausen. (L. Loewe с соавт., 1945; L. Vargas и A. Izquierdo 1961).

В связи с тем, что указанные основы являются импортными и дорогими, нами была проведена работа по выяснению возможностей использования новых отечественных основ, разработанных МФВНИИЖ и 1 ММИ в качестве носителей пенициллина в ректальных суппозиториях.

Работа выполнялась по заданию и под общим научным руководством члена-корреспондента АМН СССР профессора В. А. Рахманова.

В качестве основ нами были применены следующие композиции: сплав гидрированного фракционированного говяжьего жира с 3% Т-2 (ГЖЗТ), сплав гидрированного фракционированного пальмоядрового масла с 3% Т-2 (ПЯЗТ), сплав отвержденного хлопкового масла с 5% Т-2 (ГХМ5Т), сплав гидрированного фракционированного говяжьего жира с 5% пропиленгликольмоностеарата (ГЖ5ПГМС), сплав гидрированного фракционированного говяжьего жира с 10% пропиленгликольмоностеарата (ГЖ10ПГМС), а также масло какао в качестве эталона. Суппозитории готовили методом выливания. Натриевую соль бензилпенициллина вводили в расплавленную основу при температуре 35—37°C из расчета по 100 000 Е на 1 суппозиторий. После приготовления часть суппозитория использовалась для немедленного контрольного определения пенициллина. Другая часть в картонных коробках хранилась в лаборатории при комнатной температуре в течение 12 месяцев, после чего в них было определено содержание пенициллина.

Содержание пенициллина в суппозиториях определяли методом Флемминга-Филдинга в модификации Ермольевой и Ведьминой. В качестве микробного теста использовалась точная бульонная культура стафилококка № 209. Извлечение пенициллина из суппозитория осуществлялось в стерильных пробирках при 37°C взбалтыванием расплавленной массы в 10 мл стерильного физиологического раствора.

В среднем была найдена следующая концентрация пенициллина в суппозиториях после 1 года хранения в зависимости от основы:

основа ГЖЗТ-3840Е
основа ПГЗТ-3840Е
основа ГХМТТ-3840Е
основа ГЖ5ПГМС-1,2Е
основа ГЖ10ПГМС-0Е
масло какао-3840Е

Всасывание пенициллина из суппозитория изучалось в опыте на собаках, примерно одинакового веса и возраста.

Всего было использовано 24 собаки. Суппозитории, приготовленные методом выливания из различных основ с содержанием 100 000 Е пенициллина в каждом вводились ректально после двухнедельного хранения в холодильнике. Кровь у животных брали в стерильные пробирки спустя 30 минут после введения. Среднее содержание пенициллина в плазме крови животных оказалось в зависимости от основы следующим:

основа ГЖЗТ	— 0,12Е
основа ПЯЗТ	— 0,06Е
основа ГЖ5ПГМС	— 0,12Е
основа ГЖ16ПГМС	— 0,24Е
основа ГХМ5Т	— 1,98Е
основа Lasupol g.	— 0,06Е
основа масло какао	— 0,48Е
основа сплав пальмоядрового масла с 5% пропиленгликоль-моностеарата	— 0,12Е.

Как видно из приведенных данных, независимо от характера основы пенициллин в суппозиториях при хранении в течение года в условиях комнатной температуры легко инактивируется. Максимальное содержание антибиотика в изучаемых суппозиториях не превышает 3,8% от первоначальной дозы.

Экспериментальное определение интенсивности всасывания пенициллина из различных суппозиторных основ показало, что уже через 30 минут после введения суппозитория с пенициллином концентрация препарата в плазме крови животных достигает терапевтического уровня.

Интересно отметить более низкое содержание пенициллина в случае назначения его на одной из широко рекламируемых зарубежных основ—Lasupol g. по сравнению с отечественными основами и маслом какао. Всасывание пенициллина из отечественных основ мало уступает таковому из масла какао, а при основе ГХМ5Т значительно его превосходит.

Проведенная работа позволяет сделать предварительное заключение о возможности использования новых отечественных основ наряду с маслом какао в качестве носителей пенициллина в ректальных суппозиториях. Однако необходимым условием эффективности суппозитория с пенициллином является их хранение при пониженной температуре и в течение непродолжительного времени.

Другие аспекты ректального применения пенициллина продолжают изучаться в нашей лаборатории.

Литература

1. Banj., Ciocanelca V., Crijgom E. Farmacia, 1965, VIII, 1.
 2. Joewe I., Altire-Verber E., Rosenblatt P. JAMA, 1945, 128, 18.
 3. Mandel E. E., Thayer I. D. Journ. laborat. clinical med; 1948, 33, 135.
 4. Office Commercial pharmaceutique. Paris, 1965—66.
 5. Vargas I., Jzquierdo A. Arch. pbarm., Bd. 294/66, 9, 153.
-

К ВОПРОСУ СТЕРИЛИЗАЦИИ ПЕРСИКОВОГО МАСЛА

Г. С. Михайлова

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Согласно указанию Государственной Фармакопеи СССР IX издания в качестве растворителя для инъекционных растворов, помимо воды, могут быть использованы персиковое и миндальное масла.

Для приготовления инъекционных лекарств масла следует предварительно стерилизовать.

Растительные масла, согласно ГФ IX, следует стерилизовать в сушильном шкафу при 160—170° в течение 1 часа или в автоклаве при 120° в течение 2 часов.

Мы решили изучить влияние стерилизации на величину перекисного числа персикового масла, которое может использоваться как растворитель для инъекций. Параллельно изучали изменение кислотного и иодного чисел, а также числа рефракции.

Определение числа рефракции и кислотного числа производили по методу ГФ IX, определение йодного числа — также по методу ГФ IX.

Перекисное число устанавливалось по его методу определения в жирах, в модификации Л. Стариковой.

Было изучено влияние на названные числовые показатели персикового масла следующих условий стерилизации: сухим жаром при 140° в течение 2 часов, при 160° в течение 1 часа, при 180° в течение 20 минут, при 200° в течение 5 и 20 минут, и в автоклаве при 120° в течение 30 минут и 2 часов. Для изучения влияния метода стерилизации было взято 2 образца персикового масла.

Числа рефракции персикового масла колебались очень незначительно и были в пределах 1,4690—1,4696.

Также незначительно в пределах 1,1—2,9% менялись иодные числа масла при всех способах стерилизации кроме нагревания в сушильном шкафу при 200°. В этом случае изменения иодных чисел доходили до 4,7%.

Результаты определений кислотного и перекисного чисел представлены в таблицах 1, 2. Математическая обработка результатов произведена в соответствии с методами, принятыми при химических анализах (К. Слесарев).

Таблица 1

Изменение кислотности числа персикового масла
в зависимости от метода стерилизации

№ п/п	Режим стерилизации	Кислотное число	А	Б	Е	Кислотное число в % к нестирил. масла
-------	--------------------	-----------------	---	---	---	---------------------------------------

Образец масла № 1

1.	Без стерилизации	1,45	0,007	0,0040	1,2	100,0
2.	Сухим жаром при 140° 2 часа	1,49	0	0	0	102,7
3.	Сухим жаром при 160° 1 час	1,46	0,012	0,0070	2,1	100,7
4.	Сухим жаром при 180° 20 мин.	1,50	0,035	0,0203	5,8	103,4
5.	Сухим жаром при 200° 5 мин.	1,65	0,025	0,0145	3,6	113,7
6.	Сухим жаром при 200° 20 мин.	1,66	0,007	0,0040	1,0	114,5
7.	Паром под давлением при 120° 30 мин.	1,48	0,016	0,0093	2,7	102,0
8.	Паром под давлением при 120° 2 часа	1,48	0,016	0,0093	2,7	102,0

Образец масла № 2

1.	Без стерилизации	0,810	0,0012	0,0007	0,37	100,0
2.	Сухим жаром при 140° 2 часа	0,856	0,0031	0,0018	0,90	105,7
3.	Сухим жаром при 160° 1 час	0,906	0,0044	0,0026	1,23	111,8
4.	Сухим жаром при 180° 20 мин.	0,873	0,0027	0,0016	0,79	107,8
5.	Сухим жаром при 200° 5 мин.	0,908	0,0038	0,0022	1,42	112,1
6.	Сухим жаром при 200° 20 мин.	0,905	0,0023	0,0013	0,62	111,7
7.	Паром под давлением при 120° 30 мин.	0,821	0,0010	0,0006	0,31	101,3
8.	Паром под давлением при 120° 2 часа	0,822	0,0027	0,0016	0,84	101,4

Таблица 2

Изменение перекисного числа персикового масла
в зависимости от метода стерилизации

№ п/п	Режим стерилизации	Пере- кисное число	А	В	Е	Перекисное число в % к п.ч. весте- рил. масла
-------	--------------------	--------------------------	---	---	---	--

Образец масла № 1

1.	Без стерилизации	0,310	0,0040	0,0023	3,2	100,0
2.	Сухим жаром при 140° 2 часа	0,199	0,0038	0,0022	4,7	64,2
3.	Сухим жаром при 160° 1 час	0,301	0,0006	0,00035	0,5	90,7
4.	Сухим жаром при 180° 20 мин.	0,103	0,0007	0,00040	1,6	33,2
5.	Сухим жаром при 200° 5 мин.	0,0544	0,00058	0,00034	2,7	17,0
6.	Сухим жаром при 200° 20 мин.	0,0129	0,00007	0,00004	1,3	4,0
7.	Паром под давле- нием при 120° 30 мин.	0,263	0,0021	0,0012	1,9	84,9
8.	Паром под давле- нием при 120° 2 ча- са	0,0584	0,0010	0,0006	4,4	18,1

Образец масла № 2

1.	Без стерилизации	0,0623	0,0013	0,00080	5,5	100,0
2.	Сухим жаром при 140° 2 часа	0,0401	0,0005	0,00030	3,2	65,9
3.	Сухим жаром при 160° 1 час	0,0405	0,00055	0,00032	3,4	65,0
4.	Сухим жаром при 180° 20 мин.	0,0347	0,0006	0,00035	4,6	55,7
5.	Сухим жаром при 200° 5 мин.	0,0247	0,0005	0,00030	5,2	39,6
6.	Сухим жаром при 200° 20 мин.	0,0196	0,0004	0,00023	5,0	31,4
7.	Паром под давле- нием при 120° 30 мин.	0,0574	0,0004	0,00023	1,7	92,1
8.	Паром под давле- нием при 120° 2 ча- са	0,0245	0,00007	0,00004	0,7	39,3

А — средняя квадратичная ошибка единичного результата.
В — средняя квадратичная ошибка результата.
Е — относительная максимальная ошибка результата.

Уменьшение перекисных чисел масла, наблюдаемого при стерилизаций, можно рассматривать как положительное явление.

Изменение кислотных чисел масла было незначительным, если температура стерилизации не превышала 180°. Стерилизация масла при 200° вызывала увеличение кислотного числа более чем на 10%.

Для исключения возможности случайного вывода об оценке качества масла, стерилизованного при 180° и 200° была определена достоверность разницы средних значений кислотных чисел. Значение нормированной ошибки для масла первого образца было равно 6, для второго — около 13. По таблице распределений найдено, что для масла первого образца достоверность результатов более 0,99, для второго образца — более 0,999.

Выводы

1. При стерилизации перекисное число персикового масла не расло, а уменьшалось. Уменьшение перекисного числа тем больше, чем выше температура и дольше экспозиция стерилизации.

2. Кислотные числа персикового масла при стерилизации увеличивались в зависимости от температуры и продолжительности стерилизации на 2—14%.

3. Увеличение кислотного числа персикового масла при стерилизации более чем на 10% (стерилизация при 200°) следует считать нежелательным, так как при применении персикового масла с высоким исходным кислотным числом, оно после стерилизации может оказаться выше допустимых норм.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КСИЛИТА В КАЧЕСТВЕ РАЗБАВИТЕЛЯ ПРИ ТАБЛЕТИРОВАНИИ

Д. А. Бернатонис, Ю. А. Благовидова

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Целью работы было изучение возможности применения ксилита в качестве разбавителя для таблеток.

Ксилит — пятиатомный спирт (мол. вес 152, T° пл. 92—93°), получаемый на Ферганском химическом заводе фурановых соединений из хлопковых семян.

Ксилит представляет собой белые кристаллы без запаха, обладающие приятным сладким вкусом.

Ксилит не обладает ни острой, ни хронической токсичностью. Может быть использован в пищевой промышленности для специального диетического питания.

Мы применили ксилит в качестве разбавителя при прямом прессовании.

Для исследования были приготовлены таблетки, не содержащие лекарственных веществ постоянного веса 0,5 г и диаметра = 10 мм.

Распадаемость, твердость и истираемость таблеток определяли на приборах «Erweka».

Вначале были сделаны таблетки следующего состава: ксилит — 0,47 г (94%), крахмал — 0,025 (5%), магния стеарат — 0,005 (1%). Таблетировали с помощью ручного гидравлического пресса, при удельном давлении 2000 кг/см² и 1500 кг/см².

Полученные таблетки обладали отличной распадаемостью соответственно 1,08 мин и 0,70 мин, но имели недостаточную твердость (0,30 кг и менее 0,25 кг).

Ввиду того, что полученные таблетки имели неудовлетворительную твердость, в дальнейшем исследовали таблетки ксилита в смеси с различными сахарами (сахарозой, глюкозой и лактозой). Таблетировали при удельном давлении прессования 2000 кг/см².

Состав таблеток и их характеристика представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика таблеток ксилита с различными сахарами

Композиции	Состав таблеток			Распадаемость в мин,	Твердость в кг	Показатель прочности Р*)
	компоненты	количество				
		в г	в %			
1	2	3	4	5	6	7
I	Ксилит	0,235	47	3,00	2,50	—
	Сахароза	0,235	47	3,25	2,50	—
	Крахмал	0,025	5	3,33	3,00	—
	Магния стеарат	0,005	1	2,75	2,75	—
					3,08	2,50
				2,50	2,50	—
			Ср.	2,98	2,62	0,058

Продолжение

1	2	3	4	5	6	7
II	Ксилит	0,235	47	1,60	1,00	—
	Глюкоза	0,235	47	1,41	0,75	—
	Крахмал	0,025	5	1,50	0,75	—
	Магния стеарат	0,005	1	1,78	1,00	—
					1,46	0,75
			Ср.	1,53	0,79	0,017
III	Ксилит	0,235	47	1,33	0,25	—
	Лактоза	0,235	47	1,07	0,25	—
	Крахмал	0,025	5	1,33	0,25	—
	Магния стеарат	0,005	1	0,93	0,50	—
				1	1,16	0,50
				0,92	0,25	—
			Ср.	1,13	0,38	0,007

*) О показателе прочности см. статью «Качественные показатели таблеток (распадаемость, твердость, истираемость), содержащих различные разрыхлители».

Анализ данных таблицы показывает, что таблетки всех композиций быстро распадаются, особенно таблетки, содержащие лактозу и глюкозу. Однако твердость таблеток II и III композиции недостаточна.

Лучшими по распадаемости и твердости являются таблетки, содержащие ксилит и сахарозу поровну (по 47%).

Для дальнейшего изучения свойств ксилита были изготовлены таблетки из ксилита и нерастворимого в воде каолина, без крахмала. При таблетировании в этом случае применяли различное удельное давление прессования.

Состав таблеток и их характеристика представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика таблеток с каолином, полученных при разном удельном давлении прессования (средние данные)

Компози- ции	Состав таблеток			Удель- ное дав- ление прессо- вания в кг/см ²	Распа- даемость в мин.	Твер- дость в кг	Показа- тель прочно- сти Р
	компо- ненты	количество					
		в г	в %				
I	Ксилит . .	0,247	49,5	700	14,76	0,25	0,006
	Каолин . .	0,247	49,5	1000	11,20	1,33	0,032
	Магния .			1500	9,20	2,08	0,052
	стеарат .	0,005	1,0	2000	6,05	1,94	0,051
II	Ксилит . .	0,383	76,5	700	4,08	0,25	0,006
	Каолин . .	0,112	22,5	1000	4,01	1,00	0,023
	Магния .			1500	3,05	2,39	0,056
	стеарат .	0,005	1,0	2000	4,88	3,00	0,071
III	Ксилит . .	0,445	89,0	700	0,60	0,62	0,013
	Каолин . .	0,05	10,0	1000	0,53	1,75	0,039
	Магния .			1500	1,83	2,83	0,064
	стеарат .	0,005	1,0	2000	9,08	3,66	0,084

Как видно из таблицы, для таблеток I композиции характерно с увеличением давления прессования, сокращение времени распада.

При определении распадаемости этих таблеток, особенно полученных при давлении 700 кг/см² и 1000 кг/см², наблюдается прилипание массы таблетки к верхней пластинке прибора. Таблетка при погружении ее в воду через 10—15 сек. превращается в густую, липкую массу, которая не распадается на частицы.

Такие явления, вероятно, следует объяснить капиллярной структурой таблеток и способностью каолина к набуханию.

Таблетки II композиции распадаются гораздо быстрее и указанная выше зависимость распадаемости от давления

прессования у них незначительна. При большом давлении прессования (2000 кг/см^2) на способность таблеток распадаться оказывают влияние свойства ксилита.

У таблеток III композиции еще более заметно влияние свойств ксилита на их распадаемость. С повышением давления, время распадаения таблеток увеличивается.

Твердость таблеток всех композиций находится в прямой зависимости от давления прессования. С уменьшением количества каолина и соответственно с увеличением количества ксилита, твердость таблеток повышается.

Полученные результаты дают возможность сделать следующие выводы:

1. Таблетки чистого ксилита при хорошей распадаемости и небольшой истираемости обладают недостаточной твердостью.

2. Наилучшие показатели по распадаемости и твердости имеют таблетки, содержащие ксилит и сахарозу в равных соотношениях.

3. Смесь ксилита с каолином (соответственно $76,5\%$ и $22,5\%$), не содержащая крахмала, при давлении 1500 кг/см^2 и 2000 кг/см^2 дает таблетки достаточной твердости и с распадаемостью в пределах 5 минут.

При содержании в смеси 10% каолина, при давлении 1500 кг/см^2 таблетки распадаются в пределах 2 минут и имеют несколько большую твердость, чем таблетки, содержащие $22,5\%$ каолина при таком же давлении.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ РАЗРЫХЛИТЕЛИ

Д. А. Бернатонис

Из кафедры аптечной технологии лекарств
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Целью настоящей работы было сравнительное изучение влияния различных разрыхлителей на распадаемость и истираемость таблеток.

В качестве разрыхляющих веществ в работе использовали крахмал, альгиновую кислоту (импортный образец), натрий—карбоксиметилцеллюлозу (синтезированную в Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом инсти-

туте) со степенью полимеризации около 500, сорбозу и каолин.

Для сравнительной оценки были получены таблетки без разрыхляющих веществ.

Исследования проводили с так называемыми таблетками плацебо не содержащими лекарственных препаратов.

Для получения таблеток «плацебо» использовали сочетание лактозы и сахарозы поровну, дающее по нашим данным при прямом прессовании таблетки хорошего качества.

Состав на одну таблетку:

Лактоза	0,235 г — 47%
Сахароза	0,235 г — 47%
Разрыхлители	0,025 г — 5%
Магния стеарат	0,005 г — 1%
<hr/>	
Всего	0,5 г — 100%

Смеси для таблетирования приготавливали по общим правилам смешения порошков. Разрыхлители вводили в таблетлируемую массу в виде порошка. Ввиду того, что натрий-карбоксиметилцеллюлоза трудно измельчается, пришлось ее превратить в порошок, растирая в ступке вместе с кристаллической сахарозой (1:3).

Таблетки готовили прямым прессованием, с помощью ручного гидравлического пресса.

Для выяснения влияния различных разрыхлителей на качество таблеток, в работе придерживались ряда постоянных величин, а именно, удельное давление прессования было 2000 кг/см^3 , диаметр таблеток 10 мм, постоянный вес 0,5 г с отклонением $\pm 0,5\%$.

Распадаемость, твердость и истираемость таблеток определяли на приборах «Егвека».

Для установления влияния времени хранения, таблетки подвергались исследованию сразу после изготовления (в течение 24 часов) и после трех и шести месяцев хранения. Таблетки были упакованы в конвалюты и помещены в коробки. Хранились в комнатных условиях.

Данные исследования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, время распадаемости таблеток с различными разрыхлителями резко отличается. Наиболее краткое время распадаемости показали таблетки, содержащие крахмал и альгиновую кислоту. Натрий-карбоксиметилцеллюлоза значительно ухудшает распадаемость таблеток.

Наблюдение показало, что таблетки с натрий-карбоксиметилцеллюлозой, в процессе распадаения покрываются толстой желеобразной пленкой, которая препятствует дальнейшему проникновению воды в более глубокие слои таблетки.

Сорбоза и каолин в наших опытах незначительно влияли на распадаемость таблеток. Во время хранения распадаемость таблеток ухудшилась, но не в одинаковой степени.

Твердость таблеток с разными разрыхлителями отличается незначительно. Наименьшей твердостью обладают таблетки с крахмалом. Твердость таблеток мы выразили одновременно показателем прочности P (по J. Вегка). Показатель прочности P вычисляется путем деления значения средней раздавливающей нагрузки (в кг) на произведение диаметра на высоту таблетки (в мм). С нашей точки зрения, показатель прочности P дает возможность более объективно оценивать твердость таблеток, так как здесь учитываются размеры таблеток.

Во время хранения, твердость таблеток несколько уменьшается за исключением таблеток, не содержащих разрыхлителей.

Истираемость у всех таблеток была небольшая. Наши исследования показали, что таблетки, обладающие истираемостью более 5%, при определении на приборе «Егвека» не отвечают требованиям ГФ IX, так как легко крошатся, края их легко обламываются при упаковке и потреблении. В течение шестимесячного хранения истираемость менялась незначительно.

Обобщая полученные данные можно сделать следующие выводы:

1. Различные разрыхляющие вещества по разному влияют на распадаемость, твердость и истираемость таблеток.

2. Лучшая распадаемость была у таблеток, содержащих крахмал или альгиновую кислоту.

3. Натрий-карбоксиметилцеллюлоза в рамках данного опыта значительно ухудшила распадаемость таблеток.

Таблица I

Характеристика таблеток

Разрыхлитель	Распадаемость в мин		Твердость в кг		Показатель проч- ности Р		Истираемость в %		
	после изготов- ления	при хранении	после изготов- ления	при хранении	после изготов- ления	при хранении	после изготов- ления	при хранении	
								3 мес.	6 мес.
Крахмал	2,20	2,63	3,46	2,79	0,077	0,062	0,85	1,43	1,58
Альгиновая кислота	5,00	8,11	4,38	2,29	0,097	0,079	0,90	1,40	1,50
КМЦ	48,83	—	4,00	—	0,100	—	1,04	—	—
Сорбоза	12,36	17,50	4,95	2,54	0,110	0,085	0,80	0,80	0,50
Каолин	14,03	14,80	4,56	4,08	0,105	0,119	0,90	1,20	0,80
Без разрыхлителей	13,80	13,76	3,83	4,29	0,085	0,089	0,90	1,05	1,00

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (РЛФ)

И. С. Ажгихин, Р. В. Бобылев, В. Г. Гандель

Из кафедры аптечной технологии лекарств
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Широкое применение в клинической практике ректального способа введения лекарств и различных ректальных лекарственных форм делает актуальным сравнительное их изучение.

В настоящее время наиболее распространенными ректальными лекарственными формами являются: суппозитории, желатиновые ректальные капсулы (ЖРК), микроклизмы и ректальные мази.

Суппозитории готовили методом выливания. В качестве основы использовали сплав гидрированного фракционированного говяжьего жира с 3% Т-2 (ГЖЗТ). Основа разработана МФВНИИЖ в 1 ММИ им. И. М. Сеченова. В качестве действующих веществ — йодид калия 0,45 г и стелазин (5 мг).

Приготовление двухслойных суппозиторий проводилось в специальной форме, в гнезда которой до определенной глубины погружаются конусообразные стержни, закрепленные на пластинке. Диаметр основания гнезда формы 12 мм, глубина гнезда 35 мм, диаметр стержня у основания 6 мм, высота стержня 32 мм. Наружная оболочка готовилась из сплава гидрированного фракционированного говяжьего жира с 5% пропиленгликольмоностеарата (ГЖ5ПГМС), внутренняя — из ГЖЗТ. В наружной оболочке двухслойного суппозитория содержалось 5 мг трифтазина, во внутренней — 0,75 г йодида калия.

Для приготовления ЖРК использовали вышеупомянутую форму. Желатиновую массу готовили с применением 2% сахара, 0,5% салициловой кислоты и 0,15% метабисульфита калия по общим правилам.

После смазывания гнезд формы вазелиновым маслом их заливали желатиновой массой при $t^{\circ}=50^{\circ}-60^{\circ}$ до отметки, погружали в гнезда смазанные вазелиновым же маслом стержни до упора и форму на некоторое время ставили в холодильник. В полученные капсулы заливали (пипеткой) маслянистую суспензию (подсолнечное масло с 10% растительного лецитина), содержащую трифтазин, до отметки и поверх заливали остатками желатиновой массы. Готовые ЖРК оставляли на 3—5 дней при комнатной температуре до полного затвердевания. Содержание трифтазина в каждой ЖРК — 5 мг.

Для микроклизмы использовали раствор 5 мг трифтазина в 4 мл дистиллированной воды на каждую инстилляцию.

Ректальные мази готовились на основе частично отвержденного подсолнечного масла с 10% растительного лецитина. Трифтазин вводится в такую мазь в виде суспензии. Мазь вводили животным с помощью специально сконструированного ректального шприца.

В эксперименте было использовано одиннадцать собак примерно одинакового веса, возраста и пола. В каждой серии опытов использовалось одновременно не менее 3 собак для каждой лекарственной формы.

Определение трифтазина в сыворотке крови проводили по методу В. И. Малаховой (лаборатория профессора П. Л. Сенова), результаты представлены в таблице 1 (приведены средние значения).

Таблица 1

Время появления и концентрация трифтазина в μ /мл
Время после введения РЛФ

Р Л Ф	Время после введения РЛФ		
	15'	30'	45'
Суппозитории	1,24	2,12	2,14
ЖРК	—	1,74	2,86
М. клизмы	0,59	0,86	1,43
Мазь	0,42	1,54	1,38

В связи с тем, что скорость всасывания лекарств из РЛФ зависит от времени полной деформации нами была сделана рентгенография прямой кишки собак после введения им суппозиторий и ЖРК, содержащих по 0,45 г сульфата бария. Выяснилось, что уже через 5—7 минут после введения суппозиторий они начинают подвергаться деформированию, резко ускоряющемуся к 15—20-й минуте (растекание тени на рентгенограмме rectum), в то время как деформация ЖРК происходит между 20—40 минутами. В другой серии опытов (in vitro) мы использовали свежесепарированные прямые кишки собак, в которые вводили соответственно: суппозитории, двухслойные суппозитории, ректальную мазь и 4 мл раствора трифтазина с содержанием в каждом случае по 5 мг трифтазина (5 мг трифтазина и 0,45 йодида калия в двухслойных суппозиториях). Лигированную в промежуточной и надампу-

лярной частях rectum помещали в 100 мл раствора Тироде при 37°C и определяли через определенные интервалы времени концентрацию трифтазина в диализате (метод В. И. Малаховой). Йодид калия определяли по А. Я. Альтгаузен. Данные опыта приведены в таблице 2.

Таблица 2

Концентрация трифтазина (соли) в диализате в μ /мл

Р Л Ф	Время диализа					
	7'	10'	15'	20'	30'	45'
Суппозитории	0,42	1,02	2,95	3,14	4,72	6,00
Двухслойные суппозитории . .	0,30	0,89	1,84	1,13	2,06	2,44
ЖРК	—	—	—	следы	0,85	2,47
М. клизмы	0,59	0,46	3,14	3,38	5,16	7,0
Мазь	—	следы	0,89	2,04	1,98	2,36

Йодид калия появился в диализате двухслойного суппозитори с 15-й минуты и постепенно его концентрация увеличивалась.

Для выяснения влияния повышенной температуры на РЛФ нами был проведен следующий опыт: суппозитории, двухслойные суппозитории, ЖРК и мази были помещены в термостат при температуре 43,5°C на 5 дней. По истечении указанного времени все РЛФ (кроме ЖРК) были расплавленными с выпадением порошка ингредиентов в осадок. ЖРК полностью сохранили свою консистенцию. Назначение подопытным животным ЖРК, содержащих трифтазин и сохраняемых в течение 5 дней при $t^{\circ}=43,5^{\circ}\text{C}$, показало их эффективность и полное сохранение резорбирующей способности.

В связи с противоречивыми данными о скорости всасывания ингредиентов из РЛФ, в частности из ЖРК, нами был выполнен следующий простой опыт: четверем добровольцам назначили суппозитории на основе ГЖЗТ с содержанием 0,45 г йодида калия и четверем — 0,45 йодида калия в виде ЖРК. Йодид определяли в слюне по методу М. П. Николаева, для чего брали пробы слюны (с контролем ее на содержание йодидов до опыта) через каждые 2—3 минуты.

В случае назначения йодида калия в суппозиториях препарат определялся в слюне через 15—23 минут. При назначении йодида калия в ЖРК йодиды обнаруживаются в слюне через 28—35 минут.

Однако следует отметить большие неудобства введения ЖРК (их необходимо предварительно увлажнять), а также ощущение жжения и инородного тела, сохраняющихся во все время действия ЖРК. У 2 из 4 добровольцев применение ЖРК сопровождалось императивным, болезненным позывом на низ и жидким стулом.

Подытоживая результаты предварительных наблюдений, представляется возможным указать на весьма быстрое всасывание трифтазина и йодида калия из РЛФ и на желательность более широкого использования их в отечественной медицинской практике.

Что касается сравнительной оценки, то очевидно, что ЖРК весьма выгодно применять в условиях теплого климата (средняя Азия) при полном отсутствии воспалительных процессов в rectum.

Суппозитории, полученные на основе нейтрального жира, нам представляются наиболее щадящей формой ректального назначения лекарств.

О КЛАССИФИКАЦИИ ОСНОВ ДЛЯ МАЗЕЙ

Ю. А. Благовидова, В. М. Грецкий

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Эффект фармакологического действия мази в значительной мере зависит от свойств основы, на которой мазь приготовлена.

В качестве основ для мазей предложено очень много различных веществ. Они отличаются друг от друга по источникам получения, химическому составу, внешнему виду и т. д. Это нашло свое отражение в классификациях основ, приведенных в различных учебных руководствах и пособиях.

По источникам получения мазевые основы подразделяются на натуральные и искусственные. В последнюю группу входят разнообразные систематические или полусинтетические вещества и различные смеси, приготовленные из натуральных веществ.

По химическому составу мазевые основы делятся на эфиры глицерина с высшими жирными кислотами, сложные эфиры этих кислот с высокомолекулярными одноатомными спир-

тами, высокомолекулярные углеводороды, неорганические соединения, полисахариды.

Однако распределение мазевых основ по различным группам в рамках одной и той же системы классификации у различных авторов не совпадает.

Существенным недостатком, предложенных классификацией, является так же то, в них отсутствует четкое разделение веществ по характерным для них свойствам.

Так, например, большинство авторов разделяют все мазевые основы на группы в зависимости от их химической природы, включая сюда и эмульсионные основы.

Включение эмульсионных основ нарушает принцип классификации.

В основу классификации должен быть положен признак, который является наиболее характерным, определяющим, позволяющий объединить вещества в единую органически связанную группу. Таким характерным признаком для всех веществ, используемых в качестве мазевых основ или их составных частей, является их способность взаимодействовать с водой. В зависимости от интенсивности этого взаимодействия все вещества можно разделить на гидрофильные и гидрофобные.

Гидрофильные вещества обладают редко выраженной способностью взаимодействовать с водой, связывая ее и препятствуя выделению.

Гидрофобные вещества обладают малой степенью гидрофильности. Такие вещества имеют ярко выраженную липофильность т. е. способность взаимодействия с жирами и жироподобными веществами.

К группе гидрофобных веществ, применяемых в качестве основ для мазей, относятся жиры, растительные масла, гидрогенизированные жиры, углеводороды, силиконы.

Гидрофильные вещества, используемые в качестве основ для мазей в свою очередь можно разделить на две подгруппы. К первой подгруппе гидрофильных веществ относятся вещества, растворимые в воде: белки (желатин), полисахариды (крахмал, пектиновые вещества, трагакант, агар, производные целлюлозы), натриевое и калиевое мыла, полиэтиленгликоли.

Ко второй подгруппе гидрофильных веществ относятся вещества, не растворимые в воде, но набухающие в ней (бентонитовые глины, фитостерин).

Кроме перечисленных веществ, в качестве основ для мазей применяются вещества, которые обладают гидрофильно-липофильными свойствами. Эти вещества необходимо выде-

лить в отдельную группу. В этой группе основ следует различать: безводные и водосодержащие. К безводным основам относятся: ланолин, воск, спермацетт, сплавы гидрофобных веществ с эмульгаторами): например, сплавы валежина с ланолином, высшими спиртами, эмульгатором Т₂, пентолом, сорбитаналеатом и др.), смеси эмульгаторов.

К водосодержащим основам относятся эмульсионные системы типа в/м и м/в (ланолин водный, консистентная эмульсионная основа и др.).

Предлагаемая система классификации мазевых основ дает возможность более четко характеризовать свойства основ их взаимодействие с тканями организма, выбор основы в зависимости от физико-химических свойств лекарственного вещества, способ его введения, степень отдачи из основы и т. д.

О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИДРОГЕНИЗАТОВ ЖИРНЫХ МАСЕЛ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЭМУЛЬСИОННЫХ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

В. М. Грецкий, В. В. Василенко, Н. Д. Ионова

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

В последние годы эмульсионные основы для мазей во всем мире получили широкое распространение. Интерес к группе эмульсионных мазевых основ значительно возрос и в нашей стране.

В связи с этим мы поставили перед собой задачу найти такой компонент эмульсионной мазевой основы, который сообщал бы ей, а следовательно, и мази, хорошую резорбтивную активность.

В своей работе для приготовления эмульсионных основ для мазей мы использовали гидрогенизированное подсолнечное масло и гидрогенизированный китовый жир — полусинтетические продукты, полученные при каталитическом гидрогенировании подсолнечного масла и китового жира.

Гидрогенизаты этих масел были дополнительно подвергнуты дезодорации. После очистки оба продукта имели сравнительно низкие кислотные числа, равные 0,2, содержали 0,0% влаги, имели температуры плавления 31,5—32°C. По консистенции — твердые. При хранении их в течение шести

месяцев существенного изменения их физико-химических свойств не наблюдалось.

В качестве эмульгаторов для получения эмульсионных мазевых основ использовали диэфир пентаэритрита и олеиновой кислоты — пентол ($C_{41}H_{76}O_6$) и смесь моно- ($C_{17}H_{33}COOC_6H_{11}O_4$) и диэфиров сорбитана и олеиновой кислоты — сорбитанолеат. В. М. Грециким установлено, что пентол и сорбитанолеат обладают хорошей эмульгирующей способностью и практически не изменяют своих свойств при длительном хранении (более года).

Для получения эмульсионных систем вначале готовили сплавы гидрогенизатов с соответствующим эмульгатором в определенной концентрации, нагревая исходные продукты на водяной бане до температуры $65-70^\circ$. К определенному количеству полученного сплава добавляли частями дистиллированную воду, нагретую до той же температуры. Смесь перемешивали до образования устойчивой системы.

Результаты исследования гидрофилизирующей способности сплавов гидрогенизатов жирных масел с эмульгаторами приведены в таблице.

Т а б л и ц а

Эмульгирующая способность сплавов гидрогенизатов жирных масел с пентолом и сорбитанолеатом

Наименование сплава	Концентрация (в %)	Максимальное количество введенной воды (в % по отношению к весу сплава)
Гидрогенизированный китовый жир с пентолом	5	100
	7,5	110
	10	100
Гидрогенизированный китовый жир с сорбитанолеатом	5	100
	7,5	100
	10	90
Гидрогенизированное подсолнечное масло с пентолом	5	92
	7,5	300
	10	96
Гидрогенизированное подсолнечное масло с сорбитанолеатом	5	100
	7,5	108
	10	80

Из приведенной таблицы видно, что эмульгирующая способность сплавов гидрогенизатов подсолнечного масла и китового жира с пентолом и сорбитанолеатом зависит от кон-

центрации и природы как эмульгатора, так и гидрогенизата. Сплавы гидрогенизата китового жира с пентолом и сорбитанолеатом удерживают разные количества дистиллированной воды. Наибольшей эмульгирующей способностью обладают сплавы китового гидрогенизата с 7,5% пентола или сорбитанолеата.

Сплавы гидрогенизата подсолнечного масла с каждым из эмульгаторов, как видно из таблицы, также способны поглощать значительные количества воды в зависимости от концентрации сплава (от 80 до 300% по отношению к весу сплава).

Для дальнейшего исследования нами были отобраны 7,5% сплавы каждого из гидрогенизатов с пентолом или сорбитанолеатом.

Все эти сплавы дают с водой белые, густые, сметанообразные, легко размазывающиеся массы, без запаха.

Высокая гидрофилизирующая способность полученных сплавов гидрогенизатов с эмульгаторами даст возможность варьировать количество воды, входящей в состав дисперсной системы, в зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ и с точки зрения рациональной технологии приготовления мазей.

Устойчивость полученных эмульсионных систем проверяется путем физико-химического анализа их в разных условиях хранения.

Предварительные результаты показывают, что заметного изменения их свойств не наблюдается в течение длительного времени хранения.

О СОХРАНЯЕМОСТИ СТЕРИЛЬНОСТИ НЕКОТОРЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ В ПРОЦЕССЕ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Т. С. Кондратьева

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

В настоящее время медицинская промышленность выпускает большое количество эффективных лечебно-профилактических средств. Наряду с ростом количества препаратов большое значение имеет обеспечение их надлежащего качества. Одной из причин, снижающих качество препаратов, является загрязнение их микроорганизмами, широко распространенными

ми в природе. Обладая большой способностью приспособляться к окружающей среде, они могут стать виновниками порчи многих лекарств.

Микробная обсемененность незначительна в препаратах, содержащих мало влаги. В данном случае микроорганизмы только остаются живыми, но не растут и не размножаются. Совершенно иначе ведут себя они в жидких лекарствах, где находят подходящие условия для проявления жизни, что приводит к большой обсемененности жидких лекарственных форм.

Важно обратить внимание на микрофлору лекарств, приготовляемых асептически, т. е. тех, которые не должны содержать микроорганизмов (способ применения), но из-за лабильности не могут подвергаться стерилизации. К таким лекарственным формам относятся глазные растворы. Они должны готовиться с особой тщательностью, с соблюдением асептических условий на свежеперегнанной стерильной дистиллированной воде.

Асептические условия приготовления, к сожалению, не обеспечивают полной стерильности лекарств, поэтому в настоящее время большинство офтальмологов считает, что глазные капли должны стерилизоваться после приготовления, т. е. готовиться также тщательно, как и растворы для инъекций, так как при нанесении нестерильного раствора на неповрежденный глаз могут начаться конъюнктивиты, а при нанесении такого же раствора на глаз с поврежденной роговой оболочкой может развиваться тяжелая инфекция, приводящая иногда к потере зрения.

Однако стерилизация глазных капель или соблюдение асептических условий при изготовлении не может обеспечивать их стерильности в процессе хранения и неоднократного использования глазных капель.

Для выяснения, как быстро нарушается стерильность глазных капель, приготовленных в строго асептических условиях, при их использовании нами была проведена экспериментальная работа. Для опыта мы взяли четыре прописи глазных растворов, которые, по литературным данным, наиболее быстро подвержены микробной порче и часто встречаются в экстемпоральной рецептуре аптек. Это — следующие растворы: сульфата атропина (1%), гидрохлоридов этилморфина (1%), дикаина (1%) и пилокарпина (1%); а также раствор сложного состава: тиамин бромид 0,002 г, аскорбиновой кислоты 0,1 г и глюкозы 0,2 г на 10 мл воды.

Растворы готовились в боксе, воздух которого за 2 часа до работы и во время работы санировался ультрафиолетовым

светом. Для приготовления растворов пользовались дистиллированной водой, посудой, фильтрами, ватой, простерилизованными в автоклаве в течение 20 мин при температуре 120°C. Медикаменты отвешивали на весах, чашечки которых предварительно протирались спиртом.

Глазные капли сразу после приготовления подвергались бактериологическому анализу. Для проверки антимикробной стабильности глазных растворов методику опытов максимально приближали к условиям использования капель больными, т. е. все растворы открывались на 2—3 минуты 2 раза в день. После чего ежедневно проводился бактериологический контроль. Наблюдения велись в течение 10 дней.

Для создания благоприятных условий для развития микроорганизмов производили высевы глазных капель в сахарный мясопептонный бульон (рН=7,2—7,4) по 1 и 5 мл каждого раствора.

Для количественного учета микроорганизмов, попавших в глазные капли, мы пользовались методом посева в растопленный 1,5% мясопептонный агар (рН=7,2—7,4), который при температуре около 45°, разливался в стерильные чашки Петри. В полуостывшую питательную среду вносили по 1 и 1 мл исследуемого раствора, агар тщательно перемешивался легкими колебаниями чашки и посева помещали в термостат при температуре 36—37°C на 2—3 суток. После инкубации производили подсчет выросших колоний.

По каждому наименованию глазных капель исследовалось 3 образца. Из каждого образца глазных растворов ежедневно производились посева на вышеуказанные среды в количестве 3 проб. При обнаружении колебаний, проросших на агаре, производилась идентификация микроорганизмов путем микроскопии после окрашивания мазков по методу Грама.

Результаты исследований представлены в таблице.

Из таблицы видно, что все растворы сразу после приготовления в строго асептических условиях были стерильны. Стерильность сохранялась в течение первых двух суток, за исключением раствора глюкозы с другими компонентами, посева которого дали рост в отдельных пробирках с МПБ на первые сутки. Обсемененность этого раствора быстро разрасталась и уже с 4 суток не имело смысла делать посева.

Раствор гидрохлорида пилокарпина также подвержен быстрой микробной порче (рост на 3-и сутки).

В растворах сульфата атропина и гидрохлорида этилморфина были обнаружены микроорганизмы на 6—7-е сутки.

Наиболее стойким по отношению к микроорганизмам оказался раствор дикаина, в котором был выявлен очень слабый

Результаты определения микробной

Растворы	Среды	Время вы				
		сразу	1	2	3	4
Сульфата атропина	МПБ с сахар.	---	---	---	---	---
	МПА	---	---	---	---	---
Гидрохлорида этилморфина	МПБ с сахар:	---	---	---	---	---
	МПА	---	---	---	---	---
Гидрохлорида дикаина	МПБ с сахар.	---	---	---	---	---
	МПА	---	---	---	---	---
Гидрохлорида пилокарпина	МПБ с сахаром	---	---	---	+ - -	+ + -
	МПА	---	---	---	---	3 1 1
Глюкозы с тиамином бромидом и аскорбиновой кислотой	МПБ с сахаром	---	- + -	+ + -	+ + +	
	МПА	---	---	10 123 6 68 15 610	× × × × × × × × ×	

Примечания: 1. «-» — отсутствие роста микроорганизмов.
 «+» — рост микроорганизмов.
 «×» — обильный рост.

с е в о в в с у т к а х														
5			6			7			8	9	10			
-	-	+	+	+	+	+	+	+	Посевы не делались					
-	-	-	+	+	+	+	+	+						
+	-	-	+	+	+	+	+	+						
-	-	-	21	20	5	50	41	20	Посевы не делались					
-	-	-	10	3	8	29	15	35						
-	-	-	8	20	15	34	61	81						
-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	Посевы не делались		
-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+			
-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+			
-	-	-	-	-	-	10	5	5	30	28	15	Посевы не делались		
-	-	-	-	-	-	8	8	4	41	30	24			
-	-	-	1	2	-	10	3	2	10	15	20			
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	Посевы не делались			Посевы не делались					
+	+	+	+	+	+									
+	+	-	+	+	+									
10	1	8	50	50	81	Посевы не делались			Посевы не делались					
10	10	6	75	61	20									
3	3	1	31	38	30									
Посевы не делались														
Посевы не делались														

2. Результаты — среднее посевов 3 чашек.
 3. Цифры обозначают количество микробных клеток в 1 мл глазных капель.

раствор только на 10-е сутки с начала опыта, что, возможно, объясняется тем, что раствор дикаина обладает некоторыми бактерицидными свойствами.

При микроскопии выросших колоний были обнаружены сарцины, споровые палочки и плесневые грибки, т. е. типичная воздушная микрофлора.

Исследования воздуха проводились чашечным методом Коха-Омелянского, основанном на самопроизвольном оседании микроорганизмов на чашки с МПА. Посевы воздуха проводились одновременно с открыванием пробок в склянках с главными растворами.

На основании проведенных опытов было установлено, что в 1 м³ воздуха помещения находилось от 500 до 800 микробных клеток. Это была обычная воздушная флора (пигментные кокки, споровые палочки и грибки-пенициллы).

Таким образом, растворы, приготовленные в строго асептических условиях, стерильны. Но с течением времени загрязняются микроорганизмами, которые попадают в растворы при открывании склянок.

При работе мы не учитывали возможности загрязнения растворов глазными пипетками, которые могут также являться источниками внесения микроорганизмов.

Исходя из этого, возникает потребность добавления к глазным каплям различных бактериостатических веществ (консервантов), которые задерживали бы рост микроорганизмов, попавших в капли во время их использования больными.

К ВОПРОСУ О МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ АПТЕЧНЫХ КОНЦЕНТРАТОВ ДЛЯ БЮРЕТОЧНОЙ УСТАНОВКИ

Т. С. Кондратьева, Л. Н. Костенко

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Лекарственные формы, вследствие наличия в них питательных веществ, являются благоприятной средой для развития микроорганизмов, в связи с чем наступает порча их, влекущая за собой изменения цвета, запаха, внешнего вида (хлопья, пленка, опалесценция) и других органолептических свойств лекарства, а иногда и снижение фармакологической активности.

Все авторы отмечали, что лекарственные формы чаще всего загрязнялись споровыми и бесспоровыми бактериями, кокками, сарцинами, дрожжевыми грибами.

Цель настоящего исследования — изучить степень микробной обсемененности концентратов, широко используемых для приготовления жидких лекарственных форм с помощью бюреточной установки. Обычно в аптеке делают за день в среднем от 80 до 120 таких лекарств, что составляет 30—35% всей рецептуры.

Как известно, аптеки готовят для бюреточной установки концентрированные растворы следующих медикаментов: бромидов натрия, калия и йодида калия 20%; сульфата магния и глюкозы 50%; барбитала натрия, гексаметилентетрамина, бензоата, салицилата и кофеин-бензоата натрия и аскорбиновой кислоты 10%; гидрокарбоната натрия и амидопирин 5%; кодеина чистого (10%) и фосфата 1%; а также мятную воду.

Исследованию подвергалась и дистиллированная вода в целях выяснения причин микробной загрязненности концентратов.

Для проведения бактериологического анализа указанные концентраты отбирались из аптек 82, 2 и 85 г. Москвы, которые были выделены Мосгораптекоуправлением в связи с тем, что они имели большую экстенпоральную рецептуру, различно оборудованы и имели разные условия приготовления концентратов. Всего проведено 93 анализа при трехкратном повторении каждого.

Пробы концентратов из бутылей и из бюретки отбирались с соблюдением условий проведения бактериологического анализа. Посевы проводились в тот же день на мясо-пептонный бульон (МПБ), (5 мл в пробирке) по 0,5 мл каждого концентрата. Для выявления степени микробной обсемененности растворы высевались по 0,1 мл на мясо-пептонный агар (МПА) с 2% содержанием глюкозы. Посевы помещались в термостат (37°C). По истечении 2 суток регистрировался рост в МПБ и подсчитывались колонии на МПА.

Результаты анализов приведены в таблице 1.

Как и следовало ожидать, концентраты в различной степени подвержены микробной порче. Растворы йодида калия, бензоата, салицилата и кофеина-бензоата натрия оказались стерильными. Все посевы этих растворов не прорастали независимо от срока их хранения в аптеках. Это можно объяснить тем, что сами лекарственные вещества, очевидно, в той или иной степени обладают антибактериальной активностью.

Наименование препарата	А п т е к а № 87												А п			
	из бутылки						из бюретки						из буты			
	1		2		3		1		2		3		1		2	
	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А
1. Раствор бромида натрия 20%	—	—	—	—	+	—	+	—	+	+	+	—	+	+	+	—
2. Раствор бромида калия 20%	+	+	+	—	+	+	+	—	+	+	+	+	+	—	+	+
3. Раствор сульфата магния 50%	+	+	—	+	—	+	—	+	—	—	+	+	+	—	+	+
4. Раствор бензоата натрия 10%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5. Мятная вода	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6. Раствор амидопирин 5%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	—

Примечание: + — отмечен рост.

«—» — отсутствие роста.

Б — мясо-пептонный бульон.

А — мясо-пептонный агар.

Таблица 1

тека № 2				Аптека № 85															
ли		из бюретки						из бутылки						из бюретки					
3		1		2		3		1		2		3		1.		2		3	
Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А
-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-
+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

Большую обсемененность имели растворы гидрокарбоната натрия, сульфата магния, барбитала натрия, аскорбиновой кислоты, амидопирин и мятная вода. Посевы перечисленных концентратов всегда давали обильный рост на питательных средах. Так, например, в 1 мл раствора гидрокарбоната натрия было обнаружено до 400 микробных клеток. При неоднократных посевах мятной воды не удалось выявить степени микробной обсемененности, поскольку при любых разведениях на чашках отмечался сплошной рост.

При анализе микрофлоры концентратов были обнаружены споровые и бесспорные палочки, стафилококки, сарцины и дрожжевые грибки, т. е. те микроорганизмы, которые, в основном, являются обитателями воздуха, почвы и обладают большой устойчивостью к различным неблагоприятным факторам среды.

Особое положение занимают растворы хлорида кальция и кодеина чистого. При добавлении в пробирки с МПБ раствора хлорида кальция выпадал хлопьевидный осадок, поэтому установить возможность роста не удалось. В состав 10% раствора кодеина входит 48° спирт, вызывающий осаждение экстрактивных веществ из МПБ. С другой стороны, спирт в данной концентрации может оказывать и консервирующее действие.

При анализе результатов исследований выяснилось, что концентраты из бюретки были обсеменены в гораздо большей степени по сравнению с концентратами, взятыми из бутылей. Если при посеве 20% раствора бромиды натрия, взятого из бюретки, раствор прорастал и в 8 случаях из 9 (88%), то в тот же раствор, взятый из бутылки, показал рост только в 4 случаях из 9 (44%). Данный вывод подтверждается результатами посевов и других растворов.

Для выяснения причин микробной загрязненности концентратов нами был проведен следующий опыт. В асептических условиях были приготовлены концентраты вышеуказанных наименований. Воздух бокса облучался ультрафиолетовыми лампами БУВ-30 в течение 2 часов. Концентраты готовились с использованием стерильного вспомогательного материала и посуды на свежеперегнанной стерильной дистиллированной воде.

Для проверки качества приготовленных концентратов проводились высевы в пробирки с МПБ сразу же после приготовления, после чего концентрированные растворы хранились в течение 20 дней. Этот срок был выбран нами на основании того, что по инструкции ЦАНИИ максимальный срок хранения самых стойких концентратов, приготовленных в условиях

А п т е к и

Наименование концентратов	№ 87						№ 86											
	1		2		3		1		2		3							
	МПА	МЛБ	МПА	МЛБ	МПА	МЛБ	МПА	МЛБ	МПА	МЛБ	МПА	МЛБ						
	МЛБ	МПА	МЛБ	МПА	МЛБ	МПА	МЛБ	МПА	МЛБ	МПА	МЛБ	МПА						
1. Раствор сульфата магния 50%	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Раствор гексамети- лентетрамина 10%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. Раствор амидопи- рина 5%	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: Результаты (среднее 3 параллельных посевов).

«+» — обозначен рост,

«-» — отсутствие роста.

асептики, составляет 20 дней. В течение всего срока хранения склянки открывались ежедневно на 5 минут для того, чтобы создать условия хранения концентратов, приближающиеся к условиям аптеки. Бактериологический анализ концентратов проводился регулярно через каждые 2 суток.

Проведенные нами исследования показали, что растворы, приготовленные в строго асептических условиях, были стерильны (отсутствие роста на МПБ) в течение всего срока хранения.

Следовательно, из приведенных исследований совершенно ясно, что при строгом соблюдении условий асептики при изготовлении концентратов для бюреточной установки можно значительно продлить сроки хранения, свести к минимуму микробную загрязненность жидких лекарств, приготовляемых в аптеках.

Выводы

1. При бактериологическом исследовании концентрированных растворов, приготовляемых в аптеках 87, 2, 85 г. Москвы установлено их значительное микробное обсеменение и обнаружена различная микрофлора: споровые и бесспорные палочки, стафилококки, дрожжевые грибки.

2. Наиболее обсемененными оказались растворы глюкозы 50%, гидрокарбоната натрия 5%, сульфата магния 50%, барбитала натрия 10%, аскорбиновой кислоты 10% и мятная вода. Меньшую загрязненность показали растворы бромида калия и натрия 20%. Стерильными оказались растворы йодида калия 20%, бензоата натрия 10%, кофеин-бензоата натрия 10%.

3. При анализе дистиллированной воды были обнаружены одиночные микроорганизмы.

4. При строгом соблюдении в аптеке условий асептики при изготовлении концентратов можно свести к минимуму микробную загрязненность и тем самым повысить качество жидких лекарств, приготовляемых с использованием бюреточной установки.

ПРЕССОВАННЫЕ СУППОЗИТОРИИ

В. Г. Гандель, И. С. Ажгихин, Д. Бернатонис

Из кафедры заводской технологии лекарств
(зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Суппозитории находят все более широкое применение в фармацевтической и медицинской практике ввиду ряда их ценных свойств. Особый интерес представляют суппозитории на твердых основах, изготовленные методом прессования. Как правило, прессованные суппозитории готовят из гранулированных порошков под высоким давлением. Прессованные суппозитории компактны, обладают большой механической прочностью и стойкостью в процессе хранения. Изготовление их несложно, производство может быть полностью механизировано.

В нашей стране прессованные суппозитории еще не производятся. Учитывая актуальность вопроса и отсутствие отечественных публикаций, нами была проведена экспериментальная работа по изучению возможностей получения прессованных суппозитория и анализу их некоторых свойств.

Приготовление прессованных суппозитория осуществлялось на гидравлическом прессе (при давлении в большом цилиндре 50—100 кгс/см² в зависимости от вида вспомогательных материалов) следующим образом. Тщательно перемешанную смесь вспомогательных и лекарственных веществ засыпали в специально сконструированное приспособление для прессования. Приспособление состоит из матрицы из нержавеющей стали со сквозным отверстием, причем рабочая часть этого отверстия имеет коническую форму. Матрица укрепляется в стальном стакане, обеспечивающим ее устойчивость в процессе прессования. Формирование суппозитория в соответствии с установленными стандартами осуществляется двумя пуансонами — верхним и нижним. Верхний пуансон имеет в своей рабочей части фигурную выемку, обеспечивающую образование головки суппозитория в виде пули со сглаженным острием; нижний пуансон имеет плоскую поверхность и является упором для формирующегося суппозитория в момент прессования. После снятия давления с помощью нижнего пуансона осуществляется выталкивание готовой свечи из матрицы.

В качестве вспомогательных материалов использовали следующие соединения, из которых затем готовили смеси для прессования:

I. карбоната магния основного	q. s.
стеарата магния	0.05
крахмала	0,33
хлопкового гидрогенизата в спиртоэфирном растворе	0,33
II. мочевины	1,6
карбоната магния основного	q. s.
стеарата магния	0.05
крахмала	0,33
хлопкового гидрогенизата в спиртоэфирном растворе	0,33
III. трагаканта	
Лактозы поровну	
IV. салепы	
лактозы поровну	

Вес каждого прессованного суппозитория для первой и второй прописей 4,3 г, для третьей и четвертой — 4,1 г.

При введении лекарственных веществ их вес вычитается из веса карбоната магния основного (прописи I и II) или из веса готовых смесей.

Время распадаемости прессованных суппозитория определяли в приборе «Егвека». Жидкой средой служила дистиллированная вода с постоянной температурой 37°C. В зависимости от природы наполнителей время распадаемости варьировало и составляло для первой прописи — 7 минут, для второй — 25 минут, для третьей и четвертой — соответственно 4 и 11 минут.

Рентгенография прямой кишки собак показала, что спустя час после введения прессованных суппозитория, содержащих 0,5 г сульфата бария, суппозитории почти полностью деформируются и рентгеноконтрастное средство равномерно выполняет полость rectum.

Скорость освобождения лекарственных веществ из прессованных суппозитория определяли *in vitro* (свежепрепарированная прямая кишка собаки с введенным суппозиторием, после лигирования промежностной и надампулярной частей, помещалась в 100 мл раствора Тироде при температуре 37°C для диализа препаратов) и *in vivo*. В качестве активных ингредиентов использовали йодид калия и стелазин. Йодид калия определяли по методу М. П. Николаева, стелазин — фотоэлектроколориметрически по методу В. И. Малаховой (лаборатория проф. П. Л. Сенова).

Следы препаратов определяли в диализате через 30—45 минут после начала диализа, в плазме крови — спустя 1 час после введения соответствующих суппозиторий.

В связи с имеющимися в литературе сведениями об эффективности прессованных суппозиторий в качестве слабительных средств (так называемых шипучих суппозиторий), нами были приготовлены и изучены прессованные суппозитории следующего состава:

I. лактата железа	1,0
гидрокарбоната натрия	0,4
карбоната магния основного	q. s.
стеарата магния	0,05
хлопкового гидрогенизата	0,33
крахмала	0,33
II. аскорбиновой кислоты	0,3
гидрокарбоната натрия	0,6
карбоната магния основного	q. s.
стеарата магния	0,05
крахмала	0,33
хлопкового гидрогенизата	0,33
III. аскорбиновой кислоты	0,3
гидрокарбоната натрия	0,6
мочевины	1,6
хлопкового гидрогенизата	0,33
карбоната магния основного	q. s.
стеарата магния	0,05
IV. битартрата калия	0,9
гидрокарбоната натрия	0,6
карбоната магния основного	q. s.
стеарата магния	0,05
хлопкового гидрогенизата	0,33
крахмала	0,33

Вес каждого суппозитория составлял 4,1 г. Смоченные водой суппозитории энергично выделяли углекислоту в течение 10—20 минут, полностью распадаясь. Суппозитории, приготовленные по прописи IV, после легкого смазывания подсолнечным маслом были применены у трех добровольцев. Слабительный эффект наблюдался у двух из них в течение 15—20 минут.

Резюмируя наши предварительные наблюдения, можно сделать вывод о перспективности применения прессованных суппозиторий в отечественной клинике (борьба с запорами; местная терапия гестоз, особенно в случаях обильного выделения секрета и т. д.).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ВЕСА ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЯДОВИТЫЕ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

В. Г. Гандель

Из кафедры технологии лекарственных форм и галеновых препаратов
(зав. — доц. А. С. Прозоровский)

Настоящая работа является результатом изучения влияния размеров и веса таблетки на ее качество с целью установления зависимости между ними. Эксперименты проводились на моделированных таблетированных препаратах, содержащих в качестве лекарственного компонента димедрол в дозировке 0,03 г.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что при составлении прописи таблетированного препарата, имея в качестве исходных данных лишь дозировку действующего вещества, необходимо прежде всего установить оптимальный вес таблетки, а затем, исходя из этого веса, подбирать необходимые количества разрыхляющих и скользящих вспомогательных веществ.

Как известно, качество таблеток, используемых в медицинской практике, определяется 4 основными показателями: прочностью, временем распадаемости, нормируемыми отклонениями от среднего веса и от дозировки лекарственного вещества.

При подборе оптимального веса таблеток мы использовали прочность таблеток как контрольный показатель их качества, так как из приведенных показателей прочность таблеток при прочих равных условиях является ближайшей функцией их веса. Прочность таблеток определяли с помощью пружинного динамометра в положении «на ребро».

Числовое значение оптимального веса таблетки устанавливали с помощью индекса K_n , представляющего собой безразмерное отношение веса таблеток к соответствующим значениям их прочности. Ниже приводятся методика и результаты экспериментов.

При получении таблеток димедрол по 0,03 г необходимо использовать какой-либо разбавитель в качестве основы, т. к. дозировка действующего вещества недостаточна для образования таблетки на таблеточной машине. В качестве разбавителя мы применили гидрофосфат кальция. Для определения оптимального веса готовили таблетки весом 0,1; 0,15; 0,2; 0,25; 0,3; 0,35; 0,4; 0,45 и 0,5 г по следующей прописи: димедрол — 0,03 г

разбивателя (гидрофосфата кальция) — достаточное количество для получения таблеток весом 0,1; 0,15; 0,2; 0,25; 0,3; 0,35; 0,4; 0,45 и 0,5 г.

Прессование осуществляли на гидравлическом прессе без предварительной грануляции непосредственно после смешения разбивателя и лекарственного вещества. Таблетки готовили так, чтобы независимо от их размера высота таблетки составляла 25% диаметра. Для прессования таблеток использовали приспособление, имевшее набор матриц и пуансонов соответствующего диаметра. После определения прочности полученных таблеток рассчитывали значения индексов K_p . Результаты расчетов приведены в таблице.

Значения веса таблеток, прочности и индексов K_p

Вес таблетки (г)	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
Прочность (кгс)	3,0	5,0	7,5	7,5	8,0	9,0	9,5	10,0	12,0
K_p	30	33,3	37,5	30	26,6	25,7	23,7	22,2	24

Сравнение индексов прочности показывает, что таблетки весом 0,2 имеют максимальное значение индекса — 37,5. Это означает, что на единицу веса таких таблеток приходится большее значение прочности, чем на соответствующую единицу веса любой другой таблетки в данном ряду. В свою очередь, большее значение прочности на единицу веса таблетки будет обеспечивать большую механическую прочность самой таблетки при ударе, изломе, падении с высоты (на этом, как известно, основано определение прочности таблеток по ГФ IX) и т. д.

Таким образом, оптимальный вес таблеток димедрола по 0,03 г будет 0,2 г.

Количество скользящего вещества подбирали так, чтобы сила выталкивания таблетки из специальной матрицы на гидравлическом прессе была бы минимальной по отношению к давлению прессования. Как показали эксперименты, это условие выполняется при содержании скользящего вещества в количестве 0,5% от веса таблетки.

Количество разрыхляющего вещества устанавливали так, чтобы время распадаемости таблеток находилось в пределах одной — двух минут. Этому условию отвечает содержание крахмала в количестве 4% от веса таблетки.

Исходя из результатов экспериментов по подбору вспомогательных веществ, составляли следующую пропись:

Ингредиенты	(г)	Содержание в %
димедрола	0,030	15,0
гидрофосфата кальция	0,161	80,0
крахмала	0,008	4,0
стеарата кальция	0,001	0,5
Вес таблетки	0,200	

Как видно из прописи, в состав таблетки входят 2 соединения — крахмал и стеарат кальция, которые не принимались во внимание при нахождении оптимального веса таблетки. Как известно, указанные соединения не оказывают отрицательного влияния на прочность таблеток, но если даже предположить, что они могут оказать такое влияние, их процентное содержание в смеси (4,5%) настолько мало, что оно не сможет существенно изменить качество таблеток.

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что пропись таблетированных препаратов, составленная на основе оптимального значения их веса, позволяет получить таблетки высокого качества, не содержащие излишнего количества вспомогательных веществ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ (ДИФФУЗИИ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

В. М. Грецкий

Из кафедры аптечной технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Чтобы составить полное представление о возможных преимуществах той или другой мазевой основы, необходимо знать скорость выделения из нее лекарственного вещества, т. е. скорость поступления его к поверхности кожи.

Существует много методов определения скорости выделения лекарственного вещества из мазевой основы.

Мы определяли скорость выделения (диффузии) лекарственных веществ из мазей, приготовленных на различных

эмульсионных мазевых основах, методом диализа с последующим количественным определением выделившегося вещества.

Примененный нами метод исследования, безусловно, не является совершенным, однако, на наш взгляд, он может дать правильную ориентировку в интересующем нас вопросе.

Для проведения исследования были приготовлены 10% мази с сульфанилом натрия и йодидом калия. Мази готовили на эмульсионных основах с пентолом, сорбитанолеатом, ланолином и смесью моно- и диэфиров полиглицерина, с пальмитиновой и стеариновой кислотами.

Сравнительную оценку скорости выделения (диффузии) лекарственных веществ из мазей, приготовленных на исследуемых эмульсионных мазевых основах, производили путем диализа через полупроницаемую пленку с последующим определением содержания лекарственных веществ в диализате методом пламенной фотометрии.

Диализ проводили в специально изготовленном для этих целей приборе, состоящем из наружного стеклянного сосуда, в котором помещается внутренний сосуд без дна. Дном его служит полупроницаемая пленка, укрепленная при помощи стеклянного кольца. Площадь пленки равнялась 20 см². На пленку внутреннего сосуда равным слоем наносили 5,0 мази и помещали его в наружный сосуд, в который предварительно было налито 25 мл растворителя. Глубина погружения внутреннего сосуда была не более 2 мм. Прибор выдерживали в термостате при температуре 32°C. Время термостатирования варьировало от 1 до 24 часов.

Через определенное время растворитель сливали и определяли в нем концентрацию ионов натрия или калия методом пламенной фотометрии.

В качестве растворителя использовали дистиллированную воду, раствор Рингера—Локка, плазму бычьей крови.

При исследовании раствора Рингера—Локка и плазмы бычьей крови учитывали первоначальное содержание ионов натрия и калия в растворе. В растворе Рингера—Локка и плазмы бычьей крови учитывали первоначальное содержание ионов натрия и калия в растворе. В растворе Рингера—Локка средняя первоначальная концентрация ионов калия была равна 10 мг%, ионов натрия — 317 мг% в плазме бычьей крови: калия — 19 мг%, натрия — 370 мг%.

Полученные при исследовании данные, подвергнутые статистической обработке, представлены в таблицах 1 и 2.

Анализируя результаты исследования, обращали внимание, главным образом, на два показателя: темп и размер

диффузии лекарственного препарата. Как видно из таблиц 1 и 2, процесс диализа, а, следовательно, и выделение йодида калия и сульфацила натрия из мазей на эмульсионных основах с пентолом и сорбитанолеатом происходит гораздо быстрее, чем из мазей на основах с ланолином и, особенно, со смесью моно- и диэфиром полиглицерина с пальмитиновой и стеариновой кислотами (эмульгатором T₂).

Таблица 1

Концентрация ионов натрия в диализате

Эмульсионная основа с	Время диализа в часах							
	1/2	1	3	6	8	10	12	24
концентрация (в мг %)								
Вода дистиллированная								
Пентолом	12	20	24	32	34	33	38	38
Сорбитанолеатом	9	18	23	29	32	33	34	37
Ланолином	8	12	16	28	31	35	33	35
Эмульгатором T ₂	7	11	13	21	24	29	28	30
Раствор Рингера-Локка								
Пентолом	321	332	339	341	337	339	340	341
Сорбитанолеатом	323	329	337	349	342	343	341	345
Ланолином	318	323	327	331	334	333	335	335
Эмульгатором T ₂	319	321	329	329	331	332	330	334
Плазма бычьей крови								
Пентолом	383	391	407	405	410	408	410	410
Сорбитанолеатом	381	389	393	403	406	407	406	406
Ланолином	376	381	387	393	398	397	398	399
Эмульгатором T ₂	369	376	383	386	390	392	394	391

Существенного различия между скоростью выделения йодида калия и сульфацила натрия из мазей на эмульсионных основах с пентолом и сорбитанолеатом не замечено.

Выделение йодида калия и сульфацила натрия из мазей на эмульсионных основах с пентолом и сорбитанолеатом про-

исходит наиболее интенсивно в первые 3 часа, достигая максимума через 6—8 часов. Дальнейшее увеличение времени диализа до 24 часов не привело к значительному увеличению концентрации ионов натрия и калия в диализате (таблицы 1 и 2).

Таблица 2

Концентрация ионов калия в диализате

Эмульсионная основа С	Время диализа (в часах)									
	1/2	1	3	5	6	8	10	12	24	
	концентрация (в мг %)									
Вода дистиллированная										
Пентолом	28	40	56		58	62	66	68	68	
Сорбитанолеатом	27	42	54		55	59	63	67	68	
Ланолином	27	32	43		49	52	53	51	56	
Эмульгатором Т ₂	19	28	36		42	46	47	50	54	
Раствор Рингера-Локка										
Пентолом	29	38	49		56	59	59	60	61	
Сорбитанолеатом	26	32	46		51	56	60	62	63	
Ланолином	27	31	37		46	49	53	56	57	
Эмульгатором Т ₂	25	29	34		37	41	43	40	42	
Плазма бычьей крови										
Пентолом	36	42	48		51	53	54	59	62	
Сорбитанолеатом	32	48	50		53	57	60	60	61	
Ланолином	31	36	41		43	46	48	59	58	
Эмульгатором Т ₂	29	33	37		38	39	48	55	58	

Наибольшая степень диффузии йодида калия и сульфацила натрия из мазей на основе с ланолином обнаружена только через 10—12 часов.

Что касается мазей на эмульсионной основе со смесью моно- и диэфиров полиглицерина с пальмитиновой и стеариновой кислотами, то здесь наблюдается совершенно иная кар-

тина. Выделение лекарственных препаратов из мазей на этой основе происходит медленно и постепенно в течение 24 часов.

Степень диффузии йодида калия и сульфацила натрия из мазей на исследуемых основах оказалась также существенно различной (см. таблицы 1 и 2). Она значительно выше из мазей на эмульсионных основах с пентолом и сорбитанолеатом, чем из мазей на эмульсионных основах с ланолином и смесью моно- и диэфиров полиглицерина с пальмитиновой и стеариновой кислотами. Так, если через 3 часа диализа мазей на первых двух основах в дистиллированной воде обнаружено 23—24 мг% натрия и 54—56 мг% калия, то после 3-часового диализа мазей на эмульсионной основе с ланолином — 16 мг% натрия и 43 мг% калия, со смесью моно- и диэфира полиглицерина с пальмитиновой и стеариновой кислотами — только 13 мг% натрия и 36 мг% калия.

Следует также отметить, что степень диализа изменяется и в зависимости от растворителя. Диализ в дистиллированную воду происходит лучше, чем в физиологический раствор и биологическую жидкость. По-видимому, значительная первоначальная концентрация ионов натрия и калия в этих жидкостях оказывает влияние на процесс диализа. Это обстоятельство еще раз подчеркивает необходимость максимального приближения условий опыта к естественным условиям.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОЛЮБИЛИЗАЦИИ КАМФАРЫ

Р. В. Попова

Из кафедры заводской технологии лекарств
(зав. — доц. А. С. Прозоровский)

Камфара — лекарственное средство, широко используемое в терапевтической практике. Будучи резко гидрофобным веществом, камфара применяется в виде масляных растворов, которые отличаются рядом неудобств. Имеется большое количество литературы, посвященной описанию различных осложнений, возникающих в связи с инъекцией камфарного масла.

Для создания быстродействующего лекарственного препарата из камфары, лишённого выше описанных неудобств, мы попытались приготовить солюбилизованную камфору. Попытки солюбилизовать камфару уже описаны в иностранной литературе. Целью нашей работы было исследовать

солюбилизирующую способность некоторых отечественных поверхностноактивных веществ и определить факторы, позволяющие уменьшить количественное содержание этих вспомогательных веществ в готовом препарате.

Для определения камфары нами был использован метод газовой хроматографии.

При подборе солюбилизаторов оказалось, что отечественный полиоксиэтилированный диэфир-пентаэритрита и олеиновой кислоты (ПП-40) с гидрофильно-липофильным балансом, равным 16, проявил сравнительно высокую солюбилизирующую способность (98,6%).

Была найдена оптимальная среда для солюбилизации камфары. Из исследованных величин рН — 3, 5, 7, 9 оптимальной кислотностью оказалась рН равная 7.

Изучение кинетики солюбилизации камфары показало, что процесс солюбилизации, особенно при комнатной температуре, сильно замедлен во времени. Равновесие устанавливается лишь на 36-й день. Для ускорения солюбилизации камфары мы применили мешалку в условиях термостатирования. При температуре 37°C ($\pm 0,1^\circ$) равновесие достигалось за 24 часа.

Изучение зависимости солюбилизации камфары от концентрации солюбилизатора показало, что с повышением концентрации ПП-40, количество солюбилизируемой камфары линейно увеличивается.

Для сравнения приведена зависимость солюбилизации камфары от концентрации твина 80, а также показано влияние повышения температуры до 37°C (так, для 3% раствора камфары при 37°C необходимо на 3% солюбилизатора меньше, чем при 20°C).

Руководствуясь целью при минимальном количестве солюбилизатора перевести в раствор максимально возможное количество камфары, мы исследовали влияние различных химических добавок.

При высоких концентрациях поверхностноактивных веществ электролиты понижают их солюбилизирующую активность, видимо, за счет высаливающего действия. При очень низких концентрациях солюбилизатора электролиты повышают его солюбилизирующую активность, видимо, способствуя в этих условиях мицеллообразованию.

В опыте было выяснено действие полиспиртов на солюбилизацию камфары для системы 5% камфары с 25% раствором ПП-40: все полиспирты повышают солюбилизирующий эффект ПП-40, но каждый по-разному, наивысшая активность проявляется у полиэтиленгликоля 1500 (ПЭГ 1500) минимальная — у глицерола. Так, 40% раствор ПЭГ 1500 повы-

шает количество солюбилизированной камфары с 3% до 3,5% в то время как 40% раствор глюкозы — до 3,45%, а глицерол — лишь до 3,05%.

Из исследованных жироефиров сахаров на системе 2% камфары с 4% раствором ПП-40 найдено, что моно-лаурат сахарозы обладает большим эффектом по сравнению с моно-олеатом сахарозы. 3% раствор моно-лаурата сахарозы повышает количество солюбилизированной камфары с 0,5% до 0,95%.

Выводы

1. Найден подходящий солюбилизатор для камфары — отечественное неионногенное поверхностноактивное вещество ПП-40.

2. Определена оптимальная среда рН равная 7 для солюбилизации камфары.

3. Исследована сравнительная кинетика солюбилизации камфары в спонтанных условиях, в условиях перемешивания и при различных температурах. Перемешивание и термостатирование системы при 37°C снижает время установления равновесия с 36 суток до 1 суток.

4. Показано, что солюбилизация камфары находится в прямолинейной зависимости от концентрации солюбилизатора.

5. Установлено, что из всех исследованных химических факторов полиэтиленгликоль 1500, глюкоза и жироефиро-сахара обнаруживают наиболее значительное повышение со-
либилизирующего эффекта солюбилизатора.

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ГЛИЦЕРОФОСФАТА ЖЕЛЕЗА

М. Н. Никольская

Из кафедры физической и коллоидной химии
(зав. — доцент В. П. Мишин)

Глицерофосфат железа изготавливается Рижским химфармзаводом № 6 в виде порошка. Он сильно пылит, что делает неприятным и вредным процесс развешивания его в аптеках. Кроме того, при приеме глицерофосфата железа в порошке необходимо его предварительное смачивание, во избе-

жание попадания порошка в дыхательное горло и легкие при случайном вдохе во время приема. Следовательно, для широкого использования этого препарата необходимо было найти более удобные формы его применения.

Из разных исследованных нами лекарственных форм глицерофосфата железа — суспензия, паста, таблетки, лекарственные конфеты — оказались наиболее удобными следующие:

Лечебные конфеты — желе́йный мармелад с глицерофосфатом железа. Способ его изготовления разработан на конфектной фабрике «Ударница» с дозировкой в 0,5 или 1,0 г препарата в каждой конфете. Такие лечебные конфеты рекомендуется применять детям до 3—4 лет по 2—3 конфеты (с дозой 0,5 г глицерофосфата железа), в день, а в старшем возрасте по 2 конфеты (с дозой 1,0 г) в день.

Таблетки глицерофосфата железа. Предварительные опыты, проведенные на кафедре заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов В. Ганделем, показали, что глицерофосфат железа хорошо таблетруется. В настоящее время способ заводского таблетирования этого препарата (по 0,5 г в таблетке) разработан на Химфармзаводе № 1 (зав. центр. лаб. — Е. И. Тырина). Таблетки глицерофосфата железа хорошо распадаются и не препятствуют его всасыванию.

Глицерофосфат железа в обеих новых лекарственных формах был испытан в профилактической и лечебной практике, как в поликлинических, так и в клинических условиях.

Лечебные конфеты с глицерофосфатом железа в качестве противоанемичного и общеукрепляющего средства применялись в московской школе № 93 в период с 1963 по 1965 гг., а глицерофосфат железа в виде таблеток — в той же школе и в школе № 12. Эта работа проводилась нами совместно с Московской городской детской поликлиникой № 7 (гл. врач — К. С. Архипова) и педиатром В. Н. Побединской. Было организовано периодическое обследование детей и наблюдение за их состоянием здоровья, регулярно проводились анализы крови и т. д.

Содержание гемоглобина в крови у групп школьников, не получавших и получавших глицерофосфат железа было различно.

Так, в сентябре 1963 г. к началу занятий у школьников, поступивших в первый класс, среднее содержание гемоглобина в крови было равно 69,5%. Затем содержание гемоглобина стало снижаться и к 10 декабря составляло только 65,0%.

Одновременно у детей повысилась утомляемость. Периодическая десятидневная дача глицерофосфата железа в виде

лечебных конфет или таблеток вместе со школьным завтраком позволяла задерживать падение гемоглобина у детей или даже добиваться его повышения. Если десятидневные курсы препарата повторялись 1 раз в два месяца, то падение гемоглобина временно задерживалось, но на втором месяце опять приобретало тенденцию к падению. Если же препарат давался более частыми курсами — ежемесячно, то гемоглобин в крови нарастал. Одновременно у учеников отмечались меньшая утомляемость и заболеваемость, по сравнению с детьми, не получавшими препарата.

Проведенные исследования показали, что результаты от применения глицерофосфата железа в виде конфет и таблеток идентичны результату, полученному при применении этого препарата в виде порошка. Это было подтверждено и клиническими испытаниями.

Выводы

1. Современные продукты питания школьников не удовлетворяют потребности детей в железе и фосфоре. Следовательно, необходимо медикаментозное их восполнение, особенно ослабленным детям.

2. Целесообразно изготавливать глицерофосфат железа в виде лечебных конфет — желейного мармелада с препаратом для школьников первых классов (1 г глицерофосфата железа в конфете для школьников или 0,5 г для детей меньшего возраста) и таблеток для детей старшего возраста.

К ВОПРОСУ КЛАССИФИКАЦИИ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

Г. С. Михайлова

Из кафедры аптечной технологии лекарств
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

В настоящее время известно большое количество основ для мазей. Среди них встречаются препараты различных физико-химических свойств: полярные и неполярные, вещества неорганические и органические, относящиеся почти ко всем классам химических соединений, препараты различной консистенции — от жидких до твердых, вещества природного происхождения и синтетические и т. д.

Существует много классификаций мазевых основ. Однако следует отметить, что принципы, положенные в основу этих классификаций, или не полностью выдержаны или не имеют для технологии основного значения. Так, в учебнике С. Ф. Шубина названы группы основ по химическому строению (жиры, воски, углеводороды), а одна из групп выделена по физико-химической характеристике (гидрофильности) — «нежирные» основы. В учебном руководстве Ю. А. Благовидовой и А. С. Прозоровского тоже не выдержан общий принцип классификации: три группы выделены по химическому строению (жиры, жироподобные и углеводороды), одна — по гидрофильности (гидрофильно-коллоидные основы), одна — по строению дисперсной системы (эмульсионные основы). Эти примеры можно было бы продолжить.

Мы считаем, что в основу классификации мазевых основ следует положить единый принцип, который должен иметь значение для метода приготовления мази.

Способ приготовления мазей зависит от степени родства свойств лекарственных веществ и основ (относятся те и другие к полярным веществам или неполярным, возможно растворение лекарственных веществ в основе или нет). Различие свойств основ по полярности имеет значение и в связи с местом применения: у основ мазей, применяемых на слизистые, должны быть иные физико-химические свойства, чем у основ мазей, наносимых на кожу.

Учитывая все эти обстоятельства, предлагается разделить основы и входящие в них составные компоненты на 3 группы: липофильные, гидрофильные и дифильные. Первая и вторая группы основ могут быть затем разделены на более мелкие подгруппы в соответствии с химическим строением основ. Химическое строение основ, хотя и не является решающим фактором при выборе метода приготовления мази, но так же имеет значение для технологии. Из одной группы основ можно выбрать препараты различной химической природы, учитывая их совместимость с лекарственными веществами, а также способность к резорбции, от чего будет зависеть глубина действия мази и ее терапевтический эффект. Третья группа основ — дифильных, — представляющих собой, как правило, сложные композиции, до химической классификации нуждалась еще в разделении на подгруппы в зависимости от их сложности.

Принимая во внимание все сказанное, предлагается следующая классификация мазевых основ и их компонентов:

Л и п о ф и л ь н ы е о с н о в ы :

1. Жиры.
2. Углеводороды.
3. Силиконы

Г и д р о ф и л ь н ы е о с н о в ы :

1. Белковые студни (желатиновые).
2. Студни высокомолекулярных углеводов (крахмальные, агаровые, трагакантовые, эфиры целлюлозы).
3. Мыльные гели.
4. Гели неорганических веществ (гидрата окиси алюминия, каолина, бентонита, силикагеля).

Д и ф и л ь н ы е о с н о в ы :

1. Эмульгаторы и препараты, выполняющие их роль:
 - а) препараты стеринов (ланолин и его производные, фитостерин);
 - б) высшие жирные спирты и их эфиры (воск, спермацет, цетиловый и стеариловый алкоголи, эмульгатор Угрюмова);
 - в) производные гликоля (эфиры гликоля, полиэтиленгликоли и др.);
 - г) моно- и диэфиры глицерина (эмульгаторы Т-1 и Т-2).

Подгруппы этих препаратов можно продолжить, исходя из химического строения применяемых в настоящее время при изготовлении мазей эмульгаторов.

2. Безводные сплавы жиров и углеводов с эмульгаторами.

3. Эмульсионные основы.

О КОНДЕНСАЦИОННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ

В. П. Мишин, В. А. Попков

Из кафедры физической и коллоидной химии
(зав. — доцент В. П. Мишин)

Под устойчивостью дисперсных систем понимают способность их сохранять свое состояние и свойства неизменными с течением времени.

М. П. Песков (1925) показал, что для понимания динамики дисперсных систем важно различать два вида их устойчивости: кинетическую (седиментационную) и агрегативную. Ки-

нетическая устойчивость характеризует способность частиц дисперсной фазы оставаться во взвешенном состоянии. При нарушении этого вида устойчивости происходит отделение дисперсной фазы от дисперсионной среды. Основной причиной уменьшения кинетической устойчивости является понижение степени дисперсности системы. При этом несущественно, каким путем происходит это уменьшение: путем ли соединения малых частиц в крупные компактные частицы (рис. 1) или в агрегаты, состоящие из отдельных первичных частиц, отделенных друг от друга ионными и сольватными оболочками. Кинетическая устойчивость определяется не структурой, а размерами кинетически активных частиц и, следовательно, степенью дисперсности D , определяемой как величина, обратная среднему диаметру d кинетически активных частиц дисперсной фазы:



Рис. 8.

$$D = \frac{1}{d}. \quad (1)$$

Агрегативная устойчивость дисперсной системы определяется как способность частиц дисперсной фазы противостоять их агрегации. При нарушении этого вида устойчивости частицы дисперсной фазы объединяются в агрегаты, состоящие из первичных частиц, отделенных друг от друга ионными и сольватными оболочками (см. рис. 1а). При нарушении агрегативной устойчивости степень дисперсности, определяемая уравнением (1), уменьшается, но степень дисперсности, определяемая как отношение общей поверхности S частиц дисперсной фазы к их суммарному объему V , $H = \frac{S}{V}$, остается практически неизменной. Заметим, что в руководствах по физической и коллоидной химии эти два вида дисперсности D и H — считаются равноценными, так как принимается, что при изменении одной из них симбатно меняется и другая. Однако это утверждение справедливо лишь только для частного случая, когда при соединении малых частиц образуется компактная крупная частица (см. рис. 1б). В том случае, когда первичные частицы сохраняют свою индивидуальность в агрегатах (см. рис. 1а), величина H -дисперсности остается

практически неизменной, тогда как величина D -дисперсности может значительно уменьшаться. Таким образом, в дисперсных системах может происходить как процесс агрегации, в результате которого частицы дисперсной фазы объединяются в агрегаты, в которых первичные частицы сохраняют свою индивидуальность, так и процесс, который мы предлагаем называть конденсацией, состоящий в слиянии малых частиц в более крупные компактные образования, в которых первичные частицы не сохраняют своей индивидуальности. В первом случае происходит уменьшение D -дисперсности, во втором — уменьшаются оба вида дисперсности и D и H .

Известно много фактов, относящихся к изменению дисперсных систем со временем, которые невозможно объяснить нарушением кинетической или агрегативной устойчивости. Для объяснения такого рода фактов, важнейшие из которых будут рассмотрены ниже, мы предлагаем ввести понятие о конденсационной устойчивости дисперсных систем.

Конденсационной устойчивостью мы называем способность дисперсных систем сохранять неизменной с течением времени H -дисперсность. При нарушении конденсационной устойчивости происходит слияние (конденсация) малых частиц в более крупные компактные частицы. Процессу конденсации частиц, как правило, предшествует их агрегация. В полидисперсных системах процесс конденсации может происходить и без предварительной агрегации частиц, например, путем роста более крупных частиц за счет малых, обладающих большей растворимостью или давлением насыщенного пара. При нарушении конденсационной устойчивости уменьшается как величина H (уравнение 2), так и величина D (уравнение 1) дисперсности и, следовательно, происходят более глубокие изменения системы, в результате которых она может переходить из одного класса дисперсных систем в другой, что не имеет места при нарушении только агрегативной устойчивости, происходящей с уменьшением лишь одной величины D -дисперсности.

Непосредственной мерой конденсационной устойчивости дисперсной системы может служить изменение H -дисперсности со временем. Чем меньше скорость этого изменения, тем больше конденсационная устойчивость системы. Ясно, что для количественной характеристики конденсационной устойчивости можно использовать и любую другую величину, находящуюся в явной функциональной зависимости от H -дисперсности.

Кинетическая устойчивость дисперсной системы находится в простой зависимости от ее агрегативной и конденсационной устойчивости — она уменьшается с уменьшением последних. Более сложная связь имеет место между агрегативной и кон-

денсационной устойчивостью. Как правило, агрегация частиц является фактором, благоприятствующим понижению конденсационной устойчивости, однако хорошо известны дисперсные системы с высокой конденсационной устойчивостью (высокодисперсные порошки, пасты, мази и т. п.), агрегативная устойчивость которых полностью нарушена.

Имеется ряд данных, свидетельствующих о наличии первичных частиц в коагулятах и о их конденсации в более крупные компактные частицы. Так, например, Mecklenburg (1912), показал, что после повторных осаждений зольей α и β -оловянных кислот и пептизации получаемых при этом коагулятов, число частиц в золе остается неизменным. Аналогичные данные получены Oden и Ohlom (1913) для гидрозольей серы и серебра. Из этих данных следует, что соединяющиеся при агрегации первичные коллоидные частицы сохраняют свою индивидуальность в коагуляте. Однако получаемые при этом коагуляты не являются равновесными системами, с течением времени в них происходит конденсация частиц дисперсной фазы, в результате чего многие свойства коагулятов резко изменяются. Они становятся химически менее активны, исчезает способность к пептизации, рентгенограммы их свидетельствуют о появлении кристаллических структур.

П. А. Ребиндер (1956) считает, что обратимость коагулятов связана с наличием прослойки жидкой среды в местах сцепления двух частиц, которая не только понижает прочность связи между частицами коагулята, но и обеспечивает пептизацию первичных частиц. Если частички коагулята вступают в непосредственный контакт, при котором возможна коалесценция, срастание отдельных микрокристалликов и т. д. с образованием прочной структуры, то пептизация становится невозможной.

Наличием конденсационной устойчивости объясняются такие хорошо известные факты, как например:

1. Обратимость коагуляции гидрофобных зольей в первый момент после прибавления коагулирующего агента. В этом случае только что образованный коагулят способен вновь переходить в золь при взбалтывании его со свежей порцией дисперсионной среды. По мере старения коагулята нарушается конденсационная устойчивость, вследствие чего первичные мицеллы объединяются в более крупные компактные частицы, и коагуляция становится необратимой. Таким образом, необратимость коагуляции связана с нарушением конденсационной устойчивости дисперсной системы.

2. Наличие тиксотропии наблюдается только у свежеполученных гелей. По мере старения гелей конденсационная устойчивость их нарушается, вследствие чего частицы, образующие

сетку геля, соединяются друг с другом, и гель теряет тиксотропные свойства. Таким образом, гель остается тиксотропным, если его конденсационная устойчивость не нарушена сколь-либо значительно.

3. Устойчивость пен и концентрированных эмульсий. Концентрация частиц дисперсной фазы в этих системах настолько велика, что они соприкасаются друг с другом, и поэтому агрегативная устойчивость в этих системах полностью утеряна. Однако отсутствие в течение длительного времени коалесценции в этих системах свидетельствует о большой конденсационной их устойчивости.

4. С нарушением конденсационной стабильности связано наблюдавшееся многими исследователями при старении коагелей уменьшение седиментационного их объема и потеря ими частиц адсорбированных монов, которые переходят при этом в дисперсионную среду.

Мы полагаем, что разработка методов количественной характеристики конденсационной устойчивости дисперсных систем, исследование механизма конденсации, изучение факторов, как повышающих, так и понижающих конденсационную стабильность, даст возможность более глубоко понять динамику процессов, происходящих в дисперсных системах, и способствовать разработке эффективных методов приготовления устойчивых паст, мазей, концентрированных эмульсий и суспензий.

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О ЗАВИСИМОСТИ СКОРОСТИ ОСВОБОЖДЕНИЯ ТРИФТАЗИНА И ЙОДИДА КАЛИЯ ИЗ РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (РЛФ)

И. С. Ажгихин, В. И. Малахова, Е. Н. Гросфельд

Из кафедры технологии лекарств (зав. — доцент Т. С. Кондратьева)
и кафедры фармацевтической химии (зав. засл. деятель науки РСФСР
профессор П. Л. Сенов)

В зарубежной литературе имеются данные о влиянии физико-химических свойств и природы основ на скорость освобождения лекарственных веществ из РЛФ.

В связи с важностью этого вопроса и отсутствием соответствующих сведений в отечественной литературе, нами была проведена работа по выяснению зависимости интенсивности освобождения трифтазина и йодида калия от вида РЛФ и некоторых физико-химических свойств основ.

Нами были использованы наиболее распространенные современные РЛФ: суппозитории, желатиновые ректальные капсулы (ЖРК), микроклизмы, ректальные мази (РМ). В качестве основ для суппозиториев были применены: сплав гидро-рированного фракционированного говяжьего жира с 3% Т-2 (ГЖ-3Т); сплав гидрированного говяжьего жира с 10% пропиленгликольмоностеарата (ГЖ10ПГМС); сплав гидрированного говяжьего жира с 5% пропиленгликольмоностеарата (ГЖ-5 ПГМС); чистый гидрированный говяжий жир (ГЖ); гидрированное пальмоядровое масло (ПЯ); основа Горьковского химфармзавода (ОГЗ). Некоторые физикохимические показатели основ приведены в таблице 1.

Таблица 1

Некоторые физико-химические константы основ

Виды основ	Температура плавления	Температура застывания	Твердость в г/см	Поверх. натяж	Диэлек. прониц.	Время полной деформации в мин. и сек.
ГЖ-3Т	36,6	31,4	900	18,9	2,98	8'55"
ГЖ-10	36,1	31,0	900	11,6	3,00	8'47"
ПГМС						
ГЖ-5						
ПГМС	35,9	31,5	864	19,2	3,51	7'34"
ГЖ	36,0	31,0	820	31,6	3,50	8'44"
ПЯ	35,8	32,0	866	27,1	3,69	8'30"
ОГЗ	43,7	24,3	294	30,0	3,22	13'43"
Lasupolg	34,5	31,4	не режется	18,3	4,03	7'24"

Все суппозитории готовились методом выливания. Вес каждого суппозитория составлял 2,0 г с содержанием 5 мг трифтазина. Каждая ректальная капсула содержала 5 мг трифтазина в виде суспензии в подсолнечном масле с 10% растительного лецитина. В каждой 4 г мази содержалось 5 мг трифтазина в виде суспензии. Микроклизма, объемом 4 мл, содержала 5 мг трифтазина. В качестве растворителя применяли дистиллированную воду.

Опыт in vitro

В свежепрепарированную прямую кишку собаки вводили одну из перечисленных РЛФ с трифтазином и после перевязки в промежностной и надампулярной частях помещали ее в 100 мл раствора Тироде при постоянной температуре 37°C. Через определенные промежутки времени пипеткой брали по 1 мл раствора Тироде и определяли фотоколориметрически содержание трифтазина. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Опыт in vivo

В опыте использовались взрослые собаки. После назначения 5 мг трифтазина в виде РЛФ через 15 и 30 минут брали по 10 мл крови с немедленным добавлением порошка цитрата натрия. Ректальные мази вводились с помощью специально разработанного ректального шприца. Данные определения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание трифтазина в μ /мл

Вид основы	Вид РЛФ	Содержание трифтазина				
		in vitro			in vivo	
		15 мин.	30 мин.	45 мин.	15 мин.	30 мин.
ГЖ-3Т	Суппозитории	4,72	11,80	19,36	2,12	2,84
ГЖ-10 ПГМС	Суппозитории	4,72	9,0	24,16	2,59	3,06
ГЖ-5 ПГМС	Суппозитории	5,90	6,00	11,09	1,80	2,46
ГЖ	Суппозитории	2,95	4,72	6,0	следы	0,42
ПЯ	Суппозитории	2,95	4,20	7,08	следы	0,54
ОГЗ	Суппозитории	2,59	2,95	4,72	0,00	0,38
Lasupolg	Суппозитории	2,95	5,90	10,30	1,18	1,18
	ЖРК	0,00	1,85	7,47	0,00	1,86
	микроклизмы	3,14	15,16	7,0	0,59	1,43
	РМ	0,89	4,98	6,36	0,38	1,38

После назначения РЛФ содержание по 0,45 йодида калия йодиды открывались в слюне по методу М. П. Николаева и А. Я. Альтгаузен через различные промежутки времени в зависимости от вида РЛФ и основы:

Основа ГЖ-ЭТ — через 15—17 минут,
Основа ГЖ-5 ПГМС — через 15—17 минут,
Основа ПЯ-ЗТ — через 20—25 минут,
Основа ГЖ-10 ПГМС — через 13—15 минут,
Основа ГЖ — через 27—30 минут,
ЖРК — через 28—35 минут.

Обсуждение результатов

Из сопоставления таблиц 1 и 2 видно, что из найденных физико-химических показателей основ наиболее существенное влияние на скорость освобождения трифтазина оказывает величина поверхностного натяжения. Именно с понижением поверхностного натяжения основ резорбция трифтазина *in vitro* и *in vivo* возрастает. Несмотря на увеличение времени полной деформации суппозитория вследствие добавок поверхностно-активных веществ (Т-2, ПГМС), интенсивность освобождения трифтазина из основ ГЖ-ЗТ, ГЖ-5 ПГМС, ГЖ-10 ПГМС по сравнению с таковой основ ГЖ и ПЯ заметно увеличивается. Результаты измерения диэлектрической проницаемости не дают возможности заключить о сколько-нибудь осязательном влиянии этой константы на резорбцию трифтазина. Из таблицы 2 видно, что интенсивность освобождения трифтазина из ЖРК и РМ заметно уступает таковой из суппозитория и микроклизм.

Приведенные данные указывают на определенную зависимость скорости освобождения трифтазина из РЛФ от некоторых физико-химических свойств основ, их глицеридного состава и вида самой ректальной лекарственной формы.

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТИОКТАНА И ВИТАМИНА В₁₅ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

А. М. Южаков, И. А. Вальцева, И. С. Ажгихин,

Из кафедры глазных болезней (зав. — член.-корр. АМН СССР профессор В. Н. Архангельский) и ЦНИЛ им. проф. С. И. Чечулина (зав. — канд. мед. наук А. С. Чечулин)

Активное участие тиоктана и витамина В₁₅ в ферментативно-окислительных процессах, по литературным данным, может служить основанием для предположения о влиянии указанных

препаратов на биоэлектрические процессы, происходящие в нервной ткани организма.

В связи с этим нами была проведена работа по выяснению влияния тиоктана и витамина В₁₅ на биоэлектрическую активность коры головного мозга экспериментальных животных.

В эксперименте использовалась серия кроликов весом 2—3 кг, содержащихся в одинаковых условиях. В связи с отсутствием инъекционных форм отечественного пангомата кальция нами был избран ректальный путь введения, тиоктан также применялся ректально в виде суппозиториев, готовившихся методом выливания. Препараты вводились в расплавленные основы в виде тончайшего порошка из расчета 50 мг пангомата кальция (вит. В₁₅) и 20 мг тиоктана на 1 кг веса животного. В качестве суппозиторной основы использовался сплав гидрированного фракционированного говяжьего жира с 3% Т-2.

Биоэлектрические потенциалы регистрировались на электроэнцефалограмме, снимавшейся с одной из сенсомоторных областей головного мозга подопытных кроликов, до введения суппозиториев, содержащих тиоктан и витамин В₁₅, и спустя 15 и 30 минут после введения указанных препаратов. В норме частота биоэлектрических потенциалов коры головного мозга отмечалась на ЭЭГ в пределах 5—7 колебаний в секунду. После ректального введения тиоктана на электроэнцефалограмме через 15 минут можно было отметить появление участков со сниженной частотой биопотенциалов до 3,5—5 колебаний в секунду (участки выстроенного упорядоченного ритма, свидетельствующие о некотором снижении лабильности нейронов ЦНС); спустя 30 минут после введения препарата участки упорядоченного ритма были более выраженными. Изменения ЭЭГ на фоне действия пангомата кальция носили аналогичный характер.

В дальнейшем мы модифицировали опыт таким образом, что экспериментальные животные получали тиоктан и витамин В₁₅ последовательно в вышеуказанных дозировках, с интервалом в 30 минут. При этом на электроэнцефалограмме наблюдались ярко выраженные участки упорядоченного ритма, свидетельствовавшие о еще большем снижении лабильности нейронов ЦНС. Данное обстоятельство позволяет считать, что тиоктан и витамин В₁₅ могут играть положительную роль в ряде патологических процессов, происходящих в организме.

По литературным данным, тиоктан и витамин В₁₅, благодаря наличию в них метильных и тиоловых групп, активно участвуют в биохимических реакциях, повышая усвояемость тканевыми клетками кислорода, активируя систему гипофиз—

кора надпочечников, оказывая на последнюю защитное действие; под влиянием данных препаратов увеличивается синтез креатина, повышается активность тканевых дегидраз и т. п. Все это вместе взятое может иметь существенное значение в терапии ряда заболеваний, в основе которых лежат нарушения обменных процессов. С этой точки зрения несомненный интерес представляет случай клинического применения тиоктана в сочетании с витамином В₁₅ при субэпителиальной дистрофии роговицы.

Больному С., безуспешно лечившемуся в течение весьма длительного времени обычными средствами, применяющимися в подобных случаях в офтальмологической практике, был назначен тиоктан по 140 мг и пантомат кальция по 250 мг в сутки. Оба препарата вводились ректально в виде суппозиторий. Положительный эффект был отмечен уже спустя 2 недели, а через 20 дней с момента начала лечения по нашей методике больной был практически здоров, субэпителиальные помутнения, захватывавшие всю площадь роговицы, почти полностью рассосались, отечность эпителия исчезла, при этом со стороны общего состояния каких-либо нежелательных побочных явлений от действия тиоктана и витамина В₁₅ не наблюдалось.

Мы считаем преждевременным делать обобщающие выводы о применении данных препаратов на основании единичного клинического наблюдения; было бы желательно дальнейшее изучение тиоктана и витамина В₁₅ в эксперименте и клинике.

К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ САПОНИНОВ В СУППОЗИТОРИЯХ

Т. Н. Сидорович, В. И. Малахова

Из кафедры аптечной технологии
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Из литературных источников достаточно хорошо известно о благотворном влиянии сапонинов при ряде заболеваний.

Известно также об усилении всасывания лекарственных веществ в присутствии сапонинов.

Учитывая преимущества ректально назначенных лекарственных веществ, в том числе и сапонинов, мы приготовили суппозитории с целью выяснения возможности резорбции из них сапонинов.

В работе нами были исследованы полярные и малополярные сапонины патринии скабиозолистной (*Patrinia scabiosifolia*).

folia Fisch. et Link), которые вводили в суппозитории в количестве 0,02 на каждый.

Вес суппозитория 2,0. Суппозитории готовили методом выливания и перед исследованием хранили в холодильнике.

В качестве основы использовали композиции, представляющие сплав гидрированного фракционированного говяжьего жира с 3% эмульгатора Т2 (ГЖЗТ), сплав фракционированного пальмоядрового масла с 3% эмульгатора Т2 (ПЯЗТ), гидрированный фракционированный говяжий жир (ГЖ), гидрированное фракционированное пальмоядровое масло (ПЯ), а также масло какао.

Сапонины вносили в расплавленные основы в виде тонкого порошка.

Готовые суппозитории диализировали в приборе Л. Кровчинского.

Через определенные интервалы времени (3', 7', 15', 30') пипеткой отбирали по 1 мл диализата для определения содержания сапонинов.

Качественное определение сапонинов в диализате проводили методом хроматографии в тонком слое силикагеля. Полярные сапонины хроматографировали в системе растворителей хлороформ-метанол в соотношении 3:1, малополярные — в системе растворителей хлороформ-метанол в соотношении 9:1. Проявляли сапонины хлороформным раствором треххлористой сурьмы. После выдерживания пластинок при температуре 105° в течение 5 минут сапонины окрашивались в характерный розовофиолетовый цвет. При этом обнаружено наличие сапонинов в исследуемых диализатах через 7' диализа. Судя по интенсивности окраски пятен на хроматограммах, можно сделать вывод, что резорбция сапонинов значительно увеличивается из суппозитория, приготовленного на основах с 3% эмульгатора: ГЖЗТ, ПЯЗТ.

Для выяснения влияния сапонинов на резорбирующую способность изучаемых основ готовили суппозитории на тех же основах с включением сапонинов в количестве 0,02 и трифтазина 0,005.

Интенсивность освобождения трифтазина проверяли по методу Л. Кровчинского.

Количественное определение трифтазина проводили фотоколориметрически на ФЭК Н-57.

Параллельно нами проведен диализ по Л. Кровчинскому с суппозиториями, содержащими по 0,005 трифтазина без включения сапонинов.

Результаты эксперимента приведены в таблице.

Влияние сапонинов на скорость освобождения трифтазина

Основа	Время диализа (мин.)	Количество освобожденного трифтазина		
		сапонины полярные	сапонины малополярные	без сапонинов
ГЖЗТ	3	2,83	—	
	7	2,83	—	
	15	2,36	3,54	0
	30	7,08	14,16	2,36
ПЯЗТ	3	2,60	0	
	7	2,83	2,36	
	15	2,83	2,36	3,1
	30	2,83	2,80	4,12
ГЖ	3	2,36	1,89	
	7	2,36	2,12	
	15	2,60	2,36	1,94
	30	4,72	2,60	2,34
ПЯ	3	2,12	1,18	
	7	2,36	—	
	15	2,36	3,54	2,97
	30	—	5,90	4,86
Масло какао	3	5,66	5,50	
	7	7,08	5,50	
	15	7,08	9,44	4,18
	20	15,34	9,90	8,72

Приведенные данные позволяют сделать предварительное заключение о влиянии сапонинов на скорость и полноту освобождения трифтазина из жиров.

К ВОПРОСУ О КОНСЕРВИРОВАНИИ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

Л. А. Иванова, Т. С. Кондратьева

Из кафедры аптечной технологии
(зав. — доцент Т. С. Кондратьев)

Существуют противоречивые мнения о том, являются ли мази подходящей питательной средой для микроорганизмов. Большинство авторов пришли к выводу, что микроорганизмы могут не только выживать в мазях, но и размножаться.

Ранее нами была проведена работа по проверке микробной обсемененности мазей. Для этого из некоторых аптек г. Москвы были отобраны пробы мазей, наиболее часто встре-

чающихся в рецептуре, а также некоторые основы (вазелин, основы для глазных мазей).

Степень микробной обсемененности исследованных мазей была различна. Мази, содержащие салициловую кислоту, не давали роста. Мази, в состав которых входили водный ланолин, вода, калициевая вода, жидкость Бурова, различные масла, содержали большое количество микроорганизмов. Чрезвычайно велика была микробная обсемененность синтомициновой эмульсии, она составляла от 30 000 до 200 000 микробных клеток в 1 г.

Основа для глазной мази, приготовленная стерильно, почти всегда давала рост 50—150 микробных клеток в 1 г.

При анализе микрофлоры, как правило, обнаруживались грам-положительные бесспорные и спорные бактерии и кокки, дрожжевые и плесневые грибки.

Такая микробная обсемененность мазей весьма опасна, так как под влиянием ферментов микроорганизмов может происходить изменение консистенции, прогоркание мазевой основы и другие отрицательные явления.

Чтобы предотвратить эти изменения и достичь устойчивости на длительное время, лекарственные формы консервируют.

Чаще всего в настоящее время применяют для консервирования смесь метилового и пропилового эфиров пара-оксибензойной кислоты (так называемые парабены).

Мы решили проверить консервирующее действие смеси парабенов — метилового и пропилового эфиров пара-оксибензойной кислоты в отношении 1 : 3 в концентрации 0,2% (наиболее часто употребляемой, по литературным данным).

Эффективность консерванта проверялась на следующих основах: вазелин, основа для глазных мазей, состоящая из смеси вазелина с ланолином в соотношении 1 : 10, эмульсионная основа с эмульгатором Т-2 и 5% раствор метилцеллюлозы.

Параллельно в качестве контроля последовали антибактериальные свойства указанных основ, приготовленных без консерванта. В первой части работы испытание проводилось на трех неспоровых тест-микробах (кишечная палочка, вульгарный протей, золотистый стафилококк).

Тест-микробы брали в опыт после суточного выращивания в термостате при 37°C. Смыв агаровой культуры проводился стерильным изотоническим раствором хлорида натрия и стандартизовался по бактериальному стандарту мутности, содержащему 1 миллиард микробных клеток в 1 мл. Затем производились разведения и заражение стерильных основ в таком

количестве, чтобы в 1 г основы содержалось 500 000 микробных клеток. Такая микробная «нагрузка» выбрана нами с учетом наибольшего микробного загрязнения исследованных мазей.

Высевы из всех зараженных основ (с консервантом и контроль) проводились на мясо-пептонный агар непосредственно после внесения культуры, через 1, 3, 6, 24 часа, 3, 7, 14 суток и через 1 месяц после начала опыта.

Все посевы выдерживались в термостате при температуре 37°C в течение 7 суток.

Результаты контрольных опытов позволили установить время выживаемости микроорганизмов в различных мазевых основах и выявить из испытываемых основ наиболее стойкие к микроорганизмам, что имеет большое значение для микробной чистоты мазей. Так, кишечная палочка погибала в вазелине и эмульсионной основе с эмульгатором Т-2 через 3—7 суток, в основе для глазной мази — через 3 суток.

Золотистый стафилококк погибал в эмульсионной основе (С Т-2) и вазелине через 3 суток, а в основе для глазных мазей — через 1 сутки. Вульгарный протей погибал во всех исследованных основах, за исключением метилцеллюлозы, через 3 суток.

Наиболее благоприятной для развития микроорганизмов оказалась основа из 5% раствора метилцеллюлоз. Все споры тест-микробы, использованные в опыте, полностью выживали в течение 1 месяца. Результаты опытов с консервантом (0,2% смесь метилового и пропилового эфиров пара-оксибензойной кислоты) показали, что кишечная палочка, вульгарный протей и золотистый стафилококк погибали во всех исследуемых основах, но в различное время.

Наиболее быстро стерилизующее действие парабенатов проявлялось в глазной основе (гибель всех тест-микробов через 1 час), затем — в вазелине (гибель через 3 часа). Медленнее проявлялось действие парабенатов в основе с эмульгатором Т-2 (гибель через 3—6 часов) и особенно в 5% растворе метилцеллюлозы. В последнем случае тест-микробы погибали только через 6 часов.

Наиболее чувствительным оказался золотистый стафилококк, который погибал во всех основах в течение 1 часа. Одинаковой чувствительностью к консерванту обладали как кишечная палочка, так и вульгарный протей.

Дальнейшие исследования будут нами проводиться и с другими тест-микробами (споровыми палочками, дрожжевыми и плесневыми грибами), а также с использованием различных нетоксичных консервантов.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЧИСТОТУ (ПРОЗРАЧНОСТЬ) ИЗВЛЕЧЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ВИХРЕВОЙ ЭКСТРАКЦИИ

Р. В. Бобылев

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Эффективность вихревой экстракции (ВЭ) зависит не только от скорости достижения равновесного состояния в системе экстрагент—сырье, но и от способа отделения твердой фазы после экстрагирования.

Исследование возможностей разделения фаз

Экстракционная смесь для разделения готовилась методом ВЭ из корней и корневищ кровохлебки на 40° этаноле в соотношении 1 : 10 и из корней и корневищ валерианы на 70° этаноле в соотношении 1 : 5. Объем экстрагента составлял 250 и 500 мл.

В работе использовался способ центрифугирования на трех типах лабораторных центрифуг.

Фильтрующая центрифуга при скорости вращения барабана 3 тыс. об/мин давала мутный фугат, а поры фильтра быстро закупоривались.

Отстойная центрифуга (пробирочная) при 10 тыс. об/мин осветляла взвесь только через 10 минут.

Отстойная центрифуга со скоростью вращения ротора 20 тыс. об/мин давала осветленную жидкость, но вследствие большого количества твердой фазы ротор центрифуги очень быстро забивался отработанным сырьем. Предварительное процеживание взвеси через слой бязи или несколько слоев марли обеспечивало более высокую производительность отстойных центрифуг.

Однако центрифугирование — процесс энергоемкий и относительно сложный.

Значительным упрощением разделения фаз явилось фильтрование через наносный слой под вакуумом. Лучшим материалом для этого оказался слой экстрагированного растительного сырья, полученного после процеживания. На перфорированное дно воронки Бюхнера укреплялся слой бязи или несколько слоев марли и процеживалась такая часть взвеси, которая давала оптимальную толщину наносного слоя — от 10 до 30 мм. Через этот слой и фильтровалась предварительно процежен-

ная взвесь. Плотность ткани или количество слоев марли подбирались так, чтобы фильтрование проходило быстро (в течение 2—3 минут). Извлечение, отфильтрованное этим методом, отличалось всегда чистотой и прозрачностью :

В условиях экспериментальной работы метод требует предварительного выбора оптимальной площади фильтрации, так как в каждом отдельном опыте экстракции необходимо в качестве наносного слоя использовать только то сырье, которое экстрагировалось. Поэтому в каждом конкретном случае подбирается диаметр фильтра, обеспечивающий оптимальную толщину слоя при использовании всей взвеси.

К числу отрицательных сторон метода следует отнести наличие вакуума при фильтровании спиртовых извлечений. Однако в условиях наших опытов потери экстрагента при температуре 20°C не превышали 0,02% для извлечений на 40° этаноле и 0,04% для извлечений на 70° этаноле.

Недостатком метода является и то, что наносный слой обладает невысокой механической прочностью и требует осторожного выливания взвеси, а в некоторых случаях — снятия резких колебаний вакуума с помощью ресивера.

Исследование причин, вызывающих повышение температуры при вихревой экстракции.

Через 2—3 дня после фильтрования в извлечениях постепенно образуется муть, а затем и осадок. Это указывает на термодинамическую неустойчивость извлечений. Некоторые высокомолекулярные соединения (ВМС) извлечений, находясь в состоянии истинного раствора, выпадают в осадок.

Процесс вихрения — турбулентный поток в системе экстрагент сырье — ускоряет не только сольватацию, растворение ВМС, но, возможно, и солюбилизацию одних ВМС, выделившихся из сырья, другими. В обычных условиях такие растворы становятся термодинамически неустойчивыми. Устранить или уменьшить выпадение осадка в извлечениях, полученных методом ВЭ, можно сокращением времени ВЭ, уменьшением скорости вращения мешалки и степени измельчения сырья.

Другой, не менее важной причиной образования осадка является температурный режим ВЭ, отличный от обычных методов экстракции.

При вращении мешалки со скоростью порядка 10 тыс. об/мин. от трения вала мешалки со втулкой и с сальником происходит их сильное нагревание. В этом легко убедиться, если снять лопасти мешалки и этим исключить влияние других источников трения. Повышение температуры (Δt) в этом опыте на разных установках составляло от 20° до 45° при 30 минутах работы мешалки.

Для сравнения воздействия различных факторов и условий ВЭ на температурный режим были проведены опыты, результаты которых показаны в табл. 1.

Таблица 1

Влияние отдельных факторов и условий ВЭ на повышение температуры экстракционной смеси

Размер кусочков сырья мм	Условия опыта	Время в минутах						
		5	10	15	20	25	30	60
		Δt						
0,25	A ₁ E B ₁	6	11	13	17,5	23	30,5	—
0,25	A ₂ Д B ₁	6	13	17	23	—	—	—
0,5	Б Г B ₁	14	18	23	29	35	38	—
1,0	Б Г B ₁	14	20	25	31	37	38	—
2,0	Б Г B ₁	14	17	23	29	38	39	—
3,0	A ₁ E B ₁	—	13	—	22	—	25	—
3,0	A ₁ Д B ₁	8	15	19	22	27	32	—
3,0	A ₂ Г B ₁	6	10	—	13	—	15	15

Условные обозначения:

- A₁, A₂ — извлечения из корней и корневищ кровохлебки в соотношении 1 : 10, объем извлечения: 1 — 500 мл, 2 — 250 мл;
 Б — извлечения из корней и корневищ валерьяны в соотношении 1 : 5, объем извлечений — 250 мл;
 B₁, B₂ — число оборотов мешалки: 1 — 8000, 2 — 4000;
 Г — размельчитель тканей;
 Д — смеситель УКМ-2;
 Е — пропеллерная мешалка;

$$\Delta t = t_2 - t_1,$$

где t_1 — исходная температура экстрагента,
 t_2 — температура экстракционной смеси после ВЭ.

Из таблицы видно, что на повышение температуры прежде всего влияют: скорость вращения и время работы мешалки, тип мешалки, объем перемешиваемой смеси. Степень измельчения растительного сырья не оказывает влияния на изменение температуры. Следовательно, высокая скорость вращения и время работы мешалки прежде всего влияют на теплообразование за счет трения (вал—втулка, вал—сальник). Устра-

нить эти трения удалось высокой чистотой обработки трущихся поверхностей мешалок, точной балансировкой вращающихся деталей, оптимальными допусками в размерах вала и втулки, подбором материалов для них и т. д.

Во всех случаях работы таких мешалок изменение температуры экстракционной смеси за время ВЭ не превышало 13°C, а в промежутке от 2 до 20 минут была не выше 8°, что равносильно уменьшению скорости или времени работы мешалок более, чем в 2 раза.

УДЕЛЬНЫЕ ВЕСА БАРБИТУРАТОВ В ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ РЕЦЕПТУРЕ

А. И. Бердников

Из Центральной научно-исследовательской лаборатории
им. С. И. Чечулина (зав. — ст. научн. сотрудник — А. С. Чечулин)

Для выяснения значимости барбитуратов производилась периодическая работа по изучению экстемпоральной рецептуры в 2-х аптеках города Москвы на протяжении двух лет (за исключением рецептуры с настойками). На учет было взято 25% рецептуры, прошедшей через эти аптеки в каждом квартале. При обработке полученного материала в первую очередь исчислялось количество рецептов (в процентах), содержащих пропись барбитуратов по каждому кварталу. Результаты представлены таблицей 1.

Таблица 1

Количество прописей, приходящихся на долю экстемпоральной рецептуры, содержащей барбитураты по кварталам

Квартал	Количество прописей с барбитуратами %
I	21,2
II	26,9
III	24,8
IV	20,1
Среднее	23,2%

Данные таблицы 1 указывают на большую значимость барбитуратов, удельный вес которых достигает в среднем — 23%. Несмотря на появление все более новых средств аналогичного действия, производные барбитуровой кислоты практически являются мощным арсеналом в лекарственном обслуживании населения.

Кроме определения удельного веса барбитуратов в обследованной рецептуре была проведена работа по учету числа компонентов в прописях, содержащих производные барбитуровой кислоты. Число компонентов в указанных прописях достигало максимального количества, равного семи. Барбитураты как таковые без других компонентов выдаются в виде таблеток и поэтому на учет по экстенпоральной рецептуре не попадают. Результаты исследования представлены таблицей 2.

Таблица 2

Прописи барбитуратов в многокомпонентных лекарственных формах

Число компонентов в прописи	В том числе барбитуратов, %		
	фенобарбитал	барбамил	барбитал-натрия
2	2,2	—	0,2
3	15,4	0,9	1,1
4	36,3	3,3	0,9
5	22,9	1,9	0,9
6	8,8	2,0	0,2
7	3,0	0,5	0,2
Итого	88,6	8,6	2,8

В таблице 2 приведены только три барбитурата, так как на все остальные приходится ничтожная доля прописей.

Как видно из таблицы, наибольшая часть прописей, содержащих барбитураты, составляют 4- и 5-компонентные лекарственные формы, главную роль среди которых занимает фенобарбитал. Из таблицы видно, что на долю фенобарбитала приходится 88,6% из всех обследованных прописей.

Выводы

1. По обследованной экстенпоральной рецептуре установлено, что количество экстенпоральной рецептуры, содержащей барбитураты, достигает максимум 27% за квартал и в среднем равна 23%.

2. В подавляющем большинстве случаев барбитураты выписываются в 4 и 5-ти компонентных лекарственных формах и преимущественно с прописью фенобарбитала (23—36%).

3. Наибольшая доля всех прописей, содержащих барбитураты, приходится на долю фенобарбитала (88,6%), что указывает на его особое практическое значение.

Раздел III

Фармацевтическая химия

К ВОПРОСУ О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ С КРАСИТЕЛЯМИ ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА ПОГЛОЩЕНИЯ КОМПЛЕКСА ТРИФТАЗИН- МЕТИЛОВЫЙ ОРАНЖЕВЫЙ

П. Л. Сенов, В. И. Малахова

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — заслужен.
деятель науки РСФСР профессор П. Л. Сенов)

Экстракционно-фотометрический метод анализа благодаря высокой чувствительности, простоте и возможности широкого применения завоевывает в последние годы все большую популярность. Метод применяется для количественного определения препаратов как в лекарственных формах, так и в биологических объектах. Нами было разработано экстракционно-фотометрическое определение трифлуоперазина (трифтазина, стелазина), которое основано на взаимодействии этого препарата при определенных условиях с метиловым оранжевым. Реакция очень чувствительна, позволяет открывать десятые доли микрограмма, что сделало возможным определение трифтазина в крови и моче экспериментальных животных и больных при ректальном его назначении.

В данной работе мы исследовали влияние некоторых факторов на спектр поглощения образующегося соединения. В настоящее время нет единого мнения о том, являются ли подобные соединения солью или комплексом. В дальнейшем соединение трифтазин-метиловый оранжевый мы условно будем называть «комплексом». Поскольку количественное определение проводилось экстракцией комплекса в хлороформ, то все спектры поглощения были сняты в этом растворителе.

Методика

В делительные воронки помещали 5 мл буфера, раствор метилового оранжевого, водный раствор препарата (концентрация 100 мкг в пересчете на основание) и извлекали 2 раза по 5 мл хлороформа. Хлороформные экстракты, окрашенные в желтый цвет, доводили до 10 мл чистым хлороформом и сни-

мали спектры поглощения на спектрофотометре СФ-4А относительно чистого хлороформа (метилловый оранжевый хлороформом не извлекается).

Влияние рН. В литературе имеются данные о том, что спектр поглощения некоторых органических оснований с красителями изменяется в зависимости от значения рН водной фазы и концентрации компонентов¹. Спектры поглощения были сняты в буфере (ацетат натрия — соляная кислота) при различных значениях рН; концентрация метилового оранжевого — 2 мл насыщенного водного раствора.

При этом форма кривых и значение максимума поглощения остаются постоянными, что позволяет говорить об образовании комплекса постоянного состава в кислой области. (В щелочной области комплекс не образуется). Максимум поглощения равен 420—425 мкм; отличие наблюдается только в величине удельного показателя поглощения: при рН 3,49 удельный показатель поглощения равен 570; при рН 3,03—520; при рН 2,15—426; при рН 5,28—395.

Влияние ионного состава буфера. Для выяснения этого фактора был использован универсальный буфер. Спектры поглощения были сняты при значениях рН и концентрации красителя, указанных выше. Форма кривых, максимум поглощения и величина удельного показателя поглощения полностью совпадают с указанными выше, что говорит о том, что при одном и том же значении рН ионный состав буфера не влияет на образование и экстракцию комплекса.

Влияние концентрации компонентов. Спектры поглощения были сняты при оптимальном значении рН—3,49 и различных соотношениях концентраций метилового оранжевого и препарата. При этом форма кривых поглощения и значение максимума оставались прежними (420—425 мкм), а значение удельного показателя поглощения менялось. При соотношении концентраций метилловый оранжевый — трифтазин 1 : 3 удельный показатель поглощения равен 175; при соотношении 1 : 1,5—325. При дальнейшем увеличении концентрации метилового оранжевого увеличивается и удельный показатель поглощения, достигая максимума (570) при двукратном избытке по отношению к концентрации препарата; дальнейшее увеличение концентрации красителя уже не влияет на величину удельного показателя поглощения. Изучение данной реакции продолжается.

¹ Конюшко В. С., Карташева Л. Х. Изучение спектров поглощения соединений алкалоидов с красителями. В сб. «Матер. XXIV научной сессии. Витебск, мед. ин-та, Минск, 1966.

Выводы

1. Форма кривых поглощения и постоянный максимум 420—425 мкм позволяют сделать вывод, что образуется комплекс постоянного состава при различных значениях рН, ионном составе буфера и концентрации компонентов.

2. Удельный показатель поглощения зависит от рН и концентрации компонентов и не зависит от ионного состава буфера.

ХРОМАТОГРАФИЯ В ТОНКОМ СЛОЕ СОРБЕНТА В АНАЛИЗЕ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А. З. Книжник

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — заслуженный деятель науки профессор П. Л. Сенюк)

Тонкослойная хроматография является дальнейшим продолжением хроматографического метода, открытого в 1903 году русским ботаником М. С. Цветом, поскольку она объединяет преимущества колоночной и бумажной хроматографии.

Мы в своей работе применили хроматографию в тонком закрепленном слое сорбента для анализа сульфаниламидных препаратов и их лекарственных смесей.

В качестве сорбента нами был применен отечественный силикагель марки КСК, хроматографические свойства которого позволяют использовать его как для адсорбционной, так и для распределительной хроматографии. Предварительно силикагель измельчался, просеивался через сито № 40 и отмывался от солей железа, кипячением с соляной кислотой.

Фиксатором для закрепления слоя служил гипс медицинского предварительно просеянный через сито того же номера.

Для работы использовали фотопластинки со смывой эмульсией размером 13×18 см. Мы приготавливали массу, состоящую из 5 г силикагеля, 0,25 г гипса медицинского и 12 мл дистиллированной воды. Эту массу тщательно размешивали стеклянной палочкой в фарфоровой ступке до однородной густой консистенции. Полученную массу выливали на стекло и разравнивали по его поверхности при помощи стеклянной палочки и встряхивания. Толщина слоя при использовании этой методики, примерно, 0,3 мм. Результаты полученные на слое, приготовленном без применения прибора вполне приемлемы для характеристики хроматографируемых соединений.

Камера для хроматографирования представляет собой стеклянный сосуд прямоугольной формы размером 15×20 см, в котором налит растворитель (или система растворителей). Сверху камеру прикрывали пришлифованным стеклом. Подъем растворителя по пластинке составил 15 см, так как при большом пробеге наблюдается диффузия пятен и поэтому большие колебания величины «Rf».

При выборе растворителей мы руководствовались микроциркуляционным способом, используя элюотропный ряд. Из многих исследованных нами растворителей наиболее оптимальные результаты дали следующие системы растворителей: безводный этанол-хлороформ-гексан-вода в соотношении 1:1:1.

Растворы исследуемых сульфаниламидов в порошках приготавливали путем растворения точной навески препарата (10 мг) в 50 мл ацетона. Для приготовления растворов таблетированных форм исследуемых соединений одна таблетка изучаемого вещества, содержащая 0,5 г действующего начала растиралась в ступке, растворялась в 50 мл ацетона и фильтровалась.

Приготовленные таким образом растворы наносились на хроматограмму с помощью микропипетки на 0,1 мл или специального капилляра. После процесса хроматографирования пластинку с нанесенными пробами исследуемых веществ, вынимали из камеры, высушивали и проявляли реакцией диазотирования и последующего образования азокрасителя.

С этой целью пластинку опрыскивали из пульверизатора последовательно 1 Н водным раствором соляной кислоты, 5% щелочным раствором β-нафтола. Отмечали появление пурпурно-красных пятен различных оттенков, характерных для индивидуальных сульфаниламидов, и вычисляли значения «Rf».

Полученные значения величин Rf приведены в таблице 1 для порошкообразных препаратов и в таблице 2 для таблетированных их форм.

Таблица 1

Название сульфаниламида	Среднее значение „Rf“	Стандартное отклонение
Стрептоцид белый	0,65	0,01
Сульфадимезин	0,77	0,02
Сульфацил натрий	0,64	0,03
Норсульфазол	0,66	0,03
Сульфантрол	0,45	0,02

Таблица 2

Название сульфаниламида	Среднее значение „Rf“	Стандартное отклонение
Стрептоцид белый	0,73	0,02
Сульфадимезин	0,77	0,01
Норсульфазол	0,69	0,03

Таким образом, как показывают данные приведенные в таблице 1 и 2, методика тонкослойной хроматографии в закрепленных слоях отечественного силикагеля марки КСК вполне приемлема для аптечных условий.

НАСЫПНАЯ ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

М. Н. Щербакова

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — заслуженный деятель науки профессор П. Л. Сенов)

Принцип хроматографического разделения веществ на стеклянных пластинках был впервые введен Измайловым и Шрайбер в 1938 г. С тех пор этот метод получил значительное развитие.

Методика работы заключается в том, что на стеклянную пластинку наносят адсорбент и равномерно распределяют его по поверхности с помощью стеклянной палочки, имеющей на концах утолщения (обычно одевается резиновая трубочка), толщина такого слоя ≈ 1 мм. После чего пластинка погружается в растворитель.

Шталь рекомендует остроумный и простой способ выбора условий хроматографирования (рис. 1).

Треугольник мысленно вращается по центру. Один конец его указывает на исследуемые соединения, другой — на активность адсорбента и третий — на растворитель.



Рис. 9.

Определение активности тонкого слоя производится по Брокман и Шоддер. В литературных источниках для тонко-слойной хроматографии приведена таблица значений R_f азокрасителей при различной активности незакрепленного слоя окиси алюминия и методика приготовления растворов азокрасителей. 0,02 мл раствора (30 мг азобензола и по 20 мг р-метоксиазобензола, судана желтого, судана красного и р-аминоазобензола в 50 мл сухого четыреххлористого углерода) наносят на приготовленный слой адсорбента. После элюирования в сухом четыреххлористом углероде фиксируют значения R_f и таким образом определяют активность слоя. Зависимость значений азокрасителей от активности слоя представлена в таблице 1.

Таблица 1

Азокрасители	Активность по Брокман и Шоддер			
	II	III	IV	V
Азобензол	0,59	0,74	0,85	0,95
Р-Метоксиазобензол	0,16	0,49	0,69	0,89
Судан желтый	0,01	0,25	0,57	0,78
Судан красный	0,00	0,10	0,33	0,56
р-Аминоазобензол	0,00	0,03	0,08	0,19

Мы считали необходимым установить оптимальную толщину слоя адсорбента, для чего проследили изменения в значениях R_f некоторых фармацевтических препаратов в зависимости от толщины слоя. Для этой цели нами был изготовлен специальный металлический стержень, имеющий утолщения 0,05—0,1—0,2—0,3—0,75 мм, что позволило одновременно на одну и ту же пластинку наносить слой различной толщины и практически работать в одинаковых условиях. Ширина рабочей полосы—2 см, между ними вычерчивались бороздки. В центре каждой полосы адсорбента на одной и той же линии старта наносили капилляром испытуемые вещества в одинаковом количестве и пластинку хроматографировали. Проявление осуществляли парами йода. Результаты такого определения (средние из трех значений) представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, значения R_f для большинства перечисленных в таблице веществ с уменьшением толщины слоя — увеличиваются. Увеличение значений R_f для стрихнина нитрата, кодеина основания, платифиллина гидротартрата, амидопирина и дибазола происходит постепенно, без резких

Зависимость значений R_f некоторых препаратов от толщины слоя (окись алюминия IV степени активности, растворитель-хлороформ-бутанол третичный (98 : 3 : 1,7))

№ графика	Наименование веществ	Значения R_f				
		толщина слоя в мм				
		0,05	0,1	0,2	0,3	0,75
1.	Стрихнина нитрат . . .	0,71	0,65	0,63	0,61	0,53
2.	Кодеина основание . . .	0,54	0,53	0,53	0,51	0,50
3.	Платифиллина гидротартр.	0,60	0,56	0,56	0,56	0,56
4.	Амидопирип	0,56	0,47	0,47	0,43	0,42
5.	Фенацетин	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47
6.	Димедрол	0,83	0,75	0,61	0,52	0,45
7.	Сальсолидина гидрохлорид	0,38	0,38	0,38	0,38	0,38
8.	Коразол	0,63	0,57	0,48	0,35	0,31
9.	Гексаметилентетрамин ¹	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
10.	Диабазол ¹	0,47	0,39	0,37	0,37	0,35

Примечание: Значения R_f даны как средние из 3—4 определений.

скачков, тогда как значения для димедрола и коразола при изменении толщины слоя от 0,75 мм до 0,05 м увеличиваются примерно в два раза. Значения R_f для гексаметилентетрамина, фенацетина и сальсолидина гидрохлорида при изменении толщины слоя окиси алюминия от 0,75 мм до 0,05 мм практически не изменяются. Все это создает дополнительные возможности анализа. Фронт растворителя ровный на каждой полосе пластинки, скорость пробега растворителя при изменении толщины слоя от 0,75 мм до 0,05 мм практически не изменяется. Ввиду того, что размер зон веществ с уменьшением толщины слоя увеличивается, мы провели определение зависимости размера площади зоны от толщины слоя адсорбента.

С этой целью мы готовили 0,5% растворы испытуемых ве-

¹ Гексаметилентетрамин и диабазол определяли на окиси алюминия II степени активности.

ществ в 93° этиловом спирте и одинаковые количества раствора капилляром наносили на адсорбционные полосы с различной толщиной слоя окиси алюминия. После хроматографирования и обнаружения в парах йода зоны веществ фиксировали острием иглы и измеряли их площадь с помощью прозрачной миллиметровой палетки. Результаты определения представлены в таблице 3.

Таблица 3

Зависимость размера зоны веществ от толщины слоя адсорбента (окись алюминия III степени активности, растворитель—бензол—этанол (9:1), обнаружение парами йода)

Наименование веществ	Размер площади в мм				
	толщина слоя в мм				
	0,05	0,1	0,2	0,3	0,75
1. Амидопириин	34,0	33,0	30,0	10,0	7,0
2. Платифиллина гидротартрат	45,0	45,0	36,0	36,0	14,0
3. Сальсолидина гидрохлорид .	17,0	16,0	14,0	13,0	5,0
4. Стрихнина нитрат	58,0	55,0	50,0	39,0	32,0
5. Фенацетин	43,0	31,0	15,0	7,0	2,0

Как видно из таблицы 3, размер площади зон всех перечисленных веществ обратно пропорционален толщине слоя адсорбента. Зоны веществ на слоях окиси алюминия 0,1—0,2—0,3 мм не расплывчатые, хорошо образуемые. По таким зонам лучше чем при толщине слоя 0,75 мм сравнивать вещества друг с другом.

На основании проведенных экспериментов мы пришли к заключению, что нет надобности работать на адсорбенте с толщиной больше чем 0,1 мм. Зоны веществ получаются достаточно компактными, а благодаря увеличению размера площади по ним легче чем в более толстых слоях, судить о количественном содержании испытуемых веществ. Чувствительность же, вследствие меньшего распределения веществ по толще адсорбента повышается.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИБОНА

Л. И. Коваленко

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — заслуженный деятель науки профессор П. Л. Сенов)

В настоящее время по существующим техническим условиям количественное определение тибона в порошке проводится аргентометрическим методом, основанным на осаждении серы в виде сульфида серебра при действии на горячий метанольный раствор препарата раствором нитрата серебра, насыщенным в метаноле, и последующем титровании избытка нитрата серебра в фильтрате, полученном после отфильтрования сульфида серебра. Этот метод имеет ряд недостатков.

По просьбе Московского химико-фармацевтического завода № 1 мы разработали более быстрый и менее трудоемкий способ количественного определения тибона в порошке и таблетках.

Для количественного определения тибона в порошке и таблетках мы применили метод УФ спектрофотометрии, в качестве растворителя использовали 1% раствор едкого натра. Нами было найдено, что растворы тибона в 1% растворе едкого натрия подчиняются основному закону светопоглощения при концентрации тибона от 1 до 8 мкг/мл при максимальном светопоглощении 341 мкм, удельный показатель поглощения равен 1250.

Около 20 мг препарата (точная навеска) растворяли в мерной колбе емкостью 50 мл в 1% водном растворе едкого натра, доводили до метки тем же растворителем и перемешивали (раствор А). 5 мл раствора А помещали в мерную колбу емкостью 50 мл, доводили до метки тем же растворителем, перемешивали и определяли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре СФ-4А при длине волны 341 мкм в кювете с толщиной слоя 1 см, применяя в качестве нулевого раствора 1% раствор едкого натра. Количественное определение препарата рассчитывали по формуле (ГФ IX, 700—702), применив найденное нами значение удельного показателя поглощения.

Для определения удельного показателя поглощения из точной навески 25 мг готовили ряд растворов, содержащих соответственно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 мкг тибона в 1 мл и измеряли их оптические плотности, как указано выше.

Результаты количественного определения тибона в порошке представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количественное определение тибона в порошке									
навеска г	разведение	взято мкг/мл	оптиче- ская плотность	найдено		среднее арифмети- ческое	воспроиз- водимость	точность	средняя ошибка
				мкг/мл	%				
0,0200	5000	4,00	0,488	3,90	97,60				
0,0205	5000	4,10	0,506	4,05	98,77	98,75	±1,08	±1,72	±0,54
0,0210	5000	4,20	0,516	4,13	98,43				
0,0200	5000	4,00	0,501	4,01	100,20				

Точную навеску растертых в порошок таблеток, содержащую около 10 мг тибона, помещали в мерную колбу емкостью 50 мл, добавляли 30—40 мл 1% раствора едкого натра, перемешивали, доводили тем же растворителем до метки и встряхивали в течение 5—6 минут. Затем фильтровали через сухой фильтр в сухую колбу, отбросив первые 10—15 мл фильтрата. 1 мл фильтрата помещали в мерную колбу емкостью 50 мл, доводили до метки 1% раствором едкого натра, перемешивали и определяли оптическую плотность полученного раствора, как было указано в методике количественного определения тибона в порошке.

Результаты количественного определения тибона в таблетках представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количественное определение тибона в таблетках

Навеска г	Разведе- ние	Оптиче- ская	В 1 таблетке г		Среднее арифмети- ческое	Воспроиз- водимость	Точность	Средняя ошибка
			взято	найдено				
0,0400	2500	0,492	0,025	0,0246				
0,0420	2500	0,504	0,025	0,0240	0,0244	±0,0004	±0,0006	±0,0002
0,0410	2500	0,508	0,025	0,0248				
0,0400	2500	0,486	0,025	0,0243				

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕМЕГРИДА В ПОРОШКЕ И АМПУЛАХ

А. Ф. Солодова

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — заслуженный деятель науки профессор П. Л. Сенов)

По существующим ТУ количественное определение бемегрида (2,6 — диоксо-метил-4-этилпиперидин) в порошке и ампулах производится трудоемким методом, основанном на определении азота по способу Кьельдаля. Мы сочли целесообразным разработать методики для спектрофотометрического определения бемегрида в порошке и ампулах, так как известно, что спектрофотометрический метод отличается значительной простотой и быстротой выполнения. Все измерения производились на спектрофотометре СФ-4А.

Для спектрофотометрического изучения снимались спектры поглощения растворов бемегрида при различных значениях рН. Для этой цели были приготовлены буферные растворы с рН-9,0 (тетраборат натрия—соляная кислота), с рН-10,0 (гидроокись натрия — тетраборат натрия) с рН-11,0 (0,001н раствор гидроокиси натрия), с рН-11,40 (1% раствор аммиака), с рН-12,0 (гидроокись натрия — тетраборат натрия), с рН-13,0 (0,1н раствор гидроокиси натрия). Спектры поглощения бемегрида в указанных выше растворах показали, что при концентрации бемегрида 10 мкг/мл наименьшее значение оптической плотности найдено при рН-9,0 и при рН-10,0; при этих значениях рН в наших условиях мы не определили λ max. При остальных значениях рН для всех растворов λ max находится в пределах 228—230 мкм. Далее мы проводили определение изменения величины оптической плотности растворов от времени. Измерение оптической плотности растворов с различными значениями рН при концентрации бемегрида 10 мкг/мл проводили при λ max-229 мкм сразу после приготовления растворов и через каждые 15 мин в течение 2-х часов. Выяснилось, что растворы бемегрида в 1% растворе аммиака обладают наибольшей устойчивостью, и удельный показатель поглощения имеет более высокое значение по сравнению с другими изучаемыми растворами.

Определение удельного показателя поглощения производилось по следующей методике. 0,02 г препарата (точная навеска) помещали в мерную колбу на 200,0 мл, растворяли в 1% растворе аммиака и доводили им же до метки, (раствор А). 20 мл раствора А помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили 1% раствором аммиака до метки (рас-

твор Б). В конические колбы емкостью 25 мл помещали 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0 мл раствора Б и доводили до 10 мл 1% раствором аммиака. Проводили измерение оптической плотности полученных растворов. В качестве раствора для сравнения брали 1% раствор аммиака, измерение оптической плотности проводили в кюветах с рабочей длиной 10 мм. В пределах исследуемых концентраций растворы подчиняются закону Ламберта—Беера. После вычисления значений $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ для каждой концентрации выяснилось, что он равен 597.

Количественное определение бемегрида в порошке производили по следующей методике: точную навеску препарата (около 0,02 г) помещали в мерную колбу на 200 мл и далее определение проводилось как при определении удельного показателя поглощения. Расчет количественного содержания проводили по следующей формуле:

$$\% = \frac{Д \cdot В}{E_{1\text{ см}}^{1\%}}, \quad \text{где}$$

Д — оптическая плотность, В — разведение, $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ — удельный показатель поглощения, А — навеска.

Количественное определение бемегрида в ампулах проводили по следующей методике. 2 мл ампульного раствора помещали в мерную колбу на 50 мл и доводили до метки 1% раствором аммиака (раствор А). 5 мл раствора А переносили в мерную колбу на 50 мл и доводили до метки 1% раствором аммиака (раствор Б). 4 мл раствора Б вносили в коническую колбу на 25 мл, добавляли 6 мл 1% раствора аммиака и далее определение производили как при количественном определении порошка. Расчет количественного содержания проводили по следующей формуле:

$$\text{МГ/мл} = \frac{Д \cdot В \cdot 10}{E_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot А}, \quad \text{где А количество мл,}$$

взятое из ампулы (остальные обозначения — см. пред. формулу).

После статистической обработки результатов количественного определения выяснилось, что относительная ошибка при определении бемегрида в порошке и ампулах находится в пределах $\pm 1,8\%$.

БЫСТРЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ РУТИНА

Н. Г. Юрова

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — заслуженный деятель науки профессор П. Л. Сенцов)

Количественное определение рутина по ГФ IX проводится весовым методом. Этот метод длительный и трудоемкий. Мы решили использовать фотоколориметрический метод.

Для определения оптической плотности рутина мы предлагаем растворять его в метиловом или этиловом спирте с последующим добавлением раствора едкого натра. При этом раствор окрашивается в желтый цвет. Определение простое и быстрое по выполнению, не требует затраты дорогостоящих и малодоступных реактивов. Оптическая плотность полученных растворов не изменялась в течение 3 часов. Измерение оптической плотности проводилось на ФЭК Н-57 и ФЭК 56-2. Этим методом мы проводили количественное определение рутина в порошке и таблетках. Методика определения дает отклонения, допустимые ГФ IX.

Вариант 1. Для количественного определения рутина в порошке и таблетках был построен калибровочный график: 0,01 препарата (точная навеска), отвечающего требованиям ГФ IX растворяли в метиловом спирте в мерной колбе емкостью 50 мл и доводили до метки последним. В мерные колбы емкостью 25 мл вносили 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0 мл исходного раствора и по 0,5 мл 0,1н раствора едкого натра, доводили метиловым спиртом до метки, перемешивали и определяли оптическую плотность в кюветах толщиной 10 мм при синем светофильтре (светофильтр № 3 для ФЭК-56-2, светофильтр № 2 для ФЭК Н-57). В качестве раствора для сравнения использовали метиловый спирт. Подчинение закону Ламберта—Бера наблюдается в пределах концентраций растворов рутина в метиловом спирте для ФЭК Н-57 от 4 мкг до 30 мкг и для ФЭК 56-2 от 4 мкг до 24 мкг. Для характеристики метода около 0,02 г порошка (точная навеска) помещали в мерную колбу емкостью 50 мл и далее определение проводилось как при построении калибровочного графика. Для анализа из мерной колбы брали 1 мл исходного раствора. Расчет количественного содержания производили с помощью калибровочного графика.

Определение рутина в таблетках.

Около 0,3 (точная навеска) растертых в порошок таблеток рутина помещали в коническую колбу на 50 мл и взбалтывали с 10—15 мл метилового спирта для растворения ру-

тина. Раствор отфильтровывали в мерную колбу емкостью 50 мл. Остаток промывали метиловым спиртом и последним доводили до метки. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу емкостью 25 мл и далее определение проводили как при построении калибровочного графика.

Вариант II. 0,01 г препарата (точная навеска) помещали в мерную колбу емкостью 50 мл, растворяли в 10—20 мл 95° этилового спирта при нагревании на водяной бане, доводили последним до метки и далее строили калибровочный график, как указано в варианте I. Подчинение закону Ламберта — Бера наблюдается в пределах концентраций растворов рутина в этиловом спирте для ФЭК Н-57 от 4 мкг до 30 мкг и для ФЦК 56-2 от 4 мкг до 24 мкг.

Для характеристики метода около 0,02 г порошка рутина (точная навеска) помещали в мерную колбу емкостью 50 мл, растворяли в 95° этиловом спирте при нагревании на водяной бане и далее определяли как указано в варианте I.

Определение рутина в таблетках. Около 0,3 (точная навеска) растертых в порошок таблеток, помещали в коническую колбу емкостью 50 мл и взбалтывали в течение 5—10 мин с 10—15 мл 95° этилового спирта при нагревании на водяной бане. Раствор отфильтровывали от остатка в мерную колбу емкостью 50 мл. Остаток еще 2 раза взбалтывали с 10 мл 95° этилового спирта при нагревании, доводили последним до метки и далее проводили определение, как указано в варианте I.

КАЧЕСТВЕННАЯ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ВЕЩЕСТВ С ПОМОЩЬЮ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

М. Н. Щербакова

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — заслуженный
деятель науки профессор П. Л. Сенов)

Из огромного числа реагентов, применяемых в практике тонкослойной хроматографии для обнаружения веществ, наше внимание было привлечено таким реагентом как пары йода. Этот реагент является наиболее доступным и удобным при работе с незакрепленным слоем адсорбента. К сожалению, мы в литературе не нашли объяснения механизма действия его.

Работая с незакрепленным слоем окиси алюминия и пользуясь парами йода для обнаружения веществ, мы заметили, что исследуемые лекарственные вещества не одинаково относятся к данному реагенту, а именно:

1) Часть веществ после элюирования и нахождения в парах йода может быть идентифицирована по внешнему виду (форма и цвет зоны). Так амидопирин обычно дает вытянутую зону или зону треугольной формы с зеленоватым оттенком, папаверин — вытянутую коричневого цвета, стрихнин дает вытянутую зону с красноватым оттенком, кодеин обычно имеет круглую форму и т. д.

2. Особенно наглядно разница в отношении к йоду лекарственных препаратов при пользовании двухмерной хроматографией по типу: элюирование — реакция — элюирование. В этом случае все исследуемые вещества можно разделить на две группы:

а) вещества, не взаимодействующие с йодом, но окрашивающиеся в атмосфере его паров (папаверин, стрихнин, кофеин, коразол, ацетанилид и др.). По нашему предположению, окраска в данном случае вызывается адсорбцией паров йода;

б) вещества, вступающие в химическое взаимодействие с парами йода и образующие вследствие этого дополнительные зоны (антипирин, амидопирин, кодеин, фенацетин, новокаин и др.).

При двухмерной хроматографии зоны веществ, не изменяющихся в парах йода, распределяются по диагонали пластинки, а зоны веществ, претерпевающих изменения, как правило, — ниже диагонали вследствие образования новых, более полярных соединений.

В ряде случаев для идентификации веществ при двухмерной хроматографии удобно пользоваться обратным направлением растворителя. Методика заключается в следующем: хроматографическая пластинка после первого элюирования и испарения растворителя выдерживается в атмосфере паров йода в течение 2—3 минут и снова погружается в тот же самый растворитель, но уже обратным концом. Как только растворитель достигнет первоначальной стартовой линии, пластинка вынимается. При этом по мере испарения растворителя выявляются окрашенные зоны веществ; иногда, для усиления окраски, пластинка может быть снова помещена в пары йода. В данном случае значение R_f выражается как отношение расстояния от центра первоначальной зоны вещества до центра новой зоны к расстоянию, пройденному растворителем от центра первоначальной зоны вещества до первоначальной стартовой линии. Значения R_f веществ, не претерпе-

вающих в парах йода изменений, при первоначальном и вторичном элюировании совпадают, а значения R_f веществ, изменяющихся, как правило, ниже при вторичном элюировании. Сравнивая поведение испытуемых веществ с поведением веществ свидетелей можно установить их подлинность.

Так, например, первоначальные зоны амидопиррина, антипиррина, фенацетина, новокаина и коденна при вторичном элюировании растворителя в обратном направлении остаются на месте и образуют дополнительные зоны.

Методы количественного определения с помощью тонкослойной хроматографии можно разбить на две группы:

1. Определение веществ после элюирования с адсорбента. Адсорбент с веществом соскабливается (в случае закрепленного слоя) или засасывается (в случае не закрепленного слоя) вместе с веществом, которое извлекается подходящим растворителем и далее определяется каким-либо физико-химическим методом. Описан и прямой спектрофлуорометрический анализ веществ на тонкослойных хроматограммах.

2. Определение вещества происходит непосредственно на хроматограмме. Этот метод в свою очередь, по большинству работ, встречающихся в литературе, можно разбить также на две подгруппы: а) визуальное определение и б) графическое определение. Сущность определения той или другой подгруппы заключается в том, что раствор испытуемого вещества наносится в нескольких точках на адсорбент. Между ними наносится раствор стандартного вещества в возрастающих концентрациях. В случае визуального определения зоны веществ сравниваются по площади и интенсивности окраски. В случае графического определения — принимается во внимание только площадь, так как найдено, что площадь в мм^2 , занимаемая тем или иным веществом, находится в прямой зависимости от нанесенного на адсорбент количества вещества в пределах 1—80 μ . Внутри хроматограммы строится калибровочная кривая и таким образом происходит определение. Мы в своей работе производили количественное определение некоторых азотсодержащих веществ непосредственно на хроматограмме, пользуясь визуальным и графическим методом определения.

Калибровку производили следующим образом: измеряли внутренний диаметр капилляра с помощью проволоки известного диаметра. На определенной высоте делали риску, до которой набирали исследуемые растворы и наносили на адсорбент. Объем рассчитывали по формуле:

$$S = \frac{\pi \cdot D^2}{4} \cdot h,$$

где S — объем раствора,
 Π — 3,14,
 D — диаметр капилляра,
 h — высота столбика раствора.

Мы пользовались капилляром $D=0,35$ мм и $h=4$ мм.

Зоны веществ после обнаружения в парах йода фиксировались острием иглы и сравнивались либо визуально, либо графически. При графическом способе определения внутри хроматограммы строилась калибровочная кривая по стандартному раствору. Площади зон измерялись путем подсчета квадратных миллиметров на прозрачной миллиметровой палетке, наложенной на хроматограмму.

Нами найдено, что изменения в концентрации веществ: анестезина, дибазола, димедрола и сальсолидина в пределах $\pm 5\%$ трудно уловимы графическим методом, большие изменения, как правило, достаточно ощутимы.

Выводы

1. Пары йода могут быть использованы для идентификации лекарственных веществ при помощи двухмерного хроматографирования по типу элюирование — реакция—элюирование. Можно предположить, что окраска исследуемых веществ, находящихся в атмосфере йода, обуславливается, с одной стороны, адсорбцией паров йода, с другой—химическим взаимодействием (окисление и галогенирование).

2. Возможно количественное определение веществ непосредственно на хроматограмме визуальным и графическим путем.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ И ФОТОЭЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ С ГИДРАЗИДОМ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Л. И. Коваленко

Из кафедры фармацевтической химии
(зав. — засл. деятель науки профессор П. Л. Сенюк)

В 1955 г. E. I. Umberger разработал спектрофотометрический метод определения прогестерона и тестостерона пропionato в масляных растворах, основанный на реакции Δ_4-3-

кетогруппы указанных стероидов с гидразидом изоникотиновой кислоты.

Нас заинтересовала данная реакция с точки зрения возможности определения кортикостероидов.

Для определения $\Delta_{1,4}$ -3-кетостероидов мы рекомендуем в качестве растворителя применять метиловый спирт марки «ч». Были получены спектры поглощения растворов изоникотиноилгидразонов преднизона, преднизона ацетата, преднизолона и преднизолона ацетата λ max полученных растворов равна 405 мкм.

Определение $\Delta_{1,4}$ -3-кетостероидов в порошке.

Применяемые реактивы и растворы: 1. Спирт метиловый «ч»; 2. 0,8% раствор гидразида изоникотиновой кислоты.

1,6 г гидразида изоникотиновой кислоты растворяли в 100 мл метилового спирта добавляя к раствору 2 мл конц. соляной кислоты, перемешивали, добавляли метилового спирта до 200 мл и снова перемешивали.

Точную навеску около 25 мг соответствующего $\Delta_{1,4}$ -кортикостероида помещали в мерную колбу на 50 мл; растворяли, перемешивая, а затем доводили до метки метиловым спиртом (раствор А). 5 мл раствора А вносили в мерную колбу на 50 мл, доводили до метки метиловым спиртом и перемешивали (раствор Б).

В коническую колбу с притертой пробкой на 25 мл вносили 2,5 мл раствора Б, добавляли 2,5 мл метилового спирта и 5 мл 0,8% раствора реактива.

Через 3 часа измеряли оптическую плотность окрашенного в желтый цвет раствора на спектрофотометре СФ-4А при длине волны 405 мкм в кювете с толщиной слоя 10 мм, применяя нулевой раствор, состоящий из 5 мл метилового спирта и 5 мл реактива. Содержание препарата в % % определяли по общепринятой формуле.

Значение $E_{1\text{ см}}^{1\%}$:

для преднизона	— 440;
для преднизона ацетата	— 368;
для преднизолона	— 400;
для преднизолона ацетата	— 340.

Удельный показатель поглощения находили путем определения оптической плотности растворов с известной концентрацией кортикостероидов. Для этого из точной навески 25 мг соответствующего препарата готовили раствор Б, как указано выше.

В ряд конических колб с притертыми пробками вносили соответственно 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0 мл раствора Б; объем раствора в каждой колбе доводили до 5 мл метиловым спиртом, а затем в каждую колбу добавляли по 5 мл раствора реактива. Через 3 часа определяли оптическую плотность растворов на спектрофотометре СФ-4А.

Для фотоколориметрического определения мы применяли растворы той же концентрации, что и для спектрофотометрического определения. Оптическую плотность измеряли на фотоэлектроколориметре ФЭК-Н-57 при светофильтре № 2 в кювете с толщиной слоя 10,117 мм. Результаты спектрофотометрического и фотоколориметрического определения $\Delta_{1,4}$ -3-кетостероидов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количественное определение $\Delta_{1,4}$ -3-кетостероидов в порошке

Наименование препарата	Навеска (г)	Взято в 1 мл (мкг)	Спектрофотометрический метод			Фотоколориметрический метод		
			Найдено		ошибка %	Найдено		ошибка %
			мгк	%		мгк	%	
Преднизон	0,0250	12,50	12,45	99,60	-0,40	12,35	98,80	-1,20
	0,0251	12,52	12,52	100,00	±0	12,45	99,44	-0,56
	0,0248	12,40	12,41	100,08	+0,08	12,35	99,59	-0,41
Преднизон ацетат	0,0250	12,50	12,57	98,96	-1,04	12,25	98,00	-2,00
	0,0245	12,25	12,10	98,77	-1,23	12,00	97,95	-2,05
	0,0254	12,70	12,57	98,97	-1,03	12,60	99,21	-0,79
Преднизолон	0,0248	12,40	12,31	99,27	-0,73	12,25	98,79	-1,21
	0,0251	12,51	12,45	99,52	-0,48	12,37	98,88	-1,12
	0,0245	12,25	12,25	100,00	±0	12,15	99,18	-0,82
Преднизолон ацетат	0,0250	12,50	12,39	99,12	-0,88	12,31	98,48	-1,52
	0,0241	12,05	12,00	99,58	-0,42	11,75	97,51	-2,49
	0,0252	12,60	12,60	100,00	±0	12,54	99,52	-0,48

Определение $\Delta_{1,4}$ -3-кетостероидов в таблетках.

Точную навеску растертых в порошок таблеток, содержащую около 0,05 г кортикостероида, помещали в мерную колбу на 100 мл, взбалтывали с небольшим количеством хлороформа и доводили до метки хлороформом. Перемешивали, встряхивая, в течение 5—6 минут, затем фильтровали через бумажный фильтр, отбросив первые 10—15 мл фильтрата. 2,5 мл фильтрата выпаривали на кипящей водяной бане поч-

ти досуха. Остаток хлороформа удаляли при помощи резиновой груши. К сухому остатку добавляли 5 мл метилового спирта и 5 мл реактива и через 3 часа определяли оптическую плотность раствора, как описано выше для порошка.

Данные спектрофотометрического и фотоколориметрического определения $\Delta_{1,4}$ -кортикостероидов в таблетках представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количественное определение $\Delta_{1,4}$ -кортикостероидов в таблетках

Наименование препарата	Взято в 1 таблетке (г)	Спектрофотометрический метод			Фотоколориметрический метод		
		получено в 1 таблетке (г)	ошибка		получено в 1 таблетке (г)	ошибка	
			г	%		г	%
Преднизон	0,005	0,0051	+0,0001	+2,0	0,0050	± 0	± 0
	0,005	0,0047	-0,0003	-6,0	0,0046	-0,0004	-8,0
	0,005	0,0048	-0,0002	-4,0	0,0047	-0,0003	-6,0
	0,005	0,0049	-0,0001	-2,0	0,0048	-0,0002	-4,0
Преднизон-ацетат	0,005	0,0050	± 0	± 0	0,0048	-0,0002	-4,0
	0,005	0,0048	-0,0002	-4,0	0,0046	-0,0004	-8,0
	0,005	0,0047	-0,0003	-6,0	0,0047	-0,0004	-8,0
	0,005	0,0049	-0,0001	-2,0	0,0047	-0,0003	-6,0
Преднизолон	0,005	0,0049	-0,0001	-2,0	0,0047	-0,0003	-6,0
	0,005	0,0047	-0,0003	-6,0	0,0046	-0,0004	-8,0
	0,005	0,0050	± 0	± 0	0,0049	-0,0001	-2,0
	0,005	0,0048	-0,0002	-4,0	0,0047	-0,0003	-6,0
Преднизолон-ацетат	0,005	0,0051	+0,0001	+2,0	0,0050	± 0	± 0
	0,005	0,0050	± 0	± 0	0,0048	-0,0002	-4,0
	0,005	0,0048	-0,0002	-4,0	0,0046	-0,0004	-8,0
	0,005	0,0049	-0,0001	-2,0	0,0048	-0,0002	-4,0

Определение преднизолона ацетата в мази.

К точной навеске мази, содержащей около 5 мг преднизолона ацетата, добавляли 20 мл метилового спирта, растворяли при нагревании на горячей водяной бане, перемешивали и фильтровали в мерную колбу на 100 мл. Повторяли экстракцию тремя порциями по 20 мл метилового спирта. После охлаждения до комнатной температуры раствор доводили до метки метанолом и перемешивали. К 2,5 мл полученного раствора добавляли 2,5 мл метилового спирта и 5 мл раствора

реактива. Далее поступали, как в случае количественного определения преднизолона ацетата в порошке. Полученные результаты предоставлены в таблице 3.

Таблица 3

Количественное определение преднизолоновой мази

Взято препарата в 1 г мази (г)	Спектрофотометрический метод			Фотоколориметрический метод		
	получено в 1 г мази (г)	ошибка		получено в 1 г мази (г)	ошибка	
		г	%		г	%
0,005	0,0048	-0,0002	-4,0	0,0045	-0,0005	-10,0
0,005	0,0048	-0,0002	-4,0	0,0046	-0,0004	-8,0
0,005	0,0047	-0,0003	-6,0	0,0046	-0,0004	-8,0
0,005	0,0048	-0,0002	-4,0	0,0046	-0,0004	-8,0

Выводы

1. В качестве растворителя для $\Delta_{1,4}$ -кортикостероидов рекомендуется применять метиловый спирт марки—«ч».
2. Предложена более простая методика экстрагирования кортикостероидов из таблеток.

СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК ФЕНОБАРБИТАЛА

А. И. Бердников

Из Центральной научно-исследовательской лаборатории
им. С. И. Чечулина (зав. — ст. научн. сотрудник А. С. Чечулин)

По плану, утвержденному Коллегией Министерства здравоохранения СССР, продукция химико-фармацевтического производства за время 1966—1970 гг. должна возрасти в 1,7 раза, а доля готовых лекарственных форм, в том числе и таблеток, отпускаемых аптеками, должна увеличиться с 65 до 90%.

Процесс возрастания удельного веса таблетированных лекарственных форм, рекомендуемых Фармакопеями производится в таблице 1.

Таблица 1

Возрастание доли таблетированных лекарственных форм по Фармакопеям

	ГФ-VII	ГФ-VIII	ГФ-IX
Число статей на таблетированные формы	21	81	119
Проценты	3,4	10,1	15,2

Наблюдаемый рост таблетированных лекарственных форм по Фармакопеям обуславливается прежде всего переводом барбитуратов в таблетированные лекарственные формы.

Производство таблетированных лекарственных форм осуществляется в заводском масштабе с соответствующим контролем, который состоит в основном из контроля гранулята и готовых таблеток.

Среди широко используемых барбитуратов главное место занимает фенобарбитал.

Для контроля правильности приготовления гранулята при производстве таблеток фенобарбитала был разработан спектрофотометрический метод его определения.

Метод спектрофотометрического определения фенобарбитала:

Пятьдесят таблеток взвешиваются на весах для исчисления среднего веса 1-ой таблетки, затем вся масса тщательно растирается в порошок, из которого берется точная навеска около 0,1 и растворяется в мерной колбе на 200 мл боратной буферной смеси с $pH=10,00$. После чего раствор фильтруется через сухой складчатый фильтр и первые порции 50 мл фильтрата отбрасываются. Из последующего фильтрата берется 10 мл калиброванной и стандартизованной на скорость истечения пипеткой.

Объем взятого раствора в мерной колбе на 200 мл доводится до метки той же буферной смесью, после чего, спектрофотометрируется на СФ-4А на фоне упомянутого растворителя в 1 см кварцевых кюветах.

По установленной оптической плотности раствора и по заранее построенному калибровочному графику (5—25 мкг/мл).

Определяется также фенобарбитал в мкг/мл; которые затем перечисляются в г и проценты.

Результаты экспериментального определения фенобарбитала в таблетках различных химико-фармацевтических производств приведены в таблице 2, в которой представлены средние значения из 10 определений на каждую серию таблеток.

Как видно из таблицы, все исследованные серии таблеток фенобарбитала соответствуют требованиям ГФ—IX.

Результаты исследования приведенные в таблице 2, подтверждают правильность приготовления гранулята на производстве. Однако колебания в содержании фенобарбитала в грануляте отдельных производств подвергаются колебаниям в 6% (100,5—94,7%). Это может быть объяснено отсутствием единообразия в технологии производства.

Кроме контроля качества гранулята, метод спектрофотометрического определения фенобарбитала был использован для определения его в отдельных таблетках для оценки и процесса таблетирования.

Для исследования контроля процесса таблетирования были взяты таблетки фенобарбитала по 0,1 серии 1865 химфармзавода г. Ленинграда с найденным средним содержанием фенобарбитала в грануляте (спектрофотометрическим методом, см. табл. 2).

Метод исследования сводился к следующему: взвешенная на аналитических весах таблетка помещается в мерную колбу на 200 мл, заливается до метки боратным буфером с рН-10,00 и растворяется при размешивании на магнитной мешалке. Раствор фильтруется. Отмеривание 10 мл и все последующие манипуляции были проведены, как указано выше. Взятый раствор разбавляется буфером до 250 мл, затем идет определение по вышеприведенной методике. Результаты исследования приведены в таблице 3, где помещены средние результаты из 10 спектрофотометрических определений на каждую таблетку.

Как видно из данных таблицы 3 процесс таблетирования на химфармзаводе г. Ленинграда осуществляется с высокой точностью $\pm 0,74\%$, при допускаемых колебаниях равных $\pm 5\%$.

Как видно из таблицы разработанный спектрофотометрический метод позволяет вести определение фенобарбитала в таблетках за короткий срок (15 минут) с достаточно высокой точностью (не более $\pm 0,74\%$).

Спектрофотометрическое определение фенобарбитала

№ п/п	Производство	Серия	Дозировка г	Средний вес 1 таблетки из 50 шт. г	Найдено фенобарбитала в пересчете на средний вес таблетки		Результаты анализов хи- мико-аналити- ческих лабори- раторий производств, %
					г	в % к норме	
1	Галено-фарм. фабрика Мосгораптеуправления	18966/677	0,05	0,1155	0,0478	95,6	—
2	Ленсовнархоз Химфармзавод	1865	0,10	0,1520	0,1005	100,5	—
3	»	1865	0,10	0,1520	0,1005	100,5	—
4	Челябинск	063364	0,10	0,1573	0,09671	97,7	—
5	Химфармзавод № 1 Москва	50866	0,10	0,1169	0,09525	95,3	96,0
6	»	91166	0,10	0,1164	0,09863	98,6	97,0
7	»	10766	0,10	0,1141	0,0957	95,7	96,6
8	»	20766	0,10	0,1164	0,09473	94,7	96,6
9	»	0666	0,10	0,1202	0,09641	96,4	99,0
10	»	0466	0,10	0,1211	0,09978	99,8	97,5
11	»	366	0,10	0,1207	0,09701	97,0	97,0

Спектрофотометрическое определение фенобарбитала
в отдельных таблетках серии 1865

Вес 1-й таблетки г	Найдено фенобарбитала		
	во взятой таблетке, г	в пересчете на средний вес таблетки 0,1520 г	
		г	в % к норме 0,1
0,1496	0,0986	0,1002	100,2
0,1435	0,0941	0,0997	99,7
0,1500	0,0994	0,1007	100,7
0,1502	0,0994	0,1006	100,6
0,1491	0,0994	0,1013	101,3
			100,5
	Квадратичная ошибка		+0,6
	Вероятная случайная ошибка		±0,74

Выводы

1. Разработанный спектрофотометрический метод определения фенобарбитала является экспресс-анализом и позволяет завершить определение его за 10—12 минут. Этот метод может быть использован для определения последнего в грануляте и отдельных таблетках.

2. Контроль содержания фенобарбитала в продукции отдельных производств показало колебания в содержании фенобарбитала в грануляте, достигающие до 6%, что указывает на отсутствие единообразия технологии производства.

3. Разработанный спектрофотометрический метод определения фенобарбитала с успехом может быть применен для определения его в отдельных таблетках.

4. Исследование таблеток фенобарбитала серии 1865 показало, что процесс таблетирования при их производстве в технологическом отношении проводится с высокой точностью (ошибка не превышает $\pm 0,74\%$), и следовательно определение фенобарбитала в таблетках может быть произведено с ошибками не превышающую приведенную выше величину.

КОСВЕННОЕ КОМПЛЕКСОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИБАЗОЛА

С. Ф. Митрягина

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — засл. деятель науки
профессор — П. Л. Сенов)

Дибазол — гидрохлорид 2-бензил-бензимидазола — является солью слабого органического основания.

Одним из методов, позволяющих количественно характеризовать соли слабых органических оснований, является комплексонометрический косвенный метод. Применяя этот метод к указанным соединениям, количественно определяют непосредственно основание.

Для определения дибазола нам казалось целесообразным применить соединения висмута, которые легко определяются комплексонометрически в присутствии йодида калия при растворении в ацетоне. Как известно, большинство азотсодержащих оснований количественно осаждается в виде йодвисмутовых комплексов. Следовательно, нам предстояло подобрать условия осаждения дибазола в виде комплексов с висмутом в присутствии йодида калия. В результате проведенных опытов была разработана методика косвенного комплексонометрического определения дибазола по осаждению его в виде йодвисмутового комплекса.

В качестве растворителя применялась 30% уксусная кислота, в которой количественно образовывался йодвисмутовый комплекс дибазола при добавлении в определенных соотношениях нитрата висмута основного и йодида калия.

Применение уксусной кислоты давало возможность в дальнейшем прибавлением ацетата натрия создавать нужное рН раствора для титрования трилоном Б избыточного количества соединений висмута. Разработанная методика дает возможность определять количество дибазола с ошибкой, не превышающей 1 — 1,5%.

Исследования получающегося в условиях опыта комплексного йодвисмутового соединения показали, что соотношения дибазола и висмута в нем — 2 : 1.

Методика выполнения анализа. Точную навеску (около 0,1 г дибазола растворяют в 10 мл 30% уксусной кислоты в мерной колбе на 50 мл. При перемешивании к полученному раствору добавляют 20 мл йодвисмутового комплекса, который готовится в соотношении: основного азотнокислого висмута 1 г, йодида калия — 10 г и уксусной 30% кислоты — 90 мл. Раствор в мерной колбе доводится до метки 30% ук-

сусной кислотой. Через 10—15 минут жидкость с осадком перемешивают и фильтруют через сухой беззольный фильтр в сухую колбу. Первые 10—15 мл фильтрата отбрасывают. К 10 мл фильтрата добавляют 12,5 мл ацетона и 0,5 г ацетата натрия. После растворения ацетата натрия, полученный раствор титруют 0,1 н раствором трилона Б до обесцвечивания раствора, окрашенного в ярко-оранжевый цвет.

Количество дибазола рассчитывается по формуле:

$$\% \text{ содержания дибазола} = \frac{T \cdot \left(a_1 - \frac{a_2 \cdot B_1}{B_2} \right) \cdot 100}{v}$$

T — количество дибазола, образовавшее комплекс с 1 мл 0,1 н раствора трилона Б;

a_1 — количество мл трилона Б, соответствующее 20 мл раствора йодвисмутового комплекса;

a_2 — количество мл трилона Б, израсходованное на титрование взятого фильтрата.

B_2 — количество мл фильтрата, взятого для титрования,

B_1 — объем мерной колбы.

v — навеска.

Полученные результаты количественного определения дибазола косвенным комплексонометрическим методом показаны в таблице.

Таблица результатов отдельных опытов количественного определения дибазола

Навеска дибазола	Количество мл трилона Б, израсходованное на титрование			Найдено дибазола	
	на 20 мл реактива	на 10 мл фильтрата	на связывание дибазола (по расчету)	в граммах	в процентах
0,1034	13,8	1,91	4,25	0,1039	100,48
0,1167	13,8	1,82	4,7	0,1149	98,47
0,0995	13,7	1,94	4,0	0,0978	98,31
0,1126	13,7	1,82	4,6	0,1125	99,88
0,1073	13,7	1,86	6,4	0,1076	100,26

Среднее квадратичное отклонение не превышает $\pm 1,02$.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСИ МЫШЬЯКА В ФАРМАКОПЕЙНЫХ ПРЕПАРАТАХ

И. Н. Бирюкова, С. П. Быстров

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — засл. деятель науки
профессор П. Л. Сенов)

При определении примеси мышьяка в органических фармацевтических препаратах решающее значение имеет выбор методики минерализации. В ГФ IX рекомендуется для минерализации органических препаратов кипячение их не менее сорока минут с конц. серной кислотой до обугливания, с последующим добавлением пергидрола и кипячением до обесцвечивания раствора.

На основании собственных экспериментальных исследований и результатов работ других авторов в этой области, мы пришли к выводу, что рекомендуемая ГФ IX методика минерализации не является безупречной.

Проверка методики минерализации по ГФ IX

Проверка методики минерализации органических препаратов по ГФ IX производилась на препаратах этазол и аминазин.

Фиксация мышьяковистого водорода производилась, в отличие от рекомендуемого по ГФ IX метода, на горизонтально расположенную сулемовую бумагу, с диаметром пятна 4 мм, что обеспечивало надежное определение мышьяка, начиная с 0,5 мкг.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Препараты	Навеска препарата (в г)	Найдено мышьяка в препарате мкг (контр.)	Введено мышьяка (мкг)	Найдено мышьяка (мкг)	Количество опытов
Этазол . .	0,5	0	1	0—0,5	10
Аминазин .	0,5	0	1	0—0,5	10

Проведенные исследования показали:

1. По методу ГФ IX 1 мкг мышьяка в указанных препаратах полностью не обнаруживается.

2. В процессе реакции образования мышьяковистого водорода выделяется значительное количество сероводорода, препятствующего количественному определению мышьяка и свидетельствующего о неполноте окисления препаратов.

Указанные обстоятельства побудили нас при разработке методики минерализации органических фармацевтических препаратов использовать наиболее распространенный вариант минерализации смесью концентрированных азотной и серной кислот.

Для устранения нитрозилсерной кислоты, мешающей дальнейшему определению мышьяка, применялась денитрация концентрированным раствором аммиака.

Проверка рекомендуемой методики минерализации

Методика минерализации 1. К навеске препарата на холоду добавляют 10 мл конц. х. ч. азотной кислоты и слабо нагревают (до растворения препарата), затем порциями на холоду добавляют 10 мл конц. х. ч. серной кислоты и вновь нагревают.

При потемнении раствора добавляют по одному — два мл конц. азотной кислоты (рекомендуется добавление азотной кислоты производить в несколько охлажденный раствор) и нагревают до начала кипения серной кислоты. В охлажденный раствор вносят 2 мл конц. раствора аммиака и вновь нагревают до начала кипения серной кислоты.

Охлажденный раствор разбавляют водой до 80 мл, переносят в склянку прибора, добавляют 0,2 г хлорида олова, 1 г йодида калия и далее ведут определение мышьяка.

Длительность минерализации препаратов не превышает 30—40 минут.

Приведенная выше методика проверялась на 10 фармацевтических препаратах, относящихся к различным классам органических соединений, все навески брались в соответствии с ГФ IX.

Результаты исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Препараты	Найдено мышьяка в нав. препарата мкг (контр)	Введено мышьяка мкг			Количество опытов
		2	4	6	
		найден мышьяка мкг			
Анестезин	0	2	4	6	7
Барбитал	0	2	4	6	5
Бриллиант зелен.	4	6	—	10	10
Ксероформ	1	3	5	6	13
Норсульфазол . .	0	2	4	6	8
Теофиллин	0	2	4	6	7
Фурацилин	0	2	4	6	7
Фенолфталеин . .	1	3	5	6	10
Эуфиллин	0	2	4	6	8
Этазол	1	3	5	6	10

- Примечания: 1. При исследовании ксероформа навеску олова дихлорида следует увеличить до 0,3 г. Осадок выпадающий при добавлении йодида калия не влияет на процесс определения мышьяка.
2. Минерализация этазола происходит несколько в иных условиях и требует дополнительного расхода окислителя (см. методику минерализации дополнительное окисление азотной кислотой).

Дальнейшие исследования показали, что применение предложенной нами методики минерализации для амиазина, метиленовой сини, акрихина и плазмоцида не обеспечивает определения примеси мышьяка в указанных препаратах.

Для этих препаратов был разработан второй вариант минерализации.

Методика минерализации 2. К навеске препарата на холоду добавляют 10 мл пергидроля и конц. серной кислоты; смесь слабо нагревают до растворения навески, постепенно усиливая нагревание. После прекращения выделения газа добавляют на холоду 1—2 мл конц. азотной кислоты, продолжая нагревание до начала кипения серной кислоты. Добавление азотной кислоты проводят до получения бесцветного или зеленовато-желтого раствора в горячем состоянии и бесцветного при охлаждении.

Затем следует дополнительное окисление добавлением конц. азотной кислоты (по 2 мл) 3—4 раза с последующим нагреванием раствора до кипения серной кислоты и обычная денитрация раствора.

Результаты анализа этих препаратов приведены в таблице 3.

Таблица 3

Препараты	Введено мышьяка в наз-в. препараты (мкг)	Введено мышьяка (мкг)			Количество опытов
		2	4	6	
		найдено мышьяка мкг			
Акрихин	следы	2	4	6	8
Амиазин	следы	2—3	4—5	6—7	10
Метиленовый синий	1	3	5	7	8
Плазмоцид	следы	2—3	4	6—7	7

Нами было проведено сравнительное определение мышьяка в ряде препаратов с применением минерализации и без таковой.

При этом было выяснено, что ряд препаратов дает тождественные результаты в обоих случаях. К этой группе препаратов относятся: натрия цитрат, калия ацетат, натрия-калия тетрат, кальция глюконат, кальция глицерофосфат, кальция лактат, железо-лактат, глицерин, глюкоза, сульгин, уросульфат, новокаин.

Выводы

1. Минерализация фармацевтических препаратов в присутствии окислителей является более надежным и универсальным методом.

2. Метод минерализации определяется структурой и составом исследуемого вещества и не может быть единым для всех препаратов.

3. Для ряда органических фармацевтических препаратов возможно определение примеси мышьяка без предварительной минерализации.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЫШЬЯКА В ТАБЛЕТКАХ ОСАРСОЛА

С. П. Быстров, В. М. Шевердяева, М. В. Буслаева

Из кафедры аналитической химии (зав. — профессор Ф. М. Шемякин)

Определение осарсола в таблетках по методу ГФ IX

В качестве материала для работы были взяты таблетки осарсола со средним весом 0,3062 г. Из массы тщательно растертых таблеток брались навески на аналитических весах и производился анализ по ГФ IX с целью установления размеров ошибок метода. Результаты анализа приведены в таблице I.

Таблица 1

Навеска массы г	Потреблено 0,1 н щелочи мл	Найдено осарсола в таблетках со средним весом 0,3062 г	
		г	% к норме 0,250 г
0,3193	9,39	0,248	99,2
0,5043	14,80	0,247	98,8
0,3900	10,81	0,233	93,2
0,4413	12,53	0,239	95,6
0,3771	11,27	0,252	100,8
Среднее	—	0,234	97,5

$$\sigma = \pm 3,1\%*$$

$$\Sigma = \pm 8,6\%$$

* Вычисления произведены по формулам:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (x - \bar{x})^2}{n-1}}; \quad \Sigma = \frac{t\alpha \cdot \sigma}{\sqrt{n}}$$

где X — результаты отдельных анализов;

α — вероятность = 0,95;

n — число анализов равное 5;

$t\alpha$ — коэфф. нормированных отклонений = 2,78.

Из материала таблицы следует, что исследованный метод определения осарсола дает случайные ошибки до 8,6%.

При контроле процесса таблетирования возникает потребность в определении лекарственного вещества в каждой отдельной таблетке, кроме того, проведение анализа с одной таблеткой удобнее и проще. Поскольку обычно проводится несколько параллельных определений, в этом случае всегда можно вычислять и среднее значение.

Исходя из этого, мы проводили так же и анализы отдельных взвешенных таблеток (не дражированных) той же серии, методом ГФ IX.

Результаты исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2

Вес таблетки г	Потреблено 0,1 н щелочи мл	Найдено осарсола в таблетке средним весом 0,3052 г	
		г	% к норме 0,2500 г
0,2991	7,96	0,2189	87,6
0,3229	8,36	0,2299	92,0
0,3106	8,50	0,2337	93,5
0,3250	8,35	0,2296	91,8
0,2863	8,37	0,2302	92,1
	среднее	0,228	91,4

$$\sigma = \pm 2,23\%$$

$$\Sigma = \pm 6,1\%$$

По ГФ IX, в одной таблетке осарсола допускаются колебания его содержания от 0,237 до 0,262 г или иначе $0,250 \pm 0,013$ г ($100,0 \pm 5,2\%$).

Из таблицы 2 следует, что таблетки осарсола анализируемые по методу ГФ IX не удовлетворяют предъявляемым к ним требованиям, как по общему содержанию осарсола (91,4%), так и по колебаниям его содержания (8,60 и 6,1%).

Однако отклонения приведенных выше показателей за пределы допускаемых норм могут быть отнесены не только за счет недостатков производства, но и за счет недостатков самого метода анализа.

Броматометрический метод определения осарсола в таблетках

Недостатки метода определения осарсола в таблетках, рекомендуемого ГФ IX, послужили причиной использования броматометрического метода.

Ранее нами было установлено, что сульфат гидразина полностью разлагается за 30 минут при нагревании его в серной кислоте при температуре 275° . Однако длительное нагревание при высокой температуре растворов мышьяка (3+) ведет к потерям его на испарение. Необходимо было снизить срок нагревания минерализатов после восстановления мышьяка и найти объективный показатель этого срока.

Предварительные опыты показали, что однократное нагревание сернокислотных растворов сульфата гидразина до 320° обеспечивает полное его разложение и удаление продуктов этой реакции.

В начале исследованию подвергались растворы мышьяка (3+) известной концентрации, а затем растертая масса таблеток осарсола и отдельные таблетки, которые уже исследовались методом ГФ IX.

Методика определения. Навеска раствора мышьяковистой кислоты (содержащая около 70 мг мышьяка), массы растертых таблеток осарсола или одна таблетка, помещались в коническую колбу на 300 мл, добавлялось 5 мл конц. х. ч. азотной кислоты и 10 мл конц. х. ч. серной кислоты. Раствор нагревался до начала кипения серной кислоты, охлаждался, затем вносилось 0,3 г сульфата гидразина (избегая попадания его на стенки колбы). В колбу помещался термометр и раствор нагревался на асбестовой сетке до 320°. В охлажденный раствор вносилось 50 мл воды, он нагревался до закипания, к нему затем добавлялось 3 капли 0,02% раствора метилового красного и производилось титрование 0,1н раствором бромид-бромата до обесцвечивания индикатора.

Результаты исследования приведены в таблицах 3, 4, 5.

Таблица 3

Определение введенного мышьяка

Введено мышьяка мг	Расход 0,1н титранта мл	Найдено мышьяка	
		мг	%
Контроль	0,06	—	—
56,56	15,11	56,37	99,66
58,18	15,49	57,79	99,33
59,44	15,81	58,99	99,24
58,85	15,69	58,54	99,47
59,48	15,80	58,95	99,11
Среднее	—	58,13	99,36

$$\sigma = \pm 0,21\%$$

$$\Sigma = \pm 0,58\%$$

Таблица 4

Определение осарсола в массе растертых таблеток

Навеска массы г	Расход 0,1н титранта мл	Найдено осарсола в таблетке со средним весом 0,3062 г	
		г*	% к норме 0,250 г
Контроль	0,05		
0,4321	25,24	0,246	98,4
0,3497	20,54	0,247	98,8
0,2797	16,52	0,248	99,2
0,4299	25,18	0,246	98,4
0,3483	20,60	0,249	99,6
Среднее	—	0,247	98,9

$$\sigma = \pm 0,52\%$$

$$\Sigma = \pm 1,45\%$$

Таблица 5

Определение осарсола в таблетках

Вес таблеток г	Расход 0,1н титранта мл	Найдено осарсола в таблетке		
		во взятой г	со средним весом 0,3062 г	
			г	%
Контроль	0,05	—	—	—
0,2912	17,35	0,238	0,248	99,2
0,3009	17,51	0,240	0,244	97,6
0,3150	18,37	0,252	0,245	98,0
0,3228	19,05	0,261	0,248	99,2
0,3208	18,57	0,255	0,243	97,2
Среднее	—	—	0,246	98,2

$$\sigma = \pm 0,77\%$$

$$\Sigma = \pm 2,14\%$$

* 1 мл 0,1 н раствора бромид-бромата соответствует 13,756 мг осарсола.

Выводы

1. Метод определения осарсола в таблетках, рекомендуемый ГФ IX, не удовлетворяет предъявляемым к нему требованиям, так как дает заниженные результаты.

2. Рекомендуемый броматометрический метод определения осарсола с контролем полноты разложения сульфата гидразина (восстановитель) позволяет определить мышьяк (58 мг) в количестве 99,3% с ошибками точности $\pm 0,58\%$.

3. Разработанным броматометрическим методом осарсол определяется в таблетной массе с ошибкой $\pm 1,45\%$ и позволяет определить его в одной таблетке с ошибкой $\pm 2,14\%$, что полностью удовлетворяет существующим требованиям.

4. Усовершенствованный броматометрический метод анализа препаратов осарсола и таблеток осарсола предложен для включения в Государственную Фармакопею СССР десятого издания.

О КЛАССИФИКАЦИИ МЕТОДОВ МИКРОКРИСТАЛЛОСКОПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

В. А. Попков

Из кафедры физической и коллоидной химии (зав.—доцент В. П. Мишин)

В основу предлагаемой нами классификации методов микрокристаллоскопии положен наиболее существенный их признак, а именно: условия и способ образования кристаллической формы вещества. Все известные и возможные методы микрокристаллоскопии можно разделить по этому признаку на четыре основные группы:

- I. Кристаллизация из возгона,
- II. Кристаллизация из расплава
- III. Кристаллизация из раствора,
- IV. Кристаллизация в геле.

Каждую из этих групп учитывая химический состав кристаллов, подлежащих исследованию, можно разделить на две подгруппы: если кристаллы, по которым проводят идентификацию исследуемого вещества, являются кристаллами самого определяемого вещества, то методы, при помощи которых они получаются, предлагается называть простой микрокристаллоскопией; если же кристаллы, по которым определяют исследуемое вещество, представляют собой продукт

МИКРОКРИСТАЛЛОСКОПИЯ

Кристаллизация из возгона	Кристаллизация из расплава	Кристаллизация из раствора	Кристаллизация в геле
<p>1. Простая микроскопия</p> <p>а) возгонка при атмосферном давлении</p> <p>б) возгонка в разреженном пространстве</p>	<p>1. Простая микроскопия</p>	<p>1. Простая микроскопия</p> <p>а) кристаллизация способом испарения растворителя.</p> <p>б) кристаллизация способом понижения температуры раствора</p> <p>в) кристаллизация способом замесы растворителя</p>	<p>1. Простая микроскопия</p>
<p>2. Хемомикроскопия</p>	<p>2. Хемомикроскопия</p>	<p>2. Хемомикроскопия</p> <p>а) реакция между газообразным реагентом и раствором исследуемого вещества,</p> <p>б) реакция между растворимым реагентом и исследуемого вещества,</p> <p>в) реакция между крупинкой твердого реагента и раствором исследуемого вещества,</p> <p>г) реакция при одновременном растворении реагирующих веществ</p>	<p>2. Хемомикроскопия</p>

химической реакции между определяемым веществом и соответствующим реагентом, то методы, при помощи которых они были получены, можно назвать х и м о м и к р о к р и с т а л л о с к о п и е й. Каждая из этих подгрупп классифицировалась по технике выполнения соответствующего метода (см. таблицу).

Предлагаемая классификация дает представление о многообразии микрокристаллоскопических методов анализа, позволяет объединить в единую систему большое количество разрозненных фактов, известных в этой области, и служит основой для выбора наиболее простых и надежных методов микрокристаллоскопического анализа в каждом конкретном случае.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЫШЬЯКА В АЗИАТСКИХ ТАБЛЕТКАХ

В. М. Шевердяева, Н. Г. Селезнев, С. П. Быстров

Из кафедры аналитической химии (зав. — профессор Ф. М. Шемякин)

Несмотря на преимущества броматометрического метода анализа в ГФ-IX рекомендуется несколько иной метод, сводящийся к минерализации пяти таблеток кипячением их в 10 мл концентрированной серной кислоты с 6 г сульфата калия и дальнейшим броматометрическим определением мышьяка.

Поскольку из контрольно-аналитических лабораторий поступил ряд сообщений о неточности указанного выше метода, это обстоятельство послужило мотивом к его проверке и сопоставлению с предложенным нами ранее и вновь усовершенствованным броматометрическим методом.

Для работы была приготовлена искусственная таблетная масса не содержащая мышьяка.

Для анализа бралось 2 г этой массы (соответствующей пяти таблеткам) и в нее вводилось точно известное количество мышьяка (около 5 мг трехоксида мышьяка), затем масса подвергалась процессу минерализации и в минерализате определялся мышьяк по методу ГФ-IX.

Параллельно проводилось определение мышьяка рекомендуемым методом для 1,2 г той же массы (без мышьяка) в которую вводилось по 3 мг трехоксида мышьяка, что соответствовало трем азиатским таблеткам и суточной норме приема этих таблеток. Кроме того, проводились анализы новым ме-

тодом для навесок 0,4 г таблетной массы в которую вводилось по 1 мг трехоксида мышьяка, что соответствовало одной азиатской таблетке.

Определение мышьяка в одной таблетке имело целью получить возможность использования этого метода и для контроля процесса таблетирования на производстве и ускорить процесс минерализации.

Метод исследования: 1 или 3 таблетки (или соответствующая им навеска массы) помещалась в коническую колбу на 250 мл добавлялось 10 мл конц. х. ч. азотной кислоты и после распадаения таблеток добавлялась х. ч. конц. серная кислота в количестве 10 мл. Смесь нагревалась с периодическим добавлением азотной кислоты (при потемнении раствора) до полной минерализации и начала кипения серной кислоты.

В охлажденный минерализат вносилась навеска сульфата гидразина в количестве 0,2 г и он снова нагревался до 320° по термометру погруженному в раствор.

Минерализат охлаждался, к нему добавлялось 100 мл дистиллированной воды, вновь нагревался до кипения, затем добавлялся 1 мл 0,003% раствора метилового красного, содержащего 13,7% бромида калия и титровался 0,002 н раствором бромид-бромата до обесцвечивания индикатора. Параллельно ставился контрольный анализ для введения поправок на примеси в используемых реактивах.

Итоговые результаты сравнительного исследования метода ГФ-IX и усовершенствованного броматометрического приведены в таблице.

По каждому методу было выполнено по десяти параллельных анализов.

Таблица

Метод	Число таблеток на анализ	Найдено в среднем мышьяка (% к норме)	σ%	Σ%
ГФ-IX	5	97,56	6,99	10,55
Рекомендуемый	3	98,40	1,28	1,99
То же	1	98,92	0,77	1,16

Существенно отметить, что процесс минерализации по ГФ-IX требует большой затраты времени (около 6 часов), тогда как минерализация смесью азотной и серной кислот, включая процесс восстановления и разложения сульфата гидразина, требует только 30—40 минут.

Выводы

1. Метод определения мышьяка, рекомендуемый ГФ-IX, весьма длителен и точность его выходит за установленные пределы (10,55%). Кроме того, метод позволяет определять только средние величины из 5 таблеток.

2. Рекомендуемый броматометрический метод позволяет определять мышьяк как в 3, так и в одной таблетке с точностью, не превышающей 2%.

3. Разработанный метод позволяет вести определение мышьяка в одной таблетке с точностью около 1%, т. е. с меньшими ошибками чем для 3 таблеток, за счет сокращения срока минерализации.

4. Возможность определения мышьяка в одной таблетке разработанным методом обеспечивает его использование для контроля таблетирования.

5. Новый метод определения мышьяка в азиатских таблетках предлагается для включения в X издание Государственной Фармакопеи СССР.

ОСАДОЧНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В ГЕЛЯХ

А. В. Кулебакина

Из кафедры аналитической химии (зав. — проф. Ф. М. Шемякин)

Настоящая работа имеет целью показать возможности применения осадочной хроматографии в гелях для анализа физиологически активных катионов металлов (железо, кобальт, никель, медь).

Для нахождения оптимальных условий получения осадочных хроматограмм был применен метод триангулярной диаграммы, который позволяет выяснить влияние изменения кислотности среды на образование зон осадка. Применение метода предельного разбавления дает возможность производить количественные определения по методу осадочной хроматографии в гелях, используя соответствующие формулы.

Методика определения: На 50 мл желатины брали 50 мл 0,3 н. раствора гидрофосфата калия-осадителя. Готовили 1 н растворы железно-аммонийных квасцов и сульфата меди. Они смешивались в отношении 1 : 1. После застывания геля на его поверхность наносили 1 мл разделяемой смеси.

При диффузии в гель наблюдалось быстрое образование 2 колец: верхнего, состоящего из плотного белого осадка фосфата железа; нижнего — фосфата меди, состоящего из полупрозрачного осадка голубого цвета. Постепенно в пределах полосы фосфата меди образуется от 9—12 микронаслоений, толщина каждого около 0,1 см.

Полоса фосфата железа получается путем непрерывного отложения осадка, тогда как полоса осадка фосфата меди получается путем прерывистого отложения осадка, распадающегося на 9—12 микронаслоений (в пределах данной полосы). Между полосой осадка фосфата железа и полосой осадка фосфата меди остается почти прозрачная широкая полоса геля желатинны, длиной 1,2—1,5 см. В пределах этой полосы желатинны можно заметить образование постепенно суживающегося «хвоста», состоящего из 12—25 микронаслоений фосфата меди. Поперечное сечение площади, занимаемой этими микронаслоениями, постепенно расширяется в направлении сверху вниз от хроматографической полосы фосфата железа к полосе фосфата меди. «Хвост» полосы фосфата меди распадается на микронаслоения, причем соседние микронаслоения соединяются между собой и образуют так называемые анастомозы.

Было также установлено, что ширина хроматографической зоны является линейной функцией концентрации осадителя, концентрации хроматографируемой смеси и концентрации геля.

При изучении хроматографических слоев для различных катионов можно было отметить: 1) расстояние от старта до начала 1-го слоя; 2) расстояние от старта до конца 1-го слоя; 3) расстояние от старта до начала 2-го слоя; 4) расстояние от старта до конца 2-го слоя; 5) расстояние от старта до нижней границы поля диффузии. Отсчет проводился по миллиметровой бумаге, как это принято в хроматографии при подсчетах площади пятен. Точность осчета 0,05 см. Перечисленные выше расстояния меняются в зависимости от состава разделяемой смеси. Опыты показывают, что нижняя граница поля диффузии всегда опережает нижнюю границу отложения осадка в слоях хроматограммы.

Была изучена ширина хроматографических полос фосфата меди и железа в зависимости от концентрации желатинны и времени от начала опытов. На основании полученных данных, можно вычислить величины, характеризующие закономерность протекания процесса образования хроматограммы во времени. Величина этой константы представляет квадрат пути, пройденного полосой, деленный на время, за которое этот путь пройден. Величина константы характеризует передвиже-

ние полосы фосфата меди и не зависит от присутствия других катионов. Средняя константа из 5 опытов:

$$K = 2,55 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{сек}$$

В дальнейших опытах были изучены условия разделения бинарной смеси катионов кобальта и свинца. Исследования проводились по методу триангулярной диаграммы. В качестве осадителя использовали 0,3 н раствор гидрофосфата калия (двухзамещенный). Исходная концентрация желатины — 20%, соляной кислоты — 0,1 н. раствор, гидрофосфата калия — 0,3 н. раствор. Поверх застывшего геля наливается разделяемая смесь катионов в соотношении 1 : 1. Концентрация катионов в смеси составляла 0,5 н.

Вначале вверху хроматограммы образуется белая зона фосфата свинца, ниже на некотором расстоянии, отделенный прозрачным слоем желатины, находится розовый осадок фосфата кобальта. Разделение фосфата кобальта и свинца произошло в точках 6—12, образовались четкие зоны, разделенные прозрачными промежутками желатина.

Можно отметить, что окраска зон фосфата кобальта в различных точках по треугольнику не одинакова. Это, вероятно, зависит от различного состава осадка или от степени его дисперсности. В точках 1—5 диффузия внешнего компонента в гель не произошла, на границе раздела образовалась только тонкая пленка осадка. В точках 32, 33 образовались очень четкие наслоения осадка, без разделения на зоны кобальта и свинца. В этих точках концентрация фосфата калия 0,03 н и концентрация соляной кислоты 0,04—0,05 н. В точках 7, 11, 12 через 50 часов образовались микронаслоения в зоне фосфата кобальта в количестве от 5 до 7. Фосфат свинца наслоений не дает. По-видимому, распад хроматографической полосы на ритмические наслоения связан с последовательностью разделения бинарных смесей катионов. В ряде точек наблюдается выделение кристаллов красного цвета (в точках 7—21, 23, 26, 28, 36). В точках 24, 25 выпадают золотистые кристаллы. В точке 29 гель разжижается под действием 0,08 н соляной кислоты.

Разделение кобальта и свинца происходит при концентрации в смеси осадителя гидрофосфата калия от 0,2 н до 0,1 н и при концентрации от 0,05 н до 0,01 н соляной кислоты.

Нами разработана далее методика капиллярной осадочной хроматографии в стеклянных капиллярных трубках в отсутствии геля и вообще в отсутствии всякого носителя, непосредственно в жидкой среде. Для этой цели в тонкие капиллярные трубки диаметром 0,5 мм—0,3 мм насасывают раствор осадителя

геля, например, гидрофосфата калия, в концентрации 0,15—0,45 г/экв/л. Затем пучек таких снаряженных капиллярных трубок, запаянных с одного конца, погружают другим концом в стакан с раствором разделяемой смеси катионов, например, смеси нитратов железа и меди в концентрации от 0,2 до 1 г/экв/л. Всю систему помещают во влажную камеру. Через несколько часов происходит полное количественное разделение железа и меди в виде фосфатов, образующих пробки осадка, разделенные большим промежутком, лишенным осадка.

Под микроскопом были измерены расстояния, пройденные по длине капилляра зонами осадков фосфата железа и меди, на основании чего можно рассчитать константы и определить их средние значения.

Константы получены по формуле $x = \frac{A+B}{2}$ см²/сек. Для фосфата железа равняется $1,4 \cdot 10^{-6}$, для фосфата меди $1,7 \cdot 10^{-5}$.

Предложен оригинальный вариант осадочной хроматографии в гелях, в тонком слое на пластинках. При этом получаем слой геля толщиной 1—2 мм (тонкослойная хроматография в гелях). После застывания геля в центр пластинки помещали каплю разделяемой смеси солей, объемом 0,2 мл. Таким путем нами были проведены разделения смеси солей: железа и меди — гидрофосфатом калия, кобальта и никеля — 8-оксихинолином, кобальта и никеля — диметилгиоксимом, никеля и меди — гексацианоферроатом, хинолином, кобальта и меди — гексацианоферроатом калия.

В тонкослойном варианте осадочной хроматографии в гелях пластинки помещают во влажную камеру (эксикатор).

Разделяемые катионы располагаются в виде кольцевых зон, каждая из которых содержит определенный катион.

Раньше нами было показано, что при опытах в пробирках частное от деления квадрата расстояния от границы раздела между гелем и диффундирующим в него раствором солей до конца полосы осадка фосфата меди, деленное на время, протекающее от начала опыта, является постоянным, равно $2,5 \cdot 10^{-5}$ см²/сек и не зависит от концентрации геля. При проведении опытов на пластинках желатины нами была получена также величина этой постоянной для фосфата меди. Таким образом, как в пробирках, так и на пластинках получены количественно сравнимые данные. Для фосфата железа нами было получено соответственно $3,6 \cdot 10^{-6}$ см²/сек.

Это величина количественно характеризует положение каждой хроматографической полосы осадка. Ее можно назвать константой полосы данного вещества.

Метод осадочной хроматографии в гелях очень удобно и целесообразно применять в сочетании с методом предельного разбавления, предложенном Ф. М. Шемякиным (1938 г.).

ВОЗМОЖНОСТЬ СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РУТИНА В УРУТИНЕ

Т. П. Литвинова, Ф. М. Шемякин

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Целью настоящей работы являлось выяснение возможности спектрофотометрического определения рутина в урутине, представляющем собой водный раствор, содержащий 2,5% рутина и 5% гексаметилентетрамина.

Известно, что большинство окрашенных соединений характеризуется довольно широкой полосой поглощения (100 мкм) и относительно малой долей поглощения света.

Спектрофотометр позволяет с помощью кварцевой призмы использовать световой поток, близкий к монохроматическому с разницей длины волны в узких пределах 1—2 мкм.

Наиболее распространен и удобен в работе кварцевый фотоэлектрический спектрофотометр СФ-4, он позволяет количественно измерять светопоглощение окрашенных и бесцветных жидкостей в широком интервале длин волн (200 — 1100 мкм).

Принцип действия прибора заключается в том, что на пути света определенной длины волны, выходящем из монохроматора, поочередно устанавливаются эталон с водой и измеряемый образец. Отношение светового потока, прошедшего через образец к световому потоку прошедшему через эталон, определяется по шкале пропускания отсчетного потенциометра.

Для изучения светопоглощения растворов рутина и урутина в УФ области использовались растворы этих препаратов, имеющие различные концентрации. Исследование проводилось на спектрофотометре СФ-4 с водородной лампой. Оптическая плотность растворов определялась в кварцевых кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм.

На основании полученных данных были построены кривые светопоглощения растворов рутина и урутина в интервале

длин волн от 210 до 300 мк. Максимумы поглощения этих препаратов находятся при различных длинах волн.

Максимум светопоглощения для водного раствора рутина по нашим данным соответствует длине волны 255 мк, для раствора урутина—максимум поглощения 270 мк. Гексаметилентетрамин обладает незначительным светопоглощением в этих условиях и не мешает определению рутина в урутине.

Для количественного определения рутина в урутине на спектрофотометре была построена калибровочная кривая для растворов различных концентраций, содержащих от 0,625 γ до 25 γ рутина в мл, при длине волны 270 мк без применения специальных реактивов. На этом интервале закон Ламберта — Бера хорошо соблюдается.

Для количественного определения рутина на спектрофотометре 1 мл ампулированного раствора, содержащего 0,025 г рутина, разводится в мерной колбе емкостью 100 мм дистиллированной водой. Отсюда отбирается пипеткой определенное количество раствора (от 0,25 мл до 10 мл) и разбавляется в мерной колбе водой до 100 мл. Полученный раствор используется для спектрофотометрического определения.

Проверка точности определения рутина

Взято рутина в γ	Найдено рутина в γ	Ошибка определения в %
10,3	10,5	1,8
16,8	16,5	1,8
8,4	8,5	1,2

Определение проводилось в 2 параллельных пробах одинаковых концентраций. Показания спектрофотометра представляли собой среднее из 5 определений для каждой пробы.

Выводы

1. Разработана методика спектрофотометрического определения рутина в урутине.

Определение отличается большой чувствительностью, специфичностью и простотой выполнения.

2. Определение рутина в урутине на спектрофотометре занимает не более 5 мин и не требует никакой предварительной подготовки и обработки раствора.

3. Для определения используется раствор урутина соответствующего разбавления в пределах концентрации, отложенной на построенной калибровочной кривой зависимости концентрации раствора от его плотности при длине волны 270.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАРБАМИЛА В СУППОЗИТОРИЯХ И ИХ ДИАЛИЗАТАХ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

В. И. Некрасов и И. С. Ажгихин

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — заслуж. деятель науки профессор П. Л. Сенов)

В связи с широким распространением ректальных форм барбитуратов (в частности барбамила) в медицинской практике (*Dictionnaire de specialites pharmaceutiques*, Paris, 1959) большую актуальность приобретает разработка методов количественного определения барбитуратов в дозированных ректальных лекарственных формах.

Учитывая, что наиболее распространенной в нашей стране ректальной лекарственной формой являются суппозитории, нами была разработана методика количественного определения барбамила именно в ректальных суппозиториях.

Суппозитории готовились методом выливания. В качестве основ использовались новые отечественные композиции, разработанные МФ ВНИИЖ и I ММИ им. И. М. Сеченова: сплав отвержденного хлопкового масла с 5% Т-2 (ГХМ-5Т); сплав гидрированного фракционированного говяжьего жира с 3% Т-2 (ГЖ-3Т); сплав фракционированного пальмоядрового масла с 3% Т-2 (ПЯ-3Т). Для сравнения были использованы импортные основы-масло како и *Laswrolg*. Были приготовлены также желатиновые ректальные капсулы (ЖРК) и полые суппозитории. Основа последних представляет отвержденное подсолнечное масло.

Барбамил в виде тончайшего порошка (сито № 0) вводили в расплавленную основу при температуре 35—37°C. Суппозитории готовились весом 2 г с содержанием по 0,1 г барбамила в каждом. После 1 года хранения суппозиториев при комнатной температуре проводили количественное определение барбамила в суппозиториях по разработанной нами методике.

Суппозиторий помещают в коническую колбу емкостью 100 мл с притертой пробкой, прибавляют 25 мл 1% раствора

гидроокиси аммония и нагревают на водяной бане до расплавления свечи, потом сильно взбалтывают в течение 4—5 мин. Колбу с содержимым охлаждают, после застывания массы встряхивают и фильтруют через складчатый фильтр, смоченный 1% раствором гидроокиси аммония, в мерную колбу емкостью 100 мл. К оставшейся массе в конической колбе добавляют еще 50 мл 1% раствора гидроокиси аммония, нагревают на водяной бане до растворения основы и взбалтывают в течение 4—5 мин, охлаждают и фильтруют через тот же фильтр в мерную колбу к первому фильтрату. Объем в мерной колбе доводят до метки тем же растворителем и перемешивают. Так как, несмотря на фильтрование, раствор оказывается мутным, его для дальнейшей работы фильтруют через стеклянный фильтр № 4; 0,5 мл полученного фильтрата переносят в мерную колбу емкостью 50 мл и доводят до метки 1% раствором гидроокиси аммония. Полученный раствор спектрофотометрируют при длине волны 239 мкм (максимум поглощения барбитала в 1% растворе гидроокиси аммония) с толщиной слоя 1 см на спектрофотометре СФ-4А. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание барбитала в 1 суппозитории

Вид основы и ректальной лек. формы	Оптическая плотность при 239 мкм	Содержание барбитала в 1 суппозитории в гр.
ГХМ ЗТ	0,795	0,1015
ГЖ ЗТ	0,780	0,1005
ПЯ ЗТ	0,785	0,0992
Масло какао	0,795	0,1025
Zasupol g	0,790	0,1032
ЖРК	0,520	0,1001
Полные суппозитории	0,735	0,1041

Расчет вели по формуле: $X = \frac{D \cdot a \cdot b}{E \frac{1\%}{1 \text{ см}} \cdot c \cdot l \cdot d}$, где

X — содержание барбитала в 1 суппозитории,
a — средний вес 1 суппозитория,
b — разведение,

$E \frac{1\%}{1 \text{ см}}$ — удельный показатель поглощения барбитала в 1% растворе гидроокиси аммония ($E \frac{1\%}{1 \text{ см}} = 398$).

s — объема пипетки,
 l — толщина поглощающего слоя,
 d — навеска.

Для определения интенсивности освобождения барбамила из различных суппозиторных основ нами был использован метод Л. Кгoвсчyпски. Суппозитории, содержащие по 0,12 г барбамила, после двухнедельного хранения при температуре 0°C помещали в приборчик Л. Кгoвсчyпски и производили диализ при температуре 37°C (общий объем диализата 30 мл). Через 15,30 и 45 минут после начала диализа пипеткой забирали строго по 1 мл диализата для количественного определения барбамила. 1 мл полученного диализата разводили 1% раствором гидроокиси аммония до нужного объема и измеряли величину оптической плотности при длине волны 239 мк на спектрофотометре СФ-4А с толщиной слоя 1 см; в качестве раствора сравнения использовали 1% раствор гидроокиси аммония. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Концентрация барбамила в 1 мл диализата

Вид основы	Оптическая плотность при 239 мк в пробах через			Концентрация барбамила в мг/мл через		
	15 минут	30 минут	45 минут	15 минут	30 минут	45 минут
ГЖ ЗТ	0,045	0,580	0,520	0,058	0,750	1,350
ПЯ ЗТ	0,050	0,130	0,730	0,013	0,033	0,181
ГХМ 5Т	0,049	0,390	1,200	0,025	0,101	0,315
Масло какао .	1,150	0,670	0,620	0,239	0,872	1,621
Lasupol g.	0,036	0,112	0,570	0,008	0,021	0,140
Полные суппозитории	0,056	0,227	0,245	0,029	0,058	0,318

Из таблицы 2 видно, что наиболее интенсивно барбамил освобождается из масла какао и ГЖ-ЗТ.

Выполненная работа позволяет сделать заключение, что спектрофотометрический метод определения барбамила в ректальных лекарственных формах, изготовленных на новых отечественных основах может быть с успехом использован.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТОНКОСЛОЙНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ДЛЯ АНАЛИЗА НЕКОТОРЫХ ВИТАМИНОВ

Э. Н. Аксенова

Из кафедры фармацевтической химии
(зав. — заслуж. деятель науки РСФСР профессор П. Л. Сенюк)

Дальнейшим развитием и совершенствованием метода хроматографии в тонком слое явилось применение тонкослойного электрофореза, основным принципом которого является движение веществ под действием электрического поля.

В настоящее время тонкослойный электрофорез нашел широкое применение в различных разделах химической науки, например, в биологической химии — для разделения аминов, аминокислот, пептидов. С помощью этого метода было проведено разделение некоторых фенолов, фенолокислот, ряда красителей.

Мы поставили задачу изучить возможность использования электромиграции для разделения некоторых водорастворимых витаминов с тем, чтобы в дальнейшем использовать этот метод для анализа поливитаминных смесей.

В качестве инертного носителя мы применяли отечественный силикагель марки КСК, предварительно отмытый от солей железа. Для приготовления хроматографической пластинки размером 13×20 см брали 5,5 г силикагеля 0,27 г гипса медицинского и около 14 мл дистиллированной воды. Полученную однородную массу выливали на пластинку, разравнивали по ее поверхности стеклянной палочкой и оставляли сушить на воздухе. Исследуемые вещества, а именно: тиамин бромид, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид, аскорбиновая кислота, никотинамид, и никотиновая кислота в виде растворов концентрацией 1 мг/мл наносили с помощью микропипетки на 0,1 мл (или капилляра) на пластинку на расстоянии 4 см от анодного края. Затем слой сорбента равномерно увлажняли раствором электролита до получения зеркальной поверхности и пластинку помещали в камеру прибора для электрофореза марки «УФ». Камеру заливали раствором электролита, который поступал на пластинку по полоскам фильтровальной бумаги. В качестве растворов электролитов использовались: 0,02 М раствор щавелевой кислоты, 0,02 М раствор лимонной кислоты, 0,02 М раствор винной кислоты и 5% раствор уксусной кислоты.

Напряжение 980—1000 вольт, сила тока 90—100 ма. Время пробега 1 час.

Для обнаружения веществ пластинку прежде всего рассматривали в УФ-свете и отмечали пятно рибофлавина по желто-зеленой флюоресценции на темном фоне. Для проявления тиаминбромида, никотиновой кислоты и никотинамида применяли реактив Драгендорфа. Аскорбиновую кислоту обнаруживали с помощью 1% спиртового раствора фосфорномолибденовой кислоты, а пиридоксин гидрохлорид — путем сочетания со стабилизированной солью диазония норсульфазола в щелочной среде. Длина пробега веществ (в см.) в сторону катода в соответствующем растворе электролита представлена в таблице.

Вещества	0,02М р-р щавелевой кислоты	0,02М р-р лимонной кислоты	0,02М р-р винной кислоты	5% р-р уксусной кислоты
Тиамин бромид . . .	5,2	7,2	6,7	8,0
Рибофлавин	2,7	2,5	2,8	2,7
Пиридоксин гидрохлорид . . .	10,2	13,2	12,3	11,2
Аскорбиновая кислота	6,7	7,8	8,8	4,7
Никотиновая кислота	8,9	11,0	11,5	8,2
Никотинамид	10,8	13,5	12,5	10,0

Выводы

1. Разработана и предложена методика идентификации лекарственных препаратов из группы водорастворимых витаминов с помощью тонкослойного электрофореза.
2. Подобраны четыре электролита для разделения исследуемых препаратов.
3. Вычислена длина пробега изучаемых водорастворимых витаминов на тонкослойных электрофореграммах.

ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КВАТЕРОНА

М. А. М. Эль Сайед

Из кафедры фармацевтической химии
(зав. — заслуж. деятель науки РСФСР профессор П. Л. Сенюк)

Кватерон (йодэтилат 1, 2-диметил—3 диэтил-аминопропилового эфира пара Н—бутоксibenзойной кислоты) блокирует проведение возбуждения в парасимпатических и в меньшей степени в симпатических ганглиях.

Для фотометрического определения этого препарата в порошке мы предлагаем методику, основанную на способности четвертичного атома азота, находящегося в молекуле этого препарата, давать комплекс с бромфеноловым синим с последующим экстрагированием и фотометрированием образующегося комплекса. Спектрофотометрические, как и фотоэлектрофотометрические, измерения проводились соответственно на СФ-4А и ФЭК-Н-57.

При разработке этой методики были применены следующие реактивы: ацетатный буфер (готовили путем смешивания растворов 1 Н соляной кислоты и 1 М ацетата натрия); 0,04% свежеприготовленный раствор бромфенолового синего и стандартный раствор кватерона в воде (1 мл стандартного раствора содержит 100 мкг препарата, пересчитанного на основание).

Экспериментально установлено, что наилучшим органическим растворителем для экстрагирования комплекса является хлороформ; оптимальная величина рН, при которой образованный комплекс наиболее полно извлекается — 1,95; максимум поглощения хлороформного экстракта комплекса наблюдается при λ 415 ММК. Для количественного определения кватерона в порошке была определена величина удельного показателя поглощения $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ и была построена калибровочная кривая по следующей методике: в ряд делительных воронок помещали 0,6, 1,2, 1,8, 2,4, 3,0, 3,6 мл стандартного раствора и доводили водой до объема 10 мл; туда же добавляли 10 мл буферного раствора (рН 1,95); 3 мл раствора бромфенолового синего. Полученный комплекс экстрагировали два раза по 12 мл хлороформа. Хлороформные извлечения переносили в мерную колбу емкостью 25 мл, доводили до метки хлороформом и перемешивали. Оптическую плотность хлороформного экстракта измеряли на спектрофотометре СФ-4А в кювете с толщиной слоя 1 см при λ 415 ММК, и на фотоэлектроколориметре в кювете с толщиной слоя 10,105 мм при светофильтре № 2,

применяя хлороформный экстракт реактива в качестве нулевого раствора. Окрашенный комплекс подчиняется закону Бугера—Ламберта—Беера в концентрациях от 60 до 360 мкг препарата, пересчитанного на основание. Величина удельного показателя поглощения хлороформного экстракта комплекса $E_{1\text{ см}}^{1\%} - 651 \pm 4,5$.

Предлагаемая нами методика пригодна для количественного спектрофотометрического и фотоэлектроколориметрического определения кватерона в порошке и других фармацевтических препаратах.

При статистической обработке результатов количественного определения было установлено, что относительная ошибка спектрофотометрического и фотоэлектроколориметрического определения соответственно в порошке $\pm 0,26\%$ и $\pm 0,39\%$.

ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРИФЛУОПЕРАЗИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ (ТАБЛЕТКИ, ДРАЖЕ, СУППОЗИТОРИИ)

В. И. Малахова, И. С. Ажгихин

Из кафедры фармацевтической химии
(зав. — заслуж. деятель науки РСФСР профессор П. Л. Сенцов)

В психиатрической клинике им. С. С. Корсакова впервые в нашей стране наряду с пероральным и инъекционным введением широко используется ректальное назначение психотропных средств. При ректальном способе введения эффект достигается при значительно меньших дозах и в более короткие сроки, не вызывает осложнений, которые часто наблюдаются при парентеральном и пероральном путях введения, что указывает на перспективность применения этой лекарственной формы¹. В числе других препаратов в виде суппозиториев широко применяется стелазин (трифлуоперазин, трифтазин).

Нами проводилось количественное определение этого препарата в крови и моче экспериментальных животных и больных, поэтому, естественно, необходимо было определять трифлуоперазин в лекарственных формах, которые вводились тем или иным способом в организм животного или человека.

¹ Баншиков В. М., Невзорова Т. А., Ажгихин И. С. Клин. мед. 1967, 9, 27.

Экстракционно-фотометрический метод, несмотря на его простоту, обладает очень высокой чувствительностью, не уступающей в некоторых случаях спектрофлуориметрии и спектрофотометрии. В данной работе предлагается методика определения трифлуоперазина в таблетках «трифтазин» (по 0,005 г), в драже «стелазин» (по 0,005 г) и в суппозиториях (по 0,010 г).

Суппозитории были приготовлены на кафедре аптечной технологии лекарств I ММИ им. И. М. Сеченова следующим образом: трифлуоперазин в виде мельчайшего порошка при тщательном смешивании вводили в расплавленную основу при температуре $+40^{\circ}\text{C}$.

В качестве основ использовали композиции, представляющие собой сплав гидрированного фракционированного говяжьего жира с 3% Т-2, сплав гидрированного фракционированного пальмоядрового масла с 3% Т-2 и сплав гидрированного говяжьего жира с 5% пропиленгликольмоностеарата (ПГМС). Суппозитории готовили методом выливания. Средний вес суппозитория — 2 г. Температура плавления основ $35\text{—}36^{\circ}\text{C}$; температура застывания — $31\text{—}32^{\circ}\text{C}$; вязкость 150—240 сантипуаз при 37°C ; время полной деформации суппозитория (по Кровчински) 8—10 минут; твердость около 900 г/см (по Каминскому). Перед применением суппозитории хранились в холодильнике 2—3 недели.

Количественное определение трифлуоперазина в таблетках и драже.

Из растертой массы мы брали точную навеску (около 0,04 г) и растворяли ее в дистиллированной воде в мерной колбе на 100 мл. Несколько раз энергично встряхивали (фильтрование не является обязательным, так как наполнители не мешают определению). 10 мл этого раствора вносили в делительную воронку, добавляли 10 мл буфера (ацетат натрия — соляная кислота) рН 3,49, 2 мл насыщенного водного раствора метилового оранжевого и извлекали образующийся комплекс два раза по 5 мл хлороформа. Хлороформные экстракты, окрашенные в желтый цвет, объединяли, доводили до 10 мл чистым хлороформом и измеряли оптическую плотность относительно чистого хлороформа (метилоранжевый в хлороформе не извлекается) на ФЭК-Н-57 в кюветах 10, 105 при фиолетовом светофильтре. Результаты рассчитывались по калибровочной кривой, которая представляет собой зависимость оптической плотности от концентрации трифлуоперазина — основания в 1 мл хлороформа. Закон Ламберта—Бера соблюдается.

$$X = \frac{a \cdot 100 \cdot c \cdot 1,18}{v}, \text{ где}$$

- X — количество мг препарата в таблетке;
 а — концентрация трифлуоперазин-основания, найденная по графику и выраженная в мг;
 в — навеска в мг;
 с — Средний вес таблетки в мг;
 1,18 — фактор пересчета на трифлуоперазин дигидрохлорид.

При этом было найдено, что таблетки «трифтазин» содержат $97 \pm 1,84\%$ препарата (относит. ошибка $\pm 1,85\%$), а драже «стелазин» — $97,5 \pm 1,59\%$ (относит. ошибка $\pm 1,64\%$). Допустимое отклонение в дозировке $\pm 10\%$ ¹.

Количественное определение трифлуоперазина в суппозиториях.

Препарат растворим как в воде, так и в хлороформе, который в данном случае является лучшим экстрагентом из основы. Три суппозитория растирали в ступке и брали точную навеску (около 0,2 г) из этой массы. Навеску растворяли в 10 мл хлороформа (основы растворимы в данном растворителе) и из них брали 1 мл для количественного определения, которое проводили аналогично описанному выше для определения таблеток и драже (извлечение проводили 5 и 4 мл хлороформа).

$$X = \frac{a \cdot 100 - c \cdot 1,18}{v}, \text{ где}$$

- X — количество мг препарата в одном суппозитории;
 а — концентрация трифлуоперазин — основания, найденная по графику и выраженная в мг;
 в — навеска в мг;
 с — средний вес суппозитория в мг;
 1,18 — фактор пересчета на трифлуоперазин дигидрохлорид.

Интервальное значение концентраций $100,6 \pm 2,68\%$ ¹ (относит. ошибка $\pm 2,66\%$).

Все результаты были обработаны статистически на основе четырех определений.

Резюме

Разработана экстракционно-фотометрическая методика определения трифлуоперазина в таблетках, драже и суппозиториях, отличающаяся простотой и достаточно высокой точностью.

¹ ГФ. IX ст. 559, МРТУ-42 3345—65.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ С МЕТИЛОВЫМ ОРАНЖЕВЫМ

В. И. Малахова

Экстракционно-фотометрический метод, обладающий большой чувствительностью и относительной простотой, широко используемый в анализе металлов и сплавов и, в меньшей степени, — в анализе органических веществ, (в том числе и фармацевтических препаратов), был применен нами для количественного определения двух производных фенотиазина—трифлуоперазина и левомепромазина в лекарственных формах и биологических жидкостях (научные труды аспирантов и ординаторов I ММИ, 1967, 351).

Определение основано на их взаимодействии при соответствующих условиях с метиловым оранжевым; образующийся комплекс экстрагировали хлороформом; окраска экстрактов — желтая.

Несмотря на то, что до введения препарата у человека или экспериментальных животных были взяты контрольные образцы и определение проводилось через короткий промежуток времени (спустя 15 и 30 минут после введения препарата), нам было интересно выяснить степень специфичности данной реакции, положенной в основу количественного определения.

Реактивы.

1. Насыщенный водный раствор метилового оранжевого (раствор устойчив), очищенный от возможных примесей экстракцией хлороформом.

2. Буферный раствор (ацетат натрия — соляная кислота) рН 1,0; 3,5; 5,0 и 0,1 и водный раствор гидрата окиси натрия.

3. Хлороформ для наркоза.

4. Исследуемые препараты в виде 1% растворов.

Методика. Раствор испытуемого препарата (10 мл) разливали в четыре пробирки, добавляли в каждую по 3 мл буфера рН 1,0; 3,5; 5,0; соответственно и в 4-ю пробирку, если необходимо (при отрицательном результате в первых трех), — 1 мл 0,1 н раствора гидрата окиси натрия. Затем прибавляли по 1 мл насыщенного водного раствора метилового оранжевого и 2 мл хлороформа (если использовался хлороформный раствор препарата, то добавление хлороформа необязательно) и энергично встряхивали. При положительном результате хлороформ окрашивался в желтый цвет, при отрицательном — он оставался бесцветным (метиловый оранжевый в хлороформ не извлекается).

Эксперимент с доступными нам препаратами показал, что указанную выше реакцию не дают:

1) все неорганические лекарственные препараты;

2) безазотистые органические препараты, в том числе: производные бензойной и салициловой кислоты, терпингидрат, валидол, камфара, сантонин, фенолфталеин (пурген), гормоны (кортикостерон, кортизон, преднизон, преднизолон, метилтестостерон, эстрон, синестрол и другие); гликозиды сердечного действия; витамины (аскорбиновая кислота, витамины А, Д и Е, рутин);

3) следующие азотсодержащие лекарственные препараты;

— аминокислоты (глутаминовая кислота и метионин);

— ациклические и циклические уреиды, применяемые в качестве снотворных средств (бромизовал, барбитал, барбитал натрия, фенобарбитал, барбамил и другие производные барбитуровой кислоты);

— сульфаниламидные препараты (белый стрептоцид, сульфгин, сульфацил, уросульфан, норсульфазол, сульфадимезин и другие);

— гидразиды изоникотиновой кислоты, применяемые в качестве противотуберкулезных средств (изониазид, фтивазид);

— органические препараты трех- и пятивалентного мышьяка (аминарсон, осарсол, новарсенол, миарсенол);

— жаропонижающие препараты — аналгин, бутадиион;

— витамины группы В: В₁; В₂; В₆; В₁₂ и В₁₅ и РР;

— антибиотики (пенициллин, синтомицин, левомицетин);

— следующие препараты из группы алкалоидов: пилокарпин и морфин (по Конюшко В. С., 1965), производные пурина (кофеин, кофеин-бензоат натрия, теofilлин, теобромин, диуретин).

Отрицательный результат был получен также с коразолом.

Положительный результат дали следующие препараты:

— синтетические противомаларийные препараты (акрихин, этакридин, плазмоцид);

— спазмолитические средства, синтетические заменители папаверина (дибазол, спазмолитин, тифен, дипрофен);

— антипирин и амидопирин;

а также следующие препараты из группы алкалоидов: атропин, скополамин, сальсолин, сальсолидин, платифиллин, папаверин, хинин.

Следует однако заметить, что выделение трифлуоперазина и левомепромазина из биологических жидкостей проводилось экстракцией эфиром их оснований из щелочной среды; антипирин в этих условиях совершенно не извлекается.

ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕВОМЕПРОМАЗИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ (ДРАЖЕ, СУППОЗИТОРИИ)

В. И. Малахова, И. С. Ажгихин

В психиатрической клинике им С. С. Корсакова впервые в нашей стране наряду с пероральным и инъекционным введением широко используется ректальное назначение психотропных средств. При ректальном способе введения эффект достигается при значительно меньших дозах и в более короткие сроки, не вызывает осложнений, которые часто наблюдаются при парентеральном и пероральном путях введения, что указывает на перспективность применения этой лекарственной формы. (Банщиков В. М. с соавт., 1967).

В числе других препаратов как перорально, так и ректально широко применяется левомепромазин (тизерцин, нозинан), очень близкий по химическому строению к аминазину.

Ведущее место среди психотропных средств занимают производные фенотиазина, для которых ряд авторов (Ящунский В. Г., 1966) подчеркивают необходимость проведения дальнейших химических, биохимических, фармакологических и клинических исследований, направленных на поиски более эффективных препаратов, методов их введения и оптимальных доз. Вопрос о путях введения лекарственных препаратов является очень актуальным, и разработка методик количественного определения препаратов в биологических жидкостях, особенно в крови, имеет важное значение для создания научной основы оценки эффективности как препарата, так, и особенно, лекарственной формы.

Нами проводилось количественное определение левомепромазина в крови и моче больных, поэтому, естественно, необходимо было определить его тем же методом в лекарственных формах, которые вводились тем или иным способом в организм человека.

В данной работе предлагается методика определения левомепромазина в драже «тизерцин» (Венгрия) (по 0,025 г. левомепромазин — основания в виде малеата) и в суппозиториях (по 0,010 г. левомепромазин — основания в виде малеата).

Суппозитории были приготовлены на кафедре аптечной технологии лекарств I ММИ им. И. М. Сеченова следующим образом: тизерцин в виде мельчайшего порошка при тщательном смешивании вводили в расплавленную основу при темпе-

ратуре +40°C. В качестве основ использовали композиции, представляющие собой сплав гидрированного фракционированного говяжьего жира с 3% Т-2; сплав гидрированного фракционированного пальмоядрового масла с 3% Т-2 и сплав гидрированного говяжьего жира с 5% пропиленгликольмоностеарата (ПГМС). Суппозитории готовили методом выливания. Средний вес суппозитория — 2 г. Температура плавления основ 35—36°C; температура застывания 31—32°C; вязкость 150—240 сантипуаз при 37°C; время полной деформации суппозитория (по Кровчински) 8—10 минут; твердость около 900 г/см (по Каминскому). Перед применением суппозитории хранились в холодильнике 2—3 недели.

1. Количественное определение левомепромазина в драже «тизерцин»

Из растертой массы мы брали точную навеску (0,03) и переносили ее в 200-мл мерную колбу. Добавляли 100 мл дистиллированной воды и энергично встряхивали в течение 3—4 минут; затем доводили водой до метки. (Фильтрование не является обязательным, т. к. наполнители не мешают определению). 4 мл полученного раствора переносили в делительную воронку, добавляли 6 мл буфера (ацетат натрия — соляная кислота) РН 3,5; 2 мл насыщенного водного раствора метилового оранжевого и экстрагировали образующийся комплекс 2 раза по 5 мл хлороформа. Хлороформные экстракты, окрашенные в желтый цвет, объединяли, доводили до 10 мл чистым хлороформом и измеряли оптическую плотность относительно чистого хлороформа (метилоранжевый в хлороформе не извлекается) на ФЭК Н-57 в кюветах 10,105 при фиолетовом светофильтре. Результаты рассчитывались по калибровочной кривой, которая представляет собой зависимость оптической плотности от концентрации левомепромазин—основания в 1 мл хлороформа. Закон Ламберта—Бера соблюдается в интервале 0—20 мкг/мл.

$$x = \frac{a \cdot 10 \cdot 200 \cdot c}{4 \cdot v} \quad \text{где}$$

x — количество мг препарата в 1 драже;

a — концентрация левомепромазин—основания, найденная по калибровочному графику и выраженная в мг;

v — навеска в мг;

c — средний вес драже в мг;

- 4 — объем раствора, взятого для определения;
- 10 — общий объем хлороформного экстракта;
- 200 — общий объем раствора.

При статистической обработке результатов на основе четырех определений было найдено, что драже «тизерцин» содержит $98,83 \pm 0,48\%$ препарата (относительная ошибка $\pm 0,48\%$). Допустимое отклонение в дозировке $\pm 10\%$ (ГФ—IX, ст. 559).

II. Количественное определение левомепромазина в суппозиториях

Препарат растворим как в воде, так и в хлороформе, который в данном случае является лучшим экстрагентом из основы.

Три суппозитория растирали в ступке и брали точную навеску (около 0,2 г) из этой массы. Навеску растворяли в 10 мл хлороформа (основы растворимы в данном растворителе) и из них брали 1 мл для количественного определения, которое проводили аналогично описанному выше для количественного определения драже (извлечение проводили 5 и 4 мл хлороформа).

$$x = \frac{a \cdot 10 \cdot 10 \cdot c}{v}, \quad \text{где}$$

x — количество мг препарата в суппозитории;

a — концентрация левомепромазин — основания, найденная по графику и выраженная в мг;

v — навеска в мг;

c — средний вес суппозитория в мг;

10 — объем хлороформного экстракта;

10 — объем хлороформного раствора, полученного при растворении навески суппозитория.

При статистической обработке результатов на основе четырех определений было найдено, что интервальное значение концентраций $106,77 \pm 2,52\%$; относительная ошибка $\pm 2,36\%$.

Примечание.

Приготовленный насыщенный водный раствор метилового оранжевого очищался от возможных примесей двукратным встряхиванием с хлороформом в делительной воронке. Реактив хранился в склянке, на дно которой налито 20—30 мл хлороформа; при хранении раствор устойчив.

Выводы

Разработана экстракционно-фотометрическая методика для определения левомепромазина (тизерцина, нозинана) в порошке, драже и суппозиториях. Методика, основанная на его взаимодействии при определенных условиях с метиловым оранжевым, отличается простотой и достаточно высокой точностью.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ ПО РЕАКЦИИ С СУЛЬФАТОМ ЦИНКА

С. Ф. Митрягина, Е. М. Гольдберг, Е. А. Цойрова,
И. А. Алтунина

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — заслуж. деятель науки профессор П. Л. Сенюв)

Для количественного определения производных барбитуровой кислоты предложено ряд методов по реакции образования ими комплексов с металлами: аргентометрический, купрометрический, меркурометрический методы.

Как известно, при меркурометрическом определении барбитуратов впервые была применена комплексометрия с использованием динатриевой соли этилендиамина тетрауксусной кислоты. Нам казалось целесообразным в связи с возможностью сочетания комплексометрического метода с реакцией осаждения барбитуратов для их количественного определения использовать реакцию осаждения барбитуратов сульфатом цинка.

Комплексометрическое определение соединений цинка осуществляется легче, чем комплексометрическое определение соединений ртути. В литературе не было найдено нужных нам сведений реакции осаждения барбитуратов сульфатом цинка, и поэтому нам предстояло экспериментально выяснить условия реакции сульфата цинка с барбитуратами, при которых можно было бы получить количественно нерастворимые соединения и при удовлетворительном решении этой задачи разработать методику комплексометрического определения сульфата цинка в условиях, подходящих для осаждения барбитуратов.

В результате проведенных опытов нами было установлено, что натриевые производные барбитуровой кислоты образуют

с раствором сульфата цинка нерастворимые в воде соединения, которые, в отличие от соединений барбитуратов с серебром, не образуют растворимых комплексов.

На характер образующегося осадка влияет избыточная щелочность, температура и концентрация реагирующих веществ.

В различных условиях были проведены опыты количественного определения барбитала натрия, барбамила, барбитала и фенобарбитала осаждением их сульфатом цинка. При осаждении натриевых производных барбитуратов в водных растворах и при осаждении в избытке аммиака были получены данные, показывающие, что барбамил, барбитал-натрий образуют комплексы с ионом цинка различного состава. При изменении концентрации реагентов также получались комплексы различного состава. При осаждении сульфатом цинка водных растворов натриевых производных барбитуровой кислоты в определенных концентрациях удается создать условия образования комплексов постоянного состава. При этом не было необходимости вводить буферные растворы, как это указывается в литературе для многих случаев количественного определения барбитуратов методом осаждения.

Для кислотных форм барбитуратов не удалось подобрать условия косвенного комплексометрического определения при непосредственном их растворении в щелочах.

Для определения барбитала и фенобарбитала навески этих веществ растворялись в метиловом спирте с последующей нейтрализацией раствором едкого натра по тимолфталеину. В спиртоводной среде удалось количественно определить и барбитал, и фенобарбитал косвенным комплексометрическим методом. Состав комплекса этих кислотных форм барбитуратов с сульфатом цинка в подобранных нами условиях аналогичен составу комплекса сульфата цинка с натриевыми производными этих соединений. Он представляет собой сочетание 2 молекул производных барбитуровой кислоты с одним атомом цинка.

Разработанная нами методика позволяет количественно определить указанные производные барбитуровой кислоты с погрешностью $\pm 1\%$.

Методика определения количества барбитал-натрия и барбамила косвенным комплексометрическим методом.

Навеску препарата (0,2 г точная навеска) растворяют в 10 мл воды в мерной колбе на 50 мл, прибавляют к полученному раствору 25 мл 0,1 м раствора сульфата цинка, перемешивают и доводят водой до метки; образовавшийся оса-

док отфильтровывают, отбрасывая при этом первые порции фильтрата (5—10 мл).

Для титрования берут 5—10 мл полученного раствора, добавляют 5—10 мл аммиачного буферного раствора и индикатора хромогена черного.

Титруют 0,1 м раствором трилона Б до перехода красной окраски в синюю. (Аммиачный буферный раствор готовится соответственно существующей прописи в ГФ IX).

1 мл 0,1 м р-ра сульфата цинка соответствует количеству граммов препарата $\left(\frac{2 \text{ ГМ}}{10000}\right)$.

Расчет производится по следующей формуле:

$$\text{кол-во граммов определяемого в-ва} = \frac{\left[25 - \left(\frac{A \cdot 50}{Y}\right)\right] M \cdot 100}{N},$$

N — навеска исследуемого вещества.

A — количество мл Трилона Б, пошедшего на титрование несвязавшегося сульфата цинка.

Y — объем фильтрата на титрование.

M — количество граммов препарат, реагирующего с одним мл 0,1 м раствора сульфата цинка.

Методика определения барбитала и фенобарбитала косвенным комплексометрическим методом

Навеску препарат (0,2 г — точная навеска) растворяют в 5 мл метанола и нейтрализуют раствором едкого натра по тимлфталеину до голубого окрашивания. В мерную колбу на 50 мл количественно переносят полученный раствор, добавляют 25 мл 0,1 М раствора сульфата цинка и тщательно перемешивают. Доводят полученный раствор водой до метки. Далее поступают, как указано в методике для определения натриевых производных барбитуровой кислоты.

Выводы

1. Разработанные методики косвенного комплексометрического определения для барбитала, фенобарбитала, барбамила и барбитала натрия по реакциям осаждения этих препаратов сульфатом цинка.

2. Метод прост в выполнении. Погрешность метода $2 \pm 1\%$.

3. Преимуществом метода (в применении его к натриевым производным барбитуровой кислоты) является определение фармакологически активной части молекулы.

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ ОЦЕНКИ СКОРОСТИ ОСВОБОЖДЕНИЯ ГОМК-НА ИЗ СУППОЗИТОРИЕВ IN VITRO

А. З. Книжник, И. С. Ажгихин

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — заслужен. деятель науки профессор П. Л. Сенов)

Возможность ректального применения в клинике натриевой соли гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК-Na) при комбинированном обезболивании представляет несомненный интерес. В связи с отсутствием отечественных ректальных форм ГОМК-Na нами была выполнена работа с целью выбора наиболее оптимальных носителей для препарата при ректальном использовании. Основным критерием оценки носителя служила скорость освобождения ГОМК-Na из суппозиториев.

Суппозитории готовились нами методом выливания. Вес каждого суппозитория составлял 2 г с содержанием в каждом 500 мг ГОМК-Na. После приготовления суппозитории хранились две недели в условиях комнатной температуры и две недели при температуре 0°C. После этого было определено время полной деформации суппозиториев. В качестве основ были использованы сплав гидрированного фракционированного говяжьего жира с 3% Т-2 (ГЖ—ЗТ), сплав гидрированного фракционированного пальмоядрового масла с 3% Т-2 (ПЯ-ЗТ), сплав отвержденного хлопкового масла с 5% Т-2 (ГХМ5Т), капсулы на основе отвержденного подсолнечного масла (ПК), масло какао и Lasupol g.

Интенсивность освобождения ГОМК-Na определялась по возрастанию концентрации его в диализате суппозиториев, приготовленных на указанных основах. Диализ проводили по Ч. Krowczynski.

Для определения ГОМК-Na в диализате использовали спектрофотометрический метод в видимой области.

Спектрофотометрический метод в настоящее время используется все чаще для определения веществ в различных биологических средах. Это объясняется тем, что в зависимости от химической структуры вещества поглощают монохроматическое излучение разной длины. С достаточной точностью количественное определение можно проводить при соблюдении основного условия подчинения используемых растворов закону Бугера—Ламберте—Беера.

Ход определения: предварительно снятый спектр поглощения ГОМК-Na на спектрофотометре СФ-4А показал максимум поглощения исследуемого вещества при $\lambda_{\text{max}} = 410$ мкм. Для

количественного определения ГОМК-На и 1 мл раствора диализата добавляли 2 мл железоаммонийных квасцов и 2 мл дистиллированной воды и спектрофотометрировали в кювете 10,0 при $\lambda_{\max} = 410$ мкм. По величине оптической плотности, λ_{\max} вычисляли содержание ГОМК-На в мл диализата. Зная значение оптической плотности растворов и удельный показатель его поглощения ($E_{1\%}^{1\text{см}}$) при $\lambda = 410$ мкм, рассчитывали количественное содержание исследуемого вещества по известной формуле.

Предварительно перед анализом мы построили калибровочную кривую ГОМК-На для чего точную навеску вещества растворяли в мерной колбе в воде, добавляли в каждое разведение по 2 мл железоаммонийных квасцов и спектрофотометрировали. Данные для построения калибровочной кривой приведены в таблице 1.

Таблица 1

Данные для построения калибровочной кривой ГОМК=На

Содержание ГОМК в С $\gamma/\text{мл}$	Оптическая плотность при $\lambda = 410$ мкм Д	Удельный показатель поглощения $E_{1\%}^{1\text{см}}$
400	0,438	109
450	0,510	110
500	0,573	110
550	0,635	110
600	0,697	110

Полученная калибровочная кривая показала подчинение изучаемого раствора закону Бугера—Ламберта—Беера.

Результаты определения концентрации ГОМК-На в диализате суппозиторийев, содержащих по 500 мг ГОМК-На, приготовленных на различных основах, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Вид основы	Концентрация ГОМК-На в $\gamma/\text{мл}$		
	15 мин.	30 мин.	45 мин.
ГЖЗТ	—	—	—
ПЯЗТ	5	95	250
ГХМ5Т	0,4	1,2	7,4
ПК	—	0,9	126
Масло какао	2,4	113	141
Lasupol g.	—	1,2	7,5.

Полученные в опыте *in vitro* результаты показывают, что предпочтительными основами для ректальных форм ГОМК-На по степени освобождения препарата являются ПЯЗТ и масло какао.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕКСАМИДИНА В ТАБЛЕТКАХ

В. И. Некрасов

Из кафедры фармацевтической химии.
(зав. — проф. П. А. Секов)

Гексамидин является 4,6-диоксо-5-фенил-5-этилгексагидропиримидином и выпускается как противосудорожное средство в таблетках по 0,25 и порошке.

ГФ IX рекомендует проводить количественное определение гексамидина по методу Кьельдаля; время анализа 3,5—4,5 часа. Этот метод имеет, как известно, некоторую неточность.

Таблетки, содержащие гексамидин, могут быть быстро и точно проанализированы спектрофотометрически. Одним из условий, необходимых для того, чтобы спектрофотометрический метод мог быть использован для количественного анализа данного соединения, является подчинение растворов этого соединения закону Бера в пределах исследуемых концентраций.

Ценность данного метода заключается в том, что для получения спектра и проведения анализа требуется от 0,1 до 100 мг вещества; если необходимо, то вещество может быть возвращено после анализа.

Спектры снимались в односантиметровом слое на СФ-4А. Концентрация гексамидина в растворе менялась от 50 μ /мл до 300 μ /мл. Эти растворы подчиняются закону Бера. Спектр гексамидина имеет три достаточно четко выраженных максимума поглощения при 252, 258 и 264 мк. Удельный показатель поглощения ($E_{1\text{ см}}^1$ при 258 мк равен 10, а при 252 мк и 264 мк $\angle 10$).

Для проверки применимости закона Бера точную навеску (0,05) высушенного порошка гексамидина, отвечающего требованиям ГФ IX, переносят в 50 мл мерную колбу, добавляют около 30 мл метанола, встряхивают до полного растворения порошка и доводят до метки (1 мл содержит 1000 μ гексамидина). Затем готовят серию разведений: берут 0,5 мл, 1 мл,

1,5 мл, 2 мл, 2,5 мл, 3 мл, 3,5 мл раствора гексамидина и соответственно 9,5 мл, 9 мл, 8,5 мл, 8 мл, 7,5 мл, 7 мл, 6,5 мл метанола и строят кривую, откладывая по оси ординат оптическую плотность, по оси абсцисс концентрацию растворов. Соответственно вычисляют значения $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ для каждой концентрации,

С, γ/мл	Д	$E_{1\text{ см}}^{1\%}$
50	0,05	10
100	0,10	10
150	0,15	10
200	0,20	10
250	0,25	10
300	0,30	10
350	0,349	9,9

Для определения содержания гексамидина в таблетках взвешивают 10 таблеток и тщательно растирают. Около 0,0778 (точная навеска) таблеточного порошка гексамидина помещают в 50 мл мерную колбу, прибавляют около 30 мл метанола и встряхивают 10—15 мин., затем доводят до метки метанолом. После отстаивания (10—15 мин.), 10 мл раствора гексамидина переносят в 50 мерную колбу (наполнители остаются на дне) и доводят метанолом до метки и перемешивают. Значения абсорбции определяют при 258 мк. Кювету сравнения заполняют метанолом. Результаты, полученные при анализе таблеток гексамидина, приведены в таблице.

Навеска в г	Д	Содержание гексамидина в 1 таблетке	Ошибка в %
0,0778	0,198	0,2474	-1,04
0,0775	0,199	0,2496	-0,2
0,0777	0,199	0,2489	-0,44
0,0778	0,199	0,2486	-0,56
0,0779	0,200	0,2495	-0,20
0,0783	0,196	0,2433	-2,70

Расчет осуществляется по формуле

$$C = \frac{D \cdot a \cdot 50 \cdot 50}{E_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot v \cdot 10 \cdot 100 \cdot l}$$

где:

- C — содержание гексамидина в 1 таблетке в гр.
 $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ — удельный показатель поглощения,
a — средний вес 1 таблетки,
v — навеска,
D — оптическая плотность,
l — толщина поглощающего слоя.

Применение метанола в качестве растворителя, в котором наполнитель не растворим, позволяет обойтись без экстракции.

Выводы

1. Разработан новый спектрофотометрический метод количественного определения гексамидина в таблетках.
2. Метод дает сравнительно точные результаты.

АНАЛИЗ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ НА ОСНОВАНИИ ИХ РЕАКЦИИ С ФОРМАЛЬДЕГИДОМ

С. Ф. Митрягина

Из кафедры фармацевтической химии (зав. — засл. деятель науки РСФСР профессор — П. Л. Сенюв)

Наши опыты по изучению взаимодействия сульфаниламидов с формальдегидом показали, что сульфаниламиды, практически нерастворимые в воде, могут образовывать растворимые соединения при взаимодействии в водных растворах с формальдегидом.

Реакция сульфаниламидов с формальдегидом с целью использования ее для количественного определения изучалась нами на фармакопейных препаратах: белом стрептоциде, норсульфазоле, сульфадимезине, этазоле и уросульфанине. В условиях наших опытов с водными растворами формальдегида с образованием при этом растворимых в воде производных реагируют только сульфаниламиды с открытой ароматической аминогруппой; это показывает, что с формальдегидом в опре-

деленных условиях реагирует ароматическая аминогруппа молекулы сульфаниламидов.

Из литературы известно, что при конденсации формальдегида с некоторыми сульфаниламидами в кислой среде может блокироваться не только ароматическая аминогруппа, но и амидная. В этом случае у сульфаниламидов могут снижаться и кислотные свойства.

По нашим наблюдениям, растворимые производные сульфаниламидов с формальдегидом образуются при сравнительно большом избытке формальдегида, если иметь в виду реакцию только с ароматической группой. Но для получения растворимых соединений сульфаниламидов с формальдегидом имеет значение не только количество находящегося в реакционной смеси формальдегида, но и концентрация его в растворе. 0,05 г сульфаниламидов (белого стрептоцида, норсульфазола, сульфадимезина, уросульфана, этазола) растворяется в 2 мл нейтрального раствора 20—30% формальдегида в воде. Для быстрого растворения 0,1 — 0,2 г указанных сульфаниламидов требуется 4—5 мл такой же концентрации формальдегида. Получающиеся в таких концентрациях растворы всех перечисленных сульфаниламидов (за исключением сульфадимезина, который имеет желтый цвет) — бесцветны и в течение нескольких дней внешне не изменяются.

При действии на формальдегид-сульфаниламидные растворы разбавленными растворами кислот выделяется осадок. Для каждого сульфаниламида скорость их выделения и консистенция различны. Наиболее легко выпадает осадок у норсульфазола, труднее — у сульфадимезина.

При действии концентрированных кислот, кроме выделения осадков, получают окрашенные в ярко-красный цвет продукты, что можно иметь в виду для открытия сульфаниламидов.

Выделение осадков под влиянием кислот из формальдегид-сульфаниламидных растворов свидетельствует о том, что у сульфаниламидов в результате взаимодействия с формальдегидом снижаются основные свойства. Полученные растворы имеют кислую реакцию рН — от 4,5—5 (у растворов сульфадимезина более кислая среда, чем у норсульфазола).

Прибавлением к водным растворам формальдегид-сульфаниламидов эквивалентного количества щелочи получают растворы для сульфадимезина с рН—9,2—9,5, для норсульфазола — значение рН выше. Полученные растворы сульфаниламидов удается оттитровать по тимолфталену, при этом сульфадимезин можно титровать в водном растворе прямым и обратным способом титрования. Уросульфан титруется по-

добно сульфадимезину. Норсульфазол, этазол наиболее точно можно оттитровать с прибавлением к формальдегид-водному раствору равных количеств ацетона. Белый стрептоцид образует с формальдегидом раствора в воде, но подобрать условия для его титрования пока не удалось.

Методика количественного анализа сульфадимезина и уросульфана. В 0,5—0,1 г препарата растворяется в 2—5 мл предварительно нейтрализованного по тимолфталеину 20% или 30% раствора формальдегида в воде. Полученный раствор титруется 0,1 н раствором щелочи до синего окрашивания раствора. 1 мл 0,1 н раствора щелочи отвечает 0,02783 г сульфадимезина. или 0,02552 г уросульфана.

Методика анализа норсульфазола и этазола. 0,05—0,1 г препарата, растворяют в 2—5 мл нейтрализованного по тимолфталеину водного раствора 20%—30% формальдегида. К полученному раствору прибавляют равное количество нейтрализованного (по тимолфталеину) ацетона и титруют 0,1 н раствором щелочи до синего окрашивания. 1 мл раствора 0,1 н щелочи отвечает 0,02553 г норсульфазола или 0,028437 этазола.

Результаты опытов количественного определения сведены в табл. 1, 2, 3.

Сульфаниламиды имеют довольно большой молекулярный вес и поэтому при взятии для анализа навесок не больше 0,15 г. следует титровать из полумикробюретки.

Таблица 1

Анализ норсульфазола

Навеска, г	Количество, мл 0,1 н. NaOH	Найдено, г	Ошибка, %
1.0,0731	2,92	0,0745	+1,9
3.0,0765	2,98	0,0760	-0,6
3.0,0594	2,31	0,0589	-0,5
4.0,0681	2,69	0,0684	+0,4
5.0,0889	3,51	0,0896	+0,7
6.0,2295	8,95	0,2285	-0,5

Таблица 2

Анализ сульфадимезина

Навеска, г	Количество, мл 0,1 н. NaOH	Найдено, г	Ошибка, %
1.0,0587	2,10	0,0583	-0,7
2.0,0654	2,34	0,0651	-0,4
3.0,0699	2,5	0,0696	-0,4
4.0,0978	3,5	0,0973	-0,5
5.0,1014	3,66	0,1018	+0,4

Анализ этазола

Навеска, г	Количество, мл 0,1 н. NaOH	Найдено, г	Ошибка, %
1. 0,0895	3,08	0,0876	-2,1
2. 0,0640	2,23	0,0636	-0,7
3. 0,0551	1,92	0,0547	-0,7

Выводы

1. Предложен метод количественного определения некоторых сульфаниламидов (норсульфазола, сульфадимезина, уросульфана и этазола) в водной среде в присутствии формальдегида.

2. Предлагаемая методика проста в выполнении, не требует большой затраты времени. Ошибка метода $\pm 2\%$. Методика может быть применена для внутриаптечного контроля.

ИЗУЧЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ МОРФИНА

Н. В. Егоров

Из кафедры аналитической химии (зав. — профессор Ф. М. Шемякин)

Морфин-основание, растворенный в разбавленных кислотах (серной и соляной), а также гидрохлорид морфина и сульфат морфина, растворенные в воде, обнаруживают при облучении фильтрованным ультрафиолетовым светом зеленую флуоресценцию, позволяющую отличить морфин от кодеина, наркотина и папаверина.

Интенсивность флуоресценции зависит от содержания морфина в растворе, что может быть использовано для количественного определения морфина.

Чистый морфин-основание в виде кристаллического порошка, а также соли морфина в кристаллическом виде, обнаруживают нехарактерную голубовато-синеватую флуоресценцию только при сильном возбуждении фильтрованным ультрафиолетовым светом, которая не позволяет отличить морфин от других опийных алкалоидов и особенно папаверина, имеющего в кристаллическом виде более яркую флуоресценцию того же цвета.

В растворах при рН немного больше 7 морфин показывает при облучении фильтрованным ультрафиолетовым светом нехарактерную синеватую флуоресценцию. При значениях рН порядка 8—9 морфин в растворах находится в виде морфина и обнаруживает флуоресценцию синего цвета. При значениях рН раствора в интервале 6,2—4,2 морфин приобретает зеленый цвет флуоресценции. Указанная флуоресценция имеет наиболее характерный зеленый оттенок в интервале рН 3—4, а в более кислой среде она меняется постепенно на зеленовато-синюю. Точный интервал перехода цвета флуоресценции растворов морфина в зависимости от рН установить трудно, так как резкого изменения цвета флуоресценции от синего к зеленому и от зеленого к синему не происходит.

Для точной физиологической характеристики изученных явлений нами были сняты спектры флуоресценции растворов морфина при ряде значений рН на спектрографе ИСП 51 с выходным коллиматором ПС 382 и записывающим устройством. Спектр флуоресценции раствора морфина при рН 8 имеет главный максимум при 475 мкм и второй максимум при 443 мкм. Спектр флуоресценции раствора морфина при рН 3 имеет главный максимум при 513 мкм и второй максимум при 420 мкм.

Рассмотренные нами явления флуоресценции растворов морфина могут быть использованы для идентификации технического морфина, загрязненного балластными окрашенными веществами, которые мешают проведению многих качественных цветных реакций на морфин. Как правило, балластные вещества сами проявляют в растворах, облученных фильтрованным ультрафиолетовым светом, флуоресценцию синего цвета при значениях рН растворов больше 7. При значениях рН растворов меньше 7 и особенно в интервале рН 5—3 цвет их флуоресценции меняется на светло-голубой. При условии содержания балластных веществ в техническом морфине порядка 1% (согласно ТУ 18 52) они не мешают идентификации морфина по зеленой флуоресценции его растворов в кислой среде. Так, спектр флуоресценции растворов технического морфина при рН 3 имеет главный максимум при 513 мкм, т. е. не отличается от спектра флуоресценции растворов чистого морфина. Другие опийные алкалоиды, сопутствующие морфину в морфине техническом, также могут в зависимости от характера растворителя и рН среды проявлять флуоресценцию.

Нами проведено сравнительное наблюдение флуоресценции некоторых опийных алкалоидов в метаноле, этаноле, хлороформе и 0,1 н растворе соляной кислоты. Для этого были взяты 1% растворы алкалоидов в указанных растворителях. По

полученным данным, только наркотин имеет в 0,1 н растворе соляной кислоты слабую голубую флуоресценцию, не заметную на фоне зеленой флуоресценции морфина. В других из перечисленных растворителей он характеризуется такой же флуоресценцией. Папаверин имеет характерную желтовато-зеленую флуоресценцию только в хлороформе. Кодеин ни в одном из перечисленных растворителей флуоресценции не имеет.

Приведенные данные показывают, что основные алкалоиды, сопутствующие морфину в морфине-основании техническом, не мешают обнаружению и идентификации этого алкалоида по его флуоресценции в кислой среде.

О ВЛИЯНИИ ПРИМЕСЕЙ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФОРМУ КРИСТАЛЛОВ ПРИ МИКРОКРИСТАЛЛОСКОПИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВ

В. А. Попков

Из кафедры физической и коллоидной химии
(зав. — доцент В. П. Мишин)

Примеси, обладающие поверхностной активностью по отношению к границе раздела кристалл-раствор, могут оказывать влияние на форму кристаллов (1, 2, 3). Влияние примесей поверхностно-активных веществ (ПАВ) объясняют их адсорбцией на гранях растущего кристалла. В результате адсорбции молекул или ионов ПАВ уменьшается площадь, пригодная для зарождения новых центров кристаллизации, и рост кристаллов замедляется. В случае неодинаковой адсорбции примесей ПАВ различными гранями растущего кристалла может изменяться соотношение скоростей роста, что, в свою очередь, приводит к изменению формы кристаллов.

Вопрос о влиянии примесей ПАВ на форму кристаллов лекарственных веществ при их микрокристаллоскопическом анализе до настоящего времени почти не изучен, хотя в этом имеется большая необходимость, так как при изготовлении различных лекарственных форм (таблетки, мази, свечи и др.) используют различные ПАВ (4, 5), как, например, пентол, сорбитан-олеат, эмульгатор Т₂ и др.

В настоящем сообщении приводятся экспериментальные данные о влиянии примесей ПАВ на форму кристаллов как самих лекарственных веществ, так и на форму кристаллов продукта химической реакции между исследуемым веществом и соответствующим реагентом.

Влияние примесей ПАВ на форму кристаллов лекарственных веществ

Исследовалось влияние примесей ПАВ на форму кристаллов стрептоцида белого, фенаcetина и фтивазида, выделяющихся из пересыщенных водных растворов. Пересыщения достигали приготовлением растворов указанных веществ при температуре 100°C. Растворы приготавливались в следующих соотношениях: стрептоцида белого 0,02 г в 1 мл, фенаcetина 0,002 г в 1 мл, фтивазида 0,001 в 1 мл как в чистой воде, так и в воде, содержащей различные количества ПАВ. Горячий раствор в количестве 2—3 капель наносили на подогретое (35—40°C) предметное стекло. По мере охлаждения раствора наблюдали выделение кристаллов исследуемого вещества. Форму кристаллов исследуемых веществ, полученных из растворов, содержащих примеси ПАВ, сравнивали с формой кристаллов, выделившихся из водных растворов, не содержащих примесей ПАВ.

Опыты показали, что примеси пентола, сорбитан-олеата, стеариновой кислоты, стеаратов Ca и Mg и эмульгатора T₂ в концентрациях, близких к насыщенным, оказывают очень незначительное влияние на форму и размер образующихся кристаллов, а примеси твина 80 уже в количестве $5-7 \cdot 10^{-3}\%$ оказывают влияние на форму кристаллов стрептоцида белого, фенаcetина и фтивазида. Увеличение концентрации примеси до 0,1—1,0% ведет к более сильному изменению формы и размера кристаллов. Так, например, из чистого водного раствора фтивазид кристаллизуется в виде шестигранных пластинок, в присутствии примеси твина 80 в количестве $5 \cdot 10^{-3}\%$ в виде шести- и четырехгранных пластинок; $1 \cdot 10^{-2}\%$ — в виде четырехгранных пластинок; $5 \cdot 10^{-2}\%$ — в виде палочковидных кристаллов; $1 \cdot 10^{-1}\%$ — в виде мелких кристаллов рисовидной формы. Одновременно увеличивается и степень дисперсности образующихся кристаллов. Форма кристаллов стрептоцида белого и фенаcetина изменяется соответственно от ромбических и шестигранных пластинок (из чистого водного раствора) до мелких квадратных пластинок (в присутствии $1 \cdot 10^{-1}\%$ твина 80).

В области концентраций твина 80 1—5% дальнейшего изменения в форме выделяющихся кристаллов не наблюдалось. Этот факт объясняется, по-видимому, тем, что на всех гранях растущего кристалла в области концентраций примеси 0,1—1,0% образуется насыщенный адсорбционный слой. При дальнейшем увеличении концентрации твина 80 (10% и более) резко возрастала вязкость раствора и, по-видимому, изменения формы кристаллов, происходящие в этой области концентраций, связаны с этим фактором.

Влияние примесей стеарата натрия на форму кристаллов указанных веществ максимально проявляется в области концентраций 1—2%.

Влияние примесей ПАВ на форму кристаллов продукта химической реакции между исследуемым веществом и реагентом

Исследовалось влияние примесей тех же ПАВ на форму кристаллов, получающихся в результате химических реакций между некоторыми лекарственными веществами-производными пиридина (фенатин, пиридрол, супрастин, мидокалм, пирилен, диколин, промедол) и реагентами (ферроцианид калия, иодид калия, пикриновая кислота, стифниновая кислота, алizarиновый красный S).

Каплю раствора исследуемого вещества, содержащего примеси указанных ПАВ, наносили на предметное стекло и соединяли с каплей реагента. Образовавшийся осадок рассматривали под микроскопом и сравнивали форму кристаллов осадка с формой кристаллов осадка, полученного из раствора, не содержащего примеси ПАВ.

Примеси пентола, сорбитан-олеата, стеариновой кислоты, стеаратов Ca и Mg и эмульгатора T₂ практически не влияли на форму кристаллов образующихся соединений.

Примеси твина 80 и стеарата натрия оказывали заметное влияние в концентрации $5 \cdot 10^{-2}$ — $1 \cdot 10^{-1}$ %. Дальнейшее увеличение концентрации примесей вызывало более сильные изменения в форме выделяющихся кристаллов. А при концентрации твина 80 в 5—10% число кристаллов и их размер резко уменьшались и в некоторых случаях наблюдалось лишь появление мути и аморфных осадков (явление, аналогичное коллоидной защите).

Наблюдаемые изменения состояли в одних случаях в увеличении дисперсности образующихся кристаллов (пикрат диколина, стифнат диколина), в других случаях в торможении процесса кристаллообразования на его начальных стадиях

(ферроцианид пиридрола, ферроцианид фенатина, стифнат пирилена, пикрат пирилена). В некоторых случаях мы наблюдали «положительное влияние» примесей твина 80 на форму кристаллов. Выделяющиеся кристаллы были более крупных размеров (пикрат мидокалма) и более правильной формы (иодид супрастина, ализаринат промедола).

Резюме

Установлено, что примеси поверхностно-активных веществ, применяемых в технологии лекарственных форм, в некоторых случаях оказывают влияние на форму кристаллов, образующихся при микрокристаллоскопическом анализе лекарственных веществ. Это влияние, как правило, связано с уменьшением размера образующихся кристаллов и искажением формы, однако в ряде случаев в присутствии примесей ПАВ наблюдается образование более крупных кристаллов с более правильной формой.

Было бы интересным продолжить изучение влияния примесей ПАВ на процесс кристаллообразования при микрокристаллоскопическом анализе других лекарственных веществ.

Литература

1. Бакли Г. Рост кристаллов. М., 1954.
2. Кузнецов В. Д. Кристаллы и кристаллизация. М., 1953.
3. Маллин Дж. В. Кристаллизация. М., 1965.
4. Ажгихин И. С. Возможность использования хлопкового гидрогенизата в качестве основы для суппозиторий. Дисс. канд. М., 1965.
5. Грецкий В. М. Эмульсионные мазевые основы с пентолом и сорбитанолеатом. Дисс. канд. М., 1965.

ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНЕСТЕЗИНА

Л. К. Карпова

Из кафедры аналитической химии (зав. — профессор Ф. М. Шемякин)

Анестезин — этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты — широко применяется в медицинской практике в качестве местноанестезирующего средства.

Существуют различные способы количественного определения анестезина.

В данной работе мы поставили своей целью выяснить возможность применения гидроксамовой реакции для количественного определения анестезина.

Аппаратура и реактивы

При разработке количественного определения анестезина был применен фотоколориметрический метод анализа и использован фотоэлектроколориметр ФЭК-М.

В качестве реактивов применяли щелочной раствор гидроксиламина (1 объем свежеприготовленного 13,9% раствора гидроксиламина гидрохлорида и 2 объема 12% раствора едкого натра); 14,6% раствор хлористоводородной кислоты, 10% раствор хлорного железа в 0,1 н растворе хлористоводородной кислоты.

Исходные растворы анестезина готовили путем растворения в 96° этиловом спирте в мерной колбе емкостью 100 мл точной навески препарата (0,2000). При помощи микропипеток исходный раствор разбавляли до определенной концентрации. Кратные количества этого раствора использовали при составлении калибровочных кривых для анестезина.

В отличие от ранее изученных нами препаратов анестезин взаимодействует со щелочным раствором гидроксиламина при комнатной температуре очень медленно — реакция не заканчивается в течение 24 часов. Для ускорения реакции смесь нагревали при 40—60°C, в этом случае реакция взаимодействия (образования пара-аминобензойногидроксамовой кислоты) заканчивается в течение 1 часа. Полученные данные представлены в таблице I.

Таблица I
Влияние времени контакта 0,2% раствора анестезина со щелочным раствором гидроксиламина на оптическую плотность комплекса

Время контакта (в мин.) $t=20^{\circ}\text{C}$	Д	Время контакта (в мин.) $t=40-60^{\circ}\text{C}$	Д
10	0,06	30	0,57
20	0,10	60	0,80
60	0,19	120	0,80
120	0,32	180	0,80
24 часа	0,40		

Методика определения и построения калибровочной кривой

В 5 пробирок микропипеткой (с точностью до сотых долей миллилитра) вносят последовательно 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1 мл 0,2% исходного раствора анестезина, прибавляют соответственно 0,8, 0,6, 0,4, 0,2 мл 90° этилового спирта (т. е. раствор доводят до 1 мл).

Оптическую плотность раствора, окрашенного в красный цвет, измеряют на фотоэлектроколориметре ФЭК-М в кювете с рабочей длиной 20,00 мм при зеленом светофильтре. Отсчеты проводят по левому барабану. В качестве контроля используют раствор, состоящий из 0,5 мл 10% раствора хлорного железа и 15,5 мл воды.

Зависимость между величинами оптической плотности и содержанием анестезина приведены в таблице 2.

Зависимость оптической плотности
от концентрации анестезина

Концентрация анестезина в %	Д
0,04	0,187
0,08	0,347
0,12	0,503
0,16	0,663
0,20	0,806

Опыты проводились в пятикратной повторности. Относительная ошибка определения, рассчитанная с помощью методов математической статистики, составляла 2,4%.

Выводы

1. Разработана методика фотоколориметрического определения анестезина, основанная на образовании окрашенного комплекса при взаимодействии анестезина с гидроксиламином в щелочной среде и раствором хлорного железа в кислой среде.

2. Методика проста по выполнению и позволяет определять препарат в количестве от 0,4 до 2 мг. Ошибка опыта не превышает $\pm 2,4\%$.

ПРИМЕНЕНИЕ ОСАДОЧНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В ГЕЛЯХ В АНАЛИЗЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Н. К. Медведева

Из кафедры аналитической химии (зав. — профессор Ф. М. Шемякин)

В нашей работе мы изучали возможности разделения смесей солей органических кислот на колонках геля желатины методом осадочной хроматографии. Применение геля желатины или агара имеет преимущество перед окисью алюминия или силикагелем, так как белые зоны осадков при этом легко наблюдать визуально. Раствор осадителя, например, нитрата бария, прибавляется к желатине в определенном соотношении и распределяется в ней совершенно равномерно. После застывания геля желатины поверх полученной колонки геля наливается разделяемая смесь солей органических кислот.

Для установления оптимальных условий разделения процесс осаждения изучался методом триангулярной диаграммы в уксусно-кислой, нейтральной и аммиачной средах. Одной вершине треугольника соответствует желатина, другой вершине — раствор осадителя и третьей вершине — уксусная кислота, аммиак или нитрат аммония, способствующий лучшей коагуляции осадка в геле. Были изучены системы, содержащие бинарные смеси солей органических кислот. Во всех случаях смесей этих солей наливалась в количестве 1 мл поверх колонки геля желатины после ее застывания (темп. оп. 23°C).

Условия разделения бинарных смесей солей органических кислот
в гелях желатины

Осадитель — раствор нитрата бария, насыщенный

Внутренний компонент	Разделяемая смесь		
	карбонат и цитрат натрия	карбонат и оксалат натрия	оксалат и цитрат натрия
Уксусная кислота 0,1 н	Точки № 27,3 Область четкого разделения, хуже № 26, № 33, № 35	Только не четкого разделения	Точки № 14 и № 20 Область четкого разделения
Гидроокись аммония 0,1 н	Область оптимального разделения, точки №№ 23—27, №№ 32—35	Область оптимального разделения точки №№ 3, 5, 6, 9, 13, 14	Область оптимального разделения точки №№ 17, 18, №№ 22—25, №№ 29—34

Внешний компонент представляет смесь 0,1 н растворов соответствующих солей органических кислот. Конечная концентрации в смеси равных объемом растворов солей—0,05 н. Наблюдается образование двух последовательно расположенных хроматографических зон белых осадков солей бария, разделенных прозрачным промежутком геля желатины, хорошо видных в толще колонки геля желатины.

Изменение кислотности или щелочности среды влияет на четкость разделений, как показывают данные, полученные методом триангулярной диаграммы. Гель желатины является в этих опытах носителем образующихся осадков бариевых солей органических кислот. Далее были проведены опыты по разделению карбоната и оксалата кальция в гелях желатины по методу триангулярной диаграммы. При этом изучалось коагулирующее действие нитрата аммония на выделяющийся осадок карбоната и оксалата кальция при их разделении. Система: 10% желатина, хлорид кальция 1 н., нитрат аммония 1 н.

Оптимальные условия разделения смеси карбоната и оксалата (тем. оп. 21°)

Содержание компонентов	Номера точек						
	3	6	10	15	21	28	36
Раствор 10% желатина, мл	2	3	4	5	6	7	8
Раствор 1 н CaCl ₂ , мл	1	1	1	1	1	1	1
Раствор 1 н нитрата аммония, мл	7	6	5	4	3	2	1
Ширина верхней зоны в см	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
Ширина нижней зоны в см	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2

Примечание: Расстояние между верхней и нижней зонами белого осадка — 0,2 см. Внешний компонент — смесь растворов карбоната и оксалата аммония (по 0,2 н) наливали по 1 мл поверх колонки геля.

Кроме того, для изучения оптимальных условий выпадения осадков оксалата кальция и ферроцианида кальция были проведены опыты, выясняющие влияние добавок уксусной кислоты в гель желатины.

Оптимальные условия получения осадочных хроматограмм оксалата кальция в пробирках (темпер. оп. 20°C)

Содержание компонентов	Номера точек						
	4	5	8	19	20	27	34
Раствор 10% желатина, мл	1	2	2	4	5	6	6
Раствор 1 н CaCl ₂ , мл	3	2	3	3	2	2	3
Раствор 0,1 н уксусной кислоты, мл	6	6	5	3	3	2	1
Ширина зоны осадка, см	0,5	0,7	0,4	0,5	0,6	0,7	0,4

Примечание: Внешний компонент оксалат аммония, 0,5 н раствор, 1 мл. Наблюдение через 24 часа. опыты в пробирках.

Аналогичные опыты были проведены в чашках Петри, или на стеклянных пластинках, залитых гелем желатины. После застывания геля, в центр горизонтального слоя пипеткой наносили по 5 капель оксалата аммония, 0,5 н. раствора. Зона осадка получается более широкой.

Для изучения оптимальных условий получения более плотных осадков ферроцианида кальция по методу треугольной диаграммы было изучено влияние добавок смеси гидроокиси аммония и хлорида аммония. Для этого приготовляли смеси из 10% желатина, хлорида кальция 1 н раствора, гидроокиси аммония 0,2 н, хлорида аммония 0,2 н в различных соотношениях по треугольной диаграмме. Наиболее плотные, четко отграниченные зоны осадка, состоящие из ферроцианида кальция, были получены в точках №№ 4, 8, 9, 12, 13, 17, 24, 25, 31, 32, 33. В следующей таблице сопоставлены состав в этих точках и толщина слоя осадка ферроцианида кальция:

Оптимальные условия получения тонкослойных хроматограмм оксалата кальция в гелях желатина (темпер. оп. 20°C)

Внешний компонент оксалат аммония, 0,5 н	Номера точек						
	4	5	8	19	20	25	34
5 капель, в центр пластинки	4	5	8	19	20	25	34
Ширина зоны осадка, см	2,1	2,0	2,0	2,2	2,1	2,0	2,0

Оптимальные условия получения осадочных хроматограмм
ферроцианида кальция в пробирках, в гелях желатина
(темпер. оп. 20 С)

Содержание компонентов	Номера точек							
	2	8	12	17	19	24	25	31
Раствор 10% желати- на, мл	1	2	2	2	4	3	4	3
Раствор 1 н CaCl ₂ , мл	2	3	4	5	3	5	4	6
Раствор 0,1 н. уксусной кислоты, мл	7	5	4	3	3	2	2	1
Ширина зоны в пробир- ках, см	0,4	0,3	0,4	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2
Диаметр зоны в тонком слое, см	1,1	1,0	0,9	1,0	1,2	1,1	1,0	1,2

Примечание: Внешний компонент — ферроцианид калия 0,5 н. и 1 мл.

Оптимальные условия получения осадочных хроматограмм
ферроцианида кальция в пробирках (темпер. оп. 20°С)

Содержание компонентов	Номера точек										
	4	8	9	12	13	17	24	25	31	32	33
Раствор 1 н. CaCl ₂ , мл	3	3	2	4	3	5	5	4	6	5	4
Гидроокись и хлорид аммония 1:1, мл	6	5	5	4	4	3	2	2	1	1	1
Раствор 10% желатина, мл	1	2	3	2	3	2	3	4	3	4	4
Ширина зоны осадка, см	0,4	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3

Примечание: Внешний компонент — ферроцианид калия, 0,5 н. и 1 мл. Хроматограммы получены в пробирках. Наблюдение через 24 часа.

Те же опыты были проведены для оптимальных точек № 4, 8, 9, 12, 13, 17, 24, 25, 31, 32, 33, в горизонтальных тонких слоях (на пластинках, залитых гелем или в чашках Петри). После застывания геля в центр горизонтального слоя пипеткой наносили по пять капель внешнего компонента, ферроцианида калия, 0,5 н раствора. Зона осадка получается более широкой, чем в пробирках.

Оптимальные условия получения тонкослойных хроматограмм ферроцианида кальция в гелях желатина (темпер. оп. 20°C)

№ точек	4	8	9	12	13	17	24	25	31	32	33
Ширина осадка, см	1,0	0,9	0,8	0,9	1,0	0,9	1,1	1,0	1,2	1,0	1,0

Примечание: Внешний компонент — ферроцианид калия, 0,5 н, 5 капель. Опыты на пластинках.

На основании проделанной работы можно сделать заключение, что осадочную хроматографию в гелях в сочетании с методом триангулярной диаграммы целесообразно применять для определения и разделения солей органических кислот.

К ВОПРОСУ ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ СОРБЦИОННОЙ ВЛАГИ БЕЛКОВЫХ ВЕЩЕСТВ

В. П. Мишин, О.И. Чельцова

Из кафедры физической и коллоидной химии
(зав. — доцент В. П. Мишин)

Определение действительной массы белка, не содержащего сорбционной влаги, до настоящего времени является трудной и сложной задачей. Для решения этой задачи часто прибегают к сушке исследуемого белка до постоянного веса (обычно при 105° или 110°C), полагая, что при этих температурах удаляется вся содержавшаяся в белке сорбционная (гигроскопическая) влага. Однако такое предположение произвольно и противоречит тому факту, что белок, высушенный до постоянного веса, например при 105°C, теряет дополнительное количество влаги, если его температура будет повышена на несколько градусов, и так происходит до тех пор пока белок полностью не разложится. До настоящего времени не было известно, при какой температуре заканчивается удаление сорбционной влаги и при какой температуре начинается выделение воды, получаемой в результате разложения молекул белка. Вакуумная сушка при низкой температуре (1, 2), по видимому, открывает возможность определения массы сухого белка, однако она занимает много времени и техническое ее выполнение довольно сложно.

Предлагаемый нами метод определения температуры, при которой данный белковый препарат полностью теряет сорбционную влагу, состоит в регистрации дифференциальной кривой нагревания (термограммы) с помощью авторегистрирующего пирометра Н. С. Курнакова. Наши исследования по термографии белков (1, 2) показали, что на термограмме любого белка имеется низкотемпературный пик, который, как это было установлено путем прямого определения кривых дегидратации белков, связан с потерей сорбционной влаги. По дифференциальной кривой нагревания можно установить, при какой температуре заканчивается удаление сорбционной влаги из данного белкового препарата и, следовательно, температуру, при которой необходимо производить сушку белка для определения в нем действительного содержания сорбционной влаги.

Ниже приводятся полученные нами данные для ряда белковых препаратов.

Название препарата	Температура, при которой заканчивается выделение сорбционной H ₂ O (в° С)
Панкреатин	134
Пепсин	136
Сывороточный альбумин	136
Яичный альбумин	137
Казеин	129
Желатина	129
Фиброин из коконов тутового шелкопряда	124
Серечин из коконов тутового шелкопряда	143
Фиброин из коконов дубового шелкопряда	125
Кератин волос человека	116

Из приведенных данных следует, что нижний предел температуры, при которой следует сушить белковые препараты для полного удаления из них сорбционной влаги, различен для белков разного происхождения и не совпадает с теми температурами, при которых обычно производят сушку.

Литература -

1. Мишин В. П. и Гарбузов А. И., Биохимия, 1951, 16, 416.
2. Мишин В. П. и Гарбузов А. И. Биохимия, 1954, 19, 565.

СИНТЕЗ 1-β-D КСИЛОФУРАНОЗИЛУРАЦИЛА СИЛИЛЬНЫМ МЕТОДОМ

Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина

Из кафедры органической химии (зав. — проф. Б. Н. Степаненко)

О получении 1-β-D-ксилофуранозилурацила и 1, 2, 3, 5 — три-0-бензоил-β-D-ксилофуранозилурацила сравнительно недавно сообщалось в литературе (1, 2). Авторы пользовались методами, согласно которым уже готовый нуклеозид (в данном случае уридин) видоизменяется путем преобразования сахарной части молекулы.

В нашей работе был осуществлен полный синтез нуклеозида из сахарной части и агликона. Мы воспользовались силильным методом, который был разработан японскими исследователями для получения других нуклеозидов (например, глюкопиранозидов и рибофуранозидов пуриновых и пиримидиновых оснований).

Бистриметилсилилурацил был получен по методу Биркоффера при обработке урацила триметилхлорсиланом-триэтиламином в сухом диоксане.

Бистриметилсилилурацил (I) и трибензоилксилофуранозил-хлорид (II) конденсировались при нагревании при темп. 190° в течение 40 мин.

Триметилсилильная группа удалялась при обработке водным этанолом. Получался кристаллический 1-(2, 3, 5-три-0-бензол-β-D-ксилофуранозил урацил (III) с выходом 38%. Дебензоилирование полученного продукта проводилось или метилатом натрия в кипящем метаноле, или насыщенным метанольным раствором аммиака на холоду.

Получение бистриметилсилилурацила (I).

К суспензии 11,3 г урацила и 21,0 г триметилхлорсилана в 100 мл сухого диоксана добавляется каплями при энергичном взбалтывании раствор 19,5 г триэтиламина в диоксане с предохранением от влаги воздуха при комнатной температуре. После добавления раствора триэтиламина в диоксане взбалтывание продолжается в течение 7 час.

Осажденная смесь солянокислого триэтиламина и урацила отфильтровывается, осадок трижды промывается диоксаном (по 20 мл). Фильтрат и промывные жидкости собираются, растворитель удаляется в вакууме в роторном испарителе. Оставшееся масло дважды перегоняется при пониженном давлении (12 мм рт. ст., т. кип. 112—116°, 10 мм рт. ст., Т. кип. 100°—110°).

Полученный продукт представляет собой бесцветное масло, легко растворимое в органических растворителях (в бензоле и толуоле). Выход бистриметилсилилурацила — 1,5—2 г.

Получение 2, 3, 5-три-0-бензоилксилофуранозилхлорида (II) 150 мл сухого эфира насыщаются сухим хлористым водородом при 0°. К этому раствору добавляются 5,05 г (0,01 M) 1-0-ацетил-2, 3, 5-три-0-бензоил- α -D-ксилофуранозы (см. предыдущую работу), высушенной над P₂O₅ в вакууме. Через 7 дней стояния в холодильнике растворитель удаляется в вакууме и оставшийся сироп растворяется в 30 мл безводного бензола. Растворитель снова удаляется в вакууме и этот процесс повторяется трижды.

Полученный сироп—2, 3, 5-три-0-бензоилксилофуранозилхлорид применялся в реакции конденсации.

Получение 1-(2, 3, 5-три-0-бензоил- β -D-ксилофуранозил урацила (III).

Смесь 2,56 г бистриметилсилилурацила (I) и 2, 3, 5-три-0-бензоил-ксилофуранозилхлорида (II) нагревается при 190° в течение 40 мин. После охлаждения реакционная смесь обрабатывается водным этанолом и растворитель отгоняется при пониженном давлении. Остаток растворяется в 80 мл горячего бензола, фильтруется. Фильтрат после стояния на холоду в течение ночи дает 1,35 г 1-(2, 3, 5-три-0-бензоил- β -D-ксилофуранозил урацила (III), Маточный раствор выпаривается до сиропа, который после тритурации со спиртом дает добавочное количество продукта (0,8 г). Общий выход — 2,15 г (38,6%).

После перекристаллизации из спирта получается продукт в виде бесцветных кристаллов с Т. пл. 112°—118° (со вспениванием) и $[\alpha]_D^{20} = +79^\circ$ (с 0,3 в метаноле: хлороформе 2:1).

Литературные данные: Т. пл. 112°—118°, $[\alpha]_D^{24} = +75^\circ$.

Данные анализа:

вычислено: С — 64,74

Н — 4,35

N — 5,03

найдено: С — 64,32

Н — 4,12

N — 5,19

Получение 1- β -D-ксилофуранозилурацила (IV).

Раствор 0,56 г 1-(2, 3, 5-три-0-бензоил- β -D-ксилофуранозил) урацила и 0,2 г метилата натрия в 3 мл абсолютного метанола кипятится около 30 мин. После охлаждения ион натрия удаляется из реакционной смеси при обработке ДАУЭКС — 50 (H⁺). Раствор выпаривается досуха. Остаток перекристаллизовывается из абсолютного этилового спирта.

0,4 г 1-(2, 3, 5-три-0-бензоил- β -D-ксилофуранозил) урацила вносятся в 100 мл абсолютного метилового спирта, насыщенного сухим аммиаком при 0°. Полученный раствор остав-

ляется в холодильнике на 2 дня. После выпаривания растворителя остаток вносится в воду, повторно экстрагируется хлороформом для удаления бензамида.

Водный раствор выпаривается досуха при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывается из спирта. Получаются бесцветные кристаллы с Т. пл. 161—162°.

Литературные данные: Т. пл. 148—149°.

Данные анализа:

вычислено: С — 44,26	найдено: С — 43,93
Н — 4,95	Н — 5,13
N — 11,47	N — 11,45

ПОЛУЧЕНИЕ АЦИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНОЗНОЙ ФОРМЫ D-КСИЛОЗЫ

Э. М. Казьмина, Б. Н. Степаненко

Из кафедры органической химии и Института биохимии
им. А. Н. Баха АН СССР

Синтез аналогов нуклеозидов и нуклеотидов, которые рассматриваются как потенциальные противовирусные, в частности противоопухолевые средства, приобретает в последнее время все большее и большее значение.

Настоящая работа посвящена усовершенствованию методов получения ацильных производных D-ксилофуранозы — 1, 2, 3, 5 тетрабензоил- α -4 β -D-ксилофуранозы и 1-O-ацетил-2, 3, 5-трибензоил- α -D-ксилофуранозы, которые являются промежуточными продуктами при синтезе ксилофуранозильных аналогов нуклеозидов и нуклеотидов.

α - и β -формы 1, 2, 3, 5-тетрабензоил-D-ксилофуранозы были получены Флетчером в результате пятистадийного синтеза.

1. Действие на D-ксилозу 1% метанольным р-ром HCl с образованием смеси метилксилофуранозидов и метилксилопиранозидов.

2. Бензоилирование — получение смеси трибензоатов метилксилофуранозидов и метилксилопиранозидов.

3. Обработка аморфной смеси бензоатов HBr в ледяной уксусной кислоте и получение смеси трибензоилксилофуранозил- и ксилопиранозилбромидов.

4. Гидролиз трибензоилбромидов и удаление большей части пирановых производных в виде кристаллической 2, 3, 4-три-

бензоил- α -D-ксилопиранозы (при внесении затравочных кристаллов).

5. Бензоилирование оставшейся неочищенной 2, 3, 5-трибензоилксилофуранозы, кристаллизация образовавшегося тетрабензоата α -D-ксилофуранозы (выход 23%) и после внесения затравочных кристаллов — тетрабензоата β -D-ксилофуранозы (выход 9,7%).

Бэкер и Шауб внесли усовершенствование в этот метод на 1-й стадии: сокращение времени метилирования с 7 дней до 5 часов приводило к преимущественному образованию метилфуранозидов; это в свою очередь давало возможность на 4-й стадии не удалять 2, 3, 4-трибензоилксилопиранозу. Авторы получили 26% тетрабензоата α -ксилофуранозы, но бензоат β -ксилофуранозы не был выделен. Таким образом, хотя Бэкер и Шауб упростили методику Флетчера и повысили выход α -изомера на 3%, общий выход ксилофуранозидов был меньше, чем у Флетчера. Это имеет существенное значение, поскольку для синтеза нуклеозидов могут быть использованы оба изомера.

В нашей работе использованы данные Флетчера, Бэкера и Шауба, а также внесены некоторые изменения. На 1-й стадии метилирование проводилось в течение 5 часов (как у Бэкера и Шауба), но применялось вдвое большая концентрация HCl (1%), вследствие чего «растворение» ксилозы происходило в течение 20 минут.

В отличие от метода Бэкера гидролиз (4-я стадия) проводился в присутствии карбоната серебра.

На 5-й стадии были изменены условия бензоилирования (удвоенное количество хлористого бензоила и пиридина по сравнению с методикой Флетчера). Это дало возможность изолировать не только тетрабензоат α -ксилофуранозы, но и тетрабензоат β -ксилофуранозы, не пользуясь затравочными кристаллами, полученными в результате многостадийного синтеза (см. экспериментальную часть).

При этом удалось получить общий выход бензоатов ксилофуранозы 55%, т. е. значительно более высокий, чем получили Флетчер, Бэкер и Шауб.

1-0-ацетил-2, 3, 5-три-0-бензоил- α -D-ксилофураноза из D-ксилозы получается также в результате 5-стадийного синтеза. Первые 4 стадии соответствуют указанным выше для получения тетрабензоатов ксилофуранозы. Пятая была осуществлена Фоксом при действии уксусного ангидрида на 2, 3, 5-трибензоилксилофуранозу. Аналогичный пятистадийный синтез был проведен Шормом с сотрудниками.

В настоящей работе нам удалось разработать получение 1-0-ацетил-2, -3, -5-три-0-бензоил- α -D-ксилофуранозы в результате трехстадийного синтеза. В приведенной выше схеме Флетчера были выпущены 3-я и 4-я стадии (галогенирование и гидролиз бромидов); полученный в результате 2-й стадии 1-0-метил-2, 3, 5-трибензоил-ксилофуранозид был подвергнут прямому ацетоллизу.

Экспериментальная часть

Получение тетрабензоатов α - и β -D-ксилофуранозы и 1-0-ацетил-2, 3, 5-три-0-бензоилксилофуранозы.

20 г ксилозы взбалтываются с 500 мл абсолютного метанола, содержащего 1% хлористого водорода до получения раствора. Через 5 часов при комнатной температуре добавляется 20 мл сухого пиридина. Сироп, полученный удалением растворителя в вакууме, растворяется в 200 мл пиридина и обрабатывается хлористым бензоилом (80 мл). Через 15 часов смесь выливается на лед и продукт экстрагируется бензолом. Экстракт промывается 3 н раствором серной кислоты и водным раствором бикарбоната натрия. Высушенный над сульфатом магния раствор фильтруется через уголь, выпаривается при пониженном давлении до сиропа.

Получение тетрабензоатов α - и β -D-ксилофуранозы

К сиропу добавляется 150 мл ледяной уксусной кислоты, содержащей 30% бромистого водорода. Через 2 часа при комнатной температуре смесь разбавляется бензолом (200 мл), промывается холодной водой, водным раствором бикарбоната натрия и окончательно водой. Раствор перемешивается с ацетоном (360 мл), водой (10 мл) и карбонатом серебра (20 г) в течение 0,5 часа. Нерастворимые соли удаляются фильтрованием. Фильтрат очищается активированным углем, выпаривается при пониженном давлении до сиропа. Сироп охлаждается в смеси льда с солью и к нему медленно добавляется смесь пиридина (200 мл) и хлористого бензоила (56 мл). Через несколько часов при комнатной температуре реакционная смесь разбавляется 200 мл хлористого метилена, промывается холодной водой, холодным 3N раствором серной кислоты и раствором бикарбоната натрия. Влага удаляется сульфатом магния, раствор фильтруется через уголь, выпаривается (кристаллизация происходит самопроизвольно на этой стадии). Масса растворяется в 80 мл кипящего метилэтилкетона, обрабатывается абсолютным спиртом (200 мл), оставляется при 0°. На следующий день выпадает осадок 23,9 г

(31,6% тетра-0-бензоил- α -D-ксилофуранозы с точкой плавления 157—159°, который после двойной перекристаллизации из метилэтилкетона и перекристаллизации из этилацетата дает кристаллы с температурой плавления 165—166° и $[\alpha]_D^{20} + 170$ в хлороформе (с 0,83).

Маточный раствор, из которого был удален неочищенный тетрабензоат α -D-ксилофуранозы, концентрируется в вакууме до объема 100 мл и оставляется в холодильнике. Через несколько дней появляются кристаллы 18,2 г (24%) тетра-0-бензоил- β -D-ксилофуранозы с температурой плавления 68—72°, которые после перекристаллизации из ацетона и затем из метанола дают призмы, имеющие температуру плавления 107—108° и $[\alpha]_D^{20} + 13$ в хлороформе (с 0,94)

Анализ $C_{33}H_{26}O_9$
 α -аномер
 β -аномер

Вычислено: С — 69,96% Н — 4,59%
Найдено: С — 70,45% Н — 4,62%
С — 70,1% Н — 4,71%

Получение 1-0-ацетил-2, 3, 5-три-0-бензоил- α - D-ксилофуранозы

К сиропу (стр. 280) при комнатной температуре добавляется смесь, которая предварительно получается при добавлении по каплям концентрированной серной кислоты (10,6 мл) к смеси уксусного ангидрида (74,6 мл) и ледяной уксусной кислоты (32 мл), охлажденной на ледяной—солевой бане. Смесь через 15 часов выливается на лед и продукт экстрагируется хлороформом. Органический слой промывается раствором бикарбоната натрия и водой, высушивается над сульфатом магния, выпаривается и остаток растворяется в горячей смеси этанола (75 мл) и этилацетата (30 мл). При охлаждении выпадает осадок 11,6 г (16,5%) 1-0-ацетил-2, 3, 5-три-0-бензоил- α -D-ксилофуранозы, который после перекристаллизации из этанола-этилацетата (10:1) дает характерные кристаллы с температурой плавления 127—128° и $[\alpha]_D^{20} = 146,5^\circ$ (с=1, в хлороформе).

Анализ $C_{28}H_{24}O_9$

Вычислено: С — 66,66% Н — 4,80%
Найдено: С — 66,60% Н — 4,79%

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЙ НА ОБРАЗОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ N-АРИЛГЛИКОЗИЛАМИНОВ

Н. И. Суздалева, Б. Н. Степаненко, В. В. Зеленкова

Из кафедры органической химии (зав. — проф. Б. Н. Степаненко)

Несмотря на важную биологическую роль и большое значение в различных областях химии, гликозиламины изучены еще недостаточно. Работы в области синтеза азотистых гликозидов весьма многочисленны, однако в доступной нам литературе мы обнаружили всего несколько работ, касающихся влияния условий синтеза, а также структурных особенностей компонентов на образование гликозиламинов. Между тем, выяснение этого вопроса может послужить ориентировочным материалом при разработке путей направленного синтеза гликозидов с нужной степенью прочности гликозидной связи, например, при гликозидировании лекарственных веществ (в настоящее время синтетические гликозиламины как потенциальный источник новых лекарственных средств все чаще привлекают внимание химиков). Среди работ, посвященных указанной проблеме, в первую очередь надо назвать исследования польских ученых Соколовского и сотрудников. Авторы сообщают, что константа скорости реакции гликозидирования возрастает с ростом нуклеофильности аминов (анилин, р-анилидин, р-толуидины), увеличение кислотности среды также ускоряет реакцию. Известны работы, касающиеся влияния структуры сахарной компоненты на прочность N-гликозидной связи к гидролизу. Сюда надо отнести исследования, выполненные Симон, Пальм Д., Степаненко Б. Н. с сотрудниками, Кейпон В. и Коннетт Б. Е.

Настоящая работа имела целью изучать влияние таких условий синтеза, как начальное рН среды, природа растворителя и температура на ход образования и дальнейших превращений N-гликозиламинов. Было изучено образование некоторых N-арилгликозиламинов, имеющих в качестве сахарной части D-глюкозу, D-галактозу, D-ксилозу, агликонами являлись о, м, п-толуидины и о, м, п-нитроанилины в условиях кислого катализа в водноспиртовой, водной и спиртовой средах, при температурах 40°—62°C. При выборе аминов мы руководствовались их сильно отличными основными свойствами (табл. 1). В работе были использованы такие кислые катализаторы, как HCl, уксусная кислота, хлористый аммоний в различных концентрациях и количествах; также в качестве катализаторов нами были испытаны H₂SO₄, ZnCl₂, однако без ко-

личественного учета рН реакционной среды. При изучении N-гликозидов необходимо выбрать метод исследования, который позволил бы определять N-гликозиламины в присутствии других химически родственных им соединений.

Таблица 1

Название аминов	рКа	Название аминов	рКа
п-толуидин	5,12	п-нитроанилин	1,02
м-толуидин	4,60	м-нитроанилин	2,50
о-толуидин	4,39	о-нитроанилин	-0,29

В своей работе мы применили хроматографию в тонком слое. Методика качественной и количественной тонкослойной хроматографии гликозиламинов была разработана нами ранее. Перед хроматографированием в каждой пробе определяли рН на рН-метре ЛПУ-01 с точностью до 0,05 ед. Хроматографирование проводилось на слое силикагель-гипс в системах растворителей (например, эфир-толуол, ацетон-бутанол-вода). Для нанесения точных количеств проб реакционных смесей, которые предварительно выдерживались в термостате, был использован шприц с микрометрической подачей типа «ДЕЗАГА». После разделения смеси и проявления хроматограмм мы планиметрически определяли количества гликозиламина, а также, по возможности, идентифицировали другие компоненты реакционных смесей (табл. 2).

Таблица 2

Изменение рН реакционной среды и ход синтеза N-р-нитрофенил-D-гликозиламина в водноспиртовой среде при 40°C

Время реакции (мин.)	Значение рН	Количество глюкозида (в %)
0	1,20	10
7	1,50	16
8	1,68	16
9	1,90	33
10	2,12	65
10,5	2,25	75
11	2,50	90
12	2,48	81
20	2,15	43
24	2,10	40
38	2,10	40
46		

Образовался темный густой сироп

Из таблицы 2 видно, как изменяется рН водноспиртовой среды при температуре 40° в ходе образования N-п-нитрофенил-D-глюкозиламина и каковы количества образовавшегося продукта реакции. Подобные таблицы были составлены для каждого из исследуемых N-гликозидов при всех испытанных нами вариациях условий (начальное рН, природа растворителя, температура) синтеза. Наряду с определением выхода гликозидов мы вычисляли величину τ —времени полупревращения исходных веществ в N-гликозиламины (интерполяцией близких величин, указанных в таблицах).

Исходя из определяемого хроматографически количества N-гликозида, образовавшегося, в данных условиях, мы выяснили, какие именно условия являются оптимальными для синтеза любого из изучаемых нами N-гликозидов (табл. 3). Сравнивая данные таблиц 1 и 3, можно сделать заключение, что для данного моносахарида оптимум рН сдвигается в более кислую область по мере уменьшения основности амина.

Таблица 3

Оптимальные условия образования гликозиламинов ($t=40^\circ$)

Названия N-арилгликозиламинов	рН	Растворитель	τ	% выхода
1. N-п-толил-D-глюкозиламин	5,77	водный этанол	1,30	85
2. N-п-толил-D-галактозиламин	5,74		1,10	84
3. N-п-толил-D-ксилозиламин	5,75		"	1,0
4. N-м-толил-D-глюкозиламин	5,34	"	5,30	70
5. N-о-толил-D-глюкозиламин	5,0	"	2,30	70
6. N-м-нитрофенил-D-глюкозиламин	3,0	"	7,20	83
7. N-п-нитрофенил-D-галактозиламин	2,50	"	9,30	90
8. N-п-нитрофенил-D-галактозиламин	2,52	"	9,0	75
9. N-п-нитрофенил-D-ксилозиламин	2,54	"	8,0	56
10. N-о-нитрофенил-D-глюкозиламин	1,80	"	6,33	70

Таблица 4

Влияние рК исходных аминов на выход гликозиламинов.

Название гликозиламинов	Основность исходных аминов, рКа	% выхода
N-п-толил-D-глюкозиламин	42	5,12
N-м-толил-D-глюкозиламин	60	4,69
N-о-толил-D-глюкозиламин	70	4,39

Из таблицы 4 видно, что для серии аминов при данном рН выход продукта реакции уменьшается по мере увеличения основности амина. Для сравнения скоростей реакции N-гликозирования различных изучаемых нами объектов мы решили воспользоваться сопоставлением τ реакций, отказавшись в данном случае от традиционных расчетов скоростей реакций, так как для поставленной задачи — выяснение условий синтеза N-арилгликозиламинов — величины τ дают необходимую информацию.

Таблица 5

Влияние начальных рН среды на выход и величины τ реакции N-гликозирования

Название гликозиламинов	рН начальн.	% выхода	τ (мин.)
N-п-толил-D-глюкозиламин	4	70	6
N-п-толил-D-глюкозиламин	4,5	85	4,30
N-п-толил-D-глюкозиламин	5	85	1,30
N-п-толил-D-глюкозиламин	6	72	3,30
N-п-нитрофенил-D-глюкозиламин	1,20	75	13
N-п-нитрофенил-D-глюкозиламин	1,80	90	9,30
N-п-нитрофенил-D-глюкозиламин	3	40	11

Из таблицы 5 видно, какое влияние в ходе каждой реакции начальное рН среды оказывает на величину τ , а следовательно, и на скорость образования N-гликозидов. Что касается влияния заместителя в фенильном кольце агликкона, то оно проявляется в том, что скорость образования N-п-и-м-толил-D-глюкозиламинов выше скорости образования N-п-м-нитрофенил-D-глюкозиламинов (табл. 6).

Таблица 6

Сравнение скорости образования некоторых гликозиламинов

Название гликозидов	τ (мин.)
N-п-толил-D-глюкозиламин	1,30
N-м-толил-D-глюкозиламин	5,30
N-п-NO ₂ -D-глюкозиламин	9,30
N-м-нитрофенил-D-глюкозиламин	7,20

Следовательно, реакция ускоряется при введении электронодонорных заместителей. Поскольку электронодонорные заместители способствуют увеличению электронной плотности на реакционном центре, то, вероятно, данная реакция является нуклеофильным замещением.

Для обеспечения оптимального хода реакции N-гликозилирования важен выбор растворителя.

Таблица 7 демонстрирует, что водная среда сильно способствует увеличению скорости обратной реакции — гидролиза по сравнению с водноспиртовой и спиртовой средами, даже при одном и том же значении рН среды.

Таблица 7

Влияние растворителя на выходы N-птолил-D-глюкозиламина (рН-5)

Растворитель	% выхода
Вода	9
Водный этанол	40
Этанол	37

В спиртовой среде без катализатора при 40°C реакция N-гликозилирования почти не идет, за исключением образования N-п-толил-D-глюкозиламина с выходом до 25%.

Увеличение температуры до 62°, естественно, ускоряет образование N-гликозидов, но отмеченные выше закономерности о влиянии рН среды на выход и величину τ полностью сохраняются.

Поскольку конформационная близость изучаемых сахаров доказана, то сильного различия в ходе реакции N-гликозилирования в ряду таких сахаров, как глюкоза, галактоза, ксилоза ожидать не следует. Действительно, как показывает таблица 9, при одних и тех же значениях рН водноспиртовой среды ксилозиды и галактозиды образуются лишь несколько быстрее, чем соответствующие глюкозиды с близкими по величине выходами. Отмечено резкое падение выходов ксилозидов и галактозидов по сравнению с глюкозидами при реакции в водной среде при тех же значениях рН, что подтверждает данные о степени устойчивости к гидролизу в ряду глюкозиды > галактозиды > ксилозиды.

Таблица 8

Влияние растворителя на выходы и величину τ реакции
N-гликозилирования (т. 40, pH-5,7—8)

Гликозиламины	Растворитель	% выхода	τ
N-п-толил-D-глюкозиламин	спирт—вода	85	1 час. 30 мин.
N-п-толил-D-галактозиламин	спирт—вода	84	1 час. 10 мин.
N-п-толил-D-ксилозиламин	спирт—вода	85	1 час. 00 мин.
N-п-толил-D-глюкозиламин	вода	69	3 час. 20 мин.
N-п-толил-D-галактозиламин	вода	40	—
N-п-толил-D-ксилозиламин	вода	16	—

Выводы

1. При образовании N-фенилгликозиламинов с уменьшением основности исходных аминов максимальный выход и увеличение скорости образования наблюдаются в более кислой области.

2. Сахарная компонента оказывает сильное влияние на прочность N-гликозидной связи только в водной среде, в спиртовой и водноспиртовой средах ее влияние на выход продукта невелико.

3. Найдены оптимальные условия образования 10 N-фенилгликозиламинов: N-п-толил-D-глюкозиламин — выход 85%, N-п-толил-D-галактозиламин — 84%, N-п-толил-ксилозиламин — 85%, N-м-толилглюкозиламин — 70%, N-о-толилглюкозиламин — 70%, N-м-нитрофенилглюкозиламин — 83%, N-п-нитрофенил-D-глюкозиламин — 90%, N-п-нитрофенилгалактозиламин — 75%, N-п-нитрофенилксилозиламин — 56%, N-о-нитрофенилглюкозиламин — 70%.

БРОМАТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЫШЬЯКА В БИОМАТЕРИАЛЕ

В. М. Шевердяева, С. П. Быстров

Из кафедры аналитической химии (зав. — профессор Ф. М. Шемякин)

Успешное применение броматометрического метода к определению как больших (70 мг), так и малых (1 мг) количеств мышьяка в фармацевтических препаратах послужило основанием к использованию этого метода для определения мышьяка в биоматериале.

В качестве объекта исследования был взят критический орган (печень), в котором фиксируется максимальное количество мышьяка, введенного в организм.

Задачей исследования было: разработка дробного количественного метода определения мышьяка в биоматериале и выяснение влияния естественного содержания химических элементов в печени на результаты определения мышьяка.

Методика исследования сводилась к следующему: 100 г измельченного объекта подвергались процессу минерализации смесью концентрированных серной и азотной кислот и воды в соотношении 1 : 1 : 1.

В процессе минерализации, как обычно, дополнительно вводилась азотная кислота до полного разрушения биоматериала. После завершения процесса минерализации в исследуемый раствор вводился сульфат гидразина в количестве 0,3 г для денитрации и одновременного восстановления мышьяка до трехвалентного состояния; раствор нагревался до 320°C (по термометру) для разложения сульфата гидразина и удаления продуктов реакции.

Полученный минерализат после охлаждения количественно переносился в мерную колбу, где его объем доводился до 100 мл дист. водой.

На анализ брались 1/5 часть (20 мл) раствора, к нему добавлялось 5 мл конц. х. ч. серной кислоты и 35 мл дист. воды. В раствор, нагретый до кипения, добавлялось 3 капли 0,02% щелочного раствора метилового красного и производилось титрование 0,002 н раствором бромид-бромата до обесцвечивания индикатора.

Параллельно производились контрольные анализы на реактивы, которые применялись в процессе минерализации, взятые в тех же количествах.

Исследованию подвергались пять образцов печени и проводилось по пять серий анализов на каждый образец.

В начале были произведены контрольные анализы без введения мышьяка в печень. Средние результаты представлены в таблице I.

Таблица I

Расход 0,002 н раствора бромид-бромата на 1/5 часть минерализата

Контроль и расход	Общий расход, мл	Расход с учетом контроля, мл
Контроль на реактивы	0,40	—
Расход на минерализат:		
максимальный	0,71	0,31
средний	0,68	0,28
минимальный	0,66	0,26
Разность		0,03 мл

Разность между максимальным и минимальным расходом 0,002 н раствора бромид-бромата (0,03 мл) на титрование 1/5 части минерализата соответствует 0,0022 мг мышьяка или 0,011 мг в печени на 100 г объекта (0,01 мг%).

Это количество мышьяка является пределом количественного определения, обусловленным естественными индивидуальными колебаниями в минеральном составе печени.

Для выяснения предельных количеств мышьяка и размеров возникающих ошибок при броматометрическом определении его в биоматериале было проведено специальное исследование.

Метод исследования: в 100 г измельченной печени вводилось различное количество мышьяка (20 мг, 4 мг, 1 мг, 0,5 мг, 0,1 мг, 0,05 мг).

Через сутки объект подвергался минерализации с последующим процессом денитрации, восстановления мышьяка и количественным броматометрическим определением по вышеуказанной методике.

При определении больших количеств мышьяка для количественного определения бралось по 2—5 мл минерализата. В этом случае для создания постоянной кислотности в раствор добавлялись по 10 мл конц. х. ч. серной кислоты и по 50 мл дист. воды. При этом расход титранта на холостой анализ равнялся 0,40 мл 0,002 н бромид-бромата, т. е. был равен расходу его на окисление примесей в реактивах и индикатора.

На каждую из указанных концентраций мышьяка было проведено пять серий и в каждой серии проводилось пять па-

раллельных анализов. Итоговые результаты анализов приведены в таблице 2.

Таблица 2

Броматометрическое определение мышьяка в биоматериале

Введено мышьяка в 100 г объекта мг	Найдено мышьяка в среднем %	σ %	Σ %*
20	100,31	0,72	2,77
4	99,72	1,46	5,62
1	95,56	4,41	16,99
0,50	70,00	13,00	50,05
0,10	0,00	—	—
0,05	0,00	—	—

* Вычисления производились по формулам:

$$\Sigma = \frac{t_{\alpha} \sigma}{\sqrt{n}}; \quad \sigma = \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n-1}},$$

где: Σd^2 — сумма квадратов отклонений от среднего;

t_{α} — коэфф. нормированных отклонений = 8,61 при вероятности $\alpha = 0.999$ и числе анализов $n = 5$.

Выводы

1. При определении мышьяка в печени необходимо, кроме введения поправок на холостой анализ, вычитать из результатов анализа (титрование 1/5 доли минерализата 0,002 н титрантом) 0,28 мл, как среднюю поправку на естественное содержание катионов в минерализате.

2. Броматометрическим методом мышьяк в 100 г биоматериала может быть определен в количествах не менее 0,5 мг (0,5 мг%) с ошибкой $\sigma = 13,0\%$ и $\Sigma = 50,0\%$.

ДЕГИДРАТАЦИЯ ФИБРОИНА ШЕЛКА

В. П. Мишин, О. И. Чельцова

Из кафедры физической и коллоидной химии
(зав.—доцент В. П. Мишин)

Настоящая работа ставит себе целью дальнейшее выяснение природы низкотемпературного эндотермического эффекта на термограммах фибриллярных белков. Обратимость этого эффекта, а также данные рентгеноструктурного анализа показали, что он не связан с изменением структуры белка, а, по видимому, является следствием выделения сорбционной воды.

В качестве объекта исследования был взят фиброин, полученный из коконов тутового шелкопряда УС I по методу Фишера.

Опыты по дегидратации проводились в интервале 40—140°C через каждые 10°. Для этой цели был использован специально сконструированный прибор, который давал возможность определять не только потерю веса нагреваемого образца, но и вес выделившейся влаги. Основную часть прибора составляла медная баня, заполненная маслом или парафином. Баня была снабжена термометром, терморегулятором и мешалкой. В каждое из 9 горизонтально расположенных гнезд бани помещалась пробирка с образцом, что позволяло проводить одновременно 9 опытов.

Навеска помещалась в пробирку, к которой на шлифе присоединялась коленчатая трубка, оканчивающаяся капилляром. Пробирка помещалась в гнездо бани и нагревалась при постоянной температуре. Выделявшаяся при этом вода конденсировалась в колене трубочки, помещенном в расположенный вокруг бани металлический желобок с проточной холодной водой. Расширенная часть трубочки покрывалась влажной полоской фильтровальной бумаги, концы которой были также погружены в холодную воду. По истечении 3 часов пробирка вынималась из бани и отделялась от трубки. Каждая часть закрывалась притертым стеклянным колпачком и по охлаждении взвешивалась. После взвешивания вода из трубки удалялась потоком горячего воздуха, после чего обе части трубки вновь соединялись и помещались в прибор еще на 2 часа. Навеска доводилась до постоянного веса. Достижение постоянного веса происходило в течение разного времени: при температурах 40, 50, 60° в течение 8—10 часов, при температурах 70, 80° в течение 6—7 часов, при температурах 110, 120, 130 и 140° в течение 4—5 часов.

Результаты опытов представлены в таблице.

Таблица

	Количество выделившейся воды		Потеря веса нагреваемого фиброина	
	интегральное на 1 г фиброина	дифференциальное на 1 г фиброина	интегральное на 1 г	дифференциальное на 1 г
40	0,0056	0,0056	0,0079	0,0079
50	0,0266	0,0210	0,0305	0,0226
60	0,0406	0,0140	0,0449	0,0144
70	0,0505	0,0099	0,0549	0,0100
80	0,0577	0,0072	0,0629	0,0080
90	—	0,0055	—	0,0058
100	0,0657	0,0040	0,0711	0,0042
110	—	0,0030	—	0,0032
120	0,0723	0,0020	0,0780	0,0025
130	—	0,0015	—	0,0020
140	0,0749	0,0012	0,0811	0,0015

Небольшая разница в величинах потери веса и количества выделившейся воды объясняется по-видимому, тем, что вместе с сорбционной водой фиброин при нагревании теряет и сорбированные газы, основная часть которых отделяется уже при сравнительно невысоких температурах.

Полученные данные позволили построить интегральную и дифференциальную кривые дегидратации фиброина тутового шелкопряда. Из этих кривых видно, что максимум выделившейся сорбционной воды падает на интервал 40—60°C, а весь процесс дегидратации практически заканчивается при 130°C.

Сопоставление полученных данных с дифференциальной кривой нагревания фиброина тутового шелкопряда показало, что низкотемпературный эндотермический пик находится в том же температурном интервале, в котором происходит выделение воды. Сдвиг максимума выделения воды в сторону более низких температур на дифференциальной кривой дегидратации (40—60°C) по сравнению с данными термографии (100—105°C) объясняется различными условиями нагревания и, в первую очередь, различными скоростями нагревания. Если в опытах по дегидратации исследуемый объект находился при каждой данной температуре от 4 до 10 часов, то при снятии термограммы нагревание от комнатной температуры до 140°C проводилось всего в течение 25—30 минут.

Температуры, при которых заканчивается выделение сорбционной воды, найденные в опытах по дегидратации и термографически, практически совпадают (дегидратация 130°, термография 128°).

Таким образом, данные дегидратации фиброина тутового шелкопряда еще раз подтвердили, что низкотемпературный пик термограммы соответствует выделению сорбционной влаги.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРГИДРАТА N, N-ДИМЕТИЛ-N'- α -ПИРИДИЛ)-N'- (5 БРОМСЕЛЕНЕНИЛ-2) ЭТИЛЕНДИАМИНА В УКСУСНОКИСЛЫХ РАСТВОРАХ

Л. Е. Замарахина

Из кафедры аналитической химии (зав. — профессор Ф. М. Шемякин)

В связи с весьма специфичным спектром фармакологической активности селенофены оказались весьма активными препаратами при лечении токсикозов беременности и острого панкреатита аллергического происхождения.

Применение хлоргидрата N, N-диметил-N' (α -пиридил)-N'-(5 бромселенинил-2)-этилендиамин в терапевтической практике требует разработку надежных методов идентификации и количественного определения. Методы количественного определения, базирующиеся на измерении светопоглощения в ультрафиолетовой области спектра, имеют преимущество перед другими методами анализа (ввиду их большой чувствительности и быстроты). При спектрофотометрической количественном определении необходимо установить: 1) максимум светопоглощения чистого вещества, 2) границы концентраций, в которых исследуемое вещество в растворе подчиняется закону Ламберта—Бера.

При изучении характера поглощения селенофена-6-хлоргидрата N, N-диметил-N'-(α -пиридил)-N'-(5 бромселенинил-2)-этилендиамин в уксуснокислых растворах готовили уксусную кислоту с рН от 1,90 до 3,10. Спектры поглощения растворов снимали на спектрофотометре СФ-4А в кварцевых кюветках (1 см) в интервале длин волн от 230 нм до 320 нм. Стандартный раствор селенофена-6 готовили концентрацией 2 мг в 100 мл вышеуказанной уксусной кислоты.

Нами найдено, что уксуснокислые растворы с рН от 1,90 до 2,80 имеют идентичные спектры поглощения с максимум при длине волны 314 нм. В уксуснокислых растворах с рН 3,05 и 3,10 наблюдается два максимума: первые при длине волны 242 нм и 245 нм и вторые — при 306 нм и 310 нм. Минимумы светопоглощения для уксуснокислых растворов с рН 1,90—2,80 более интенсивные, чем для остальных, поэтому при разработке методов количественного определения мы выбрали раствор уксусной кислоты с рН 2,3. При максимуме светопоглощения (315 нм) устанавливали границы концентраций, в которых выполняется закон Ламберта—Бера. Соответствие закону Бера может быть показано графически в виде калибровочной кривой, которая выражает зависимость оптической плотности исследуемого раствора от концентрации, а также через удельный показатель поглощения (табл.). Удельный показатель поглощения вычислял по формуле:

$$E \frac{1\%}{1 \text{ см}} = \frac{1}{b \cdot c} \cdot D, \quad \text{где}$$

c — выражается в граммах на 100 мл раствора.

Т а б л и ц а.

Оптическая плотность и удельный показатель поглощения уксуснокислого раствора селенофена-6 (314 нм, толщина слоя 1 см)

мг в 100 мл	Оптическая плотность	$E \frac{1\%}{1 \text{ см}}$	мг в 100 мл	Оптическая плотность	$E \frac{1\%}{1 \text{ см}}$
0,1	0,025	250	0,9	0,23	255
0,25	0,065	260	1,0	0,26	260
0,33	0,085	257	1,2	0,31	258
0,5	0,125	250	1,4	0,36	257
0,6	0,15	250	1,6	0,40	250
0,7	0,175	250	2,0	0,42	210
			1,7	0,40	235

При концентрациях выше 1,6 мг в 100 мл раствора уксусной кислоты удельные показатели поглощения отличаются между собой, что свидетельствует о несоответствии светопоглощения этих растворов закону Ламберта—Бера. Это подтверждается и характером калибровочной кривой, т. е. в интервале концентраций от 0 мг до 1,6 мг селенофена-6 в 100 мл раствора зависимость прямолинейная, при концентрациях больше 1,6 мг прямолинейность нарушается. Данные статистической

обработки показали, что ошибка определений не превышает $\pm 3,0\%$. Параллельно проводили определения селенофена-6 на фотоколориметре ФЭК-56 (светофильтр № 1); это необходимо потому, что почти все контрольно-аналитические лаборатории оснащены фотоколориметрами.

При работе на ФЭК-56 пользовались ртутно-кварцевой лампой СВД-120 А и кюветами с толщиной слоя 10,125 мм. Стандартный раствор селенофена-6: концентрацией 2 мг в 100 мл раствора уксусной кислоты. При проверке выполнения закона Ламберта—Бера нашли, что прямолинейная зависимость сохраняется в интервале концентраций селенофена-6 от 0 мг до 1,6 мг на 100 мл раствора уксусной кислоты. Ошибка определения не превышает $\pm 4,4\%$.

Однако следует отметить, что чувствительность определения на СФ-4А выше чем на ФЭК-56 почти в 2,5 раза.

Выводы

1. Исследован характер светопоглощения селенофена-6 в уксуснокислых растворах (рН 1,9—3,1). Найдено, что максимумы светопоглощения лежат при 314 нм, 306 нм, 310 нм, 242 нм и 245 нм.

2. Построены калибровочные кривые для количественного определения селенофена-6 на СФ-4А и ФЭК-56.

3. Чувствительность определения на СФ-4А 1 мкг/мл селенофена-6, на ФЭК-56 2,5 мкг/мл селенофена-6.

КАЧЕСТВЕННОЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНСПИРАЗОЛА

А.А. Новикова, Ф. М. Шемякин

Из кафедры аналитической химии (зав. — профессор Ф. М. Шемякин)

1-фенил-3-парааминофенил-5-аминопиразол — соединение, синтезированное недавно, и для него не имеется надежных качественных реакций и методов количественного анализа. Между тем, полученное соединение представляет интерес, так как проявляет физиологическую активность.

1-фенил-3-парааминофенил-5-аминопиразол дигидрохлорид представляет собой слегка желтоватый, мелкокристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Формула: $C_{15}H_{14}N_4 \cdot 2HCl$. Молекулярный вес: 250, 309. Температура плавления: 219° (с разложением).

Были сняты спектры поглощения в ультрафиолетовой и инфракрасной областях спектра для препарата 99% чистоты. Максимум светопоглощения 286 мкм, второй максимум — 340 мкм. Спектр снят в области от 200 до 400 мкм.

Инфракрасный спектр снят в области от 600 см^{-1} до 4000 см^{-1} . Изучаемое соединение содержит 2 амминогруппы, 2 ядра бензола, 1 ядро пиразола.

1% раствор соединения в воде имеет кислую реакцию, $\text{pH}=3,5$. Порошок и раствор вещества люминесцируют синим цветом (кварцевая лампа).

Качественные реакции

1. Реакция на бумаге, содержащей лигнин (газетная, оберточная):

1% водный раствор соединения дает при нанесении 1 капли на бумагу стойкое, яркое, оранжево-красное пятно (сохраняется годами). Чувствительность реакции $1,9 \cdot 10^{-5}$ г/мл, предельное разбавление 1 : 50 000.

На фильтровальной бумаге пятно лимонно-желтого цвета, появляется только на следующий день. Аналогичная реакция получается на поверхности деревянных предметов. На чистой целлюлозе, вате и писчей бумаге окрашивания не получается.

2. Реакция с п-диметиламинобензальдегидом.

Фильтровальную бумагу пропитывают 1% раствором п-диметиламинобензальдегида в 95% этиловом спирте, подсушивают на воздухе. На бумагу наносят каплю 1% раствора анализируемого вещества. Образуется яркое оранжевое пятно. Чувствительность реакции $2,3 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Предельное разбавление 1 : 410 000.

3. Реакция с 5,5-диметилдигидрорезорцином (димедон):

Фильтровальную бумагу пропитывают 1% раствором 5,5-диметилдигидрорезорцина в 95% этиловом спирте, подсушивают на воздухе. На бумагу наносят каплю 1% раствора анализируемого вещества. Образуется ярко-желтое пятно. Чувствительность реакции $9,3 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Предельное разбавление 1 : 100 000.

4. Реакция с монохлорамином:

Фильтровальную бумагу пропитывают 20% водным раствором монохлорамина Б или Т, подсушивают на воздухе. На бумагу наносят каплю 1% раствора анализируемого вещества. Образуется черное или при меньших количествах темно-коричневое пятно. Чувствительность реакции $1,9 \cdot 10^{-5}$ г/мл. Предельное разбавление 1 : 50 000.

5. Реакция с дихлорамином:

Фильтровальную бумагу пропитывают 10% раствором дихлорамина Б или Т в 95% этиловом спирте, подсушивают на

воздухе. На бумагу наносят каплю 1% анализируемого вещества. Образуется коричневое пятно. Чувствительность реакции $9,3 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Предельное разбавление 1 : 100 000.

6. Реакция с раствором йода в йодиде калия:

Фильтровальную бумагу пропитывают 5% водным раствором йода в йодиде калия (1 ч. йода на ч. йодида калия). Подсушивают на воздухе. Бумага окрашена в коричневый цвет. При нанесении капли 1% раствора анализируемого вещества наблюдается образование фиолетового пятна с металлическим оттенком. Чувствительность реакции $3 \cdot 10^{-4}$. Предельное разбавление 1 : 3 000.

7. Реакция с раствором нитрита натрия:

Фильтровальную бумагу пропитывают 10% раствором нитрита натрия, подсушивают на воздухе и наносят каплю 1% раствора анализируемого вещества. Появляется красно-коричневое пятно, окруженное по периферии широким желтым кольцом (хроматографирование). Чувствительность реакции красно-коричневого окрашивания 10^{-2} г/мл. Предельное разбавление 1 : 100. Чувствительность реакции желтого окрашивания $5 \cdot 10^{-4}$ г/мл. Предельное разбавление 1 : 6 400. Реакция на амины.

8. Реакция с раствором бихромата калия.

Фильтровальную бумагу пропитывают 20% водным раствором бихромата калия, подсушивают на воздухе. Наносят 1 каплю 1% анализируемого раствора. Появляется черно-синее пятно, с металлическим блеском. Чувствительность $1,5 \cdot 10^{-4}$ г/мл. Предельное разбавление 1 : 6 400.

9. Реакция с гексанитрокупроатом натрия и свинца.

Фильтровальную бумагу пропитывают раствором гексанитрокупроатом натрия и свинца (приготовленным по обычной прописи), подсушивают на воздухе. Бумага приобретает сине-зеленый цвет. При нанесении 1 капли 1% анализируемого раствора, образуется красно-коричневое пятно осадка, окруженное кольцом светло-коричневого растворимого продукта, пропитывающего бумагу. Видимый осадок наблюдается еще при разбавлении 1 : 400. После этого остается только светло-коричневое пятно, более густое по периферии. Чувствительность реакции $1,5 \cdot 10^{-4}$ г/мл. Предельное разбавление 1 : 6 400.

10. Реакции с гексацианоферриатом калия.

В полумикропробирку помещают 1% анализируемый раствор (5 капель), затем приливают по каплям 0,1 н раствор гексацианоферриата калия. Образуется зеленовато-желтый кристаллический осадок, растворимый в избытке реактива.

Чувствительность реакции $5 \cdot 10^{-3}$ г/мл. Предельное разбавление 1 : 200.

Количественное определение 1-фенил-3-парааминофенил-5-аминопиразол дигидрохлорида.

Нами разработан полумикрометод обратного броматометрического титрования, с йодометрическим окончанием.

Анализируемый раствор должен быть примерно 0,05 н. Теоретическая навеска 0,1252 г на 10 мл раствора. Для титрования применяли микробюретку, с делениями по 0,02 мл, общий объем 5 мл. Бюретку предварительно калибровали. Раствор бромата калия 0,05 н отбирали пипеткой (микropипеткой, калиброванной на 2 мл), анализируемый раствор микропипеткой на 1 мл калиброванной).

На аналитических весах отвешивают около 0,13 г препарата (точная навеска до 4-го знака). Переносят количественно в мерную колбу на 10 мл, растворяют в воде, тщательно перемешивают и доводят водой до метки. Вновь перемешивают. Отбирают микропипеткой 1 мл анализируемого раствора, помещают в полумикроколбу для титрования, прибавляют 2 мл 0,05 н раствора бромата калия, добавляют 0,05 г бромида калия и 0,5 мл серной кислоты (1 : 4). После перемешивания, смеси дают постоять 10 мин., при этом наблюдается выделение осадка. Затем в колбу для титрования добавляют сначала 30 капель хлороформа, а затем 0,1 г твердого йодида калия. Выделившийся йод оттитровывают 0,05 н тиосульфатом натрия до обесцвечивания коричневой окраски йода в хлороформе. Титрование можно также проводить с индикатором крахмалом. Причем крахмал (10 капель) прибавлять нужно раньше йодида калия.

Расчет ведут по формуле:

$$\% \text{ ФАФАП} = \frac{(N\text{KBrO}_3 \cdot V\text{KBrO}_3 - N\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot V\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) \cdot \text{ЭФАФАП} \cdot V \text{ колбы} \cdot 100}{V \text{ ФАФАП} \cdot 1000 \cdot B \text{ ФАФАП}}$$

N — нормальность, V — объем, Э — эквивалент, B — навеска. ФАФАП — 1-фенил-3-п-аминофенил-5-аминопиразол-дигидрохлорид.

В имевшихся в нашем распоряжении образцах препарата содержание чистого вещества колебалось в пределах от 95% до 99%. Средняя квадратичная ошибка $\pm 0,014$ мл. Всего проведено около 100 анализов препарата анализируемого вещества (различных партий).

Выводы

1. Для 1-фенил-3-п-аминофенил-5-аминопиразол гидрохлорида определены спектры поглощения в ультрафиолетовой и инфракрасной областях спектра. Максимумы светопоглощения 286 мкм. Изучаемое соединение содержит две аминогруппы, два ядра бензола, ядро пиразола.

2. Вещество флуоресцирует синим цветом в порошке и водном растворе.

3. Предложены новые качественные реакции на 1-фенил-3-п-аминофенил-5-аминопиразол гидрохлорида: с бумагой, с п-диметиламинобензальдегидом, с димедоном, с монохлораминами и с дихлораминами. Определены чувствительность и предельное разбавление для каждой реакции.

4. Предложены также новые реакции: с йодом в йодиде калия, с нитритом натрия, с бихроматом калия, с гексанитрокупроатом натрия и свинца и с гексацианоферриатом калия. Определены чувствительность и предельное разбавление.

5. Реакции с органическими реактивами значительно более чувствительны, чем с неорганическими реактивами.

6. Разработан полумикрометод количественного объемного анализа, основанный на обратном броматометрическом титровании. Ошибка не превышает $\pm 0,014$ мл.

СТАБИЛЬНЫЕ ЭТАЛОННЫЕ РАСТВОРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МЫШЬЯК (3+) —

С. П. Быстров

Из кафедры аналитической химии (зав. — профессор Ф. М. Шемякин)

При работе с соединениями мышьяка чаще всего за исходное вещество (как эталон) принимается дважды возогнанная трехокись мышьяка, высушенная до постоянного веса в эксикаторе над серной кислотой. Высушивание трехокиси мышьяка обязательно так как она может содержать до 1% влаги.

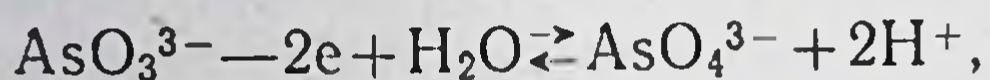
Однако использование трехокиси мышьяка как эталона для постоянного контроля растворов окислителей связано с некоторыми неудобствами. В основном они сводятся к длительности и небезопасности возгонки больших количеств трехокиси мышьяка. и, самое главное, значительного возрастания относительных ошибок взвешивания при навесках менее

0,1 г, необходимых для установления титра слабых растворов.

Применение в качестве эталонов растворов мышьяковистой кислоты или ее соли на практике более удобно, но для этого совершенно необходимо обеспечить им достаточную стабильность.

Известно, что при хранении растворов арсенитов последние постепенно окисляются до арсенатов.

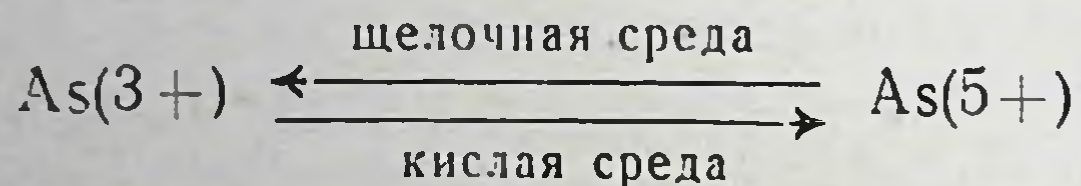
Реакция окисления арсенит-иона протекает по уравнению:



из которого видно, что в водных растворах она осуществляется с образованием ионов водорода. Это подтверждается легко протекающим окислением мышьяка (3+) в щелочных растворах.

Сопоставление характера редоксреакций осуществляемых при различных значениях pH позволяет наблюдать постепенное торможение реакций окисления мышьяка (3+) с уменьшением pH среды.

Влияние реакции среды на свойства атомов мышьяка можно упрощенно изобразить схемой:



Однако следует помнить, что в осуществлении указанных выше реакций важную роль играет не только реакция среды, но и характер применяемого окислителя.

Известно, что мышьяк (5+) в достаточно кислой среде восстанавливается йодид-ионом до трехвалентного состояния.

Условия осуществления этой реакции, широко используемой на практике, не определены с достаточной точностью.

Существенно отметить, что реакция восстановления мышьяка (5+) йодид-ионом при комнатной температуре требует достаточно высокой кислотности, а именно: около 6N по соляной или серной кислоте.

В связи с летучестью соляной кислоты ее использование для приготовления стабильных растворов мышьяка не желательно. Серная кислота, как практически не летучая при обычных температурах и содержащая меньшие количества мышьяка, в большей степени подходит для приготовления стабильных растворов мышьяка, предназначенных для длительного хранения. Исходя из приведенного выше, экспериментальному исследованию на стабильность подвергались сильноокислые растворы мышьяка (3+).

Создавая некоторый запас кислотности, предотвращающей реакции окисления мышьяка (3+) в растворе, для приготовления стабильных растворов мышьяка была принята кислотность равная 9 н, что соответствовало содержанию серной кислоты 25% по объему, в которой растворялась соответствующим образом очищенная трехокись мышьяка.

Для исследования были приготовлены два раствора 0,1 р* и 0,02 Р. Растворы хранились в склянках с притертыми стеклянными пробками дополнительно закрытыми плотными резиновыми колпачками и стеклянными пришлифованными колпаками (тройная защита от поглощения влаги и упаривания). Из полученных растворов периодически отбирали пробы в которых определяли содержание мышьяка (3+) броматометрическим методом. Находящиеся под наблюдением растворы использовались и для повседневной текущей работы. Результаты исследования приведены в таблице.

Сохраняемость кислых растворов мышьяка (3+)

Дата исследования	Срок хранения	Поправка к раствору мл 0,1н раствора на 1 г	Среднее % к исходной концентрации	σ %	Σ** %
-------------------	---------------	---	-----------------------------------	-----	-------

0,1 Р раствор

13.XII 1958	День приготовления	1,0296	100,00	0,05	0,19
19.XII 1958	6 суток	1,0297	100,01	0,06	0,23
31.III 1959	49 суток	1,0297	100,01	0,08	0,31
22.V 1959	5 месяцев	1,0294	99,98	0,10	0,38
8.III 1960	1 год 3 месяца	1,0297	100,01	0,17	0,65
23.III 1962	3,25 года	1,0294	99,98	0,07	0,27
18.IX 1964	5,75 года	1,0296	100,00	0,12	0,46
15.XII 1965	7 лет	1,0296	100,00	0,03	0,12

0,02 Р раствор

1.IV 1956	День приготовления	0,8075	100,00	0,10	0,38
20.I 1957	10 месяцев	0,8071	99,95	0,34	1,31
30.VIII 1958	2,4 года	0,8074	99,99	0,27	1,04
27.V 1959	3,2 года	0,8071	99,95	0,12	0,46
2.X 1959	3,5 года	0,8080	100,06	0,13	0,50
5.IV 1966	10 лет	0,8078	100,04	0,08	0,31

** Вычисления производились по формуле:

$$\Sigma = \frac{t \alpha \sigma}{\sqrt{n}}; \quad \sigma = \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{n-1}}$$

где: Σd^2 — сумма квадратов отклонений от среднего;
 $t \alpha$ — коэфф. нормированных отклонений = 8,61 при вероятности $\alpha=0,999$ и $n \div 5$ (число параллельных анализов).

* 0,1 Р раствор соответствует содержанию 0,1 г эквивалента мышьяка в одном килограмме раствора.

Выводы

1. Рекомендуются стабильные растворы — эталоны мышьяка (3+), предназначенные для контроля титрантов-окислителей при длительных исследованиях.

2. Рекомендуется пропись приготовления стабильных 0,1 Р и 0,02 Р растворов — эталонов мышьяка (3+) в 9 и серной кислоте.

3. 0,1 Р и 0,02 Р растворы мышьяка (3+) в 9 и серной кислоты при предотвращении поглощения ими влаги и упаривания способны сохраняться без изменений их титра в течение 7 и 10 лет соответственно.

Раздел IV

Фармакогнозия

ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ МЕТОД В ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ РАСТЕНИЙ НА СОДЕРЖАНИЕ КУМАРИНОВ

Е. Я. Ладыгина

Кумариновые соединения являются биологически активными веществами и в последние годы нашли большое и разнообразное применение в медицине, особенно в качестве антикоагулянтов, спазмолитических, фотосенсибилизирующих, противоопухолевых средств и др. В связи с этим в настоящее время проводятся большие работы по выявлению новых источников кумариновых соединений. Наиболее успешными оказались поиски кумаринсодержащих растений в таких семействах как зонтичные, бобовые, рутовые, среди которых обнаружены очень ценные лекарственные растения.

Работы по выявлению новых растений, содержащих кумариновые соединения, с каждым годом расширяются.

Основным методом в этой работе является широкое химическое исследование растений на содержание в них кумаринов. Однако это очень кропотливая и длительная работа. Для ускорения этой работы нам представляется целесообразным проведение с помощью более быстрого и простого метода предварительного отсева растений, в которых кумариновые соединения не содержатся. Такой отсев можно сделать с помощью метода люминесцентной микроскопии.

подавляющее большинство природных кумариновых соединений при возбуждении ультрафиолетовым светом проявляет характерную флуоресценцию (Goodwin R. H., Kavanagh F., 1950). Наши исследования показали, что растения, в которых содержатся кумариновые вещества, обладают очень яркой флуоресценцией, которая, как показали проведенные опыты, обусловлена наличием кумаринов. Для исследования были взяты растения, в которых различными авторами установлено наличие кумариновых соединений:

Agasyllis latifolia (M. B.) Boiss. — плоды и корни,

Ammi majus L. — плоды и корни,

Ammi visnaga L. — плоды,

Angelica anomala Ave—Lall. — плоды и корни,

Angelica amurensis Schischk. — плоды и корни,
Archangelica officinalis (Moench.) Hoffm, — корни,
Atropa belladonna L, — корни,
Cnidium monnieri (L.) Cuss. — плоды,
Daphne mezereum L. — кора,
Melilotus officinalis (L) Desr. — трава,
Pastinaca sativa L. — плоды и корни,
Peucedanum morissonii Bess. — корни,
Petroselinum sativum L. — корни,
Peucedanum oreoselinum (L.) Moench. — корни,
Peucedanum ruthenicum M. B. — корни,
Ruta graveolens L. — плоды, трава, корни,
Scopolia carniolica Jacq. — корневища.

Сухой растительный материал в виде порошка и грубого среза изучали с помощью люминесцентного микроскопа МЛ-2. Исследование вели в падающем свете (при освещении препарата через объектив). Люминесценция возбуждалась ближним ультрафиолетовым светом (максимум при λ 365 мкм) или сине-феолетовым светом (максимум при λ 400 мкм).

Все указанные растения при изучении в люминесцентном микроскопе показали очень яркую флуоресценцию. При возбуждении УФ — светом наблюдалась флуоресценция желтого, зеленовато-желтого, голубовато-зеленого, голубого или синего цвета; при возбуждении СФ — светом развивалась более яркая флуоресценция, главным образом, желтая или зеленовато-желтая. Сравнение исследуемых препаратов с контрольными, из которых кумарины предварительно удалялись путем вымывания хлороформом, показывает, что яркая флуоресценция исследуемых растений обусловлена наличием кумаринов.

В растениях распространены и другие соединения, обладающие флуоресценцией. Особенно часто встречаются флавоноиды. Однако в случае флавоноидов преобладает при возбуждении УФ — светом оранжево-желтое и коричневое свечение, которое при обработке растительного материала парами аммиака или раствором хлорида алюминия значительно усиливается и становится чаще всего зеленовато-желтым или золотисто-желтым. В случае кумаринов эти реактивы обычно не вызывают увеличения интенсивности флуоресценции. Обработка растительного материала 10%-ным раствором КОН в метаноле и последующее подогревание препарата усиливает свечение кумаринов, что связано с размыканием лактонного кольца кумаринов под воздействием щелочи. Усиливается при этом и флуоресценция флавоноидов, поэтому для отличия флавоноидов и кумаринов лучше пользоваться реакцией с аммиаком или хлоридом алюминия.

Предлагаемый метод определения наличия кумариновых соединений в растительном материале может быть использован как предварительный с целью отбора растений для детального химического исследования. Для проведения анализа с помощью люминесцентного микроскопа требуются ничтожно малые количества растительного материала (около 0,1 г). Анализ одного образца занимает не более 10 минут, а при массовых анализах (для чего он и предлагается) — значительно меньше.

Вывод

Предложен быстрый метод для предварительной оценки растений на наличие кумариновых соединений при массовых анализах. Метод основан на способности растительного материала, содержащего кумарины, проявлять яркую флуоресценцию, которую наблюдают с помощью люминесцентного микроскопа.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Е. Я. Ладыгина

Из кафедры фармакогнозии (зав — доцент Е. Я. Ладыгина)

Люминесцентная (флуоресцентная) микроскопия зародилась в начале XX столетия. Впервые люминесцентный микроскоп был применен М. Цветом в 1911 году. Широкое распространение люминесцентная микроскопия получила с 50-х годов, когда были созданы микроскопы с применением специального люминесцентного опак-иллюминатора, позволяющего освещать препарат сверху и этим значительно повысить яркость люминесценции. В настоящее время люминесцентная микроскопия нашла широкое применение в медицине и биологии, но для изучения лекарственных растений, она используется еще очень мало.

Мы задались целью изучить с помощью люминесцентного микроскопа флуоресценцию лекарственного растительного сырья, чтобы использовать полученные данные для идентификации сырья.

Исследование различных групп лекарственного растительного сырья показало, что большинство видов обладает довольно яркой и характерной флуоресценцией. Особенно яркое свечение свойственно таким видам сырья, в которых содержатся антраценпроизводные, флавоноиды, кумариновые соединения, а также многим алкалоидоносным видам. В то же время некоторые группы сырья — большинство эфиромасличных видов, сырье, содержащее дубильные вещества, как правило, имеют тусклое однотонное свечение.

Исследование вели с помощью люминесцентного микроскопа МЛ-2. Для возбуждения люминесценции препарата использовали ближний ультрафиолетовый свет (светофильтры УФС-3 и УФС-5; максимум пропускания при λ 365 мкм) и сине-фиолетовый свет (комбинированные светофильтры ФС-1 и СС-15; максимум пропускания при λ 400 мкм). Для поглощения красных и инфракрасных лучей применяли светофильтры (СЗС-7 и СЗС-14). Исследование вели в падающем свете, при освещении препарата через объектив.

Для исследования брали сухой растительный материал (сырье). Корни, корневища, коры, плоды изучали на поперечном разрезе, который производили без предварительного размачивания или увлажнения материала; цветки и листья изучали в виде порошка.

Вначале под микроскопом изучается сухой препарат, в дальнейшем могут быть использованы различные включающие жидкости и реактивы. Выбор включающей жидкости зависит от химического состава сырья и поставленной задачи.

Изучалась картина собственной (первичной) флуоресценции препарата.

Многие виды сырья в люминесцентном микроскопе показывают очень яркую полихромную картину. Более многокрасочная картина наблюдается при возбуждении люминесценции ультрафиолетовым светом. Картина, наблюдаемая при освещении препарата сине-фиолетовым светом, как правило, более однотонна. Это объясняется тем, что спектр люминесценции смещен по сравнению со спектром возбуждающего света в сторону больших длин волн; величина этого смещения, как было показано Стоксом, для большинства органических веществ равна примерно 120—150 мкм. Поэтому при возбуждении люминесценции ближним ультрафиолетовым светом препарат может люминесцировать в любой части видимого спектра — от фиолетового до красного, а при возбуждении сине-фиолетовым (λ 400 мкм) — только начиная с зеленого или желто-зеленого. Однако в сине-фиолетовом свете почти всегда наблюдается значительно большая интенсив-

ность флуоресценции. Нередко ткани, очень тусклые при освещении ультрафиолетовыми лучами, ярко светятся в синем-фиолетовом свете, что дополняет картину флуоресценции препарата. Таким образом, при изучении люминесцентной картины лекарственного растительного сырья для возбуждения люминесценции целесообразно использование как ультрафиолетового света, так и синем-фиолетового.

Сравнение флуоресценции срезов свежего растения и высушенного показывает, что сухой материал почти всегда обладает более яркой флуоресценцией, чем свежий. На поперечном разрезе сухих корней, корневищ, кор, плодов обычно хорошо видно общее строение и флуоресценция отдельных тканей, в результате чего складывается очень характерная картина, которая для каждого вида сырья является довольно специфичной.

Вот несколько примеров.

1. Корень солодки (*Glycyrrhiza glabra* L). Возбуждение люминесценции ультрафиолетовым светом.

Пробка тускло светится темнотурным светом и на фоне темного поля микроскопа мало заметна.

Наружная кора имеет очень пеструю картину: большинство клеток светится светлым серовато-коричневым; встречаются отдельные клетки с желтовато-белой флуоресценцией, другие — с яркой голубой. В лубе резко выделяются воронковидно-расширенные сердцевинные лучи, которые люминесцируют интенсивным коричнево-оранжевым светом. Видны группы лубяных волокон, обладающих голубовато-зеленой флуоресценцией. Участки деформированного луба светятся тусклым сероватым светом; ближе к камбию флуоресценция деформированного луба становится ярче, серовато-голубой. Очень яркую голубую люминесценцию имеет функционирующий луб и камбий. Голубая флуоресценция камбия видна только против участков проводящих тканей, а в сердцевинных лучах — сплошная коричнево-оранжевая флуоресценция, на линии камбия она не прерывается.

В древесине преобладает желтовато-зеленая флуоресценция сосудов; волокна либриформа имеют голубовато-зеленую флуоресценцию. Серцевинные лучи в древесине, как и в коре, светятся коричнево-оранжевым светом.

Столоны (подземные побеги) солодки имеют точно такую же картину флуоресценции. В сердцевине столонов преобладает коричнево-оранжевое свечение.

С помощью специальных реакций удалось выяснить, что коричнево-оранжевая флуоресценция корня солодки, преобладающая в паренхиме коры, в сердцевинных лучах и — в слу-

чае столонов в — сердцевине — обусловлена наличием флавоноидов.

2. Кора крушины (*Frangula alnus* Mill). Возбуждение флуоресценции ультрафиолетовым светом.

Пробка флуоресцирует интенсивным синим светом, на фоне которого видны отдельные темные тангентальные пластинки. На поверхности пробки — яркая желтовато-зеленая кайма. Люминесценция пробки у коры крушины довольно своеобразна, так как у других исследованных растений пробка почти всегда имела тусклое темнобурое свечение.

Все ткани первичной коры и луба обладают очень ярким оранжево-розовым свечением, на фоне которого резко выделяются зеленовато-голубые группы лубяных волокон.

После изучения картины собственной флуоресценции сухого препарата его можно при необходимости рассматривать в различных включающих жидкостях или специальных реактивах на отдельные группы биологически активных (действующих) или сопутствующих веществ. Включающие жидкости могут быть взяты с учетом растворимости в них отдельных флуоресцирующих компонентов изучаемого материала.

Все реактивы, применяемые в люминесцентной микроскопии, необходимо предварительно проверять на отсутствие флуоресценции, которая может быть обусловлена ничтожной примесью посторонних веществ. В качестве включающих жидкостей хорошие результаты дают вода, глицерин, вазелиновое масло, 10% раствор поливинилового спирта. Органы, содержащие хлорофилл, нельзя заключать в вазелиновое масло, так как в нем растворяется хлорофилл, в результате чего развивается яркая интенсивно красная флуоресценция препарата, которая забивает флуоресценцию других веществ. В сухом препарате хлоропласты не флуоресцируют.

Наряду с этим в отдельных случаях могут быть использованы специальные (флуоресцентные) реакции на определенные группы веществ, или реакции тушения флуоресценции. Это повышает достоверность метода флуоресцентной микроскопии при определении подлинности сырья.

Выводы

1. Метод флуоресцентной микроскопии можно использовать при идентификации лекарственного растительного сырья.

2. Наиболее яркая и характерная флуоресценция свойственна видам сырья, содержащим антраценпроизводные, флавоноиды, кумариновые соединения, а также некоторым алкалоидоносным видам.

3. Вначале следует исследовать собственную (первичную) флуоресценцию сухого материала, в дальнейшем могут быть использованы различные включающие жидкости и специальные реактивы.

ИЗУЧЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ФЛАВОНОИДЫ

Е. Я. Ладыгина

Из кафедры фармакогнозии (зав — доцент Е. Я. Ладыгина)

Флавоноиды довольно широко распространены в растительном мире. В лекарственных растениях флавоноиды часто играют роль основных действующих веществ, обуславливающих терапевтическую ценность растения.

Наличие флавоноидов в растительном материале можно доказать с помощью различных реакций на эту группу соединений. Для этого извлекают исследуемый материал спиртом, к извлечению добавляют несколько капель конц. соляной кислоты, нагревают 1—2 минуты и затем добавляют стружку металлического магния. При наличии флавоноидов происходит их восстановление до антоцианидинов, в результате чего появляется яркое окрашивание раствора — оранжевое, красное, фиолетовое (в зависимости от группы флавоноидов). Некоторые группы флавоноидов (халконы, ауруны) дают яркое окрашивание уже при добавлении одной соляной кислоты в результате образования оксониевых солей. Однако проведение антоцианидиновой пробы со спиртовыми извлечениями нередко бывает затруднено из-за наличия других пигментов, чаще всего хлорофилла.

Мы обратили внимание на тот известный факт, что почти все группы флавоноидов обладают свойством флуоресцировать при освещении ультрафиолетовым светом. Это свойство флавоноидов широко используется в аналитической практике. Для халконов характерна коричневая флуоресценция, для флавонолов — коричневая и желто-зеленая, для флавонов — коричневая и синяя, для аурунов — желтая. Коричневую флуоресценцию флавоноидов можно наблюдать и в растительных тканях.

Исследуя некоторые виды лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды, в люминесцентном микро-

скопе, мы убедились, что им всем свойственна флуоресценция, обусловленная наличием флавоноидов. Многие виды сырья при освещении ультрафиолетовым светом флуоресцировали коричневым светом, другие — оранжево-коричневым, желтым, желто-зеленым или желтовато-голубым (таблица 1).

Наряду с ультрафиолетовым светом для возбуждения флуоресценции мы пользовались и сине-фиолетовым светом. Флуоресценция сырья при этом была характерной и значительно ярче.

Очень эффективным оказалось применение простейших реакций на флавоноиды, которыми широко пользуются для проявления флавоноидов на хроматограммах.

Реакция с аммиаком. Обработка исследуемого материала парами аммиака во всех случаях вызывала значительное усиление флуоресценции, особенно в сине-фиолетовом свете; для некоторых видов сырья она становилась буквально ослепляющей (корни солодки, плоды боярышника кровавокрасного и др.). Изменился и спектр флуоресценции: свечение всех видов стало зеленовато-желтым или золотисто-желтым, что характерно и для чистых флавоноидов (см. табл. 1). При этом довольно ярко выделялись ткани, содержащие флавоноиды.

Реакция с хлоридом алюминия. Эта реакция также дала очень хорошие результаты. 5% раствор хлорида алюминия в этаноле наносили на поверхность среза или смачивали им измельченный растительный материал. Результаты реакции необходимо отмечать после полного испарения этанола. Комплексные соединения флавоноидов с хлоридом алюминия обладают очень яркой флуоресценцией, в результате чего свечение препарата значительно усиливается. Особенно яркое свечение наблюдается при возбуждении флуоресценции сине-фиолетовым светом; флуоресценция плодов и цветков софоры японской, корней солодки становится настолько яркой, что трудно смотреть в микроскоп. Изменяется при этом и спектральный состав флуоресценции — для большинства видов характерно желто-зеленое, зеленовато-желтое и голубовато-зеленое свечение.

Проведенные наблюдения показывают, что в диагностических исследованиях лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды, можно с успехом использовать собственную (первичную) флуоресценцию растительного материала, обусловленную наличием флавоноидов. Наряду с этим целесообразно применение флуоресцентных реакций на флавоноиды, которые значительно повышают достоверность определения. Эти реакции имеют существенное преимущество

Таблица I

Флуоресценция лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды

Название растения	Исследуемый орган	Флуоресценция в УФ свете			Флуоресценция в СФ свете		
		контрольн. препарат	реакция с NH_3	реакция с AlCl_3	контрольн. препарат	Реакция с NH_3	реакция с AlCl_3
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Fagopyrum sagittatum</i> Lilib	Цветки	Светло-коричн. и голубовато-коричневая	Очень яркая желтовато-зеленая	Яркая зелено-желтая	Желтовато-зеленая и коричн.	Очень яркая желтая	Очень яркая зеленовато-желтая
<i>Sorgho japonica</i> L.	Цветки	Желтовато-белесая	Очень яркая золотисто-желтая	Очень яркая сине-зеленая	Желто-зеленая	Очень яркая желтая	Очень яркая зеленовато-желтая
	Плоды	Оранжево и пурпурно-коричневая	Яркая желто-зелен.	Очень яркая желто-зеленая	Желтовато-зеленая	Очень яркая желто-зеленая	Очень яркая желто-зеленая
<i>Helichrysum aeneum</i> (L.) Moench.	Соцветия	Красновато-коричн. и сине-зеленая	Усиление свечения	Яркая зелено-желтая	Коричн. и золот. желтая	Усиление свечения	Очень яркая зелено-желтая
<i>Crataegus sanguinea</i> Pall.	Плоды	Светло-желтая	Яркая зелено-желтая	Яркая зелено-желт. и светлосиняя	Золот. желтая	Очень яркая золот.-желтая	Очень яркая золотисто-желтая

Продолжение

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Crataegus oxyacantha</i> L.	Плоды	Голубовато-желтая	Очень яркая светло-желтая	Яркая синне-зеленая	Светло-коричн.	Очень яркая золот.-желтая	Очень яркая золотисто-желтая
<i>Polygonum hydroper</i> L.	Листья	Серовато-желтая	Яркая желто-зеленая	Яркая-желто-зеленая	Золот-желтая	Очень яркая желто-зеленая	Очень яркая золотисто-желтая
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Корни	Коричнево-оранжевая	Очень яркая желтая	Очень яркая зелено-желтая	Оранже. желтая	Очень яркая золотист.-желтая	Очень яркая желтая
<i>Tapacetum vulgare</i> L.	Соцветия	Серовато-желтая	Яркая желто-зеленая	Золотисто-желтая	Желто-зеленая	Яркая желто-зеленая	Очень яркая золотисто-желтая
<i>Sorbus aucuparia</i> L.	Плоды	Голубовато-желтая	Усиление свечения	Яркая синне-зеленая	Зелено-желтая	Очень яркая зелено-желтая	Очень яркая зелено-желтая

Примечание. Так как в растительном материале флуоресценция различных тканей не одинакова, то в таблице указана флуоресценция, которая преобладает в препарате.

перед другими методами открытия флавоноидов в растительном материале, так как их результаты можно наблюдать сразу же после обработки препарата реактивом, изучая его вместе с контрольным препаратом с помощью люминесцентного микроскопа. При этом не требуется дополнительной работы по выделению и очистке флавоноидов. Изменение интенсивности и спектра флуоресценции можно отмечать как визуально, так и с помощью фотометрического устройства.

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ НАКОПЛЕНИЯ СЕКУРИНИНА В СЕКУРИНЕГЕ ПОЛУКУСТАРНИКОВОЙ

С. В. Гриценко, С. Д. Иванова

Из кафедры фармакогнозии (зав — доцент Е. Я. Ладыгина)

Секуринега полкустарниковая — *Securinega suffruticosa* (Pall.) Rehd — алкалоидное растение из семейства молочайных — Euphorbiaceae, произрастает на Дальнем Востоке.

Естественные запасы секуринеги полкустарниковой незначительны, поэтому ее культивируют в разных районах Советского Союза.

ВИЛАРом из секуринеги полкустарниковой выделен и изучен новый алкалоид секуринин, как заменитель импортного стрихнина.

Кроме секурина в растении содержится еще 3 алкалоида: суфрутикодин, суфрутиконин и алкалоид невыясненного состава, содержащийся в виде следов.

По литературным данным, содержание алкалоидов в надземной части растения колеблется от 0,18 до 0,8%.

Нами проводилась работа по изучению динамики накопления суммы алкалоидов и секурина в зависимости от географического района, фазы вегетации, пола и возраста растения, а также определение рациональных сроков сбора сырья и режима сушки.

Сырье заготавливалось в разных географических районах (Ботанический сад 1 ММИ, Краснодарский край, УССР).

Исследовались листья и стебли в отдельности, а также облиственные неодревесневшие молодые побеги длиной не более 25 см с бутонами, цветками и плодами — *Turgiones Securinegae*, которые и являются сырьем секуринеги полкустарниковой.

Сумму алкалоидов, выделенную путем экстракции дихлорэтаном, определяли весовым путем. Секуринин, основываясь на его оптической активности, — поляриметрическим.

При определении суммы алкалоидов и секуринина установлено, что секуринега полукустарниковая, выращенная в Московской области, содержит больший процент алкалоидов и секуринина по сравнению с секуринегой, выращенной в УССР и Краснодарском крае.

Географический район	Содержание секуринина в % по фазам вегетации		
	бутонизация	цветение	плодоношение
Ботанический сад 1 ММИ	0,28	0,24	0,195
УССР	0,22	0,17	0,13
Краснодарский край	0,21	0,18	0,14

Исходя из полученных данных, мы считаем целесообразным культивировать секуринегу полукустарниковую в Московской области.

Как видно из приведенной таблицы, наибольший процент секуринина в растении содержится в фазу бутонизации, однако товарная масса сырья больше в фазу цветения. Поэтому сбор сырья мы рекомендуем производить в фазы бутонизации и цветения, т. е. в июне-июле месяце.

При изучении зависимости содержания алкалоидов от строения цветков выявлено, что пол не оказывает влияния на накопление суммы алкалоидов и секуринина, по всей вероятности, это связано с тем, что тычиночные цветки не являются типично мужскими.

На материале УССР и Краснодарского края установлено, что возраст, как и пол не оказывает влияния на накопление суммы алкалоидов и секуринина, так как собираемые в качестве сырья побеги во всех случаях являются однолетними.

С целью выяснения оптимальных условий сушки, заготавливаемый в разных географических районах материал высушивался при 20—30°, 50—60° и 100°С.

Нами установлено, что оптимальной температурой сушки следует считать 50—60°С, которую мы и рекомендуем.

ВЛИЯНИЕ ФАЗ ВЕГЕТАЦИИ НА КАЧЕСТВЕННЫЙ АЛКАЛОИДНЫЙ СОСТАВ В КОРНЯХ СКОПОЛИИ ГИМАЛАЙСКОЙ

Е. С. Грицаева

Из кафедры заводской технологии лекарств и галеновых препаратов
(зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Учитывая противоречивость литературных данных о качественном алкалоидном составе в листьях и количественном соотношении кристаллических (гиосциамина) и жидких алкалоидов (кускгигрина) в корнях скополии гималайской в период вегетации, мы провели работу по выяснению взаимосвязи биохимических процессов образования алкалоидов в листьях и корнях.

Для исследования использовались корни и листья 2—3-летних растений, выращенных на питомнике ВИЛАР. Образцы корней и надземной массы собирались одновременно от 3—5 растений в вегетационный период с 22 мая по 1 октября 1964 года. Даты сбора представлены в таблице.

Таблица

Фазы вегетации растения в период заготовки образцов

Возраст растения лет	Корни	Наземная масса	Даты сбора образцов			
			фазы развития растения			
			почкование	стеблевание	цветение	увядание надземной массы
2	+	—	22/V			
3	+	—	"			
		стебли и листья				
2	+	+		29 мая		
3	+	+		29 мая		
		листья				
2	+	+			15 июля	
3	+	+				
2	+	—				1 октября
3	+	—				

Собранные корни промывались холодной водой, изрезывались на куски 2—3 см и первоначально сушились в проветриваемом помещении, без воздействия прямых солнечных лучей, а затем дополнительно высушивались в сушильном шкафу при 40—60°. Листья дополнительной сушке не подвергались.

Образцы измельчались по сити с диаметром отверстий 2 мм и хранились в темном месте в герметически закрытой стеклянной таре.

В подготовленных образцах путем распределительной хроматографии на бумаге качественно изучался алкалоидный состав.

По данным хроматограмм, все образцы корней 2- и 3-летнего возраста растения в период вегетации содержат 5 алкалоидных компонентов (1-геосциамин, скополамин, тропин и две компонента с малым R_f). Скопин в виде характерного пятна не проявлялся.

В сумме алкалоидов, полученной из листьев, такие оттенки сверху и снизу тропинового пятна бывают очень редко.

В период стеблевания на хроматограммах суммы алкалоидов из корней заметно уменьшение размера пятен всех компонентов, особенно скополамина.

В сумме алкалоидов, извлеченной из надземной массы растений, в этот же период (май месяц), пятна скополамина больше и интенсивнее окрашены, чем в листьях июльского сбора. По хроматографическим данным содержание алкалоидов в корнях 2-летних растений несколько меньше, чем в корнях 3-летних растений, но размеры и интенсивность пятен, соответствующих скополамину, в корнях 2-летних растений несколько больше, чем в корнях 3-летних растений.

К осени содержание всех компонентов суммы алкалоидов, выделяемой из корней, увеличивается, состав суммы остается тот же и заметного изменения в соотношении алкалоидных компонентов не наблюдается. Возможно, что на хроматограммах из корней такие изменения трудно заметить вследствие большой концентрации алкалоидных компонентов.

Содержание алкалоидов в листьях к осени уменьшается, а соотношение отдельных компонентов несколько изменяется.

Выводы

1. Качественный состав алкалоидов в корнях 2- и 3-летних растений на протяжении вегетационного периода (с момента почкования до полного покоя) не изменяется.

Количественные соотношения отдельных компонентов изменяются аналогично с изменением геосциамин (атропина).

2. К осени наблюдается увеличение суммы алкалоидов в корнях 2 и 3-летнего возраста.

3. Корни растений 3-летнего возраста содержат больше алкалоидов, чем корни 2-летних растений.

4. Сбор корней целесообразно производить осенью, так как в этот период сильно развита корневая система, содержащая наибольшее количество алкалоидов.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ВЛАДИМИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Н. И. Гринкевич, С. Г. Гриценко, Н. Я. Гутова,
А. И. Соколова, Л. Н. Сафронич, Е. Н. Домрачев,
Л. П. Казьмина, Т. Г. Ткаченко, Е. И. Хорьков

Из кафедры фармакогнозии (зав — доцент Е. Я. Ладыгина)

Владимирская область занимает площадь 28,9 тыс м² расположена в восточной части Центра, на юге Волжско-Окского междуречья.

Обследование проводилось в Александровском, Киржачском, Петушинском, Собинском, Владимирском, Комешковском, Судогодском, Вязниковском, Селевановском, Меленковском районах (лесхозах).

Наиболее лесистыми являются Киржачский, Судогодский, Александровский районы, большие лесные массивы встречаются в Селевановском, Комешковском и др. районах. Большую площадь в указанных районах занимают смешанные и хвойные леса. В смешанных лесах из лиственных пород наиболее часто встречаются осина, береза, реже дуб, липа и др. В подлеске повсеместно встречаются: крушина ольховидная, можжевельник, ольха клейкая, жимолость, рябина, вереск, реже калина, черная смородина, ива, багульник.

Из лекарственных травянистых и полукустарниковых растений встречаются: ландыш майский, лапчатка прямостоячая, плаун булавовидный, плаун годичный, плаун сплюснутый, зверобой продырявленный, зверобой четырехгранный, трилистник водяной, папортник мужской, ятрышники, валерьяна, торфяной мох, крапива двудомная, змеевик, толокнянка.

Обследование проводилось маршрутным методом.

Во время обследования составлялись также списки встречающихся лекарственных и ядовитых растений, применяю-

шихся в народной медицине, при этом отмечались места массового произрастания лекарственных растений, т. е. места, где может проводиться заготовка. Для наиболее важных лекарственных растений был проведен учет запасов сырья. Всего во Владимирской области нами выявлено более 100 видов лекарственных растений, причем для 10 фармакопейных видов возможно проводить заготовки лекарственного сырья.

Ландыш майский, сем. лилейных

Заготавливают листья, цветки и траву. Во Владимирской области встречается в значительном количестве. Заготовка может проводиться в Селивановском районе, в лесных массивах возле д. Ожигово, Полесово. Рождественно, по берегам озера Виша и Моцкое; в Вязниковском районе — северо-западнее д. Харино, южнее г. Владимира (3—4 км вдоль дороги); в Александровском р-не — севернее и северо-западнее Федоровского; в Собинском р-не — близ д. Удол и д. Омофорово, северо-восточнее Каведаево, северо-западнее Дубровки; в Камешковском р-не — между д. Пенкина—Потакино, Богданцево—Оргтруд, Чистуха—Пищица, Марьино-Клюшково; в Киржачском р-не — северо-восточнее и южнее д. Крутец, сев. Мележа; в Петушинском р-не — юго-западнее ст. Болдино; около с. Воульцево.

Черника, сем. брусничных

Кроме плодов в последнее время стали пользоваться листьями черники, которые обладают инсулиноподобным действием. Заготовка может производиться в следующих районах: Селивановский район — ст. Волосатая, Восход, Храповицкая, д. Ожигово, Нольцево; Меленковский район — д. Бутылицы, Двоезеры; Судогодский район — д. Гладышево, Колоденки, Кленки, Б. Козловка, Горбуниха, Чубарово, Озяблицы, Поросятьево; Петушинский район — во всех лесничествах; Владимирский район — Владимирское лесничество, д. Харино, Уварово, Баглачское лесничество: западнее д. Михрово, восточнее д. Рамень, южнее Вовилово; Киржачский район — Саннинское, Киржачское, Овчининское, Филипповское лесничества; Камешковский район — во всех лесничествах; Собинский район — Собинское и Островское лесничества (близ Савельевой сторожки), Александровский район — Махринское лесничество, Дубравка, Жары, Данилово — Ромашко, Карбановское лесничество (северо-восточнее и сев. Алабухино и Белодерево), Тирибровское лесничество (юго-западнее Татариново).

Крушина ольховидная, сем. крушиновых

Кора крушины ольховидной содержит антрагликозиды. Заготовку коры крушины можно производить в Петушинском районе — во всех лесничествах; в Меленковском районе — д. Каменки, Двоезеры; в Селивановском районе — д. Осинки; в Киржачском районе — Овчининское лесничество западно-южнее Овчинено, западнее Борского, восточнее Комилева и Мяжково лесничества, восточнее-южнее д. Ефаново, севернее-западнее д. Никифорово, Хмелевское — южнее Халино, юго-западнее Каленово, юго-восточнее Кикино; в Собинском районе Ундольское лесничество д. Омофорово; в Судогодском районе — Судогодское лесничество — Судогда—Лаврово—Лабаново, в Вязниковском районе — Никологоры.

Можжевельник обыкновенный, сем. Кипарисовых

Плоды можжевельника содержат эфирное масло, смолу, сахара, органические кислоты, пектиновые вещества.

Заготовка возможна в Меленковском районе — д. Двоезеры; Камешковского района — Пенкинское, Второвское, Новкинское лесничества; в Киржачском районе — Овчинниковское, Киржачское, Хмелевское и Кипревское лесничества, в Петушинском районе — Костинское, Петушинское и Покровское лесничества.

Папоротник мужской, сем. Многоножковых

Корневище содержат производные флороглюцина: филиксовую кислоту, флаваспидовую кислоту, аспидол и др. Встречаются в значительном количестве в следующих районах: Муровский район — берега озера Моцлое; Петушинский район — Болдинское и Военушанское лесничества; Александровский район — Струнинское, Махринское, Тирибровское и Годуновское лесничества; Собинский район — Ундольское лесничество (к северу от д. Омофорово). В Камешковском, Киржачском, Судогодском и Вязниковском районах — в небольших количествах.

Шиповник коричный, сем. Розоцветных

Содержат плоды шиповника — аскорбиновую кислоту, витамин В₂ и К, флавоновые гликозиды (кемпферол и кверцетин), каротин, органические кислоты, сахар и др. Заготовка возможна в Селивановском районе — д. Польцово, Полесково (вдоль Оки), берега озер Виша и Моцкое; в Петушинском районе — по пойме реки Клязьма, немного, в Петушинском и Зареченском лесничествах; в Камешковском районе — Пеньковское лесничество.

Змеевик, сем. Гречишных

Заготавливают корневища змеевика, которые содержат дубильные вещества. В значительном количестве встречается в Владимирском районе — Бараковское лесничество, в Александровском районе — Годуровское и Струнинское лесничества; в Киржачском районе — Кипревское лесничество.

Толокнянка, сем. Вересковых

Заготавливают листья, которые содержат арбутин, метиларбутин и дубильные вещества. Встречается в небольших количествах; во Владимирском районе — Бараковское и Владимирское лесничества; в Вязниковском районе — 20 км от Мстер.

Зверобой продырявленный, зверобой четырехгранный, сем. Зверобойных

Трава зверобоя содержит дубильные вещества, эфирное масло и др. В значительном количестве произрастает в Киржачском районе — Овчининское, Киржачское и Хмелевское лесничества, во Владимирском районе — Судальское лесничество; в Судогодском районе — Андреевское лесничество; в Александровском районе — Ступинское, Балакиревское и Кабановское лесничества; в Петушинском районе — Костинское и Воснушанское лесничества; в Собинском районе — Ундольское лесничество к северу от д. Оморово.

Сушеница топяная, сем. Сложноцветных

Однолетнее травянистое растение. Встречается как сорное растение на пашнях, по сырым лесным болотам, по берегам рек и ручьев. Трава сушеницы содержит каротин.

Выводы

В результате обследовательской работы во Владимирской области выявлено десять фармакопейных видов лекарственных растений, по которым можно организовать промышленную заготовку лекарственного сырья.

ПОСЛЕДСТВИЕ ГАММА-ЛУЧЕЙ И ХИМИЧЕСКИХ МУТАГЕНОВ НА НАКОПЛЕНИЕ АЛКАЛОИДОВ В СЕМЕНАХ ДУРМАНА ИНДЕЙСКОГО ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Э. А. Бурдыкина—Шехтер

Из кафедры фармакогнозии (зав — доцент Е. Я. Ладыгина)

Для изучения влияния γ -лучей и химических мутагенов сухие семена дурмана индейского (условная семеноводческая элита, урожай 1961 г. Крым ЗОС ВИЛАР) были подвергнуты облучению γ -лучами на кобальтовой установке Института биологической физики АН СССР в следующих дозах: 7000, 15 000, 20 000 р. Дозы 15 000, 20 000 р. оказались летальными.

Другие группы семян были обработаны растворами химических мутагенных веществ этиленimina, диметилсульфата в концентрации 0,02% и 0,04%, диэтилсульфата в концентрации 0,1% и 0,2%. Было взято 2700 опытных и 600 контрольных семян. Семена дурмана индейского, как облученные-лучами, так и обработанные химическими мутагенными веществами, полученные от растений второго поколения, посеяны, как и контрольные, выращивались в теплице. Полученная рассада высаживалась в грунт. Регулярно проводились фенологические наблюдения.

В третьем поколении (M_3) имелись единичные экземпляры с аномалией развития листовой пластинки, в частности, отсутствие верхушки листа, небольшие выемки, обнаженные боковые жилки. У потомков растений, облученных γ -лучами и у потомков, обработанных 0,1% раствором диэтилсульфата и у контрольных растений аномалии развития листовой пластинки не наблюдались.

Среди потомков растений (M_3), обработанных 0,02% раствором этиленimina и 0,02% раствором диметилсульфата, были единичные растения, где у основания главного стебля, развивались дополнительные побеги.

В M_3 , растений дурмана индейского изучались ростовые процессы (табл. 1).

В период массового цветения и начала образования плодов наблюдались растения с ярко выраженной пестролистностью у потомков растений, обработанных 0,02% и 0,04% раствором диметилсульфата, 0,01% раствором диэтилсульфата и 0,02% раствором этиленimina. Пестролистность наблюдалась у растений, облученных γ -лучами и обработанных 0,2% раствором диэтилсульфата. Особенностью пестролист-

Изменение высоты растений дурмана индейского в ходе их роста (Мз) 1964 г.

Название мутагена	Концентрация (%) или доза (р)	26 июня				17 июля				3 августа				25 августа				30 сентября			
		количество растений	средняя высота (см)	минимальная высота (см)	максимальная высота (см)	количество растений	средняя высота (см)	минимальная высота (см)	максимальная высота (см)	количество растений	средняя высота (см)	минимальная высота (см)	максимальная высота (см)	количество растений	средняя высота (см)	минимальная высота (см)	максимальная высота (см)	количество растений	средняя высота (см)	минимальная высота (см)	максимальная высота (см)
Контроль	—	69	10	4	15	69	26	11	40	69	57	32	75	69	86	50	117	68	96	52	130
Этиленимин	0,02	26	4	2	6	25	18	10	29	25	45	25	66	25	76	35	105	25	87	50	115
То же	0,04	18	12	2	17	18	23	12	34	18	47	24	60	15	67	50	85	15	76	67	103
Диметилсульфат	0,02	71	10	3	25	67	25	10	42	67	54	29	80	64	79	50	100	63	88	62	118
То же	0,04	76	11	3	23	74	25	11	40	74	54	13	75	69	79	25	100	67	87	35	118
Диэтилсульфат	0,1	68	10	2	23	67	24	10	44	67	54	22	80	60	82	35	115	59	91	50	126
То же	0,2	52	9	2	21	50	25	11	40	50	56	29	80	47	86	50	102	47	95	55	125
У-лучи	7000	36	12	3	29	36	31	17	44	36	52	26	80	36	72	50	105	34	77	46	96

ных растений являлось уменьшение бутона в длину (средняя величина 3 см) по сравнению с контрольными (средняя величина 5,5 см). В период раскрытия бутона венчик оказывался сложенным пополам.

После обработки 0,2% раствором диэтилсульфата во втором поколении была получена измененная форма чашечки цветка дурмана индейского; при образовании плода чашечка опадала. Этот признак наследовался в третьем поколении. У растений этой линии были плоды, у которых часть поверхности была лишена шипов, у других — шипы частично опадали, что не наблюдалось у контрольных плодов.

Для предварительной оценки наличия алкалоидов (скополамин, гиосциамин) в семенах дурмана индейского, мы использовали метод радиальной хроматографии, предложенный Ромейке 1956 г. для разделения суммы тропановых алкалоидов из листьев растений рода *Datura* который был уточнен нами в части применения растворителей для нанесения на бумагу исследуемых веществ из растворов чистых алкалоидов и из семян дурмана индейского. Одновременно уточнялась концентрация чистых алкалоидов и количество алкалоидов дурмана индейского необходимых для определения соотношения скополамина и гиосциамин с одновременным нанесением в качестве «свидетелей» чистых алкалоидов скополамина и гиосциамин в различных концентрациях.

Идентификация алкалоидов проводилась по величине R_f , подлинность алкалоидов проверялась и химическими методами, соотношение алкалоидов определялось планметрически.

Семена растений третьего поколения, собирали одновременно, одинаковые по окраске, весу и величине от каждой семьи и анализировали методом радиальной хроматографии.

В семьях, где анализ показал наибольший индекс отношения площади скополамина к площади гиосциамин и наибольшую интенсивность окраски хроматографических зон, содержание алкалоидов определялось методом В. М. Башиловой и Н. А. Фигуровского.

Приводим наиболее характерные результаты определения (отбор велся на высокоалкалоидные семьи растений) (табл. 2).

Таблица 2

Последствие гамма-облучения и химических мутагенов на содержание алкалоидов в семенах дурмана индейского (M₃) 1964 г.

(результаты планиметрического измерения хроматографических зон)

Номер семьи	Название мутагена	Концентрация (%) или доза (р)	Площадь полосы (см ²)		Процентное отношение площадей скополамина гиосциаминна
			скополамина	гиосциаминна	
5 р	Гамма-лучи	7000	10,0	5,1	1,96
11 т	Этиленимин	0,02	12,0	9,5	1,26
3 т	То же	0,04	9,0	9,5	0,94
10 м	Диметилсульфат	0,02	9,0	7,3	1,23
106 м	То же	0,02	11,3	9,3	1,22
4 м	То же	0,04	10,4	7,1	1,46
5 эт	Диэтилсульфат	0,1	15,0	7,0	2,14
1 эт	То же	0,1	9,3	7,6	1,23
2 эт	То же	0,2	8,4	7,1	1,12
7 эт	То же	0,2	11,8	6,3	1,87
2 к	Контроль	—	9,3	7,8	1,19

После предпосевного облучения семян гамма-лучами (доза 7000 р.) и обработки растворами этиленимина в концентрации 0,02% и 0,04% диэтилсульфата в концентрации 0,2% у отдельных линий потомков растений третьего поколения (M₃) наблюдалось увеличение содержания скополамина в среднем в 1,8 раза) и гиосциаминна (в 1,5 раза) по сравнению с контрольными семенами.

Выводы

В результате трехлетнего изучения действия гамма-лучей и химических мутагенов на накопление скополамина и гиосциаминна в семенах дурмана индейского трех поколений (M₁M₂M₃) впервые показано:

1. Для изменения алкалоидообразования в растениях дурмана индейского возможно применение предпосевного облучения семян гамма-лучами в дозе не более 7000 р.

2. После предпосевного облучения семян гамма-лучами (доза 7000 р.) и обработки растворами этиленimina в концентрации 0,02% и 0,04%, и диэтилсульфата в концентрации 0,2% у отдельных линий потомков растений третьего поколения (M₃) наблюдалось увеличение содержания скополамина (в среднем 1,8 раза) и гиосциамина (в среднем в 1,5 раза), по сравнению с контрольными.

3. После воздействия гамма-лучами и химическими мутагенами выявлены морфологические изменения растений дурмана индейского (аномалии развития листовой пластинки, пестролистность, изменения ветвления и т. п.).

После обработки 0,2% раствором диэтилсульфата во втором поколении получена измененная форма чашечки цветка дурмана индейского, при образовании плода чашечка опала. Этот признак наследовался в третьем поколении.

РОД КСАНТОГАЛУМ — НОВЫЙ ИСТОЧНИК ПРИРОДНЫХ АЦИЛКУМАРИНОВ

А. И. Соколова

Из кафедры фармакогнозии (зав — доцент Е. Я. Ладыгина)

Благодаря своему разнообразному физиологическому действию производные кумарина все больше привлекают к себе внимание исследователей. Большой интерес представляет их спазмолитическое и особенно коронарорасширяющее действие.

Исследованиями советских ученых выявлены спазмолитические свойства у таких производных кумарина, как атамантин, ангесин, либанотин, пеуценидин, которые являются сложными эфирами оксикумаринов с уксусной, ангеликовой, тиглиновой, валерьяновой, изовалерьяновой и другими кислотами.

Известно, что семейство зонтичных является наиболее богатым по содержанию различных производных кумарина. Поэтому дальнейшее изучение растений семейства зонтичных как источников сырья новых лекарственных средств имеет несомненный научный и практический интерес.

В поисках природных веществ, обладающих спазмолитической активностью, наше внимание привлекли растения рода ксантогалум (сем. зонтичных). В лаборатории ВИЛАРа из корней ксантогалума пурпурового был выделен новый пиранокумарин — ксантогалин, оказавшийся сложным эфиром оксикумарина ксантогалолола $C_{14}H_{14}O_4$ и транс-1,2-диметилакриловой (ангеликовой) кислоты (Г. К. Никонов, 1965). Фармакологические испытания показали, что ксантогалин даже в разведении 1 : 800 тыс. обладает выраженным спазмолитическим действием миотропного и нейротропного характера. В корнях ксантогалума пурпурового содержится около 3% ксантогалина. Высокое содержание этого вещества и его спазмолитические свойства ставят ксантогалум пурпуровый как основной источник сырья для получения ксантогалина, в число перспективных растений.

Целью нашей работы было изучение ксантогалума пурпурового с точки зрения динамики накопления ксантогалина, разработки регламента его получения и выяснение оптимальных условий сушки сырья, а также изучение близких видов ксантогалума пурпурового, как дополнительных источников ксантогалина или новых ацилкумаринов со спазмолитической активностью. Предварительный качественный анализ корней ксантогалума пурпурового, собранных из разных районов, показал, что их химический состав изменяется в зависимости от места произрастания растения. Так из корней ксантогалума пурпурового, собранного в районе Бешуми Аджарской АССР, удалось выделить новый пиранокумарин, названный нами ксантолином, который оказался диэфиром 6',6'-диметил-5',4'-диокси-4',5'-дигидропирано-2',3' : 6,7-кумарина и транс-1,2-диметилакриловой (ангеликовой) кислоты. Исследование спазмолитических свойств ксантолина показало, что он обладает таковыми в значительно меньшей степени, чем ксантогалин.

Корни того же вида, заготовленные в районе Лебарде Аджарской АССР, содержат в значительных количествах другой кумарин — птериксин, являющийся диэфиром 2',2'-диметил-3',4'-диокси-5',6' : 8,7-пиранокумарина с уксусной и ангеликовой кислотами. Птериксин в отличие от ксантолина оказался весьма эффективным спазмолитиком.

Перспективным для химического и фармакологического изучения является также близкий вид — ксантогалум Татьяны, из которого был выделен неидентифицированный лактон, по УФ- и ИК-спектрам и другим характеристикам отнесенный к группе ацилкумаринов. По предварительным испытаниям сумма кумаринов, выделенная из корней ксантогалума Татья-

ны, также обладает выраженным спазмолитическим действием.

На основании изложенного, можно сделать вывод, что исследованные растения рода ксантогалум содержат ряд ацил-кумаринов, обладающих выраженной спазмолитической активностью, и могут быть источниками ценных лекарственных средств.

ОБ АЛКАЛОИДНОМ СОСТАВЕ СКОПОЛИИ ГИМАЛАЙСКОЙ

Е. С. Грицаева

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм
и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

В данной работе описан результат изучения алкалоидного состава корней и корневищ скополии гималайской разного возраста и произрастающей в различных районах СССР.

Для работы использовались корни 1- и 4-летних растений, выращенных в ботаническом питомнике ВИЛАР (Московской области), и 6—7-летнего возраста, полученные из Сибирской зональной опытной станции ВИЛАР (с. Карпысак, Новосибирской области).

Корни однолетних растений были заготовлены в октябре 1962 г. научным сотрудником Э. Э. Кушке и предоставлены нам в высушенном виде. Корни 4-летних растений были заготовлены нами в октябре 1963 г. Собранные корни, первоначально, промывались холодной водой и в изрезанном (на куски 2—3 см) виде высушивались при 40—60°.

Образцы корней 6—7-летних растений, заготовленных в октябре 1962 г., были предоставлены нам директором Сибирской ЗОС лекарственных растений А. А. Ивашенко.

Все виды образцов были измельчены по сити с диаметром отверстий 2 мм и хранились в склянке с резиновой пробкой в сухом и темном месте при комнатной температуре. В измельченном сырье определялась влажность по ГФ IX. В подготовленных образцах методом восходящей распределительной хроматографии на бумаге изучался качественный состав алкалоидов.

Сумма алкалоидов извлекалась эфиром.

Экстракция алкалоидов из растительного сырья производилась по прописи, предложенной Фромме для количественного определения суммы алкалоидов красавки.

1,0 г (в пересчете на абсолютно сухое сырье) растительного материала настаивался в делительной воронке с 15 мл эфира в течение 10 мин., после чего к смеси добавлялся 1 мл 25% раствора аммиака, и растительный материал экстрагировался дополнительно в течение 30 мин, при периодическом взбалтывании (1 мин. через 5 мин.). Эфирный экстракт процеживался через небольшой ватный тампон в пробирку, которая быстро закрывалась пробкой.

0,1—0,8 мл эфирного извлечения наносились с помощью микропипетки на хроматографическую бумагу Ленинградской бумажной фабрики № 2 плотная, сорт I, вып. 1963 г.). Заранее, опытным путем, устанавливалось количество эфирного экстракта, при наличии 6 алкалоидных компонентов и полном разделении их.

Об относительном содержании отдельных алкалоидов мы судили, исходя из размера и насыщенности окраски пятен при использовали одинаковых объемов эфирного экстракта. По каждому образцу опыты проводились в 4-кратной повторности.

Полученные хроматограммы показывают, что сумма алкалоидов, выделенная из корней скополии гималайской, состоит из 6 компонентов: 5 из них образуют на хроматограмме пятна оранжевого цвета, одно пятно (третье от фронтальной линии) имеет сине-фиолетовую окраску.

В результате хроматографического исследования суммы алкалоидов, выделенной из корней скополии гималайской, было установлено наличие (перечисление в порядке от фронтальной линии) 1-гиоциамин (атропина), скополамина, тропиа (сине-фиолетовое пятно), продукта гидролитического распада скополамина (предположительно скопина).

Идентичность алкалоидов, располагающихся в нижней части хроматограмм из-за отсутствия свидетелей, пока не установлена.

Хроматограммы суммы алкалоидов, полученной из корней скополии гималайской, совершенно аналогичны хроматограммам суммы алкалоидов из листьев того же растения (рис.). Однако по сравнительному соотношению алкалоидных компонентов алкалоидный состав корней и листьев не равноценен.

Сумма алкалоидов из корней представлена в основном низкомолекулярными основаниями с малым R_f (второе пят-

но от стартовой линии), которые, по нашим опытам, присутствуют в листьях в ничтожных количествах.

По нашим данным, содержание 1-гиосциамина в сумме алкалоидов из листьев июльского и корней октябрьского сборов одних и тех же растений 4-летнего возраста почти одинаково, скополамин содержится в корнях в несколько меньших количествах. Тропин, скопин и основание, находящееся на стартовой линии как в корнях, так и в листьях присутствуют в незначительных количествах.

Исходя из размеров и насыщенности окраски пятен на хроматограммах, можно сделать вывод, что общее содержание суммы алкалоидов в корнях больше, чем в листьях, за счет значительного присутствия низкомолекулярных оснований.

Таким образом, при изготовлении одноименных галеновых препаратов корни скополии гималайской и листья не могут считаться взаимозаменяемыми.

Исследования показали, что корни скополии гималайской от растений разного возраста, а также корни растений, выращенных в различных географических районах СССР, имеют одинаковый качественный алкалоидный состав.

Выводы

1. Сумма алкалоидов, полученная из корней скополии гималайской, состоит из 6 компонентов: 1-гиосциамина, скополамина, тропина, скопина (предположительно) и двух неидентифицированных оснований с малым R_f .

2. Возраст растения и географическая среда не влияют на качественную сторону алкалоидного состава корней.

3. Состав суммы алкалоидов корней и листьев с качественной стороны одинаков, но по относительному содержанию отдельных алкалоидов не равноценен. В сумме алкалоидов, содержащихся в корнях, основную массу составляют низкомолекулярные основания; в сумме алкалоидов из листьев 1-гиосциамин и скополамин, и поэтому, корни и листья не могут считаться взаимозаменяемыми.

4. Для сравнительной характеристики сырья из скополии гималайской целесообразно использовать, кроме методов обычных определений, также и хроматографирование суммы алкалоидов.

К ВОПРОСУ О ГЛИКОЗИДАХ ВАЛЕРЬЯНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Н. И. Никульшина, В. М. Иванова

Из кафедры аптечной технологии лекарств (зав.—доцент
Т. С. Кондратьева)

Наиболее загадочным среди растений с невыясненной до настоящего момента природой веществ, обуславливающих их применение в медицине, остается, пожалуй, лекарственная валерьяна.

Валерьяна лекарственная сборный вид, объединяющий, по данным Ф. А. Сацыперова, 42 вида.

Первые попытки изучить ее химический состав относятся к началу прошлого столетия. Большинство авторов склоняется к тому, что действие валерьяны на центральную нервную систему связано с эфирным маслом, содержание которого в подземных органах колеблется от 0,5 до 2%. По всей видимости, это и определило особый интерес к изучению эфирного масла валерьяны. В результате из фракции эфирного масла удалось выделить и изучить более 20 компонентов, в том числе валерьяновую и изо-валерьяновую кислоты, эфиры борнеола с различными кислотами, ряд терпенов, терпенеолы, сесивитерпены. Эфирное масло официально признано основной составной частью этого растения, поэтому действующая фармакопея требует определять доброкачественность настойки валерьяны по содержанию в ней валерьяновой кислоты — одного из компонентов эфирного масла. Отсутствие убедительных данных, позволяющих назвать эфирное масло основным действующим веществом валерьяны, побудило к дальнейшим исследованиям.

В подземных органах растения были обнаружены азотистые основания, которые, как выяснилось в результате фармакологических исследований, не обладают каким-либо характерным действием на центральную нервную систему.

В последние годы внимание исследователей, занимающихся изучением валерьяны, привлек новый класс соединений — гликозиды, впервые обнаруженные в 30-е годы нашего столетия. Возникло стремление выделить и изучить гликозидную фракцию валерьяны. Предположение, что с изучением гликозидов решится, возможно, вопрос о природе биологически активных веществ валерьяны, подкреплялось тем, что в других растениях этого семейства обнаружены значительные количества гликозидов (сапонинов), которым приписывается определенное действие на центральную нервную систему. Это и

побудило нас заняться выделением и изучением гликозидной фракции валерьяны лекарственной.

Суммарный экстракт мы получали исчерпывающим экстрагированием корневищ и корней валерьяны лекарственной метанолом в аппарате Сокслета. Метанольный экстракт хроматографировали в тонком слое силикагеля в различных системах. Хроматограммы проявляли насыщенным хлороформным раствором треххлористой сурьмы с последующим нагреванием при $t^{\circ} = 100^{\circ} - 105^{\circ}$ в течение 5 минут. Пятна окрашивались в розово-фиолетовый цвет, характерный для терпенов и тритерпеновых гликозидов. Четкое деление компонентов метанольного экстракта наблюдалось в системах: хлороформ — метанол 3:1 (для малополярных веществ), хлороформ — метанол — вода 10:5:5 (для полярных).

На основании хроматографического анализа в составе валерьянового корня удалось установить присутствие не менее 9 компонентов. Малополярные вещества располагаются в верхней части хроматограммы (восходящая хроматограмма). Эти вещества следует, по всей видимости, отнести к классу терпенов. Помимо терпенов обнаружены малополярные примеси (смолы, спирты) и полярные (сахара).

С целью обогащения метанольного экстракта гликозидной фракцией его обрабатывали трехкратным объемом эфира. При этом полярные компоненты осаждались.

Сумму терпенов и гликозидов, благодаря различной степени их полярности, удалось разделить на две фракции. Фракцию малополярных веществ выделяли из водного раствора экстракта извлечением петролейным эфиром. Путем хроматографирования в тонком слое силикагеля удалось установить 4 вещества, которые окрашиваются хлороформным раствором треххлористой сурьмы в розовый цвет, переходящий через 1—2 минуты в розово-фиолетовый. Полученную фракцию очищали адсорбцией на активированном угле. Уголь предварительно прокаливали в течение полутора часов при $T^{\circ} = 105^{\circ}$. Для установления природы выделенных веществ проводили кислотный гидролиз в различных средах: смесью Килиани (хлористоводородная кислота — уксусная кислота — вода 10:35:55), 50% раствором хлористоводородной кислоты в метаноле, 3% раствором хлористоводородной кислоты, натуральным желудочным соком. Продукты гидролиза хроматографировали. Во всех случаях, судя по характеру хроматограмм, вещества не изменялись. Последнее позволяет заключить, что фракция малополярных веществ не включает гликозиды. По хроматографическому поведению три вещества из числа малополярных компонентов можно идентифицировать как тер-

пены. Четвертое вещество является генином полярных гликозидов, который также присутствует в сырье в свободном виде.

Фракцию полярных веществ выделяли из водного раствора последующей экстракцией *n*-бутанолом. В ее состав входит не менее 4 веществ, которые при гидролизе дают один генин. Хроматографический анализ гидролизата на бумаге № 4 сорта «медленная» ленинградской фабрики им. Володарского в системе: *n*-бутанол-уксусная кислота — вода 4 : 1 : 5 и в тонком слое гипса в системе хлороформ — метанол — 19 : 3 позволили установить два сахара — глюкозу и ксилозу.

Результаты гидролиза свидетельствуют о гликозидной природе полярных компонентов.

Нами разработана технологическая схема, обеспечивающая получение относительно чистой суммы гликозидов валерьяны лекарственной.

Для удаления полярных примесей метанольный экстракт многократно осаждали эфиром. Осадок отделяли на стеклянном фильтре № 3. Фильтрат упаривали досуха, растворяли в минимальном количестве хлороформа и в виде взвеси с силикагелем наносили на колонку. Колонка заполнялась силикагелем марки КСК (соотношение между веществом и сорбентом 1 : 30). Колонку промывали хлороформом до отрицательной реакции с раствором треххлористой сурьмы. При этом удалось освободиться от терпенов и других малополярных компонентов. Гликозидная фракция элюируется хлороформом с добавлением метанола (количество метанола градиентно возрастает). Изучение гликозидной фракции продолжается.

Таким образом, в составе подземных органов валерьяны лекарственной обнаружены гликозиды и разработана технология их выделения.

ГОРИЦВЕТ ВЕСЕННИЙ НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ

А. П. Пошкурлат

Из кафедры ботаники (зав. — доцент Л. Р. Иванова)

Горицвет весенний (*Adonis vernalis* L.) на северном Кавказе занимает изолированную территорию, не соединенную

с основным ареалом нашей страны. Точечная карта данного участка ареала была опубликована А. А. Гроссгеймом (1950). Более подробная точечная карта дана Г. Н. Кадаевым (1963) для Карачаево-Черкесской области.

Кроме того, по сведениям А. А. Гроссгейма, небольшой изолированный участок распространения горицвета имеется в причерноморском Анапском районе.

По данным Почвенно-географического районирования СССР (1962), отмеченная территория относится к Приазовско-Предкавказской степной провинции мицелярно-карбонатных мощных и сверхмощных черноземов.

В продолжение работ, начатых экспедициями ВИЛАРа в 1964 г. в 1965 г. были проведены обследования запасов горицвета весеннего в Ставропольском крае. В работе были использованы все сведения местных организаций и, в частности, заготконтор Облпотребсоюза.

Согласно проведенному обследованию, наибольшее количество массивов горицвета весеннего и места на западных склонах Ставропольской возвышенности. В данном месте наиболее северные массивы были обнаружены у села Большие Родники Шпаковского р-на (юго-западнее станицы Донской), где горицвет занимает около 200 га. На указанной территории может быть заготовлено до 5 тонн воздушносухой травы.

Более мелкие и сильно истощенные массивы встречаются по границе Изобиленского района.

В более южном направлении, на территории Шпаковского района размещены более крупные массивы. Один из них находится у хутора Русского на склоне высокого холма с юго-восточной экспозицией, площадью около 40 га. Заготовка возможна в пределах 0,5 тонны.

Особенно крупный массив был обнаружен на землях колхоза им. Свердлова возле станции Ново-Марьевка. Общая площадь массивов составляет около 1500 га. Земли колхоза располагаются на западных склонах Ставропольской возвышенности. Часть массивов размещены отдельными пятнами разной величины на отрогах склонов по невысоким кустарникам. Высота кустов горицвета здесь достигает 20—25 см с 5—15 побегами.

Описываемые массивы представляют исключительный интерес так как на территории данного колхоза заготавливается около 30—35 тонн воздушносухого сырья. Весь план заготовок области выполняется в основном на сборах у Ново-Марьевки.

Еще южнее, около с. Молочное располагается менее крупный массив площадью, примерно, 400 га. Однако этот мас-

сив малоценен в промышленном отношении — со всей площади возможна заготовка не больше 2 тонн.

Хороший массив горицвета (около 150 га) находится на землях колхоза станицы Сенгилеевская. Сплошная заросль, расположенная на склоне плато с северо-западной экспозицией, занятого целинной степью. Используется описываемая территория под пастбище овец. В связи с тем, что горицвет является не кормовым, а наоборот ядовитым растением, которым ранней весной травятся молодые ягнята, агроном колхоза ищет способы его уничтожения.

В восточном направлении Шпаковского района нет больше крупных массивов. Очень мелкие пятна на землях учхоза у с. Холодногорского. Также небольшие площади всего в несколько га, занятые горицветом, встречаются еще восточнее (южнее с. Бешпагир). Здесь в хозяйстве Всесоюзного научно-исследовательского института по решению крайисполкома сохранилось около 140 га заповедной степи, на которой по склонам с восточной и юго-восточной экспозицией встречаются мелкие пятна (в 0,5 га) горицвета, заслуживающие внимания необычайной плотностью расположения кустов. На учетной площади 100 кв. м. там было зарегистрировано около 600 цветущих экземпляров разного возраста и с необычным количеством проростков (429 шт). Такое хорошее состояние заросли горицвета обусловлено, помимо особых природных условий, отсутствием заготовки и выпаса.

В этих местах было встречено еще несколько мелких участков на склонах Янкульской впадины (на землях второй и третьей фермы Янкульского совхоза). Участки здесь площадью от 2 до 20 га. Но заросли сильно разреженные (по 25—30 кустов на 100 кв. м.) с мелкими (в 2—3 побега) кустами в 10—15 см высотой.

Восточные участки горицвета в данном районе встречаются у Костенковского леса.

Третья группа мелких массивов расположена на юго-западной возвышенности, окаймляющей Янкульскую котловину. Горицвет произрастает на севере и юго-западе возле лесного массива, (между Ново-Екатериновкой и Темнолеской). Площадь в каждом массиве не больше 10 га с низкорослыми мелкими кустами в 2—3 побега, до 10—15 см высотой.

Южнее в более равнинных местах горицвет не встречается, его можно обнаружить только в начале лесостепных предгорий Большого Кавказского хребта, в Кучубеевском районе возле сел Терновки и Барсуков. Более крупные массивы в этом районе встречаются еще южнее, возле с. Беломечетинское по склонам крутых косогоров с северо-восточной экспо-

зицией, площади от 50 до 100 га, но кусты мелкие — в 1—5 побегов и низкорослые — в 15—25 см. Здесь же имеется небольшая (в 10 га), сильно истощенная заросль возле хутора Яман-Джалги.

Несколько массивов нами было обнаружено еще южнее, в Карачаево—Черкессии. Сильно разреженная заросль в Адыхабинском р-не возле с. Ново-Кувинское площадью около 100 га. и заросль возле аула Тапанга, по склонам Старогрушанской балки, площадью около 120 га (кусты в 1—20 побегов со средней высотой 20—30 см, количество кустов на учебной площадке от 20 до 25). В связи с сильной разреженностью кустов заготовить здесь можно не более 1—1,5 тонны.

В Карачаевском районе (возле т. Кубинка на плато в балке) имеется небольшая заросль, совершенно потерявшая промышленное значение вследствие длительной систематической хищнической заготовки.

Второй крупный массив в этом районе (в 2 км на юго-запад от с. Красногорски, по склонам бугров) площадью около 100—150 га. Кусты мелкие и, несмотря на большую площадь, заготовить можно не больше 1—2 тонны.

Третий массив в этом районе, площадью около 200 га, расположен между поселком Важным и Хуморы (в 2 км в южном направлении, на склоне горы Яманки) по целинной степи. Он настолько истощен, что практически проводить заготовку растений невозможно.

То же самое можно сказать о четвертом массиве, расположенным в 16 км в северо-восточном направлении от г. Черкаска на склоне Сычевой горы, площадью около 50 га.

Всего по Ставропольскому краю было обследовано 32 массива, на которых возможна заготовка около 53 тонн воздушно-сухого сырья.

В Краснодарском крае заготовка ведется в Отрадненском и Ново-Кубинском р-нах.

Выводы

1. Горицвет весенний в Ставропольском крае распространен по склонам Ставропольской возвышенности и в лесостепной зоне предгорий.

2. Лучшие массивы сосредоточены на западных склонах Ставропольской возвышенности и относятся, главным образом, к административному Шпаковскому району.

3. Систематическая варварская заготовка сырья на одних и тех же массивах привела к полному истощению зарослей. Уничтожение горицвета происходит также за счет распашки и интенсивного выпаса.

4. В целях сохранения в Ставропольском крае ценнейшего лекарственного растения необходимо срочно принять меры охраны массивов горницета весеннего от распашки и варварского способа заготовки.

Литература

Гросгейм А. А. Флора Кавказа, 1950, М.—Л., 1950.

Кадаев Г. Н. Лекарственные растения Карачаево-Черкесски. Черкесск, 1963. Карачаево-Черкесское книжн. изд. Почвенно-географическое районирование СССР. М., 1962.

ИЗУЧЕНИЕ ТРИХОМОНАСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОРНЕВИЩ КУБЫШКИ ЖЕЛТОЙ

Н. Я. Гутова

Из кафедры фармакогнозии (зав. — доцент Е. Я. Ладыгина)

Лютенурин — активный противотрихомонадный и контрацептивный препарат. Он представляет собой смесь хлористоводородных солей алкалоидов, получаемых из корневищ кубышки желтой. Биологическая активность этого препарата обусловлена присутствием хлоргидрата нуфлеина, который содержится в препарате в количестве 25—50%. Но выделение этого алкалоида в чистом виде очень затруднено. Поэтому при изучении корневищ кубышки желтой мы определяли трихомонастатическую активность водно-спиртовых настоек, полученных из корневищ, которые заготавливались в различные фазы вегетации растения. Доказано, что существует прямая зависимость между противотрихомонадным действием настойки сырья и активностью выделенного из него вещества.

Настойки готовились нами по методике, разработанной в лаборатории антимикробных средств ВИЛАРа С. А. Вичкановой. Высушенные, измельченные до однородного порошка корневища кубышки желтой, заливали 70-градусным спиртом из расчета 1 : 10 и настаивали 10 дней при периодическом взбалтывании. Затем полученный настой фильтровали через двойной бумажный фильтр под бактерицидной лампой. Так как приготовленные указанным способом настойки содержали $\frac{1}{3}$ воды и $\frac{2}{3}$ спирта, последний удаляли путем выпаривания настойки на водяной бане при 60 градусах Ц до $\frac{1}{3}$ объема с тем, чтобы исключить влияние спирта на тест-объект. После этого настойку стерилизовали методом тиндализации.

Противотрихомонадную активность полученных настоек изучали в отношении *Trichomonas vaginalis* методом серийных разведений на среде Павловой. Для этого путем последовательного разведения настойки в питательной среде приготавливали ряд убывающих концентраций (разведения от 1:10 до 1:40 000), после чего в каждую пробирку засеивали по 0,5 мл 48-часовой культуры вагинальной трихомонады, содержащей не менее 20—30 активно подвижных трихомонад в 1 поле зрения микроскопа (x100). Результаты опытов учитывали после 72-часовой инкубации в термостате при 37°C методом микроскопирования раздавленной капли, взятой из каждой пробирки опыта, тщательно просматривая до 25—30 полей зрения (x100). Разведения, при просмотре которых было зафиксировано полное отсутствие трихомонад (подвижных и неподвижных) на 25—30 полей зрения, оценивали как трихомонастатистически активные. Оценка активности каждой настойки производилась по ее минимальной концентрации, задерживающей полностью рост трихомонад (отсутствие трихомонад в 100 полях зрения).

Исследовались корневища кубышки желтой, заготовленные в Московской области. Заготовка проводилась в различные фазы вегетации с целью выяснения оптимальных сроков сбора сырья. Результаты опытов показали, что максимальной противотрихомонадной активностью обладает сырье, заготовленное в фазу бутонизации и цветения.

Фаза вегетации растения	1963 г.	1964 г.	1965 г.
Отрастание плавающих листьев	1:2,5 тыс.	1:5 тыс.	1:5 тыс.
Бутонизация	1:10 тыс.	1:20 тыс.	1:20 тыс.
Цветение	1:5 тыс.	1:10 тыс.	1:10 тыс.
Плодоношение	1:5 тыс.	1:5 тыс.	1:5 тыс.

Можно сделать вывод, что максимальной противотрихомонадной активностью обладают корневища кубышки желтой, заготовленные в период бутонизации и цветения растения.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ КОРНЕВИЩА КУБЫШКИ ЖЕЛТОЙ

Н. Я. Гутова, А. А. Долгова

Из кафедры фармакогнозии (зав. — доцент Е. Я. Ладыгина)

Одним из разделов нашей работы по фармакогностическому и биологическому изучению кубышки желтой является наблюдение над растением в естественных условиях и изучение биологических особенностей ее роста и развития. Наблюдения и сбор материала проводились в Московской области и районе г. Смоленска.

Кубышка желтая — типичный гидрофит, имеет толстое корневище диаметром от 2 до 15 см, длина его может достигать десяти и более метров. Корневище ползучее, дихотомически разветвляющееся, чаще всего погружено в почву на 5—6 см и прикреплено к ней длинными (до 60 см) корнями, отходящими от нижней поверхности корневища. Такие корневища обычно светло-желтого цвета. Если корневище не погружено в почву и имеет над собой небольшой (20—30 см) прозрачный водный слой, то сверху оно светло-зеленого цвета, а снизу остается светло-желтым.

Поверхность корневища покрыта рубцами, которые остаются на нем после отмирания листовых черешков и цветоносов. Рубцы от цветоносов светлокоричневого цвета, округлой или эллиптической формы, диаметром 0,5—1,1 см с 15—18 следами проводящих пучков в виде мелких черно-бурых точек, расположенных без особого порядка.

Листовые черешки оставляют рубцы неправильной формы, длина которых 1,5—2,8 см, ширина 0,1—1,8 см. Они также имеют на своей поверхности 16—24 проводящих пучков, расположенных в один ряд по краю рубца и 3—4 в центре. На нижней стороне корневища листовых рубцов в 2—3 раза меньше, чем на верхней и по форме они более узкие. У основания располагаются корни чаще всего группами по 2—5; они бывают как в зачаточной форме, так и полностью развитые, и отмершие. Следы последних обычно округлой формы, диаметром 0,1—1 см, с одним проводящим пучком в центре.

Расположение рубцов на корневище отчетливо показывает, что цветки и листья у кубышки желтой появляются на конусе роста по спирали чередуясь друг с другом.

За вегетационный период кубышка развивает до 25 листьев и 1—3 цветка. Расположение листьев и цветков на всем корневище имеет определенную закономерность, которая выглядит следующим образом: цлл ц ллл ц ллллллллл...

ц ллц ллл ц ллллллллл..., (где л-лист, ц-цветок). Такое чередование этих органов на корневище не всегда является постоянным и зависит от возраста и условий местообитания растения. Наблюдения показали, что ежегодное нарастание корневища соответствует участку, расположенному между соседними группами рубцов от цветков.

Рост и развитие корневища кубышки желтой зависит от комплекса внешних факторов. Непосредственное влияние на развитие оказывает плодородие и физические свойства почвы. Интенсивный рост наблюдается на почвах, образованных богатым органическим илом. В твердых, песчаных и засоленных почвах корневища обычно тонкие, очень плотные, со значительно меньшим количеством корней. Ежегодное нарастание корневища (табл. 1) на песчаном грунте в среднем составляет 2—3 см, а на благоприятном илистом — 10—15 см. Мощные корневища с множеством придаточных корней длиной до одного метра кубышка желтая развивает на торфяном грунте.

Таблица 1

Нарастание корневищ кубышки желтой по фазам вегетации (в см)

Фазы вегетации	П о ч в а					
	органический ил			песок		
	1963 г.	1964 г.	1965 г.	1963 г.	1964 г.	1965 г.
Подводные листья .	4,0	4,5	4,0	4,3	4,0	4,3
Плавающие листья .	4,2	4,8	4,1	4,3	4,1	4,5
Бутонизация	4,3	5,0	4,9	4,5	4,2	4,7
Цветение	10,8	12,2	14,2	6,7	6,1	7,3
Плодоношение	12,5	12,9	15,9	7,0	6,5	8,1

Примечание. При наблюдении учитывались экземпляры корневищ диаметром около 4 см, развивающие до 15 листьев. Глубина произрастания 0,9 м.

Другим, не менее важным фактором, влияющим как на рост корневища, так и всего растения в целом, является глубина произрастания кубышки желтой. На глубине около 0,9—1,3 м кубышка имеет толстое, длинное, сильно разветвленное корневище и хорошо развитые как плавающие, так и подводные листья, обильно цветет и плодоносит. Несмотря на то, что кубышка встречается на глубине 3,5—4 м, развитие ее явно замедляется еще на глубине 2—2,5 м.

Наблюдения за нарастанием корневища по фазам вегетации (см. табл. 1) показали, что лишь незначительный рост корневища наблюдается в период развития подводных листьев. В это время увеличивается количество и рост придаточных корней, наблюдается интенсивное отрастание черешков плавающих листьев. Быстрое отрастание корневища наблюдается в период цветения. Тогда в течение 35—40 дней корневище нарастает на 5—6 см.

Появление вегетативных почек на корневище наблюдается после отцветания, к началу образования плодов. Они возникают на месте цветочных зачатков корневища. Вегетативные почки имеют такое же круглое основание, как и основание цветоножек и располагаются латерально на главной оси корневища. За вегетационный период одно растение кубышки желтой дает всего одну или две дочерних особи. Каждый отрезок корневища остается живым до двадцати лет. Отмирание корневищ происходит, так же как и у других растений, с базальной части. Ортотропные (увеличивающиеся в вертикальном направлении) корневища отмирают значительно раньше, чем плагиотропные. Ускоренное отмирание корневищ кубышки желтой наблюдается в случаях глубокого промерзания водоема зимой или скашивания зеленой части растения в фазу цветения.

Несмотря на хорошее вегетативное размножение кубышки желтой, массовую заготовку корневищ следует проводить планомерно. Выборку корневищ на массивах необходимо проводить участками шириной 1—2 м через каждые 10—15 м заросли. При сплошной выборке корневищ возможность возобновления зарослей затруднена.

Выводы

1. Наиболее благоприятными условиями для роста и развития корневища кубышки желтой являются почвы, образованные богатым органическим илом, и глубина произрастания растения около 0,9—1,2 м.

2. Интенсивное нарастание корневища кубышки желтой наблюдается в фазу цветения.

3. Заготовку корневищ кубышки желтой следует проводить планомерно, выбирая корневища участками шириной 1—2 метра через каждые 10—15 м заросли.

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КУМАРИНОВ КОРНЕЙ КСАНТОГАЛУМА ПУРПУРОВОГО

А. И. Соколова

Из кафедры фармакогнозии (зав. — доцент Е. Я. Ладыгина)

Объектом изучения служили корни ксантогалума пурпурового, заготовленные М. Г. Пименовым в Закавказье близ с. Бешуми (Аджарская АССР). В высушенных корнях собранного растения было обнаружено 10,5% лактонов кумариновой группы, состоящей из 10 веществ со значениями R_f : 0,94; 0,89; 0,78; 0,73; 0,64; 0,53; 0,43; 0,34; 0,05; 0,00. По площади пятен и интенсивности окраски лактоны с R_f 0,94, 0,53 и 0,05 являются главными компонентами. При обработке щелочью спиртового экстракта корней лактоны с R_f 0,94 и 0,53 претерпевали необратимые изменения, что указывало на возможное наличие у них сложноэфирных группировок.

Выделение кумаринов из корней ксантогалума пурпурового проводили по следующей схеме: 500 г высушенных и измельченных корней экстрагировали этанолом трижды по 3, 2 и 1,7 л. Извлечение сгущали в вакууме до 180 мл, разбавляли 360 мл воды и извлекали эфиром трижды по 250 мл. Эфирные извлечения объединяли, дважды промывали водой и сутки сушили над сульфатом натрия. Отфильтрованное эфирное извлечение отгоняли до полного удаления растворителя. Получили сумму лактонов весом 79,2 г. Значения R_f лактонов в результате проведенной обработки не изменились. 50 г сгущенной суммы лактонов перенесли на хроматографическую колонку с кислой окисью алюминия II активности по Брокману (высота колонки 20 см, диаметр 8 см). Колонку промывали 9 л бензола, очищенного от тиофена (1—33 фракции), смеси бензола с хлороформом в соотношении 3:1 (34—58 фракции), затем хлороформом (59—64 фракции), и, наконец, смесью хлороформа с метиловым спиртом, постепенно увеличивая содержание последнего в смеси в сторону его абсолютного преобладания. Собрано всего 126 фракций по 250 мл. При сгущении элюатов первых 33 фракций получили вещество в количестве 6,57. Оно представляло собой бесцветные игольчатые кристаллы с брутто-формулой $C_{10}H_8O$, ст. пл. III—113° (из петролейного эфира), (α) 2024—267 Д—164,2 (этанол, $s-1,0$), R_f , 0,94, хорошо растворимые в метаноле, хлороформе, хуже в петролейном эфире и нерастворимые в воде. Вещество растворилось при нагревании в 10% растворе едкого натра с желтым окрашиванием, давало лактонную пробу и красно-бурое окрашивание при взаимодействии с диазоти-

рованным сульфаниламидом, что указывало на наличие у него кумариновой структуры. В ИК-спектре вещества отмечались полосы 1722 см^{-1} (карбонил лактона), 1610 , 1580 , 1495 см^{-1} (ароматическое ядро), подтверждающие принадлежность соединения к лактонам кумариновой группы. Широкая карбонильная полоса в ИК-спектре, изменения значения R_f после обработки щелочью давало возможность предположить наличие у него сложноэфирной группировки. Данные элементарного анализа, физико-химические константы вещества позволили сделать заключение, что оно явилось новым кумарином, и было названо нами ксантолином. На основании УФ-, ИК- и ЯМР- спектров была установлена структура ксантолина, который оказался сложным диэфиром 6,6-диметил-5,4-диокси-4,5-дигидропирано-2, 3 : 6,7-кумарина и транс-1,2-диметилакриловой (ангеликовой) кислоты. При омылении ксантолина нами была выделена ангеликовая кислота $C_5H_8O_2$, идентифицированная на основании сравнения ИК-спектров и хроматографии на бумаге с применением «свидетеля».

Наряду с ксантолином из корней ксантогалума пурпурового было выделено вещество состава $C_{29}H_{50}O$ ст. пл. $130\text{—}132^\circ$ (из метанола), которое давало реакцию Либермана — Бушарда на стеринны. На основании сравнения ИК-спектров и пробы смешения вещество идентифицировано с β -ситостерином.

При дальнейшем промывании хроматографической колонки было выделено еще два вещества. Первое, из 51—58 фракций, представляет собой крупные бесцветные многогранные кристаллы с брутто-формулой $C_9H_8O_3$, с т. пл. $104\text{—}105^\circ$ (из бензола), R_f 0,53, желтой флуоресценцией (бумага, импрегнированная 10% раствором формамида, движущая система — петролейный эфир-бензол-метиловый спирт 5 : 4 : 1). Выход вещества 4,18 г.

Второе вещество выделено из 65—76 фракций в виде желтоватых игольчатых кристаллов с желтой флуоресценцией и красной диазореакцией, R_f 0,12 (система — петролейный эфир—бензолметанол 5 : 4 : 1), с т. пл. $225\text{—}227^\circ$. Выход вещества 0,28 г. Выделенные вещества пока не удалось идентифицировать. Положительная лактонная проба и окрашивание при взаимодействии с диазотированным сульфаниламидом указывает на их принадлежность и группа кумаринов.

Выводы

1. В результате фитохимического изучения корней ксантогалума пурпурового, заготовленных в районе Бешуми Аджар-

ской АССР, установлено наличие лактонов кумариновой группы в количестве 10,5%.

2. Из суммы лактонов путем разделения на хроматографической колонке выделен новый пиранокумарин $C_{24}H_{26}O_7$ с т. пл. 111—113°, (α) Д 20 — 164,2, названный ксантолином. На основании УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии установлено, что ксантолин является 6,6-диметил-6,4-диангелоил-4,5-дигидропирано-2,3: 6,7-кумарином.

3. Выделено 2 неидентифицированных вещества, принадлежащих к группе кумаринов, с т. пл. 104—105° и т. пл. 225—227°.

4. В качестве сопутствующего вещества при хроматографическом разделении суммы лактонов получен β -ситостерин, $C_{29}H_{50}O$ с т. пл. 130—132°.

ГЛИКОЗИДЫ ПУСТЫРНИКА ПЯТИЛОПАСТНОГО

Л. М. Козлова

Из кафедры технологии лекарств и галеновых препаратов
(зав. — доцент А. С. Прозоровский)

Вопрос о наличии гликозидов в траве пустырника долгое время был дискуссионным. Интересные данные опубликовали в 1961 г. немецкие исследователи Schultz O. E. и Haack H. I. Они из эфирного экстракта травы пустырника сердечного, после его предварительной очистки и хроматографического разделения на ацетилцеллюлозе, выделили три индивидуальных вещества, одно из которых в кристаллическом состоянии. На основании ИК-спектра, качественных реакций и результатов гидролиза, авторы высказали предположение, что выделенные ими вещества являются стероидными гликозидами, сходными по строению с гликозидами морского лука. Как полагают, в агликонах этих веществ отсутствует гидроксильная группа в 14-м положении, а в шестичленном кольце, в отличие от буфадненолидов, обнаруживается лишь одна двойная связь.

Проводя фитохимическое изучение травы пустырника пятилопастного, мы поставили перед собой задачу выделить его гликозиды и в дальнейшем выяснить их фармакологическую ценность. Сырье для работы — трава пустырника пятилопастного — было собрано в июне 1965 г. в районе Гаврилово-Посада Ивановской области.

Разрабатывая метод выделения гликозидов пустырника, применили ряд методов, описанных в литературе, но лишь метод Schultz O. E. и Haack H. I. позволил получить гликозидную фракцию пустырника, свободную от азотистых оснований. Поэтому мы воспользовались этим методом для выделения малополярных гликозидов пустырника (Schultz O. E. и Haack H. I., *Arzneimittel — Forschung*, 9, 1961, 830—835; 10, 1961, 975—978).

Получение фракции малополярных гликозидов: 2 кг воздушно-сухой травы пустырника исчерпывающе экстрагировали в аппарате Сокслета петролейным эфиром (темп. кип. 40° — 60°), а затем этиловым эфиром (освобожденным от перекисных соединений). Эфирный экстракт сгущали в вакууме досуха, растворяли в смеси метанол—вода (4 : 3), отделяли от выпавшего смолообразного осадка и очищали свежеприготовленным гидратом окиси свинца. Фильтрат, после удаления избытка свинца сульфатом натрия и метанола путем упаривания в вакууме, последовательно обрабатывали эфиром, хлороформом и смесью хлороформ — метанол (3 : 1). После удаления растворителей остатки объединяли. При этом было получено 4,5 г (0,225% к сырью) желтовато-белого аморфного порошка, чрезвычайно горького вкуса, ароматического запаха. Он хорошо растворим в хлороформе, метаноле, этаноле, трудно растворим в эфире и воде.

Хроматографический анализ показал наличие в его составе девяти близких по своей природе веществ, которые четко делились в тонком слое силикагеля в системе хлороформ—метанол (9 : 1). ($R_f \times 100$, 25; 34; 40; 47; 53; 63; 67; 73; 83).

Насыщенным хлороформным раствором треххлористой сурьмы гликозиды проявлялись в виде серовато-фиолетовых пятен и имели розовато-красную флюоресценцию в УФ.

Дальнейшие исследования показали, что метод Шульца и Хаака не позволяет выделить весь комплекс гликозидов пустырника пятилопастного. Этим методом не удастся получить гликозиды, богатые сахарами (т. е. более полярные вещества).

Получение фракции полярных гликозидов осуществили по разработанной нами схеме.

Остаток растительного материала после экстракции эфиром (см. выше) экстрагировали метанолом до получения экстракта (1 : 10). Метанольный экстракт сгущали, разбавляли равным объемом воды, отфильтровывали от смолообразного осадка и упаривали в вакууме до полного удаления метанола. Водный остаток обрабатывали смесью хлороформа со

спиртом (2 : 1). Полученный экстракт обезвоживали сульфатом натрия и упаривали в вакууме досуха. При этом было получено 77,6 г (3,88% к сырью) буроватого смолистого остатка, горьковатого вкуса. В результате хроматографирования в его составе наряду с гликозидами установлено наличие азотистых оснований. Разделение указанной смеси веществ осуществили на окиси алюминия (нейтральная 2 гр. активности по Брокману). 77 г хлороформно-спиртового экстракта растворяли в 100 мл метанола, смешивали с тройным количеством окиси алюминия и, после полного удаления растворителя на воздухе, переносили в колонку окиси алюминия ($d=7$ см, $h=12$ см). Колонку промывали вначале смесью хлороформа с возрастающим количеством спирта (100 : 0—70 : 30). При упаривании хлороформно-спиртовых элюатов получено 29,6 г кристаллического алкалоида стахидрина и 7,9 г суммы азотистых оснований.

Затем колонку промывали смесью н-бутанол—этанол—вода (10 : 3 : 5). При этом в элюат переходили гликозиды. Фракции элюата, содержащие гликозиды, упаривали в вакууме досуха. При этом получено 19,3 г смолистого буровато-желтого остатка. Он хорошо растворим в воде, метаноле, этаноле, не растворим в хлороформе и эфире. Хроматографический анализ показал наличие в его составе шести гликозидов, которые четко делились на бумаге (ленинградская, марки «М») в системе н-бутанол-уксусная кислота — вода (4 : 1 : 5). Величина R_f и окраска пятен, развивающаяся при проявлении хроматограмм хлороформным раствором треххлористой сурьмы, приведены в таблице.

Т а б л и ц а

Вещество	R_f	Окраска при проявлении хлороформным раствором треххлористой сурьмы	
		дневной свет	УФ
а	0,07	темно-коричневая	красная
	0,16	темно-коричневая	красная
с	0,28	серовато-фиолетовая	фиолетовая
	0,32	фиолетовая	голубая
е	0,40	сиреневато-розовая	розовая
	0,51	серовато-фиолетовая	фиолетовая

При повторном хроматографировании суммы полярных гликозидов на колонке окиси алюминия (нейтральная, 5 гр. активности по Брокману) в системе хлороформ со все возрастающим количеством матанола (100—0; 70—30) мы получили ряд фракций, содержащих по 2—3 гликозида.

Малополярные и полярные гликозиды пустырника дают отрицательные реакции Легала и Келлер—Килианы; положительные реакции Либермана и с 84% серной кислотой; в разбавленных растворах едкого натра растворимы с образованием желтых растворов, горький вкус их при этом теряется.

При кислотном гидролизе суммы малополярных и полярных гликозидов пустырника установили наличие в гидролизате единственного моносахарида—глюкозы.

Изучение фармакологической активности выделенных нами фракций гликозидов пустырника пятилопастного проводилось на кафедре фармацевтического факультета I ММИ им. И. М. Сеченова Л. Г. Родиной под руководством проф. А. Н. Кудрина. Проведенные исследования показали, что гликозиды пустырника обладают слабым кардиотоксическим эффектом; в широком диапазоне доз вызывают урежение сердечных сокращений и поэтому представляют интерес для регуляции частоты сокращений сердца.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ О СОСТОЯНИИ ЗАПАСОВ ГОРИЦВЕТА ВЕСЕННЕГО В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

А. П. Пошкурлат

Из кафедры ботаники (зав. — доцент Л. Р. Иванова)

Потребность в сырье горицвета весеннего для фармацевтической промышленности удовлетворяется за счет сбора дикорастущих растений, так как в связи со сложностью биологии промышленные посевы до сего времени не получены.

Горицвет весенний распространен в Советском Союзе в лесостепной и степной зонах Европейской части и Западной Сибири.

В 1964 г. ВИЛАРОм при нашем участии была проведена экспедиция по выявлению запасов горицвета весеннего в Западной Сибири.

В задачу работы входило: изучить размещение массивов, занятых горицветом, определить примерные площади и вы-

ход возлугносухого сырья. Обследование массивов горицвета весеннего началось в Кемеровской области. Маршрут в данной области проходил по южной части Промышленовского района (Журавлево—Красное), по правому берегу р. Касьмы с отдельными заездами на левый берег. Далее через Ленинск—Кузнецк, Полисаево, Мохово, Грамотеино, Манчерен, Коновалово, Пермяково. Через Евтино, Котино, Терентьевское, Кранобродское.

В результате проделанной работы на указанном маршруте была обнаружена некоторая закономерность размещения зарослей горицвета весеннего в пределах Кузнецкой котловины. Главные массивы этого растения размещены на левом прибрежном районе р. Иня и на водоразделе ее притоков — Карсьмы и Терьсмы.

На правом берегу р. Иня заросле встречается значительно меньше и все они тяготеют ближе к пойме реки. В пределах нашего маршрута юго-восточная граница проходит в низовьях западного склона горы Кара — ракан (д. Евтино) Южнее массивы размещаются в прибрежных районах р. Вочаты, заходя до железнодорожной станции Артышка, где перемешиваются с другим видом горицвета — горицветом сибирским.

Лучшие массивы были обнаружены в Беловском районе в 2-х км на юго-восток от д. Мохово, в Топковом логе.

Второе крупное местонахождение массивов расположено в окрестностях д. Евтино. По сведениям агронома совхоза, общая площадь земель с наличием горицвета разных категорий составляет около 300 га. Здесь возможна заготовка растений от 4 до 7 тонн.

Третьим значительным месторасположением являются окрестности с. Вулкан. В данном месте заросли находятся на полосах между посадками сосны, площадью около 20—25 га. Возможна заготовка до 2,5 тонн.

Остальные массивы значительно мельче и размещены они по лесным полянам березовых колков или по склонам западин на солончаковых степях.

В Новосибирской области лучшие массивы размещены на Приобском возвышенном плато, расположенном на правом берегу р. Оби, западнее Салиарского кряжа. В этом месте находятся административные районы: Черепановский и Искитимский. Хорошие массивы отмечены в Черепановском районе возле д. Медведское. В 3 км от села в северо-восточном направлении расположен лесной массив гос. фонда, на полянах которого приблизительно около 150 га занято разреженными зарослями горицвета. Заготовка в данном месте возможно примерно в количестве 4,5 тонны.

Второе местоположение зарослей в указанном районе находится в южной его части в окрестностях д. Карагужево и д. Ново-Воскресенка площадью около 30 га с возможной заготовкой до 5 тонн.

В остальных районах этой области, расположенных в Барабинской низменности, не было отмечено более или менее хороших массивов растения.

В южной части Омской области произведена сильная распашка земель. Сохранились очень небольшие полянки площадью не больше 0,5 га. План заготовок школам дается по 5—10 кг, но зачастую и этот план не выполняется.

В Северо-Казахстанской области наш маршрут проходил от совхоза Конюховского до Булаево, далее на юг до Успенского лесхоза, по Московскому тракту до Петропавловска и снова на юг (41 км) до Астрахани с обратным возвращением на тракт через Петерфельд, Мамлютку на Петухово. Лесные поляны, прилегающие к землям Конюховского совхоза в Астраханском и Успенском лесхозах, были обследованы объездом на лошадях. Однако нигде не было обнаружено зарослей, имеющих какое-либо промышленное значение. На запад от Петерфельда с левой стороны шоссе (при движении на запад) была встречена сильно разреженная заросль горицвета 4-й категории. Растения этого вида находились на расстоянии 3—5 метров, экземпляры высотой 20—25 см с 1—5 побегами.

В остальных местах Северо-Казахстанской области горицвет или не встречался совсем, или были обнаружены только отдельные его кусты.

В Курганской области было обнаружено очень мало зарослей в Глядянском, Куртамышском и Шумишском районах. Обследовать другие районы не было возможности.

В Челябинской области особое внимание было обращено на Чебаркульский район, в котором, по сведениям заготовительных организаций, в прежние годы производились ежегодные заготовки по 5—6 тонн. В этом районе маршрут прошел через Чепышево, Архангельское, Кобзево, Коротаново, Звягино, Варламово и на север через поселок им. К. Маркса, Камбулат, Травники, Шахматово, Запывалово. В пределах этого маршрута заросли горицвета весеннего имеются возле Варламово по опушкам и полянам березового леса, где, по сведениям директора местной школы, горицвет весенний распространен на сотнях гектар. Имеются массивы и в окрестностях пос. К. Маркса. Описанные нами заросли располагаются на санитарных вырубках леса площадью 180—200 га. Однако несмотря на большую площадь, заготовка может дать примерно 2,5 тонны сухого сырья.

Третье место произрастания горицвета в Челябинской области, заслуживающее внимания, расположено в старом бещадью около 300 га, где возможна заготовка его до 3,5 тонн.

В остальных местах Чебаркульского района, где нам удалось побывать, отмечены малоценные массивы.

Второй маршрут в этой области проходил через Ильменский заповедник. Миасс, Златоуст, Сатка, Новая Пристань, Александровка и снова на юг через Миасс с заездом на северо-запад через Ленинск, Октябрьское до Кузьмо-Демьянского. В пределах данного маршрута небольшие участки зарослей были обнаружены в местах, примыкающих к Башкирии на побережье р. Ай в районе пос. Новая Пристань.

Третий маршрут был проделан через Верхне-Уральск, Магнитогорск и далее на северо-восток. По последнему маршруту заросли были отмечены в 18 км в восточном направлении от В. Уральска, площадью, примерно, около 300 га, возможна заготовка около одной тонны.

В результате проведенного обследования выявлена возможность заготовки сырья.

ИЗУЧЕНИЕ ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ВЛАДИМИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Из кафедры фармакогнозии (и. о. зав. — доц. Е. Я. Ладыгина, Н. И. Гринкевич, С. В. Гриценко, Н. Я. Гугова, Е. И. Домрачев, Л. П. Казьмина, Л. Н. Сафронич, А. И. Соколова, Т. Г. Ткаченко, Е. И. Хорьков

Кроме фармакопейных видов растений во Владимирской области широко встречаются лекарственные растения не фармакопейные, но широко используемые в научной и народной медицине. В период экспедиционной работы было выявлено более 130 видов лекарственных растений, из которых по 15 видам можно организовать промышленную заготовку лекарственного растительного сырья: лапчатка прямостоячая, брусника, плауны, водяной перец, хвощ полевой, вахта трехлистная, кубышка, подорожник, крапива двудомная, ромашка, чага, клюква, малина, пижма, торфяной мох.

Лапчатка прямостоячая, сем. Розоцветных.

Корневища лапчатки содержат дубильные вещества. Заготовка возможна: в Судогодском районе — Судогодское и Андруеевское лесничество; Киржачском районе — Овчинское,

Хмелевское и Киржачское лесничества; Александровском районе — Струнинское, Хмелевское и Киржачское лесничества; Камешковском районе — Пенкинское и Новкинское лесничества; Петушинском районе — во всех лесничествах; Собинском районе — Ундольское лесничество (к северу от д. Омофорово); Владимирском районе — Владимирское и Баглачевское лесничества.

Б р у с н и к а, сем. Брусничных.

В значительных количествах брусника встречается в Судогодском районе — д. Б. Козловка, Чубарево, Лебедево, Тюрьмировка, Мошек, Лукино и др.; в Камешковском районе — Второвское, Новкинское лесничества; в Собинском районе — Собинское и Островское лесничества; в Киржачском районе — Санинское, Кипревское, Киржачское, и Филипповское лесничества; в Петушинском районе — во всех лесничествах; во Владимирском районе — Владимирское, Баранское и Баглачевское лесничества; в Селивановском районе — во всех лесничествах.

П л а у н булавовидный, плаун годичный,
плаун плюснутый,
Сем. Плауновых

Заготовку спор плауна можно проводить в августе в следующих районах Вологодской области: Меленковский район — д. Бутылицы; Селивановский район — д. Тучино, Веженки, Знаменка, Васильевская, Павликово, Сеньково, Скаликово; Судогодский район — Мошковское лесничество; Вязниковский район — д. Симонцево; Камешковский район — Генькинское лесничество; Собинский район — Собинское лесничество (северная часть); Петушинский район — Костинское и Воспушанское лесничество; Киржачский район — Кипривское лесничество.

В о д я н о й п р е ц. сем. Гречишных.

Трава водяного перца содержит каротин. Встречается в Меленковском, Петушинском и Александровском районах.

Х в о щ п о л е в о й, сем. Хвощевых.

Трава содержит сапонины (эквизетин), алкалоиды, флавоноиды, дубильные вещества, каротин и др. Заготовки возможны во Владимирском районе — Суздальское лесничество; Собинском районе — Ундольское лесничество (на полях около д. Омофорово) Камешковском районе — Пенкинское лесничество Александровском районе — Годуновское лесничество.

Вахта трехлистная, сем. Вахтовых.

Листья трилистника водяного содержат горький гликозид мениантин, гликозид мелиатин, алкалоид генцианин, флавоноиды утин, гиперозид и др., дубильные вещества и др. Встречается в Петушинском районе — Болдинское и Воснушенское лесничества; в Собинском районе — Собинское лесничество, (северо-восточная часть); в Камешковском районе — Новкинское, Пенкинское и Второвское лесничества; в Владимирском районе — Баглачское лесничество; в Александровском районе — Балакиревское лесничество; Селивановском районе — р. Кояпь.

Кубышка желтая сем. Кувшинковых.

Используется корневище кубышки, которое содержит алкалоиды нуфлени, дезоксинуфаридин и др. Заготовка возможна в Меленковском районе — близ д. Двоезеры, Лехтово; в Вязниковском районе — близ д. Мстеры (река Тара) и Никологор озеро у Пивоваров, в Камешковском районе — по реке Клязьме около д. Печкино, озеро около д. Курово, Дроздовка, Смыково, Пенкинское лесничество, озера около д. Новая Печуга, Ручкино, по рекам Нерль и Печуга — Второвское лесничество; в Киржачском районе по рекам Шерна-Кипревское лесничество, вблизи д. Каршово, по реке Киржач около д. Федоровское, Киржачское лесничество; в Владимирском районе — озеро Старица и др., Владимирское лесничество. Петушинском районе — юго-западнее ст. Болуино (р. Черная), с. Киржач, ст. Усад по р. Клязьме; в Селивановском районе — берег реки Копль — Кр. Горбатка, р. Кестринка — с. Теренино.

Подорожник большой, сем. Подорожниковых.

Листья подорожника содержат гликозид ваукубин, горькие и дубильные вещества, каротин, аскорбиновую кислоту. В значительном количестве встречается в Собинском районе — Ундольское лесничество (д. Омофорово, Ундол), в Камешковском районе.

Крапива двудомная, сем. Крапивных.

Листья содержат витамин К., гликозид уртицин, дубильные вещества, Витамин В-2 и др. Произрастает во всех районах; в значительных количествах встречается в Александровском районе — Тирибровское лесничество; в Камешковском районе — Пенкинское и Второвские л-ва.

Ромашка безъязычковая, сем. Сложноцветных.

Используются цветочные корзинки, которые содержат эфирное масло, аскорбиновую кислоту, каротин, горечи, сли-

зи и др. В значительном количестве встречается во Владимирском районе.

Клюква болотная, сем. Брусничных.

Заготовка возможна в Петушинском районе — Заречное и Болдинское лесничества; в Собинском районе — Собинское лесничество (к западу от Беловодья); в Александровском районе — Балакиревское лесничество; в Камешковском районе — Пенкинское и Второвское лесничества; в Селивановском районе — д. Уваровка Восход.

Малина обыкновенная, сем. Розоцветных.

В значительном количестве встречается в Петушинском районе — Костинское и Покровское лесничества; в Александровском районе — Балакиревское, Струнинское, и Тирибровское лесничества; в Собинском районе — Ундольское лесничество; в Камешковском районе — Пенкинское и Второвское лесничества; в Киржачском районе — Киржачское лесничество.

Пижма обыкновенная, сем. Сложноцветных.

Заготавливают соцветия, которые содержат эфирное масло, флаваноиды, дубильные вещества, алкалоиды и горькие вещества. В значительных количествах встречается в Александровском районе — Годуновское лесничество; в Камешковском районе — Пенкинское, Новкинское и Второвское лесничества.

Торфяной мох, сем. Сфагновых, класс — Листостебельных мхов.

Заготавливается вся живая часть мха. Заготовка во Владимирской области без ограничения.

Чага («березовый гриб»), сем. Трутовиковых.

Наросты гриба развиваются на живых взрослых стволах березы, реже ольхи и др. деревьях. Собирают чагу только с берез. Химический состав мало изучен. Установлено наличие пигментов, агарициновой кислоты, флаваноидов, смол и др. Встречается во Владимирском, Александровском и др. районах области.

В меньших количествах во Владимирской области встречаются: тысячелистник, полынь, горькая, спорыш, почечуйная трава, череда трехраздельная, ятрышники, любка двулистная, пустырник пятилопастной, мать-и-мачеха, донник лекарственный, василек синий и др.

Раздел V

Фармакология

МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ АКТИВНОСТИ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Л. Г. Полевой

Из кафедры фармакологии (зав. — проф. Н. М. Кудрин)

Изучение двигательной активности мелких лабораторных животных-крыс и мышей при самых разнообразных условиях широко применяется для изучения действия различных лекарственных веществ.

Для объективной оценки влияния веществ на ориентировочно-исследовательское поведение нами был применен простой прибор (Л. Г. Полевой, А. Н. Кудрин, 1964), позволяющий в опытах на мышах регистрировать изменение уровня ориентировочной активности животных.

Этот прибор представляет собой деревянную клетку, разделенную на четыре камеры, площадью 5×10 см и высотой 15 см каждая. Камеры сообщаются друг с другом круглыми отверстиями диаметром 3 см, закрывающимися висячими дверцами из полиэтилена. Внизу каждой дверцы имеется полукруглый вырез, позволяющий животному быстрее обнаруживать проход между камерами.

Дверца, имеющая в профиль Г-образную форму, в верхней своей части, в месте изгиба укреплена на горизонтальной оси и, поворачиваясь вокруг нее, может открываться только в одну сторону. Г-образный выступ в верхней части дверцы создает небольшое давление, необходимое для того, чтобы нижняя часть дверцы плотно прижималась к отверстию. Каждая камера имеет два отверстия, одно из которых является входом, другое — выходом из нее. Для того, чтобы образовать бесконечную цепь переходов каждая камера примыкает своей длинной стенкой к короткой стенке следующей камеры. В результате 4 продолговатых камеры образуют замкнутый четырехугольник в форме квадрата. Сверху четырехкамерная

клетка закрывается стеклом, через которое ведется наблюдение за животным.

Оценку уровня ориентировочно-исследовательской активности проводят следующим образом. Мышь опускают в одну из камер и одновременно включают секундомер. Обнаружив отверстие и пытаясь выйти из камеры, мышь нажимает на висячую дверцу, протискиваясь мордочкой между нижним краем круглого отверстия в стенке камеры и полукруглым вырезом в висячей дверце. При этом висячая дверца легко приподнимается, и пропустив животное, опускается на место, плотно прикрывая входное отверстие. Поэтому, войдя в камеру через одно отверстие, мышь может выйти из нее только через другое отверстие. Пройдя последовательно 3 камеры, мышь снова попадает в исходную камеру и, продолжая движение по часовой стрелке, может делать неограниченное число переходов. Отмечают число переходов, сделанных мышью за установленный интервал времени, регистрируя также время каждого перехода.

Небольшие размеры камер позволяют животному быстро находить выход из камеры и делать относительно большое число переходов за короткий интервал времени. Поэтому экспериментальные данные, количественно характеризующие изменение уровня ориентировочно-исследовательской активности мышей при действии фармакологических веществ, могут быть получены с помощью описанного прибора без затраты значительного времени.

В задачу настоящей работы входило определение оптимального времени наблюдения за животными, достаточного для получения количественной оценки изменения уровня ориентировочно-исследовательской активности; изучение характера статистического распределения и определение основных параметров, характеризующих это распределение; а также изучение ориентировочно-исследовательской активности при повторных наблюдениях через различные интервалы времени. Эксперименты проводили на белых мышах самцах, весом 18—26 г.

Анализ данных, полученных в опытах на 100 интактных мышах показал что минимальным интервалом времени для регистрации числа переходов, при котором экспериментальное распределение приближается к нормальному, является 5 минут. Характер статистического распределения белых мышей по уровню ориентировочно-исследовательской активности при регистрации числа переходов за указанный выше интервал времени, определяли путем сопоставления эмпирического распределения с теоретическим, нормальным распределением.

Для оценки различий между распределениями использован критерий χ^2 (χ и — квадрат).

Среднее число переходов, совершаемых животными за 5-минутный интервал времени равно 11,18. Стандартное отклонение при этом составляет 4,92, а 2-сигмовые границы равны: нижняя 1,34 и верхняя 21,02. Таким образом, 95% животных за 5-минутный интервал времени делают не менее одного и не более 20 переходов и только в 5% случаев возможен выход за эти границы в контрольных опытах.

В таблице 1 представлено эмпирическое распределение по сгруппированным данным в сопоставлении с теоретическим распределением и вычислен коэффициент χ^2 , который оказался равен 4,906, что ниже табличного значения $\chi^2_{05}=9.49$ для 4 степеней свободы, что не позволяет на основе имеющихся данных отвергнуть нулевую гипотезу.

Таблица 1

Сопоставление эмпирического распределения мышей по уровню ориентировочно-исследовательской активности с теоретическим (нормальным) распределением

Число переходов за 5 минут	Эмпирическое распределение	Нормальное распределение	Разность	Слагаемые для χ^2
4	8	8,70	-0,70	0,056
5-7	13	14,00	-1,00	0,071
8-10	27	21,75	5,25	1,270
11-13	25	23,65	1,35	0,077
14-16	14	17,90	-3,90	0,851
17-19	6	9,45	-3,45	1,261
20	7	4,55	2,45	1,320
Сумма	100	100,00	0,00	$\chi^2=4,906$

Изменение уровня ориентировочно-исследовательской активности белых мышей при повторных определениях изучали, помещая животных в прибор сразу же после взятия из общей клетки и затем через 30, 60, 120, 240 минут после первого определения. В промежутках между определениями животные по одному помещались в изолированные деревянные камеры.

Изменение уровня ориентировочной активности сопоставляли с уровнем активности, измеренной однократно на других мышах, которые до помещения их в прибор также находились соответствующее время в изолированных деревянных камерах.

В таблице 2 представлены средние значения числа переходов за 5 минут с доверительными интервалами при $P=0,05$ для мышей, у которых оценку ориентировочной активности производили повторно, и для мышей при однократном определении. Как показывают приведенные данные, уровень ориентировочно-исследовательской активности белых мышей при однократном определении практически не зависит от длительности (в пределах 4 часов) предварительного изолированного содержания животных в отдельных клетках. В то же время повторные помещения мышей в четырехкамерную клетку для оценки их активности приводят как и следовало ожидать к снижению уровня ориентировочно-исследовательской активности в результате угашения ориентировочного рефлекса. При этом достоверное снижение уровня ориентировочной активности мышей достигается уже при 3-м определении с интервалами между ними в 30 минут.

Таблица 2

Уровень ориентировочно-исследовательской активности белых мышей при однократных и повторных определениях

Однократные определения		Повторные определения			
число мышей	среднее число переходов за 5 минут с доверительными интервалами при $P=0,05$	число мышей	повторность определений	время после первого определения	среднее число переходов за 5 минут с доверительными интервалами при $P=0,05$
20	11,45 (8,53+14,37)	10	1	—	13,0 (8,67+17,33)
20	11,85 (9,92+13,78)	10	2	30	8,5 (3,87+12,13)
20	11,55 (9,04+14,06)	10	3	60	3,7 (0+7,87)
20	10,0 (9,61+13,47)	10	4	120	4,0 (0+8,05)
20	10,85 (8,54+13,16)	10	5	240	5,5 (0,31+10,69)

Таким образом, разработанная методика оценки уровня ориентировочно-исследовательской активности мышей, основанная на регистрации числа переходов в специальной четырехкамерной клетке с оптимально подобранными размерами может быть использована в различных направлениях при изучении влияния фармакологических веществ на ориентировочное поведение животных.

О НЕКОТОРЫХ УСЛОВИЯХ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ЭНЕРГЕТИКИ МИОКАРДА

Я. И. Зайдлер

Из кафедры фармакологии (зав. — проф. А. Н. Кудрин)

Непрерывная и жизненно важная функция сердца постоянно требует достаточного энергетического обеспечения.

Источником энергии для клеток являются, как известно, глюкоза, жирные кислоты и аминокислоты. Однако энергия, заключенная в химических связях этих веществ, не может быть использована непосредственным образом для биологических нужд. Для этой цели она сначала должна быть высвобождена, преобразована и заключена в специальную форму. Это происходит главным образом в процессе дыхательного фосфорилирования — одном из центральных механизмов биоэнергетики. Работа сердца находится в полной зависимости от этого процесса.

Сущность клеточного дыхания (точнее, процесса окисления питательных веществ) сводится к высвобождению электронов из веществ и перемещению их по дыхательной цепи. Путь электронов — носителей необходимой энергии заканчивается на кислороде.

Одного лишь получения и переноса электронов недостаточно: без преобразования энергия электронов рассеивается в виде тепла. В митохондриях происходит не только высвобождение и перемещение электронов, но и превращение несомой ими энергии в энергию промежуточных макроэргических соединений, а затем при участии фосфора эта энергия переносится на АДФ с образованием аденозинтрифосфата (АТФ).

Принято считать, что АТФ — вещество исключительной биологической значимости. Структура этого соединения такова, что позволяет получать и использовать запасенную в нем

энергию любой клеткой и для любого вида жизнедеятельности, требующего энергетические затраты.

Энергетика миокарда (как и других тканей) базируется на сопряженном течении двух процессов — 1) процесса высвобождения электронов из питательных веществ и перемещении их на кислород и 2) процесса преобразования электронной энергии в форму макроэргических соединений и фосфорилирования.

Образование макроэргических соединений — не единственная функция биологического окисления. Вероятно, в разных тканях, особенно при различных функциональных состояниях, степень сопряжения процессов окисления и фосфорилирования может варьировать в регуляторных целях. Исключением надо считать миокард: поскольку сердечная мышца всегда работает в условиях кислородной задолженности, энергетика миокарда требует, чтобы на каждый атом потребленного кислорода образовалось максимально возможное число молекул АТФ. Для этого необходима высокая степень сопряжения процессов дыхания и фосфорилирования.

Если потребление кислорода продолжается по-прежнему, но в то же время фосфорилирование падает, говорят о разобщении процессов окисления и фосфорилирования. Энергия электронов при этом рассеивается и кислород расходуется с малой пользой.

Феномен разобщения представляет выдающийся интерес. С одной стороны, он служит инструментом для исследования энергетики живых систем, с другой — разобщающий эффект имеет, по-видимому, патогенетическое значение. В митохондриях из кусочков сердечной мышцы, удаляемых во время операции у людей, страдающих сердечной недостаточностью, обнаружено разобщение процессов дыхания и фосфорилирования.

В определенных условиях эксперимента на митохондриях разобщение может наступить спонтанно, но его удается вызвать также и искусственно — при помощи некоторых веществ. Из них наиболее известны ДНФ и дикумарин, называемые разобщающими агентами.

Мы обратили внимание на то, что действие разобщающих веществ на сердечную ткань находится в зависимости от содержания кислорода в среде. Это позволило разработать модельный эксперимент для воспроизведения эффекта действия разобщающих веществ на функционирующей ткани миокарда с целью изучения условий его развития и выяснения путей поиска антагонистов разобщителей. Влияние разобщающих веществ на сократительную функцию миокарда проявляется в виде следующего феномена: сердечная мышца утрачивает

способность работать при сниженном и даже обычном уровне кислорода, а для поддержания ее сократительной активности необходимо повысить напряжение кислорода. С биохимической стороны при этом наблюдается падение количества фосфокреатина в миокарде, а также нарушение пастеровской реакции.

В принципе существенно, что разобшающими свойствами и угнетающим действием на сердечную мышцу могут обладать естественные участники обмена — жирные кислоты, которые поэтому именуются эндогенными разобшающими факторами, в отличие от веществ типа ДНФ, являющихся чуждыми для организма.

Как показали наши опыты, наибольшую угнетающую активность по отношению к сердечной мышце проявляют ненасыщенные кислоты — олеиновая, линолевая и линоленовая, а из насыщенных — каприновая и, в меньшей мере, каприловая.

Изучение условий, могущих иметь значение для развития действия разобшающих веществ на сердце, позволило разделить их на две группы. К первой принадлежат факторы, которые отягощают отрицательное влияние названных веществ на миокард, ко второй — условия, смягчающие это влияние. Наиболее важными из них являются: напряжение кислорода в среде, темп сердечных сокращений и концентрация водородных ионов во внеклеточной жидкости.

Гипоксия крайне неблагоприятно отражается на сократительной способности миокарда, на который воздействуют разобшающие вещества. И напротив, путем повышения напряжения кислорода можно ослабить угнетающее действие разобшителей и предупредить это действие.

В случае таких разобшителей как ДНФ и дикумарин, стимулирующий эффект повышения напряжения кислорода (далее именуемый кислородным эффектом) имеет следующее ограничение. А именно, при снижении уровня кислорода до исходного снова наступает ослабление сердечных сокращений. Иное можно наблюдать от кислородного эффекта при действии эндогенных разобшителей — жирных кислот. В результате продолжительного и интенсивного оксигенирования постепенно может возвратиться способность сердечной ткани функционировать при менее высоком уровне кислорода, что представляется особенно интересным.

Другое важное условие — это темп сокращений миокарда. Замедление темпа сокращений эффективно уменьшает неблагоприятное влияние разобшающих веществ на сердечную мышцу. Напротив, ускорение темпа миокардиальных сокращений значительно отягощает угнетающий эффект разобши-

телей. Так, например, в нашем опыте при темпе 120 сокращений в 1 минуту (при содержании 0,5 об. % кислорода в перфузате) жирные кислоты и ДНФ, взятые в минимально эффективных концентрациях, совершенно подавляли сократительную способность миокарда предсердия крысы, а при темпе 60 сокращений в 1 минуту угнетения почти совсем не наблюдалось. Переключив темп сокращений со 120 на 60, можно было довольно успешно восстановить деятельность миокарда, уже ослабленную под воздействием разобщающих веществ.

Обращает на себя внимание, что полезный эффект замедления темпа сокращений получается без повышения напряжения кислорода. Сочетание замедления темпа сокращений с увеличением уровня кислорода, естественно, наилучшим образом противодействует угнетающему влиянию разобщающих веществ на сердечную мышцу.

Ускорение темпа сокращений (при обычном содержании кислорода), наоборот, как бы увеличивает угнетающую активность разобщителей. Однако при достаточно высоком напряжении кислорода фактор ускорения темпа в значительной мере утрачивает свое отрицательное значение.

В последнее время мы получили некоторые новые данные, характеризующие значение еще одного условия, а именно концентрации водородных ионов. Сообщение по этому поводу является предварительным.

Величина водородного показателя (рН) в организме, как известно, строго контролируется. рН циркулирующей крови — 7,4. Внутри клеток рН значительно ниже. Так, измерения в клетках миокарда крысы показали рН 6,9.

В контрольной серии наших опытов на изолированном предсердии крысы и сердце лягушки изучалось влияние изменения рН перфузата на сократительную функцию миокарда. Изменения рН в пределах 6,9—7,8 (при условии содержания кислорода в перфузате около 0,5 об. %) не вызывало существенных нарушений сократительной способности сердечной ткани. Иное можно было наблюдать в ряде опытов, в которых применялись разобщающие вещества — ДНФ и олеат. Снижение рН до 7,2—6,9 вызывало отягощение угнетающего действия и как бы увеличивало активность разобщающих веществ. Смещение же рН в щелочную сторону заметно смягчало угнетающее действие названных разобщителей, особенно на сердце лягушки.

Несомненно, детальное изучение условий, определяющих эффект разобщающих веществ и его развитие должно указать пути поиска антиразобщающих воздействий.

К ВОПРОСУ О РОЛИ ЭНЕРГЕТИКИ В ПЕРЕМЕЩЕНИЯХ ИОНОВ КАЛИЯ В МИОКАРДЕ

Я. И. Зайдлер

Из кафедры фармакологии (зав. — проф. А. Н. Кудрин)

В живых тканях существует резкий концентрационный градиент ионов калия, направленный в сторону внеклеточного пространства. Соотношение между концентрацией калия внутри клетки и вне ее (в среде) в состоянии покоя составляет в миокарды крысы 140 : 2,7.

Такое распределение ионов не всегда является стационарным, а изменяется в процессе возбуждения и работы миокарда.

Если концентрация калия в среде изменяется, то содержание его внутри клетки также претерпевает изменения и в определенных пределах эти перемены обратимы. Значительный дефицит калия в среде нарушает работу сердца и прежде всего уменьшает его способность к расслаблению.

В настоящей работе представлены материалы наших экспериментальных наблюдений об эффекте, который развивается при уменьшении концентрации калия во внеклеточной среде миокарда при одновременном действии на эту мышцу разобщающих веществ а также о влиянии кислорода на этот эффект. Постановка этих наблюдений обусловлена тем, что ингибиторы клеточной энергетики — вещества, разобщающие процессы окисления и фосфорилирования в митохондриях, и, что особенно интересно, естественные разобщители (жирные кислоты) могут оказывать угнетающее воздействие на сократительную функцию миокарда и вызывать затем фибрилляцию, а кислород, как показывают наши опыты, противодействует этому влиянию.

Эксперименты проводили на изолированном лезом предсердии (ушке) крысы (методика описана нами ранее). Температура — около 25°, темп — около 120 сокращений в 1 минуту. В контрольных опытах содержание кислорода в перфузате составляло около 0,5 объемных процента, рН—7,4. Содержание калия в растворе для перфузии предсердия крысы в контрольных опытах было 340 мг хлорида калия и 160 мг фосфата калия однозамещенного на 1 литр раствора. В соответствующих экспериментах содержание калия в перфузате составляет $\frac{1}{3}$ или $\frac{1}{5}$, а в опытах на сердце лягушек — $\frac{1}{10}$ от контроля. В последних опытах изучалось также влияние из-

менения рН, которое вызывалось путем повышения концентрации CO_2 .

Из разобщающих веществ использовались натриевая соль олеиновой кислоты, дикумарин и 2,4-динитрофенол.

В контрольных экспериментах было показано, что неповрежденная сердечная ткань может удовлетворительно переносить весьма значительное понижение концентрации ионов калия во внеклеточной среде. Так, при уменьшении калия до $\frac{1}{3}$ в опыте на левом предсердии отмечалось только небольшое изменение амплитуды сокращений и едва заметное снижение степени расслабления сердечной мышцы. Уменьшение концентрации калия вело к усилению сокращений, но одновременно падала способность миокарда к расслаблению. В контрольных опытах на интактном сердце лягушки в еще большей мере проявилась выносливость к понижению концентрации калия в перфузате. Несомненно, это указывало на способность неповрежденной сердечной ткани к поддержанию физиологического обмена калия, несмотря на весьма значительное понижение концентрации калия во внеклеточной среде.

Напротив, изменения сократительной деятельности миокарда, возникавшие при действии разобщающих веществ, свидетельствуют об утрате этой способности. В опыте на левом предсердии крысы эти изменения проявлялись в том, что вскоре после снижения концентрации калия в условиях действия разобщителей начиналось прогрессирующее уменьшение расслабления сердечной мышцы. В начале отмечалось также и снижение амплитуды сокращений, но затем оно как бы прекращалось и на передний план выступала недостаточность расслабления сердечной мышцы. Картина завершалась контрактурой — эффектом, напоминающим результат лишения калия или реакцию на значительное повышение концентрации кальция в среде.

Сходный с этим эффект наблюдался также в эксперименте на сердце лягушки, но при условии, если одновременно вызывалось снижение рН перфузата до 7,0—6,9. Последние данные являются указанием на значение концентрации водородных ионов для обмена калия в миокарде. С другой стороны, нарушение баланса калия в условиях разобщения процессов окисления и фосфорилирования, (при одновременном снижении содержания калия во внеклеточной среде) может происходить и при нормальном рН как это наблюдалось в опытах на предсердии крысы.

Наряду с этим мы исследовали, какое влияние оказывает повышение концентрации кислорода на эффект, наблюдаемом

в результате уменьшения калия в среде, а также при сочетании уменьшения калия с действием разобщающих веществ. Оказалось, что в том и в другом случае кислород эффективно противодействовал развитию нарушений в миокарде.

Отмеченный благоприятный эффект кислорода при недостатке калия можно объяснить тем, что кислород является активным антагонистом разобщителей, как это было нами показано ранее.

Принято считать, что выход ионов калия из клетки обусловлен градиентом концентрации и поэтому не связан с затратой энергии. Значительно менее ясен вопрос, каким образом клетка возвращает себе калий, вышедший из нее в момент возбуждения, поскольку поток ионов калия, направленный в сторону клетки, всегда вынужден двигаться против градиента концентрации.

Некоторые исследователи считают, что возвращение ионов калия в клетку происходит по закономерности доннановского распределения (А. Г. Пасынский).

Согласно М. Е. Райской с соавторами обмен калия в миокарде определяется состоянием окислительно-восстановительных систем в клетке. Более того, считают, что процесс переноса ионов, как и процесс дыхательного фосфорилирования, сопряжен с транспортом электронов (С. А. Нейфах).

В пользу последней теории говорит обнаруженный нами благоприятный эффект кислорода при нарушениях функции миокарда, наблюдаемый при понижении концентрации калия в среде. Хорошо известно, что кислород стимулирует окислительные процессы. С другой стороны, также известно, что вещества-разобщители типа динитрофенола тормозят обеспечение энергией, но отнюдь не угнетают окислительно-восстановительные превращения в митохондриях (Э. Рэкер). Поэтому тот факт, что под влиянием разобщающих веществ утрачивается способность сердечной мышцы переносить понижение концентрации калия в среде, можно расценивать как указание на существенную роль энергетики в обмене калия в миокарде.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОПИРАЗОЛА И ПОТЕНЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ ИХ В ОТНОШЕНИИ НАРКОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТИОПЕНТАЛА

Л. Г. Полевой

Из кафедры фармакологии (зав. — профессор А. Н. Кудрин)

Способность некоторых веществ потенцировать действие наркотических средств (в частности, снотворное и наркотическое действие барбитуратов) широко используется в ряду отборочных тестов для оценки транквилизирующей активности изучаемых соединений. Тест потенцирования наркоза неспецифичен в отношении предсказания транквилизирующей активности изучаемых соединений. Снотворное и наркотическое действие барбитуратов могут пролонгировать не только различные по химической структуре и фармакологическим свойствам соединения, но и вещества, влияющие, главным образом, на скорость метаболизма барбитуратов.

Несмотря на недостаточную специфичность этого теста, оценка потенцирующей активности соединений в сопоставлении с результатами, полученными по другим методикам, дает представление о выраженности тормозящего влияния их на функции ЦНС и позволяет уже на первых этапах исследования сузить круг веществ, у которых можно предполагать транквилизирующие свойства. Потенцирующую активность получаемых соединений оценивают также по их способности восстанавливать у животных состояние наркоза после прекращения действия наркотического вещества.

С целью установления зависимости между структурой и действием в классе биологически активных веществ — производных аминопиразола нами были изучены потенцирующие свойства 50 оригинальных соединений, синтезированных на кафедре органической химии МГУ (зав. академик А. Н. Несмеянов).

По тесту потенцированного наркоза определяли средние эффективные (пролонгирующие) дозы препаратов (ED_{50}), вызывающие десятикратное увеличение продолжительности внутреннего тиопенталового наркоза и изоэффективные дозы (ED_{84}), восстанавливающие тиопенталовый наркоз.

Для того, чтобы установить направленность изменений фармакологических свойств под влиянием различных радикалов по сравнению с исходной структурой, были изучены

соответствующие свойства самого пиразола. Оказалось, что он обладает очень слабыми потенцирующими свойствами: средняя пролонгирующая доза пиразола равна 464 мг/кг, а доза, восстанавливающая тиопенталовый наркоз, равна 500 мг/кг.

В результате введения в 3-е положение пиразольного ядра фенильного радикала активность соединения увеличивается более, чем в 10 раз ($ED_{50} = 44,6$ мг/кг).

Пролонгирующая активность 3-фенилпроизводных пиразола зависит от радикала в 5-м положении пиразольного ядра. Для 3-фенил-5-метилпиразола средняя пролонгирующая доза равна 61,7 мг/кг, для 3-фенил-5-аминопиразола — 107 мг/кг, а для 3-фенил-5-пиразолилкарбоновой кислоты она составляет 302 мг/кг.

Таким образом, если фенильный радикал значительно усиливает угнетающее влияние соединений на ЦНС, то аминогруппа ослабляет соответствующую активность, причем в этом отношении аминогруппа занимает среднее положение между метилом и карбоксигруппой. Это свойство аминогруппы может иметь определенное значение для изменения характера угнетающего влияния пиразольных соединений на ЦНС, поскольку ослабление их седативно-гипнотических свойств может привести к сдвигу активности в сторону проявления транквилизирующих свойств.

Введение в ядро пиразола второй аминогруппы полностью лишает соединение как потенцирующих, так и пролонгирующих свойств. Так, если 1-фенил-3-метил-5-аминопиразол пролонгирует тиопентальный наркоз в средней дозе 218,8 мг/кг, а в дозе 250 мг/кг восстанавливает наркоз, то 1-фенил-3-метил-4,5-диаминопиразол совершенно лишен этих видов активности.

Аминогруппа ослабляет угнетающие свойства пиразольных соединений не только при введении в ядро пиразола, но также и при введении в фенильные радикалы. Так, 3-пара-аминофенил-5-аминопиразол по потенцирующим свойствам в 3 раза слабее чем 3-фенил-5-аминопиразол.

Однако ослабление угнетающих свойств пиразолов при введении в пиразольное ядро аминогруппы выражено в меньшей степени, чем при введении карбоксильной группы. Во всех случаях изученные аминопипразолы оказались значительно активнее соответствующих им пиразолилкарбоновых кислот.

Потенцирующие свойства производных пиразола зависят не только от характера, но также и от положения радикалов в пиразольном ядре. Например, 3-фенил-5-аминопиразол вдвое активнее 1-фенил-5-аминопиразола.

Замена фенильного радикала в 1-м или 3-м положении пиразольного ядра на метил ослабляет угнетающее влияние аминопиразолов на ЦНС. Причем N-метилированное производное аминопиразола полностью утрачивает способность восстанавливать тиопенталовый наркоз.

Таким образом, N-метилированное производное 3-пара-аминофенил-5-аминопиразола по тесту восстановленного наркотика не может быть отнесено к веществам, угнетающим ЦНС. Его пролонгирующая активность, вероятно, связана с ингибирующим влиянием на ферментные системы, участвующие в метаболизме тиопентала.

В ряду 1-алкилзамещенных 3-пара-аминофенил-5-аминопиразола пролонгирующая активность возрастает при увеличении длины радикала до 7 углеродных атомов. Дальнейшее увеличение длины радикала приводит к уменьшению растворимости соединения в воде и, как следствие этого, к ослаблению его пролонгирующей активности.

В отличие от N-метилированного производного соединения с более длинными радикалами способны также восстанавливать тиопенталовый наркоз, причем эта способность возрастает с увеличением длины алкильного радикала.

Аналогичное изменение активности при увеличении длины алкильного радикала в 1-м положении ядра установлено также в ряду производных 3-метил-5-аминопиразола и 3,5-диметил-4-аминопиразола.

Увеличение расстояния между атомом азота в 1-м положении пиразольного ядра и фенильным радикалом путем введения метиленовой группы усиливает потенцирующие свойства соединения, а введение между ними этиленовой группы ослабляет эти свойства.

Следует отметить, что хотя замена аминифенильного радикала в 3-м положении на метил уменьшает потенцирующие свойства соединений, однако, в этом случае удаление фенила от пиразольного ядра на этиленовую группу не ослабляет, а, напротив, усиливает активность соединений. Это указывает на то, что способность радикалов менять определенным образом свойства соединения в свою очередь зависит от характера и положения других радикалов в пиразольном ядре.

Сопоставление приведенных данных с другими фармакологическими свойствами аминопиразолов позволяет сделать вывод о том, что в ряду производных аминопиразола могут быть получены вещества с различным по своему характеру влиянием на ЦНС, причем активность этих соединений может варьировать в значительных пределах.

ИЗМЕНЕНИЯ НАКОПЛЕНИЯ ЛАКТАТА И ЭФФЕКТА ПАСТЕРА ПРИ ДЕЙСТВИИ ДИКУМАРИНА НА СЕРДЦЕ

Я. И. Зайдлер, Р. А. Дулицкая

Из кафедры фармакологии (зав. — профессор А. Н. Кудрин)
и кафедры физической и коллоидной химии (зав. — доцент В. П. Мишин)

Дикумарин, который широко применяется в антикоагулянтной терапии, вызывает в эксперименте на сердце своеобразный эффект. Для него очень характерна зависимость от поступления кислорода. Пока имеется достаточное количество кислорода, действие дикумарина почти не заметно, но когда возникает гипоксия, дикумарин приводит к ослаблению и остановке сердца. Нормальное сердце (без дикумарина) такой же недостаток кислорода переносит довольно легко.

Это явление, впоследствии названное нами феноменом дикумаринового угнетения миокарда, представляет несомненный теоретический интерес, так как моделирует потерю сердечной мышцей выносливости к гипоксии. В настоящей работе мы исследовали некоторые биохимические показатели, необходимые для суждения о механизме этого феномена.

Определялось накопление молочной кислоты в перфузате работающего и угнетенного сердца и в трихлоруксусном экстракте из сердечной ткани.

Эксперименты ставились на изолированном сердце лягушек как в условиях аэрации, так и гипоксии (т. е. без специальной аэрации перфузата). В качестве перфузата применялся раствор Рингера. Лактат измерялся колориметрически при помощи П-оксидифенила. В каждой серии опытов брали 10—14 сердец. Результаты были подвергнуты математической обработке методами вариационной статистики (см. рис. 10).

В контрольных экспериментах установлено, что когда сердце работает в условиях продолжительной гипоксии (O_2 около 0,1 об. %) в перфузате происходит значительное накопление молочной кислоты. В условиях насыщения кислородом при

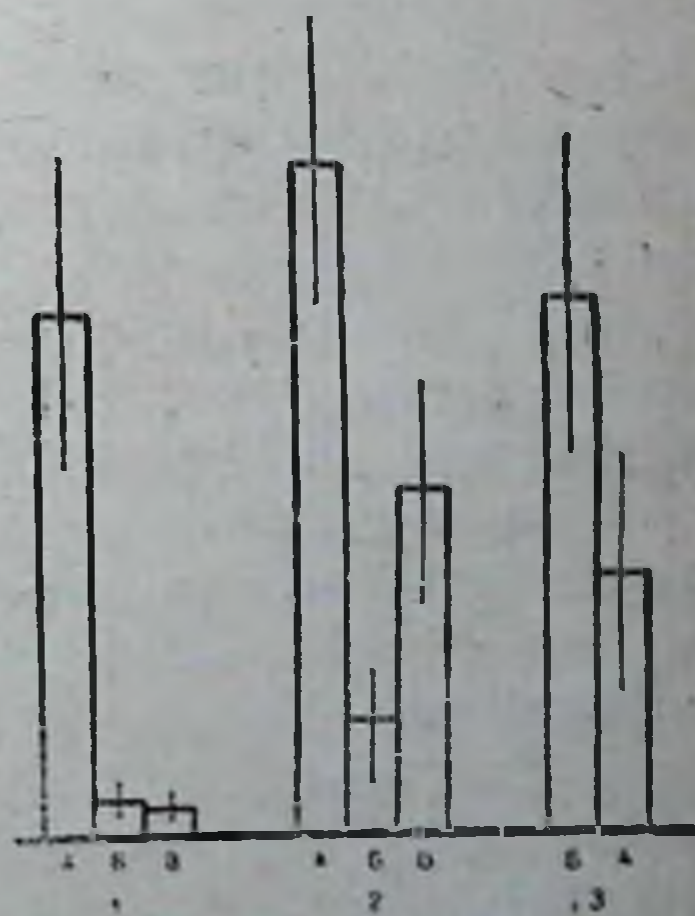


Рис. 10.

помощи аэрации (O_2 около 0,6 об.%) накопление молочной кислоты почти прекращается полностью. Это позволяет говорить о том, что под влиянием усилившегося дыхания происходит торможение гликолиза, т. е. имеет место выраженный эффект Пастера.

Однако после того как аэрация прекращена и в сердечной ткани вновь наступает гипоксия, накопление лактата возобновляется не сразу, эффект Пастера сохраняется еще некоторое время. Таким образом, влияние аэрации на гликолиз или пастеровский эффект характеризуется периодом последствия.

Показано, что дикумарин заметно увеличивает накопление молочной кислоты в перфузате и в экстракте из сердечной мышцы при гипоксии. Аэрация в этих условиях тормозит накопление лактата в меньшей степени, чем в контроле, что говорит о том, что пастеровский эффект под влиянием дикумарина становится менее совершенным. Указанного последствия в этом случае не наблюдается.

В литературе имеются указания, что при дефиците кислорода изолированное сердце лягушки способно обеспечивать себя энергией за счет процесса гликолиза, не требующего присутствия кислорода. Поскольку дикумарин оказывает свое угнетающее действие на сокращения сердца именно в гипоксических условиях, можно было ожидать от него угнетения гликолиза. Это, однако, не подтверждается.

Как известно, пастеровский эффект считается центральным пунктом вопроса о взаимодействии дыхания и гликолиза в клетках. Совершенный пастеровский феномен характеризует свойственную нормальным тканям и клеткам координацию этих двух фундаментальных процессов энергетической жизнедеятельности. По-видимому, дикумарин как-то задевает эту сторону биохимизма в клетках сердечной ткани.

Как отмечалось выше, при достаточном количестве кислорода угнетения сокращений сердца не происходит, несмотря на действие дикумарина. Исследование накопления лактата и влияния на него аэрации показывает, что в то же самое время пастеровская реакция оказывается уже заметно нарушенной. Вероятно, эффект Пастера является более чувствительным показателем на что, впрочем, указывается в специальной литературе.

Выводы

Феномен дикумаринового угнетения миокарда сопровождается заметным усилением аэробного (гипоксического) гликолиза и изменением эффекта Пастера.

О НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЯХ И МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Н. С. Орехова

Из Центральной научно-исследовательской лаборатории
им. С. И. Чечулина (зав. — ст. научн. сотр. А. С. Чечулин)

Системное изучение физиологической активности фосфорорганических соединений (ФОС) было начато в 1934 г. в Германии Г. Шрадером (1). В результате обширных исследований Шрадеру и его сотрудникам удалось синтезировать ряд высокоактивных фосфорорганических соединений, обладающих ярко выраженными инсектицидными и акарицидными свойствами.

Работы Шрадера дали толчок к исследованию и обширному применению фосфорорганических соединений в качестве средств защиты растений. Такие препараты из группы ФОС, как тетраэтилпирофосфат, паратион, параксон, малатион, байтекс, фосфамид и ряд других получили в настоящее время широкое распространение.

Например, мероприятия по уничтожению переносчиков малярии (кровососущих комаров), проводимые по заданию Всемирной организации здравоохранения в областях с населением около 500 млн человек, с использованием малатиона, способствовали тому, что смертные случаи от малярии стали в этих районах сравнительно редким явлением.

К сожалению, несмотря на высокую биологическую активность по отношению к вредителям сельскохозяйственных культур, фосфоорганические соединения обладают токсическим действием на организм теплокровных животных и человека (2—4). По Шрадеру, «органические соединения фосфора относятся к наиболее сильным из существующих в природе ядов». Во многих странах ежегодно обнаруживаются случаи интоксикации преимущественно высокотоксичными ядохимикатами. В сводке Ю. С. Кагана (5) собрано 82 зарубежных источника, в которых описывается около 11 000 случаев отравлений фосфорорганическими инсектицидами. В СССР также имели место отдельные случаи интоксикации меркаптофосом, в связи с чем применение его в нашей стране с 1961 г. запрещено.

Уже первые исследователи обратили внимание на чрезвычайную универсальность действия фосфорорганических соединений. Обратило на себя внимание и то, что внешне симптомы отравлений насекомых и позвоночных животных напоминают отравления, вызываемые эзерином, токсическое и

фармакологическое действие которого обусловлено его способностью подавлять активность фермента холинэстеразы.

Естественно, что возникла мысль исследовать антихолинэстеразные свойства фосфорорганических соединений.

Многочисленные исследования советских и зарубежных авторов показали, что фосфорорганические соединения уже в ничтожных количествах (порядка $1 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-9}$ м) способны подавлять активность холинэстеразы (3,6).

Фосфорорганические соединения в большей или меньшей степени способны блокировать оба типа холинэстераз, однако особое значение имеет инактивация ацетилхолинэстеразы, которая контролирует возбуждение в симпатических образованиях в области нервных окончаний (3,6). Взаимодействие фосфорорганических соединений с холинэстеразой представляет собой бимолекулярную химическую реакцию фосфорилирования активного центра фермента. В результате этой реакции образуется каталитически неактивное производное холинэстеразы, в котором фосфорильный остаток присоединен через гидроксил одного из остатков аминокислоты серина, входящего в структуру активного центра холинэстеразы. Предполагается, что особая способность к реагированию гидроксила серина активного центра холинэстеразы объясняется повышением нуклеофильности вследствие образования водородной связи с какой-либо группировкой белка (возможно, имидазол аминокислоты гистидина). Это облегчает реакцию нуклеофильного замещения, в которой участвует гидроксил серина, при взаимодействии с ацетилхолином в процессе катализа и с фосфорорганическими соединениями при блокировании холинэстеразы (Б. Сондерс, 1961 и др.).

Инактивация ацетилхолинэстеразы приводит к повышению концентрации ацетилхолина в области нервных окончаний и, вследствие этого, к перевозбуждению холинэргических структур. В начальном этапе, при небольшой степени торможения активности истинной холинэстеразы, наблюдается снижение порога и ускорение проведения возбуждения, при высоких степенях торможения фермента накопление ацетилхолина достигает такого уровня, что возникает блок проведения.

Необычайно высокая биологическая активность фосфорорганических соединений связана, вероятно, с тем, что подавляемый ими фермент холинэстераза находится в организме в очень небольшом избытке. По Энгельгарту, холинэстераза обладает относительно маленьким потенциалом резервной активности, вследствие чего для поддержания жизнедеятельности организма в центральной нервной системе необходимо сохранение высокой степени активности холинэстеразы. (1).

Таким образом, величины концентрации холинэстеразы играют важную сапогенетическую роль в той или иной степени приспособительного реагирования организма на воздействие различного рода холинэргических ядов, в том числе и фосфорорганических пестицидов.

Большая или меньшая степень инактивации холинэстеразы органическими соединениями фосфора в различных органах и системах в известной степени объясняет многообразие картины отравления при воздействии этих веществ на организм.

Одним из самых первых признаков отравления теплокровных животных и человека, предшествующим видимым симптомам, является угнетение активности холинэстеразы, главным образом истинной, и частично-ложной. По мере инактивации фермента, вследствие чего происходит возбуждение холинореактивной системы, развивается картина отравления.

Действие фосфорорганических соединений на центральную нервную систему характеризуется судорожным эффектом, а при сильном отравлении — параличом жизненно важных нервных центров (дыхательного, сосудодвигательного). Следует отметить, что детальный анализ механизма биологической активности фосфорорганических соединений приводит к выводу о возможности прямого возбуждающего действия этих веществ на нервные рецепторы, наряду с влиянием через систему «холинэстераза-ацетилхолин».

В действии фосфорорганических соединений на желудочно-кишечный тракт определяющее значение имеет усиление тонуса блуждающего нерва, также обусловленное инактивацией ацетилхолинэстеразы. Следствием этого является резкое возрастание двигательной активности кишечника и желудка.

Действие на сердечно-сосудистую систему протекает по типу холинэргических реакций. На первых стадиях отравления отмечается вагусный эффект: снижение артериального давления, брадикардия, единичные экстрасистолы на электрокардиограмме. На более поздних этапах интоксикации, в связи с резким нарушением функции парасимпатической нервной системы, наблюдается тахикардия, вплоть до блокады сердца.

В доступной литературе нам не удалось выявить влияния фосфорорганических пестицидов на гемокоагуляционные свойства. Однако, учитывая, что при интоксикации этими веществами происходит возбуждение холинэргической системы организма теплокровных животных и человека и принимая во внимание регуляторное действие вегетативной нервной системы

на свертывающую систему крови (7), мы можем предположить нарушение процессов свертываемости крови при токсическом воздействии этих веществ на организм.

Хочется отметить, что фосфорорганические соединения обладают способностью вступать во взаимодействие не только с холинэстеразой, но также и со всеми теми ферментами, в построении активного центра которых участвует серин (пепсин, химотрипсин и др.).

Таким образом, анализируя изложенные выше современные данные, можно сделать вывод, что, наряду с инсектицидными свойствами, фосфорорганические соединения отличаются высокой токсичностью по отношению к теплокровным животным и человеку. В связи с этим важной задачей является получение фосфорорганических пестицидов достаточной эффективности, но малотоксичных для людей и животных. Ряд таких соединений, разработанных и применяемых в СССР (полихлорпинен, тролен, руэлен и др.) отвечают перечисленным требованиям. К ним относится также и фосфорорганический инсекто-акарицид трихлорметафос-3, токсические свойства которого мы изучаем.

Это соединение, разработанное ВНИИХСЗР является аналогом известного за рубежом препарата тролена.

Химически чистый препарат представляет собой желтую жидкость со слабым неприятным запахом. Вещество растворяется в большинстве органических растворителей.

Трихлорметафос-3 принадлежит к группе смешанных жи-ро-ароматических эфиров тиофосфорной кислоты. Это высокоэффективный инсекто-акарицид контактного, кишечного и фумигационного действия в борьбе с растительноядными клещами, тлями, мучнистыми червями, открыто живущими гусеницами, амбарными долгоносиками, ТХМ-3 значительно менее токсичен для теплокровных животных и человека, чем тиофос и метилэтилтиофос.

Предварительные исследования показали, что препарат обладает низко выраженными кумулятивными свойствами.

Характерной особенностью действия препарата является падение температуры тела у затравленных животных (особенно у крыс). В среднем температура тела падает на 7—8° и возвращается к норме через 6—27 часов.

Трихлорметафос-3, как и прочие фосфорорганические соединения, является ингибитором холинэстеразы. При введении его внутрь крысам в дозе 200 мг/кг в первые 24 часа активность ее полностью угнетается, спонтанная реактивация длится в среднем 10—12 дней.

Изучение токсикологических свойств трихлорметафоса-3 проводится нами в следующих направлениях: изучение его инактивирующего действия на холинэстеразу, действия на состояние сердечно-сосудистой системы и гемокоагуляционные свойства крови.

Полученные данные предполагается прежде всего применить для разработки метода ранней диагностики токсического действия ТХМ-3 на организм теплокровных животных и человека, а также для изыскания возможного использования некоторых саногенетических механизмов организма для предупреждения и эффективной терапии токсикопатологии, вызванной этим веществом.

Литература

- Шрадер Г. Новые фосфорорганические инсектициды. М., 1965.
Медведь Л. И. Гигиена и токсикология новых пестицидов и клиника отравлений. М., 1962.
Голиков С. И., Розенгарт В. И. Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений. Л., 1960.
Голиков С. И., Розенгарт В. И. Холинэстераза и антихолинэстеразные вещества. Л., 1962.
Каган Ю. С. Токсикология фосфорорганических инсектицидов. М., 1963.
Михельсон М. Я. Антихолинэстеразные вещества. Т. I, Л., 1961.
Зубанов Д. М. Бюлл. exper. биол. и мед., 1962, 54, 11, 33.

О ЗНАЧЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБМЕНА КОРТИЗОЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

М. Б. Шейкман, Т. С. Петрова, М. Г. Заславская

Секретируемый корой надпочечников основной глюкокортикоидный гормон кортизол (гидрокортизон) играет важную роль в сложном механизме защитно-приспособительных реакций организма. В самые последние годы значительно вырос интерес к изучению путей превращения гормона в организме, с помощью которых поддерживается необходимая концентрация глюкокортикоидов. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования убедительно показали, что наиболее важную роль в метаболизме кортизола и других стероидных гормонов играет печень, где благодаря сложным ферментативным превращениям происходит инактивация гормонов и конъюгирование образующихся метаболитов с глю-

куроновой и другими кислотами (Н. А. Юдаев, С. Г. Генес, Г. Томкинс, N. Romanoff). В печени образуются белки, предохраняющие кортизол от разрушения и осуществляющие резервирование и транспорт гормона в крови (альбумин, кортикостерондсвязывающий альфа-1-глобулин транскортин). Это дает основание говорить об «ауторегуляторной системе обмена кортикостероидов в печени» (Т. Уете, А. Blair).

В результате гормонально-белкового взаимодействия в плазме крови кортизол содержится в двух формах: свободной, физиологически активной, и связанной в лабильные комплексы с белками плазмы, физиологически неактивной (Н. А. Юдаев, В. Б. Розен; P. De Moor). Емкость кортикостерондсвязывающего глобулина-транскортина, определяющая концентрацию свободного кортизола в крови, имеет важное значение в регуляции скорости образования и секреции гормона корой надпочечников, а также инактивации последнего и выделения лишенных биологической активности метаболитов с мочой. Это происходит потому, что выключение активного гормона транскортином плазмы крови сказывается прежде всего на «механизме обратной связи» (зависимость секреции АКТГ передней долей гипофиза от концентрации в крови активных глюкокортикоидов). Кроме того комплексированный с транскортином гормон не подвергается в печени ни инактивации путем восстановления кольца «А», ни конъюгированию с кислотами. Свободный кортизол превращается в печени в свою 11-дегидроформу-кортизон, обладающую меньшей по сравнению с гормоном глюкокортикоидной активностью. Кортизол и кортизон восстанавливаются в печени до неактивных тетрагидропроизводных метаболитов (тетрагидрокортизол, тетрагидрокортизон, алло-тетрагидрокортизол), восстановление боковых цепей которых приводит к образованию кортолов и кортолонов. Небольшая часть кортизола превращается путем гидроксилирования у 6-го углеродного атома с образованием 6-бета-оксикортизола и путем отщепления боковой цепи с образованием 17-кетостерсидов. В печени происходит также конъюгирование большинства метаболитов кортизола в парные соединения с различными кислотами, главным образом глюкуроновой и серной кислотами, в меньшей мере фосфорной кислотой. Конъюгаты стероидов значительно более растворимы в воде по сравнению с неконъюгированными метаболитами и поэтому после возвращения в кровь они относительно легко выделяются с мочой. Сложным ферментативным превращениям подвергаются в печени и вводимые с лечебной целью глюкокортикоидные препараты (преднизон, преднизолон и другие). Эти соединения более

устойчивы к действию ферментов, они медленнее восстанавливаются, медленнее конъюгируются и медленнее выводятся из организма, что, по-видимому, и обуславливает усиленное действие этих синтетических препаратов (A. Sandberg; E. Glenn).

В клинических условиях о состоянии процессов метаболизма гидрокортизона в организме можно судить на основании анализа экскретируемых с мочой метаболитов гормона и исследования в крови связывающей способности транскортина, содержания неконъюгированных и конъюгированных 17-оксикортикостероидов (кортизол и его метаболиты). При различных патологических состояниях имеет место нарушение метаболизма кортизола, а так как печень—основной орган обмена кортикостероидов, то важно знать, как изменяется эта функция печени при разных болезнях.

Исследование некоторых сторон метаболизма кортизола, проведенное нами у больных со средней и тяжелой формами эпидемического гепатита, заболевания с преимущественным поражением печени, выявило нарушение образования у этих больных тетрагидропроизводных метаболитов кортизола (уменьшение экскреции тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона) и увеличение выделения с мочой неконъюгированных 17-оксикортикостероидов. Полученные данные сочетались с нормальной или несколько сниженной емкостью транскортина на фоне нормальных или несколько увеличенных цифр содержания в плазме крови неконъюгированного кортизола. У больных с хроническим бруцеллезом отмечалось в некоторых случаях увеличение емкости транскортина, суммарная экскреция 17-оксикортикостероидов, а также нейтральных 17-кетостероидов была несколько снижена. У больных раком легкого экскреция суммарных 17-оксикортикостероидов и неконъюгированного кортизола в плазме крови существенно не отличались от нормальных величин. Но отношение количества неконъюгированных 17-оксикортикостероидов к суммарным 17-оксикортикостероидам в моче было достоверно выше, чем у здоровых людей, что говорит о нарушении процессов конъюгации кортикостероидов с глюкуроновой кислотой. Связывающая способность транскортина исследовавшаяся у некоторых больных раком легкого была нормальной или же несколько ниже или выше нормальных цифр. Применение химиотерапии сопровождалось повышением экскреции метаболитов кортизола с мочой.

ДЕЙСТВИЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКОГО ИНСЕКТО- АКАРИЦИДА ТРИХЛОРМЕТАФОСА-3 НА АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ КРОВИ И НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛОГРАММЫ И ТРОМБОЭЛАСТОГРАММЫ

Г. А. Якунин, Н. С. Орехова

Из Центральной научно-исследовательской лаборатории
им. С. И. Чечулина (зав. — ст. научн. сотр. А. С. Чечулин).

Большинство авторов объясняют биохимические изменения в организме под влиянием фосфорорганических соединений (ФОС) так называемой антихолинэстеразной теорией действия ФОС, которая в настоящее время получила широкое распространение в нашей стране и за рубежом. Согласно этой теории, основным патогенетическим фактором в действии органических соединений фосфора является их влияние на холинэргическую биохимическую систему — угнетение холинэстеразы, фермента, играющего важную роль в процессах проведения и трансинаптической передачи нервных импульсов. Этот фермент гидролизует ацетилхолин — «специфически действующее вещество», обуславливающее передвижение ионов через проводящие мембраны при электрической активности (Д. Нахманзон. В кн. Молекулярная биология. М., 1964). Инактивация холинэстеразы под влиянием фосфорорганических соединений и, следовательно, избыточное накопление ацетилхолина в синапсах центральной и периферической нервной системы — так называемая гиперсинапсия — приводит к нарушениям со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма (С. Н. Голиков, В. И. Розенгарт, Холинэстераза и антихолинэстеразные вещества. Л., 1962 и др.).

Являясь медиатором вегетативной нервной системы, ацетилхолин оказывает влияние на коагуляционные свойства крови. Учитывая инактивирующее действие фосфорорганических соединений на холинэстеразу и накопление в связи с этим свободного ацетилхолина в синаптических образованиях нервной системы, мы поставили задачу выявить влияние нового фосфорорганического инсектицида трихлорметафоса-3 на некоторые показатели гемокоагуляции. Одновременно нами изучалось ингибирующее действие ТХМ-3 на холинэстеразу цельной крови.

Трихлорметафос-3 (ТХМ-3) (О-метил-О-этил-0, 2, 4, 5 трихлорфенилтиофосфат) является смешанным жиро-ароматиче-

ским эфиром тиофосфорной кислоты. По данным ЦНИДИ, ТХМ-3 обладает значительно меньшей токсичностью на организм теплокровных животных и человека, чем ДДТ и тиофос. Для белых крыс при пероральном его введении $DL_{50} = 330$ мг/кг, для кроликов — 250 мг/кг. Это — высокоактивный инсекто-акарицид, оказывающий контактное, кишечное и фумигационное действие на членистоногих.

Предварительные исследования показали, что препарат обладает слабыми кумулятивными свойствами.

Активность холинэстеразы и показатели свертываемости крови под влиянием трихлорметафоса-3 исследовались нами на 30 кроликах-самцах, весом 2500—3000 г, в остром и хроническом эксперименте, с использованием различных доз вещества. Затравка животных производилась перорально с помощью шприца. Трихлорметафос-3 вводился кроликам в дозах $1/10$, $1/5$, $1/2$ DL_{50} .

Активность истинной и ложной холинэстеразы крови определялась потенциометрическим методом, предложенным А. И. Гошевым, в модификации Дмитриевой, с использованием рН-метра.

Метод основан на регистрации изменения рН-среды, выделяющейся при гидролизе ацетилхолина уксусной кислотой.

Гемокоагуляционные свойства изучались методом тромбоэластографии с применением ленинградского чернильнопишущего тромбоэластографа типа ИСК-64. Кроме того, в качестве тестов использовались некоторые показатели коагулограммы: протромбиновое время по Квику, время рекальцификации по Бергергофу и Року, тромбиновое время и свободный гепарин по Сирман, фибриноген и фибринолитическая активность по Бидвелл.

В настоящем сообщении мы остановимся лишь на влиянии однократного перорального введения трихлорметафоса-3 в дозе $1/5$ DL_{50} .

В результате проведенных исследований удалось установить, что однократное введение кроликам $1/5$ DL_{50} ТХМ-3 вызывает уже через 15 минут угнетение холинэстеразы крови — истинной на 49%, ложной на 38%. Через 1 час после затравки животных отмечается инактивация истинной холинэстеразы на 52%, ложной — на 40%. Полная реактивация фермента наблюдается в конце вторых суток. Одновременное изучение показателей тромбоэластограммы и коагулограммы позволяет выявить у животных наличие выраженной гиперкоагуляции. Анализируя данные коагулограммы, можно отме-

тить, что спустя уже 10—15 минут после введения ТХМ-3 у животных отмечается заметное снижение протромбинового времени на 23,8%, тромбинового времени на 4,2%, времени рекальцификации на 37%, свободного гепарина на 40%. Максимальное снижение показателей коагулограммы отмечалось через 60—90 минут, что совпадало с наибольшей степенью инактивации холинэстеразы (истинной на 56%, ложной на 43%). В дальнейшем, через 2—3 часа после введения вещества, мы наблюдали некоторое восстановление показателей коагулограммы, хотя полного восстановления их не наступало и через 3—6 часов после затравки животных. Изменение фибринолитической активности по Бидвелл при интоксикации животных данной дозой вещества — незначительное.

Данные коагулограммы, свидетельствующие о наличии у животных гиперкоагуляции, подтверждаются и показателями тромбоэластограммы: отмечается резкое повышение образования тромбопластины и тромбина на 32% (укорочение с 5'12" до 1'45"). На повышение свертываемости указывает также укорочение суммарного показателя $\gamma + \kappa$ с 9'43" до 6'48", времени T (с 26'40" до 23'01"); синерезы (S) с 19'0 до 14'27", времени ретракции на 6%. Восстановление картины свертываемости крови нам удалось выявить через сутки после введения ТХМ-3.

Таким образом, можно сделать вывод, что пероральное однократное введение $\frac{1}{5}$ ДЛ₅₀ ТХМ-3 интактным животным вызывает заметную гиперкоагуляцию крови кроликов и параллельную инактивацию истинной и ложной холинэстераз крови.

Эти изменения в известной мере можно объяснить первичным нарушением под влиянием ТХМ-3 соотношений симпатического и парасимпатического отделов центральной нервной системы, регулирующих, как известно, процессы свертывания.

СОДЕРЖАНИЕ МАКРОЭРГИЧЕСКИХ ФОСФОРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕ ПРИ ДИКУМАРИНОВОМ УГНЕТЕНИИ ЕЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Я. И. Зайдлер, Р. А. Дулицкая

Из кафедры фармакологии (зав. — профессор А. Н. Кудрин)
и кафедра физической химии (зав. — доцент В. П. Мишин)

Вопрос о способности сердца переносить недостаток кислорода представляет бесспорно большой практический и теоретический интерес. Понижение этой способности в критических условиях может приводить к слабости и необратимой остановке сердца.

Изучение данного вопроса возможно различными путями. Одним из них является путь экспериментального воспроизведения состояния сниженной выносливости миокарда к недостатку кислорода и исследования механизма его.

Для этой цели мы применили модель дикумаринового угнетения миокарда, разрабатываемую одним из нас в течение ряда лет (Я. И. Зайдлер). В основе данной модели лежит примечательное биологическое свойство — способность сердечной мышцы лягушки работать часами, несмотря на малое содержание кислорода, и утрата этого ценного свойства под влиянием дикумарина.

По нашим наблюдениям сердце лягушки в определенных условиях способно энергично сокращаться в течение многих часов при наличии всего лишь около 0,1 объемных процента (об. %) кислорода в перфузате. Это количество в 6 раз меньше физически растворимого кислорода в перфузате при 20°C и нормальном атмосферном давлении. О том, что указанное содержание кислорода в перфузате (то есть 0,1 об. %) действительно представляет собой гипоксию для сердца лягушки, свидетельствует, с одной стороны, накопление молочной кислоты в перфузате и сердечной ткани и с другой стороны выраженный эффект Пастера, наблюдаемый нами на бьющемся сердце.

Под влиянием дикумарина значительно возрастает потребность сердца в кислороде. Работа сердца может затем поддерживаться лишь при условии более интенсивной доставки кислорода. Недостаток кислорода начинает вызывать ослабление сердечных сокращений, а снижение количества кислорода до 0,1 об. % делает работу сердца невозможной. Восстановить сократительную способность сердечной мышцы,

угнетенную дикумарином и гипоксией, не удастся ни одним из известных сердечных средств, за исключением кислорода при условии его изобилия.

Таким образом, в результате действия дикумарина сердечная ткань как бы теряет природную выносливость к гипоксии. Этот феномен сопровождается усилением аэробного гликолиза и нарушением пастеровской реакции в сердце, о чем сообщалось в предыдущей нашей работе.

В настоящей работе представлены экспериментальные данные о влиянии дикумаринового угнетения на содержание в миокарде макроэргических фосфатов, которые по современным воззрениям являются источником энергии для работы сердца.

Методика

Опыты проводились на сердце лягушек (*R. temporaria*) перфузируемом раствором Рингера при 20—22°C и частоте сокращений — 30 в минуту при электростимуляции желудочка. Для поддержания постоянства содержания кислорода через перфузат пропускалась интенсивная струя воздуха (аэрация). Определение содержания растворенного в перфузате кислорода по модифицированному нами методу Винклера показало, что в перфузате при этом поддерживается концентрация кислорода около 0,6 об. %.

Для создания условий гипоксии перфузия сердца проводилась без пропускания струи воздуха (т. е. без аэрации). В этих условиях содержание растворенного в перфузате кислорода с течением времени снижается в результате потребления кислорода сердечной мышцей. Изменение содержания кислорода в перфузате при работе сердец в таких условиях имеет вид экспоненциальной кривой. Концентрация кислорода при этом падает сначала довольно круто, что, по-видимому, связано с большой начальной скоростью потребления кислорода. Затем падение замедляется, и содержание кислорода приближается к некоторой постоянной величине — около 0,1 об. %, которая достигается минут через 30 после прекращения аэрации. Эта величина соответствует состоянию равновесия, которое устанавливается, когда скорость потребления кислорода сердечной мышцей уменьшается в результате возникающей гипоксии до такой степени, что она сравнивается со скоростью естественного растворения кислорода.

Эксперименты ставились одновременно с двумя сердцами на двуроговой канюле, что ускоряло проведение работы и в то же время служило контролем условий опыта. В канюлю наливалось около 3 мл раствора Рингера.

Фосфорные соединения в миокарде определялись по методу Ernsteга. Определение фосфатов проводилось как в условиях аэрации, так и в условиях гипоксии, при действии дикумарина и без него (контроль). Дикумарин применялся в концентрации $0,75-1 \cdot 10^{-6}$. Выбор таких концентраций объясняется тем, что при достаточном притоке кислорода они не вызывают угнетающего эффекта дикумарина, раствор заменялся свежей порцией раствора Рингера с дикумарином, и проводилась аэрация в течение 20 минут. Затем аэрация прекращалась и сердца брались для определения фосфатов в момент резкого ослабления сокращений. Сердца быстро замораживались, взвешивались, измельчались. Фосфаты определялись в трихлоруксусном экстракте из сердечной мышцы.

Результаты исследования представлены в таблице.

Т а б л и ц а

Содержание АТФ, КФ и НФ в сердечной мышце (в мг% фосфора)

Макроэнергетические фосфорные соединения	Аэрация		Гипоксия	
	контроль	дикумарин	контроль	дикумарин
АТФ	$13,8 \pm 0,7$ (14,5 ÷ 13,1)	$13,8 \pm 0,5$ (15,3 ÷ 12,7)	$12,1 \pm 0,7$ (13,5 ÷ 10,7)	$11,07 \pm 0,63$ (12,5 ÷ 9,65)
КФ	$4,4 \pm 0,4$ (5,5 ÷ 3,3)	$3,75 \pm 0,3$ (4,1 ÷ 3,45)	$3,7 \pm 0,24$ (4,19 ÷ 3,2)	$1,56 \pm 0,58$ (1,94 ÷ 1,16)
НФ	$22,4 \pm 2$ (24,4 ÷ 20,4)	$24,0 \pm 1,56$ (28,1 ÷ 21,1)	$22,3 \pm 0,8$ (24,0 ÷ 20,6)	$21,4 \pm 0,63$ (22,8 ÷ 20,0)

Из таблицы видно, что в условиях достаточного притока кислорода дикумарин не влияет на содержание АТФ в сердечной мышце. В условиях гипоксии полученные в контроле и опыте количества АТФ являются несколько меньшими по сравнению с условиями аэрации, однако вычисление доверительных границ показывает, что имеющееся различие не может быть признано статистически значимым. Отсюда следует, что в гипоксических условиях сердечная мышца сохраняет высокий уровень АТФ, и действие дикумарина существенно не сказывается на содержании АТФ как в условиях аэрации, так и в условиях гипоксии с угнетением сократительной функции миокарда.

В гипоксических условиях сердечная мышца лягушки способна сохранять достаточно высокий уровень КФ, но под

влиянием дикумарина эта способность значительно уменьшается.

При определении неорганических фосфатов (НФ) в сердечной мышце в условиях аэрации и гипоксии в контрольных опытах и в опытах с дикумариновым угнетением не обнаружено существенных различий.

Обсуждение результатов

Из полученных результатов следует, что дикумариновое угнетение сократительной деятельности миокарда, возникающее в условиях гипоксии, сопровождается снижением содержания КФ в сердце, в то время как количество АТФ и НФ существенно не изменяется.

Подобные данные о содержании макроэргических фосфатов отмечены в ряде работ под влиянием одной лишь гипоксии на сердце теплокровных животных (Торн, 1961, Файнштейн, 1962, Кларвейн, 1962). В отличие от этого, в наших контрольных опытах на сердце лягушки в условиях гипоксии не установлено достоверного снижения уровня КФ. Очевидно, сердце лягушки в определенных условиях (20°C, частота сокращений 30 в минуту) способно поддерживать эффективный механизм ресинтеза не только АТФ, но и КФ несмотря на гипоксию (0,1 об. % кислорода). Это наводит на мысль о высокой эффективности, с которой происходит использование кислорода в сердце лягушки в условиях его недостатка.

По Clagk'у с соавт., Hashimoto способность сердца лягушки работать в условиях недостатка кислорода обусловлена процессом гликолиза. Результаты наших наблюдений обращают внимание на другое свойство сердечной мышцы лягушки — высокую «экономичность» ее дыхания, которая утрачивается при действии дикумарина.

В отличие от скелетных мышц, содержание КФ в сердечной мышце является значительно меньшим по сравнению с АТФ (4—7 мг % и 50—60 мг% соответственно, С. Е. Северин). Можно поэтому думать, что при работе сердца расходуется преимущественно КФ (а не АТФ), чем и объясняется его низкий уровень. Но с другой стороны, при сокращении скелетной мышцы лягушки также уменьшается КФ, а изменение количества АТФ не обнаруживается (Карлсон, 1960).

Общепринятым является представление, что универсальным и непосредственным источником энергии для процессов жизнедеятельности является АТФ, в то время, как КФ приписывается роль резерва, образование и использование которого происходит через АТФ. В последние годы появились, однако, указания на возможность образования КФ за счет

реакций, идущих без участия АТФ (Торн, 1961, Робиллард, 1962). Подтверждение этого позволило бы приписать КФ более непосредственную роль в сократительной деятельности сердца. Возникает вопрос, насколько угнетение сократительной деятельности сердца в условиях гипоксии при действии дикумарина можно связать с падением содержания КФ в сердечной мышце. В нашем случае добавление КФ в перфузат казалось должно было бы предотвратить остановку сердца, чего однако в опытах не наблюдалось. Возможно, экзогенный КФ не проникает в клетки миокарда, либо уменьшение содержания КФ является не единственной причиной дикумаринового угнетения миокарда.

Имея в виду вероятные причины падения сократительной деятельности сердца в условиях нашего эксперимента, необходимо рассмотреть возможность угнетения тканевого дыхания, гликолиза и фосфорилирования. Как показали наши исследования, дикумарин не только не угнетает гликолиза в сердечной мышце, а даже несколько стимулирует его. Это согласуется с данными Green'a и др., полученными в опытах на энзиматических системах. Не исключено, что дикумарин разобщает гликолиз и фосфорилирование.

Что касается дыхания сердечной мышцы, то результаты наших опытов дают косвенные указания на сохранность его, так как кривая снижения содержания кислорода в перфузате не меняет своего характера при действии дикумарина. Кроме того, интенсивная аэрация предупреждает и устраняет дикумаринную остановку сердца. По Martius'у дикумарин усиливает дыхание митохондрий; в умеренных концентрациях дикумарин не угнетает дыхание в срезах печени крысы (Уайзли, 1961).

Таким образом, дикумаринное угнетение сердца нельзя объяснить простым торможением гликолиза или дыхания. Однако, по нашим опытам дикумарин вызывает нарушение пастеровской реакции в сердце.

Подобное нарушение вызывают вещества, известные под названием «разобщающих» ядов (динитрофенол и др.). При их действии потребление кислорода тканями более не сопровождается вполне эффективным образованием макроэргических фосфорных соединений, т. е. происходит нарушение сопряжения дыхания и фосфорилирования («разобщение»), и дыхание утрачивает свою полноценность.

Как показали Мартиус на митохондриях печени, Lehninger, на энзиматических системах и Уайзли недавно на предсердии крысы, дикумарин также способен оказывать разобщающее действие. Это делает понятным найденное в наших

опытах падение содержания КФ в сердечной мышце, но не объясняет, почему не изменяется уровень АТФ в условиях тяжелого угнетения сократительной деятельности сердца.

Что касается самого факта уменьшения КФ, то его можно объяснить нарушением трансфосфорилирования, поскольку по современным представлениям нарушение процесса при разобщающем эффекте происходит не на уровне вовлечения неорганического фосфата и образования первичных макроэргических связей, а на пути их переноса (трансфосфорилирования).

И. Ф. Сейц указывает на очень интересную сторону в биохимическом действии этих веществ. Оказывается, что действие разобщающих веществ раньше всего и наиболее ярко проявляется в нарушении пастеровского эффекта, причем дыхание перестает тормозить гликолиз.

Это нашло подтверждение в наших опытах с дикумарином. Подобные наблюдения на бьющемся сердце, насколько это нам известно, сделано впервые. И хотя представления о разобщающем эффекте является предметом дискуссии, а интимный механизм реакции, носящий имя Пастера, все еще остается не вполне ясным, самый факт изменения пастеровской реакции может расцениваться как весьма серьезное нарушение фундаментальной биологической роли дыхания, его координирующего значения в энергетике клетки (И. Ф. Сейц, 1961).

Принимая во внимание, что дикумарин обладает описанным выше действием на сердечную мышцу, представляется вполне оправданным его использование для моделирования состояния, при котором сердце утрачивает свою выносливость к гипоксии. Создание такой модели и выяснение сущности ее может послужить в поисках сердечных средств нового типа, повышающих способность сердца работать в условиях недостатка кислорода.

Выводы

1. С целью дальнейшего изучения модели пониженной выносливости сердца к гипоксии под влиянием дикумарина исследовалось содержание аденозинтрифосфата, креатинфосфата и неорганического фосфата в сердечной мышце.

2. Установлено, что в сердечной мышце лягушки в условиях гипоксии сохраняется высокий уровень АТФ и КФ.

3. Дикумариновое угнетение миокарда, возникающее в условиях недостатка кислорода, сопровождается значительным падением содержания креатинфосфата в сердечной мышце,

в то время как уровень АТФ и НФ существенно не изменяется.

4. В условиях достаточного притока кислорода (аэрации) дикумарин в умеренных концентрациях не вызывает существенных изменений в содержании макроэргических фосфатов.

К ВОПРОСУ О СВОЙСТВАХ И ДЕЙСТВИИ ГЛИЦЕРОФОСФАТА ЖЕЛЕЗА НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

М. Н. Никольская

Из кафедры физической и коллоидной химии
(зав — доцент. В. П. Мишин)

Железо — один из важнейших для жизни организмов элемент.

Все препараты железа по химическим свойствам можно разделить на две группы: препараты, обладающие восстановительными свойствами, сюда относятся восстановленное железо и соединения двухвалентного железа (сульфат, лактат, сукцинат, фумарат и др.), и препараты, обладающие окислительными свойствами, к которым относятся соединения трехвалентного железа — глицерофосфат железа, инозитрофосфат железа (фитоферин), гидрат окиси железа и др.

Так как при анемии всего наблюдается сильное ослабление окислительных процессов в клетках тканей, то можно было предположить, что препараты трехвалентного железа (окислители) должны давать лучший терапевтический эффект, чем препараты двухвалентного железа (восстановители).

Совершенно очевидно и то, что большую роль играет и кислотный остаток в препарате. Естественно было думать, что присутствие легко усвояемого фосфора в глицерофосфате железа или фитоферине должно было усиливать положительный эффект, например, в отличие от сероокислого кислотного остатка (в сульфате железа), повышающего растворимость вещества, а за одно и его токсичность. Нами была изучена токсичность в трех препаратов железа (сульфата, лактата и глицерофосфата) на восьмидневных поросятах при одноразовом применении препаратов в дозах 450 и 600 мг железа на кг веса животного. Глицерофосфат оказался наименее токсичен. Первые два препарата давали некроз слизи-

стой желудка и иногда быструю гибель животного (сульфат), глицерофосфат же в этих дозах вредного действия не оказывал.

Глицерофосфат железа, как известно, представляет собой желтый порошок, без запаха и вкуса, плохо растворимый в воде, на воздухе стоек и может храниться неопределенно долгое время. Применяется он перорально, хорошо переносится организмом и не вызывает побочных явлений, чем выгодно отличается от других применяемых у нас соединений железа.

Глицерофосфат железа содержит около 18—20% железа и 15% фосфора.

Изучение действия глицерофосфата железа было проведено на головастиках, мышах, крысах, кроликах, поросятах-сосунах, цыплятах, курах-несушках, норках, лисах, песцах и, наконец, этот препарат был применен для профилактики и лечения детей, страдающих анемией, ослабленных, часто болеющих.

Проведенные на лабораторных и сельскохозяйственных животных опыты показали, что глицерофосфат железа хорошо стимулирует гемоглинообразование, усиливает рост и ускоряет развитие. Например, опытные головастики, которым его добавляли в корм по сравнению с контрольными, взятыми от той же пары лягушек, имели большую длину и вес;

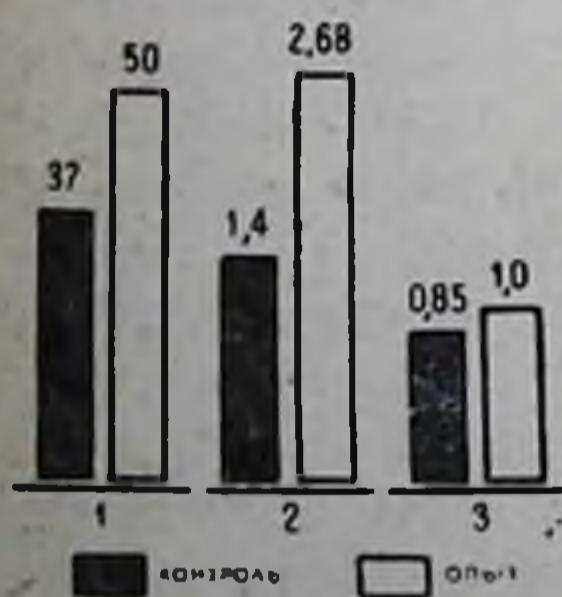


Рис. 11.

увеличивались накопление сухого остатка и содержание железа в теле головастиков ускорялся и метаморфоз: в то время как опытные головастики превратились уже в лягушат, у контрольных еще не успевал регенерировать хвост (рис. 11).

В опытах на мышах норках, лисах и песцах была получена большая выживаемость потомства и больший средний вес у подопытных мышат и щенков пушных зверей, чем у контрольных.

До последнего времени считалось, что наибольшее нарастание гемоглобина дает железо-декстрановый препарат (синонимы: имферон, импозил, ферроглюкин ферродекс, и др.), то он и был выбран для сравнения с глицерофосфатом железа.

Железо-декстрановый препарат представляет собой гидрат окиси железа в комплексе с декстраном. Препарата вводится внутримышечно.

Опыты на поросятах велись в двух направлениях. Во-первых, по профилактике анемии у поросят, для чего препара-

ты применялись через несколько дней после рождения, и, во-вторых, по лечению специально отобранных поросят с уже развившейся анемией.

Все опыты показали, что глицерофосфат железа давал значительно лучшие результаты по нарастанию гемоглобина, чем железо-декстрановый препарат. Применение глицерофосфата железа упрощается при введении его в специальный гранулированный комбикорм и позволяет сохранить все поголовие поросят даже в зимнее время (рис. 2 и 3).



Рис. 12.

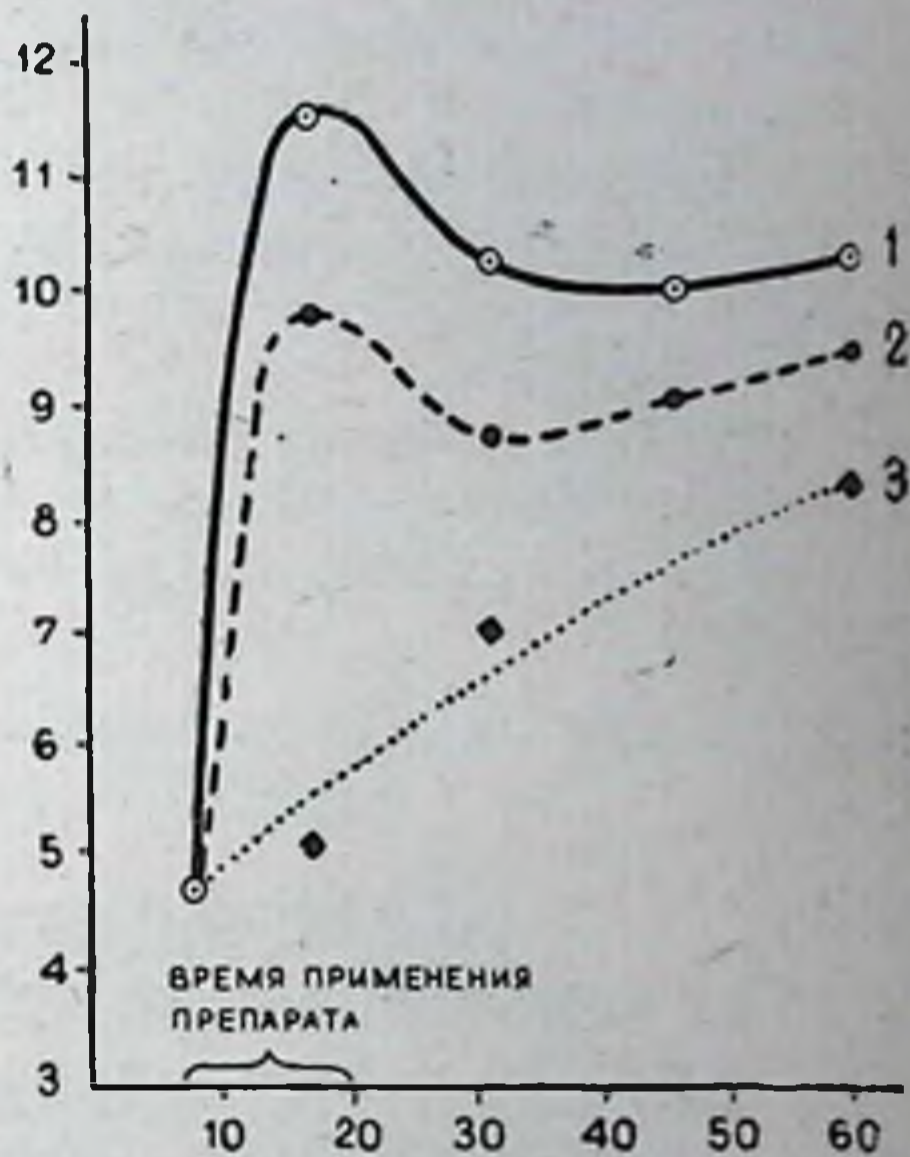


Рис. 13.

Опыты, проведенные на цыплятах, курах-несушках (14) и специально отобранных анемических курах показали, что глицерофосфат железа способствует нарастанию гемоглобина в крови кур и цыплят, увеличению живого веса птицы, лучшему использованию корма, увеличению яйценоскости.

Изучение действия глицерофосфата железа при лечении детей проводилось по схеме, разработанной врачом В. Н. Побединской и утвержденной Фармакологическим комитетом как в поликлинических, так и в клинических условиях. Так в Московской детской поликлинике № 7 (гл. врач К. С. Архипова) 1961 с года под руководством врачей В. Н. Побединской и Р. Б. Свинкиной изучалось профилактическое и лечебное действие глицерофосфата железа при анемии, часто повторяющихся катарах верхних дыхательных путей, при хронических тонзиллитах и ревматизме. Препарат применялся курсами по 7 или 10 дней с такими же перерывами. Курсы повторялись 2—3 раза или более, если это было необходимо. Лечение про-

шли более 600 детей. Было отмечено, что не только происходило нарастание гемоглобина, но и повышался аппетит, быстрее нарастал вес, повышалась активность детей, снижалась заболеваемость катарам верхних дыхательных путей. Кроме высокого общеукрепляющего действия препарат давал положительный эффект при тонзиллитах, ревматизме в детском возрасте и некоторых других аллергических заболеваниях.

Выводы:

1. Глицерофосфат железа обладает рядом преимуществ перед другими препаратами железа: он наименее токсичен, хорошо переносится и может применяться длительно без побочных явлений.

2. При изучении глицерофосфата железа было замечено его противоаллергическое действие, поэтому в дальнейшем представляет наибольший интерес изучение именно этого его свойства.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЛИЦЕРОФОСФАТА ЖЕЛЕЗА ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

М. Н. Никольская, В. Н. Побединская

Из кафедры физической и коллоидной химии
(зав — доцент. В. П. Мишин)

Многократные наблюдения за сельскохозяйственными животными, особенно молодняком (поросята и др.), показывали, что при скармливании им глицерофосфата железа значительно снижалась или полностью прекращалась заболеваемость органов дыхания (даже в зимнее время, когда пневмонии являются частыми причинами гибели поросят).

Наблюдения за состоянием здоровья детей, получавших глицерофосфат железа, показывали профилактическое его действие положительное влияние на состояние миндалин.

Учитывая также то, что в литературе имеются указания на непосредственное влияние трансферрина, как фактора, препятствующего размножению не только бактерий, но и вирусов, представляло интерес пронаблюдать и сравнить заболеваемость детей гриппом, получавших профилактический

курс глицерофосфата железа и не получавших этих курсов, в период эпидемий.

Такое наблюдение оказалось возможным провести в январе — феврале 1965 г., когда возникла эпидемия гриппа.

С сентября по декабрь 1964 г. школьники двух классов (1-го и 3-го) 93-й московской школы в течение 10 дней ежемесячно получали глицерофосфат железа (2-й класс — лечебные конфеты, 3-й класс — таблетки). За весь период каждый школьник получил около 80 г. глицерофосфата железа. Затем, в январе—феврале 1965 г., когда была эпидемия гриппа препарат не давался. Учет заболеваемости среди школьников в эти два месяца показал, что заболеваемость у детей, получавших глицерофосфат железа, была в 2 раза меньше, чем у детей, не получавших профилактический курс препарата. Продолжительность же заболевания у детей, получивших профилактическое лечение, была почти в 3 раза меньше (см. рис.).

Выводы:

Мы полагаем, что представляет несомненный интерес выяснение механизма действия этого препарата.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ СКОПОЛИИ ГИМАЛАЙСКОЙ

Е. С. Грицаева, Я. И. Зайдлер

Из кафедры технологии лекарств (зав. — доцент Прозоровский)
и кафедры фармакологии (зав. — профессор А. И. Кудрин)

Известно, что терапевтические свойства галеновых препаратов могут зависеть не только от количественного содержания суммы и химической структуры составных частей их, но и от того, в каком соотношении между собой и в каком состоянии эти действующие вещества находятся. Отсюда, естественно, возможно несоответствие между результатами количественного определения содержания алкалоидов, с одной стороны, и действительной биологической активностью препаратов — с другой. Поэтому необходимо было сопоставить данные химических исследований с биологической активностью и сравнить их действие с настойкой красавки и атропином сульфата.

Фармакологическое исследование препаратов скополии гималайской проводилось на кафедре фармакологии Москов-

ского научно-исследовательского фармацевтического института под руководством проф. М. М. Николаевой.

В настоящем сообщении представлены результаты исследования М-холинолитической активности препаратов скополии, полученные в опытах на гладкой мускулатуре кишечника, глаз и сердце.

Эксперименты проведены на кроликах, кошках, собаках и лягушках. Учитывая практическую идентичность качественного алкалоидного состава галеновых препаратов скополии гималайской и настойки красавки, биологическая активность препаратов скополии изучалась в сравнении с фармакопейной настойкой красавки. Кроме того, проводилось сравнение действия настоек с атропином.

Были исследованы следующие препараты скополии: настойка на 40 и 70° спирте, жидкий экстракт на 40° спирте и настойка красавки на 40° спирте.

Непосредственно перед фармакологическим испытанием спирт из препаратов отгонялся под вакуумом при 720 мм ртутного столба и 30—40°С. В водном остатке предварительно определялось количественное содержание алкалоидов, для чего после отгонки спирта остаток фильтровался в мерную колбу и к фильтрату добавлялась вода до исходного объема.

Полученные результаты представлены в таблице.

Содержание алкалоидов в испытуемых водных фильтрах препаратов

Название препарата	Содержание алкалоидов (в %)			Содержание алкалоидов в фармакоп. препарате (в %)
	в свежеприготовленных	хранившихся		
		6 мес.	1 год	
Настойка скополии на 40° спирте	0,1121	0,1120	—	—
Настойка скополии на 70° спирте	0,0949	0,0946	—	—
Настойка белладонны на 40° спирте	—	—	—	0,029
Жидкий экстракт скополии на 40° спирте № 1	—	—	—	—
Жидкий экстракт скополии на 40° спирте № 2	1,04	—	0,95	—
	0,93	—	1,01	—

М-холинолитическая активность настоек скополии гималайской

С целью выяснения значения концентрации спирта одновременно исследовались настойки скополии, приготовленные на 40 и 70° спирте.

Влияние на гладкую мускулатуру кишечника. Действие настоек на гладкую мускулатуру изучалось на отрезках тонкой кишки кролика. Сокращения отрезков кишки записывались на кимографе. Всего поставлено 94 испытания.

Эффективность настоек испытывалась в сравнении с настоек красавки и атропином на одном и том же отрезке кишки, как это рекомендовано в работе А. И. Мохначевой (вышедшей из лаборатории проф. М. П. Николаева).

Настойки и раствор атропина испытывались в различных разведениях.

Спазм кишки вызывали добавлением раствора пилокарпина в сосуд с раствором Тироде, где находился отрезок кишки кролика. При последующем добавлении препаратов скополии спазм быстро прекращался и возобновлялись ритмические сокращения. Проведенные опыты показали, что настойки скополии, приготовленные на 40 и 70° спирте, оказывают на гладкую мускулатуру характерное спазмолитическое действие, а также вызывают снижение тонуса гладкой мускулатуры.

В опытах, поставленных для сравнения действия настоек скополии и атропина, было отмечено характерное понижение тонуса кишки, которое вызывают оба препарата.

Таким образом, настойки скополии оказывают типичное атропиноподобное действие на тонус гладкой мускулатуры.

При сравнении действия настоек скополии и красавки были получены сходные результаты, как по спазмолитическому действию, так и по влиянию на тонус кишечника. Однако для получения равного эффекта концентрацию настойки скополии приходилось уменьшать в 2—2,5 раза. Это указывает на то, что биологическая активность настоек скополии более высокая, чем настойка красавки. Последнее можно объяснить большим содержанием алкалоидов в настойке скополии.

Необходимо отметить, что имеется некоторая разница в активности между настойками скополии и настоек красавки по влиянию на тонус кишечника и спазмолитическому эффекту. Так, активность настойки скополии по влиянию на тонус кишечника выше примерно в 2—2,5 раза, а по спазмолитическому действию лишь немного выше, чем у настойки красавки.

По-видимому, спазмолитическое действие препаратов скополии зависит в основном от главных алкалоидов (гиосциамин, атропин, скополамин). Что касается особенностей влияния на тонус гладкой мускулатуры, то его можно объяснить неодинаковым количественным соотношением алкалоидных компонентов суммы в настойках скополии и красавки.

Полученные результаты свидетельствуют об идентичности общего характера фармакологического действия настоек скополии красавки и атропина.

Действие на сердце. У обездвиженной лягушки обнажались сердце и препарировались блуждающие нервы. Остановка сердца вызывалась электрическим раздражением блуждающего нерва. Испытуемые препараты наносились на поверхность обнаженного сердца в различных разведениях — до 1 : 100. Сердечные сокращения записывались на кимографе.

Во всех опытах настойки скополии в указанном разведении устраняли эффект раздражения блуждающего нерва на сердце, т. е. предупреждали остановку сердца. Таким образом, настойки скополии обладают выраженным М-холинолитическим действием на сердце.

Действие на глаз. Влияние препаратов скополии изучалось на кошках. В конъюнктивальный мешок глаза животного наносили по 3 капли настойки скополии. Через 15 минут отмечалась расширение зрачка, которое достигало значительной степени через 30 минут. Во всех опытах отсутствовала реакция зрачка на свет. Расширение зрачка сохранялось около 3 суток.

Влияние времени хранения препаратов на биологическую активность. Для выяснения этого вопроса настойки хранились в темных склянках с притертой пробкой в темном месте, при комнатной температуре. Оказалось, что настойки листьев скополии гималайской, приготовленные на 40 и 70° спирте, как свежеприготовленные, так и после 6-месячного хранения обнаружили одинаковое М-холинолитическое действие и примерно одинаковую степень спазмолитической активности.

Опыты с жидким экстрактом скополии гималайской

Параллельно исследовались два образца экстракта скополии, приготовленные на 40° спирте.

Результаты определения суммы алкалоидов приведены в таблице. Опыты на отрезках кишки кролика показали, что жидкий экстракт скополии также обладает спазмолитическим действием, но по активности он превосходит настойки скопо-

лин. Это можно объяснить большей концентрацией алкалоидов в экстракте по сравнению с настойкой.

Выводы:

1. Настойки и экстракт из листьев скополии гималайской обладают характерным и ясно выраженным атропиноподобным действием.

2. Характер действия препаратов скополии на гладкую мускулатуру кишечника идентичен характеру действия настойки красавки.

3. По спазмолитическому действию настойки скополии проявляют большую активность, чем настойка красавки.

4. Настойки скополии, приготовленные на 40 и 70° спирте, оказывают одинаковое фармакологическое действие.

5. При хранении настоек в течение 6 месяцев, а экстрактов в течение года, характер их действия и биологическая активность практически не изменяется.

Раздел VI

Обзоры и рефераты

НОВЫЕ МЕТОДЫ ПРОИЗВОДСТВА ГРАНУЛЯТА

В. Г. Гандель

Из кафедры технологии лекарственных форм и галеновых препаратов
(зав. — доцент А. С. Прозоровский)

По классификации Рииса (1), методы гранулирования делятся на следующие основные типы: 1) структурная грануляция (размер зерна зависит от влажности исходной смеси и условий производства); 2) грануляция продавливанием через перфорированные пластинки, диаметр отверстий которых определяет размер гранул; 3) грануляция измельчением; 4) брикетирование.

В настоящее время для получения гранулята на предприятиях фармацевтической промышленности в основном используется метод влажной грануляции, относящийся ко второму из перечисленных типов. Этот способ достаточно длителен и трудоемок.

Гранулят, полученный методом влажной грануляции, существенно полидисперсен, обладает недостаточной механической прочностью и содержит много пыли, что отрицательно сказывается на качестве таблеток и режиме работы таблеточной машины. В связи с этим, рядом исследователей были предложены новые методы производства гранулята, при разработке которых была сделана попытка устранить различные недостатки, присущие методу влажной грануляции.

Одним из новых методов получения гранулята является грануляция путем распылительного высушивания, предложенная А. Raff с соавт. (2). При получении гранулята этим способом основной технологической операцией является пульверизация в распылительной сушилке жидкого теста, состоящего из вспомогательных веществ и увлажнителя и не содержащего лекарственного вещества. Сушка теста осуществляется при температуре 225°C и скорости прохождения теста через форсунку 60 г/мин. После сушки капельки теста приобретают форму достаточно прочных гранул размером 10—70 м. Затем

гранулы смешиваются с лекарственным соединением и, если необходимо, с некоторыми вспомогательными веществами, не введенными в состав теста.

Все ингредиенты, за исключением гранулята, перед смешением пропускаются через сито с отверстиями диаметром 0,25 мм. Красящие вещества смешиваются с остальными ингредиентами в сухом виде. Полученные из такого гранулята таблетки, по утверждению авторов, не имеют крапинок.

Авторы подчеркивают, что образованием жидкого теста достигается не только хорошее смешение вспомогательных веществ, но и хорошая адгезия лекарственного вещества с полученным из этого теста гранулятом. Последнее обеспечивает высокую однородность доз действующего вещества в грануляте и таблетках.

Гранулят, полученный в распылительной сушилке, характеризуется более высокой текучестью по сравнению с гранулятом, полученным обычным методом. Авторы анализировали текучесть по углу естественного откоса, который является эффективным показателем текучести порошкообразного и зернистого материала. Угол откоса гранулята, полученного в сушилке, не превышал 27° , тогда как угол откоса гранулята, полученного методом влажной грануляции, был выше 36° .

Авторы указывают, что полученные из такого гранулята таблетки обладают исключительной прочностью и прессуются при весьма низком давлении.

Хорошая прессуемость гранулята, являющаяся в данном случае результатом распылительного высушивания, на что указывают W. Gupsel (3) и E. Cook (4), позволяет снизить количество скользящего в таблетках до 0,5% от их веса, что значительно уменьшает время распадаемости (5).

Получение гранулята приведенным способом выгодно экономически, так как дает возможность использовать один и тот же гранулят для приготовления самых различных таблеток. Для этого необходимо лишь смешать новое лекарственное вещество с уже готовым гранулятом. Упрощается также переход от одной концентрации действующего вещества к другой.

Следует лишь отметить, что значительная разница в удельных весах гранулята и лекарственного вещества может привести к расслоению смеси при таблетировании (6). Кроме того, возможно возникновение так называемого «кэпинга» (отслоения верхней части таблетки) при прессовании вследствие чрезмерного высушивания теста, которое может произойти при высокой температуре в сушилке (7—9).

Другим интересным методом грануляции является получение гранулята в дражировальном котле (10). По этому методу действующие вещества, разбавитель и разрыхляющие вещества подаются в дражировальный котел из нержавеющей стали и перемешиваются при скорости вращения котла 30 об/мин. После окончания перемешивания через установленный у отверстия котла пульверизатор разбрызгивается вода, которая попадает на поверхность порошкообразной массы и образует маленькие гранулы. Затем скорость вращения котла плавно уменьшают до 3 об/мин, после чего в него подается теплый воздух для сушки гранул. Технологическая операция завершается добавлением к высушенному грануляту скользящего вещества (стеарата магния) в виде тонкого порошка.

Авторы указывают, что при использовании в качестве разбавителя порошкообразного сахара для получения достаточно хороших гранул необходимо лишь 2% влаги от общего веса исходных ингредиентов. Авторы также отмечают, что в заводских условиях этот метод может обеспечить производство до 50 кг гранулята в час.

Преимуществом такого способа получения гранулята является сравнительная простота конструктивного оформления и достаточно высокая производительность. Однако получение столь большого количества однородного гранулята может быть осуществлено лишь при полном отсутствии толчков при вращении дражировального котла, что может быть достигнуто только при использовании специального прибора, регулирующего работу электромотора.

Наиболее технически совершенным и перспективным является предложенный в последние годы метод получения гранулята в псевдооживленном слое.

Н. И. Гельперин с соавт. (1) указывает, что гранулирование в псевдооживленном слое может быть осуществлено 2-мя способами: во-первых, распылением раствора, содержащего лекарственные и вспомогательные вещества в псевдооживленную систему из ядер инертных веществ; во-вторых, гранулированием порошков. Существо этих методов и применяемая аппаратура описаны в отечественной литературе (11, 12, 13).

Н. И. Гельперин подчеркивает, что основным недостатком этих двух способов получения гранулята при переходе на непрерывные методы работы — неравномерность времени пребывания отдельных частиц в слое, что приводит к получению гранул различной механической прочности и широкого гранулометрического состава.

Для получения однородных гранул в псевдооживленном слое Н. И. Гельпериним с соавт. предложен метод непрерывного гранулирования порошков лекарственных препаратов с одновременной классификацией получаемых гранул (1, 14, 15). Авторы сконструировали многоконусный противоточный аппарат непрерывного действия, в который снизу и тангенциально в отдельные секции подается воздух определенной влажности, а сверху — подлежащая грануляции смесь лекарственных и вспомогательных веществ при определенной влажности.

Авторы указывают, что на лабораторном грануляторе возможно получение гранул с выходом заданной фракции (0,25 — 1 мм) в количестве 82—90%, что является чрезвычайно высоким результатом. Исследователи также изучали различные гранулирующие жидкости и растворы.

Метод грануляции и установка для его осуществления, предложенные Н. И. Гельпериним с соавторами, очень интересны. Противоточный многосекционный аппарат устроен так, что в его отдельных секциях собираются одинаковые по размерам гранулы, причем однородность сепарируемых частиц возрастает с увеличением числа секций.

Большим преимуществом метода является то, что он не требует введения лекарственного вещества в состав гранулирующего раствора. Этот метод позволяет одновременно производить гранулы любого необходимого размера в условиях непрерывного процесса и создает предпосылки для максимальной механизации и автоматизации процесса грануляции.

Рассмотренные новые методы грануляции дают возможность производить гранулы округлой формы и необходимой величины, что в значительной степени влияет на качественные характеристики таблетированных препаратов, полученных из этого гранулята. Кроме того, указанные методы и применяемая для их выполнения аппаратура позволяют добиться максимального распределения действующего вещества в грануляте, что почти невозможно при использовании метода влажной грануляции (16, 18).

Значительным преимуществом обсуждаемых методов является тот факт, что лекарственные вещества на протяжении всего процесса грануляции подвергаются весьма небольшому воздействию влаги и температурных факторов, а при использовании распылительной сушилки для получения гранулята не подвергаются такому воздействию вообще.

В последнее время появились работы, указывающие на возможность получения сыпучей массы, обладающей свойствами гранулята (хорошей текучестью и прессуемостью) без

осуществления процесса грануляции. Так, добавление 20% специального агента — сорбитола, имеющего частицы размером 0,1—2 мм, к кристаллическим лекарственным веществам дает возможность получить таблетки, минуя процесс грануляции (17). Кроме сорбитола, для прямого прессования может быть использована микрокристаллическая целлюлоза, обеспечивающая получение прочных и быстро распадающихся таблеток (19).

Литература

1. Гельперин Н. И., Вайнберг Ю. П., Айнштейн В. Г. Мед. пром. СССР, 1965, 10, 27.
 2. Raff A. H., et al., J. Pharm. Sci., 1961 v. 50 p. 76.
 3. Günsel W. C., Lachman L., J. Pharm. Sci., 1963 v. 52 p. 178.
 4. Cook E. M., Drug Cosmetic Ind., 1965 v. 96 pp. 45, 87, 90, 96.
 5. Levy G., Guntow R. H., Drug Cosmetic Ind., 1965 v. 96 p. 1139.
 6. Speiser P., Tawashi R., Pharm. Acta Helv., 1962 Bd. 37. S. 529.
 7. Егорова В. И., Викульева Э. И. Мед. пром. СССР, 1961, 9, 37.
 8. Yamamoto R., Baba M., Ann. Repts. Shionogi Research Lab., 1953 v. 1 p. 315.
 9. Otaуа Н., Yamano K., Ibid., 1954, v. 2, p. 462.
 10. Tuerk P. A., et al., J. Am. pharm. Ass., Sci. Ed., 1960, v. 49 p. 344.
 11. Гандель В. Г. Мед. пром. СССР, 1965, 7, 33.
 12. Гандель В. Г. Мед. пром. СССР, 1966, 10, 28.
 13. Романков П. Г., Рашковская Н. Б. Сушка в кипящем слое Л.—М., 1964, 218.
 14. Гельперин Н. И., Айнштейн В. Г., Вайнберг Ю. П., Авт. свид. № 170466; Бюлл. изобрет., 1965, 9, 15.
 15. Гельперин Н. И., Айнштейн В. Г. и др. Хим. машиностроение. 1963, 6, 11.
 16. Huske A., Pharm. Ind., 1964 Bd. 26. S. 898.
 17. Пат. США № 3200039, 1965.
 18. Tawashi R., Speiser P., Pharm. Acta Helv., 1964 Bd. 39. S. 734.
 19. Kreider H. R., Drug Standards, 1952, v. 20 p. 230.
-

ПРЕПАРАТЫ РУТИНА ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Т. П. Литвинова

Из кафедры заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (зав. — доцент А. С. Прозоровский)

В связи с тем, что вещества группы витамина Р проявляют свое действие на кровеносные капилляры только в присутствии витамина С, ряд исследователей считают, что они являются составными частями предполагаемого витамина проницаемости. В доказательство этого в 1952 г. был получен препарат — «галаскорбин» в виде желтого порошка, хорошо растворимого в воде, представляющий собой как бы естественный витамин.

Препарат был синтезирован при взаимодействии растворов аскорбиновой кислоты и танина при нагревании в присутствии щелочи. Максимум поглощения галаскорбина находится в области 260—265 миллимикрон и совпадает с максимумом поглощения экстрактов из животных тканей.

Несмотря на существование различных мнений о витаминной природе веществ, влияющих на резистентность капилляров, многие препараты полифенолов (катехины чайного листа, гесперидин, кверцетин, «цитрин», рутин и др.) находят широкое применение в медицине.

Одним из наиболее изученных и широко распространенных в медицинской практике представителей этой группы является рутин.

Рутин (3-рамноглюкозид 5, 7, 3¹, 4¹, тетрагидроксифлавонол) содержится в целом ряде лекарственных растений.

Основным источником для промышленного получения рутина являются гречиха (*Fagopyrum esulentum*) и особенно софора (*Sophora japonica*).

Технологическая схема получения рутина из этого сырья заключается в извлечении вещества различными спиртами (реже водой) при нагревании, с последующей отгонкой растворителя, кристаллизацией рутина из водного остатка и его очисткой. Очистка осуществляется перекристаллизацией из воды и спирта часто в присутствии угля, или путем применения различных адсорбентов. Описанная схема является довольно трудоемкой и дорогой. Поэтому более перспективно синтетическое производство рутина.

Используя различные методы очистки удалось получить высокоактивные препараты рутина, содержащие небольшое количество балластных веществ.

Метод Miller заключается в прессовании срезанной зеленой массы гречихи и быстром охлаждении полученного натурального сока. После подщелачивания отделяют твердую фракцию, обогащенную рутином и каротином.

По способу Т. П. Литвиновой листья и цветки гречихи экстрагируются 90° спиртом. Из полученного извлечения нацело удаляется спирт. Остаток на фильтре промывается последовательно эфиром, хлороформом и смесью изопропилового спирта с хлороформом, после чего высушивается при 80°C.

Препарат содержит, кроме рутина, кверцетин, следы антоцианов и дубильных веществ.

По методу Потоцкого высушенные цветки и листья гречихи экстрагируют 85—88% спиртом с добавлением 3% глицерина. Экстракт выдерживают 14 дней при 5—10°, затем фильтруют, упаривают под вакуумом или разбавляют спиртом в зависимости от процентного содержания рутина и снова оставляют на 14 дней при 5—10°C. Полученную вытяжку применяют как стойкий и активный препарат рутина.

Вследствие плохой растворимости рутина в воде (1 : 8.000) он обычно назначается для перорального употребления в виде порошка, таблеток, драже, а также в капсулах.

Ввиду того, что активность рутина повышается в присутствии аскорбиновой кислоты, его часто комбинируют с последней в разных дозировках.

За рубежом эти комбинации выпускаются под условными торговыми названиями Rutorbin, Rutascol, Rutascorb, Rucemin, Rutascorbin, Ascogutin и др. Дозировка рутина варьирует от 20 до 100 мг (чаще), а аскорбиновой кислоты — от 25 до 300 мг в одной таблетке.

Кроме того, рутин таблетруется также в сочетании с другими витаминами (А, В₆, В₁₂, Д), а также с терапевтически активными веществами, как например, барбитуратами (люминалом, амиталом натрия) под названием Rutol, Ru-Nitral, Rutaminal, алкалоидами (теофиллином, атропином, хинином, резерпином, папаверином) под названием Ruphyllin, Rutorphen препаратами кальция (глюконатом, лактатом, цитратом и фосфатом) под названием Ruticalzon, Rucop с маннитом, дикумарином, аспирином, нитроглицерином, натрия нитритом, производными холина, натрия тиоцианатом, новокаином, при язве желудка назначается вместе с келлином, натрия бикарбонатом, висмута субнитратом и др.

РАСТВОРИМЫЕ ПРЕПАРАТЫ РУТИНА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Т. П. Литвинова

Из кафедры заводской технологии лекарств и галеновых препаратов
(зав. — доцент А. С. Прозоровский)

В настоящее время предложено большое количество растворимых препаратов рутина, некоторые из них представляют интерес для расширения ассортимента инъекционных препаратов витамина Р и заслуживают более глубокого изучения. В связи с тем, что в отечественной литературе этот вопрос освещен, в данной работе приводится краткий обзор методов получения водных растворов рутина.

Получение растворимых препаратов вначале состояло в образовании натриевых и кальциевых солей рутина. Однако растворы щелочных и щелочноземельных солей этого витамина оказались очень нестойкими. Поэтому в дальнейшем более стойкие растворимые препараты стали получать путем взаимодействия щелочных растворов рутина с формальдегидом (24, 25, 26, 12, 14, 8, 10).

В 1954 г. Сакиами путем кипячения смеси рутина и ронгалита в течение 10 мин. получил рутин-сульфоксилат, растворы которого удобны для инъекционного введения, так как нейтральны и стойки (5).

Т. П. Литвиновой и А. С. Прозоровским (1955 г.) были изучены возможности получения водорастворимых препаратов рутина с некоторыми лекарственными веществами (барбитал-натрия, барбитал, кодеин, гексаметилентетрамин). Лучшие результаты дает комбинация рутина с раствором гексаметилентетрамина при нагревании до кипения в течение 5—10 мин. Растворы для инъекций не нуждаются в дополнительной стерилизации и являются стойким при хранении. Сухой водорастворимый препарат был изготовлен путем выпаривания раствора в вакуум-аппарате или на водяной бане (4, 3). В дальнейшем другие исследователи подтвердили целесообразность использования рутина вместе с гексаметилентетрамином в присутствии аммиака с последующей нейтрализацией уксусной кислотой (15).

Используя принцип получения водорастворимых препаратов рутина с помощью гексаметилентетрамина, С. Донгорози и др. (1958 г.) получили растворимый препарат рутина с добавлением аскорбиновой кислоты (2). Водорастворимый аскорбинат рутина получен также М. Ф. Шаховой (1959 г.).

Для создания щелочной реакции автором была использована мочеви́на (9).

Müller получил легкорастворимые производные рутина для инъекционного применения при взаимодействии его с монохлоруксусной кислотой в присутствии следов щелочи (23). Lindner и Mager получили производное рутина путем взаимодействия растворов щелочных рутинатов с хлоругольным эфиром (20).

С целью повышения растворимости рутина в воде Matting (21) добавлял в водный раствор рутина рассчитанное количество йода (0,2%). Непрореагировавший йод нейтрализовался щелочью и водорастворимый йод рутин выделялся из раствора перекристаллизацией или замораживанием.

В 1957 г. Hering получил продукт конденсации рутина с ацетальдегидом (14), а также с ацетилхлоридом (16), которые давали стойкие при хранении растворы.

В 1960 г. Verphard показал, что комбинированный препарат рутина с производными хлоргидрина, содержащими 2—4 атома углерода, обладает хорошей растворимостью в воде и может применяться для инъекций (11). Аналогичные данные были получены Zuma (29) на основании изучения продукта взаимодействия рутина с 3-этиленхлор — гидрином в присутствии щелочи. Образующийся продукт, названный автором витамином P₄, имеет в водных растворах нейтральную реакцию и является стойким при нагревании.

В 1953 г. Müller и Haizmann (27) предложили способ получения продуктов обменной реакции рутина или его солей со стрептомицином или дигидрострептомицином в щелочном растворе. Аналогичный продукт был получен в 1958 г. Kern и Blümel (17) со щелочной или щелочноземельной солью пенициллина. Эти препараты оказались устойчивыми в водных растворах и обладали как антибиотическими свойствами, так и капилляроукрепляющим действием.

В. М. Альберг, Синка Я. Я. и др. в 1958 г. предложили ампулированный препарат, содержащий комбинацию рутина с основанием новокаина (1). Fleischmann и Schöne хорошие результаты получили с оксиэтил, — оксипропил и диоксипропилтеофиллином (13).

В 1959 г. Koch с сотрудниками действием на водные растворы рутина висмута нитратом или ацетатом получили комбинированный препарат, обладающий действием висмута и рутина. Еще раньше были рекомендованы инъекционные растворы рутина с висмут-тиогликолатом и висмут-калий-тарtrateм.

Из других растворимых препаратов рутина необходимо отметить рутин-холин, полученный Сато Сабуро в 1956 г. (6), а также ряд эфирных производных рутина. Так Суго (7) действием пятихлористого фосфора на суспензию рутината натрия в четыреххлористом углероде, получил растворимый фосфорнокислый эфир рутина.

В 1960 г. Mazzinghi (22) получил нетоксичный и устойчивый в водном растворе диэтиламиноэтилрутин. Был предложен также растворимый в воде натрий-сульфат рутина (Occhialini Enzo, 28).

Следует отметить, что многие препараты рутина нуждаются в более глубоком исследовании. Из перечисленных комбинаций, по нашему мнению, наиболее удачными являются в первую очередь растворы рутина с ронгалитом, гексаметилентетрамином, новокаином, иодом, соединениями висмута, производными теофиллина, а также с антибиотиками.

Нашей фармацевтической промышленностью освоено производство отечественных ампулированных препаратов рутина с гексаметилентетрамином (Urutin), а также рутина с новокаином (Rutanin). Они получают по простой технологической схеме и являются стойкими при хранении.

Литература

1. В. М. Альберт, А. Я. Синка, Я. Я. АНСО Авт. свид. СССР, 116781, 19.01.59.
2. С. Донгорози, В. Пилля и др. Национ. фармац. конференция (резюме сообщений) Бухарест, 1958.
3. В. Иванов, Трандафилов М., Ксисурска. Фармация (бол.) 1960, 4, 38.
4. Т. П. Литвинова, А. С. Прозоровский, Аптеч. дело, 1955, 5, 2.
5. Сакнами Япон. пат. 1285, 11.03.54 (цит. по РЖХ 1958, 4, 12291).
6. Сато Сабуро. Япон. пат. 6448, 31.07.56 (цит. по РЖХ 1959, 12 43486).
7. Суго. Япон. пат. 2776, 25.04.55 (цит. по РЖХ 1958, 11, 37265п).
8. Танака Фукухиса, Сакнами Икус. Япон. пат. 2176, 26.03.56 (цит. по РЖХ 1959, 1, 2898п).
9. М. Ф. Шахова. Сб. витам. ресурсов и их использо. АН СССР, 1959, 4, 225.
10. J. Bernhard — Швец. пат. 348710, 30. 10. 60.
11. J. Bernhard — Швейц. пат. 342963, 30.01.60
12. M. Delalande, J. Baisse — Франц. пат. 1255082, 23.01.61.
13. R. Fleischmann, E. Schöne — Пат. ФРГ, 1028292, 2.10.58.
14. M. Hering — Пат. ФРГ, 1006429, 27.12.57.
15. M. Hering — Пат. ФРГ, 1004193, 14.08.57.
16. M. Hering — Пат. ФРГ, 1018875, 12.11.59.
17. R. Kern, F. Blümel — Пат. ФРГ, 1023767, 17.07.58.
18. C. Koch, M. Reiser — Пат. ФРГ, 1052994, 3.09.59.
19. W. Lantsch, C. Müller — Пат. ФРГ, 832892, 3.03.52.

20. F. Lindner, A. Mager — Пат. ФРГ (865142, 29.01.53.
21. A. Mommer — Пат. ФРГ, 1001280, 11.07.57.
22. Mazzinghi Apparata (итал.) — Corriere farmac. 1959, 14. № 13,
265.
23. C. Müller — Пат. ФРГ, 885547, 6.08.53.
24. C. Müller, W. Lautsch — Пат. ФРГ, 851345, 2.10.52.
25. C. Müller, W. Lautsch — Пат. ФРГ, 856150, 20.11.52
26. C. Müller, W. Lautsch — Пат. ФРГ, 859515, 15.12.52.
27. C. Müller, R. Haizmann — Пат. ФРГ, 892290, 5.10.53.
28. Occhialini Enzo (итал.) — Corriere farmaci. 1960, 15. № 9,
177.
29. S. A. Zuma — Швец. пат., 349614, 5.10.53.
-

К ВОПРОСУ О ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ИНСЕКТИЦИДАХ, ИХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВЕ ПРИ СУДЕБНОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

К. П. Лапина

Из кафедры токсикологической химии (зав. — проф. М. Д. Швайкова)

Все фосфорорганические соединения обладают высокой физиологической активностью и в той или иной степени токсичны для человека и теплокровных животных. Механизм действия этих соединений на теплокровных изучался многими учеными, однако осталось еще много неясных вопросов. Как видно из имеющейся по этому вопросу литературы, ведущим звеном в механизме токсического действия ФОС в организме для большинства соединений является снижение активности холинэстеразы.

Так как и клиническая и патологоанатомическая картины при отравлении ФОС недостаточно характерны, судебно-химическое доказательство их в биологическом материале является необходимым для установления отравлений этими соединениями.

Описанные в литературе методы определения фосфорорганических соединений можно свести к двум: энзиматическому — по определению активности холинэстеразы, и химическому — по определению продуктов гидролиза ФОС (в большинстве случаев фосфора). Энзиматический метод обладает большей чувствительностью, но меньшей чем химические методы точностью. По данным Gage j (1958), этим методом можно обнаружить 0,000001% ФОС в организме. Высокая чувствительность метода позволила применить его и для ко-

личественного определения этих соединений в воздухе и биологических средах. Методов определения активности холинэстеразы предложено много (около 100). Наибольшее признание получил метод С. И. Хестрина, многие авторы рекомендуют метод А. А. Покровского (1953). Энзиматические методы анализа достаточно подробно описаны в работе М. Шехтер (1960). При применении энзиматического метода необходимо учитывать, что снижение активности холинэстеразы может быть при некоторых заболеваниях (при раке и циррозе печени, при гепатитах, при некоторых видах анемий). Кроме того, некоторые ФОС, обладая токсичностью, не способны ингибировать холинэстеразу. Практическое применение энзиматический метод находит главным образом для прижизненной диагностики отравлений фосфорорганическими соединениями. Janok J. и Kетка R. (1956) рекомендуют совмещать энзиматический метод с химическим.

Многие рекомендуемые в настоящее время химические методы обнаружения ФОС не являются специфичными. В большинстве случаев они сводятся к гидролизу исследуемого соединения и обнаружению продуктов этого гидролиза.

Одной из особенностей судебнохимического анализа является необходимость изолирования из биологического материала, как правило, очень малых количеств яда. Определению ФОС в биологическом материале посвящены работы Р. В. Мишиной (1961), С. Б. Новикова (1960), Я. Тейсенгер (1959) и др.

Объектами исследования при определении ФОС в трупном материале могут быть печень, легкие, почки, содержимое желудка и кишечника. Р. В. Мишиной при исследовании шести трупов, отравленных ФОС, было обнаружено увеличение фосфора в печени в 10 раз, в легких в 3 раза, в почках в 2 раза. Л. В. Донской (1963) было обнаружено увеличение фосфора в крови отравленных животных. В первые сутки после отравления объектом исследования может быть моча. У живых лиц объектом исследования является кровь.

Для изолирования фосфорорганических соединений из биологического материала предложены различные методы. Все они являются частными методами исследования на наличие того или иного соединения. При применении метода перегонки с водяным паром тиофос полностью не перегоняется.

Ряд авторов предлагает для изолирования ФОС минерализацию биологического материала. Для этой цели предложены смеси серной кислоты с различными окислителями — азотной кислотой, перманганатом калия, пергидролом и др. Предложена для минерализации также горячая хлорная кислота.

Наибольшее признание и распространение получил метод экстракции ФОС из биологического материала различными органическими растворителями. Отмечается, что выбор растворителя играет первостепенную роль. Более активные растворители рекомендуется применять при наличии большого количества жира, при этом необходима последующая очистка путем перевода ядохимиката в менее полярный растворитель. Объекты с большим количеством влаги рекомендуется экстрагировать смешивающимися с водой растворителями, или смесями, содержащими такой растворитель (например, изопропиловый спирт или смесь, содержащая бензол и спирт 1 : 1, экстрагирует в 5 раз лучше, чем бензол). Рекомендуется также экстракцию ФОС из биологического материала проводить спиртоэфирной смесью в аппарате Сокслета с последующей минерализацией экстракта. Для изолирования ФОС из растительного материала предложена экстракция 0,1 н раствором NaOH при нагревании до 80° в течение 30 мин. с последующим экстрагированием хлороформом. Некоторые авторы рекомендуют проводить изолирование двуступенчато: экстрагирование из биологического материала органическим растворителем, из растворителя — водой.

При применении любого метода изолирования яда из биологического материала необходимо проведение очистки его от примесей. Различными авторами рекомендуются все известные нам методы: простая и вакуумная перегонка с водяным паром, адсорбционная и распределительная хроматографии, распределение в двух несмешивающихся растворителях, кристаллизация остатков из растворов и др. Наибольшее признание и распространение получил хроматографический и экстракционный методы.

Для качественного обнаружения ФОС многие авторы рекомендуют определять фосфор (после перевода его в ионогенное состояние) по образованию фосфориомолибденового полигетерокомплекса. Разработаны оптимальные условия проведения этой реакции — pH, температура, методы отделения мешающих этой реакции катионов трехвалентного железа. Применение этой реакции для спектрофотометрического, фотоколориметрического и нефелометрического методов дает возможность обнаружить 1 мкг ядохимиката.

Lansen H. (1962 г.), Averill P. (1948 г.) использовали для обнаружения тиофоса реакцию образования азокрасителя. Для обнаружения некоторых фосфорорганических ядохимикатов М. А. Троценко рекомендует использовать их способность гасить флуоресценцию — эозина, но метод неспецифичен, мало чувствителен. Люминесцентный метод определения ФОС предложен Hauker J, Gehanl (1957) и др.

Многими авторами рекомендуется определение ФОС с помощью хроматографии на бумаге. При применении бумажной хроматографии необходима высокая степень очистки препарата, что при исследовании биологического материала не всегда достигается. Fischer K. (1961) разработан хроматографический метод качественного и количественного определения сложных эфиров тиофосфорной кислоты в биологическом материале. Для определения карбофоса французскими учеными предложен также потенциометрический метод с применением амперометрического титрования.

Из количественных методов определения фосфорорганических соединений наиболее точным и быстрым является полярографический метод с предварительным хроматографическим разделением и очисткой. Практически более широкое применение находит фотоколориметрический метод по определению фосфорной кислоты или парнитрофенола. Количественному определению фосфорорганических ядохимикатов в растительном материале и продуктах питания посвящены работы Г. Я. Исаевой (1960, 1962, 1963); Averill P., Ripper W. (1950 г.), Hansen (1962), Schrieber (1961), М. Шехтер (1960) и др.

Достаточно подробный обзор методов количественного определения ФОС дан в работах Е. С. Косматого (1963) и Сунь Юнь пея (1960). Большинство авторов для определения ФОС в биологическом материале рекомендуют методы, основанные на экстракции ФОС из объекта исследования органическим растворителем, хроматографическом разделении и очистке, кислотном или щелочном гидролизе препарата и колориметрическом определении по фосфору или другим реакционным группам, входящим в молекулу препарата.

При судебнохимических исследованиях имеет большое значение правильный выбор объекта исследования. В связи с этим важную роль приобретает изучение вопроса распределения в организме ядовитых веществ. В организм ФОС могут попадать через дыхательные пути, *per os*, через неповрежденные слизистые оболочки и кожу. Установлено, что ФОС быстро всасываются в кровь, но в крови не накапливаются, накопление их происходит главным образом в печени, в почках и в легких. Из организма выводятся, в основном, с мочой. Указывают на зависимость распределения ФОС в организме от их ионизации. В ионизированном виде ФОС не проникают в клетки центральной нервной системы. Считают, что проникновению ФОС из крови в мозг препятствует наличие в их молекуле свободного заряда.

Большинство ФОС в организме метаболизируется. Характер изменений зависит и от природы соединения и от свойств

организма. Доказано, что один и тот же фосфорорганический инсектицид подвергается неодинаковым изменениям в организме животного и в организме насекомого. Метаболизм ФОС в организме может идти в двух направлениях: либо происходит детоксикация яда, либо его активация.

Выводы:

1. Большинство органических соединений фосфора, нашедших практическое применение, обладают высокой токсичностью и могут вызывать тяжелые отравления со смертельным исходом.

2. Методы судебнохимического исследования разработаны недостаточно.

3. Широкое применение, высокая токсичность препаратов и часто встречающиеся случаи отравлений этими соединениями требуют дальнейшей разработки методов судебнохимического анализа и одновременно широкой разъяснительной работы среди населения.

Литература

1. Донская Л. Ф., Хаунина Р. А. Фармакол. и токсикол., 1963, 1, 45.
2. Исаева Г. Я., Троценко М. А. Вопр. питания, 1960, 19, 4, 59.
3. Исаева Г. Я., Еношевская К. П. Там же, 1963, 3, 88.
4. Исаева Г. Я. и др. Там же, 1962, 21, 6, 64.
5. Косматый Е. М. Химические средства защиты растений. Киев, 1963, 134.
6. Мишина Р. В. В кн.: Тезисы докладов 2-й конференции Ленинградского научного общества судебных медиков и криминалистов. Л., 1961, 275.
7. Новиков С. Б. Суд. мед. экспертиза, 1960, 3, 1, 45.
8. Покровский А. А. Воен.-мед. журн. 1953, 9, 61.
9. Сунь Юнь пей. Успехи в области борьбы с вредителями растений. М., 1960, 423.
10. Тейсингер Я., Шкрамовский С., Сброва Я. Химические исследования биологического материала в промышленной токсикологии. М., 1959.
11. Троценко М. А. Новое в области санитарно-химического анализа. М., 1962, 175.
12. Шехтер М., Хорнштейн И. Успехи в области борьбы с вредителями растений., М., 1960, 333.
13. Averill P. K., Noggin N. W. Anal. anal. chem; 1948, 20, 753.
14. Fischer K., Klingenholler W. Arch. Foxicol.; 1961, 19, 119.
15. Gage J. C. Riochem. J., 953, 54, 426.
16. Gehanf B., goldenson J. Anal. cgem., 1957, 29, 276.
17. Hauker J. et al. Anal. shem.; 1957, 29, 879.
18. Janok J. Kemka R. Chemicke Zvestri, 1956, 3, 177.
19. Lansen H. H. Nature, 1962, 194, 4834.
20. Riooer W. S. et. al. Bill. ent. Res; 1950, 40, 4, 481.
21. Schrieber H. Arch. Fozicol; 1961, 19, 2, 141.

К ВОПРОСУ О ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ В СУДЕБНОХИМИЧЕСКОМ ОТНОШЕНИИ

К. П. Лапина

Из кафедры токсикологической химии (зав. — проф. М. Д. Швайкова)

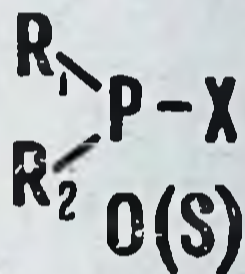
В последние два десятилетия большое признание и практическое применение в СССР и за рубежом получили соединения из числа сложных эфиров фосфорных кислот, называемые в отечественной и зарубежной литературе фосфорорганическими соединениями (ФОС).

Впервые фосфорорганические соединения были синтезированы в 1846 г., но ввиду их высокой токсичности и легкой воспламеняемости изучены в то время они не были и практического применения не получили. Начало систематическому исследованию соединений фосфора было положено блестящими работами академика А. Е. Арбузова (А. Е. Арбузов, 1905, 1914, 1932 гг.). В 1905 г. А. Е. Арбузов впервые описал метод синтеза эфиров алкилфосфиновых кислот, заключающийся в перегруппировке эфиров кислот трехвалентного фосфора в эфиры кислот пятивалентного фосфора под влиянием галогеносодержащих соединений. Метод получил название «перегруппировки Арбузова», имеет мировую известность и не потерял значения до настоящего времени. До второй мировой войны работы по синтезу и изучению ФОС проводились в основном в Германии и в СССР, но в Германии главным образом по линии получения новых отравляющих веществ. Советские ученые заложили основы и разработали химию фосфорорганических соединений, открыли их исключительно сильное физиологическое действие, создали ряд соединений получивших широкое применение в медицине, сельском хозяйстве, в промышленности. В послевоенные годы работы по изучению фосфорорганических соединений широко развернулись почти во всех странах мира. Синтезированы десятки тысяч соединений этого класса. В настоящее время предложено много методов синтеза как нашими, так и зарубежными авторами. (Б. А. Арбузов, 1962, 1957, 1956, В. С. Абрамов, 1954 г. и др.).

Производные фосфора с непосредственной связью фосфор-углерод до 1950 г. синтезировались в основном реакцией перегруппировки Арбузова. Эта реакция и в настоящее время остается в центре внимания, как синтетический метод получения производных пятивалентного фосфора из производных трехвалентного фосфора. Механизм реакции изучается. Многие признают образование промежуточных соединений квази-

фосфониевого типа, но реакция не всегда идет таким образом. В последние годы появилось так называемое неклассическое направление перегруппировки: когда в перегруппировке вместо галоидопроизводных участвуют иные типы соединений, или когда перегруппировка приводит к образованию эфиров фосфорных кислот, а не фосфиновых. В литературе описаны различные методы синтеза органических производных фосфора разнообразной структуры.

Химическое строение большинства фосфорорганических соединений может быть выражено схематической формулой:



где: R_1 и R_2 — одинаковые, или различные алкил, алкилокси, или алкиламиногруппы, X — остаток различного строения с кислотными свойствами.

Зависимость токсичности от химического строения этих соединений изучалась многими авторами (Л. С. Афонская, 1962; Э. В. Зейналь, 1962, и др.).

Многие авторы считают, что характер кислотного остатка и характер радикалов во многом определяют физиологическую активность всего соединения.

Фосфорорганические инсектициды обладают рядом ценных преимуществ перед другими соединениями подобного действия. Например, некоторые из них обладают системным или внутрирастительным действием, т. е. способны всасываться в растение и делать его на некоторое время ядовитым, другие, обладающие контактным действием, способны проникать через защитные восковые покрытия тела насекомых, что значительно расширяет спектр действия этих препаратов. Производство и применение фосфорорганических инсектицидов неуклонно растет во всех странах мира. В нашей стране наиболее широко в качестве ядохимикатов применяются тиофос, метафос, метилсистокс, препарат М!81, хлорофос, карбофос. В последние годы в сельскохозяйственную практику входят фосфамид, ацетион, препарат К-20-35 и некоторые другие. Почти все указанные инсектициды нерастворимы в воде, хорошо растворимы в органических растворителях. Хлорофос хорошо растворяется и в воде. Летучесть их не велика. Все они способны гидролизироваться, гидролиз быстрее идет в слабокислой и слабощелочной средах и при повышенной температуре. Наибольшей токсичностью обладает тиофос (смер-

тельная доза 5—20 мг/кг). Препарат К-20-35 считается практически безвредным. Широко применяемый ранее ядохимикат меркаптофос, в СССР с 1961 г. с производства снят ввиду его высокой токсичности.

Несмотря на то, что производство фосфорорганических ядохимикатов идет по линии получения менее токсичных для человека и животных препаратов, отравления этими соединениями встречаются часто. В мировой литературе описаны тысячи случаев отравлений фосфорорганическими соединениями (Л. М. Бухмастова, 1963, Т. Г. Гулямив, 1961, и др.).

Первое место по числу отравлений принадлежит тиофосу. По данным профессора Уеда, только в Японии за 1956—1960 гг. зарегистрировано 7000 отравлений тиофосом, из них $\frac{1}{3}$ — смертельны. Тиофос является самым популярным средством для самоубийства в ФРГ. Среди многочисленных, описанных в литературе, случаев отравлений органическими соединениями фосфора встречаются и производственные, и умышленные, и случайные. Чаще отравления являются следствием неправильного и небрежного хранения этих препаратов, незнания их токсических свойств, неумения ими пользоваться. Однако нельзя не отметить того факта, что, например, в США предельно допустимые концентрации фосфорорганических инсектицидов в продуктах питания значительно выше, чем в СССР. По данным Е. И. Люблиной (1959), предельно допустимая концентрация некоторых фосфорорганических инсектицидов в США равна $\frac{1}{25}$ смертельной дозы насекомого, а в СССР — $\frac{1}{300}$.

Симптомы отравления и быстроты их проявления зависят не только от характера соединения и его концентрации, но и от индивидуальных особенностей организма, от пути введения яда в организм и от некоторых других факторов.

Ввиду высокой токсичности органических соединений фосфора и их широкого применения в различных отраслях народного хозяйства, эти соединения приобретают все больший интерес в химико-токсикологическом отношении.

Литература

1. Арбузов А. Е. О строении фосфористой кислоты и ее производных. Слб, 1905, 8, 151.
2. Он же. О явлениях катализа в области превращений некоторых соединений фосфора. Казань, 1914, 6, 3—280.
3. Он же. Об атомной рефракции фосфора в некоторых органических фосфор-содержащих соединениях. Казань, 1915.
4. Арбузов А. Е., Арбузов Б. А., ЖОХ, 2, 345.
5. Арбузов Б. А. Фосфорорганические соединения. М., 1956.
6. Он же. Химия и применение фосфорорганических соединений (химия и применение ФОС), 1957, 9.

7. Он же. Химия и применение ФОС. М. 1962, 5.
8. Абрамов В. С. Карп Г. А. ЖОХ, 1954, 24, 10, 1823.
9. Афонская Л. С., Законникова И. В. Химия и применение ФОС., 1962, 437.
10. Бухмастова А. Н. Смусин А. С., Сборник научных трудов Челябинского общества судебных химиков. Челябинск. 1963, 87.
11. Гулямов Т. Г., Мансурова Н. Ф. Сборник научных трудов Ташкентского медицинского института, 1962, 20, 167.
12. Зеймаль Э. В. Химия и применение ФОС, 1962, 403.
13. Люблина Е. И. Гигиена, токсикология и клиника новых инсектофунгицидов, 1956, 50.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ ИРАКА

С. И. Ладыгин

В результате бурного подъема национально-освободительного движения многие страны Ближнего и Среднего Востока, в том числе и Ирак, добились в послевоенные годы политической независимости.

Долголетнее хозяйничанье в Ираке английских империалистов превратило страну в один из самых отсталых районов мира. С приходом к власти в июле 1958 г. нового республиканского правительства в стране стали проводиться мероприятия по развитию экономики, здравоохранения и ослаблению зависимости Ирака от империалистических государств.

На основании различных литературных источников, нами проведено изучение вопроса о современном состоянии и перспективах развития фармацевтической промышленности в Ираке.

Мероприятия правительства Ирака по развитию фармацевтической промышленности

Крупные фармацевтические монополии империалистических государств, превратившие Ирак в рынок сбыта своих медикаментов, тормозили развитие национальной промышленности.

Располагая богатейшими источниками нефтяного и газового сырья, Ирак прилагает усилия по созданию национальной нефтехимической промышленности и на ее базе производство инсектицидов, лекарственных средств (антибиотиков, сульфаниламидов, гормонов, витаминов) и др. продукции органического синтеза.

Правительство Ирака проводит в настоящее время политику на создание национальной фармацевтической промышленности, сокращения импорта медикаментов и запрещения ввоза тех препаратов, которые производятся или будут производиться внутри страны. После июльской революции 1958 г. в стране было построено 2 фармацевтических завода (один из которых при участии и содействии СССР).

В начале 1961 г. был принят закон о развитии национальной промышленности, призванный обеспечить защиту местных предпринимателей от иностранной конкуренции. Согласно этому закону промышленные предприятия освобождаются от уплаты таможенной пошлины на ввоз оборудования, сырья и других товаров производственного назначения.

Состояние фармацевтической промышленности

Фармацевтическая промышленность в Ираке развита слабо, представлена девятью предприятиями и не удовлетворяет быстро растущие потребности населения своей страны в медикаментах.

Основным предприятием этой отрасли промышленности является государственный завод антибиотиков и фармацевтических препаратов в г. Самарре. Завод сооружался при техническом содействии СССР, пущен в эксплуатацию в 1965 г. и рассчитан на ежегодный выпуск 2,75 тн. пенициллина, 5,8 тн. стрептомицина, 7 тн. тетрациклина, 0,6 тн. олеандомицина фосфата, 40 млн. ампул инъекционных растворов, а также таблеток, мазей, паст, настоек и экстрактов.

Предполагают, что продукция завода удовлетворит потребности Ирака в антибиотиках примерно на 80% (до ввода в эксплуатацию этого завода Ирак совершенно не имел предприятий по производству антибиотиков и вся потребность в них удовлетворялась за счет импорта). Другим сравнительно крупным предприятием является фармацевтический завод в г. Багдаде фирмы «Iraqi Pharmaceutical Industry Co. W. L. L.», который оснащен современным оборудованием. Ассортимент готовой продукции завода составляет: таблетки (24 наименования), сиропы (5 наименований), мази (12 наименований), ампулированные препараты, гранулы и т. п. Кроме указанных предприятий, в стране имеется еще пять небольших фармацевтических заводов (три из которых частные) и две государственные лаборатории по производству инъекционных растворов для лечебных учреждений страны.

Одна из лабораторий основана в 1960 г. и находится в ведении Управления медицинского снабжения Министерства здравоохранения Ирака, другая — республиканской больницы

г. Багдада (основана в 1944 г.). Деятельностью всех промышленных предприятий страны, в том числе и фармацевтических, руководит Генеральный директорат управления государственными промышленными предприятиями Министерства промышленности Ирака.

Характерно, что все фармацевтические предприятия Ирака (за исключением завода в г. Самарре) находятся в г. Багдаде. Национальная фармацевтическая промышленность в Ираке испытывает в своем дальнейшем развитии ряд трудностей: отсутствие в стране предприятий сложного химического синтеза — поставщиков исходного сырья; отсутствие достаточного количества квалифицированных кадров; недостаточный уровень научно-исследовательской работы в этой области и т. п.

Иракские заводы почти целиком зависят от поставок исходного сырья и оборудования из других стран. Предполагают, что в дальнейшем, по мере освоения местного растительного лекарственного сырья и развития химической и нефтехимической промышленности, перечень импортируемого сырья будет сокращаться.

Перспективы развития фармацевтической промышленности

По пятилетнему плану экономического развития Ирака на 1965/1966—1969/1970 гг. на фармацевтическую промышленность выделено 3,3 млн. иракских динаров (2,8% ассигнований). В перспективе ближайших лет фармацевтическая промышленность Ирака, по-видимому, получит дальнейшее развитие. Важным фактором, содействующим развитию национальной фармацевтической промышленности, является экономическая и техническая помощь, оказываемая Советским Союзом и другими социалистическими странами.

В период до 1970 г. в стране предполагается наладить собственное производство антибиотиков и других медикаментов. Однако указанная продукция будет почти полностью поглощаться внутренним рынком и стране вряд ли удастся в скором времени освободиться от импорта лекарственных средств.

Регулирование импорта медикаментов

Слабое развитие фармацевтической промышленности в Ираке обуславливает сильную зависимость страны от импорта широкой номенклатуры медикаментов из многих стран. Потребности страны в медикаментах обеспечиваются пока почти полностью за счет импорта (за счет внутреннего производства потребность страны удовлетворяется только на 30%).

Удельный вес отдельных стран-импортеров медикаментов в Ирак в 1960 г. составлял (в %):

Англия — 29,7; США — 27,5; Швейцария — 13,7; ФРГ — 12,8; Дания — 4,6; Италия — 4,1; Франция — 0,3; ГДР — 0,3.

Наметившаяся в последние годы тенденция в развитии торговли со странами социалистического лагеря способствовала некоторому ослаблению зависимости Ирака от развитых капиталистических государств.

Однако эта зависимость продолжает оставаться еще очень сильной. Фирмы крупных капиталистических государств по-прежнему являются основными контрагентами в поставках медикаментов как по линии государственных закупок, так и в области обычного коммерческого импорта.

Характерным для Ирака является система закупок медикаментов и прочего медицинского имущества путем объявления торгов, представляющих собой состязательный порядок передачи заказов тому из поставщиков, который предлагает самую низкую цену при лучшем качестве товара.

Осуществление операций по закупке медикаментов и медицинского имущества возложено на генеральный директорат медицинского снабжения и директорат операций по фармацевтическим товарам и оборудованию Министерства здравоохранения Ирака. Министерство здравоохранения закупает через торги 99% ввозимых в страну медикаментов и лишь в исключительных случаях приобретает их путем непосредственной закупки, посылая запрос определенной фирме.

В августе 1964 г. в стране было принято ряд постановлений о введении монополии государства на ввоз медикаментов.

Осуществление государственного контроля над распределением медикаментов позволило правительству Ирака уже в конце 1964 г. снизить цены на них в среднем на 15%.

Выводы:

1. Национальная фармацевтическая промышленность Ирака развита слабо и находится в стадии становления.

2. За счет внутреннего производства потребности населения страны в медикаментах обеспечиваются на 30%.

3. Потребности страны в медикаментах удовлетворяются, в основном, пока за счет импорта из развитых капиталистических государств. Характерной для Ирака системой закупок медикаментов является объявление торгов.

4. В перспективе ближайших лет фармацевтическая промышленность страны, по-видимому, получит некоторое даль-

нейшее развитие. Однако продукция ее будет почти полностью поглощаться внутренним рынком, что не позволит Ираку, а ближайшее время освободиться от импорта медикаментов.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В ОБЪЕДИНЕННОЙ АРАБСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

С. И. Ладыгин

Долголетнее господство в Египте английских колонизаторов наложило отпечаток на все стороны жизни страны и особенно на ее экономику.

Победа в 1952 г. национально-освободительного движения, завершившаяся завоеванием политической независимости, создала предпосылки для самостоятельного экономического развития страны.

В стране был проведен ряд мероприятий, направленных на развитие национальной промышленности и улучшение состояния здравоохранения.

Этапы развития фармацевтической промышленности

За последние годы в ОАР наблюдается значительный рост потребления медикаментов. Так, если в 1952 г. потребление медикаментов в стране (в стоимостном выражении) составляло около 5 млн. егип. фунтов, то в 1964/65 г. оно достигло 30,5 млн. егип. фунтов, т. е. увеличилось более чем в 6 раз.

Это объясняется тем, что за эти годы в стране достигнуты значительные успехи в области медицинского обслуживания населения.

Обеспечение населения ОАР медикаментами проходило, в основном, за счет импорта и местного производства галеновых предприятий.

Быстро растущее потребление медикаментов в стране и экономические трудности импорта вынудило правительство ОАР обратить особое внимание на развитие местного производства лекарств. Эта проблема решается как за счет развития собственного производства, так и регулирования импорта наиболее важных, не производимых в стране медикаментов.

В развитии местного производства медикаментов, начиная с 1952 г., можно выделить три основных этапа.

1-й этап (1952—1956 гг.) — ограничиваются прибыли частных импортеров от продажи иностранных медикаментов на внутреннем рынке, запрещается импорт готовых лекарств, которые может производить местная промышленность; увеличивается пошлина на готовые лекарства и снижается на исходное сырье (с целью подчинения импорта расширению местного производства); усиливается пропаганда среди населения медикаментов отечественного производства, а также увеличиваются закупки их для лечебных учреждений страны.

2-й этап (1957 г.) — в стране создается Комитет по фармацевтической промышленности, который в дальнейшем проводит национализацию импорта и расширения производства медикаментов; фармацевтической промышленности уделяется внимание, как отрасли, имеющей жизненно важное значение для страны.

3-й этап (1958 г.) — правительство ОАР принимает решение о создании собственной производственной базы исходного сырья для фармацевтической промышленности с целью высвобождения страны от импортной зависимости и радикального решения проблемы развития этой отрасли промышленности.

Развитие фармацевтической промышленности ОАР до 1958 г. ограничивалось лишь строительством и оснащением галеновых фабрик и лабораторий, основным назначением которых являлось изготовление (таблетирование, расфасовка) различных лекарственных средств из импортного сырья.

Попытки создать и наладить собственное производство исходного сырья для изготовления медикаментов, за счет финансовой и технической помощи крупных фармацевтических фирм капиталистических государств, не увенчались успехом.

Важным фактором, содействующим развитию национальной фармацевтической промышленности в ОАР, является экономическая и техническая помощь, оказываемая СССР и другими социалистическими странами.

В январе 1958 г. было заключено соглашение между ОАР и СССР о строительстве (при техническом содействии СССР) завода антибиотиков и химико-фармацевтических препаратов, работающего на местном сырье.

В 1960 г. была национализирована импортная и внутренняя торговля медикаментами. За исключением трех иностранных фирм («Pfizer», «Farbwerke Hoechst» и «Swiss—Pharma»), вся фармацевтическая промышленность страны была национализирована в июне 1963 г. Много мелких фабрик бы-

ло ликвидировано или они влились в централизованные производственные объединения.

В результате проведенных мероприятий производство фармацевтических препаратов в ОАР значительно увеличилось. Так, если в 1952 г. предприятиями страны было изготовлено различных медикаментов на сумму 500 тысяч егип. фунтов, то уже в 1961 г. их было выпущено на 3,7, а в 1963 г. — 9,04 млн. егип. фунтов.

В зависимости от роста фармацевтического производства соответственно увеличивается и процент удовлетворения потребности населения страны в медикаментах за счет внутреннего производства. Так, если в 1952 г. потребности страны в медикаментах покрывались за счет внутреннего производства лишь только на 10%, то уже в 1964/65 г. — на 68%.

Рост фармацевтической промышленности страны сопровождался и увеличением занятости рабочей силы в этой отрасли промышленности (от 1.100 занятых в 1952/53 г. до 10.000 — в 1964/65 г.).

Современное состояние фармацевтической промышленности

В настоящее время все фармацевтические предприятия страны (в количестве 15) входят в девять промышленных компаний: химико-фармацевтическая компания «НАСР», фармацевтические компании «НИЛ», «Айн-ШАМС», «МИСР», «СИД», химическая компания «МЕМФИС», а также Арабская, Александрийская и Каирская фармацевтические компании.

Деятельностью всех компаний руководит Управление медицинских и фармацевтических заводов, которое входит в состав «Генеральной Египетской организации по производству и распределению фармацевтических, химических и медицинских товаров», созданной в 1962 г. Эта организация подчинена Министерству Здравоохранения страны и осуществляет планирование, импорт, производство и распределение медикаментов, химического сырья, а также медицинского оборудования и хирургических инструментов.

Почти все компании и их предприятия расположены в городах Каир и Александрия. Основными, ведущими, фармацевтическими предприятиями ОАР являются предприятия компаний «НАСР», «СИД», «МИСР» и «МЕМФИС». Химико-фармацевтическая компания «НАСР» имеет один завод — завод антибиотиков и химико-фармацевтических препаратов в Абу-Заабале (в 50 км. от г. Каир), который построен при техническом и экономическом содействии СССР. Основной

отличительной особенностью завода от других фармацевтических предприятий ОАР является то, что он осуществляет весь производственный процесс, начиная от производства исходного сырья до готовой продукции, а не занимается расфасовкой или упаковкой готовых импортных лекарств или их компонентов.

Кроме того завод «НАСР» будет обеспечивать исходным сырьем ряд местных фармацевтических предприятий.

Завод был пущен в 1963 г., основные же его производства были сданы в эксплуатацию в 1964 г.

Годовая производственная мощность завода составляет: антибиотиков — 10 тн., левомецетина — 3,75 тн., салициловых препаратов — 265 тн., сульфаниламидов — 150 тн. и декстрана — 25 тн.

На базе мощностей завода организовано производство лимонной кислоты и ее солей, а также медицинской глюкозы, витамина С и хлорамина. Предполагается дальнейшее значительное расширение и увеличение производства этой продукции. По данным прессы ОАР, завод уже к 1965 г. должен был обеспечить местные фармацевтические предприятия страны по сульфаниламидным препаратам на 84% и салициловым — на 82%.

В дальнейшем завод должен обеспечить потребность страны в основных антибиотиках, сульфаниламидных и салициловых препаратах, полностью освободив страну от импорта.

Кроме фармацевтического сырья, он будет выпускать и готовые лекарственные средства — ампулированные препараты, таблетки, мази и пасты, микстуры, сиропы и элексиры, свечи и т. п. Производственные мощности завода по готовым лекарственным формам будут настолько значительными, что они намного превысят производство (по отдельным лекарственным формам) всех других предприятий страны вместе взятых.

В арабской прессе его называют «городом лекарств», что вполне соответствует действительности, так как он самый крупный на всем Среднем Востоке. Завод является не только фундаментом собственной фармацевтической промышленности ОАР, но и центром научно-исследовательской работы и подготовки отечественных кадров. В частности, научно-исследовательский отдел завода ведет исследования в области синтеза новых сульфаниламидных соединений и антибиотиков пролонгированного действия.

Компания «СИД» (Кемикл Индастриз Девелопмент) как по номенклатуре, так и по объему выпускаемой продукции, занимает также ведущее положение в фармацевтической промышленности страны.

Ее предприятие (как и других фармацевтических компаний страны) изготавливает медикаменты (около 100 наименований различных лекарственных средств), в основном, из импортного сырья.

Небольшая часть продукции экспортируется в страны Арабского Востока и Африки. Компания сотрудничает с иностранными фирмами (Швейцарии, ФРГ, Швеции, Италии, США), по стандартам которых она производит свои медикаменты.

Компания «МИСР» производит около 80 наименований препаратов, в основном, также из импортируемых компонентов. Продукция ее идет как на внутренний рынок, так и на экспорт (в Саудовскую Аравию, Кувейт, Ирак, Иорданию и Ливию).

Одной из наиболее важной отраслью деятельности химической компании «МЕМФИС» является изучение лекарственного растительного сырья флоры ОАР и выделение из них биологически активных веществ. Предприятие компании оснащено современным оборудованием и производит около 90 различных препаратов. «МЕМФИС» экспортирует свою продукцию в арабские страны, страны Африки и другие страны мира, имея свои агентства и представительства в ряде стран.

В своей производственной деятельности компания сотрудничает с фармацевтическими фирмами Японии, Франции, Швейцарии, Англии, Италии, Испании, ФРГ и других стран, по стандартам которых она производит некоторые медикаменты.

Предприятия остальных компаний занимаются выпуском простейших медикаментов в сравнительно небольших количествах, как по объему, так и по стоимости.

Перспективы развития фармацевтической промышленности

Во втором пятилетнем плане развития ОАР (1965/66-1969/70 гг.) капиталовложения для «Генеральной организации по производству и распределению фармацевтических, химических и медицинских товаров» составят 50 млн. егип. фунтов, тогда как в первом пятилетнем плане (1960/61—1964/65 гг.) ей было выделено 10,68 млн. егип. фунтов.

В соответствии с планом в ОАР будут построены три новых фармацевтических завода (в городах Александрия, Каир и Асьют). Прсектом предусмотрено также открыть в ближайшем будущем в каждом губернаторстве фармацевтическую фабрику. По сообщениям прессы ОАР уже полностью получено оборудование, необходимое для расширения фарма-

Основные показатели фармацевтических компаний ОАР и примерный перечень выпускаемой ими продукции

Наименование компании	Количество предприятий	Место нахождения	Количество занятых рабочих	Капитал компании	Стоимость продукции	Перечень выпускаемой продукции
				в тыс. египетских фунтов (за 1962 63 гг.)		
1	2	3	4	5	6	7
«НАСР»	1	Абу-Заабаль (около г. Каир)	1700	6000	3000	Антибиотики, салициловые препараты, сульфаниламиды, декстран, лимонная кислота и ее соли, глюкоза медицинская, глюконат кальция, витамин С, хлорамин, готовые лекарственные средства.
«СИД»	1	г. Каир	1120	1033	2567	Антибиотики, сульфаниламиды, витаминные препараты, галеновые препараты.
«МИСР»	1	г. Каир (р-н Матария)	885	744	1567	Антибиотики, различные лекарственные средства (около 80 наименований)
«МЕМФИС»	1	г. Каир	620	746	735	Препараты для лечения амебной дизентерии, сердечные препараты, успокаивающие средства, антибактериальные препараты, препараты для лечения кожных заболеваний, противотуберкулезные средства, тонизирующие препараты, заменители плазмы крови, витамины.

1	2	3	4	5	6	7
«Айн-Шамс»	3	г. Каир (р-ны Ге- лиополис и Докки)	680	550	910	Анестетики, возбуждающие средства, антиинфекционные препараты, антибиотики, слабительные препараты, сердечно-сосудистые средства, бактериофаги, препараты для лечения кожных заболеваний, дезинфекционные средства, кишечные средства, противотуберкулезные препараты, тонизирующие средства, витамины, препараты, применяемые при лечении заболеваний крови.
Каирская фармацевтическая компания	3	г. Каир	641	511	991	Различные лекарственные препараты (30 наименований), витамины, народные лекарственные средства арабской медицины.
«НИЛ»	3	г. Каир	400	1293	310	Успокаивающие средства, аналгетики, слабительные средства, тонизирующие препараты, витамины; препараты, применяемые в урологии; препараты, применяемые в дерматологии; антибактериальные препараты, антигастритные препараты, противотуберкулезные средства, пластыри.
Арабская фармацевтическая компания	1	г. Каир	264	200	1500	Анестетики для местной анестезии, гормональные препараты.
Александрийская фармацевтическая компания	1	г. Александрия	160	229	513	«Аскин», пилюли «НАСР», косметика и парфюмерия.

цевтического производства, предусмотренного вторым пятилетним планом. Большую помощь в развитии национальной фармацевтической промышленности ОАР оказывают социалистические страны, и в первую очередь СССР.

В стране при экономической и технической помощи СССР построено, строится или будет строиться три химико-фармацевтических предприятия. Германская Демократическая Республика предоставит ОАР в 1966—1971 гг. лицензии на производство медицинского пластыря.

Предполагается значительно увеличить выпуск продукции фармацевтической промышленности, вследствие чего, как ожидают, должно произойти резкое сокращение импорта медикаментов в ОАР. Однако импорт медикаментов в ОАР остается еще довольно высоким. Особенно большую роль в импорте составляет сырье.

Планируется к 1970 г. довести удовлетворение потребности здравоохранения страны в медикаментах из местного производства на 80—90%. В ближайшее десятилетие ОАР начнет экспортировать излишки некоторых медикаментов. Однако экспорт этот будет ограничен в количественном отношении и номенклатуре; медикаменты будут вывозиться, в основном, в соседние с ней страны.

Для подготовки инженерно-технических кадров для фармацевтической промышленности рассматривается вопрос о создании в ОАР специального высшего учебного заведения.

Выводы

1. За последние годы (начиная с 1952 г.) в ОАР отмечается тенденция быстрого роста производства и дальнейшего развития фармацевтической промышленности.

2. Рост производства фармацевтических препаратов способствует в первую очередь обеспечению потребностей внутреннего рынка, сокращению импорта аналогичных медикаментов, постепенному освобождению от их ввоза, а также некоторому увеличению объема и расширению номенклатуры экспорта.

О ФАРМАКОПЕЕ ГДР VII ИЗДАНИЯ

Л. А. Иванова, Т. С. Кондратьева

Из кафедры технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Фармакопея ГДР последнего VII издания — «Das Deutsche Arzneibuch» вышла в 1964 году. Она была подготовлена и издана постоянной фармакопейной комиссией.

Фармакопея состоит из 4 томов.

Том 1-й включает «Общие указания», «Предисловие», «Оглавление» и 15 разделов.

В «Предисловии» дается историческая справка и отмечается, что старейшей фармакопеей Германии была фармакопея 1547 года.

После образования единого германского государства, в 1872 году издается «Pharmacopoea Germanica» Первое и второе (1882) издания были составлены на латинском языке, но имели также и немецкий перевод.

Следующие издания германских фармакопей (III, IV, V) состоялись в 1890, 1900 и 1910 годах. Третье издание (1890 г.), вышло только на немецком языке.

Первая мировая война и ее последствия привели к тому, что VI издание фармакопеи вышло вместо 1920 г. в 1926 году.

Фармакопея VI издания мало чем отличалась от предшествующих и имела ряд недостатков. Такие важные области, как исследование на стерильность инъекционных растворов или исследование таблеток и драже, отсутствовали. В 1930 и 1941 годах были изданы приложения к фармакопее VI издания.

После окончания второй мировой войны при строительстве социализма в Германской Демократической Республике начала развиваться мощная фармацевтическая промышленность. Свыше 90% лекарств стало изготавливаться промышленным способом. Отвечая требованиям развивающейся фармацевтической промышленности, в 1950 и 1959 годах были изданы приложения к фармакопее VI издания, а в 1964 году вышла фармакопея VII издания.

Раздел I, озаглавленный «Общие объяснения», содержит статьи о номенклатуре, единицах измерения, массы, объема.

В разделе I имеются также статьи «Степень измельчения», «Основное правило для испытаний», «Обязательные методы контроля», «Обсуждение и вычисление результатов испытаний» и т. д.

Раздел II носит название «Описание» и имеет статьи о внешнем виде, запахе, вкусе, растворимости лекарственных препаратов. В статье о растворимости приведена таблица, мало отличающаяся от таблицы растворимости ГФ IX СССР.

В разделе III даны методы физических испытаний по определению показателя преломления, плотности, температуры затвердевания, точки замерзания, светопоглощения, оптического вращения, значения рН, точки плавления, кипения, разжижения и вязкости.

Раздел IV включает определение различных показателей: гидратного, йодного, перекисного, кислотного числа, числа омыления и эфирного числа.

При испытании на подлинность большое внимание уделяет хроматографии (тонкослойной и бумажной): восходящей и нисходящей.

В разделе VII «Количественное определение» после статей «Определение азота по Кельдалю» и «Определение содержания воды», изложен перечень титрованных растворов и для некоторых растворов указывается способ приготовления, определения фактора, а также хранение. Даны общие положения о проведении анализа: количество опытов, отклонения, допустимые в опытах, температура, при которой проводится определение, и т. д.

В отличие от ГФ IX СССР, большое внимание в фармакопее ГДР уделяется хранению лекарств.

В разделе VIII говорится о качестве сосудов для хранения, испытании стекла. Особое внимание уделяется испытанию посуды для хранения инъекционных растворов и растворов для вливаний, а также лекарств, чувствительных к щелочам. В этом разделе имеются статьи об условиях хранения и о времени хранения.

Раздел IX — «Дозирование». Следует отметить, что в фармакопее VII издания нет таблиц доз препаратов. Дозы указаны в отдельных статьях на сильнодействующие вещества, а перед латинским названием статей на наркотические вещества (кокаина гидрохлорид, опий, морфина гидрохлорид и другие) стоит знак +.

В данном разделе подчеркнуто, что дозировку или содержание действующих веществ лекарственных средств определяет только врач. Обычно разовая или суточная доза составляет 20—50% максимальной дозы. Для детей каждого возраста максимальная доза составляет 5% максимальной дозы для взрослого.

Для ректальных препаратов доза должна быть равна той, которая применяется для подкожных и внутримышечных инъекций.

Раздел X озаглавлен «Биологические испытания». Значительное внимание уделяется статистической обработке результатов, вводятся основные статистические понятия: среднее значение, среднее арифметическое, граница достоверности, обработка сведений и т. д.

Имеющиеся в этом разделе статьи посвящены определению антибиотиков, инсулина, глюкозы в крови, испытаниям на пирогенность, стерильность, определение микробного числа и на фармакологическую совместимость. Определение на совместимость проводится на мышах, описана методика определения.

Очень большое внимание в разделе X уделяется микробиологическим испытаниям. Дан состав 10 питательных сред для аэробных и анаэробных микроорганизмов, грибков, бактерий группы кишечной палочки, для определения микробного числа и активности антибиотиков; указывается способ их приготовления, значение рН среды, стерилизация и хранение.

Раздел XI — «Исследование сырья». В этом разделе имеются статьи об испытании растительного сырья: определение степени измельчения сырья, микроскопические исследования, определение золы, эфирных масел, горьких и дубильных веществ.

Раздел XII включает определение медного числа и определение всасывающей способности.

Интерес представляет XIII раздел, в котором указаны испытания радиоактивных веществ. Описаны определения активности, смертельная доза, дневная доза, исследования на радиоактивные загрязнения.

В разделе XIV опубликованы общие статьи на лекарственные формы. Всего 11 общих статей (таблетки и драже в одной статье). Приведены статьи на глазные мази и капли, экстракты, гранулы, инъекционные растворы и растворы для вливаний, капсулы, пасты, пилюли, мази, таблетки, драже и настойки. В статьях дается определение лекарственной формы, краткие технологические указания и требования, предъявляемые к данной лекарственной форме.

В статье «Глазные мази» внимание уделяется определению величины частичек твердого вещества (95% частичек не должны превышать величину 30 мк и 5% частичек не должны быть более 50 мк). Размер частиц исследуют и при хранении с интервалом 6 месяцев.

В статье «Глазные капли» подчеркивается, что приготовление их должно производиться в асептических условиях. Они должны консервироваться. Глазные капли должны быть изотоничны и иметь рН в пределах 5,5—7,4. Для изотонирования

применяют хлорид натрия, нитрат калия, борную кислоту, ацетат натрия. Для масляных растворов, если не прописан растворитель, используют арахисовое масло.

В статье «Инъекционные растворы» в отличие от ГФ IX СССР указано, что в качестве растворителя разрешено применять помимо воды, арахисовое масло.

Все инъекционные растворы должны быть стерильны и апирогенны, а также не должны содержать нерастворимых загрязнений (испытания на них приводятся в статье). Описано определение консистенции масляных растворов и суспензий для инъекций с помощью шприца с иглой определенных размеров. Исследуемый раствор должен удаляться из вертикально расположенного шприца в течение определенного времени (для растворов максимум 45 сек. для суспензий — 180 сек).

Заслуживает внимания статья «Мази». В отличие от ГФ IX СССР в статье подробно описан метод определения величины суспензионных частичек с помощью предметного стекла. Кроме того, изложен способ определения консистенции мази и водопоглощающей способности основ.

В этом разделе имеются также статьи «Определение допустимых отклонений при отдельных дозировках лекарственных форм» и «Определение распадаемости или растворимости лекарственных форм» (таблетки, драже, пилюли, капсулы, гранулы).

Раздел XV «Стерилизация» приводит описание способов и условий стерилизации, напечатана таблица стерилизации различных лекарственных веществ, лекарственных форм и вспомогательных материалов.

«Приложения» содержат список атомных весов, реактивов, индикаторов, стандартных веществ. Напечатана алкоголеметрическая таблица.

В конце 1-го тома приложен список монографий в дополнениях к германской фармакопее VI издания, перечень гомеопатических лекарств, номенклатура веществ и лекарственных форм фармакопее ГДР VII издания, которые следует хранить «Не осторожно», «Осторожно», и «Очень осторожно».

В следующих 3 томах фармакопее ГДР VII издания в алфавитном порядке, как и в ГФ IX СССР, помещены отдельные статьи о химических препаратах с указанием латинского, немецкого и рационального названия, их формулы, молекулярный вес, процентное содержание.

Помимо статей о химических препаратах имеются статьи о некоторых мазях, свинцовом пластыре. В каждой из этих статей содержится прописи, краткие технологические указания.

В статье о лекарственных растениях первым дано латинское название, затем немецкое. Указывается время сбора растения, описание: морфология, анатомия; свойства: вкус и запах, испытание на чистоту, хранение.

Книги изданы на плотной бумаге, хорошо оформлены, в них отражены достижения в области фармации в ГДР за период между VI и VII изданием фармакопей.

РЕГЛАМЕНТАЦИЯ КАЧЕСТВА ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ В ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЯХ

Ю. И. Зеликсон

Из кафедры технологии лекарственных форм
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Как известно, достижения технологии лекарств и смежных наук в наиболее концентрированном виде отражаются и закрепляются в законодательном порядке в фармакопейных статьях, посвященных отдельным лекарственным формам. Поскольку в отечественной фармакопее общей статьи «Глазные капли» пока еще нет, мы полагаем, что изучение соответствующих общих статей в зарубежных фармакопеях представляет большой интерес.

Обзор норм качества и рекомендаций по изготовлению глазных капель в зарубежных фармакопеях целесообразно сгруппировать по разделам: стерильность, консерванты, буферы, изотонирование, стабильность.

Стерильность. Фармакопей США и Франции указывают что глазные капли должны быть стерильны. Особо подчеркивается требование стерильности капель, применяемых при травмах глаз или при внутриглазных операциях. Такие капли не должны содержать консервантов, они отпускаются в упаковке для однократного использования. Указывается на необходимость тщательного соблюдения асептических условий приготовления глазных капель. Термостабильные глазные капли стерилизуют паром под давлением или текущим паром, термолабильные — готовят в строго асептических условиях и стерилизуют фильтрованием. Фармакопея Франции предписывает проводить стерилизацию и контроль стерильности глазных капель так же, как и инъекционных растворов.

Консерванты. По фармакопее США, глазные капли в упаковке для многократного использования должны содер-

жать консерванты или смесь консервантов для предотвращения роста микроорганизмов, которые могут попасть в капли в процессе их применения. Это же положение в Британском фармацевтическом кодексе формулируется по-другому: «Глазные капли обычно готовят на растворителе, обладающем бактериостатическими и фунгистатическими свойствами». Для консервирования глазных капель рекомендуются бензалконий хлорид в концентрации 0,01% и 0,002%, фенилртути нитрат (борат) 0,001% и 0,002% хлорбутанол—0,5%, фенилэтиловый спирт 0,5%, хотя указывается, что все эти консерванты в некоторых случаях неэффективны против многих штаммов синегнойной палочки. Более целесообразной в этих случаях оказалась комбинация 0,01% раствора бензалкония хлорида и полимиксина В сульфата в концентрации 1000 ЕД/мл. В фармакопее ГДР кроме бензалкония хлорида и фенилртути бората (нитрата) разрешается использовать смесь из 3 частей метилового и 1 части пропилового эфиров парагидроксибензойной кислоты в концентрации 0,08%. Наиболее часто применяемым консервантом в прописях Британского фармацевтического кодекса является хлоркрезол в концентрации 0,05%.

В фармакопее Франции для консервирования лекарств разрешены эфиры парагидроксибензойной кислоты и их натриевые соли, сорбиновая кислота и другие вещества: по специальному указанию применяют хлорбутанол и органические соединения ртути. На упаковке глазных капель должен быть указан использованный консервант и его концентрация.

Буферы. В фармакопее США указывается, что величина рН буферного растворителя должна, по возможности, соответствовать величине рН слезной жидкости (т. е. значению рН равному 7,4), но в то же время быть такой, чтобы физиологически активные основания не выпадали в осадок и не было быстрого разрушения лекарственных веществ. Одной из целей использования буферных растворителей является предотвращение увеличения рН глазных капель, вызываемого вымыванием щелочи из стекла.

Указаны, рекомендованные Hind и Goуап буферные растворители для двух групп лекарственных веществ, применяемых в офтальмологии: 1,9% раствор борной кислоты и фосфатный буфер с рН 6,8.

Французская фармакопея указывает, что глазные капли, по возможности, должны иметь значение рН в пределах 6,4—7,8.

В фармакопее ГДР для 19 лекарственных веществ рекомендованы значения рН от 5,5 до 7,25, которые устанавливаются с помощью ацетатно-боратного буфера.

В румынской фармакопее для лекарственных веществ, устойчивых в кислой среде, рекомендуется в качестве растворителя изотонический 1,9% раствор борной кислоты. Если свойства лекарственных веществ позволяют готовить глазные капли с рН, близким к нейтральному значению, то используют боратный буфер с рН-6.

Изотонирование. В американской фармакопее указывается, что не наблюдается дискомфортных явлений при инстилляции глазных капель с осмотическим давлением, эквивалентным 0,6—1,5% растворам хлорида натрия. Поэтому большинство лекарственных веществ в концентрации до 3% могут добавляться непосредственно к 0,9% раствору хлорида натрия или другому изотоническому растворителю. Для расчетов по изотонированию глазных капель приведены количества дистиллированной воды, необходимые для получения изотонического раствора из 0,3 г лекарственного вещества для 40 препаратов.

По фармакопее ГДР приблизительно изотоничными считаются глазные капли, эквивалентные 0,7—1,4% раствору хлорида натрия, для 19 препаратов указаны количества дистиллированной воды для получения изотонического раствора из 0,1 г лекарственного вещества.

Французская фармакопея требует, чтобы глазные капли, по возможности, имели осмотическое давление, соответствующее 0,8—1,0% раствора хлорида натрия. В качестве изотонирующих агентов кроме хлорида натрия разрешены сульфат натрия, нитрат натрия, нитрат калия, борная кислота.

В глазные капли, являющиеся коллоидными растворами, изотонирующие вещества не добавляют.

0,9% раствор хлорида натрия рекомендуется в качестве растворителя для глазных капель-суспензий. Размер частиц в суспензиях должен быть не более 30 мк.

Стабильность. В фармакопею США вошло указание Riegelman и Vaughan о том, что растворы всех обычно применяемых в офтальмологии лекарственных веществ, приготовленные на 1,9% растворе борной кислоты (за исключением таких солей сильных оснований и слабых кислот, как флуоресцеин натрия, натрий сульфациетамид) могут быть простерилизованы при температуре 122°C в течение 15 минут без существенного ущерба для их терапевтической активности.

Если необходимо приготовить раствор соли физиологически активного основания с высоким значением рН, то стерильный раствор лекарственного вещества смешивают со стерильным буферным растворителем, не стерилизуя смесь во

избежание быстрого разложения. Такие растворы имеют ограниченный срок хранения.

В американской фармакопее XVI изд. и фармакопее ГДР VII изд. указан срок годности глазных капель в упаковке для многократного использования — 30 дней после вскрытия упаковки. В XVII изд. фармакопее США это указание отсутствует.

Упаковка. Глазные капли для многократного использования должны отпускаться в специальных флаконах-капельницах. Сосуды для глазных капель должны отвечать требованиям, предъявляемым к сосудам для инъекций.

Согласно рекомендации международной федерации офтальмологических обществ (1954 г.), этикетки на флаконах для глазных капель должны иметь определенный цвет. В отдельные группы выделяются вещества в зависимости от их потенциальной опасности.

1. Капли, которые могут представлять опасность, например, мидриатики, должны иметь красные этикетки.

2. Капли, которые должны применяться по специальным показаниям (например, миотики, антибиотики), имеют оранжевые этикетки.

3. Зеленые этикетки предназначены для вполне безопасных капель (коллоидные растворы препаратов серебра, слабые антисептики).

4. Растворы анестезирующих веществ должны иметь красную этикетку с зеленой полосой (10).

В связи с вопросом о применении вспомогательных веществ в глазных каплях представляют интерес данные, опубликованные в статье под названием *What ophthalmologists expect of pharmacists* («Что офтальмологи ожидают от фармацевтов»). Для выяснения мнения американских офтальмологов по вопросам консервирования, буферирования и изотонирования глазных капель был разослан вопросник, на который получено сто ответов.

Приведенные в статье суммированные данные ответов офтальмологов свидетельствуют о том, что хотя часть американских офтальмологов сознательно не включает консерванты, буферные растворители и изотонирующие вещества в прописи глазных капель, применение вспомогательных веществ для улучшения их качества получило в США широкое распространение.

Другой вывод, который можно сделать из этой работы, заключается в том, что офтальмологи вправе ожидать от фармацевтов квалифицированного выбора подходящих вспомогательных веществ, если эти вещества и не указаны в рецепте.

Критическое использование зарубежного опыта в области применения вспомогательных веществ для совершенствования качества глазных капель должно явиться предметом совместных исследований офтальмологов и фармацевтов.

«АПТЕКА ОБОЗОВАЯ И ДОМОВАЯ» ДАНИИЛА ГУРЧИНА

(Из истории фармации)

А. М. Филькин

Из кафедры технологии лекарств
(зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

Некоторые работы по истории медицины содержат неверные сведения о первых русских рукописных фармакопеях. Так, например, С. П. Фортунатов в журнале «Аптечное дело» № 3 за 1953 год пишет: «В начале 18 века появляются первые рукописные фармакопеи — «Аптека обозовая» и «Аптека домовая». Первая по предложению Петра I была составлена аптекарем Д. А. Гурчиным для нужд военной медицины; вторая вышла в 1708 году, автором ее считают Л. М. Блумен-троста». Это сообщение неточно. Произведения, о которых говорит С. П. Фортунатов, не были фармакопеями. Неправильно указан и автор рукописи «Аптека домовая».

Рукописи, о которых идет речь, носят длинные названия, определяющие их содержание. Первая из них носит название: «Аптека обозовая или служивая собранная в кратце с разных книг аптекарских на пользу служивого чина людей и их коней которого егда лекаря нету могут сами себе помощь дать во всяких своих и конских немощах. Собрана трудами и тщанием в городе Москве аптекаря Даниила Гурчина. 1708 года». (Рукопись из собрания Шукина № 176. Московский исторический музей).

Как видно из названия, это был лечебник, по которому каждый военный мог оказать помощь как себе, так и своей лошади.

Вторая называется: «Аптека домовая большая, которую всяк человек егда лекаря нет может помощи дать не токмо себе, но и всякой скотине во всяких немощах. Собрана со всяких книг медицинских в царствующем граде Москве 1708 год» (Рукопись из собрания Уварова № 2207/315. Московский исторический музей).

И эта рукопись предназначалась для лечения как людей, так и животных. Заголовки обеих рукописей очень схожи; написаны они одновременно. Построение их также схоже. Много общего имеет и содержание обеих рукописей.

«Аптека обозовая» и «Аптека домовая» носят ярко выраженный характер лечебника. В них описываются болезни, их проявления и средства при этом применяемые. Они содержат только простые, общедоступные лекарственные средства; методов изготовления сложных лекарств в описываемых рукописях нет. В них все сведения чисто врачебные и описание лекарств дается с чисто врачебной точки зрения, т. е. указывается при каких заболеваниях они применяются. Рукописи, хотя и носят название «аптеки», но аптечного в них ничего нет.

Как видно из полного названия рукописи «Аптека обозовая», автором ее был Д. Гурчин. В рукописи «Аптека домовая» автор не указан. Это обстоятельство породило многочисленные догадки и предположения. По существу, вопрос об авторе сочинения «Аптека домовая» до сих пор окончательно не решен. Многие авторы, разрабатывая тему «Русские медицинские рукописи», обходят этот вопрос, например: И. Б. Зархин (Военно-медицинский журнал, 1947 г., № 9), Д. М. Росийский (Фармакология и токсикология, 1950, № 1). и др. В. А. Невский пытается установить автора, но в журнале «Фармакология и токсикология» (№ 1 за 1952 г.) он не только не разрешает этот вопрос, но еще больше запутывает его. Он твердо заявляет, что автором труда «Аптека домовая» был Лаврентий Блюментрост, придворный врач царя Алексея Михайловича. Но это неверно. Его подвело сходство в названиях двух совершенно различных рукописей.

В. А. Невский, называя автором Л. Блюментроста, ссылается на статью И. Сахарова «Лечебник Блюментроста» в журнале «Маяк» (т. VII, кн. 13, январь 1843 г., стр. 67—74). В этой статье И. Сахаров говорит о рукописи Лаврентия Блюментроста. Она называется «Книга, именуемая лечебник, сочиненный старым доктором Лаврентием Блюментростом ко здравью человеческому». Это рукопись из собрания Уварова (№ 2206/172) хранится в Московском историческом музее. Лечебник имеет три книги. Первая — изложение действия лекарств на организм. Вторая «именуемая строение лекарствам или домовая аптека». Третья — конский лечебник. Вторая часть — домовая аптека, ничего не имеет общего с рукописью из собрания Уварова (№ 2207/315), о которой шла речь выше. Вторая часть рукописи Блюментроста описывает изготовление сложных лекарств, тогда как рукопись из собрания Уварова (№ 2207/315) описывает заболевания.

Исследователь жизнедеятельности Гурчина А. В. Орешников в статье «Даниил Гурчин» в сборнике в честь графини П. С. Уваровой, изданном в 1916 году, считает автором как «Аптеки обозовой», так «Аптеки домой» Д. Гурчина.

Авторитетный знаток древних медицинских рукописей Л. Ф. Змеев в книге «Рукописные учебники» (1896 г.) на стр. 124, описывая рукопись из собрания Уварова (№ 2207/315), которая содержит «Аптека домовая большая», пишет: «В учебниках мы встречаем обозовую аптеку. При вдумчивом сравнении с нею домовою аптеки нашей рукописи прямо бросается в глаза, что обе оне одного сочинителя, язык обоих так своеобразен, что я не обинуясь признаю, что домовая аптека писана тем же аптекарем Даниилом Гурчиным (подчеркнуто А. Ф. Змеевым) в самом начале XVIII века, если еще не XVII, а может быть с заимствованием из польского из рукописи «Лекарства домовые».

Таким образом, мы можем считать, что автором самостоятельной рукописи «Аптека домовая» был Гурчин.

Как указывалось выше, работы Гурчина не были фармакопеями. Кроме того, задолго до этих работ в Москве были уже рукописи, называемые фармакопеями. Они по характеру своего содержания являлись первыми русскими фармакопеями. Их полное название: «Фармакопея и аптека имеющая в себе прописание всех лекарств, которые обретаются в аптеках описанные своим порядком и с которых может себя каждый человек употреблять вне бытия дохтура, имея оные у себя в собрании на то устроенной шкатуле или в посторонней келии в шкафе на то устроенном месте яко есть обычай великим особам имети».

Как видно из заглавия, фармакопея представляет описание лекарств, находящихся в «на то устроенной шкатуле». «Шкатулы» были разные и не малые например, дорожная «шкатула» царя Алексея Михайловича содержала 120 наименований лекарств в 300 склянках, банках и пакетах и еще 55 пустых запасных склянок.

Эти рукописи значительно отличаются от других рукописных учебных сборников. В последних описывались главным образом, простые лекарственные средства, имеющиеся в обиходе и пригодные к употреблению в необработанном виде. Фармакопеи не содержат описаний таких веществ, они содержат главным образом описания сложных лекарственных форм и препаратов.

Учебники в большей или меньшей мере содержат описания методов изготовления лекарств, но эти сведения разбросаны, не систематизированы и порою все еще примитивны.

В лечебниках упор делается на лечение, на врачебное применение препарата.

Фармакопеи также содержат указания по применению того или другого лекарства, но в них в первую очередь подчеркивается метод изготовления лекарственных средств, их технология.

Фармакопея считает более целесообразным изготавливать лекарственные препараты, а не применять простые лекарственные средства в их естественном виде, например, масла «... силу имеют лучше травы и в тело входят скорее, не как травы». Фармакопея более сложную обработку считает лучшей: «...ибо аще кто воду варит с травою хотя из нее и силу вытягивает, но лучше есть перегнать траву с водою кубиком ибо та водка больше силы имеет».

Сохранилось несколько рукописных фармакопей второй половины XVIII столетия. Одна из них из собрания Уварова (№ 2210/312), хранящаяся в Московском историческом музее, составлена Иваном Венедиктовым, лекарем аптекарского приказа. Она относится к 70—80 годам XVII столетия. Фармакопея составлена по русским источникам и на основе деятельности работников аптекарского приказа. Она непосредственно отражает опыт врачей и аптекарей Московского государства второй половины XVII столетия.

Вторая рукопись из собрания Ундольского (№ 698) хранится в Московской библиотеке им. В. И. Ленина. Эта фармакопея составлена епископом Холмогорским Афанасием при некотором участии работников царской аптеки.

Фармакопея Афанасия имеет много общего с фармакопеей Ивана Венедиктова. И это понятно: основной источник один — опыт русской медицины. Фармакопея составлена на основе русских материалов и является произведением русской медицины конца XVII века.

Третья рукопись из собрания Румянцевского музея хранится в Московской библиотеке им. В. И. Ленина (инв. № 6742). Это так называемая фармакопея Гурчина. На рукописи значится: «Издана через аптекаря Даниила Гурчинова на прошение преосвященного Афанасия архиепископа Холмогорского 204 лета».

Эта фармакопея, написанная в 1696 году, имеет много общего с двумя первыми фармакопеями, большинство препаратов входит в описываемые выше фармакопеи; так что считать эту фармакопею самостоятельной трудно. Она несколько уже первых. В ней больше уделяется внимания применению лекарств, в ней более выражен врачебный характер. По-видимому, здесь сказалась склонность Гурчина к врачебной дея-

тельности, что видно из его последующих работ «Аптеки домово́й и обозовой».

Русские рукописные фармакопеи конца XVII столетия составлены по русским источникам и на основе деятельности русских врачей и аптекарей. Они непосредственно отражали опыт врачей и аптекарей Московского государства второй половины XVII столетия, а также в известной мере и опыт народной медицины.

Фармакопеи содержали большое количество отечественных лекарственных веществ. Фармакопеи стремились подробно изложить методы изготовления лекарств, систематизировать их. Они положили начало собиранию и обобщению технологических сведений того времени и их унифицированию. Фармакопеи отражали состояние аптечного производства XVII столетия. Фармакопеи Ивана Венедиктова и Афанасия Холмогорского были первыми русскими рукописными фармакопеями.

БОЛЬНИЧНЫЕ ФАРМАКОПЕИ

(Из истории фармации)

А. М. Филькин

Из кафедры технологии лекарств (зав. — доцент Т. С. Кондратьева)

В России в XIX столетии вплоть до конца шестидесятых годов государственной фармакопеи фактически не было. Материалы государственной фармакопеи 1798 г. быстро старели. Такое положение вызвало появление так называемых ведомственных фармакопей, в том числе и больничных.

Больницы, создавая свою фармакопею, в какой то мере восполняли потребность в государственной фармакопее. Больничная фармакопея регулировала качество изготавливаемых лекарств, упорядочивала прописи сложных препаратов. Больничная фармакопея вносила стандартность в работу аптеки, удешевляла отпускаемые лекарства.

Первые больничные фармакопеи представляли собой руководства для больниц бедных и малосостоятельных больных. В 1807 г. вышла «Фармакопея для употребления в Петербургской больнице для бедных». В основу этой фармакопеи положена фармакопея 1798 г. Первая часть фармакопеи содержала перечень природных веществ, вторая — химические препараты. Свойства препаратов не описываются. Изредка даются способы получения. Третья часть содержит описание сложных препаратов, их приготовление. Несмотря на одина-

ковые с фармакопеей 1798 г. названия, состав большей части препаратов различен. В прописях описываемой фармакопее видно стремление удешевить лекарства, даже за счет ухудшения их качества. Многие препараты (серая ртутная мазь, сахарный сироп и др.) имеют более слабую концентрацию. Для изготовления настоек берется более слабый спирт. Аналогичен ряд других изменений, ведущих к удешевлению лекарств. Фармакопея является обязательным руководством для врачей больницы для бедных. Она регулирует отпуск медикаментов больным.

Еще более яркая специфичность проявилась в фармакопее, составленной И. Ф. Рюлем, «Фармакопея для руководства врачам бедных, состоящим в ведомстве медико-филантропического комитета императорского человеколюбивого общества» (СПБ, 1829 г.). Фармакопея представляет собой исключительно перечень медикаментов, которыми должны пользоваться врачи для бедных. К некоторым медикаментам, как, например, к препаратам ячменя, даются пояснения, что этот препарат дешевый и что он заменяет другой дорогой. Но самыми интересными пояснениями, характеризующими все лицемерие императорской благотворительности, являются пояснения к сурьме и сахару. Автор пишет про неочищенную сурьму: «Желудок переносит оную легче, чем другие сурьмянные средства». Предписывается в порошках сахар заменять порошком корня лакрицы, так как «... сахар в соединении с другими солями расплывается и у детей в первых путях умножает кислоту». Рекомендовалось выписывать растительные вещества, а не их препараты и если нужен настой или отвар, то выписывать растительное сырье, настой же изготавливает дома сам больной. Хинная кора заменяется ивовой корой. В фармакопее отсутствовали многие медикаменты того времени (морфин, стрихнин и др.).

Фармакопея имела в подавляющем количестве природные вещества, главным образом, растительные; среди химических веществ преобладали неочищенные или малоочищенные. В 1845 и 1860 гг. вышли повторные издания, в которых подтверждены все ограничения первого издания.

К этой группе фармакопей примыкает «Фармакопея для лазаретов Деревенского Управления Императорского Санкт-Петербургского Воспитательного Дома» (СПБ, 1847). Так же, как и фармакопее для бедных, эта фармакопея предписывала не употреблять дорогих медикаментов; лекарства выписывать в простейшей форме и ограничиваться веществами, указанными в фармакопее. Фармакопея представляла собой таблицу медикаментов, положенных для лазаретов. Отпускаемые коли-

чества были очень небольшими. По табелю на год полагалось настойки йода 45 г., цинковой мази тоже 45 г., азотно-кислого висмута 34 г, спирта 360 г, соды двууглекислой 180 г, мази против чесотки 7200 г, дегтя 1100 г, различных сборов 15 кг и много подобных медикаментов в том же количестве. Все это говорит о санитарном состоянии воспитательных домов.

Фармакопеи для бедных вскрывают сущность буржуазной филантропии, показывают все лицемерие и мизерность благотворительной врачебной помощи того времени.

В 1808 г. вышел «Фармакопея или указатель медикаментов и лекарственных формул для употребления в законных учреждениях, чьи дела ведет петербургский чиновник, заботящийся об общественном лечении».

Авторами этой фармакопеи были. Еллизен Г., Уден Т., и Ростовцев Д. Она имела перечень медикаментов, рекомендованных врачам общественных больниц. В основу фармакопеи положена фармакопея 1798 г. Номенклатура медикаментов сохранилась та же. Увеличилось количество прописей, причем многие прописи имеют другой состав. Концентрация многих препаратов меньшая, чем в фармакопее 1798 г. (камфарный спирт, настойка опия и др.). Фармакопея предназначалась для общественных медицинских учреждений. Как известно, этим видом помощи пользовались малоимущие слои тогдашнего общества: мелкие чиновники, мещане, ремесленники, мастеровые. Для обслуживания этих трудовых слоев и была издана фармакопея, имевшая целью удешевить предоставляемую им медицинскую помощь за счет снижения качества лекарств и употребления заменителей. Это указывает на то, что правительство, вынужденное оказывать помощь населению, старалось экономить на медикаментах, снижая тем самым качество медицинской помощи.

Иной характер имели фармакопеи городских больниц. Полных сведений об этих фармакопеях нет. Имеются сведения о фармакопеях некоторых московских больниц — Мариинской, Голицинской и Городской. Все они относятся к второй половине 19-го столетия.

Первой по времени среди этих фармакопей являлась фармакопея Мариинской больницы, изданная в 1857 году: «Pharmacopoea posocomii Mosquensis magie». Составлена фармакопея Осиповским. Эта фармакопея является сборником прописей и магистральных формул. Простых лекарственных веществ нет. Включены некоторые химические вещества; прописи многих препаратов напоминают прописи военной фармакопеи. Имеются и местные прописи. Номенклатура в основном общепринятая, но несколько шире даны галеновые пре-

параты. Технологические сведения указываются редко и очень коротко и не отличаются от принятых в то время методов. Несмотря на то, что фармакопея являлась узковедомственным документом и отражала местные интересы, она вместе с тем содержала материалы по изготовлению и качеству препаратов, которые вошли впоследствии в государственную фармакопею. Характерной особенностью фармакопеи является указание в статьях выхода продукта при изготовлении того или другого препарата. Фармакопея Мариинской больницы служила руководством для врачей и фармацевтов этой больницы, а также была документом учета и отчетности.

Фармакопея Голицинской больницы не выходила отдельным изданием, а была издана в 1865 г. как приложение к работе Сейделера, описывающей больницу. Она содержала только прописи сложных лекарств, среди которых имелись свои, чисто местные прописи (настояй валерианы, цинковая мазь), Галеновые препараты в фармакопее были в небольшом количестве. Но вместе с этим в фармакопее были медикаменты, которые значительно позже вошли в официальные фармакопеи (настояйка ландыша). Совершенно отсутствуют технологические сведения. Характерной особенностью фармакопеи является наличие в ней цен на медикаменты. Это сделано для того, чтобы врач не выписывал без нужды дорогие средства. Фармакопея была обязательна для врача и фармацевта Голицинской больницы. Врач не мог отклониться от включенных в фармакопее прописей лекарств.

Фармакопея Московской городской больницы несколько отличается от предыдущих фармакопей. Она была составлена в 1833 г. но издана не была. С увеличением работы, изменением номенклатуры фармакопея была пересмотрена и издана в 1862 г.: *Pharmacopoea nosocomii mosquensis urbanae*.

Больничные фармакопеи XIX столетия, ввиду фактического отсутствия государственной фармакопеи, сыграли большую роль в работе больничных аптек и в обеспечении медицинской помощью больных.

Больничные фармакопеи первой половины XIX столетия по существу подготовили издание первой русской государственной фармакопеи.

ТОНКОСЛОЙНАЯ ОСАДОЧНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В ГЕЛЯХ

Ф. М. Шемякин

Метод тонкослойной осадочной хроматографии имеет ряд преимуществ: осадок прочно фиксирован в толще геля-носителя, обеспечена четкая дифференциация зон образования осадка, гель однороден по всей площади хроматограммы, гель не обладает сыпучестью отсутствуют промежутки между зернами сорбента, потому что сорбент однороден, в противоположность окиси алюминия, силикагелю, бентониту; растворитель, осадитель и продукт реакции распределяются совершенно равномерно в занимаемых ими зонах, обеспечена длительная сохранность полученной хроматограммы во времени. Этим методом нами, совместно с В. В. Кулебакиной проведены разделения ряда катионов при осаждении их органическими реагентами например, железа, кобальта, меди, никеля, свинца, а также при осаждении их в виде фосфатов, совместно с Н. К. Медведевой разделения оксалатов и хроматов кальция и бария, совместно с А. И. Бердниковым разделения барбитуратов, совместно с А. Г. Зайцевым и В. В. Кулебакиной разделения сульфаниламидов и ряда других фармакопейных препаратов.

Аналогично нами было показано на ряде примеров, что можно проводить также разделения в капиллярных трубках, несодержащих геля (капиллярная осадочная хроматография), например, для фосфатов железа и меди.

В 1965 г. Н. Е. Вартапетова (Винницкий медицинский институт им. Пирогова) смогла (как она пишет) на основании работ Ф. М. Шемякина об отсутствии несорбирующих носителей, предложить методику осадочной хроматографии на носителе кварцевом песке.

В. В. Рачинский и А. А. Лурье в 1965 г. отметили, что одним из важнейших достоинств осадочной хроматографии является высокая избирательность поглощения, недоступная для обычно применяемых сорбентов. Универсальность метода определяется широкими возможностями подбора самых различных неорганических и органических веществ в качестве осадителей. Простота, удобство и наглядность получения осадочной хроматограммы сочетаются с возможностью сравнительно простого количественного определения по полученной осадочной хроматограмме. В. В. Рачинский показал, что теория осадочной хроматографии включается в рамки общей теории хроматографических процессов (адсорбционная, рас-

пределительная, ионообменная и осадочная хроматография). Осадочная сорбция является одним из яркоспецифических видов сорбции, как бы предельный случай хроматографических разделений. Это позволяет установить общие пределы изменения важных параметров хроматографического процесса. Можно вывести изотерму ионного осаждения, характеризующую распределение вещества между раствором и осадком. При этом концентрация осажденного иона (в твердой фазе) является функцией начальной и равновесной концентрации осаждаемого иона в растворе, произведения растворимости образующегося соединения, валентностей осаждаемого иона и иона-осадителя. Изотерма осаждения, как показал

А. А. Лурье имеет вид: $\Phi = 1 - y^{-\frac{1}{a}}$, где Φ — отношение сорбированного количества к максимально возможному количеству (емкость сорбента), y — концентрация в растворе, деленная на минимальную концентрацию в насыщенном растворе (соответствующую произведению растворимости), когда осаждение еще возможно, a — отношение валентностей ионов — осаждаемого и осадителя. Теория осадочной хроматографии позволяет рассмотреть механизм осадочной сорбции на ионитах и окиси алюминия, динамику осадочной сорбции, обосновать количественный анализ этим способом, и установить стационарный режим движения осадочно-сорбционной волны с учетом внешнедиффузионной кинетики процесса.

В диффузионной осадочной хроматографии в гелях глубина проникновения осадка в гель, при постоянном источнике диффузии определяется уравнением: $x = (a + b \cdot \log C_0) \cdot t^{1/2}$, где a и b — константы, зависящие от концентрации осадителя. Для количественного анализа нужно строить калибровочные графики в координатах x и $\log C_0$ — исходной концентрации. Метод анализа является простым и мало трудоемким, как было показано В. В. Кулебакиной, А. А. Лурье, Н. К. Медведевой.

Е. Н. Гапон, Т. Б. Гапон, В. В. Рачинский показали, что при образовании осадочных хроматограмм часто наблюдается ритмическое отложение осадка (кольца Лизеганга) подробно изученное Ф. М. Шемякиным. К. М. Ольшанова, В. Д. Копылова, Н. М. Морозова в 1963 г. отметили, что Ф. М. Шемякин в 1946 г. установил причину послонных образований осадка — ионообменную реакцию между осадком и диффундирующим раствором и предложил автохроматографическую теорию ритмических отложений осадка. Исходный раствор при прохождении через осадок подвергается хроматографическому разделению. Осадок при этом выполняет роль носителя и на своей поверхности задерживает один из ионов

раствора. Другие ионы уходят вниз по колонке, отрываются от зоны осадка и образуют «зону отставания». Эту теорию подтверждает работа П. Б. Матхура (1961 г.), Индия, и опыты А. А. Лурье, Ф. М. Шемякиным, А. Г. Мороховец и В. В. Кулебакиной в 1965 г. ритмические отложения осадка в осадочной тонкослойной хроматографии были изучены с помощью меченных атомов (радиофосфор, радиосеребро и другие), что подтверждает эту теорию.

В 1964 г. С. Э. Шноль (Институт биофизики Акад. Наук СССР) показал, что работы Ф. М. Шемякина и П. Ф. Михалева, 1938 г. имеют важное значение и особую актуальность для понимания механизма «биологических часов» (внутриклеточных часов), так как в них изучались гетерогенные процессы образования осадков при диффузии (кольца Лизеганга). Внутриклеточные часы были изучены на примерах как одноклеточных, так и многоклеточных организмов. Например, такие часы найдены в подглоточном ганглии таракана. В настоящее время этот вопрос изучают в аспекте циркадных ритмов, биологических ритмов, фото- и термопериодизма, физиологических процессов и в экологическом аспекте.

Необходимо также отметить, что Г. И. Кузменко в 1962 г. показал, правильность квантовомеханического объяснения периодических отложений осадка в работах Ф. М. Шемякина и В. Шаафса, применив к этому случаю методы современной теоретической физики. Современная физика объединяет в одну главу диффузию и квантовую механику (Морс и Фешбах). Нет принципиальной разницы между квантовой и диффундирующей частицей. Движение диффундирующей частицы рассматривается как простой марковский процесс (M-процесс), описываемый уравнением Колмогорова, в которое входят величина, аналогичная гидродинамической — переносной скорости и величина, аналогичная коэффициенту диффузии. Величину константы диффузии определяет квантовомеханический процесс. Это ясно на основании теоретико-вероятностной концепции квантовой механики.

АННОТАЦИЯ

Г. А. Мелентьева «Фармацевтическая химия». Учебник для студентов фармацевтических институтов (факультетов). М., изд. «Медицина», 1968.

Со времени издания учебника по фармацевтической химии для фармацевтических институтов (факультетов), созданного впервые на кафедре фармацевтической химии Московского фармацевтического института (ныне факультета I ММИ им. И. М. Сеченова) проф. П. Л. Сеновым, прошло 15 лет. За это время в области химии лекарств достигнуты значительные успехи. Медицина обогатилась огромным количеством новых лекарственных препаратов, появились новые современные методы анализа, позволяющие с необходимой точностью и быстротой определять качество лекарственных препаратов.

За прошедшее время несколько раз менялась программа курса фармацевтической химии, вышло в свет IX издание и подготовлено к печати X издание Государственной Фармакопеи СССР, включающих большое количество новых препаратов.

Все это побудило нас к написанию нового учебника по фармацевтической химии, восполняющего этот пробел.

Учебник составлен в полном соответствии с новой учебной программой курса фармацевтической химии и последним изданием Государственной Фармакопеи СССР.

Материал учебника отражает новейшие достижения фармацевтической химии в области синтеза и анализа лекарственных препаратов.

Учебник состоит из введения и специальной части, изложенной в 33 главах.

Лекарственные препараты неорганической природы излагаются в соответствии с периодической системой элементов Д. И. Менделеева.

В основу изложения органических соединений положен принцип химической классификации.

В разделе «Неорганические соединения» имеется специальная глава — «Лекарственные препараты с радиоактивными изотопами».

При изложении отдельных классов лекарственных веществ, сначала дается общая характеристика данной группы веществ: физические и химические свойства, общие принципы качественных реакций и методов количественного определения.

Затем приводятся подробные данные об отдельных препаратах с описанием присущих им частных свойств и реакций, а также метода количественного определения. Во всех случаях приводится структура лекарственного препарата, доказательство строения, его синтез, методы идентификации, исследование на чистоту, количественное определение, применение и способ хранения. Для лекарственных препаратов списка «А» приводятся дозы.

Описание лекарственных препаратов сопровождается подробным раскрытием химических процессов (уравнения реакций), как при идентификации, так и методах количественного определения препаратов.

Большое место в учебнике отводится вопросу связи химической структуры с фармакологическим действием.

Этот вопрос подробно освещается в разделе «Общие сведения из органической химии лекарственных веществ», а также при изложении важнейших в терапевтическом отношении групп лекарственных препаратов (барбитураты, сульфаниламидные препараты, антибиотики и др.).

В главе «Сульфаниламидные препараты» описываются задачи химиотерапии, история ее возникновения и даются последовательно этапы ее развития.

При изложении материала по терпеноидам дается богатый материал о развитии химии терпенов в СССР, создании у нас синтетической камфары, работах Чугаева, Наметкина, Арбузова и др. выдающихся отечественных ученых. В этом и других разделах природных соединений (алкалоиды, витамины, антибиотики и др.) представлены современные данные вопроса стереоизометрии отдельных лекарственных веществ.

При описании биологически активных природных соединений (алкалоиды, гормоны и др.) приводятся также с подробной характеристикой их синтетические аналоги. Например: дибазол, дипрофен, спазмолитин, тифен, леморан (дроморан), дилаудид, промедол, текодин, гидрокоодона фосфат, бутамид, бетазин, трийодтирозин, преднизон, преднизолон и целый ряд других из различных групп соединений.

Дается также подробное описание антивитаминов и ряда новых алкалоидов: секурина, пахикарпина, саррацина и др.

В учебнике отводится специальная глава описанию ряда новых антибиотиков (эритромицины, полимиксины, саркомицин, неомицины, колимицин и др.).

Кроме указанных выше новых препаратов из групп биологически активных природных соединений, в учебнике приводятся новейшие препараты и синтетического характера. Например, некоторые сульфаниламидные препараты пролонгированного действия (сульфапиридазин, мадрибон, метоксин и др.), производные фентиазина (хлорацизин и др.), производные бензотиазидина (дихлотиазид, циклотиазид и др.).

После каждого крупного раздела специальной части учебника дана большая библиография, отечественной и зарубежной научной литературы, которая может быть использована не только студентами, но и научными работниками для самостоятельного и углубленного изучения отдельных вопросов фармацевтической химии.

Курс «Фармацевтической химии» рассчитан на студентов очного, заочного, вечернего фармацевтических факультетов и институтов и в некоторой степени слушателей факультета усовершенствования провизоров по циклам: химиков-аналитиков, преподавателей фармацевтических училищ, рецептаров-контролеров. Он может быть полезен и для ряда практических работников, главным образом, контрольно-аналитических лабораторий.

АННОТАЦИЯ

Г. А. Мелентьева, М. А. Краснова «Руководство по демонстрации лекционного курса фармацевтической химии» (рукопись полностью подготовлена авторами и сдана в производство. Предполагается выпустить книгу в начале 1969 года).

Постоянное совершенствование учебного процесса выдвигает одной из своих задач — улучшение демонстрационного оформления лекционного курса, что требует создания специальных методических пособий и руководств.

Успех лекционных опытов зависит от тщательности их подготовки, наглядности, убедительности и оформления (тип и размер посуды, количество реактивов и пр.).

Если опыт не создает необходимого впечатления у студента, то он не имеет никакой педагогической ценности. Поэтому, например, перед большой аудиторией в 200—250 человек бесцельно проводить опыты в обычных лабораторных пробирках, здесь необходимо применять бокалы, цилиндры емкостью от $\frac{1}{2}$ до 1 л, в соответствии с этим объемом необходимо подбирать соответствующее количество реактивов. Между тем, методики, рекомендуемые ГФХ для проведения качественных реакций лекарственных препаратов, рассчитаны на лабораторный пробирочный анализ и не всегда бывают удачны для проведения лекционного эксперимента. Кроме того, для лекционной демонстрации пригодны лишь те опыты, которые отличаются или быстрым возникновением реакции или возможностью отчетливо охарактеризовать продукты реакции и отличить их от исходных веществ. А это требует, в свою очередь, отработать определенные условия реакции, которые бы позволили вполне определенно и в короткое время сделать опыт, доступным наблюдению.

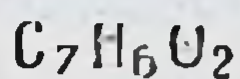
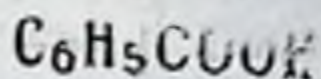
В составленном нами руководстве отработаны методики качественных реакций на лекарственные препараты (доступные в наших условиях) читаемые в курсе фармацевтической химии. Руководство написано в соответствии с программой курса фармацевтической химии для студентов фармацевтических институтов (факультетов). В книге дается подробное описание проведения той или другой качественно реакции на препарат (официальной и некоторых неофициальных), перечень необходимых реактивов, посуды, приборов.

Количество реактивов и объемы посуды рассчитаны на аудиторию студентов в 200—250 человек. Кроме описания лекционных опытов, в конце каждой главы дан перечень рекомендуемых демонстрационных таблиц рисунков, коллекций препаратов к данному разделу курса. Книга является руководством для лекционных ассистентов и лаборантов, а также может быть использована студентами, как дополнительный учебный материал.

Для примера приводим одну из глав руководства:

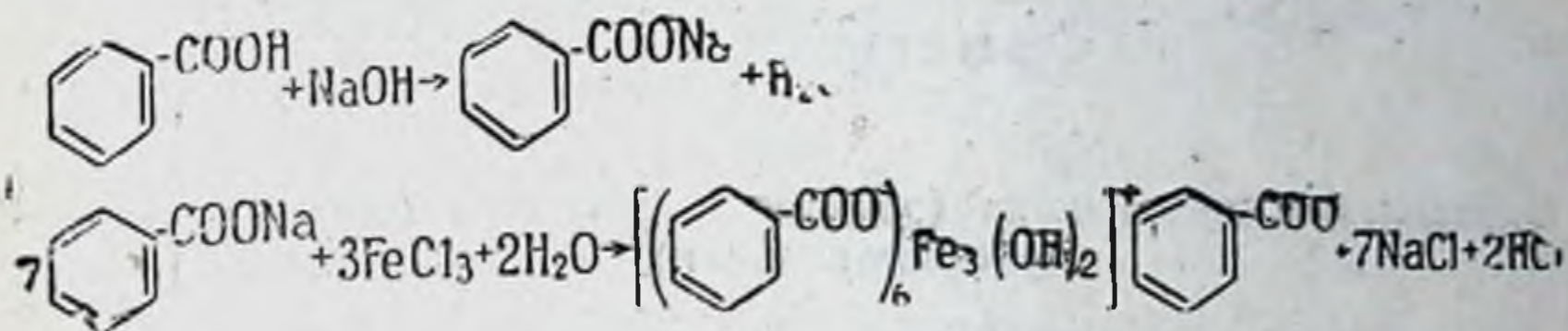
АРОМАТИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ, ИХ СОЛИ И ЭФИРЫ.

КИСЛОТА БЕНЗОЙНАЯ ACIDUM BENZOICUM



(ГФ IX СТ. 5, СТ. 28) М.В. 122,12

1. Определение бензоат-иона (реакция с хлоридом окисного железа)
(официальная)



реактивы, посуда:

бензойная кислота — 2 г.
едкий натр 0,1 н раствор — 100 мл
хлорид окисного железа, 3% раствор . — 5 мл

вода дистиллированная.

цилиндр емк. 500 мл — 1 шт.
цилиндр емк. 100 мл — 1 шт.
пипетка емк. 6 мл с грушей — 1 шт.
колба коническая или стакан емк. 250 мл. — 1 шт.
воронка со складчатым фильтром . . . — 1 шт.

выполнение опыта:

2 г бензойной кислоты взбалтывают со 100 мл раствора едкого натра в колбе или стакане в течение 2-х минут, фильтруют через складчатый фильтр в цилиндр емк. 500 мл, доводят водой до 300 мл, после чего добавляют пипеткой 3 мл раствора хлорида окисного железа. Наблюдается выделение коричневатого окрашивания. Демонстрируют в проходящем свете.

2. Возгонка бензойной кислоты (реакция «Зимний сад»)
(неофициальная)

реактивы, посуда:

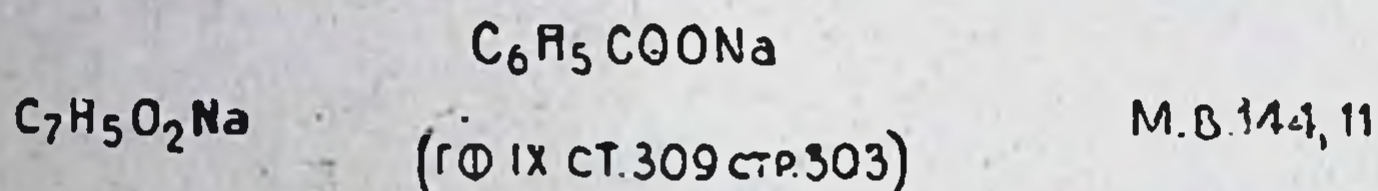
бензойная кислота — 3 г
веточки ели или соломинки — 1 шт.
стакан емк. 250—500 мл — 1 шт.
часовое стекло по диам. стакана . . . — 1 шт.
черный экран

выполнение опыта:

3 г бензойной кислоты помещают в стакан, туда же бросают несколько веточек ели или соломинок и закрывают часовым стеклом. Стакан помещают на асбестовую сетку и слегка нагревают пламенем горелки. Через 2 мин. веточки или соломинки покрываются длинными иглами возогнанной бензойной кислоты.

Демонстрируют на черном экране.

НАТРИЯ БЕНЗОАТ. NATRII BENZOAS



1. Определение бензоат-иона (реакция с хлоридом окисного железа) (официальная)

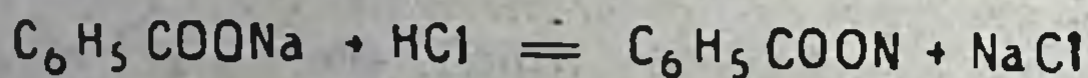
реактивы, посуда:

бензоат натрия	— 3 г
хлорид окисного желез, 3% раствор	— 5 мл
вода дистиллированная	
цилиндр емк. 500 мл	— 1 шт.
пипетка емк. 6 мл с грушей	— 1 шт.

выполнение опыта:

3 г бензоата натрия растворяют в воде в цилиндре емк. 500 мл доводят водой до 300 мл и добавляют 5 мл раствора хлорида окисного железа. Наблюдается выделение коричневатого осадка. Демонстрируют в проходящем свете.

2. Реакция выделения в осадок бензойной кислоты (официальная)



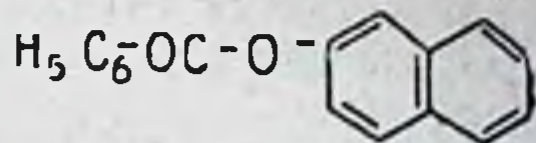
реактивы, посуда:

бензоат натрия	— 2,0 г
соляная кислота	— 5 мл
вода дистиллированная	
цилиндр емк. 500 мл	— 1 шт.
пипетка емк. 6 мл с грушей	— 1 шт.
черный экран	

выполнение опыта:

3,0 г бензоата натрия растворяют в 300 мл воды в цилиндре емк. 500 мл и прибавляют 5 мл соляной кислоты. Наблюдается выделение белого кристаллического осадка. Демонстрируют на черном экране.

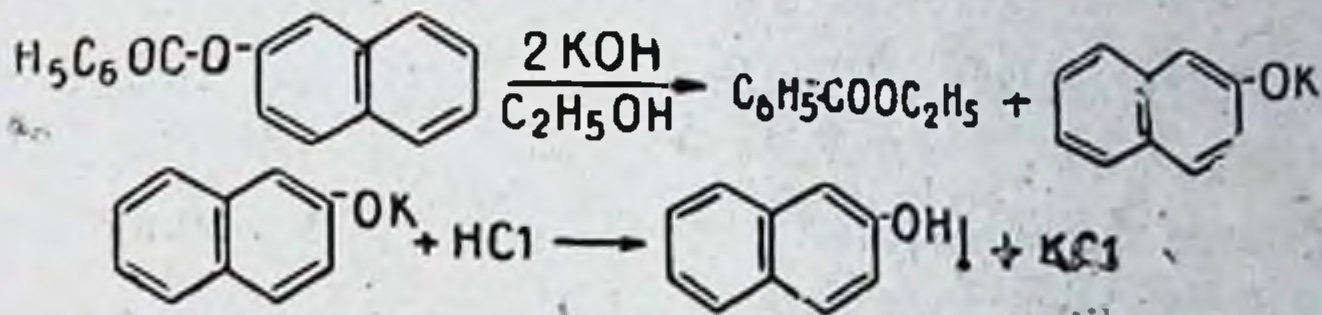
БЕНЗОНАФТОЛ BENZONAPHTHOLUM



$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (ГФ IX ст. 60, стр. 79)

Мв. 248,28

1. Определение продуктов омыления (официальная реакция)



реактивы, посуда:

бензонафтол	— 0,1 г
едкий кали, 10% спиртовой раствор	— 2 мл
соляная кислота концентрированная	— 1 мл
аммиак концентрированный	— 3 мл
вода дистиллированная	
цилиндр емк. 500 мл	— 1 шт.
пипетка емк. 2 мл с грушей	— 1 шт.
пипетка емк. 6 мл с грушей	— 1 шт.
колба коническая емк. 25 мл	— 1 шт.
воронка, пробирка емк. 30—50 мл	— 1 шт.
черный экран	

выполнение опыта:

0,1 г бензонафтола кипятят с 2 мл спиртового раствора едкого кали в колбе, закрытой воронкой, в течение 2-х минут при постоянном встряхивании. Смесь слегка охлаждают и прибавляют 10 мл воды — ощущается запах бензойно-этилового эфира. Полученный раствор переносят в пробирку емк. 30—50 мл и добавляют 5 капель концентрированной соляной кислоты, тотчас же выделяются белые блестящие кристаллы (β-нафтол). При последующем добавлении 3 мл концентрированного аммиака наблюдается растворение выпавших кристаллов. Полученный раствор переносят в цилиндр емк. 500 мл, разбавляют водой до 250 мл. В отраженном свете на черном экране наблюдается фиолетово-синяя флуоресценция.

2. Реакция с концентрированной серной кислотой и аммиаком (неофициальная)

реактивы посуда:

бензонафтал	— 0,5 г
серная кислота концентрированная	— 10 мл
аммиак, 10% раствор	— 250 мл
цилиндр емк. 500 мл	— 1 шт.
цилиндр емк. 10 мл	— 1 шт.
пробирка емк. 30—50 мл из термостойкого стекла	— 1 шт.
водяная баня (см. рис.)	— 1 шт.
белый экран	
черный экран	

выполнение опыта: (под тягой)

0,5 г бензонафтола растворяют в 10 мл концентрированной серной кислоты в термостойкой пробирке. Наблюдается появление желтого, затем ярко-оранжевого окрашивания.

Демонстрируют на белом экране.

Полученный раствор переносят в цилиндр емк. 500 мл и осторожно небольшими порциями добавляют 250 мл раствора аммиака. Наблюдается яркая голубовато-зеленая флуоресценция.

Демонстрируют в отраженном свете на черном экране.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДЕМОНСТРАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ
К ГЛАВЕ II

1) Список фармакопейных препаратов для демонстрации:

1. кислота бензойная,
2. натрия бензоат,
3. бензонафтол,
4. бензонафтол по 0,25 г в таблетках.

Препараты демонстрируются в оригинальной упаковке.

Некоторые физические константы.

Т а б л и ц а

Название	Плотность	Температура плавления	Температура кипения	Показатель преломления	Растворимость	
					вода	в органических растворителях
Бензойная кислота	1,266/15°	122,5°	249,2°	1,5397/15°	0,30	р. в. этаноле, эфире, ацетоне, метаноле, бензоле, хлороформе
Бензонафтол	—	108—110°	—	—	Н	—

АННОТАЦИЯ

Ю. А. Благовидова и В. М. Иванова (редакторы) «Практическое руководство по технологии лекарственных форм». Изд-во 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. Фармацевтический факультет. М., 1966.

Практическое руководство по технологии лекарственных форм (первое издание) составлено коллективом преподавателей кафедры аптечной технологии лекарственных форм в соответствии с действующей программой.

Руководство включает все темы практических занятий по аптечной технологии лекарственных форм (всего 18 тем). Отдельные темы рассчитаны на выполнение в течение двух-трех занятий в зависимости от календарного плана.

В каждой теме приведены задания, краткие общие положения, связанные с приготовлением данной лекарственной формы, и типовые примеры с необходимыми разъяснениями. Далее приводятся рецепты для выполнения заданий, рецепты для разбора и контрольные вопросы.

Количество рецептов для выполнения заданий подобрано с расчетом возможности индивидуализации работы студентов. Каждому заданию, как правило, соответствует пять прописей.

Рецепты для разбора также подобраны в соответствии с заданиями, но содержат более сложные прописи, что дает возможность познакомить студентов с большим числом препаратов, их сочетаниями и выработать навыки научно-обоснованного подхода к изготовлению лекарств.

Каждая тема содержит список литературы, включая наряду с учебными пособиями и официальными справочными материалами и периодические издания.

В 1969 г. планируется второе издание «Практического руководства», в котором предполагается увеличение объема материала.

Во второе издание будет включена дополнительно тема: «Знакомство с фармакопеей, ГОСТами, и другой литературой. Будет выделена тема «Капли».

Рецепты для разбора будут даны на латинском языке.

Планируется расширить перечень контрольных вопросов и список литературы. Кроме того, в «Практическое руководство» будут включены планы семинаров по отдельным разделам курса.

Руководство предназначается для студентов как очного, так и заочного и вечернего отделений фармацевтического факультетов.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Предисловие	5
Раздел I. Экономика и организация фармацевтического дела	7
Тольцман Т. И. Некоторые аспекты научной основы организации и управления в аптечном деле	9
Тольцман Т. И. Фармацевтическое образование в СССР	12
Черномашенцева Н. П. Анализ работы аптек по организации лекарственного обеспечения детей	15
Сбоева С. Г. Применение статистических методов в контроле качества продукции	19
Васильева Л. К., Тольцман Т. И. Об участии научных фармацевтических обществ в санитарном просвещении населения	23
Черномашенцева Н. П., Сбоева С. Г. О внутриаптечном контроле качества лекарств	25
Тольцман Т. И. Новое оборудование и механизация в аптеках и на галеновых производствах	30
Литинский А. Н. Методика анализа финансового состояния хозрасчетной аптеки	32
Тольцман Т. И., Лопатин П. В., Зайцева З. И., Арсюхина И. А. Анализ типовых проектов хозрасчетных аптек	35
Сидорков А. М. Методика составления заявок-заказов на медикаменты	39
Голосова Н. А., Тольцман Т. И. Развитие стационарной лекарственной помощи в СССР.	42
Гринберг З. А., Тольцман Т. И. О возможности проведения опроса в аптеках как метода изучения спроса населения на медикаменты	44
Гринберг З. А. Организация фармацевтической информации в некоторых лечебно-профилактических учреждениях	48
Федонюк Л. С. К вопросу лекарственного обеспечения населения в Чехословацкой Социалистической Республике	51
Черномашенцева Н. П., Тольцман Т. И., Еричева Л. А. Организация лекарственного обеспечения детей в некоторых социалистических странах	53
Сбоева С. Г., Гинкул И. Л. К вопросу о себестоимости лекарственного растительного сырья в специализированных совхозах	55

Черномашенцева Н. П., Тольцман Т.И. Формы и методы работы аптек московской области по обеспечению детей лекарствами	58
Назаров Р. М. Ядовитые препараты в фармакопеях некоторых зарубежных стран	61
Лопатин В. П. Санитарно-гигиеническая и технико-экономическая оценка новых материалов для внутренней отделки аптечных помещений	65
Черномашенцева Н. П., Тольцман Т. И. К вопросу о бесплатном лекарственном обеспечении детей	70
Раздел II. Технология лекарств	73
Кондратьева Т. С., Благовидова Ю. А. Основные этапы развития технологии лекарств и галеновых препаратов	75
Деднева А. Л., Новиков И. Ф. Исследования некоторых путей интенсификации процесса экстракции лекарственного растительного сырья	78
Деднева А. Л. К вопросу об экстракции алколоидов из травы термопсиса	82
Бобылев Р. В. Влияние степени измельчения на результаты экстракции корней и корневищ кровохлебки лекарственной	86
Литвинова Т. П., Прозоровский А. С. Промышленные способы получения пилюль	91
Михайлова Г. С. Использование солюбилизации для получения лекарственных препаратов	93
Прозоровский А. С., Литвинова Т. П., Лямина В. К. К вопросу о применении солей серебра для консервирования водных извлечений	95
Краснова О. В., Благовидова Ю. А. К вопросу оценки качества суспензионных мазей	97
Сухомуть Л. К., Андерсон Р. А. Свойства ганглиозидов бычьего мозга	99
Литвинова Т. П., Стекольников Л. И. Методы выделения, очистки и анализа белковых гормональных препаратов из животного сырья	102
Хейсина А. П. К вопросу о слабительных суппозиториях	105
Грецкий В. М., Потеекаев Н. С., Константинов А. В., Смагин М. А. Применение мазей с интерферонами ИВС и ИВБН на эмульсионной основе с ментолом в терапии герпетических заболеваний кожи	108
Грецкий В. М., Потеекаев Н. С., Константинов А. В. Клиническое изучение некоторых мазей на эмульсионных основах с пентолом и с сорбитанолеатом	110
Грецкий В. М. Тиксотропные свойства мазевых основ с пентолом и с орбитанолеатом	112
Грядунова Г. П., Боязитов Ю. А., Константинов А. В. Результаты клинических исследований эмульсионных мазевых основ с олеатом магния, эмульгатором ВНИИЖ и эмульсионными восками	115
	459

Бородкина Р. П. Определение интенсивности всасывания стрептоцида нерастворимого из различных суппозиторных основ в опыте <i>in vivo</i>	119
Новиков Ф. И., Деднева А. Л. О рациональном использовании и вегнирации некоторых материалов в учебном процессе	120
Яшкуль М. В., Ажгихин И. С., Зудин Б. И. К вопросу о применении пенициллина в ректальных суппозиториях	122
Михайлова Г. С. К вопросу стерилизации персикового масла	125
Бернатонис Д. А., Благовидова Ю. А. Изучение возможности применения ксилита в качестве разбавителя при таблетировании	128
Бернатонис Д. А. Качественные показатели таблеток, содержащих различные разрыхлители	132
Ажгихин И. С., Бобылев Р. В., Гандель В. Г. Сравнительное изучение некоторых ректальных лекарственных форм (РЛФ)	136
Благовидова Ю. А., Грецкий В. М. О классификации основ для мазей	139
Грецкий В. М., Василенко В. В., Ионовна Н. Д. О возможности использования гидроенизатов жирных масел для приготовления эмульсионных мазевых основ	141
Кондратьев Т. С. О сохраняемости стерильности некоторых глазных капель в процессе их использования	143
Кондратьева Т. С., Костенко Л. Н. К вопросу о микробной обсемененности аптечных концентратов для бюреточной установки	148
Гандель В. Г., Ажгихин И. С., Бернатонис Д. Прессованные суппозитории	155
Гандель В. Г. Определение оптимального веса таблетированных препаратов, содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества	158
Грецкий В. М. Определение скорости выделения (диффузии) лекарственных веществ из мазевых основ	160
Попова Р. В. Исследование соллюбилизации камфары	164
Никольская М. Н. Новые лекарственные формы глицерофосфата железа.	166
Михайлова Г. С. К вопросу классификации мазевых основ	168
Мишин В. П., Попков В. А. О конденсационной устойчивости дисперсных систем	170
Ажгихин И. С., Малахова В. И., Гросфельд Е. Н. Некоторые данные о зависимости скорости освобождения трифтозина и йодида калия из ректальных лекарственных форм (РЛФ).	174
Южаков А. М., Вальцева И. А., Ажгихин И. С. Некоторые данные исследования тиоктана и ватимина В ₁₈ в эксперименте и клинике	177
Сидорович Т. Н., Малахова В. И. К вопросу о применении сапониннов в суппозиториях	179
Иванова Л. А., Кондратьева Т. С. К вопросу о консервировании мазевых основ	181

Бобылев Р. В. Исследование некоторых факторов, влияющих на чистоту (прозрачность) извлечений, полученных методом вихревой экстракции	184
Бердников А. И. Удельные веса барбитуратов в экстенпоральной рецептуре	187
Раздел III. Фармацевтическая химия	191
Сенов П. Л., Малахова В. И. К вопросу о взаимодействии органических оснований с красителями. Изучение спектра поглощения комплекса трифтазил-метиловый оранжевый	193
Книжник А. З. Хромотография в тонком слое сорбента в анализе сульфаниламидных препаратов	195
Щербакова М. Н. Насыпная тонкослойная хроматография.	197
Коваленко Л. М. Количественное определение тибона	201
Солодова А. Ф. Спектрофотометрическое определение бемегрида в порошке и ампулах	203
Юрова Н. Г. Быстрый метод определения рутина	205
Щербакова М. Н. Качественная и количественная оценка веществ с помощью тонкослойной хроматографии	206
Коваленко Л. И. Спектрофотометрическое и фотоэлектроколориметрическое определение кортикостероидов с гидразидом изоникотиновой кислоты	209
Бердников А. И. Спектрометрический контроль производства таблеток фенобарбитала	213
Митрягина С. Ф. Косвенное комплексонометрическое определение дибазола	218
Бирюкова И. Н., Быстров С. П. Определение примеси мышьяка в фармакопейных препаратах	220
Быстров С. П., Шевердяева В. М., Буслаева М. В. Определение мышьяка в таблетках осарсола	223
Попков В. А. О классификации методов микрокристаллопического анализа	228
Шевердяева В. М., Селезнев Н. Г., Быстров С. П. Количественное определение мышьяка в азиатских таблетках	230
Кулебакина А. В., Осадочная хромография в гелях	232
Литвинова Т. П., Шемякин Ф. М. Возможность спектрофотометрического определения рутина в уругрине	236
Некрасов В. И., Ажгихин И. С. Количественное определение барбомила в суппозиториях и их диализатах спектрофотометрическим методом	238
Аксенова Э. Н. Возможность применения тонкослойного электрофореза для анализа некоторых витаминов	241
Эль Сайед М.А.М. Экстракционно-фотометрическое определение кватерона	243
Малахова В. И., Ажгихин И. С. Экстракционно-фотометрическое определение трифлуоперазина в лекарственных формах (таблетки, драже, суппозитории)	244
Малахова В. И. Взаимодействие лекарственных препаратов различного химического строения с метиловым оранжевым	247
	461

Малахова В. И., Ажгихин И. С. Экстракционно-фотометрическое определение левомепромазина в лекарственных формах (драже, суппозитории)	249
Митрягина С. Ф., Гольдберг Е. М., Цойрова Е. А., Алтунина И. А. Количественное определение производных барбитуровой кислоты по реакциям с сульфатом цинка	252
Книжник А. З., Ажгихин И. С. Применение спектрофотометрического метода для оценки скорости освобождения ГОМК-из суппозитория	255
Некрасов В. И. Спектрофотометрическое определение гексамидина в таблетках	257
Митрягина С. Ф. Анализ сульфаниламидов на основании их реакций с формальдегидом	259
Егоров Н. В. Изучение флуоресценции морфина	262
Попков В. А. О влиянии примесей поверхностноактивных веществ на форму кристаллов при микрокристаллоскопическом анализе лекарств	264
Карпова Л. К. Фотоколориметрическое определение анестезина	267
Медведева Н. К. Применение осадочной хроматографии в гелях в анализе органических соединений	270
Мишин В. П., Чельцова О. И. К вопросу об определении сорбционной влаги и белковых веществ	27
Степаненко Б. Н., Казьмина Э. М. Синтез-1-ксилофуранозилурацила сильильным методом	276
Степаненко Б. Н., Казьмина Э. М. Получение ацилированных производственных фуранозной формы-ксилозы	278
Суздалева Н. Н., Степаненко Б. Н., Зелёкова В. В. Влияние различных условий на образование некоторых-арилгликозиламинов	282
Шевердяева В. М., Быстров С. П. Броматометрическое определение мышьяка в биоматериале	288
Мишин В. П., Ченцова О. И. Дегидротация фиброина шелка	291
Замарахина Л. Е. Методы количественного определения глоргидрата-диметил-пиридил-(5 бромселененил-2) этилендиамина в уксуснокислых растворах...	293
Новиков А. А., Шемякин Ф. М. Качественное и количественное определение производных аминопиразола	295
Быстров С. П. Стабильные эталонные растворы, содержащие мышьяк (3+)	299
Раздел IV. Фармакогнозия	303
Ладыгина Е. Я. Люминесцентный метод в предварительной оценке растений на содержание нумаринов	305
Ладыгина Е. Я. Применение флуоресцентной микроскопии для идентификации лекарственного растительного сырья	307
Ладыгина Е. Я. Изучение флуоресценции лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды	311
Гриценко С. В., Иванова С. Д. Изучение динамики накопления секуринина в секуринеге полукустарниковой	315

Грицаева Е. С. Влияние фаз вегетации на качественный алкалоидный состав скополлии гималайской	317
Гринкевич Н. И., Гриценко С. Г., Гутова Н. Я., Соколова Н. И., Сафронич Н. Л., Домрачев Е. Н., Казьмина Л. П., Ткаченко Т. Г., Хорьков Е. И. Фармакопейные виды лекарственных растений Владимирской области	319
Бурдыхина-Шехтер Э. А. Последствие гамма-лучей, и химических мутагенов на накопление алкалоидов в семенах дурмана индийского третьего поколения	323
Соколова А. И. Род ксантогалум — новый источник природных ацилкумаринов	327
Грицаева Е. С. Об алкалоидном составе скополлии гималайской	329
Никкульшина Н. И., Аванова В. М. К вопросу о гликозидах валерьяны лекарственной	332
Пошурлат А. П. Горицвет весенний на Северном Кавказе	334
Гутова Н. Я. Изучение трихомонастатической активности корневищ кубышки желтой	338
Гутова Н. Я., Долгова А. А. Некоторые особенности биологического развития корневища кубышки желтой	340
Соколова А. И. Фитохимическое изучение кумаринов корней ксантогалума пурпурового	343
Козлова Л. М. Гликозиды пустытника пятилопастного	345
Пошкурлат А. П. Предварительное сообщение о состоянии запасов горицвета весеннего в Западной Сибири	348
Гринкевич Н. И., Гриценко С. В., Гутова Н. Я., Домрачев Е. Н., Казьмина Л. П., Сафронич Л. Н., Соколова А. И., Ткаченко Т. Г., Хорьков Е. И. Изучение дикорастущих лекарственных растений Владимирской области	351
Раздел V. Фармакология	355
Полевой Л. Г. Методика оценки ориентировочно исследовательской активности белых мышей	357
Зайдлер Я. И. О некоторых условиях, определяющих действие ингибиторов энергетики миокарда	361
Зайдер Я. И. К вопросу о роли энергетики в перемещениях ионов калия в миокарде	365
Полевой Л. Г. Связь между химическим строением производных аминопиразола и потенцирующей активностью в отношении наркотического действия тиопентала	368
Зайдлер Я. И., Дулицкая Р. А. Изменения накопления лактата и эффекта Пастера при действии дикумарина на сердце	371
Орехова Н. С. О некоторых особенностях и механизме действия фосфорорганических соединений	373
Шейкман М. Б., Петрова Т. С., Заславская М. Г. О значении исследования обмена кортизола при различных патологических состояниях	377
Якунин Г. А., Орехова Н. С. Действие фосфорорганического инсекто-акарицида трихлорметафоса-3 на активность холинэстеразы крови и на некоторые показатели коагулограммы и тромбоэластограммы	380
	463

	Стр.
Зайдлер Я. И., Дулицкая Р. А. Содержание микроэргических фосфорных соединений в сердечной мышце при дикумарином угнетении ее сократительной деятельности	383
Никольская М. Н. К вопросу о свойствах и действии глицерофосфата железа на организм животных и человека	389
Никольская М. Н., Побединская В. Н. Профилактическое значение глицерофосфата железа при гриппозной инфекции.	392
Грицаева Е. С., Зайдлер Я. И. Фармакологические испытания галеновых препаратов скополины гималайской	393
Раздел VI. Обзоры и рефераты	399
Гандель В. Г. Новые методы производства гранулята	401
Литвинова Т. П. Препараты рутина для внутреннего применения	406
Литвинова Т. П. Растворимые препараты рутина для инъекций	408
Лапина К. П. К вопросу о фосфорорганических инсектицидах, их токсикологическом значении и доказательстве при судебно-химическом исследовании	411
Лапина К. П. К вопросу о фосфорорганических соединениях в судебно-химическом отношении	416
Ладыгин С. И. Фармацевтическая промышленность Ирака	419
Ладыгин С. И. Современное состояние и перспективы развития фармацевтической промышленности в Объединенной Арабской Республике	423
Иванова Л. А., Кондратьева Т. С. О фармакопее ГДР седьмого издания	431
Зеликсон Ю. И. Регламентация качества глазных капель в зарубежных фармакопеях	435
Филькин А. М. Аптека обозовая и домовая Даниила Гурчина	439
Филькин А. М. Больничная фармакопея	443
Шемякин Ф. М. Тонкослойная осадочная хроматография в гелях	447
Аннотации на издания: а) «Фармацевтическая химия», б) «Руководство по демонстрации лекционного курса фармацевтической химии», в) «Практическое руководство по технологии лекарственных форм	450

ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
13	19 снизу	1945 г.	1943 г.
17	11 сверху	алтайским	алтейным
42	5 снизу	300	3000
47	15 сверху	выпуска	выписки
93	23—24 сверху	путем соответствующих солей,	путем кипячения соответствующих
99	10 снизу	NaNa	NANA
100	17 снизу	NaNa	NANA
139	6 снизу	систематические	синтетические
175	9 снизу	7'24	12'24
199	4 сверху	98 : 3 : 1,7	98,3 : 1,7
230	3 сверху	химомикростал- лоскопией	хемомикростал- лоскопией
235	17 снизу	хинолином	8-оксихинолином
252	22 снизу	меркурометрическом	меркуриметрическом
277	8 сверху	P ₂ O ₆	P ₂ O ₅
285	2 снизу	N-п-NO ₂ D-глюкози- ламин	N-п-нитрофинилглю- козиламин
321	19 снизу	флаваспидовую	флаваспидиновую
323	1 сверху	Последствие	Последствие
343	6 снизу	(α) 2024-267D-164,2	[α] _D ²⁰ = 164,2°
343	7 снизу	CHO	C ₂₄ H ₂₆ O ₇
344	4 снизу	и группа	к группе
344'	16 снизу	C ₉ H ₈ O ₃	C ₂₁ H ₂₂ O ₇
345	7 сверху	6,6-диметил-6,4-ди- ангелоил-4,5-дигид- ропирано-2,3 : 6,7- ку- маринном.	6',6'-диметил-5',4'-ди- ангелоил-5',4'-дигид- ропирано-3',2' : 6,7 кумаринном.
353	4 сверху	утин	рутин
353	14 снизу	ваукубин	аукубин
408	11 сверху	освещен	не освещен

Цена 2 руб. 18 коп.