615.1
Т-78

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ВСЕСОЮЗНОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ФАРМАЦЕВТОВ

ТРУДЫ
ПЕРВОГО ВСЕСОЮЗНОГО СЪЕЗДА ФАРМАЦЕВТОВ

(14—19 сентября 1967 г., Пятигорск)

35021

Москва, 1970 г.

Читальный зал
ПРОВЕРЕНО
1992г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Ответственный редактор Р. М. ПИНЯЖКО.

Заместитель ответственного редактора А. И. ТЕНЦОВА.

Ответственный секретарь В. Е. ЧИЧИРО.

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

В. Г. БЕЛИКОВ, О. И. ВЕЛОВА, А. Ф. ГАММЕРМАН, Ф. И. ЕФИМОВА, А. Н. КУДРИН, И. А. МУРАВЬЕВ, Л. А. МУРАВЬЕВА, Е. И. ПАНЧЕНКО, Л. Г. ПОЛЕВОЙ, В. Д. ПОНОМАРЕВ, В. В. РЯЖЕНОВ, П. Л. СЕНОВ, А. М. СТЕЦЮК, Т. И. ТОЛЬЦМАН.

ные компоненты, но выделить их в кристаллическом виде не удалось из-за малого количества. Пятно вещества «А» по величине Rf=0,23 в системе хлороформ-ацетон 6:1 и окраска при дневном и УФ-свете от различных проявителей совпадает с таковыми для известного по литературе примулогенина А.

Параллельно сапонины из гвоздики Гельцера, кортузы Бротеруса и проломника северного подвергались исследованию на выявление фармакологических свойств. Изучены токсичность, влияние на артериальное давление, дыхание, на двигательную активность, на диурезе.

Токсичность изучалась на мышах, крысах при внутрибрюшинном и подкожном введениях. Для сапонинов гвоздики $Д_{50}$ составила соответственно 39,8 и 88,9 мг/кг; для кортузы— $Д_{50}$ равна 182 мг/кг и для проломника — 131 мг/кг.

Влияние на давление и дыхание иследовалось на собаках в условиях острого опыта под морфийнотионенталовым наркозом. Опыты показали, что сапонины из всех трех исследуемых растений оказывают лишь кратковременный гипотензивный эффект.

Изменения двигательной активности изучались на крысах по методу Komlos до и после введения препаратов (3). Результаты показали, что сумма сапонинов гвоздики не оказывает какого-либо существенного изменения. Сапонины кортузы заметно увеличивают количество вытесняемой жидкости из прибора, что позволяет косвенно судить о наличии возбуждающего (тонизирующего) действия на центральную нервную систему. Сумма сапонинов проломника при своей малотоксичности обладает довольно выраженным седативным действием.

Диурез у крыс определяли после устранения водного режима (нагрузки) в течение 5—6 дней. Исследуемые вещества в воду вводили через рот с помощью зонда. Параллельно имелась контрольная группа животных. Количество мочи определяли через 4 часа после дачи препаратов. Опыты показали, что введение сапонинов гвоздики и кортузы оказывают лишь незначительное повышение диуреза (в пределах 10%), тогда как проломник повышает диурез у крыс в среднем на 58%.

Проведенные нами предварительные исследования говорят о больших возможностях выявления из богатейшей дикорастущей флоры Киргизии новых перспективных сапонинносных растений.

Данные исследования продолжаются.

ВЫВОДЫ

1. Обследовали на содержание сапонинов 1150 видов высших растений, из которых сапониносодержащие составили 15,5%.

2. По количественному содержанию суммы сапонинов и предварительным фармакологическим данным к наиболее перспективным растениям относятся гвоздика Гельцера — Dianthus hoeltsei C. Winkl кортуза Бротеруся и Cortus Crotheri Pax и проломник северный Audrosace septrionalis L.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fontan-Candelc I. Las saponinas y lc botanica. Anales inst., Botanica A. I. Covanieles 1957, 15, 501—521.
2. Kofler L. Saponine. Handbuch der Pflanzenalyse, 1932, III Bd., Wien, 10, 95.
3. Komlos, Knoll, Tardos a. Oth. Acta Physiol. Acad. Sci., Hyng., 1953, 4, 373.
4. Tschesche R. und Liegler F. Über die Saponine der Wurzeln von Primula elatior (L.) Schreber. Annalen der Chemie 1964, 674, 185—195.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ЗОНТИЧНЫХ КАВКАЗА НА СОДЕРЖАНИЕ КУМАРИНОВ

В. В. ВАНДЫШЕВ, Г. К. НИКОНОВ, М. Г. ПИМЕНОВ

(Кафедра фармакогнозии; зав. — доцент Е. Я. Ладыгина. I-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова и Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений)

В настоящем сообщении излагаются результаты оценки некоторых зонтичных из флоры Кавказа на содержание кумаринов. Нами были исследованы образцы растений, заготовленные Закавказской экспедицией ВИЛР в 1965 г. (116 видов из 50 родов).

В результате проведенных исследований кумарины обнаружены в 54 видах, что составляет около половины обследованных растений. Впервые кумарины обнаружены в родах Astrantia, Conium, Carum, Agasyllis и в др. Отмечена приуроченность видов, содержащих кумарины, к опредленным внутрисемейственным подразделениям. Высокое содержание кумаринов установлено в большинстве видов триб Angeliceae, Paucedaneae, Pastinaceae. Представители подсемейств Hydrocotyloideae, Saniculoideae, бедны кумаринами. В трибе Smur-

niae, часть родов — Sealigeria, Smyrnium, Danaa, Eleutherospermum не содержит кумаринов, тогда как роды Hyppomarathrum, Prangos отличаются их высоким содержанием. Отмечено, что кумарины накапливаются преимущественно в многолетних видах зонтичных. Выполненная работа позволяет сделать вывод, что Кавказ является весьма перспективным районом для поисков кумарин-содержащих растений.

Из числа видов, предлагаемых нами для дальнейших углубленных химических исследований, мы изучили кумарины: дудника толстокрылого Angelica pachyptera Lallem, дудника аджарского — A. adzarica M. Pimen агазиллис широколистной — Agasyllis latifolia (M. B. Boiss), горичника пышного — Peucedanum luxurians Tamamsch.

В настоящем сообщении приводятся результаты исследования агазиллис широколистной и дудника толстокрылого.

Агазиллис широколистная представляет собой многолетнее монокарпичное растение, эндем Кавказа (6). Этот род систематически близок к родам Angelica и Archangelica, из видов которых выделены многочисленные производные α-бензопирона (1). Данные о наличии кумаринов в агазиллис отсутствовали. Гравиметрическим методом в плодах и корнях этого растения нами установлено присутствие кумаринов в количестве 3,5% и 3,1% соответственно. Методом хроматографии на колонке окиси алюминия из плодов нами получены следующие кумарины: 1) пранголярин (правовращающий изомер оксипеуцеданина) $C_{16}H_{14}O_5$ с т. пл. 102°—104°, впервые выделенный из растений нашей флоры и идентифицированный по ИК- и УФ-спектрам, а также на основании получения диола $C_{16}H_{16}O_6$ с т. пл. 129—130° и изооксипеуцеданина $C_{16}H_{14}O_5$ с т. пл. 143—144°; 2) 7-геранил-оксикумарин $C_{19}H_{22}O_3$ с т. пл. 63—64°, идентифицированный по ИК-спектру и пробе смешения с достоверным образцом; 3) гидрат пранголярина $C_{16}H_{16}O_6$ с т. пл. 128—130° по ИК -спектру идентичный продукту гидратации пранголярина. Кроме того, были выделены два неидентифицированных кумарина: лактон $C_{19}H_{20}O_5$ с т. пл. 78—80° и фурокумарин $C_{16}H_{16}O_5$ с т. пл. 120—122°, названные нами соответственно агазиллином и прангазилом.

Агазиллин сложный эфир и под воздействием едкой щелочи расщеплялся на неидентифицированную кислоту и оксикумарин $C_{14}H_{14}O_6$ с т. пл. 178—179°, который, судя по ЯМР спектру и производным, являлся 3′-окси-3′, 4′-дигидропирано 5′, 6′ : 6, 7-кумарином.

При сравнении хроматограмм исходного экстракта и выделенных веществ было установлено, что прангазил и гидрат

пренгалярина представляют собой вторичные продукты и образуются в процессе хроматографирования экстракта на окиси алюминия.

Из корней этого растения методом хроматографии на окиси алюминия были выделены 3 лактона: 1) 7-геранилоксикумарин, 2) 5′ — (1-ангелоилокси-1-метилэтил)—4′, 5′, дигидрофуро — 2′, 3′ : 7, 6 кумарин (дельтоин) $C_{19}H_{20}O_5$ с т. пл. 105—106°, индентифицированный по ИК- спектру и пробе смешения, 3) 6-геранил-7-окси-кумарин (оструτин) $C_{19}H_{22}O_3$ с т. пл. 118—119° идентичность которого была доказана на основании УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии и получения его метилового эфира.

Интересные результаты были получены при исследовании кумаринов корней дудника толстокрылого — Angelica pachyptera Lallem эндемичного кавказского вида, близкого к дуднику лесному A. Silvestris L.

Методом хроматографии на окиси алюминия из хлороформного экстракта было выделено 4 фурокумарина: 1 изоимператорин $C_{16}H_{14}O_4$ с т. пл. 108—109°; 2) оструτол $C_{12}H_{22}O_7$ с т. пл. 132—134°; 3) новый фурокумарин $C_{16}H_{16}O_6$ с. т. пл. 142—144°, названный ангелином; 4) гидрат пранголярина $C_{16}H_{16}O_6$ с т. пл. 128—129°.

Кроме того, методом препаративной хроматографии на бумаге был выделен фурокумарин пранголярин $C_{16}H_{14}O_5$ с т. пл. 102—103°. Идентичность веществ была установлена на основании ИК-спектров, производных и пробы смешения.

Ангелин по УФ-, ИК-, и ЯМР-спектрам весьма близок к оксипеуцеданингидрату, но отличается от последнего по температуре плавления, значению Rf (0,5 и 0,03 соответственно), растворимостью в хлороформе. Изучение его продолжается.

Как видно из приведенных данных, все лактоны дудника толстокрылого являются производными 5-оксипсоралена, что подтверждает преимущественное накопление в растениях горного пояса 5-замещенных псораленов, которое впервые было отмечено И. Г. 303 и др. на примере рода Cachrys (2).

Присутствие названных фурокумаринов в дуднике толстокрылом показывает, что этот вид близок к дуднику лесному— Angelica silvestris, произрастающему в Норвегии и в Италии (7,10). Наглядное представление о близости и различии видов дудника из секции Angelica по химическим признакам можно получить, рассматривая не только состав комплекса веществ, но и схему их биогенеза. Исходя из литературных данных по биосинтезу кумаринов (8), возможных химических превращений, мы предлагаем следующую схему их биогенеза, (см. рис. 1).

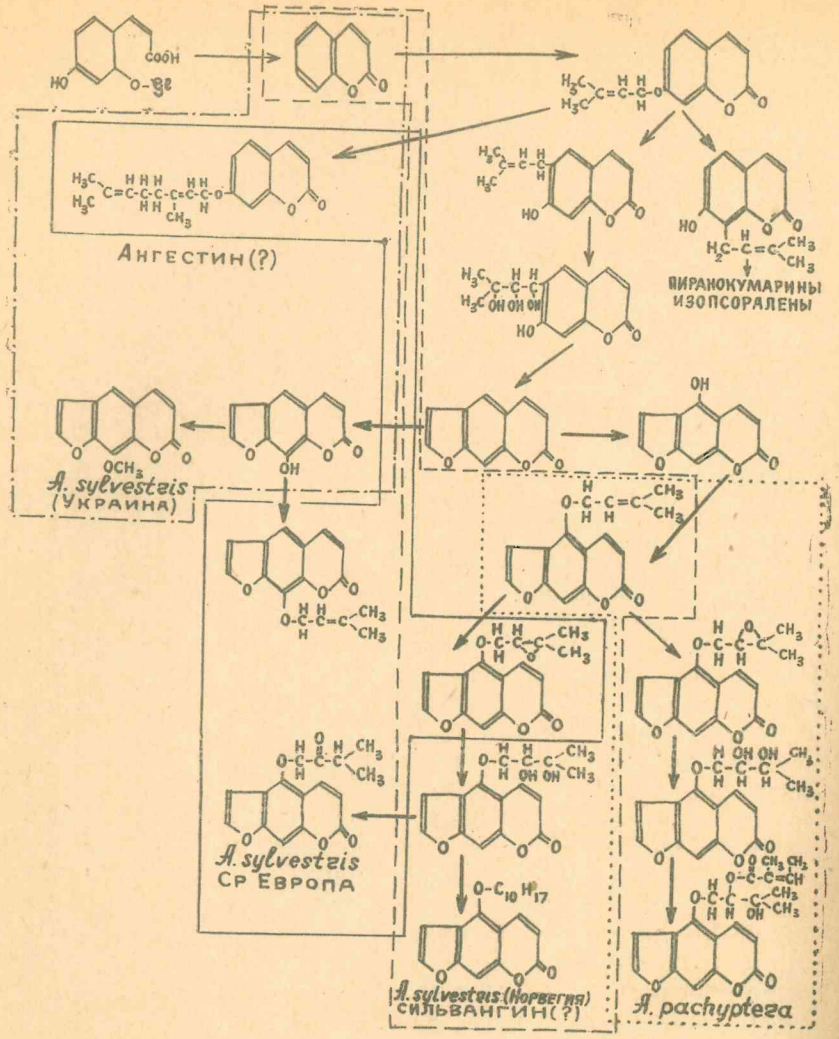


Схема биогенеза кумаринов.

Вначале в растениях образуется п-оксикумаровая кислота, которая в результате окисления и глюкозидирования образует глюкозид кумаровой кислоты. Из последнего при расщеплении образуется умбеллиферон. Следующим звеном является связывание умбеллиферона с изопреноидным остатком, с образованием О-диметилаллилового эфира умбеллиферона. Последний может являться предшественником большого числа кумаринпроизводных, образуемых двумя путями: 1) в результате присоединения изопреноидных единиц по типу «голова к хвосту» образуются простые эфиры умбеллиферона и терпеноидов (аураптен, умбеллипренин (фарнезиферолы); 2) в результате перегруппировки, напоминающей перегруппировку Кляйзена, могут образовываться 6-или 8-диметиллалильные производные умбеллиферона — предшественники фуро- и пиранокумаринов (циклизация через эпоксиды и гликоли).

Из приведенной схемы видно, что в биогенезе кумаринпроизводных в каждом виде наблюдается определенная специфичность. У Angelica silvestris (Украина и Западная Европа) происходит накопление кумаринов, образующихся на более ранних стадиях биосинтеза (умбеллиферон, умбеллипренин, 8-оксипсоралены (5, 9). У Angelica silvestris (Норвегия и Италия) и у Angelica pachyptera накапливаются производные 5-оксипсоралена, образующиеся в результате более сложных превращений. По общности биогенеза оба вида Angelica pachyptera и A. silvestris очень близки: у A. silvestris имеется (±) оксипеуцеданин, у Angelica pachyptera (+) оксипеуцеданин (пранголярин). У обоих видов присутствуют и продукты превращений и производные этих фурокумаринов: гидраты оксипеуцеданина и пранголярина, оструто́л. Характер и направленность процессов биосинтеза кумаринов могут быть использованы и при химическом изучении отдельных видов. Зная предшественники можно вести направленный поиск веществ определенной структуры. Так, при наличии одного из веществ — звеньев биогенеза в растении должны присутствовать и продукты его превращений или его предшественники. В качестве примера такого подхода остановимся на изучении двух видов дудников.

Из дудника Гмелина. A. gmelinii (DC.) Wormsk. et Fisch (ранее был выделен (+) оксипеуцеданин гидрат (3). В соответствии со схемой биогенеза в этом растении следовало ожидать наличия или оксипеуцеданина, или эфиров оксипеуцеданин гидрата. Соблюдая ряд предосторожностей, мы повторно исследовали этот вид, в результате чего действительно был обнаружен и выделен (+) оксипеуцеданин (пранголярин).

Из дудника преломленного — A. genuflexa Nutt ранее был получен изоимператорин (4), что давало возможность предположить в этом растении наличие оксипеуцеданина и его гидрата. В ходе повторного изучения эти вещества действительно были найдены нами в этом виде.

Значение Rf кумаринов, содержащихся в экстрактах дудников

A. pachyptera	A. genuflexa	A. gmelinii	Кумаринпроизводные
0,96	0,96	0,96 сл	изоимператорин
0,91	0,91	0,91	оксипеуцеданин или пранголярин
—	0,77	0,77	изооксипеуцеданин
0,60	—	—	оструто́л
—	сл	0,44	не идентифицир.
0,30 сл	0,30 сл	0,30 сл	не идентифицир.
0,08 сл	0,08 сл	0,08 сл	не идентифицир.
0,03	0,03	0,03	гидраты оксипеуцеданина, пранголярина
0,0	0,0	0,0	не идентифицир.

На основании хроматографического сравнения состава кумаринов трех видов дудников представленного на рис. 2, можно отметить, что при наличии в трех названных видах одних и тех же веществ (изоимператорин, оксипеуцеданин, оксипеуцеданин гидрат), они тем не менее различаются между собой по набору кумаринов. Так в дуднике толстокрылом присутствует оструто́л, отсутствующий в других видах, и нет изооксипеуцеданина, который имеется в остальных. Это указывает на то, что при общности биогенеза кумаринов отдельные виды имеют некоторую специфичность. Наряду с вышеназванными веществами во всех трех видах в виде следов были отмечены не идентифицированные вещества с Rf 0,00; 0,08; 0,30.

Нас заинтересовало, не являются ли эти вещества продуктами превращений в ряду; изоимператорин → оксипеуцеданин гидрат оксипеуцеданина → изооксипеуцеданин. Решению этого вопроса помогло изучение фурокумаринов корней дудника толстокрылого.

Известно, что при нагревании оксипеуцеданина с кислотами происходят превращения по схеме оксипеуцеданин → оксипеуцеданин гидрат → изооксипеуцеданин. Ангелин в аналогичных условиях образовывал те же продукты. Контроль этих превращений методом хроматографии на бумаге показал, что этот процесс протекает более сложно и сопровождается образованием еще двух неидентифицированных веществ с Rf 0,08; 0,30, которые присутствуют и в растении. На основании опытов

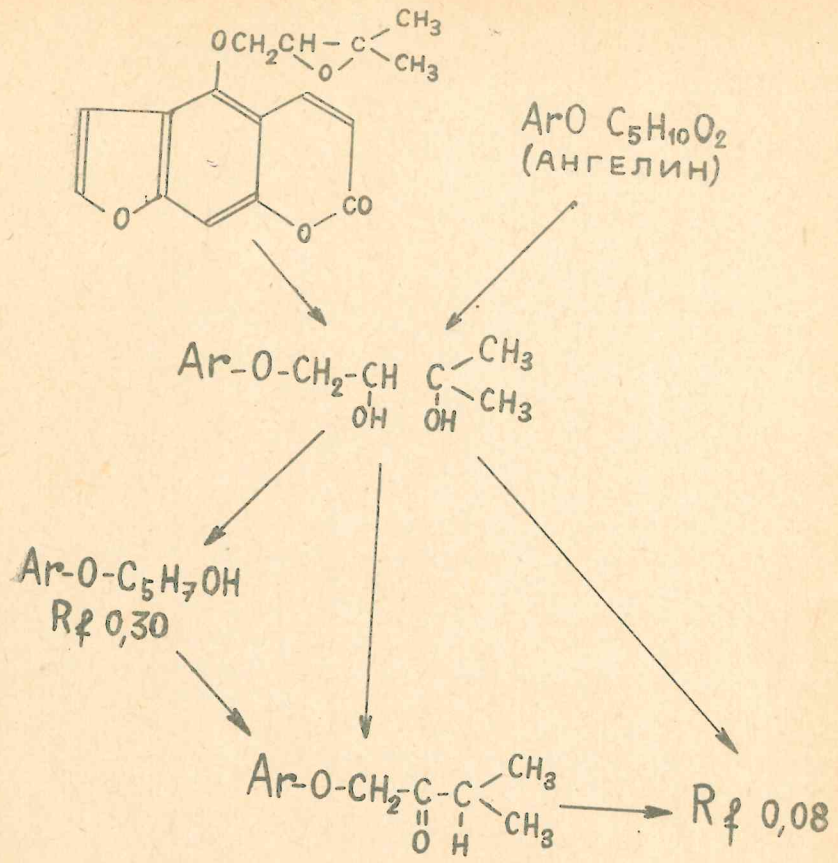


Схема превращений оксипеуцеданина и ангелина.

с чистыми оксипеуцеданином и ангелином, которые подвергались различным видам обработок (нагревание с кислотами, сплавление, нагревание с пятиокисью фосфора в бензоле) нам удалось установить следующую схему превращений (рис. 3). При обработке щавелевой кислотой в реакционной смеси обнаруживалось вначале наличие гидрата оксипеуцеданина и вещества с Rf 0,30. Затем отмечалось исчезновение гидрата оксипеуцеданина и накопление вещества с Rf 0,08 и изооксипеуцеданина. Подобные результаты получены и при других видах обработки. Таким образом, удалось доказать, что вещества с Rf 0,30 и 0,08 образуются из оксипеуцеданина.

Принадлежность вещества с Rf 0,30 (т. пл. 120—122°) к 5-замещенным фурокумаринам подтверждено данными УФ и ИК-спектров.

ВЫВОДЫ

1. Представители семейства зонтичных, произрастающие на Кавказе представляют интерес для изучения как источники кумаринов.

Наличие кумаринов установлено в 59 видах зонтичных — Umbeelliforae Кавказа, относящихся к 24 родам. Для дальнейшего химического исследования перспективно 30 видов.

2. Из агазиллис широколистной — Agasyllis latifolia (M. B.) Boiss. выделено семь кумаринпроизводных: 7-геранилоксикумарин, пранголярин, дельтоин, острутин, гидрат пранголярина и неидентифицированные лактоны $C_{19}H_{20}O_5$ с т. пл. 78—80° (агазиллин) $C_6H_{16}O_5$ с т. пл. 120°—122° (прангазил).

3. Из дудника толстокрылого — Angelica pachyptera Lallem, получено пять фурокумаринов: изоимператорин, пранголярин, острутол, гидрат пранголярина и неидентифицированный лактон $C_{16}H_{16}O_6$ с т. пл. 142—144° (ангелин).

4. Установлена близость дудника толстокрылого — Angelica silvestris L., произрастающего на Кавказе, к дуднику лесному, произрастающему в Италии и Норвегии.

5. Предложена схема биогенеза кумаринов для некоторых видов рода дудник Angelica, а также выявлено два новых вещества в ряду превращений оксипеуцеданина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зорин Е. Б. Фармакогностическое изучение дудников уклоняющегося и амурского. Дис. канд. фарм. наук. М., 1967.

2. Зоз И. Г., Комиссаренко Н. Ф., Чернобай В. Т., Колесников Д. Г. К таксономии и биохимии некоторых видов рода Cachrys L. emend. Koch. ДАН СССР, 1965, т. 162. № 6, стр. 1423.

3. Никонов Г. К. +5—(3[1]-метил-2,3-диокси) бутоксипсорален—естественный компонент дудника Гмелина (Angelica gmelinii (DC) Wormsk. et Fisch). ЖОХ, 1964, т. 34, № 4, 1353.

4. Никонов Г. К., Родина Н. И., Пименов М. Г. — Лактоны дудника преломленного. Аптеч. дело, 1964, № 2, стр. 23.

5. Прокопенко О. П., Колесников Д. Г. Химическое изучение кумаринов дудника лесного Angelica silvestris L. Тезисы докл. научн. фармац. конференц. по проблеме «Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов». 1961, Баку.

6. Тамамшян С. Г. Зонтичные. Изд. «Наука» Л. в кн. Гроссшейм А. А. Флора Кавказа, 1967, том 7, стр. 5.

7. Caporale G., Rodighiero G. Le furocumarine delle radici die Angelika silvestris. La Recirca scientifica 1961, Cer. II. Rend. Sect. v. 1, N 2, p. 127, (C. A. 1962, v. 57, 2596).

8. Fujita S. A problem between species and phyletic lines in Angelica, as elucidated by chemical constit uents. Biol. Sci. (Tokio), 1965, 17, (3), 126.

9. Hörhammer L., Wagner H., W. Eyrich. Über die Inhaltsstoffe der Früchte von Angelica silvestris. Zeitschr. J. Naturforsch. 1963, 186, N 8, 639.

10. Svendsen A. B. Zur Chemie vorwegi scher Umbelliferen 1954. Oslo.

ФЛАВОНОИДЫ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ БОЯРЫШНИКА

В. С. БАТЮК, А. П. ПРОКОПЕНКО, Д. Г. КОЛЕСНИКОВ

(Лаборатория изыскания растительных препаратов; руководитель — доктор фарм. наук Д. Г. Колесников. Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт)

Препараты различных видов боярышника (Crataegus сем. Rosaceae (главным образом настойки и экстракты из цветков, плодов и листьев, находят применение при ряде сердечно-сосудистых заболеваний (12, 7).

Разностороннее действие препаратов боярышника явилось причиной многочисленных исследований по выделению и химическому изучению составных частей цветков, плодов и листьев (8, 5, 11).

Из большого числа выделенных из боярышника веществ, относящихся к различных группам природных соединений, в последние годы особое внимание обращено на флованоиды, которые обладают широким диапазоном физиологического действия (10, 9, 6).

С целью изучения флавоноидного состава различных видов боярышника нами проведено предварительное хроматографическое исследование спиртовых извлечений шести видов: боярышника согнуточашечкового (C. curvisepala Lindm.), боярышника однопестичного (C. monogina Jacq.), боярышника ложносогнутостолбикового (C. pseudokyrt ostyla Klok.), боярышника пятипестичного (C. pentagina W. et. K.), боярышника обманчивого (C. fallacina Klok.) и боярышника украинского (C. ucrainica A. Pojark.).

Все исследованные виды боярышника оказались флавоноидоносными и содержали от пяти флавоноидов (боярышник украинский) до тринадцати (боярышник согнуточашечковый).

Естественно, наибольший интерес представляет боярышник согнуточашечковый, превосходящий по количеству флавоноидов другие виды боярышника.

615.1
Т-78

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ВСЕСОЮЗНОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ФАРМАЦЕВТОВ

ТРУДЫ
ПЕРВОГО ВСЕСОЮЗНОГО СЪЕЗДА ФАРМАЦЕВТОВ

(14—19 сентября 1967 г., Пятигорск)

35021

Москва, 1970 г.

Читальный зал
ПРОВЕРЕНО
1992г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Ответственный редактор Р. М. ПИНЯЖКО.

Заместитель ответственного редактора А. И. ТЕНЦОВА.

Ответственный секретарь В. Е. ЧИЧИРО.

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

В. Г. БЕЛИКОВ, О. И. ВЕЛОВА, А. Ф. ГАММЕРМАН, Ф. И. ЕФИМОВА, А. Н. КУДРИН, И. А. МУРАВЬЕВ, Л. А. МУРАВЬЕВА, Е. И. ПАНЧЕНКО, Л. Г. ПОЛЕВОЙ, В. Д. ПОНОМАРЕВ, В. В. РЯЖЕНОВ, П. Л. СЕНОВ, А. М. СТЕЦЮК, Т. И. ТОЛЬЦМАН.

БИБЛИОТЕКА
ХАРЬКОВСКОГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

Предисловие 1

Раздел I. Экономика и организация фармацевтического дела

Тольцман Т. И. Состояние и перспективы научных исследований в области организации и экономики аптечного дела . . . 7
Панченко Е. И., Сабина Л. Н., Леонович М. В. Рациональная организация труда и рабочих мест в аптеках 13
Скулкова Р. С. Об улучшении руководства аптеками промышленных центров 20
Бучнев Б. П. О рационализации и механизации производственных процессов в аптеках 25
Лопатин П. В. Меры по обеззараживанию воздуха в асептических блоках 28
Васильченко А. Г. Планирование и учет на фармацевтических производственных предприятиях 34
Долгих В. К., Криков В. И. Экономическая характеристика работы некоторых областных фармацевтических производственных предприятий 41
Сбоева С. Г., Тольцман Т. И. Об экономическом подходе к использованию лекарственных растительных ресурсов 48
Радченко Л. Г. Основные принципы организации аптечных складов 57
Криков В. И., Бучнев Б. П., Метельская Л. И., Чичкун А. Д. Сравнительный анализ основных экономических показателей работы некоторых областных аптечных складов 64
Фурин А. И. Экономическая эффективность централизованной доставки товаров в аптечную сеть 70
Шишко Э. Э. Организация контроля медикаментов в Польше . . 73
Вагнер Г. Цели и организация аптечного дела и системы высшего фармацевтического образования в период построения развернутой общественной системы социализма в ГДР 77
Королева М. Г., Трунякова Р. В., Узденников А. Н., Герштейн Г. Е. Механизированный количественный учет медикаментов, как первый этап в научно-обоснованном определении потребности в медикаментах 81
Коган А. П., Коробова З. Н. Проект штатных нормативов производственного персонала хозрасчетных аптек 86
Гринберг З. А. Об изучении спроса на медикаменты 93
Сало В. П., Литвиненко М. Н. Изучение спроса на некоторые ходкие медикаменты по амбулаторной рецептуре районной аптеки № 82 гор. Барвенково Харьковской области 99
Кучеренко В. Д. Лекарственная помощь на железнодорожном транспорте СССР 102

Стр.

Васильева Л. К., Тольцман Т. И. О регламентации отпуска лекарств населению из аптек 108
Закржевская Т. Н. О необходимости организации межсанаторных аптек 113
Черномашенцева Н. П., Тольцман Т. И. Организация лекарственного обеспечения детей 118
Гореньков В. Ф., Хоронько А. Т. Изучение амбулаторной рецептуры аптек Белорусской ССР 123
Гусейнов М. С. Об увеличении готовых лекарств в Азербайджане . 129
Линченко Н. А. Заготовка и ресурсы лекарственных растений в Краснодарском крае. 134
Зияев Р. З. Изучение сохранности растительного лекарственного сырья в условиях жаркого климата 140
Натанзон Д. И. Организация сбора дикорастущих лекарственных растений аптекой № 71 поселка Купянск-Узловой 147
Валевко С. А., Радченко Л. Г. Влияние различных факторов на количественные изменения медикаментов при хранении их на аптечных складах 151
Агалакова И. К., Агалаков Н. А. О номенклатуре лекарственных средств товарного норматива аптечных учреждений . . . 158
Винокуров Г. А. Основные этапы развития аптечного дела в Ульяновской области 163
Прокопишин В. И., Клейман М. Б. Некоторые вопросы совершенствования организации работы в аппарате ГАПУ МЗ МССР. 169
Туревский Э. Г., Иванов Н. А., Кислаев В. М. Рациональное устройство рабочих мест и эскизные проекты нового оборудования для залов обслуживания населения аптек I—V категорий 174
Брылева Н. И., Литвиненко М. Н. Об обращаемости населения в аптечную сеть Украинской ССР 179

Раздел II. Исследование лекарственных растительных ресурсов СССР

Гаммерман А. Ф. Основные этапы развития научной работы в области фармакогнозии за 50 лет и перспективы на 1966—1970 г.г. 187
Шретер А. И., Губанов И. А. Некоторые итоги изучения ресурсов дикорастущих лекарственных растений экспедициями ВИЛР 195
Эристави Л. И. Материалы обследования лилиецветных растений Грузии на содержание сапонинов 202
Либизов Н. И., Власова Г. Ф., Безукладникова Н. Ф., Смирнова Н. Д., Либизов А. Н. Лошкарев П. М. Изучение некоторых растений, содержащих сердечные гликозиды 209
Пхеидзе Т. А., Кереселидзе Е. В., Качухашвили Т. Н., Кемертелидзе Э. П. О стероидных сапогенинах некоторых растений Грузии
Алимбаева П. К., Матвеева А. В., Холодков С. Т., Б. Султанова. Обследование растений, произрастающих в Киргизии на содержание сапонинов 221
Вандышев В. В., Никонов Г. К., Пименов М. Г. Обследование зонтичных Кавказа на содержание кумаринов 225
Батюк В. С., Прокопенко А. П., Колесников Д. Г. Флавоноиды некоторых видов боярышника 233
Кривенчук П. Е., Литвиненко В. И., Прокопчук А. Д., Дерюгина Л. И., Тихонов А. И., Дармограй В. Н., Фурса Н. С. Флавоноиды астрагалов, ряски и качимов 238

Стр.

Кошелева Л. И., Никонов Г. К. Динамика накопления и распределения оксикумаринов в волчеягоднике 245
Бандюкова В. А., Джумырко С. Ф., Сергеева Н. В., Шинкаренко А. Л. Исследование флавоноидов некоторых видов растений семейства сложноцветных, бурачниковых и бересклетовых. 253
Павлий А. И., Макарова Г. В. Флавоноиды рябины плакучей . . 259
Халматов Х. Х. Изучение растений, применяемых в народной медицине Узбекистана 265
Березовская Т. П. Биологически активные вещества сибирских видов полыни 273
Яунсила В. А., Штокмане А. П., Шретер А. И. Предварительные результаты фармако-химического изучения некоторых папоротников советского Дальнего Востока 279
Дамиров И. А. Изучение некоторых видов дубровника из флоры Азербайджана 285
Шукюров Д. З. Фармако-химическое исследование бирючины овальнолистной и бирючины китайской, культивируемых в Азербайджане 290
Козлова Л. М. К фитохимии пустырника пятилопастного (гликозиды пустырника). 295
Земцова Г. Н. Химическое изучение скабиозы бледножелтой . . 302
Аронова Б. Н. К фитохимии чистеца буквицецветного-буквицы олиственной и биологическая оценка его препаратов 305
Искендеров Г. Б. Стероидные сапонины 310
Ахмедов У. А., Халматов Х. Х. Сравнительное фитохимическое изучение различных сортов унаби обыкновенного, произрастающего дико и культивируемого в Узбекистане 316
Сахатов Э. Д. Исследование биоты восточной и кипариса пирамидального как источников лекарственных средств . . . 321
Керимов Ю. Б., Бакина Л. А. Химическое исследование состава эфирного масла из плодов можжевельника многоплодного и тяжелопахучего 327
Савченко Я. С. Сравнительное анатомо-морфологическое изучение видов живокости флоры Северного Кавказа 331
Ахмедов С. Г. Химические исследования некоторых видов норичника, произрастающих в Азербайджане 336
Новак И., Реши И., Сендреи К., Минкер Е., Бузаш Г., Колтаи М. (Венгрия) — Рута пахучая и ее действующие вещества . 343
Каррыев М. О. Изучение эфирномасличных растений из флоры Туркмении 350
Ладыгина Е. Я. Применение люминисцентного метода в исследовании лекарственного растительного сырья 355
Теслов С. В. Применение люминисцентной хроматографии при исследовании лекарственных растений 361
Гаммерман А. Ф., Кузнецова М. А. Народные лекарственные растения Ярославской области и их использование в других областях лесной зоны 368
Инашвили А. Д., Молодожников М. М., Рабинович И. М., Сванидзе Н. В. Некоторые итоги интродукции лекарственных растений в условиях субтропиков СССР 378
Корецук К. Е. О роли среды в образовании и накоплении действующих веществ в органах лекарственных растений 384
Кузнецова М. А., Гришина А. Г., Семенова Н. М., Савельев О. Л. Ресурсы дикорастущего лекарственного сырья Чувашской АССР 391

Стр.

Дощинская Н. В. Выявление и использование запасов дикорастущих лекарственных растений Томской области 396
Тегисбаев Е. Химическое исследование нового тритерпенового сапонина — силеназида в растениях рода смолевка, произрастающих и культивируемых в Казахстане 400
Муравьева Д. А. Влияние способов сушки на выход алкалоидов промышленных видов крестовника 404
Бабаев Н. А. Исследование алкалоидов барвинка травянистого из флоры Азербайджанской ССР 412

Раздел III. Изыскание новых лекарственных средств и методов их оценки

Кудрин А. Н. Основные направления в изыскании новых лекарственных средств 419
Гелбахиани П. Г., Мшвидобадзе А. Е. Исследования в области фармакологически-активных природных веществ, проводимые в Грузинской ССР 424
Турова А. Д., Соколова Л. Н., Лесков А. И., Селаври Т. В. Гладких А. С., Лакоза Г. Н. Новые лекарственные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний 429
Азизов М. А. Новые лекарственные препараты, содержащие микроэлементы 436
Геращенко Г. И., Шинкаренко А. Л., Соколов С. Д., Бондаренко Н. В. Фармакология и биохимия вератровых алкалоидов 444
Воронина М. Н. К вопросу изучения опыта народной медицины Костромской области 447
Медникян Г. А. К фармакологии некоторых хлорбензгидрилатов диметиламино-этанола и хлоргидратов диметиламино-этиловых эфиров бензгидрола 451
Самойлова З. Т., Поляков Н. Г. О стандартных препаратах для биологической оценки качества лекарственных гликозидосодержащих сердечных средств 456
Чернышева Л. Ф. Зависимость антигистаминной активности производных этилендиамина ряда бензола, фурана, тиофена, селенофена от химической структуры и физико-химических свойств 461
Алешинская Э. Е., Алешкина Я. А., Бережинская В. В., Догель Н. В., Зефирова Г. С., Каганов С. Ю. Никитина С. С., Сомов Б. А., Трутнева Е. А. Противоаллергические и гормональные свойства глицирризиновой и глицирретиновой кислот, выделенных из солодки голой 466
Мониковский К. (Польша). Биологическая ценность грибов . . 473
Гусейнов Д. Я., Аллахвердибеков Г. Б., Юзбашинская П. А. Исследование некоторых сторон фармакологического действия эфиранов 478
Торф С. Ф., Черепанова В. П. Курареподобные вещества дифенилэтанового ряда 485
Халецкий А. М., Молдавер Б. Л., Андреева Н. А., Третьяков А. В. Сульфопроизводные 3,5-диоксопиразолидинов—новые противовоспалительные препараты 491
Полевой Л. Г. Характеристика заместителей в пиразоловом цикле по влиянию их на фармакологическую активность аминопроизводных пиразола 496
Арбузов С. Я. Пути синтезов и результаты фармакологических исследований новых лекарственных веществ, близких по строению к продуктам естественного метаболизма 504

Стр.

Хромов-Борисов Н. В., Инденбом М. Л. Мнорелаксанты с сульфамидными группировками 511
Левшин Б. И. Фармакологическое изучение производного тиазолидинового ряда -4-тиазолидинкарбоновой кислоты . . . 518
Сила В. И., Чернов Н. Е. К фармакологии высушенного сока из цветков ноготков 523
Челомбитько В. А., Муравьева Д. А., Левшин Б. И. К фармакологии бокконии мелкоплодной 526
Родина Л. Г., Кудрин А. Н. Определение нейротропной активности галеновых препаратов и индивидуальных веществ . . . 529
Вичканова С. А., Рубинчик М. А., Горюнова Л. В., Изучение антимикробной и противовирусной активности препаратов из солодки голой 538
Вичканова С. А., Горюнова Л. В. Поиски противовирусных препаратов из высших растений 545

Раздел IV. Совершенствование способов производства лекарств и галено-фармацевтических препаратов

Бульварова З. И. Сравнительное изучение стабильности некоторых растворов для инъекций после тепловой стерилизации . . 553
Зеликсон Ю. И. О совершенствовании качества глазных капель . 558
Андреева Л. А. Обволакивающие и корригирующие свойства агароида и сиропа с агароидом 563
Алюшин М. Т. Физико-химические показатели силиконовых жидкостей, применяемых в качестве компонентов мазевых основ . 569
Рябосова О. И., Пономарева О. Н., Вышенская Л. М. Определение предела прочности на сдвиг некоторых мазей 575
Штейнгарт М. В., Носовицкая С. А. Ускоренный метод определения сроков хранения таблеток с испаряющимися ингредиентами 580
Грядунова Г. П. Влияние некоторых поверхностно-активных веществ на структурно-реологические свойства эмульсионных мазевых основ типа В/М 585
Грецкий В. М. Исследование реологических свойств мазевых основ и мазей 591
Брежнева Н. М., Куприна Н. А. К вопросу получения устойчивых суспензий из сульфаниламидных препаратов 599
Муравьев И. А., Козьмин В. Д. О методике определения размера твердых частиц в линиментах, мазях и пастах 605
Маркова В. А., Белова О. И. Изучение возможности проведения заготовок микстур в аптеках 612
Самородская Н. А., Чаусовский С. С. Новые концентраты в аптечной практике 617
Исламгулов М. Х. Рационализация некоторых процессов аптечной технологии 624
Артемьев А. И., Белова О. И., Косырева Н. С. Применение пластмасс в качестве тароупаковочного материала для медикаментов 628
Гандель В. Г. Пути совершенствования производства таблеток . 632
Хамзина А. Ш., Березина Н. Г., Уманский З. М. Опыт математизации процесса наращивания при получении лекарственного драже 638
Бугрим Н. А., Затула Е. И. Изучение способов удаления микроколичества металлов из инъекционных растворов 639

Стр.

Конев Ф. А. Готовые лекарственные средства в виде растворов для инъекций и совершенствования технологии их производства . 646

Чаплинская М. Г. К технологии инъекционных растворов некоторых холинолитических препаратов 653

Пономарев В. Д. Изучение процесса массопередачи при мацерации растительного сырья 657

Громова Н. А., Розенцвейг П. Э. Сравнительное изучение некоторых методов экстрагирования растительного лекарственного сырья 662

Меерков Г. Е. Механизация некоторых трудоемких процессов приготовления лекарств в аптеках 668

Маняк В. А., Муравьев И. А. О динамике адсорбции активированным углем СКТ веществ корней солодки уральской в процессе очистки спиртового раствора глицерризиновой кислоты 673

Пономарев В. Д., Муравьев И. А. Установление оптимальных условий процесса экстрагирования корней солодки методом перколяции с помощью статистических методов планирования эксперимента 680

Гвоздяк П. И., Колесников Д. Г. Ферменты и их значение в фармации 686

Сало Д. П., Лехан А. С., Прокофьева Л. С., Круглицкий Н. Н. Влияние природы обменного катиона на гидрофильные свойства глинистых минералов и использование этого влияния для получения глин с заданными свойствами 692

Макаренко П. Н., Гончаренко Г. К., Щепилов И. С., Черняк А. С. Влияние длительности ультразвуковой обработки лекарственного растительного сырья на выход действующих веществ . 698

Раздел V. Совершенствование методов фармацевтического анализа

Сенов П. Л. Становление аналитического направления в фармацевтической химии 705

Позднякова В. Т. К использованию микрокристаллоскопических реакций, проводимых на основе кристаллооптики в анализе фармацевтических препаратов 712

Попков В. А. Микрокристаллоскопические реакции на некоторые производные гидразида изоникотиновой кислоты 719

Беликов В. Г., Куль И. Я. Определение некоторых спазмолитических средств методом непосредственной спектрофотометрии . 724

Коваленко Л. И. Спектрофотометрическое определение диэтилстильбэстрола 730

Писиченко Г. М., Крикова Н. И. Спектрофотометрическое изучение водных растворов и быстрый метод определения некоторых сульфаниламидов 734

Некрасов В. И. Спектрофотометрическое количественное определение амидопирина, кофеина и фенобарбитала в таблетках . . 740

Краснова М. А., Шемякин Ф. М. Количественное спектрофотометрическое определение в УФ-области спектра трийотраста и билигноста в ампулах 746

Писиченко Г. М., Крикова Н. И., Грошев В. И. Фотоколориметрическое и спектрофотометрическое определение билитраста и дийодтирозина 753

Кечатов Е. А. Спектрофотометрическое определение смолистых выделений конопли 756

Стр.

Годяцк В. Е., Сичко А. И. Фотометрическое изучение комплексов данида кобальта с димедролом и пахикарпином гидройдом 761

Сивицк О. К. Повторный контроль некоторых гликозидосодержак препаратов колориметрическим методом 766

Тукало А., Царик Г. Н. Качественный и количественный анализ иконов стероидных гликоалкалоидов 773

Вачнад В. Ю., Салдадзе К. М., Муджири К. С. О полифенольной роде примеси в водных растворах кофеина и ее сорбции имеризационными анионитами 778

Юровск Г. Идентификация рутина в таблетках методом хроматографии на бумаге 782

Савчен Я. С., Муравьева Д. А. Применение центробежной хроматографии на бумаге для разделения алколоидов из северокавказских видов живокости 786

Алиев М. Новый металл — индикатор для комплексонометрии — меркурион 789

Оганес Э. Т. Прямое комплексонометрическое определение фармацевтических препаратов ртути 795

Каратян М. Б., Алиев А. М. Количественное определение тиамина в лекарственных смесях 802

Штейнарт М. В., Осипова И. Д., Носовицкая С. А. Физико-химическое исследование системы амидопирин-анальгин . . . 809

Солойна А. Ф. Определение левомицетина стеарата гидроксиламиновым методом 815

Алихонов О. А., Икрамов Л. Т., Ташпулатов А. Ю., Кариева Х. Ю. Изучение некоторых фосфорорганических веществ при судебно-химических исследованиях 819

Чичиро В. Е., Костенникова З. П. Применение хроматографии в тонком слое сорбента для количественного определения алкалоидов в настойке и экстрактах красавки 826

Онов А. О. Изучение комплексообразующих свойств азопроизводных витаминов группы B_6 для анализа фармацевтических препаратов 832

Блажек И., Крачмар И. Спектрофотометрическое изучение лекарств из группы производных фенотиазина (в ультрафиолетовой области) 837

Фаркаш Шандор. Методы исследования алкалоидов в настойке опия 841

Чионга Э. Стандартизация контроля пирогенных примесей в инъекционных растворах 845

Чоголя Г. Новые комплексометрические методы в анализе медикаментов 847

Авторский указатель

ПРЕДИСЛОВИЕ

Большим событием в жизни фармацевтической общественности нашей страны явился Первый Всесоюзный съезд фармацевтов, который проводил свою работу с 14 по 19 сентября 1967 г. в г. Пятигорске, когда весь советский народ готовился к празднованию знаменательной юбилейной даты — пятидесятой годовщины Советской власти.

После победы Великой Октябрьской социалистической революции в основу аптечного дела, как части здравоохранения, был положен принцип — общедоступная, квалифицированная лекарственная помощь всем трудящимся.

За 50 лет аптечное дело в СССР достигло высшего уровня развития, оно выросло в большое и сложное хозяйство, которое успешно решает вопросы лекарственного обеспечения населения. Организована широкая сеть высших и средних фармацевтических учебных заведений, которые обеспечивают страну квалифицированными кадрами. Достигнуты большие успехи в научных исследованиях, которыми занято значительное число научно- исследовательских учреждений, фармацевтических вузов и факультетов медицинских институтов. В фармацевтических вузах работает 28 докторов и свыше 300 кандидатов фармацевтических наук.

В работе съезда приняли участие делегаты всех республиканских, краевых и областных научных обществ фармацевтов нашей страны. В составе делегатов — видные советские ученые, организаторы фармацевтического дела и здравоохранения, руководители аптечных управлений и предприятий химико-фармацевтической промышленности. Своих представителей на съезд прислали фармацевты братских социалистических стран: Болгарии, Венгрии, Германской Демократической Республики, Польши, Чехословакии и Югославии.

Министерство здравоохранения СССР представлял на съезде заместитель министра Герасимов П. И., который и открыл настоящий съезд.

Работа съезда проходила на 3 пленарных и пяти секционных заседаниях.

На пленарном заседании были заслушаны следующие доклады:

1. Развитие аптечного дела за годы Советской власти и задачи фармацевтической науки в новом пятилетии (1966—1970 гг.) — доцент А. И. Тенцова.

2. Перспективы развития аптечной сети и лекарственного обеспечения населения СССР в 1966—1970 гг. — начальник ГАПУ Минздрава СССР М. А. Клюев.

3. Развитие фармацевтической промышленности СССР в 1966—1970 гг. — член коллегии Министерства здравоохранения СССР А. Г. Натрадзе.

4. Перспективы развития фармацевтического образования в СССР в 1966—1970 гг. — профессор И. А. Муравьев.

5. Государственная фармакопея СССР и ее основные принципы — проф. М. Д. Машковский.

Учитывая, что эти доклады уже опубликованы, они не вошли в данное издание.

В данном сборнике помещены доклады, которые были заслушаны на секционных заседаниях Первого съезда фармацевтов, за исключением тех, которые были опубликованы до выхода настоящего сборника.

В первом разделе «Экономика и организация фармацевтического дела» печатаются доклады, которые освещают актуальные вопросы научной организации труда в аптечных учреждениях, совершенствование форм и методов лекарственного обеспечения, экономики аптечного дела, определения спроса потребности в медикаментах.

Второй раздел «Исследование лекарственных растительных ресурсов СССР» посвящен обширным поискам исследованиям по важнейшим группам фармакологически активных соединений: алкалоидам, сапонинам, терпеноидам, полифенолам, сердечным гликозидам, кумаринам и другим химическим соединениям. Составлены карты рамещения зарослей промышленного значения важнейших видов дикорастущих лекарственных растений.

В разделе «Изыскание новых лекарственных средств и методов их оценки» изложены доклады, посвященные проблемам в направлении изыскания синтетических оригинальных средств и новых лекарственных средств из растительного сырья, создания комбинированных препаратов, методов их фармакологической и биологической оценки, а также изучения фармакодинамики.

В четвертом разделе «Совершенствование способов производства лекарств и галеновых фармацевтических препаратов» помещаются доклады, которые констатируют, что исследования, проведенные за 50 лет в области технологии лекарств, дали возможность коренным образом изменить облик технологического сектора аптеки, а фармацевтические предприятия подняли до уровня крупных промышленных предприятий.

Пятый раздел «Совершенствование методов фармацевтического анализа» содержит доклады, в которых отмечается, что в последние годы усиленно развиваются и внедряются в практику контрольно-аналитических лабораторий аптечных учреждений все новые методы исследования лекарственных веществ. В практику фармацевтического анализа внедряются различные физико-химические методы исследования, в частности спектрофотометрия, фотоэлектроколориметрия, фотоэлектронефелометрия и др. Большое будущее принадлежит различным видам хроматографических методов анализа.

На Первом Всесоюзном съезде фармацевтов были подведены итоги развития фармации за истекшие полвека и обсуждены ее важнейшие проблемы. Обсуждение показало, что научные исследования в области фармации проводятся на современном научном уровне. Одновременно было указано на пути дальнейшего улучшения проведения научных исследований, еще теснее сплотить научных и практических работников и совместными усилиями совершенствовать обеспечение населения высококачественной лекарственной помощью.

Для этого Коллегия Министерства здравоохранения СССР 26. X. 1967 г. на своем заседании (протокол № 40) обсудила итоги работы Первого Всесоюзного съезда фармацевтов и решила, что важнейшими задачами в области теории и практики фармации в настоящее время являются:

По организации и экономике фармации — совершенствование организационных форм лекарственного обеспечения населения и руководства аптечной сетью; проведение исследований по научной организации труда аптечных работников; создание типового оборудования, средств механизации; проектирование аптек и других аптечных предприятий; определение потребности в медикаментах; улучшение методов планирования и учета; разработка экономических показателей, характеризующих повышение качества деятельности аптечных учреждений, а также изучение и внедрение передового опыта работы аптечных учреждений и предприятий.

По лекарственно-растительному сырью — продолжение исследований по изучению ресурсов дикорастущих лекарственных растений и их географического распро-

странения с целью создания сырьевой базы в отдельных зонах страны, по изысканию и получению лекарственных препаратов из растительного сырья на основе фитохимического анализа и использования опыта народной медицины, по изучению биологических и биохимических особенностей лекарственных растений.

По изысканию лекарственных средств и методов их биологической оценки — совершенствование и всемерное расширение комплексных научных исследований по изысканию новых лекарственных средств на базе синтеза и использования природных соединений и методов их биологической оценки.

По технологии лекарств — совершенствование существующих и разработка новых методов приготовления лекарств в аптеках и на фармацевтических производственных предприятиях; разработка более совершенного аптечного оборудования; расширение исследований по изучению стабильности лекарств, подбору консервантов, корригирующих веществ, изысканию новых видов лекарственных форм, использованию высокомолекулярных соединений; углубление исследований по изучению кинетики экстрагирования растительного сырья и других технологических процессов с использованием математических методов планирования эксперимента.

По анализу лекарств — углубление исследований по разработке новых и унификации существующих методик анализа лекарств с использованием современных химических и физико-химических методов; внедрение в практику контрольно-аналитической службы аптечной сети объективных методов оценки качества лекарств, постоянное совершенствование методов и форм внутриаптечного контроля. Обратить особое внимание на исследования по стандартизации лекарств.

Ответственный редактор проф. Р. М. ПИНЯЖКО.

Раздел I.

ЭКОНОМИКА И ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ОРГАНИЗАЦИИ И ЭКОНОМИКИ АПТЕЧНОГО ДЕЛА

Т. И. ТОЛЬЦМАН

Кафедра экономики и организации фармацевтического дела; зав. кафедрой — доц. Т. И. Тольцман (1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова)

Коммунистическая партия, Советское правительство проявляют повседневную заботу о развитии науки. Яркой иллюстрацией этого являются решения партии и правительства.

Направление и тематика научных исследований в области фармации определяются запросами практики, повседневными нуждами здравоохранения и его неотъемлемой части — аптечного дела.

Государственный характер и плановость советского здравоохранения, в том числе и аптечного дела (фармации), позволяют ставить достижения ученых на службу практике, внедрять новое в повседневную деятельность аптек, аптечных складов, контрольно-аналитических лабораторий, галеновых предприятий и других аптечных учреждений.

Научные исследования по фармации проводятся под руководством Всесоюзной проблемной комиссии МЗ СССР. Головным институтом по преблеме «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарств и методов их исследования» утвержден Центральный Аптечный Научно-исследовательский институт.

Научными исследованиями в области фармации занимается 25 учреждений и организаций, среди них: ЦАНИИ, фармацевтические институты, фармацевтические факультеты медицинских институтов и другие организации.

Исследования проводятся по пяти темам-заданиям:

1. Изучение лекарственной флоры СССР;
2. Разработка и усовершенствование методов изготовления лекарственных форм и галеновых препаратов;
3. Разработка новых, совершенствование и унификация существующих методов исследования лекарственных веществ;
4. Организационно-экономические исследования;
5. Биологическая стандартизация сердечных средств;

Сводный тематический план на текущую пятилетку включает около 400 тем.

Научные исследования по организации и экономике проводились по трем направлениям:

1) организация фармацевтического дела;
2) экономика и планирование аптечного хозяйства;
3) определение спроса и потребности в медикаментах.

Научные исследования по организации и экономике позволили выявить закономерности развития и совершенствования аптечного дела в период перехода от социализма к коммунизму. Определены принципы организации лекарственного обслуживания населения и основные направления развития аптечного дела в СССР в период развернутого строительства коммунизма. Разработаны материалы по дальнейшему развитию аптечного дела в СССР.

Изменен порядок руководства сельской аптечной сетью. Разработаны положения о центральной районной аптеке и управляющем аптеки.

Внесены изменения в лекарственное обеспечение стационарных больных в крупных городах. Созданы межбольничные аптеки на основании разработанного положения.

Приближена лекарственная помощь населению путем создания филиалов аптек при поликлиниках, а также аптечных пунктов I и II групп при больницах, врачебных участках и фельдшерских пунктах.

Изучена организация лекарственного обеспечения детей и выявлены факторы, повышающие качество лекарственной помощи детям. Разработаны и переданы Министерству здравоохранения РСФСР и горздравотделу Москвы предложения по бесплатному и платному обеспечению детей медикаментами, которые внедряются в практику работы отделов здравоохранения и аптечных управлений.

Изучен и обобщен опыт работы центральных аптек городов и промышленных районов, позволивший придти к выводу о необходимости создания центральных аптек в городах и районах страны. Разработаны научно-обоснованные предложения по организации центральных аптек, которые могут осуществлять руководство городскими аптеками, аптеками рабочих поселков и близлежащих сел.

Проводятся исследования по регламентации отпуска лекарств населению из аптек. Выявление и изучение факторов, влияющих на рациональное использование лекарственных средств, определят правильное развитие медицинской промышленности и экономику расходования средств, отпускаемых для обеспечения населения.

В области организации фармацевтического дела проводятся научные исследования о научной организации труда в аптечных учреждениях и предприятиях. В настоящее время внедрены в практику ассистентские столы, изготовленные из металла и пластики конструкции ЦАНИИ и Московского аптечного управления. Разработана конструкция аналитического стола и внедрена в практику работы аптек г. Москвы и некоторых других городов.

Аптечным управлением и научно-фармацевтическим обществом Волгоградской области совместно с архитекторами института «Волгоградгражданпроект» разработано из металла и пластики современное оборудование рабочих мест залов для обслуживания населения.

Имеются предложения по рациональному устройству рабочих мест и эскизно-технические проекты на оборудование аптечного отделения ручной продажи, отделения рецептурно-производственного и отдельных рабочих мест фармацевтов в зависимости от объема работы аптек.

Заслуживают внимания предложенные типовые проекты зданий сельских хозрасчетных аптек II—V категорий, в том числе и для районов с сейсмическими условиями, и аптечных складов на 4 и 6 млн. рублей годового товарооборота.

Разработано плановое задание на проектирование аптек при лечебных учреждениях на 400, 600 и 1000 коек. Даны рекомендации по составу и взаимосвязи помещений в соответствии с научной организацией труда.

Для отделений запасов разработано техническое задание на конструирование нового типового оборудования, а также предложены регламенты рационального хранения товаро-материальных ценностей в материальных комнатах первого и подвального этажей аптеки. Представляют интерес результаты исследований по конструированию нового типового оборудования контрольно-аналитических кабинетов и столов аптек.

Разработаны параметры асептических блоков и их оснащенность, обеспечивающие изготовление лекарств, свободных от загрязнения микроорганизмами и вирусами из воздуха.

Члены научного общества фармацевтов проводят большую работу по анализу рецептуры аптек, с целью выявления наиболее часто встречающихся прописей. Такие лекарственные формы подвергаются экспериментальной проверке на стойкость, после чего передаются для изготовления либо на галеновое предприятие, либо внедряются в производство аптек, как внутриаптечные заготовки. Изучение данной проблемы позволило повысить уровень лекарственного обеспечения на-

селения, поднять процент готовых лекарств в общей рецептуре до 70—80%, а по г. Москве, Ленинграду и многим другим городам — до 85—90%.

С целью повышения качества лекарственного обеспечения населения СССР, в аптечные предприятия и учреждения внедряются новые аппараты и механизмы. За последние годы внедряются в работу аптек фильтровальные установки, приборы для фасовки сухих и жидких лекарственных форм, а также драже, установки для отмеривания марли и др.

Интересные результаты получены по изучению экономических обоснований создания межбольничных аптек, что послужило улучшению лекарственного обслуживания больных.

По экономике и планированию аптечного хозяйства разработаны обоснованные нормативы товарных запасов для аптечного хозяйства; проект новых штатных нормативов производственного персонала хозрасчетных аптек;

рекомендации о путях улучшения финансово-хозяйственной деятельности аптечных управлений союзных республик и их контрольно-аналитических лабораторий.

Изучены основные экономические показатели работы производственных предприятий 7 областей РСФСР за 5 лет и на основании этого разработаны предложения, направленные на повышение экономической эффективности производств.

Также проведен анализ основных экономических показателей 8 областных складов за пять лет.

Разработана структура складов в зависимости от объема работы, внесены соответствующие предложения, направленные на улучшение работы аптечных складов. Показана экономическая целесообразность централизованной доставки товаров в аптеки (на примере складов Пензенской области и Ставропольского края).

Произведен анализ производительности труда ассистентов аптек Ленинграда и выявлены резервы, способствующие повышению производительности труда ассистентов. Для этого рекомендуется внедрение механизации, рациональная расстановка кадров, шире использовать подсобных работников в процессе изготовления лекарств, оборудование и оснащение всем необходимым рабочих мест, проведение технического нормирования, повышение квалификации, укрепление трудовой дисциплины.

Разработаны временные коэффициенты трудоемкости работ на галеново-фармацевтических производственных предприятиях аптечных управлений и санитарно-технические условия при их строительстве, реконструкции и эксплуатации.

Установлены нормы естественной убыли более чем на 150 медикаментов, хранящихся на складах. Составлены таблицы норм убыли медикаментов при хранении и расфасовке на складах.

Много внимания уделяется в научных исследованиях определению спроса и потребности в медикаментах.

В настоящее время внедряется в практику метод механизированного учета движения медикаментов (в аптечной сети Латвийской ССР), что позволяет систематически накапливать материалы о фактическом расходе медикаментов по номенклатуре и выявлять сверхнормативные остатки.

Для стационарных и профилактических лечебных учреждений (амбулаторий, поликлиник, лабораторий и др.) предложен проект нормативов потребления этилового спирта. Разработан норматив потребления лекарственных препаратов для ряда областей Украины и Казахстана.

Для определения спроса на медикаменты показана возможность применения методик определения спроса населения на товары широкого потребления (метод опроса) и необходимость создания службы изучения спроса в аптечной системе.

Организационно-экономические исследования проводятся в настоящее время в 10 организациях. Наибольший удельный вес приходится на работы ЦАНИИ, где имеются 3 отдела, занимающиеся организацией и экономикой фармации: отдел организации и истории фармацевтического дела, отдел экономики и планирования аптечных учреждений, отдел определения потребности.

Принято решение о создании в ЦАНИИ специальной лаборатории по НОТ в аптечных учреждениях и предприятиях. Планом на будущий период (1967—70 г.г.) предусматриваются к исполнению 43 темы, из них: 29 тем по изысканию новых форм работы аптечных учреждений по лекарственному обеспечению населения; 6 тем по разработке методов определения потребности населения в медикаментах; 8 тем по разработке вопросов экономики и планирования аптечных учреждений. В этом плане предусмотрено выполнение 4 докторских и 12 кандидатских диссертаций и подготовить к печати 4 монографии.

Составляется также ряд учебников и учебных пособий для фармацевтических вузов и библиография советской фармации. Научные исследования в области фармации проводятся также практическими аптечными работниками, главным образом по истории фармации, организации работы отдельных аптечных учреждений и контролю за качеством лекарств.

Некоторые контрольно-аналитические лаборатории являются опорными пунктами проведения научных исследований ЦАНИИ. Однако для выполнения задач, поставленных перед фармацевтической наукой, необходимо:

1. Усилить разработку научных исследований по научной организации труда и методам применения в фармации электронно-вычислительной техники.

2. Уделить больше внимания разработке фундаментальных исследований по теории и истории фармации.

3. Увеличить количество коллективных работ (комплексных), позволяющих более полно и всесторонне исследовать определенную научную проблему.

4. Шире использовать в фармацевтической науке и практике достижения экономики, техники, торговли, организации здравоохранения химии и других наук.

5. Шире развернуть научные исследования в научных фармацевтических обществах, привлекая к проведению работ практических аптечных работников.

6. Улучшить планирование исследований, изжить дублирование работ, добиться профилизации тем в соответствии с профилем кафедры или отдела, где работает исполнитель; строго соблюдать сроки выполнения намеченных работ, добиться быстрого освоения результатов научных исследований в практике работы аптечных учреждений и организаций.

Каждый, кто стремится быть передовиком в какой-то отрасли деятельности или даже просто полезным работником, должен овладевать научными знаниями, более широко применять их в своей специальности.

«XX век — век грандиозной научно-технической революции, — говорится в Тезисах ЦК КПСС «50 лет Великой Октябрьской социалистической революции». — Идет все ускоряющий процесс превращения науки в непосредственную производительную силу. Но только социалистическое общество открывает возможности широкого и планомерного развертывания научных исследований, использования их достижений в интересах человека труда, для успешного решения выдвигаемых научно-технической революцией социальных проблем».

Направление и характер всей деятельности интеллигенции на современном этапе развития страны определены в решениях XXIII съезда КПСС.

Наши ученые горды и счастливы тем, что в условиях социализма наука стала важным общегосударственным делом.

Ученые должны активнее идти вперед дорогой научного поиска, добиваться внедрения законченных работ в практику.

Однако правильное решение проблем, выдвигаемых жизнью, возможно лишь при творчестве миллионов советских людей.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТРУДА И РАБОЧИХ МЕСТ В АПТЕКАХ

Е. И. ПАНЧЕНКО, Л.-Н. САБИНА, М. В. ЛЕОНОВИЧ

(Отдел организации фармацевтического дела и истории фармации; руководитель — канд. фарм. наук Е. И. Панченко; Центральный аптечный научно-исследовательский институт)

Одним из серьезных вопросов, стоящих сейчас перед организаторами аптечного дела, является научная организация труда (НОТ) в аптечных учреждениях. Еще в первые годы Советской власти В. И. Ленин придавал этому вопросу серьезное значение. «Для Советской власти, — писал он, — именно организация труда является самым главным, коренным и злободневным вопросом всей общественной жизни». Сентябрьский (1965 г.) Пленум ЦК КПСС вновь подчеркнул необходимость совершенствования организации труда как одного из главных средств интенсификации производства.

Понятие НОТ в нашей стране было сформулировано еще в 1924 г. на 2-ой Всесоюзной конференции по научной организации труда, как процесс внесения в существующую организацию труда, добытых наукой и практикой усовершенствований, повышающих общую продуктивность труда (1). В настоящее время это понятие получило дальнейшее развитие и НОТ представляется как совокупность условий, методов, способов и приемов труда, которые позволяют достичь наилучшего результата в кратчайший срок с затратой минимального количества материальных средств и человеческих усилий. Научной она называется потому, что опирается на достижения ряда наук: физиологии, психологии, теории познания и мышления, экономики, кроме того, на профессиональные знания специалистов по отраслям.

Проблемы НОТ входят также в соприкосновение с вопросами эстетики труда. Эстетика в организации любого предприятия прежде всего ставит своей целью выработать рекомендации для создания наилучших условий, спокойной, творческой обстановки в процессе труда, способствующей сниже-

нию напряженности и утомления. НОТ обосновывает оптимальные условия в устройстве зданий, в оборудовании интерьеров и рабочих мест, в установлении рационального освещения, цвета, а также ритма работы, заботы о быте, словом, обо всем том, что помогает делать труд творческим и радостным.

Научная организация труда, призванная избавить людей от утомительных и однообразных процессов, использовать их энергию с большей эффективностью, открывает неограниченные возможности для дальнейшего совершенствования трудовых процессов, повышения работоспособности и сохранения здоровья человека.

НОТ включает разнообразные проблемы, связанные с достижениями современной науки и техники: формы разделения и кооперации труда, внедрение передового опыта и рациональных приемов, улучшение технического нормирования, повышение квалификации специалистов, рациональное использование рабочей силы, рабочего времени, устройства рабочих мест, разработку типового оборудования и т. д.

Разработкой и внедрением научной организации труда в аптеках стали заниматься с первых лет Советской власти. Одним из основных вопросов переустройства аптечного дела в соответствии с задачами Советского здравоохранения был вопрос о реконструкции самой аптеки. Для усовершенствования и разработки новых видов аптечного оборудования изучалась организация производственного процесса в аптеках.

Как известно, в дореволюционной аптеке не уделялось внимания оснащению производственных помещений аптек. Сотрудники работали на всех участках стоя. До 25% рабочего времени ассистент тратил на хождение за штанглазами, что вызывало сильную утомляемость работников.

В первые годы Советской власти проводились работы по определению степени использования рабочего времени фармацевтическим персоналом. Разрабатывались нормы штатов и типов аптек. Значительные работы проводились по приспособлению аптечного оборудования к работе сидя. В 1926 г. опытной станцией Московского аптечного управления на базе стола ПЕБЕКА был разработан и сконструирован ассистентский стол для работы сидя на 2 рабочих места с двумя вертушками для медикаментов и полками для ступок, воронок и цилиндров. Чтобы сделать трудовой процесс наиболее эффективным при минимальной затрате энергии, были также разработаны конструкции легко переносимых вращающихся шкафчиков (вертушек).

Одним из рационализаторских мероприятий по улучшению

трудового процесса изготовления лекарств и повышения их качества явилось изолирование ассистентской от других помещений аптеки. Проводились работы по совершенствованию конструкций ассистентских столов. Для механизации трудоемких процессов при изготовлении жидких лекарств в 1927 г. разработана бюреточная система, которая позднее совершенствовалась. Было проведено разделение труда между ассистентами при изготовлении лекарств; разделение труда между квалифицированными и неквалифицированными работниками и т. д. (2).

Проводимая рационализация аптечной работы по сути была разработкой научной организации труда, которая способствовала улучшению условий труда фармацевтов, повышению качества аптечной продукции и увеличению производительности труда аптечных работников.

Во 2-ой половине 30-х годов работа по НОТ как специальной проблеме в аптечном деле была ослаблена, а термин «Научная организация труда» стал постепенно забываться. Но с забвением понятия НОТ не прекратились работы, направленные на улучшение организации аптечного дела в стране. Механизация трудоемких процессов, унификация рецептуры, изменения, внесенные в организационную структуру аптек, введение раздельной материальной ответственности, изменение в организационной структуре управления аптечным делом и др. — все это говорит о том, что аптечные работники непрерывно искали пути и методы улучшения труда в аптеках, аптечных учреждениях и всей аптечной системе в целом. Однако отсутствие конкретных исследований в области НОТ аптечных работников нанесло определенный урон, так как при разработке тех или иных вопросов слабо учитывались психофизиологические обоснования в нормировании труда, не применялись методы психотехнического анализа, профессиональной пригодности работников и ряд других моментов, специфичных для НОТ.

В настоящее время, так же как и в других отраслях народного хозяйства, необходимо перейти к более высокой организации труда и возродить НОТ во всех подразделениях аптечных учреждений.

Одним из важных вопросов НОТ является рациональная организация рабочих мест и разработка нового типового оборудования, отвечающего современным требованиям. Исследования, проведенные за последние годы как в нашей стране, так и за рубежом, показали, что производительность труда почти всех без исключения категорий работников во многом зависит от правильной организации рабочего места. Резуль-

таты исследований некоторых авторов показывают, что только правильно подобранное соотношение высоты стула и рабочей плоскости стола могут повысить производительность труда работника, сидящего за столом, на 8—10%, а правильно подобранная мебель и оборудование всего служебного помещения в 2 раза снижает утомляемость сотрудников в течение рабочего дня.

Центральным аптечным научно-исследовательским институтом (ЦАНИИ) на основе научной организации труда разработано типовое оборудование для ассистентских комнат аптек, которое выпускается серийно. Типового оборудования для зала обслуживания, материальных комнат, административно-бытовых, подвальных и других помещений аптек пока нет. Аптечные работники модернизируют имеющееся оборудование, улучшают его внешний вид. В этом отношении представляет интерес оборудование аптек в г. г. Волгограде, Вильнюсе, Киеве, Минске и др. Однако ввиду того, что это оборудование разрабатывалось на основе эмпирических данных, оно отвечает, в основном, одному требованию — внешнему оформлению. Организацию труда на рабочем месте в значительной мере оно не улучшило. При существующем устройстве рабочих мест зала обслуживания населения, например, ручнисту, работающему стоя, приходится в течение дня совершать путь в несколько километров вдоль прилавка. Он непроизводительно передвигает сотни кг груза, так как выдвижные ящики, расположенные по длинному фронту прилавка, предназначены для хранения нескольких наименований товаров и, отпуская одно из них, необходимо выдвигать ящик со всеми лекарствами, что сильно повышает утомляемость.

Особенно плохо обстоит дело с оборудованием рабочих мест в аптеках VI категории и аптечных пунктах I группы, так как специальная мебель (конструкции 1939 года) устарела. Между тем, эти учреждения имеют свою специфику. В них все функции по приему рецептов, изготовлению лекарств по рецептам врачей, по контролю за их качеством, а также по отпуску готовых лекарственных средств и других аптечных товаров выполняется в основном одним лицом. В этих условиях выполнение разнообразных обязанностей при отсутствии специального рационального оборудования вызывает непроизводительные потери рабочего времени на переход с одного рабочего места на другое, утомляет работников, снижает их производительность труда, уровень и культуру лекарственного обслуживания населения.

Нет единого решения в организации хранения лекарственных средств и аптечных товаров, размещаемых в материальных комнатах и подвальных помещениях аптек. Знакомство с существующим оборудованием материальных комнат и подвальных помещений показало, что они также оснащены, в основном, старой, не отвечающей современным требованиям, мебелью. Большей частью это громоздкие, однотипные шкафы, разделенные на полки без достаточного учета особенностей размеров упаковок и условий хранения различных лекарственных средств и аптечных товаров. В таких шкафах штанглазы устанавливаются в несколько рядов. На поиски нужного медикамента непроизводительно тратится много времени и усилий сотрудников. Размеры этих шкафов, как правило, определяются не габаритами размещаемых в них товаров, а размерами стен. Очень часто из-за недостатка помещения шкафы встраиваются вдоль стены материальных комнат от пола до потолка. При наличии высоких помещений такими шкафами можно пользоваться только с помощью лестницы, что небезопасно.

Для большей части товаров (перевязочные материалы, минеральные воды, предметы санитарии и гигиены, лекарственные травы и др.) в аптеках не создано специальных условий хранения. Из-за недостатка надлежащего оборудования иногда аптечные товары размещаются на полу материальных комнат или подвальных помещений. Такие условия хранения аптечных товаров не только не обеспечивают сохранности этих товаров, но и затрудняют работу. В 1963—64 гг. экспериментально-конструкторским бюро (ЭКБ) Министерства целлюлозно-бумажной и деревообрабатывающей промышленности Литовской ССР по заданию ЦАНИИ и ГАПУ Литовской ССР впервые сконструирован комплекс нового сборно-секционного оборудования для материальных комнат и подвальных помещений аптек, предназначенного для хранения различных групп товаров. Отдельные секции шкафов сконструированы таким образом, что наращивать их можно по бокам и вверх. При стыковании секций одна из стенок становится общей. Такая конструкция материальных шкафов, по нашему мнению, целесообразна. Она позволяет, исходя из размеров помещений и ассортимента товаров, комбинировать любое число секций и шкафов, удобна при транспортировке, так как секции шкафов могут разбираться и экономична в смысле расходования материала за счет устройства общих стенок между секциями. Секционные шкафы для материальных комнат, разработанные ЭКБ в г. Вильнюсе, обеспечивают рациональное хранение основных групп лекарственных средств и аптечных товаров, что способствует

35021

БИБЛИОТЕКА
ПЯТИГОРСКОГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА

улучшению организации труда аптечных работников. Однако, по нашему мнению, ЭКБ еще не исчерпаны все возможности. Не решен вопрос о хранении лекарственных трав; недостаточно рационально организовано хранение перевязочного материала в больших выдвижных ящиках, что требует затраты больших усилий. С точки зрения рациональной организации труда, неоправдана также высота материальных шкафов и т. д.

Имеющееся оборудование административно-бытовых помещений аптек также не обеспечивает рациональной организации труда сотрудников аптек, их производственного быта и отдыха.

В настоящее время наиболее рационально сконструировано оборудование экспериментальной аптеки ЦАНИИ, но оно является индивидуальным и спроектировано специально для данной аптеки, которая как экспериментальная база института, имеет свои особенности.

В связи с этим ЦАНИИ приступил к разработке нового типового оборудования зала обслуживания, материальных комнат, административно-бытовых, подвальных помещений аптек на научной основе. Рациональное размещение и правильное хранение товаров позволит улучшить организацию труда и устройство рабочих мест. Для этого впервые при разработке оборудования был определен ассортимент и количество лекарственных средств и аптечных товаров, которые должны быть размещены на рабочих местах зала обслуживания населения, а также в материальных комнатах и подвальных помещениях аптек всех категорий.

Товары классифицированы по основным группам в соответствии с условиями хранения и даны рекомендации об их размещении.

Исходя из физиологических особенностей организма человека, наиболее рациональной организацией рабочего места, способствующей при минимальной затрате сил сделать труд наиболее эффективным, является такая, при которой сотрудник большую часть рабочего времени может работать сидя. Для этого товары должны быть расположены в пределах действия руки работника (2,7—3,4 м³).

Для того, чтобы выяснить такую возможность, определены объемы как по отдельным группам товаров, так и в целом по отделениям.

Полученные расчеты позволили установить, что рабочие места персонала аптеки в зале обслуживания населения могут быть оборудованы таким образом, чтобы основную часть операций можно было выполнять сидя. При этом групп

па частоповторяющихся лекарств должна быть размещена непосредственно на рабочем месте (3).

По данным В. Смечка (Чехословакия), исходя из антропометрических данных, выработанных на практике на основании теории Нойферта, высота сидящего человека равна в среднем 138 см. Следовательно, высота уложения товара не должна превышать 140—145 см с учетом предела досягаемости руки сидящего человека. Минимальная высота уложения от пола лекарственных средств — 45—50 см. Товар, уложенный выше или ниже этой границы (45—145 см), можно считать неудобно уложенным, так как, чтобы его достать, работающий должен затратить определенную энергию, которая в течение рабочего дня влечет за собой физическую усталость. Оптимальную высоту имеет то рабочее место, на котором руки в течение трудового процесса находятся на 60—70% высоты плеча, которая равна 110 см. Следовательно, оптимальная высота стола — 77—78 см. Рабочая поверхность стола не должна превышать предела досягаемости руки. Исходя из этого, длина рабочих столов не должна превышать 150 см, ширина — 60 см (4).

В отличие от зала обслуживания населения в комнатах запасов, где товары в основном находятся на хранении, не выделена группа лекарственных средств и аптечных товаров, пользующихся частым спросом. В целях обеспечения рациональной организации труда наиболее целесообразно в комнатах запасов размещать лекарственные средства и аптечные товары по видам упаковок внутри каждой группы товаров с учетом соответствующих условий хранения и соблюдения правил фармацевтического порядка. Это будет способствовать лучшей ориентации при работе. При этом важно обеспечить такое их размещение, чтобы все товары были свободно доступны для обозрения.

Как показало изучение, в аптеках различных категорий отклонения в ассортименте товаров намного меньше занимаемых ими объемов. Поэтому оборудование отделений аптек должно быть секционным и в аптеках различных категорий отличаться в основном числом шкафов. Все оборудование должно быть объединено единым архитектурно-художественным решением и иметь строгие современные формы. На основании научно обоснованных предложений по организации труда и рациональному устройству рабочих мест, а также организации хранения лекарственных средств и аптечных товаров разработаны медико-технические требования на проектирование нового типового оборудования зала обслуживания населения, материальных комнат и подвальных поме-

щений аптек всех категорий. В соответствии с этими требованиями разработаны эскизные проекты типового оборудования зала обслуживания населения аптек I—V категорий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Слепов И. А. Научная организация труда и ее значение в создании материально-технической базы коммунизма. Сборник «Научная организация труда и управления» под редакцией А. Н. Щербаня, издательство «Экономика», М., 1966 г., стр. 12—29.

2. Панченко Е. И. Вопросы организации фармацевтического дела. Ж. «Фармация» № 5, 1967 г., стр. 12—18.

3. Панченко Е. И., Сабина Л. Н., Леонович М. В., Ананьева А. В.. Об организации труда и рабочих мест в аптеках. Ж. «Аптечное дело» № 1, 1966 г., стр. 11—18.

4. Smečka Vladimir, Výstavba a vnitini zařizeni lékáren, Praha, 1961 г.

ОБ УЛУЧШЕНИИ РУКОВОДСТВА АПТЕКАМИ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЦЕНТРОВ

Р. С. СКУЛКОВА

(Отдел организации фармацевтического дела и истории фармации; руководитель — канд. фарм. наук Е. И. Панченко; Центральный аптечный научно-исследовательский институт)

Наряду с другими вопросами по улучшению лекарственного обеспечения населения, аптечные работники уделяли и уделяют много внимания улучшению форм и методов руководства аптечными учреждениями.

До Великой Отечественной войны аптечными учреждениями руководили краевые, областные и городские аптечные управления. В дальнейшем для более оперативного руководства была создана система межрайонных контор (МРК), в ведении которых находилось по 10—12 аптечных учреждений. Эти конторы вели инструкторско-инспекционную работу. Некоторые из них занимались снабжением прикрепленных аптечных учреждений (1). Однако многие межрайонные конторы имели слабую материальную базу. Зачастую МРК из органов оперативного управления превращались в счетные конторы по суммированию отчетности подведомственных аптечных учреждений. Не оправдывало себя существование МРК без наличия при них баз снабжения (2). Уже к 1945 г. возникла необходимость в максимальном сокращении числа межрайонных контор (3).

Во время Великой Отечественной войны в ряде крупных

промышленных центров для улучшения руководства аптечными учреждениями были созданы городские отделения областных аптечных управлений. Большинство из них, такие как Горьковское, Новосибирское, Челябинское организовали хорошие самостоятельные хозяйства, что способствовало улучшению лекарственного обеспечения населения этих городов и промышленных центров (4).

В целях улучшения руководства отдаленными аптечными учреждениями в сельской местности Центральным аптечным научно-исследовательским институтом были разработаны предложения о создании центральных районных аптек (ЦРА), которые в 1957 г. были утверждены приказом по Министерству здравоохранения СССР № 297, а в 1964 г. в связи с некоторыми изменениями — приказом по Министерству здравоохранения № 287. Опыт работы созданных ЦРА и прикрепленных к ним сельских аптечных учреждений подтвердил целесообразность и жизненность проведенной реорганизации. В результате значительно повысилось качество лекарственного обеспечения сельского населения, был установлен более тесный контакт в работе с местными партийными и государственными органами, а также органами здравоохранения. Руководство сельскими аптечными учреждениями стало более оперативным. Наиболее ощутимо это сказалось в тех областях, где преобладают сельские районы. В областях же с промышленным уклоном руководство большинством аптечных учреждений, находящихся в городах и промышленных центрах, не удалось улучшить.

Как показала практика, контроль со стороны работников аппарата областных (краевых) аптечных управлений за деятельностью аптек в отдаленных городах и промышленных центрах не всегда эффективен, за короткое время посещения аптеки невозможно детально ознакомиться с работой аптеки и оказать существенную помощь в устранении выявленных недостатков.

Частые и длительные посещения отдаленных городских аптек работниками аппарата аптечных управлений, а также выезды работников аптеки в аптечные управления для разрешения всевозможных вопросов требуют больших затрат на командировочные и другие расходы.

В настоящее время областные (краевые, городские) аптечные управления РСФСР переданы в подчинение областных (краевых, городских) исполнительных комитетов Советов депутатов трудящихся, других республик (БССР, УССР) — в подчинение областных (краевых) отделов здравоохранения.

Известно, что контроль за деятельностью лечебно-профи-

лактических учреждений в городах и промышленных центрах осуществляют городские и районные отделы здравоохранения или районные больницы.

Однако, в городах и промышленных центрах узаконенного аптечного учреждения, которое бы руководило деятельностью аптек и отвечало за лекарственное обеспечение населения в рамках города (района), за исключением Москвы, в настоящее время нет.

Отсутствие единого учреждения по руководству аптеками города (района) затрудняет осуществление работы в контакте с городскими (районными) партийными и государственными органами, а также с органами здравоохранения.

В поисках путей повышения уровня руководства аптеками в городах и промышленных центрах по инициативе аптечных управлений некоторых областей ГАПУ союзных республик созданы центральные аптеки (ЦГА).

В настоящее время ЦГА функционируют во многих городах и промышленных центрах РСФСР, УССР, Молдавской, Литовской и Латвийской ССР.

В соответствии с решениями, принятыми Всесоюзным совещанием аптечных работников в 1964 г., и указаниями Министерства здравоохранения СССР об изучении вопроса целесообразности создания центральных аптек в городах и промышленных центрах нами изучен опыт работы действующих центральных городских аптек Кемеровской, Свердловской, Челябинской, Новосибирской областей РСФСР.

Изучение опыта работы ЦГА и прикрепленных аптек показали, что центральные городские аптеки являются важным звеном в улучшении руководства аптеками в городах и промышленных центрах. Однако в связи с тем, что условия работы центральных городских аптек в отличие от центральных районных аптек в сельской местности имеют целый ряд особенностей, при создании ЦГА нельзя пользоваться приказом по Министерству здравоохранения СССР № 287 от 23 мая 1964 г. «О центральных районных аптеках сельских районов». На основании проведенных исследований нами установлены следующие основные принципы создания ЦГА:

1. ЦГА следует создавать в городах и промышленных центрах, имеющих не менее 2-х аптек (исключая города и промышленные центры, на территории которых находятся областные аптечные управления).

2. Категория ЦГА не должна быть ниже III и не ниже категории прикрепленных аптек.

3. Число прикрепленных аптек может быть от 2-х до 10.

4. Расстояние от ЦГА до прикрепленных аптек не должны превышать 10 км.

Нами определены также основные функции ЦГА, которые должны:

— осуществлять организационно-методическое руководство и контроль за фармацевтической деятельностью прикрепленных аптек;

— изучать и распространять передовой опыт работы аптек;

— осуществлять методическое руководство по котролю за качеством лекарств, изготовляемых прикрепленными аптеками, консультировать по вопросам технологии и хранению лекарств, совместимости ингредиентов в сложных прописях;

— участвовать в проведении инвентаризаций товаро-материальных ценностей в прикрепленных аптеках;

— осуществлять контроль за порядком снабжения прикрепленных аптек, участвовать в составлении заявок, следить за состоянием товарных запасов и в случае необходимости перераспределять отдельные медикаменты между аптеками;

— составлять сводные бухгалтерские отчеты по всем аптекам города (района) и представлять их на утверждение аптечным управлениям;

— составлять проекты планов развития аптечной сети и показателей торгово-финансовой деятельности прикрепленных аптек и представлять их на утверждение аптечным управлениям.

Выполнение вышеизложенных основных функций центральными городскими аптеками по руководству прикрепленной сетью требует дополнительной штатной численности фармацевтического персонала.

Нами изучены затраты рабочего времени, необходимые для выполнения основных дополнительных функций по руководству прикрепленными аптеками, определены коэффициенты для расчета дополнительной штатной численности фармацевтического персонала ЦГА, в зависимости от мощности прикрепленных аптек.

Исходя из этого, для расчета дополнительной штатной численности фармацевтического персонала нами предложена следующая формула:

$$K = 0{,}125n_1 + 0{,}095n_2 + 0{,}06n_3,$$

где: K — дополнительная численность фармацевтического персонала ЦГА,

n_1 — количество аптек I и II категорий, прикрепленных к ЦГА.

n_2 — количество аптек III и IV категорий, прикрепленных к ЦГА;

n_3 — количество аптек V и VI категорий, прикрепленных к ЦГА.

Рекомендуемая нами методика исчисления позволяет определить дополнительную штатную численность фармацевтического персонала для ЦГА с учетом не только числа прикрепленных аптек, но и объема их работы.

Проведенные исследования использованы нами при разработке проекта приказа о создании центральных городских аптек в городах и промышленных центрах.

Изучение данных литературы по доступным зарубежным источникам показало, что в ряде социалистических стран также имеются в районном масштабе органы по руководству аптечными учреждениями. Так, во главе аптечных учреждений районов в Чехословацкой Социалистической Республике стоит главный фармацевт района, в обязанности которого входит руководство, контроль и развитие аптечной службы в соответствии с требованиями районных органов здравоохранения. В этом ему помогает районная аптека, которая, как правило, является лучшей в районе (6).

В Германской Демократической Республике аптечное дело в районах возглавляет фармацевтический центр, где имеется директор по вопросам фармации и медицинской техники, он же является заместителем директора по вопросам здравоохранения в районе (8, 9).

В Социалистической Республике Румынии имеются районные аптеки, руководители которых оказывают консультативную помощь отдаленным от областных аптечных управлений аптекам (9).

В Социалистической Федеративной Республике Югославии несколько аптек имеют одного управляющего и одного бухгалтера (7).

Таким образом, и в социалистических странах имеются аптечные учреждения, ответственные за работу всех аптек в масштабе района.

ВЫВОДЫ

1. Доказана целесообразность создания центральных городских аптек в городах и промышленных центрах.

2. Разработаны научно-обоснованные принципы организации центральных городских аптек.

3. Разработана методика расчета дополнительной штатной численности фармацевтического персонала ЦГА с учетом числа и мощности прикрепленных аптек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черняк М., Смолкин Г. Пять лет деятельности аптечного управления НКЗдрава РСФСР». Фармация, 1941, № 3, 6—10.

2. Едидович Е. С. Организация работы аптеки сельского районного центра. Аптечное дело, 1952, № 1, 11—13.

3. Сорокин А. И. Очередные задачи аптечного хозяйства в 1945 г. Фармация, 1945, № 1, 2—8.

4. Клиот И. А. Улучшение обслуживания лекарственной помощью населения в связи с организацией городских отделений ГАПУ. Фармация. 1947, № 2, 9—11.

5. Сидорков А. М., Панченко Е. И., Лаврентьева В. З. «Руководство сельской аптечной сетью». Аптечное дело, 1965, № 2, 9—11.

6. Индржих Ироут с сотрудниками. Аптечное дело в Чехословацкой Социалистической Республике. Прага, 1964 г.

7. Организация здравоохранения Социалистической Федеративной Республики Югославии. Институт организации здравоохранения и истории медицины им. Семашко., М., 1964 г.

8. U. Schneidewind. Die Bedeutung und Verwirclichung der Ergebnisse des III Deutschen Apothekertages. Die Pharmazie. Pharmazeutische Praxis, 1965, N 1, 2—5.

9. I. Ronde. Diskussionen in Vorbereitung des IV Deutschen Apothekertages 1966. Die Pharmazie. Pharmazeutische Praxis, 1966, N 9, 214—216.

10. S. Drucman. Indrumarea farmaciilor rurale de către farmaciile din centrul de raion. Farmacia, 1956, N 2, 173—174.

О РАЦИОНАЛИЗАЦИИ И МЕХАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ В АПТЕКАХ

(На примере рационализации рабочего места рецептара)

Б. П. БУЧНЕВ

(Кафедра экономики и организации фармацевтического дела зав. кафедрой — доцент В. И. Криков; Пятигорский фармацевтический институт)

Для облегчения разработки и внедрения планов научной организации труда в аптеках нами предложены основные направления в совершенствовании организации труда.

Внедрение научной организации труда в аптеках требует осуществления различных мероприятий. В качестве примера нами рассматривается внедрение НОТ на рабочем месте рецептара аптеки, причем основное внимание обращено на создание рационального оборудования и оснащения рабочего места.

В настоящее время в большинстве аптек используют столы для работы рецептара, предложенные ЦАНИИ (ТО-Б-69, ТО-Б-70, ТО-Б-68), или обычные письменные столы и только некоторые аптеки оснащены столами других конструкций (1, 2, 3). Но все эти конструкции страдают рядом недостат-

ков: рецептару приходится делать много лишних движений, часто отвлекаться, вставать за тем или другим медикаментом, рабочее пространство этих столов почти не используется.

Учитывая перечисленные недостатки, нами разработан для работы рецептара на одно рабочее место стол из пластика, металла и дерева, а также рекомендовано оснащение рабочего места с учетом основных требований НОТ.

Стол состоит из четырех основных разборных частей: двух тумб с вращающимися вертушками для внутриаптечной заготовки и крупной фасовки; крышки стола с ящиком для документации и справочной литературы, съемной урны; сегмента, располагающегося на крышке стола с 64-мя ящичками для готовых лекарственных форм, с левой стороны сегмента имеется ящик для готовых препаратов списка «А». С правой стороны сегмента крепятся таблицы, необходимые в работе рецептара. Большое значение при внедрении НОТ в аптеках уделяется разработке для каждого рабочего места элементов малой механизации. Для лучшей организаци рабочего места рецептара нами проводился хронометраж отдельных часто повторяемых операций. На основании этого хронометража стол был оснащен элементами малой механизации: селекторной связью с отделениями аптеки (микрофон на гибком шланге и панель управления и приспособлением для намазывания клея). Приспособление очень простое — деревянный или металлический валик в ванночке слегка касается клея. Вместо нескольких движений кистью с клеем, поверхность, подвергающаяся склеиванию, прижимается к валику и при вращении на нее равномерно наносится клей.

Каждый из ящиков для готовых лекарственных форм сделан следующим образом.

Дно ящика изготовляется из слоистого пластика и имеет наклон к передней стенке, что способствует передвижению по мере использования готовых лекарственных форм к передней стенке ящика. Передняя стенка ящика изготавливается из прозрачной пластмассы (оргстекла) или стекла. Это дает возможность рецептару постоянно следить за количеством медикаментов в ящикам и вовремя пополнять их. В правом верхнем углу передней стенки ящика находится специальное приспособление из прозрачной пластмассы, в виде конвертика, в которое вставляется этикетка с наименованием медикамента и его синонимами, дозировкой и стоимостью. Рецептар не делает лишних движений, открывая ящик, который имеет ручку, направленную вверх в отличие от существующих конструкций. При работе у рецептара ладонь направлена вниз.

Это же положение руки сохраняется и при выдвижении ящика.

Сегмент с ящиком для готовых лекарственных форм расположен таким образом, что все ящики располагаются в пределах зоны досягаемости вытянутых рук, что позволяет выполнить те или иные операции с меньшей утомляемостью и большей производительностью. В ящиках сегмента и на вертушках стола невозможно расположить все наименования готовых лекарственных форм, отпускаемых из аптеки, поэтому сзади стола в рабочей зоне располагаются одна-две вертушки (с ящиками описанной выше конструкции) для лекарственных форм, пользующихся меньшим спросом.

Большое значение имеет окраска стола. Поэтому поверхность стола мы рекомендуем покрыть слоистым пластиком, окрашенным в средне насыщенные оттенки зеленого или голубого цвета с темной окантовкой отдельных ящиков и краев сегмента. Целесообразно, чтобы окраска интерьера рецептурной комнаты гармонировала с окраской стола и создавала единую цветную композицию, которая обеспечит благоприятное психологическое состояние человека.

Для предупреждения капельной инфекции при работе рецептара в настоящее время предложены различные конструкции окон для приема рецептов и выдачи лекарств, но все они имеют ряд недостатков: недостаточно изолируют рецептара от капельной инфекции, плохая слышимость и др.

Мы предлагаем наиболее рационально выполненную в современном стиле, гармонирующую с мебелью конструкцию сплошной перегородки, отделяющей рецептурную комнату от ожидальной (или торгового зала). Предлагаемая конструкция сплошной перегородки почти полностью исключает контакт с больными. Для обеспечения слышимости в перегородку вставляется тонкая металлическая мембрана, на которой сделана надпись «прием рецептов».

Большое место в рационализации производственных процессов в аптеках занимает внедрение приспособлений и аппаратов малой механизации. Однако до настоящего времени не разработаны методы определения эффективности внедрения аппаратов малой механизации. Авторы новых приборов и аппаратов не анализируют свои предложения с точки зрения НОТ и с учетом экономической целесообразности их внедрения.

По нашему мнению, БРИЗам областных аптекоуправлений целесообразно оценивать новые рационализаторские предложения с учетом требований НОТ и экономического эффекта от их внедрения.

ВЫВОДЫ

Разработано новое оборудование и оснащение рабочего места рецептара с учетом основных требований научной организации труда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинская мебель, каталог, М., 1966 г.
2. Туревский Э. Г., Панченко Е. И. Сборник научных трудов ЦАНИИ, том VII—VIII, М., 1966 г., стр. 25.
3. Панченко Е. И., Сабина Л. Н., Леонович М. В., Ананьева А. В. Там же, стр. 8.

МЕРЫ ПО ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЮ ВОЗДУХА В АСЕПТИЧЕСКИХ БЛОКАХ

П. В. ЛОПАТИН

(Кафедра экономики и организации фармацевтического дела; зав. — доцент Т. И. Тольцман. I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова)

Основными путями снижения загрязнения лекарств микроорганизмами и вирусами из воздуха являются: а) снижение загрязненности воздуха; б) уменьшение площади оседания бактериального аэрозоля на лекарство; в) сокращение времени инфицирования лекарства.

При организации асептического изготовления лекарств все эти пути дожны использоваться. Однако главным, естественно, является снижение загрязненности воздуха микроорганизмами. Как показали наши ранее выполненные исследования, снижение загрязненности воздуха микроорганизмами можно достигнуть путем проведения целого комплекса мероприятий. Этот комплекс мероприятий включает поддержание во всей аптеке отличного санитарного режима, выделение отдельных соответствующим образом отделанных и спланированных помещений (асептического блока) и обеззараживания воздуха в них. До последнего времени для аптек не было разработано эффективной системы обеззараживания воздуха.

В связи с этим перед нами встала задача разработать систему обеззараживания воздуха в асептическом блоке аптеки. Были сформулированы требования, которые предъявляются к системе обеззараживания характером и условиями работы в асептическом блоке. Система обеззараживания воздуха должна обеспечивать:

1. Уничтожение микроорганизмов, находящихся в аэрозоли, фиксированных на поверхностях помещения и выдыхаемых персоналом;
2. Уничтожение всех видов микроорганизмов, а не только наиболее чувствительных к стерилизующему фактору;
3. Апирогенность лекарства;
4. Отсутствие неблагоприятного воздействия на персонал, занятый изготовлением лекарств.
5. Отсутствие влияния стерилизующего агента на медикаменты. Проведенная поисковая работа показала, что отдельно взятые стерилизующие агенты не в состоянии удовлетворить вышеизложенным требованиям. Вместе с этим, анализ имеющихся способов обеззараживания позволил нам выработать рабочую гипотезу о возможности использования для обеззараживания воздуха асептических блоков бактерицидного ультрафиолетового излучения в сочетании с интенсивной вентиляцией воздухом, профильтрованным через бактериологические фильтры.

Однако, прежде чем широко использовать УФ-излучение для стерилизации воздуха в аптеках, требовалось выяснить влияние УФ-излучения на медикаменты, защитные свойства тары от побочного действия УФ-излучения и, наконец, роль убитых микроорганизмов, попадающих из воздуха в лекарство в возникновении пирогенной реакции организма. Все эти вопросы явились предметом нашего экспериментального исследования.

Изучение спектров поглощения ряда лекарственных веществ, снятых нами на двулучевом регистрирующем спектрофотометре, показало, что барбамил, барбитал натрия, дибазол, папаверина гидрохлорид, хинина дигидрохлорид, апоморфин, новокаин, антипирин, анальгин поглощают бактерицидное УФ-излучение и, следовательно, в них могут протекать фотохимические реакции. Эти вещества следует хранить в таре, защищающей от фотохимического действия УФ-излучения. Ряд веществ не поглощает бактерицидного УФ-излучения и поэтому опасности их изменения при обеззараживании воздуха этим агентом нет. К таким веществам относятся: натрия хлорид, кальция хлорид, магния сульфат, натрия гидрокарбонат, натрия цитрат, калия хлорид.

Вместе с тем, изучение рецептуры лекарственных форм для вспрыскиваний позволило установить, что в ней встречается более ста наименований лекарственных веществ. Проверить чувствительность всех этих веществ к бактерицидному УФ-излучению нам пока что не удалось. Поэтому следует рекомендовать все лекарственные вещества, находящиеся в

асептическом блоке, хранить в таре, защищающей их от УФ-излучения.

Исследование пропускания УФ-излучения материалами, из которых изготовляется аптечная тара и упаковка показало, что тара из обычного стекла или полистирола полностью защищает медикаменты от возможного побочного фотохимического действия УФ-излучения (2).

Таким образом, отпали опасения в отношении неблагоприятного воздействия УФ-излучения при стерилизации воздуха на медикаменты, если они сохраняются в соответствующей таре.

Оставалось выяснить роль убитых микроорганизмов в пирогенности лекарств. В работах З. И. Бульваровой с соавторами (1) было отмечено, что при загрязнении воды лишь несколькими десятками жизнеспособных микробов отмечается ее пирогенность. Это приводило к мысли о необходимости отфильтровывать убитых микроорганизмов из воздуха. Вместе с тем, А. В. Сорокин (4) установил, что для Bac. mesentericus минимальная пороговая доза, вызывающая пирогенный эффект, составляет 1.300.000 микробных тел на 1 кг веса кролика. Это кажущееся противоречие можно было объяснить тем, что в воде могут находиться не только жизнеспособные микроорганизмы, но и погибшие микробы и продукты их метаболизма. Исходя из работы А. В. Сорокина, можно было предположить, что убитые микроорганизмы, попадающие из воздуха в лекарство, вряд ли играют существенную роль в его пирогенности. Для обоснования этого положения было проведено изучение температурной реакции кроликов на внутривенное введение убитых микроорганизмов — типичных представителей микрофлоры воздуха. При отборе микроорганизмов для исследования мы учитывали, что в отношении некоторых из них аналогичная работа была проведена (некоторые виды стрептококков, стафилококков и др.). Нами были использованы BAC. subtilis штамм 720, Bac. megatherium штамм 89, Bac. mycoides штамм 573, Sarcina flava штамм 5. Взвеси убитых микроорганизмов указанных видов, содержащие по 50 тыс. микробных тел в 1 мл., были приготовлены для нас в Государственном контрольном институте медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича (ГКИМБП).

Методика определения пирогенности была принята по Государственной фармакопее СССР IX издания. В качестве показателя пирогенности было принято указание Государственной фармакопеи IX о том, что повышение температуры кролика более чем на 0,6° свидетельствует о присутствии у

препарата пирогенных свойств и, наоборот, если отсутствуют колебания в температуре в пределах ±0,6°, — препарат апирогенен.

При внутривенном введении простерилизованной взеви Bac. megatherium кроликам пирогенной реакции не отмечено не только тогда, когда вводилось 50/—100—1000 микробов, но даже тогда, когда было введено 200 000 убитых микроорганизмов. Пирогенной реакции не наблюдалось и при введении кроликам убитых микроорганизмов вида Bac. mycoides в количестве 100, 1000, 10 000 и 200 000: вида Sarcina flava — в количестве 10 000, 100 000 и 200 000. Аналогичную картину мы наблюдали при введении кроликам Bac. subtilis, которая по характеру очень близка к Bac. mesentericus, изученной А. В. Сорокиным. Поэтому мы ограничились испытанием пирогенности этого микроорганизма при введении кроликам в количестве 100 000 и 200 000 тел. По окончании работы была проведена проверка чувствительности кроликов к пирогенам по методике ГКИМБП им. Л. А. Тарасевича. Все кролики оказались чувствительными к пирогенам, т. к. у них наблюдалось повышение температуры на 1,0—1,2°. Учитывая, что количество убитых микроорганизмов, попадающих в лекарство из воздуха в процессе его изготовления не превышает ста, можно сделать вывод, что они не могут существенно влиять на его качество. Следовательно, для стерилизации воздуха помещений, в которых изготовляются лекарства для инъекций, можно применять методы, приводящие к гибели микроорганизмов, но не улавливающие бактериальный аэрозоль.

Таким образом, проведенное исследование позволило экспериментально обосновать возможность использования УФ-излучения для обеззараживания воздуха в помещениях для асептического изготовления лекарств и перейти к разработке практического решения этой проблемы.

В одной из аптек Москвы по разработанному нами техническому заданию был построен экспериментальный асептический блок, оборудованный вентиляцией воздухом, профильтрованным через бактериологический фильтр с тканью Петрянова*, УФ-завесой в предасептической и бактерицидными облучателями в асептической и аппаратной.

За счет этой вентиляции обеспечивалось 28,4 обмена в час. Около 180 м³/час расходовалось на создание подпора, т. е. некоторого превышения давления в асептической по сравнению со смежными помещениями. Подпор воздуха соз-

* В практике целесообразно использовать бактериологические фильтры типа ЛАИК-ся.

давался с целью исключения возможности попадания в асептическую бактериального аэрозоля извне.

Проведенное исследование позволило установить оптимальный режим работы системы обеззараживания воздуха: вначале во всех помещениях асептического блока включают как экранированные, так и неэкранированные бактерицидные лампы для облучения поверхностей стен, пола, потолка, а

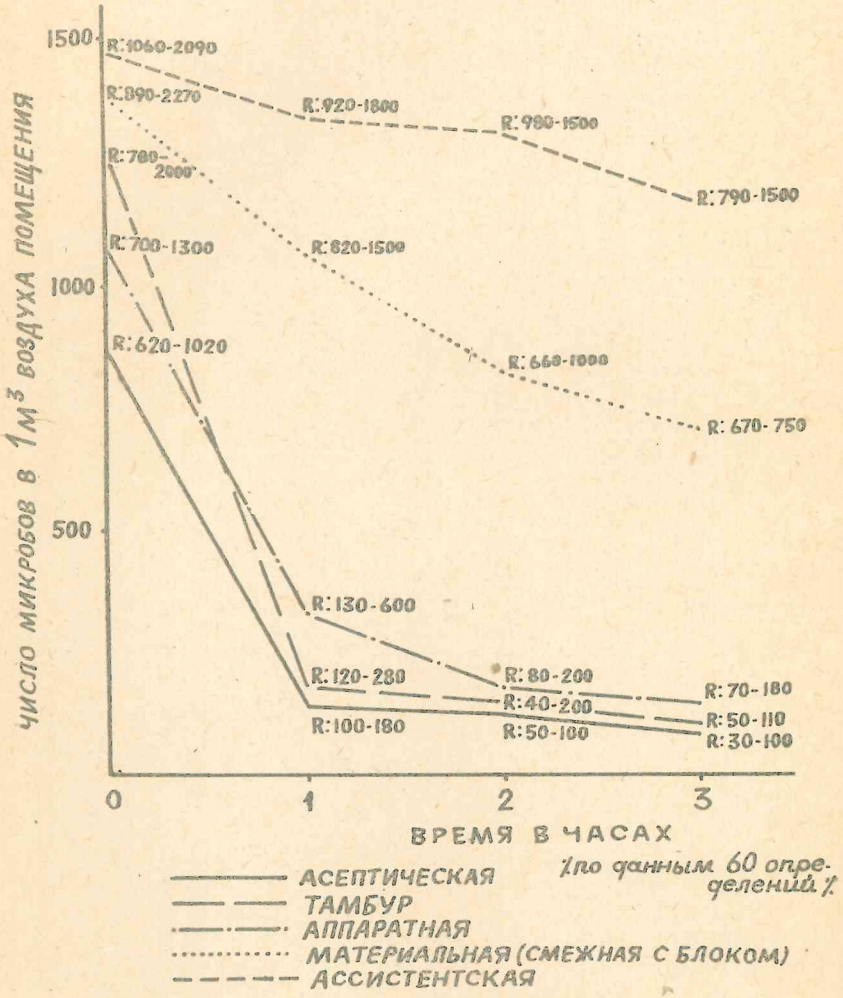


Рис. 1

также воздуха блока. Одновременно включается вентиляция в асептической. По истечении 1—2 часов неэкранированные лампы в асептической и аппаратной выключаются. В предасептической в течение всего времени работы (за исключением моментов пребывания в ней людей) должны быть включены как экранированные, так и неэкранированные лампы, т. е. создана ультрафиолетовая завеса.

Динамика снижения загрязнения микроорганизмами воздуха помещений асептического блока при описанной выше системе обеззараживания приводится на рис. 1. Фактически, через час уровень загрязнения микроорганизмами воздуха асептической соответствует уровню, рекомендуемому при асептическом изготовлении лекарств, т. е. не более 200 микроорганизмов в 1 м³ воздуха.

Дальнейшее последовательное снижение загрязнения воздуха, а также сравнительно небольшой размах показателей, зарегистрированный в опытах, свидетельствует об эффективности предлагаемой системы обеззараживания воздуха в асептических блоках.

На основании этого, а также других уже опубликованных исследований, нами совместно с доцентом Тольцман Т. И. разработаны методические материалы по организации в аптеках блоков для асептического изготовления лекарств (3). Эти материалы рекомендованы ГАПУ Министерства здравоохранения РСФСР для внедрения в практику.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально обоснована возможность применения бактерицидного ультрафиолетового излучения для обеззараживания воздуха асептических блоков.

2. Разработана система обеззараживания воздуха асептических блоков, включающая обеззараживание УФ-излучением, УФ-завесу перед входом в асептическую и интенсивную вентиляцию асептической воздухом, профильтрованным через бактериологический фильтр.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бульварова З. И. и др. К вопросу изучения микробной обсемененности и пирогенности перегнанной воды и растворов для инъекций. Аптечное дело, 1963, 4, 24—30.

2. Лопатин П. В. и Лопатин Б. В. К вопросу изыскания новых материалов для упаковки медикаментов. Аптечное дело, 1964, 4, 17—21.

3. Методические материалы по организации в аптеках асептических блоков для изготовления лекарств. Информационные материалы ГАПУ МЗ РСФСР, 1966, 6, 30—36.

4. Сорокин А. В. Пирогены. «Медицина», ленинградское отделение, 1965 год.

ПЛАНИРОВАНИЕ И УЧЕТ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

А. Г. ВАСИЛЬЧЕНКО

(Киевский научно-исследовательский институт фармакологии и токсикологии, аптечный отдел)

XXIII съезд КПСС поставил задачу в текущей пятилетке (1966—1970 гг.) значительно улучшить медицинское обслуживание населения, увеличить производство медикаментов. В соответствии с директивами партии за пять лет производство лекарств должно вырасти примерно в два раза[5].

Большая роль в выполнении поставленной задачи принадлежит галеново-фармацевтическим предприятиям. Все возрастающие масштабы производства простейших лекарственных средств настоятельно требуют не только улучшения материально-технической базы, но и дальнейшего совершенствования системы показателей планирования их. Деятельность галеново-фармацевтических предприятий в настоящее время планируется по натуральным и стоимостным показателям (валовая, товарная продукция, прибыль). Все эти показатели, являясь важным для народного хозяйства, не отражают, однако, экономических результатов работы галеново-фармацевтических предприятий в силу специфики последних.

Существенным недостатком натуральных показателей в планировании является то, что они представляют собой обезличенные физические единицы без учета качества, ассортимента, трудоемкости потребительского спроса. Несмотря на весьма важное стоимостное выражение объема производства лекарственных средств, оно также непригодно для оценки затраченных усилий на их производство, т. к. зависит от факторов, определяющих уровень себестоимости и движение цен на лекарства. Таким образом, как натуральные, так и стоимостные показатели не исчерпывают всех сторон деятельности предприятий.

Поэтому мы предлагаем, наряду с директивными, общими показателями, определенными на основании постановления сентябрьского (1965 г.) Пленума ЦК КПСС, применить дифференцированный показатель, соответствующий особенностям, характеру и условиям производства простейших лекарственных средств[7].

Наши исследования показывают, что наиболее приемлемым для галеново-фармацевтических предприятий может быть показатель трудоемкости. Его главное преимущество перед стоимостными показателями состоит в том, что в основу исчисления трудовых затрат положены четко измеренный труд и рабочее время, затрачиваемое на производство продукции. Он устанавливает зависимость между количеством произведенной продукции и затратой труда и, вследствие этого, не ведет к большим искажениям при различных сдвигах в ассортименте лекарственных средств, дает возможность учитывать продукцию и незавершенное производство в однородных единицах.

В литературе до настоящего времени нет работ, посвященных разработке вопроса о трудоемкости, как показателе работы галеново-фармацевтических предприятий, хотя попытки применить в этих производствах трудовой метод наблюдались еще в 1938 г. В то же время, применительно к другим, не галеново-фармацевтическим предприятиям, вопросы трудоемкости, методики исчисления этого показателя достаточно широко освещены в литературе и применяются на практике [1, 2, 3, 4].

Трудоемкость определяется по формуле: $T=\frac{B}{П}$ (I), где: Т — трудоемкость продукции в человеко-секундах; В — затрата рабочего времени в человеко-секундах; П — объем, количество продукции в натуральном выражении за данное время [6].

Например, нормируемое время на производство 100 кг настойки мяты — 2 часа (720 сек.), трудоемкость 1 кг настойки мяты (720 : 100) равняется 7,2 человеко-секунды; нормируемое время на расфасовку 1000 штук спирто-водных жидкостей на машине до 15 мл[1]) — 5,11 часа (1838,6 сек.), трудоемкость единицы такой фасовки (1838,6 : 1000) равняется 1,8 человеко-секунды и т. д.

В галеново-фармацевтических предприятиях применение трудоемкости ограничено исчислением ее только для отдельных видов работ, т. к. продукция их разнообразна и отличается различной затратой труда. Изучение нами возможности применения трудового метода для планирования и оценки работы показало, что в галеново-фармацевтических предприятиях он может быть применен в несколько видоизмененной форме — условной трудоемкости. Под понятием «условная трудоемкость» мы понимаем трудоемкость продукции, выработанной на предприятии, приведенной через соответствующий коэффициент соизмерения (условный коэффициент трудоемкости) к одному наиболее распространенному виду работы. За такой вид работы нами принята машинная фасовка спир-

[1] По «Примерным временным нормам выработки на одного рабочего для галеново-фармацевтических предприятий Украины», утвержденных ГАПУ МЗ УССР и согласованных с ЦК Союза медработников 18/I-1965 г.

то-водных жидкостей от 16 до 50 мл, трудоемкость изготовления которой равна 20,5 человеко-секунд.

Коэффициент соизмерения мы определили по формуле:

$$Кт = Тп : Т_{20,5} \quad (II),$$

где: Кт — коэффициент трудоемкости данного вида работы; Тп — трудоемкость данного вида работы в человеко-секундах; $Т_{20,5}$ — трудоемкость машинной фасовки спирто-водных жидкостей, емкостью от 16 до 50 мл, равная 20,5 человеко-секунд.

Для расчета коэффициентов соизмерения необходимо было определить (Тп) трудоемкость всех видов работ, выполняемых предприятиями, как с регламентируемым так и с нормируемым временем. При определении трудоемкости по регламентируемым видам работ мы исходили из среднего нормируемого времени по регламентам для 10-ти наиболее распространенных наименований данной группы номенклатуры. При расчете трудоемкости по нормируемым видам работ мы пользовались разработанными нами «Временными нормами выработки на одного рабочего для галеново-фармацевтических предприятий Украины».

Рассчитанные по формуле (II) коэффициенты соизмерения на все виды работ, выполняемые в галеново-фармацевтических предприятиях Украины, утверждены приказом ГАПУ МЗ УССР 23/I 1966 г.

Условная трудоемкость продукции изготовленной определяется по формуле: $Ту = Кт \times П \quad (III)$,
где: Ту — условная трудоемкость продукции; Кт — коэффициент трудоемкости, П — количество продукции в натуральном измерении за определенный период времени. Общую условную трудоемкость по предприятию получаем, суммируя условную трудоемкость отдельных видов работ.

Для оценки условной трудоемкости, как показателя, выпуск продукции галеново-фармацевтических предприятий Украины за 1964—1965 гг. был нами пересчитан в условные единицы трудоемкости и сравнен с выполнением плана в валовой и натуральной оценке (табл. 1).

В результате расчетов оказалось, что валовый показатель не точно отражает усилия предприятий в выпуске продукции и в большинстве случаев искажает действительное положение. Например, Киевская фармфабрика занимает 10 место. по выпуску валовой продукции на одного промышленно-производственного рабочего, а при пересчете продукции в условные единицы трудоемкости — второе место; Львовская фармфабрика, наоборот, по производительности труда в валовой оценке — 2-ое место, а по производительности в условных единицах трудоемкости — 10-е. Такие же неточности при определении места предприятий по производительности труда в валовой оценке наблюдаются и в других предприятиях.

При сравнении показателей производительности труда в натуральных единицах (количество фасованных лекарственных форм), с показателем производительности труда в условной трудоемкости, наблюдается такое же несоответствие мест (табл. 1).

На основании расчетов определения единицы трудоемкости в стоимостном выражении мы получили результаты, которые указывают, что Львовская фармфабрика, Николаевское, Донецкое, Ивано-Франковское и другие галеново-фармацевтические предприятия занимались выпуском дорогостоящей продукции (табл. 1).

При сравнении аналогичных данных по предприятиям за 1965 год были получены такие же результаты.

Расчет количества условных единиц трудоемкости, приходящегося на 1 рубль зарплаты промышленно-производственного персонала за 1964 г. показал, что в этом случае существует несоответствие между мощностью и величиной производительности труда на предприятиях. Например, Луганское галеново-фармацевтическое предприятие имеет самый высокий показатель 308,9 условных единиц, Львовская фармфабрика — 149,7, Черниговское предприятие — 289,3, Николаевское — 174,4. Самые высокие результаты получены для 1-ой группы предприятий — 308,9 условных единиц трудоемкости и для 2-ой группы — 289,3. Эти показатели принадлежат Луганскому и Черниговскому предприятиям, которые по мощности не превосходят ни одно предприятие соответствующей группы. Следовательно, такое количество условных единиц трудоемкости на 1 рубль зарплаты может выработать принципиально любое предприятие той же группы. В результате пересчета оказалось, что галеново-фармацевтические предприятия, выполнив план по валовому выпуску продукции в 1964 г. на 105,8%, не додали государству при существующем фонде заработной платы 60 318 тыс. условных единиц трудоемкости, а в 1965 г. при той же норме, — 21 429 тыс. условных единиц, выполнив план по валовому выпуску продукции на 108,1%.

Исходя из вышеизложенного, мы считаем, что количество условных единиц трудоемкости на 1 рубль зарплаты промышленно-производственного персонала, можно нормировать и планировать галеново-фармацевтическим предприятиям количество условных единиц трудоемкости соответственно фонду заработной платы.

Таблица 1

Объем продукции в расчете на одного промышленно-производственного рабочего, изготовленной галеново-фармацевтическими предприятиями за 1964 г., в валовой, натуральной оценках и условных единицах трудоемкости. Стоимость условной единицы трудоемкости и количество условных единиц недоданых предприятиями

Наименование галеново-фармацевтических предприятий	В валовой оценке (в руб.)	Занимаемое место	В условных единицах трудоемкости (тыс. ед.)	Занимаемое место	Количество фасованных единиц (в тыс. шт.)	Занимаемое место	Количество фасовок в условной трудоемкости (тыс. ед.)	Занимаемое место	Стоимость 1 условной единицы трудоемкости (в коп.)	Занимаемое место	Количество условных единиц трудоемкости, приходящееся на 1 руб. зарплаты	Занимаемое место	Фактически выработано условной трудоемкости меньше на
I группа Фармацевтические фабрики:													
Киевская	6796	10	190,5	2	126,6	5	151,9	4	3,6	2	248,1	4	12757,5
Львовская	8134	2	123,7	10	84,3	20	87,6	18	6,6	19	149,7	19	16469,1
Предприятия:													
Луганское	8907	1	225,1	1	148,0	1	185,1	1	3,9	5	308,9	1	—
Симферопольско	7551	6	155,3	6	117,9	7	136,4	6	4,9	13	217,5	6	2285,6
Одесское	8121	3	182,1	4	136,1	3	152,9	3	4,5	8	243,7	5	2239,7
Харьковское	6145	13	183,5	3	136,4	2	147,9	5	3,3	1	248,9	3	3891,2
II группа Предприятия:													
Винницкое	5850	16	118,6	16	938	15	106,1	14	4,9	14	187,9	13	1406,7
Днепропетровское (с Криворожским)	5300	19	119,7	15	91,7	16	100,9	16	4,4	7	185,2	14	1741,3
Донецкое (с Ждановским и Артемовским)	7017	8	125,6	9	113,8	8	114,3	10	5,9	18	181,2	15	3521,7
Житомирское	4555	21	120,8	13	97,1	13	111,4	11	3,8	4	203,2	7	921,7
Ужгородское	6686	11	86,8	20	86,5	19	83,0	19	7,7	21	138,9	20	1314,5
Запорожское	5666	17	89,5	19	93,9	14	80,7	20	4,6	10	191,4	11	1097,0
Ивано-Франковское	7111	7	76,6	21	100,4	11	65,2	21	9,3	22	117,3	22	1011,5
Кировоградское	6308	12	131,4	8	118,5	6	119,1	8	4,8	12	191,7	10	869,9
Николаевское	7604	4	114,3	18	83,6	21	92,2	17	6,6	20	174,4	17	1883,6
Полтавское	5539	18	122,2	11	100,9	10	116,8	9	4,5	9	197,8	8	1582,5
Глуховское	3176	22	68,3	22	44,3	22	63,0	22	4,7	11	125,0	21	1839,7
Херсонское	7555	5	152,1	7	109,2	9	132,0	7	5,0	15	196,0	9	1302,7
Хмельницкое	5891	15	116,8	17	91,5	17	103,5	15	5,0	16	171,8	18	878,7
Черкасское (с Уманским)	5275	20	121,2	12	98,7	12	110,8	12	4,4	6	188,9	12	2320,8
Черновицкое	6111	14	120,7	14	88,8	18	107,0	13	5,1	17	176,9	16	1381,8
Черниговское	6832	9	181,2	5	133,4	4	153,0	2	3,8	3	289,3	2	—
Всего:													60318,0

* Галеново-фармацевтические предприятия по мощности разделены на на 2 группы: к 1-ой группе мы отнесли 6 предприятий, ко 2-ой — 20.

Планирование галеново-фармацевтическим предприятиям выпуска продукции и оценка их деятельности в условных единицах трудоемкости улучшит структуру номенклатуры, изготовляемых лекарственных средств, исключит интерес предприятий к производству дорогостоящей продукции, будет способствовать внедрению рациональной технологии и организации производства простейших лекарственных средств, увеличению выпуска продукции, выполнению поставленных перед ними задач по бесперебойному снабжению аптечной и лечебно-профилактической сети необходимыми лекарственными средствами в требуемых количествах.

Безусловно, один дифференцированный показатель — условная трудоемкость не может полностью характеризовать деятельность галеново-фармацевтических предприятий. Он учитывает специфические особенности производства продукции галеново-фармацевтических предприятий: разнообразие, многономенклатурность, материалоемкость, движение цен. Не менее важными для планирования и оценки их деятельности являются директивные показатели, определенные постановлением сентябрьского (1965 г.) Пленума ЦК КПСС, такие как объем реализованной продукции, полученная прибыль (рентабельность), выполнение заданий по поставкам важнейших видов продукции.

ВЫВОДЫ

1. Описан метод определения условной трудоемкости в условиях галеново-фармацевтических предприятий.
2. Дана сравнительная оценка условной трудоемкости как показателя с натуральным и валовым выражением объема продукции в галеново-фармацевтических предприятиях Украины.
3. Условная трудоемкость предложена как дифференцированный показатель для планирования и оценки работы галеново-фармацевтических предприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буханевич Б. А. Непрерывность в планировании и показатели государственного плана. Экономиздат, М., 1962, 228.
2. Давидович С. К. Некоторые вопросы определения трудоемкости продукции. Труды Ленинградского экономического института, выпуск 9, 1955.
3. Данилевич В. Г., Кривцов Н. А., Иванов Н. А. Рекомендации по учету и планированию трудоемкости. ИНТИП Госкомитета Совмина БССР по координации научно-исследовательских работ, Минск, 1963.

4. Демченко М. Трудоемкость продукции — важнейший показатель производительности труда, выпуск 5, НИИТруда, М., 1961.
5. Директивы XXIII съезда КПСС по пятилетнему плану развития народного хозяйства СССР на 1966—1970 гг. Политиздат, М., 1966.
6. Коровина З. П. Методика расчетов трудоемкости продукции. Экономиздат, М., 1963.
7. Постановление Пленума ЦК КПСС от 29 сентября 1965 г. «Об улучшении управления промышленностью, совершенствовании планирования и усилении экономического стимулирования промышленного производства. УД Совета Министров СССР, М., 1965.
8. Эйдельман К. Л., Носовицкая С. А. О методике планирования производительности труда в таблеточном производстве. Ж-л, Медицинская промышленность СССР, М., 1965, 6, 32.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ НЕКОТОРЫХ ОБЛАСТНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

В. К. ДОЛГИХ, В. И. КРИКОВ

(Кафедра экономики и организации фармацевтического дела; заведующий кафедрой — доцент В. И. Криков. Пятигорский фармацевтический институт)

В настоящее время основными экономическими показателями деятельности галеново-фармацевтических фабрик областных аптекоуправлений являются показатели валовой и товарной продукции, исчисляемые в неизменных оптовых ценах на 1 июля 1955 года и в существующих оптовых ценах. Помимо этого, каждая фабрика имеет задание по выпуску продукции в натуральных единицах по укрупненной номенклатуре, а также задание по снижению себестоимости и выполнению плана накоплений. Применяемые показатели товарной и валовой продукции очень несовершенны, они не отражают полностью динамику объема производства и производительности труда. За счет увеличения в ассортименте фабрик «материалоемких» и менее «трудоемких» изделий легко можно выполнить план по выпуску валовой продукции. Выполнение же плана по ассортименту облегчается тем, что каждая фабрика получает задание не по полному перечню продукции, а только по укрупненным группам (настойки, мази, капли и т. д.). Эти группы так широки, что в их пределах легко найти более или менее «материалоемкую» и «трудоемкую» продукцию. Кроме того, определение производительности труда по валовой продукции позволяет завышать выработку рабочих за счет искусственного увеличения незавершенного производства.

В периодической печати последних лет встречаются многие высказывания относительно поисков новых измерителей объема производства и производительности труда, (1, 2, 5, 6, 7). Однако, ряд авторов придерживаются мнения, что показатель валовой продукции и определение производительности труда по валовй продукции следует сохранить, дополнив его определенными коррективами (3, 4).

Особое место в разработке этих коррективов приобретает сейчас метод сравнительного анализа взаимосвязанных экономических показателей по нескольким однотипным предприятиям. В целях более правильной экономической характеристики работы галеново-фармацевтических фабрик нами проведен сравнительный анализ работы четырех фабрик: Ростовской, Пятигорской, Волгоградской и Краснодарской.

Указанные фабрики отвечают основным требованиям для проведения сравнительного анализа: имеют близкие объемы производства, очень сходный ассортимент продукции, почти одинаковую техническую оснащенность и близкие по структуре штаты. Как видно из приведенной ниже таблицы, динамика выпуска валовой продукции на указанных четырех фабриках за прошедшие 6—7 лет имела заметные колебания. Так, на Ростовской фабрике за 7 лет объем выпуска валовой продукции по отношению к базисному 1960 г. увеличился всего на 11,3%, а на Волгоградской фабрике за 6 лет вырос на 89,5%, т. е. почти удвоился. Наибольший объем валовой продукции имела в исследуемые годы Краснодарская фабрика и меньший, по сравнению с другими, Волгоградская фабрика.

Как мы уже отмечали, динамика валовой продукции не может дать полной экономической характеристики деятельности фабрик. Поэтому нами был проведен сравнительный анализ следующих показателей структуры и объема себестоимости продукции, уровня затрат на рубль фактически выпущенной товарной продукции, уровней производительности труда.

Особое внимание было обращено на зависимость между уровнем производительности труда и средней заработной платой работников фабрик. В процессе анализа изучалось также влияние различных факторов на экономические показатели фабрик.

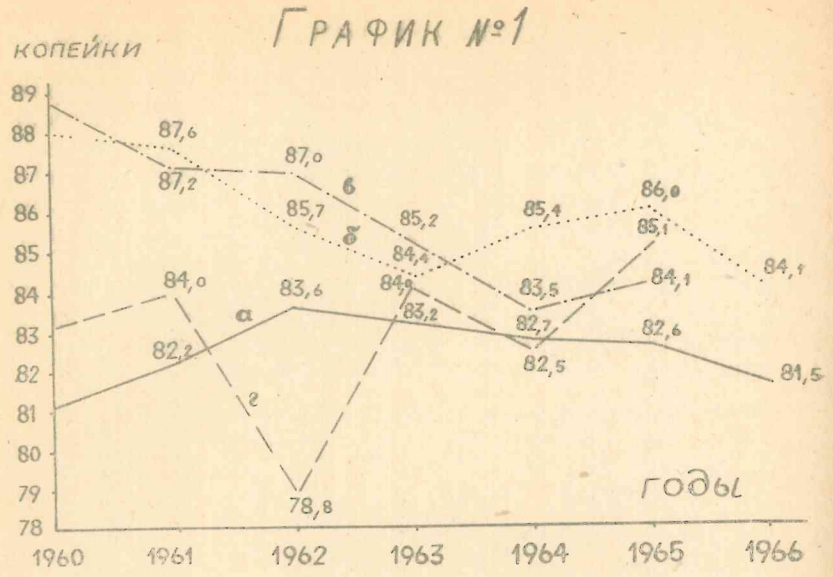
Галеново-фармацевтические фабрики аптекоуправлений относятся к материалоемким производствам, т. е. таким, где большая часть средств затрачивается на сырье и материалы. Например, на Ростовской фабрике структура себестоимости в 1965 году была следующей: сырье и материалы 51,5%, вспомогательные материалы 32%, заработная плата производственных рабочих 8,7%, цеховые и общезаводские расходы 7,2% и прочие расходы 0,6%. Близкой к этой была структура себестоимости и на других изучаемых нами фабриках.

Таким образом в себестоимости отражаются все стороны деятельности фабрик и по уровню и структуре себестоимости можно судить о том, насколько экономно расходуется сырье и материалы, топливо и энергия, насколько умело организован труд. В связи с этим нами детально анализировались затраты на рубль товарной продукции по каждой фабрике. Изучался уровень фактических затрат по сравнению с плановыми, анализировалась динамика затрат ценным способом (сопоставление данных между годами), а также по базисному 1960 году. Фактические затраты на один рубль товарной продукции представлены нами на графике 1.

Динамика выпуска валовой продукции (тыс. руб.)
(в оптовых ценах на 1/VII-1955 года)

№№ пп	Фабрики	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966
1	Ростовская	722,9	679,0	734,0	750,0	693,2	718,0	805
	в % к 1960 г.	100	93,9	101,5	103,7	95,9	99,3	111,3
2	Пятигорская	524,9	517,2	532,0	570,8	599,3	644	687,5
	в % к 1960 г.	100	98,5	101,3	108,7	114,2	122,7	130,9
3	Краснодарская	757,3	766,7	824	887	826	904	
	в % к 1960 г.	100	101,2	108,8	117,1	109,0	119,3	
4	Волгоградская	298,1	405,8	490,0	387,0	523,0	565,0	
	в % к 1960 г.	100	136,1	164,3	129,8	175,4	189,5	

Как видно из этого графика, минимальные затраты на рубль выпущенной продукции имели Волгоградская и Ростовская фабрики. Например, на Ростовской фабрике затраты на рубль фактически выпущенной продукции в прошедшие годы колебались в пределах 81—83 копеек, а на Пятигорской и Краснодарской от 84 до 88 коп. Положительным для Краснодарской фабрики является то, что в последние годы на этой фабрике заметно снижение затрат, на рубль фактически выпущенной продукции, причем это снижение опережало плановые задания. На Волгоградской фабрике в последние годы эти расходы заметно возрастали и были в некоторые годы выше запланированных. В процессе анализа изучались причины, вызывающие колебания этих затрат. Чаще всего отклонения от плановых заданий происходили из-за вынужденного изменения номенклатуры выпускаемой продукции, что в свою очередь вызывалось неудовлетворительным



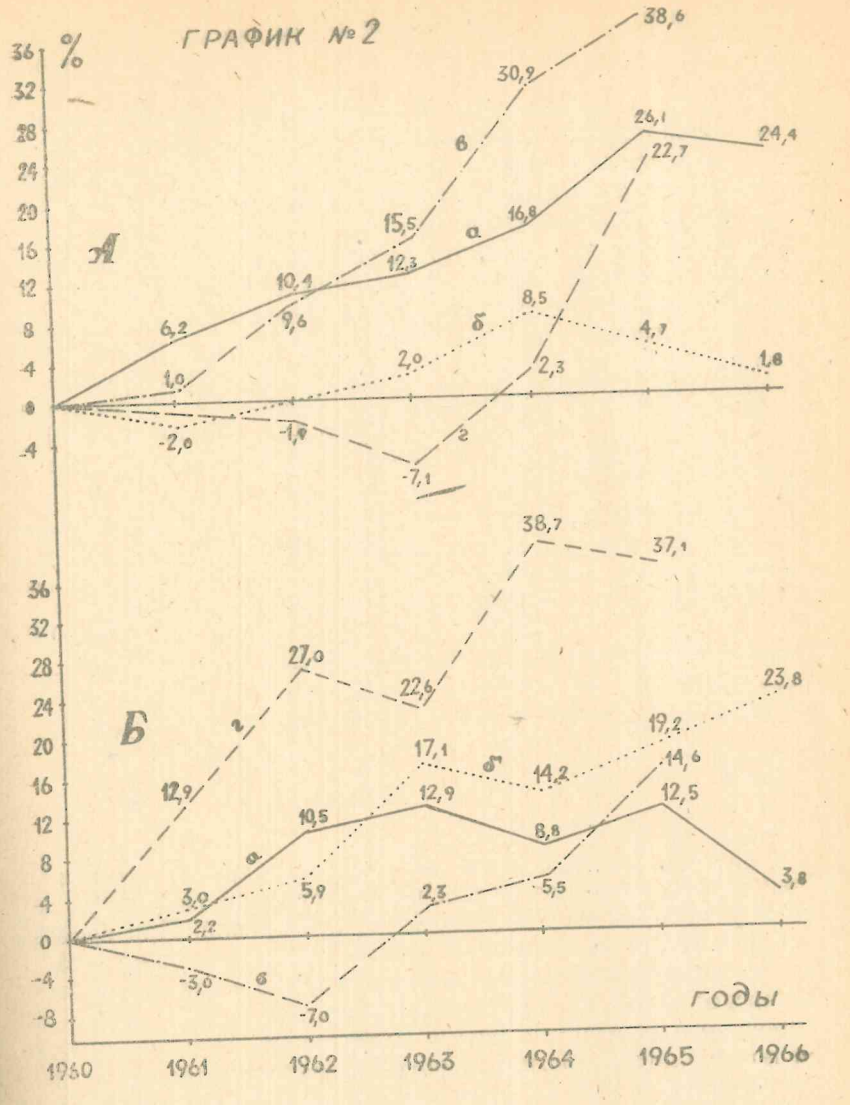
Затраты на рубль фактически выпущенной товарной продукции.

а — Ростовская фабрика; б — Пятигорская фабрика; в — Краснодарская фабрика; г — Волгоградская фабрика.

снабжением сырьем и материалами. Определенную роль в этих отклонениях играли также нарушения производственного процесса по вине фабрик, в частности, неритмичная загрузка галеновых цехов работой на протяжении месяца, а также большой процент непроизводительных потерь времени внутри смен.

Нельзя признать правильным сложившееся на некоторых галеново-фармацевтических фабриках соотношение темпов роста производительности труда и средней заработной платы. На графике 2 нами наглядно представлены изменения этих темпов на каждой фабрике по отношению к базисному 1960 году.

Наиболее удачно сложилось соотношение темпов роста производительности труда и средней заработной платы на Волгоградской фабрике. На этой фабрике производительность труда в объеме валовой продукции на одного работника увеличилась за 5 лет на 37—38%, а средняя заработная плата возросла только на 22,7%, т. е. выполнялся основной принцип опережающего роста производительности труда по отношению к росту средней заработной платы. Этот принцип



Производительность труда и средней зарплаты в пересчете на одного работника.

А — Средняя заработная плата.

Б — Производительность труда.

а — Ростовская фабрика; б — Пятигорская фабрика; в — Краснодарская фабрика; г — Волгоградская фабрика.

соблюдался и на Пятигорской фабрике. Что же касается Ростовской и Краснодарской фабрик, то там рост производительности труда заметно отставал от темпов роста средней заработной платы.

По нашему мнению, при экономической оценке деятельности галеново-фармацевтических фабрик целесообразно использовать эти показатели, т. к. их соотношение сказывается на рентабельности фабрик. Пока такие показатели в оценке фабрик не используются.

Для определения влияния различных факторов на производительность труда нами, кроме общего показателя производительности труда расчитанной в объеме валовой продукции на одного работающего, была определена производительность труда в каждом цехе в натуральных показателях, а также производительность труда, выраженная в условных единицах трудоемкости (по методике А. Г. Васильченко*).

Для отдельных цехов по каждой фабрике составлялись следующие таблички:

Наименование фабрики	Галеновый цех 1966 г.		
	валовая продукция на 1 работника в тыс. руб.	выработка в тоннах на 1 работника	количество единиц трудоемкости на 1 работника в тыс. единиц
Пятигорская фабрика	15,6	14,4	74,0
Ростовская фабрика	30,0	20,4	227,7

В нашем примере приведено сопоставление производительности труда в различных показателях по галеновым цехам двух фабрик — Ростовской и Пятигорской. При сравнительной оценке производительности труда, выраженной в объеме валовой продукции, выявляется, что в галеновом цехе Ростовской фабрики производительность в 2 раза выше по сравнению с галеновым цехом Пятигорска. При сопоставлении производительности в тоннах натуральной продукции эта разница между цехами составит 1,5 раза (14,4 тонны в Пятигорске и 20,4 тонны в Ростове), а при сравнении производительности труда в условных единицах трудоемкости Ростовский цех будет иметь производительность труда в 3 раза выше, чем Пятигорский.

Этот пример наглядно подтверждает несовершенство оценки работы фабрик в валовых показателях. Для более правильной экономической характеристики работы фабрик целесообразно проводить оценку производительности труда по трем указанным показателям. При такой оценке четко проявится номенклатура выпускаемой продукции и по трудоемкости изготовления, и по стоимости.

* По этой методике за единицу трудоемкости принята фасовка на машинах водно-спиртовых растворов от 16 до 30 мл, занимающая в среднем 20,5 секунд. Для каждого вида продукции фабрик определены коэффициенты трудоемкости.

ВЫВОДЫ

1. Проведен сравнительный анализ основных технико-экономических показателей 4 галеново-фармацевтических фабрик областных аптекоуправлений.

2. Выявлено, что наибольшая экономическая эффективность достигнута на Волгоградской фабрике. Изучены факторы, влияющие на экономическую эффективность фабрик.

3. Предложено использовать для экономической характеристики работы галеново-фармацевтических фабрик анализ темпов роста производительности труда и средней заработной платы.

4. Установлена целесообразность определения производительности труда на фабриках в трех показателях: объема валовой продукции, натуральных показателях по цехам и количестве условных единиц трудоемкости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильченко О. Г. Фармацевтичний журнал, Київ, 1966, 6, стор. 54—59.
2. Денисенко И. Плановое хозяйство, 1968, 2, стр. 29—36.
3. Кваша Я. Б. Вопросы методологии изучения и изменения производительности труда. Институт экономики АН СССР, 1956, стр. 39—69.
4. Ноткин А. И. Там же, стр. 9—38.
5. Омаров А. Предприятия в новых условиях хозяйствования. М., 1965.
6. Радукин В. П. Анализ резервов роста производительности труда. М., 1967.
7. Шерих М. Д. Экономический анализ выполнения производственной программы промышленным предприятиям. М., 1965.

ОБ ЭКОНОМИЧЕСКОМ ПОДХОДЕ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ РЕСУРСОВ

С. Г. СБОЕВА, Т. И. ТОЛЬЦМАН

Кафедра экономики и организации фармацевтического дела I ММИ им. И. М. Сеченова

Использование в медицине средств растительного происхождения, наряду с возрастающим выпуском синтетических лекарственных препаратов продолжает увеличивать и занимает значительное место в арсенале лечебных средств врача.

Практически в медицине употребляется до 200 видов лекарственных растений, из них, примерно, 150 дикорастущих.

В решении проблемы удовлетворения растущего спроса в лекарственном растительном сырье отводится значительное место экономическим факторам, изучение и правильное использование которых помогает наиболее рационально, без излишних затрат, использовать растительные ресурсы страны для лечебных целей.

До настоящего времени ни одна из заготовительных организаций (В)О лекраспром медицинской промышленности СССР, Центросоюз, ГАПУ союзных республик) не занимается сопоставлением производимых затрат по сбору лекарственного растительного сырья с целью выявления наиболее экономически выгодных районов заготовки, целесообразности сбора в одной и той же местности одноименных видов сырья несколькими заготовительными организациями, а также выявлением и определением факторов, влияющих на размеры фактической его себестоимости.

В связи с этим, кафедрой экономики и организации фармацевтического дела I ММИ им. И. М. Сеченова проводилось изучение организации сбора и себестоимости видов сырья дикорастущих лекарственных растений в некоторых географическо-климатических зонах страны заготовительной сети В/О Лекраспром и аптечных управлений.

В/О Лекраспром осуществляет заготовку сырья в 7 республиках страны. (РСФСР, УССР, БССР, ГрузССР, КиргССР, КазССР), главным образом, многотоннажных видов, а также растений, имеющих неудовлетворенный спрос. Объем заготовок дикорастущих лекарственных растений ежегодно возрастает и достигает 14—15 тыс. т. Номенклатура заготавливаемого сырья составляет примерно 40 видов. К сбору привлекаются работники совхозов, большое число внештатных заготовителей.

Немалую роль в обеспечении лекарственным сырьем занимают также и аптечные управления, которые заготовляют в среднем 30—40% потребляемого ими растительного сырья.

Заготовками дикорастущих лекарственных растений занимаются главным образом 8 республиканских аптечных управлений: Российской, Украинской, Литовской, Белорусской, Грузинской, Латвийской, Молдавской, Эстонской союзных республик. Номенклатура достигает 90 видов. Сбором сырья занимаются районные и сельские аптеки. Аптечные работники квалифицированно руководят заготовкой лекарственного растительного сырья среди населения, обладая знаниями дикорастущей лекарственной флоры, правилами сбора, сушки и хранения сырья. Как отмечалось ранее, нередко несколько заготовительных организаций проводят сбор отдельных видов сырья в одной местности. С целью выявления экономической целесообразности сбора и определения фактической себестоимости сырья мы попытались проанализировать производимые затрыты заготовительных учреждений В/О Лекраспром и аптечных управлений на примере сбора 11 видов дикорастущих растений.

Как показывает анализ операционных расходов заготовительных учреждений В/О Лекраспром, примерно 25—30% общей суммы составляют затраты по доведению сырья до кондиционного состояния и более 50% транспортные расходы. Многие заготовительные учреждения превышают плановые суммы расходов по этим статьям, что прежде всего объясняется отсутствием достаточных сведений о распространении и ресурсах отдельных видов сырья, небольшим опытом и подготовкой персонала. В аптечных же учреждениях расходы по доведению сырья до кондиционного состояния составляют в среднем 2—5% от общей суммы затрат: они примерно в 10 раз ниже по сравнению с заготовительными учреждениями В/О Лекраспрома. Транспортные расходы также сокращены за счет использования порожних рейсов автомашин при доставке медикаментов в аптеки и составляют в среднем 10%. Административно-управленческие расходы в аптечных управлениях, ниже примерно в 4 раза и т. д. Общая сумма расходов по заготовке лекарственных растений в аптечных управлениях также значительно ниже, чем в заготовительных учреждениях В/О Лекраспрома.

Из сравнительных данных анализа расходов по заготовке лекарственных растений в Воронежской области, которые представлены в таблице 1, видно, что наибольшие затраты по сбору несет Воронежский совхоз, по Краснодарскому краю — заготовительная контора В/О Лекраспрома. По нашим предварительным подсчетам, которые требуют еще дополнитель-

Таблица 1

№№ п/п	Наименование лекарственных растений	Вид сырья	Расходы по заготовке 1 т. лек. растит. сырья по Воронежской области в %% к загот. стоимости	
			АПТУ	совх. лек. раст. В/О Лекраспром.
1	Бессмертник	цвет.	7,0	29,0
2	Кукуруза	столб. и рыльца	6,0	29,2
3	Ландыш	цвет. трава	3,5 5,0	16,5 22,0
4	Ландыш	лист	8,0	30,4
5	Шиповник	плод	4,0	21,6
6	Боярышник	плод	15,0	31,5
7	Водяной перец	тр.	8,5	51,6
8	Дуб	кора	22,3	45,6
9	Девясил	корень	25,0	85,0
10	Зверобой	трава	13,5	45,0
11	Пастушья сумка	трава	12,5	45,0
12	Череда	трава	13,5	42,0

ного изучения и анализа, заготовка сырья аптечными управлениями требует меньших затрат на 30—40% и позволяет снизить фактическую его себестоимость. Это является существенным резервом для расширения и улучшения организации заготовок, а также возможно и снижения оптовых и розничных цен. Следовательно, подтверждается экономически целесообразность широкого участия аптечных работников в сборе лекарственных растений.

Трудно определить ресурсные возможности заготовки лекарственных растений аптечными управлениями союзных республик, т. к. они не достаточно изучены. Так, например, из 66 аптечных управлений РСФСР, только 24 имеют примерные карты распространения и запасов лекарственных растений. Проведенные исследования фармацевтических вузов и других институтов по составлению карт ареалов и размещения зарослей растений, а также определению их запасов не всегда доводятся до сведения аптечных управлений. В настоящее время аптечные учреждения РСФСР заготавливают около 800 тонн растительного сырья, в то время, как в годы Великой Отечественной войны сбор составлял более 1400 тонн.

По данным аптечных управлений Российской федерации следует, что в каждой области 60—70% сельских аптек могут привлекаться к сбору лекарственных растений. Таким образом, практически в республике около 3000 сельских аптек могут являться заготовительными пунктами. А по стране более 6500 таких аптек, что составляет значительно более широко разветвленную сеть, чем располагает потребкооперация в заготовке лекарственного растительного сырья. Рост аптечной сети, строительство галеново-фармацевтических фабрик, расширение ассортимента готовых растительных средств требуют бесперебойного их обеспечения растительным сырьем, создания сырьевой базы, переходящих запасов. По нашему мнению, для улучшения снабжения лекарственным растительным сырьем аптечных учреждений и предприятий было бы целесообразно передать заготовку лекарственных растений для собственных нужд полностью аптечным работникам (по опыту Литовской ССР) и учредить в составе ГАПУ Минздрава СССР — Контору по заготовке лекарственного растительного сырья, которая бы возглавила руководство сбором лекарственных растений в стране. Одновременно в республиканских главных аптечных управлениях необходимо организовать отделы лекарственных трав, в областных, краевых управлениях выделить инспекторов по заготовке лекарственных растений. Четкая организационная структура управления будет способствовать улучшению форм и методов работы по заготовке и обеспечению аптечных учреждений лекарственным растительным сырьем.

Как известно, на заготовку лекарственных растений влияет материальная заинтересованность сборщиков. В настоящее время лекарственное растительное сырье принимается от сборщиков и организаций по единым заготовительным ценам, утвержденным на сухое стандартное сырье. С целью увеличения объема сбора лекарственного растительного сырья и удовлетворения спроса медицинской промышленности и аптечных управлений, заготовительные цены постоянно изменяются.

Изменение заготовительных цен на лек. раст. сырье показано в таблице 2.

Из представленных в таблице № 2 данных видно, что за 1954—1967 гг. заготовительные цены значительно выросли.

Таблица 2

№№ п/п	Наименование лекарственных растений	Вид сырья	Заготов. цены в руб. за кг.		Рост закуп. цен за 1954—1967 гг.. в % %	Колич. изменен. в закупочн. це-нах за 1954—1967 гг.
			1954 год.	1967 год.		
1	Белена черная	лист	0-20	0-55	275	2
2	Боярышник	плод	0-25	0-60	240	3
3	Водяной перец	трава	0-20	0-30	150	2
4	Зверобой	трава	0-15	0-50	333	2
5	Горицвет	трава	0-15	0-40	266	4
6	Душица	трава	0-12	0-50	416	3
7	Ландыш	лист	0-30	0-60	200	3
8	Ландыш	цветки	1-50	8-00	533	4
9	Подорожник	лист	0-17,5	0-60	342	6
10	Пустырник	трава	0-20	0-30	150	2
11	Ромашка апт.	цветки	0-50	1-40	280	3
12	Чабрец	трава	0,25	0-40	160	2

Так, на траву душицы возросли более чем в 4 раза; цветки ландыша более, чем в 5 раз; листья белены, травы горицвета, цветки ромашки аптечной, — более чем в 2,5 раза и др.

Одновременно обращает внимание довольно частое изменение закупочных цен на многие виды сырья. Так, на листья подорожника, она изменялись 6 раз, траву горицвета и цветки ландыша 4 раза, цветки ромашки и плоды боярышника 3 раза и т. д. Как уже отмечалось, цены в основном регулируются спросом потребителей и причем без проведения предварительного научного анализа.

Так например, изучение сбора листьев мать-мачехи, ландыша и подоржника показало, что наименьшие затраты труда расходуются сборщиками при сборе листьев мать-мачехи, примерно в 2 раза с названными растениями, которая произрастает повсеместно с довольно большими группами, что значительно облегчает ее сбор. Между тем, заготовительная

цена на листья мать-мачехи выше, чем на листья ландыша и подорожника примерно на 17%.

Заготовка плодов шиповника и плодов боярышника требует примерно одинаковых затрат труда, однако, заготовительные цены на плоды шиповника так же примерно выше на 17%.

Очевидно, при определении заготовительных цен на сырье прежде всего необходимо изучить затраты труда сборщика, которые зависят в основном от растительных запасов, условий произрастания и сбора, а также сроков и условий сушки каждого вида сырья.

Кроме того, необходимо учитывать и такие факторы, как длительность фазы вегетации и сроки сбора сырья, требования к качеству сырья, предъявляемые стандартами, потребность в сырье, использование производящего растения в других отраслях народного хозяйства, в том числе и в декоративных целях. По нашему мнению, назрела необходимость установить средние нормативы производительности труда сборщиков по каждому виду сырья с учетом указанных факторов. Это даст возможность установить стабильные цены на основе оптимальных норм выработки, унифицировать и приравнять оплату труда сборщиков к рабочим высокой квалификации.

Мы полагаем, что регулировать и стимулировать объем заготовок в зависимости от размеров спроса и использования отдельных видов лекарственных растений и условий произрастания — должно денежное вознаграждение, которое необходимо установить в процентах к заготовительной цене. Целесообразно представить право областным, краевым аптекоуправлениям утверждать ежегодно размеры вознаграждения заготовителям с дифференциацией по районам сбора в зависимости от обилия запасов и условий заготовок, а также и потребности в отдельных видах сырья. С этой целью следует изучить и использовать опыт потребкооперации, которая несколько лет применяет подобную выплату вознаграждения. Подобная практика помогает организовать сбор сырья в районах с небольшими ресурсами и обеспечивает выполнение плана заготовок.

Проведенный нами анализ работы ГАПУ РСФСР показал, что аптечные учреждения при переводе заготовительного сырья в товар оприходуют в доход до 70% сумм, составляющих разницу между заготовительной и оптовой ценой за счет снижения фактической себестоимости сырья. Учет этих средств по аптечным управлениям, как правило, не ведется.

Между тем, эти средства и должны являться источниками

Приложение № 1

Форма отчетности по закупке лекарственного растительного сырья аптечными учреждениями

Кол-во лек. раст. сырья, закупленного у населения (в кг)	Качество лек. сырья (закл. к-ан. лаборатор.)	Заготовит.		Денежные вознаграждения	Опр. расходы (листовки, плакаты)	Потери по доведению сырья до кондиц. состояния	Убыль и расходы при сортировке и хранении	Порузочно-разгрузочные расходы	Всего расходов	Фактическая себест. закупл. лек. растит. сырья		Плановая себе-стоим. в оптовых ценах	Кол-во сданного лек. раст. сырья на ЦАС		Переведено в товар		Остаток на 1-е число	
		цена	сумма							на 1 кг	на весь выпол. об.	на 1 кг	в кг	в зач. ценах	в кг	в розн. ценах	в кг	в розн. ценах
																		в опт. ценах
1	2	3		4	5	6	7	8	9	10		11	12		13		14	

Приложение № 2

Форма отчетности по сбору лекарственного растительного сырья аптечными учреждениями

Перечень работ по каждому виду сырья лек. растит.	Календарные сроки проведения работ	Место сбора	Объем работы	Валовый сбор в кг		Качество лек. растит. сырья по данным контрольно-аналит. лаборатории	Количество сборщиков	Затраты труда чел/час		Заработная плата с начислениями	Денежные вознаграждения	Опр. расходы (плакаты, листовки и ар.)
				план	фактическ.			на един. работы (га,т)	на весь объем работы			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

Затраты на автотранспорт. (или живая тяга)	Порузочно-разгрузочные расходы	Нормальная убыль и отходы лек. сырья при хранении, сортировке, упаковке	Списание в связи с непригодностью при хранении, сортировке, упаковке и пр.	Всего расходов	Фактическая с-сть заготов. лек. сырья		Плановая себестоимость загот. сырья (в опт. ценах)		Количество сданного лек. растит. сырья на ЦАС от аптек		Переведено в товар и отпущено аптеками			Остаток на 1-е число		
					на 1 кг	на весь об.	на 1 кг	в опт. ценах	кг	в загот. ценах	кг	сумма			сумма	
												в розн. ценах	в опт. ценах	кг	в опт. ценах	в розничных ценах
14	15	16	17	18	19		20		21		22			23		

для выплаты вознаграждений сборщикам, поощрения аптечным работникам за успешное выполнение и перевыполнение плана по сбору дикорастущих лекарственных растений, а также для приобретения сушилок, оснащения хранилищ и т. д. Следовательно, их необходимо взять на учет. Утвержденная же отчетность аптек форма ОБ-1 отражает лишь движение лекарственного растительного сырья, заготовленного аптекой за истекший месяц, его отправку на аптечный склад или перевод в товарную группу учета и не позволяет сделать экономических выводов.

В связи с этим, кафедра экономики и организации фармацевтического дела, полагает новые формы отчетности, которые в настоящее время апробируются в аптечной сети РСФСР.

Предложенная форма ежемесячной отчетности по закупке лекарственного растительного сырья (приложение № 1) у населения позволяет сделать калькуляцию фактической себестоимости лекарственного растительного сырья и определить экономические ресурсы для расширения его заготовок. Вторая форма отчетности (форма № 2) (приложение) предлагается для изучения затрат труда сборщиков по каждому виду сырья в различных районах на весь период сбора. Это позволяет выявить экономическую целесообразность заготовки лекарственного растительного сырья в той или иной местности и разработать определенную систему вознаграждения с учетом различных факторов.

ВЫВОДЫ

1. Для улучшения снабжения лекарственно-растительным сырьем аптечных учреждений и предприятий было бы целесообразно передать заготовку лекарственных растений для собственных нужд полностью аптечным управлениям.

2. Заготовка сырья аптечными управлениями требует меньших затрат и позволяет снизить фактическую себестоимость на 30—40%, что является существенным резервом для расширения и улучшения организации заготовок, а также возможно и снижения оптовых и розничных цен.

3. Для руководства аптечными учреждениями по сбору лекарственных растений в стране необходимо организовать в составе ГАПУ МЗ СССР Контору по заготовке лекарственного растительного сырья.

4. С целью регулирования и стимуляции объема заготовок целесообразно использовать дифференцированные денежные вознаграждения сборщиками с учетом района сбора, условий произрастания и ресурсов, а также предоставить право аптекоуправлениям утверждать ежегодно размеры этих вознаграждений.

5. Необходимо ввести новую форму отчетности в аптечных учреждениях, которая бы позволила определить фактическую себестоимость растительного сырья и определить экономические ресурсы для расширения его заготовок.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ АПТЕЧНЫХ СКЛАДОВ

Л. Г. РАДЧЕНКО

Лаборатория организации фармацевтического дела и истории фармации; руководитель — канд. фарм. наук Е. И. Панченко
(Центральный аптечный научно-исследовательский институт)

В организации лекарственного обеспечения весьма важная роль принадлежит аптечным складам. От организации их работы зависит своевременное поступление в аптечную сеть медикаментов и других аптечных товаров, выпускаемых фармацевтической промышленностью, а также сохранность их качества.

В настоящее время в стране действуют 273 аптечных склада. Аптечные склады были организованы в первые годы создания советского государства. В тот период они возникали в силу практической необходимости. Свою работу они строили в соответствии с требованиями времени, исходя из конкретных условий и местных возможностей. Дальнейшее развитие шло уже из сложившихся реальных условий работы каждого аптечного склада. Типовых проектов аптечных складов не было. В то же время все аптечные склады имеют много общего. Прежде всего они организованы на одной материальной основе, имеют общие задачи и функциональное назначение, определяющие их практическую деятельность. Отличием является только объем работы и соответственно размеры складов.

Между тем действующие аптечные склады имеют весьма большие различия в структурном устройстве, товарном составе оперативных отделов, организации работы, штатной численности, производительности труда и т. д. Организационное и техническое устройство складов также очень различно и почти индивидуально для каждого из них.

Наряду с этим аптечные склады имеют целый ряд недостатков, свойственных всем складам: не приспособленные к

складской работе помещения, большой недостаток складской площади, крайне слабая оснащенность производственным оборудованием, отсутствие механизации производственных процессов, отсталая организация труда. Состояние аптечного складского хозяйства в подавляющем числе областей и республик находится на низком уровне.

Как известно, в настоящее время в нашей стране произошли большие изменения. Лишь за последнее пятилетие число аптек возросло в полтора раза. Увеличилось число лечебных учреждений и их коечный фонд и т.д. В связи с этим изменились и аптечные склады как по объему работы, так и по условиям своей деятельности. Перед главными аптечными управлениями союзных республик поставлена задача расширения складской сети и общего улучшения состояния действующих складов. Выполнение этой задачи требует научного и практического решения ряда основных вопросов устройства аптечных складов и организации их работы.

Исходя из изложенного, Центральный аптечный научно-исследовательский институт поставил перед собой задачу разработать основные принципы организации аптечных складов — установить их рациональные категории, структуру, дислокацию и на основе этого дать рекомендации по строительству типовых аптечных складов.

Категории аптечных складов впервые были установлены в соответствии с приказом Министра здравоохранения СССР от 21 ноября 1949 г № 870. Исходя из товарооборота было установлено 4 категории аптечных складов, которые практического применения не получили и позднее пересматривались. Так, например, при установлении премиальной системы работникам аптечных учреждений в 1949 г. аптечные склады вновь были разделены по товарообороту, но уже на 3 группы, которые действуют до настоящего времени.

В 1964 г. для исчисления заработной платы складским работникам, аптечные склады заново были распределены на 4 категории.

Эти обстоятельства свидетельствуют о том, что в настоящее время не имеется единой классификации аптечных складов. Действующие категории не отражают их фактического объема работы. При их установлении не проводилось экономических и научно-обоснованных расчетов. Как показало изучение материалов и работы аптечных складов в РСФСР, УССР, БССР, товарооборот их имеет весьма большие колебания. Установлено, что на областных складах в РСФСР он находится в границах от одного до 40 млн. руб. Таким образом крайние значения его отличаются друг от друга в 40 раз.

В УССР эти значения несколько меньше, однако составляют от 3 до 25 млн. руб. Одновременно установлено, что большое количество аптечных складов имеет товарооборот свыше 6 млн. руб., которые по действующему положению относятся к I категории. Так в РСФСР около половины аптечных складов (или 48%) имеет товарооборот от 6 до 40 млн. руб. Товарооборот этих складов составляет свыше 450 млн. руб. или 77% от оборота всех складов республики. В УССР таких складов 11 или 44% с общей суммой товарооборота около 140 млн. руб. или около 70% от товарооборота складов этой республики. Таким образом около половины аптечных складов с товарооборотом около 70% вышли за пределы существующих категорий.

Указанные обстоятельства являются свидетельством того, что действующие категории не соответствуют фактическому объему работы аптечных складов и требуют пересмотра.

Настоящую работу мы проводили по материалам аптечных складов ГАПУ РСФСР, УССР и БССР.

При разработке категорий за объем работы аптечных складов принят товарооборот, так как он включает всю совокупность факторов, влияющих на их производственную, хозяйственную и административную деятельность. С помощью методов математической статистики (2) для группировки аптечных складов рассчитана интервальная величина товарооборота, которая составила 4 млн. руб. Исходя из этих данных, установлено пять категорий аптечных складов при внутригрупповой дисперсии от 0,07 до 0,24, что подтверждает однородность распределения аптечных складов по указанным категориям (таблица 1).

Таблица 1

Категории аптечных складов

Категории аптечных складов	Товарооборот	Число аптечных складов (в %)
I	свыше 18 млн. руб.	5%
II	от 14 до 18 млн. руб.	8%
III	от 10 до 14 „	10%
IV	от 6 до 10 „	25%
V	до 6 млн руб.	52%

Таким образом, установленные категории аптечных складов получили научно-экономическое обоснование, что позволит учитывать их планомерный переход из одной категории в другую.

Одним из основных вопросов в работе аптечных складов является их структура, которая обеспечивает рациональную организацию работы, а также правильное хранение аптечных товаров исходя из физико-химических свойств.

Изучение существующего состояния этого вопроса показало, что в настоящее время нет единой структуры аптечных складов. Количественный состав оперативных отделов весьма различен и совершенно не соответствует мощности складов. Имеют место случаи, когда крупные склады имеют меньшее число отделов, чем мелкие и наоборот. Так, например, девять оперативных отделов имеют Свердловский склад с товарооборотом около 22 млн. руб. и Оренбургский с товарооборотом только около 7 млн. руб.; 12—13 оперативных отделов имеет Ленинградский городской склад с товарооборотом в 30,5 млн. руб. и Башкирский склад с товарооборотом только около 12 млн. руб. и т. д.

Еще более произвольным и не обоснованным с точки зрения организации работы и режима хранения является распределение товарных групп по оперативным отделам аптечных складов. Особенно это наблюдается по группам медикаментов.

Произвольное распределение товарных групп по отделам привело к разнообразнейшим сочетаниям товарных групп. Так на 36 областных аптечных складах установлено 57 различных сочетаний товарного состава в отделах.

При таких обстоятельствах действующим складам затруднительно установить рациональную организацию работы и условия хранения, а, следовательно, и обеспечить надежную качественную сохранность препаратов. Невозможно также определить равнозначные трудовые затраты работников одноименных отделов и т. д.

Исходя из изложенного, была поставлена задача разработать на основании научно-обоснованных материалов единую рациональную структуру аптечных складов.

В основу разработки новой структуры складов положены: установленные категории, группы аптечных товаров с учетом их физико-химических свойств, совместимости отдельных видов товаров при хранении, удельный вес этих групп в структуре товарооборота; характер производственных складских операций и т. д.

При установлении внутренней структуры аптечных складов для расчета взята верхняя граница товарооборота каждой установленной категории складов, т. е. 6, 10, 14, 18 млн. руб., а для первой категории складов принято 25 млн. руб. товарооборота. Это позволит при росте товарооборота сохранять твердую структуру устройства аптечных складов в пределах категории.

Указанный товарооборот распределен по основным группам товаров. Известно, что основную массу товаров аптечных складов составляют медикаменты и различные готовые лекарственные препараты. Эти группы товаров должны составлять не менее 75% всего товарооборота аптечных складов. Приняв указанные данные за исходные, определен объем медикаментов в соответствии с установленными категориями, а затем проведено распределение медикаментов на ряд подгрупп по действующим коэффициентам (10). Распределение остальных групп товаров по категориям произведено исходя из сложившихся соотношений.

Расчетами установлено, что аптечные склады независимо от категорий должны иметь 8 одноименных оперативных отделов (сухих, жидких медикаментов, ядовитых веществ, перевязочных материалов, предметов сангигиены и ухода за больными, медицинского инструментария, очковой оптики и аптечного оборудования, приемный отдел и экспедицию). Наряду с этим в зависимости от категорий аптечные склады должны иметь дополнительно: отдел готовых лекарственных препаратов, отдел лекарственных средств в ампулах и другие.

Исходя из проведенных исследований определено, что для обеспечения рациональной организации работы, а также правильного хранения товаров аптечные склады должны иметь следующее число оперативных и вспомогательных отделов (таблица 2).

Для осуществления рациональной организации работы аптечных складов и последующего планомерного решения вопросов труда, штатного персонала, организационно-технического обеспечения огромное значение имеют типовые проекты для строительства аптечных складов.

В настоящее время Центральным аптечным научно-исследовательским институтом разработаны совместно с Проектным институтом Министерства здравоохранения РСФСР, два типовых проекта для V категории аптечных складов на 4 и 6 млн. руб. годового товарооборота.

При разработке проектов учтены современные требования, предъявляемые к складским сооружениям (1, 3, 4). В проекте нашли отражение новые прогрессивные формы ра-

Таблица 2

Структура аптечных складов по категориям

Категории аптечных складов	Товарооборот аптечных складов	Всего отделов	В том числе	
			оперативных отделов	вспомогательных отделов
I	Свыше 18 млн. руб.	19	16	3
II	От 14 до 18 млн. руб.	18	15	3
III	От 10 до 14 млн. руб.	16	13	3
IV	От 6 до 10 млн. руб.	14	11	3
V	До 6 млн. руб.	12	9	3

боты склада, перспективная функциональная взаимосвязь всех его структурных подразделений, механизации погрузочно-разгрузочных работ и т. д. (5, 6, 8, 9). Основное здание принято 4-этажным, в двух вариантах: каркасно-панельном и кирпичном. Архитектурный облик склада предусматривает возможность строительства его в любой части областного центра.

Проведенные нами исследования могут быть положены в основу при разработке типовых проектов аптечных складов остальных категорий.

В деле дальнейшего улучшения лекарственного обеспечения населения наряду с устройством и организацией работы самих складов большое значение имеет их правильное размещение. В настоящее время каждое аптечное управление имеет склад. Вместе с этим отдельные аптечные управления наряду с областными аптечными складами, в силу недостатка у них складской площади, имеют межрайонные аптечные базы.

Изучением установлено, что эти базы замедляют продвижение товаров в аптечную сеть, а также уменьшают производительность труда складских работников. Как известно, на производительность труда складских работников влияет ряд факторов (1, 7). Ведущими из них являются: величина общего товарооборота аптечных складов, число аптек, число коек лечебных учреждений, прикрепленных к складам на лекарственное снабжение.

С помощью метода математической статистики (2) произведен расчет влияния товарооборота на производительность труда складских работников на областных аптечных складах и межрайбазах.

При этом установлено, что если производительность труда на областных аптечных складах принять за 100%, то в межрайбазах она составляет только 68,3%. В то время как отношение зарплаты к товарообороту на аптечных базах на 33% выше, нежели в областных аптечных складах. Исходя из изложенного вытекает, что существование таких баз можно рассматривать как крайнюю временную меру, вытекающую из острого недостатка складских площадей.

ВЫВОДЫ

1. Впервые с применением методов математической статистики разработаны научно-обоснованные категории аптечных складов, что даст возможность решать многие насущные вопросы их организационного и технического устройства.

2. Определена рациональная структура аптечных складов по каждой установленной категории, внедрение которой в практику будет способствовать упорядочению организации и техники приема, хранения и отпуска медицинских товаров аптекам и лечебным учреждениям.

3. Установленные категории аптечных складов с введением типовой внутренней структуры явятся основой для последующей унифицированной разработки производственных и трудовых процессов на аптечных складах.

4. Разработаны совместно с Проектным институтом Министерства здравоохранения РСФСР два типовых проекта для V категории аптечных складов на 4 и 6 млн. руб. годового товарооборота.

5. На основе исследований установлено, что основным предприятием по снабжению аптек и лечебных учреждений области должен быть областной аптечный склад с наличием помещений, соответствующих объему его работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмистров В. Г. Торговые склады. М. Изд-во Экономика, 1967.
2. Венецкий И. Г., Кильдишев Г. С. Основы математической статистики. М., Госстатиздат, 1963.
3. Каминский Я. А. Оптовая торговля и складское хозяйство в СССР. Госторгиздат, 1957, 40—41, 49—50, 56—57.
4. Каминский Я. А. Торговые склады. М., Госторгиздат, 1959.
5. Каминский Я. А., Полунов В. Развитие складского хозяйства на Украине. Ж. «Советская торговля», 1961, 8.
6. Пекелис Л. Е. Складское хозяйство государственной торговли и пути его развития «Актуальные проблемы экономики, организации торговли и общественного питания». М., издательство «Экономика», 1964, 89—99.

7. Серебряков С. В. Организация и техника советской торговли. М. Госторгиздат.
8. Vašíček R., Kunovsky L., Nosek V. Projekcni rešeni skladu zasobovani, komplexnim zdravotnickym materialem, Farmaceuticky Obzor, 1967, 2, 65—77.
9. V. Smečka, J. Vlčkova. Zur Teschnischen gestaltung der Apothekenlager Farmaceuticky Obzor, 1965, 4, 162—168
10. Ertl Jaroslav. Vyuziti objemovych norem uskladneni, Socia Cisticky Obchod, 1960, 6, 4, 151—153.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАБОТЫ НЕКОТОРЫХ ОБЛАСТНЫХ АПТЕЧНЫХ СКЛАДОВ

В. И. КРИКОВ, Б. П. БУЧНЕВ, Л. И. МЕТЕЛЬСКАЯ, А. Д. ЧИЧКУН

Кафедра экономики и организации фармацевтического дела; заведующий кафедрой — доцент В. И. Криков. (Пятигорский фармацевтический институт).

Особое значение в системе экономических исследований приобретают методы анализа основных итогов хозяйственной деятельности и в особенности метод сравнительного анализа. В основу этого наиболее эффективного метода положено сопоставление одинаковых экономических показателей за ряд лет, как в одном предприятии, так и в целой группе однотипных предприятий.

Метод сравнительного анализа нашел довольно широкое применение во многих отраслях народного хозяйства. Однако в системе аптечных предприятий и в частности на аптечных складах он пока не применяется.

В настоящем исследовании нами предпринята попытка разработать применительно к аптечным складам методику проведения сравнительного анализа и на примере нескольких аптечных складов показать целесообразность ее внедрения в практику. В качестве базы для исследования были отобраны девять областных аптечных складов с оборотом от 1,5 млн. руб. до 16,5 млн. рублей (Ростовский, Краснодарский, Саратовский, Воронежский, Волгоградский, Пятигорский, Грозненский, Махачкалинский и Нальчинский).

Учитывая, что сравнительный анализ охватывает несколько взаимозависимых экономических показателей за ряд лет, мы взяли отчетные данные за прошедшее пятилетие — 1961—1965 годы. В качестве базисных показателей были взяты отчетные данные 1961 года.

Для сравнения использовали следующие экономические показатели работы аптечных складов: товарооборот, численность штата, производительность труда, выраженная в сумме оборота на одного работника, уровень издержек обращения, уровень фонда заработной платы и средняя заработная плата одного работника склада.

По каждому показателю, исходя из отчетных данных за 5 лет, предварительно проводились расчеты среднегодовых изменений в процентном выражении.

Например, брались отчеты по товарообороту за каждый год и последовательно определялся вначале процент прироста между текущим и прошлым годом, а затем выводился среднегодовой процент прироста за пять лет.

Таким же методом определялись среднегодовые изменения других отобранных для анализа показателей. Результаты этих расчетов сведены в специальную таблицу, в которой для удобства анализа все изменения даны в процентах. Пользуясь такой таблицей, легко сравнивать изменения как по отдельным складам, так и между складами. Так, на Ростовском складе за прошедшую пятилетку в среднем ежегодно товарооборот возрастал на 6,43%, а штат увеличивался на 6,59%. При таком положении, когда темпы роста штата опережали увеличение товарооборота, заметно снижалась производительность труда. В среднем, каждый год она снижалась на Ростовском складе в 1961—65 годах на 0,65%. Издержки обращения в среднем ежегодно увеличивались по отношению к предшествующему году на 0,16%, фонд заработной платы — на 0,06%, а средняя заработная плата увеличилась на 5,82%.

Сопоставим результаты анализа показателей Ростовского склада с аналогичными данными по Краснодарскому складу. Как видно из таблицы, на Краснодарском складе темпы роста товарооборота были выше чем на Ростовском и составляли 7,48%, численность штата ежегодно сокращалась на 0,67%, издержки обращения уменьшались в среднем на 0,12%, фонд зарплаты — на 0,02%, производительность труда возрастала на 8,50%, а средняя заработная плата — на 6,10%. Результаты этого сравнения свидетельствуют о том, что в прошедшем пятилетии на Ростовском аптечном складе имелись серьезные недостатки в планировании и выполнении основных экономических показателей.

Несмотря на то, что этот склад имел фактическую производительность труда выше других складов, он в прошедшем пятилетии допустил снижение ее, завысил издержки обращения и неоправданно расширил штат, в связи с чем допустил рост процента заработной платы по отношению к товарообо-

Среднегодовые изменения основных экономических показателей аптечных складов за 1961—1965 годы (в %%)

№ № п/п	Склады	Товарооборот складов в млн. руб.		Среднегодовой процент изменений за 1961—1965 годы					
		1961 г.	1965 г.	товарооборота	штата	производительности труда	задержек оплаты	фонда заработной платы в % к товарообороту	средней заработной платы 1 работающего
1	Ростов н/Дону	13,36	16,45	6,43	6,59	—0,65	0,16	0,06	5,82
2	Краснодар	11,0	14,27	7,48	—0,67	8,50	—0,12	—0,02	6,10
3	Саратов	11,53	12,26	2,12	—1,0	2,75	0,20	0,06	8,75
4	Воронеж	7,2	9,5	8,03	2,17	5,38	0,09	—0,01	5,08
5	Волгоград	6,84	9,93	11,29	5,66	4,60	0,08	—0,02	6,70
6	Пятигорск	5,85	9,42	15,27	7,27	6,20	—0,43	—0,02	4,38
7	Грозный	2,42	3,48	10,91	6,49	3,50	0,28	0,09	6,82
8	Махачкала	2,17	2,7	6,08	0	7,65	—0,005	—0,01	6,62
9	Нальчик	1,54	1,9	8,11	8,43	—0,25	0,26	0,08	3,10

роту. Данные сравнительного анализа позволяют выявлять диспропорции и нарушения в работе склада и своевременно принимать меры к их исправлению.

Только отсутствием систематического сравнительного анализа основных экономических показателей на каждом отдельном складе за прошедшие годы можно объяснить наличие на Ростовском, Саратовском, Нальчинском складах серьезных упущений в экономике. Как видно из таблицы, среди девяти изученных складов, наиболее удачное сочетание годовых изменений основных показателей в прошедшем пятилетии, по нашему мнению, было на Пятигорском складе, хотя и на нем допущено некоторое завышение годовых темпов увеличения штата.

В современных условиях особо актуальное значение в экономике любого предприятия приобретает проблема правильного соотношения темпов роста производительности труда и средней заработной платы.

В соответствии с методикой экономического анализа производительность труда на аптечных складах определяется путем деления общего товарооборота на среднегодовую численность работников склада. Аналогично определяется средняя заработная плата путем деления общего фонда заработной платы на среднегодовую численность работников. Темпы роста производительности труда на аптечных складах должны опережать темпы роста средней заработной платы.

Контроль за этими показателями легко можно осуществлять также с помощью сравнительного метода анализа. Как выявилось при анализе, далеко не на всех складах этот принцип выполняется.

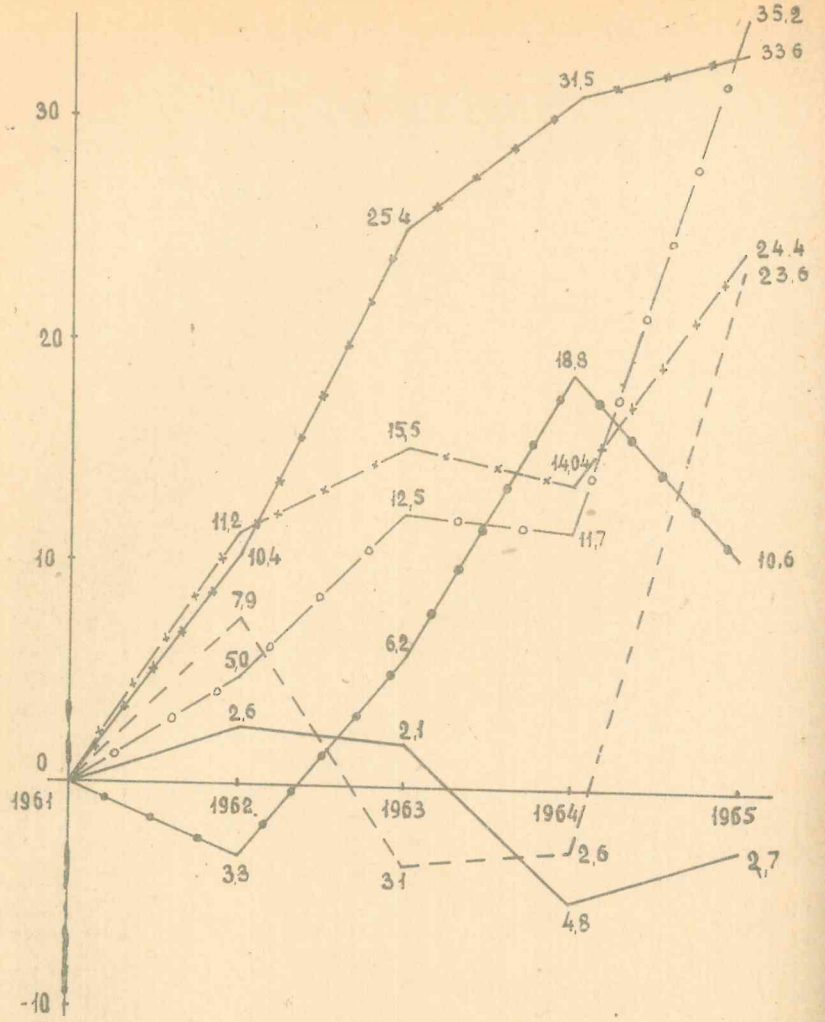
Для сравнения этих показателей мы разделили изучаемые склады на три группы: I группа — с оборотом свыше 10 млн. руб. (Ростов, Краснодар, Саратов), II группа — с оборотом от 5 до 10 млн. руб. (Воронеж, Волгоград, Пятигорск), III группа — с оборотом от 1 до 5 млн. руб. (Грозный, Махачкала, Нальчик).

Для каждой группы была составлена графическая карта изменений производительности труда и средней заработной платы по отношению к базисному 1961 году.

В данной статье приводится в качестве примера такая карта, только по складам первой группы (рис. 1).

Как видно из этой карты, только на Краснодарском складе, начиная с 1962 г., рост производительности труда заметно опережал рост средней заработной платы.

На двух других складах (Ростовском и Саратовском) это экономическое требование нарушалось.



Изменение производительности труда и средней заработной платы за 1961—1965 годы на складах с оборотом свыше 10 млн. рублей (в процентах к 1961 году).

Ростовский склад

производительность труда

средняя заработная плата

Краснодарский склад

производительность труда

средняя заработная плата

Саратовский склад

производительность труда

средняя заработная плата

Среди складов II группы опережающий рост производительности труда был достигнут в прошедшем пятилетии на Пятигорском и Воронежском складах и в III группе—на Махачкалинском складе.

Следовательно, от величины товарооборота склада не зависит выполнение опережающего роста производительности труда по сравнению с ростом средней заработной платы. Для систематического контроля за этими показателями и выявления причин, вызывающих их диспропорцию, мы рекомендуем вести на каждом складе графические карты подобно приведенной (рис. 1). За базисный год целесообразно принимать начальный год очередного пятилетия, как это принято в общегосударственных заданиях.

Сравнительный анализ основных экономических показателей на каждом аптечном складе в отдельности целесообразно проводить систематически путем сопоставления процентов изменения этих показателей между очередными отчетными годами. Сравнительный анализ в группе аналогичных складов полезно проводить в масштабе Главного аптечного управления республики. Это позволит выявлять наиболее оптимальные сочетания экономических показателей и разрабатывать рекомендации по устранению нарушений в работе складов.

ВЫВОДЫ

1. Разработан применительно к аптечным складам метод сравнительного анализа основных экономических показателей.

2. Подобраны для сравнительного анализа наиболее характерные показатели, отражающие изменения в экономике складов.

3. Предложена методика графического отражения изменений темпов роста производительности труда и средней заработной платы на складах.

4. Проведен сравнительный анализ основных экономических показателей на 9 аптечных складах за 1961—1965 годы.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОЙ ДОСТАВКИ ТОВАРОВ В АПТЕЧНУЮ СЕТЬ

А. И. ФУРИН

(Пермский фармацевтический институт)

На сентябрьском Пленуме ЦК КПСС 1965 года А. Н. Косыгин говорил: «Обществу далеко небезразлично, за счет каких усилий и издержек, какой ценой достигаются результаты, какова эффективность труда не только каждого предприятия, но и каждого в отдельности работника. На современном этапе развития советской экономики, науки, техники и культуры решающее значение приобретает рациональное экономичное хозяйствование во всех без исключения звеньях народного хозяйства».

Одной из недостаточно изученных сторон фармацевтического обслуживания является организация доставки товаров со складов аптекоуправлений в аптечную сеть. Между тем, доля затрат на доставку товаров в общих издержках достаточно велика. В 1965 году затраты по снабжению аптек аптечных управлений РСФСР составили более 20% от всех произведенных расходов.

Эффективно использовать средства, выделенные для организации снабжения аптек, это значит шире удовлетворять спрос на медикаменты, уменьшать издержки обращения, ускорять оборачиваемость товаров, иметь нормальный размер товарных запасов.

Как известно, доставка товаров в аптеку организуется централизованно и децентрализованно. Централизованная доставка организуется складом и расходы по завозу товаров несет склад. При децентрализованной доставке товаров аптека несет расходы по завозу товаров в аптеку. В практике часто встречается смешанная доставка товаров силами склада и аптеки.

Анализ годовых отчетов аптекоуправлений за 1965 год показывает, что в РСФСР в 3-х аптекоуправлениях были только централизованные расходы по завозу товаров, в 18 АПУ децентрализованные расходы были больше 10%, свыше 20% в 5 АПУ и в 2 АПУ они превысили 30% от всех расходов, затраченных на организацию снабжения аптек.

Мы сравнили эффективность централизованной и децентрализованной доставки товаров. Для этого использовали статистический метод анализа и рассмотрели следующие показатели в аптекоуправлениях (АПУ):

1. Товарооборот на рубль, затраченный на организацию снабжения аптек.

2. Оборачиваемость товаров в АПУ.

3. Стоимость доставки товаров в одну аптеку (в тыс. руб. за год). Произведя группировку АПУ по проценту децентрализованных расходов на завоз товаров и среднее значение вышеназванных величин, результат мы оформили в виде таблицы:

Таблица 1

Изменение товарооборота на рубль, затраченный на снабжение, средней стоимости доставки товаров в аптеку и оборачиваемости товаров

№№ п/п	Процент децентрализованных расходов на снабжение (x)	Количество аптекоуправлений	Товарооборот на рубль затрат по снабжению (y_1)	Оборачиваемость товаров в АПУ (y_2)	Средняя стоимость доставки товаров в аптеку (y_3)
1	0 — 1	7	19,58	1,124	3,4
2	1 — 5	20	23,88	1,347	3,3
3	5 —10	21	23,05	1,217	3,0
4	10—15	14	23,75	1,277	3,1
5	15—20	4	17,02	0,957	4,3
6	20—25	5	13,75	0,885	6,5
7	25—30	0	0	0	0
8	30—35	2	20,72	0,812	7,1
среднее	8,5		22,05	1,203	3,6

Из таблицы видно, что между вышеназванными величинами и процентом децентрализованных расходов имеется определенная зависимость.

В социальных науках имеется мало возможностей для проведения контролируемых экспериментов. В тех случаях, где действительные отношения не могут быть измерены непосредственно, там применяется статистический анализ.

В. И. Ленин указывал, что статистика — одно из самых могущественных орудий социального познания.

Для нахождения влияния децентрализованной доставки товаров на эффективность снабжения, мы произвели вычисления линий регрессий (способом наименьших квадратов).

Линия регрессии в общем виде имеет следующее уравнение: У=а+вХ, где параметр «а» имеет формально-математическое значение, определяя исходную точку регрессии в системе координат, а параметр «в» показывает, на сколько единиц изменится У при каждом изменении Х на единицу.

Расчеты дали следующие уравнения:

1. $У_1 = 23{,}812 - 0{,}204X$, $Rxy = -0{,}21$, $Syx = 6{,}9$
2. $У_2 = 1{,}333 - 0{,}015X$, $Rxy = -0{,}374$, $Syx = 0{,}272$
3. $У_3 = 2{,}476 + 0{,}126X$, $Rxy = 0{,}4$, $Syx = 2{,}06$

Х — средняя величина децентрализованных расходов по снабжению.
$У_1$ — товарооборот на рубль, затраченный на снабжение.
$У_2$ — средняя оборачиваемость товаров в АПУ.
$У_3$ — средняя стоимость снабжения аптеки.

В уравнении 1 коэффициент регрессии «в» У по Х равен — 0,204. Он показывает, что в среднем увеличение децентрализованных расходов на один процент уменьшает товарооборот на 20 коп. на каждый рубль, затраченный на организацию снабжения. Так как такой результат основывается на наблюдениях в диапазоне от 0 до 33,4% децентрализованных расходов, то отношение зависимости, выраженное данной линией регрессии, не должно обязательно сохраняться и вне этих пределов наблюдения, и повышение процента децентрализованных расходов не обязательно в дальнейшем будет уменьшать товарооборот на каждый рубль, затраченный на организацию снабжения.

Стандартная ошибка оценки, равная 6,9 единицы означает, что не менее 49 АПУ из 73 находятся в зоне, лежащей в пределах одной стандартной ошибки, по обе стороны от линии регрессии, равной 6,9 руб. Коэффициент корреляции показывает, насколько тесно связаны колебания одной переменной с другой, но он не может говорить о причинной связи. Причинную связь устанавливает логический анализ.

Действительно, при децентрализованной доставке товаров в аптеки неизбежно должны возрастать расходы по завозу, так как транспорт используется менее эффективно, растут командировочные расходы.

В соответствии со вторым уравнением регрессии на каждый процент роста децентрализованных расходов, замедляется оборачиваемость товаров в 0,015 раза или на 5 дней при исчислении оборачиваемости в днях.

Третье уравнение регрессии показывает, что увеличение

на один процент децентрализованных расходов влечет возрастание не менее чем 125 рублей стоимости доставки товаров в аптеку за год.

Уравнения регрессии показывают, что децентрализованные расходы по снабжению (следовательно, и децентрализованная доставка товаров в аптеки) увеличивают затраты и уменьшают эффективность организации снабжения аптек.

Наиболее рациональной следует признать организацию централизованной доставки товаров в аптечную сеть. Это подтверждается и непосредственными наблюдениями за работой транспорта, используемого для завоза товара в аптеки децентрализованным путем. Мы провели хронометраж пребывания автотранспорта на аптечном складе Пензенского аптекоуправления в течение недели. За 6 дней на территорию склада прибыло 68 автомашин, из них 10 прибыло с грузом для аптечного склада и 58 — за грузом для аптек. Время нахождения автомашин с грузом, прибывшим для склада, было в 4 раза меньшим, чем прибывших за грузом для аптек (в первом случае среднее время пребывания на складе равнялось 22 минутам, а во втором среднее время нахождения на складе равно 80 минутам). Это объясняется тем, что склад материально заинтересован в своевременной разгрузке товара, прибывшего в его адрес, а за своевременную погрузку и отправку товара транспортом аптек он материальной ответственности не несет.

Таким образом, как регрессивный анализ, так и хронометраж подтверждает экономическую эффективность централизованной доставки товаров. Это и позволяет рекомендовать для планового снабжения аптечных предприятий централизованную доставку товаров, как наиболее выгодную, экономически эффективную систему снабжения.

ОРГАНИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ МЕДИКАМЕНТОВ В ПОЛЬШЕ

Э. Э. ШИШКО

(Институт контроля качества лекарств, Варшава)

В Польше о возможности применения в лечебных целях фармацевтического средства отечественного или же иностранного производства решает Министерство здравоохранения и Общественного Обеспечения, которое одновременно контролирует качество медикаментов, их хранение и применение.

Совещательным органом для Министерства здравоохранения и общественного обеспечения является Институт лекарств, а также работающая при этом институте Комиссия лекарств, которую созывает Министр здравоохранения и общественного обеспечения. Институт лекарств в рамках своих компетенций, вытекающих из устава, ведет научно-методический надзор за производством, качеством, а также правильным применением лекарств в стране.

Процесс ходатайствования, чтобы новое лекарство отечественного производства было применено в лечебных целях, состоит из двух этапов. Первый из них касается вступительных, проводимых продуцентом, второй же охватывает ряд работ, связанных с регистрацией фармацевтического средства, а также его контролем, которые проводятся Министерством здравоохранения и общественного обеспечения.

Продуцент, который намеревается ввести свой препарат на отечественный рынок, направляет в Министерство здравоохранения и общественного обеспечения решение о своих производственных намерениях. Министерство высылает это решение вышеупомянутой Комиссии лекарств, которая, являясь совещательным органом Министерства здравоохранения и общественного обеспечения, рассматривает целесообразность производства предоставленного лекарства на основании данных, взятых из мировой литературы, которая имеется в Институте лекарств, так и на основании фармакологических и клинических испытаний.

После получения положительной оценки Комиссии лекарств производитель высылает заявление в департамент фармации Министерства здравоохранения и общественного обеспечения с просьбой разрешить заготовить фармацевтическое сырье или же готовое лекарство. В случае, если вопрос касается лекарства, которое применяется в ветеринарии, заявление направляется в департамент ветеринарии в Министерстве сельского хозяйства. Вместе с заявлением производитель обязан сообщить:

1. Рецепт изготовления лечебного средства с указанием количества каждой из составных частей.
2. Способ употребления и лечебные указания.
3. Срок годности.
4. Предложение на утверждение образца этикетки и информационных листков, которые будут приложены к данному фармацевтическому сырью, готовому лекарству или же санитарному средству.

Кроме того, продуцент обязан представить:

1. Образец фармацевтического сырья, образец готового

лекарства или санитарного средства в количествах, необходимых, чтобы провести анализы, а также проект технических условий, согласно которых следует испытать предложенный препарат.

Указанные образцы подлежат в Институте лекарств химическим, фармакологическим или биологическим испытаниям в зависимости от состава, особенностей и применения.

После получения положительных результатов испытаний и акцептации проекта ТУ, а также на основании клинических испытаний, Комиссия лекарств окончательно высказывается, пригоден ли данный медикамент для лечебных целей и целесообразно ли начинать его производство.

Здесь необходимо добавить, что в некоторых случаях Комиссия лекарств может потребовать от продуцента проведения дополнительных испытаний, целью которых является выяснение всевозможных сомнений, касающихся качества и действия лекарства. Только на основании положительного мнения Комиссии лекарств о предложенном для производства медикаменте Министерство здравоохранения и общественного обеспечения разрешает производить и распространять лекарство, т. е. оформляет так называемый реестр. После получения реестра лекарство поступает в производство и употребляется в лечебных целях.

О введении в систему лечения лекарств иностранного происхождения решает Комиссия Лекарств на основании собственных знаний, а также проведенных аналитических и фармакологических испытаний в Институте лекарств и клинических испытаний, проведенных в научных учреждениях.

Положительная оценка результатов испытаний, проведенных Институтом лекарств, вместе с положительной оценкой Комиссии лекарств дают заключение, на основании которого Министерство здравоохранения и общественного обеспечения разрешает импортировать данное лекарство.

Все лечебные средства, имеющиеся в обороте в нашей стране, подлежат контролю, причем различаются в этом отношении два основных рода: **вступительный контроль и тщательные испытания.**

1. **Вступительный контроль**, называемый чаще всего техническим контролем (ТК) ведется собственными силами продуцента. Этим контролем охвачены отдельные составные части, входящие в состав лекарства, как и готовое лекарство. Наблюдение за техническим контролем ведет Министерство здравоохранения и общественного обеспечения с участием Института лекарств.

2. **Тщательные испытания.** К этому роду испытаний, ведо-

мых и координуемых Министерством здравоохранения и общественного обеспечения, принадлежат:

а) **Серийный контроль,** целью которого является оценка качества целого производственного объема. Этим контролем охвачены все лекарства, перечисленные в распоряжениях Министерства здравоохранения и общественного обеспечения, как:

витаминные препараты,
гормональные препараты,
препараты, содержащие соединения мышьяка,
антибиотики,
эфир (все серии).

Серийный контроль производит Институт лекарств. Лекарства подлежащие серийному контролю, которые на протяжении длительного времени были хорошими и не показывали отклонения он норм, могут быть по предложению Института лекарств освобождены Министеретвом здравоохранения и общественного обеспечения от серийного контроля.

б) **Плановый контроль:** Все лекарства, находящиеся в обороте в стране, подлежат плановому контролю в двухлетнем цикле, что обозначает, что каждое лекарство должно быть по крайней мере раз в два года исследовано в Институте лекарств или в одной из районных контрольных лабораторий при областных Аптечных управлениях. Целью этого контроля является одновременное проведение периодических исследований на территории всей страны, как и определение условий хранения этих лекарств на складах, в общественных и больничных аптеках.

в) **Выборочный контроль** ведется по поручению Министерства здравоохранения и общественного обеспечения или же по инициативе фармацевтических инспекторов и охватывает лекарства, которые вызывают сомнения органов, занимающихся надзором или же лекарства, рекламируемые получателями.

г) **Контроль над лекарствами, отпускаемыми по рецептам,** выданным врачом, проводимый профессиональным персоналом аптеки, так называемыми контрольными столами и фармацевтическими инспекторами отделов здравоохранения при президиумах областных народных советов. Контроль такого типа проводится также районными контрольными лабораториями при областных Аптечных управлениях.

д) **Арбитраж.** В случае спорных результатов исследований фармацевтических средств, относительно которых заинтересованные стороны выражают сомнения, средства эти высылаются в Институт лекарств, который, на основании собственных исследований дает авторитетное окончательное заключение.

Обязывающее в Польше распоряжение, нормирующее обязательства продуцента и импортера относительно введения в оборот фармацевтических средств и санитарных товаров, а также серийного контроля, в ближайшее время будет расширено и охватит проблематику предоставления службе здоровья новых фармацевтических средств и урегулирует вопрос клинических исследований. Сама проблема клинических исследований широко дискутируется в Польше и анализируется рядом известных специалистов-фармакологов, клиницистов, аналитиков и юристов, и мы надеемся, что недалеко то время, когда эта проблема будет решена и соответственно урегулирована в современном аспекте.

ЦЕЛИ И ОРГАНИЗАЦИЯ АПТЕЧНОГО ДЕЛА И СИСТЕМЫ ВЫСШЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПЕРИОД ПОСТРОЕНИЯ РАЗВЕРНУТОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ СОЦИАЛИЗМА В ГДР

Проф. Г. ВАГНЕР
(Германская Демократическая Республика)

За прошедшие 5 лет в ГДР проводились многочисленные дискуссии по вопросу о наиболее удачном построении аптечного дела, соответствующем социалистическому развитию в ГДР, и в связи с этим по вопросу об обучении кадров.

Целью развития аптечного дела и лекарственных средств является всестороннее удовлетворение объективных потребностей населения в лекарственных средствах, наиболее рационально, с учетом наибольшей общеэкономической пользы. Пути и методы, которые должны привести нас к этой цели, могут быть различными в связи с различным историческим развитием стран, а также различными климатическими, территориальными и национальными особенностями.

В 1945 г. на территории теперешней ГДР насчитывалось 1850 частных аптек, обслуживавших 18 миллионов населения, из них в городах по 6000 населения и в сельских местностях по 20.000 населения приходилось на одну аптеку. Мы сначала поставили перед собой цель предусмотреть как для города, так и для деревни на каждые 10.000 населения по одной аптеке при максимальном расстоянии 25 км. Эта цель сейчас нами достигнута. Мы располагаем сейчас свыше 1.600,

аптек. При этом следует заметить, что количество аптек уменьшилось. Это объясняется тем, что число аптек в городах уменьшилось более значительно, чем оно увеличилось в сельских местностях, и тем, что мы дополнительно организовали 300 пунктов по выдаче лекарств.

Мы поставили перед собой до 1950 г. задачу организовать на территориях с высокой плотностью населения на каждые 25.000—30.000 населения по одной аптеке и несколько специализированных аптек. В областях с небольшой плотностью населения одна аптека должна обслуживать территорию примерно на 10.000 населения. Одновременно мы считаем необходимым организацию профилированных аптек. Под профилированием мы понимаем разделение задач, возложенных на каждую аптеку, на 1) снабжение врачей и населения и 2) дополнительные специальные задачи, которые должны выполнять только определенные аптеки. Такими специальными задачами является, например, снабжение больниц, определенных врачей-специалистов, стоматологов или ветеринаров, централизованное изготовление галено-фармацевтических средств, а также помощь в обучении профессиональных кадров. Дополнительно в каждом районе, т. е. на 100.000 населения имеется фармацевтический центр, на который возложены следующие задачи:

1. Планирование и руководство процессом снабжения.
2. Руководство профессиональным обучением.
3. Организация сотрудничества между врачами.
4. Проведение определенных мероприятий в области усовершенствования, в особенности для среднего персонала.
5. Контроль качества обрабатываемых веществ и качества приготовления лекарств.
6. Выполнение определенных задач по производству лекарственных средств в полутехническом масштабе, например, централизованное изготовление инфузионных растворов.

Кроме того, в каждом округе, т. е. примерно на 1,5 млн. населения, есть окружной фармацевтический центр, на который возложены следующие обязанности:

1. Снабжение определенными импортными медикаментами. Эта задача возложена на окружную аптеку.
2. Контроль качества работы всех аптек округа аптечной инспекцией округа.
3. Руководство и оформление документации и информации в области аптечного дела и по лекарственным средствам.
4. Организация определенной части обязательного усовершенствовании кадров при высших учебных заведениях и руководящих кадров специализированных учебных заведений.

При достижении этой цели должны быть преодолены существующие теперь различия в качестве работы аптек. Одновременно аптекарь сможет больше, чем до сих пор заниматься руководящей деятельностью соответственно его образованию. В результате более сильного профилирования и связанной с этим специализации аптекарь должен будет более детально научно обрабатывать специальную область.

Из новых задач, стоящих перед аптечным делом, и требований вовлечения аптекарей в исследовательскую работу и развитие, производство и контроль лекарственных средств, из планирования и руководства процессом обеспечения, включая сотрудничество с врачами, вытекают следующие выводы для системы образования:

1. Приспособление системы высшего образования к этим задачам.
2. Развитие системы специального обучения и усовершенствования.

Особенно важным в приспособлении системы обучения в вузах к названным задачам было следующее:

1. Особый упор на самостоятельную научную работу, в частности в результате введения дипломных работ.
2. Сокращение энциклопедических знаний в пользу ясной формулировки важнейших принципов отдельных специальных дисциплин.
3. Смещение центра тяжести в процессе обучения, в частности в направлении медико-биологических и фарматехнологических проблем.
4. Нововведение математико-статистических и фармаэкономических занятий.
5. Больший упор на подготовку к руководящей деятельности во всех областях фармации.

Процесс обучения в фармацевтическом институте продолжается 5 лет и делится на три раздела:

1. Основные занятия, которые студент посещает без предварительной работы в аптеке после получения аттестата зрелости. В течение первых трех семестров студент приобретает естественнонаучные знания, главным образом в области химии, физики, математики и общественно-научные знания 4-й семестр студенты обучаются в аптеках с целью:

а) Знакомства со структурой и задачами различных типов аптек.

б) Знакомства с фармацевтической номенклатурой, включая рецепты.

в) Изучения важнейших методов приготовления лекарств.

г) Изучения важнейших юридических и экономических основ аптечного дела.

2. Фармацевтическое обучение, в узком смысле слова в процессе которого изучают главным образом следующие дисциплины:

фармацевтическая химия;

фармацевтическая технология;

фармацевтическая экономика;

фармакология (включая биохимию, патобиохимию, физиологию и патофизиологию);

фармакогнозия.

Обучение заканчивается экзаменом по этим дисциплинам. В фармацевтическое обучение включается специальное обучение. В период специального обучения студент должен подготовить дипломную работу по одной из вышеназванных дисциплин, прослушать лекции, имеющие отношение к его области работы и к планируемой последующей деятельности. Несмотря на эту специализацию мы стоим за единое высшее образование, с тем чтобы кадры вузов могли найти многостороннее применение.

Система обучения специалистов-аптекарей отдает должное требование приобщения к руководящей деятельности в важных специальных областях. В эту систему включена $^1/_3$ всех вузовских кадров.

Процесс обучения длится 3 года, в течение которых они продолжают работать при содействии вузов, промышленных предприятий и других подобных учреждений. Специализированное обучение возможно по следующим дисциплинам:

1. Контроль лекарственных средств и стандартизация.
2. Фармацевтическая технология.
3. Экономика и организация аптечного дела. По таким принципам проводится наша работа.

Мы уверены, что путем такого преобразования аптечного дела (по содержанию и организации), а также обучения кадров мы с честью выполним на нашем участке работы, поставленную 7-м съездом Соц. Единой Партии Германии задачу осуществления развития системы социализма в ГДР. Для нас было бы очень ценно обменяться с Вами мнением и опытом по вышеизложенным проблемам.

МЕХАНИЗИРОВАННЫЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ УЧЕТ МЕДИКАМЕНТОВ КАК ПЕРВЫЙ ЭТАП В НАУЧНО-ОБОСНОВАННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОТРЕБНОСТИ В МЕДИКАМЕНТАХ

М. Г. КОРОЛЕВА, Р. В. ТРУНЯКОВА, А. Н. УЗДЕНИКОВ, Г. Е. ГЕРШТЕЙН

(Отдел определения потребности в медикаментах; руководитель отдела — М. Г. Королева. Центральный аптечный научно-исследовательский институт Минздрава СССР)

Из года в год медицинская промышленность страны выпускает все больше эффективных лекарственных препаратов. Директивами XXIII съезда КПСС предусмотрено в течение пятилетия увеличить выпуск медицинской продукции и, в том числе лекарственных средств в 1,7 раза, что позволит полностью обеспечить все возрастающие потребности населения и лечебно-профилактических учреждений в лекарствах (1).

Выполнение задач, намеченных Директивами, в значительной степени зависит от рациональной организации в стране производства и распределения медикаментов и других медицинских товаров.

Известно, что в настоящее время отсутствует научный метод определения потребности в медикаментах при составлении заявок на них, что приводит к серьезным ошибкам, допускаемым аптекоуправлениями в планировании и завозе медикаментов в аптечную сеть областей, краев и республик страны: к затовариванию медикаментами в одних местах и нехвате их — в других (2).

Изыскание научно-обоснованного метода определения потребности в медикаментах — одна из основных задач научных и практических работников аптечной системы.

Изучение потребности в медикаментах является сложной проблемой. На потребление медикаментов влияет множество факторов: структура заболеваемости, обеспеченность населения медицинской и лекарственной помощью, достигнутый материальный и культурный уровень жизни, поло-возрастной состав населения и другие (3, 4). Поэтому при изыскании научно-обоснованного метода определения потребности в медицинских средствах необходимо установить степень влияния вышеуказанных факторов на потребление медикаментов.

Разработка научно-обоснованного метода определения потребности в медикаментах должна проводиться в несколько этапов, основными из которых являются: организация систематического учета данных о потреблении медицинских средств в СССР и изменении спроса на них; изучение факторов, вли-

яющих на потребление медикаментов; развитие медицинской промышленности и др.

В 1966—1967 гг. Центральный аптечный научно-исследовательский институт Минздрава СССР совместно с Центральным проектно-технологическим бюро Главмехсчета ЦСУ СССР на базе ГАПУ Минздрава Латвийской ССР разработал методику количественного учета остатков и фактического расхода медикаментов и других медицинских товаров с применением счетно-вычислительной техники.

Институтом была разработана, а ГАПУ Минздрава Латвийской ССР издана, в виде справочника для аптек, складов и др. аптечных учреждений, номенклатура медикаментов, включающая свыше 6 тысяч наименований с учетом различных лекарственных форм, дозировок, фасовок и упаковок (5). В столь полном объеме номенклатура медикаментов разработана и издана впервые.

Естественно, что вести учет потребления медикаментов по такой большой номенклатуре ручным способом при расходе отдельных препаратов в очень малых количествах просто невозможно. Вместе с тем, современный уровень развития вычислительной техники дает возможность механизировать получение данных о движении медицинских средств по номенклатуре в аптеках и на аптечных складах.

Для механизированной обработки сведений о фактическом расходе медикаментов номенклатура медицинских средств была систематизирована и зашифрована. Первым знаком в пятизначном шифре обозначены учетные группы: медикаменты и химтовары — 0; перевязочные материалы — 1; мединструментарий и оптика — 2; предметы ухода за больными — 3; минеральные воды — 4; парфюмерно-косметические и хозяйственно-галантерейные товары — 5; аптечная посуда, коробки и капсулы — 6; тара многооборотная — 7; резервная группа — 8; импортные товары — 9. Следующими двумя знаками обозначены подгруппы медикаментов и других медицинских товаров по фармако-терапевтическим, химическим признакам или назначению. Например, наркотические средства 01; снотворные средства 02; седативные 03 и т. д.

Внутри подгрупп наименования медикаментов и других медицинских товаров расположены по алфавиту и пронумерованы от 0 до 99. Каждому наименованию, водедшему в подгруппу, дан свой, не повторяющийся шифр (номенклатурный номер), включающий максимальную информацию об этом наименовании. Так, например, № 00328 является номенклатурным номером **настойки валерьяны** весовой. Расшифровывается он следующим образом: первая цифра номенклатурного номера — 0 — обозначает, что препарат относится к группе медикаментов и химических товаров отечественного производства; следующие две цифры — 03 — обозначают принадлежность препарата к подгруппе седативных средств и последние две цифры — 28 — порядковый номер наименования в подгруппе седативных средств.

Учитывая возможность появления новых наименований лекарственных препаратов и других медицинских товаров, в каждой группе оставлены резервные подгруппы, а в каждой подгруппе — резервные номенклатурные номера.

Из приведенного описания шифровки номенклатуры медикаментов и других медицинских товаров видно, что шифры наименования — номенклатурные номера — максимально кратки, логичны по построению, включают максимальную информацию о каждом наименовании и легко запоминаемы.

Обязательным условием четкого ведения количественного учета движения медицинских товаров является тщательное соблюдение одних и тех же единиц измерения для каждого вида товара. В этих целях для каждого наименования лекарственного препарата или другого медицинского товара установлены единые единицы измерения, которые зашифрованы двухзначными шифрами.

Для получения и анализа данных о поступлении и расходе товаров в аптеках и на складах шифры присваиваются каждой аптеке или другому покупателю и признакам, определяющим их работу (местонахождение, категория), а также заводам и другим поставщикам.

Для механизации учета движения и остатков товаров на аптечных складах в документах о поступлении и расходе товаров должна содержаться в зашифрованном виде вся информация, а именно: от кого, когда, в каком количестве и на какую сумму получен товар и кому, когда, в каком количестве и на какую сумму отпущен товар.

В приемных актах в адресной части должны быть указаны шифры поставщика, остальные же данные: число, месяц, номер счета поставщика, номер приемного акта, номер отдела, поскольку они являются цифровыми обозначениями — берутся в неизменном виде. В описательной части приемного акта рядом с наименованием товара проставляется его номенклатурный номер, шифр единицы измерения проставляется рядом с единицей измерения.

Известно, что в настоящее время единой структуры аптечных складов и единой группировки товаров по отделам хранения складов не существует, в связи с чем одинаковые группы

товаров на различных складах хранятся в разных отделах. По этой причине, для разработки унифицированных бланков заказов аптек отделам складов, институтом была осуществлена группировка номенклатуры медицинских товаров, исходя из общих принципов хранения их. Это позволило составить набор бланков-заказов, которые могут быть применены для складов, имеющих различную структуру.

В унифицированных бланках-заказах номенклатура расположена по группам и подгруппам, что дает возможность при составлении заказов в аптеках учитывать наличие запасов и ассортимент товаров по указанным группам и более правильно организовать снабжение.

При заполнении бланка-заказа аптекой в адресной части его указывается отдел склада, в который направляется заказ, наименование и шифр покупателя, шифры его местонахождения, принадлежности и категории (для аптек). В заказной части против наименования требуемого товара указывается количество в соответствии с приведенной для него единицей измерения и цена.

После поступления в отдел склада заполненного бланка-заказа он корректируется, затем производится отбор товара и бланк-заказ поступает в машинное бюро для выписки счета-фактуры. Фактуры (товаро-транспортные накладные — счета) выписываются на фактурных машинах с перфоленточным устройством, которое позволяет атоматически переносить на перфорационную ленту данные о потребителе и об отпущенном товаре по номенклатуре. Перфорационные ленты обрабатываются машино-счетными станциями на дешифраторе БЛП-1, с помощью которого данные автоматически переносятся на перфокарты. По перфокартам, обработанным счетно-перфорационными машинами определяется ежедневный расход медикаментов по каждому отделу склада. При замене схемы коммутации по перфокартам могут быть установлены данные о номенклатуре медикаментов и о сумме товаров, полученных аптеками города, района, области или каждой аптекой в отдельности.

Данные об остатках товаров по номенклатуре в розничной аптечной сети получают из инвентаризационных ведомостей, где тоже рекомендовано шифровать наименования медикаментов и других аптечных товаров, находящихся в аптеке, а также единиц измерения.

Поступающие со склада и из аптек учетные материалы обрабатываются в вычислительных центрах или на машино-счетных станциях по технологическому проекту, предложенному Главмехсчетом ЦСУ СССР.

Результатом обработки является получение следующих итоговых табуляграмм:

1. ежедневные данные о движении товаров в каждом отделе склада по каждому наименованию в количественном и суммовом выражении;

2. ежедневные остатки медикаментов и других товаров в каждом отделе склада;

3. ежемесячные оборотно-сальдовые ведомости товаров по каждому отделу склада;

4. данные о медикаментах и других товарах, полученных каждой аптекой, лечебным учреждением в отдельности за определенный период времени (месяц, квартал, полугодие, год) в количественно-суммовом выражении (по каждому наименованию);

5. данные о товарах, полученных каждым районом, городом, группой лечебных учреждений за определенный период времени (по каждому наименованию);

6. данные о товарах (по номенклатуре), полученных аптеками и лечебными учреждениями, находящимися в городской или сельской местности;

7. данные о товарах (по наименованиям), полученных хозрасчетными аптеками (по категориям), аптеками лечебных учреждений и другими организациями;

8. данные об остатках товаров (по номенклатуре) в розничной аптечной сети;

9. данные о фактическом расходе медикаментов и других товаров (по наименованиям) в аптечной сети.

Разработанный институтом метод механизированного количественного учета движения медикаментов и других медицинских товаров в оптовой и розничной аптечной сети внедрен на базе Главного аптечного управления Министерства здравоохранения Латвийской ССР.

Внедрение в практику метода механизированного учета движения медикаментов является экономичным и целесообразным. Метод этот позволит систематически накапливать данные о фактическом расходе медикаментов по номенклатуре, а также своевременно выявлять сверхнормативные остатки медикаментов, имеющиеся в аптечной сети не только в суммовом, но и в количественном выражении.

Механизированный количественный учет медикаментов является первым, но очень важным этапом в разработке научно-обоснованного метода определения потребности в медикаментах.

ВЫВОДЫ

1. Предложена методика количественного учета медикаментов и других медицинских товаров с применением счетно-вычислительной техники.

2. Разработана и издана в виде справочника полная номенклатура медикаментов и других медицинских товаров по укрупненным фармако-терапевтическим группам.

3. Методика механизированного количественного учета медикаментов и других медицинских товаров внедрена на базе ГАПУ Минздрава Латвийской ССР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Директивы XXIII съезда КПСС по пятилетнему плану развития народного хозяйства СССР на 1966—1970 гг. Издательство политической литературы. Москва, 1966 г.

2. Локшина Р. Д., Королева М. Г., Коробова З. Н., Узденикова А. Н., Мартынова М. П., Панченко Е. И., Ананьева А. В. К разработке методических основ определения потребности в медикаментах. Сборник научных трудов ЦАНИИ, т. IV, 1963 г., стр. 20—30.

3. Королева М., Мартынова М., Янхонен Э., Панченко Е. Об изучении потребности и нормативах потребления медикаментов и перевязочных средств. Основные материалы IV республиканского совещания аптечных работников Литовской ССР. Вильнюс, 1958 г., стр. 93—100.

4. Майминд С. И. К вопросу об изучении перспективной потребности в медикаментах. Ж. Медицинская промышленность СССР № 9, 1965 г., стр. 27—31.

5. Номенклатура медикаментов и других медицинских товаров по укрупненным фармако-терапевтическим группам. Информационное письмо (специальный выпуск) ГАПУ Минздрава Латвийской ССР, г. Рига, 1966 г.

ПРОЕКТ ШТАТНЫХ НОРМАТИВОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПЕРСОНАЛА ХОЗРАСЧЕТНЫХ АПТЕК

А. П. КОГАН, З. Н. КОРОБОВА

(Отдел экономики и планирования аптечного хозяйства; руководитель — В. П. Сафронова. ЦАНИИ)

Перед аптечным хозяйством, как и перед другими отраслями народного хозяйства, стоит задача разумной экономии затрат труда.

В 1945—1946 гг. в ЦАНИИ проводилось нормирование труда аптечных работников. Результатом исследований явились штатные нормативы фармацевтического и подсобного персонала аптек, утвержденные приказом МЗ СССР № 194 от 24 мая 1947 г..

В 1952 г. нормы нагрузки, установленные в 1946 г., были пересмотрены и положены в основу действующих штатных нормативов фармацевтического и подсобного персонала аптек, утвержденных приказом по Министерству здравоохранения СССР № 1188 от 29/XII-1952 г.

Штатные нормативы сыграли положительную роль в деле организации труда в аптеках. Вместе с тем практическое применение нормативов в течение ряда лет выявило в них наличие недостатков. Так, весьма напряженными являются нормы выработки ассистентов. Норма выработки химика-аналитика установлена исходя из общего числа рецептов, включая рецепты на готовые лекарственные средства несмотря на то, что в функции химика-аналитика контроль качества готовых лекарственных средств не входит. Излишней опекой, связывающей инициативу управляющего аптекой, является установление вышестоящей организацией штатной численности по каждой должности в отдельности и т. д.

В ЦАНИИ в 1957—1961 гг. была проведена большая работа по нормированию труда работников хозрасчетных аптек (Н. М. Громова, А. П. Коган и др.). В результате проведенных исследований был предложен проект штатных нормативов фармацевтического и подсобного персонала хозрасчетных аптек по показателям товарооборота. Этот проект не был одобрен Министерством здравоохранения СССР в основном по той причине, что нормы выработки в год для фармацевтического и нефармацевтического персонала были исчислены в тыс. руб. условного товарооборота, который отражал структуру товарооборота только «средней» аптеки.

В 1964 г. была предложена новая номенклатура должностей работников аптек и в соответствии с новой номенклатурой должностей были исчислены нормы выработки (А. М. Сидорков, А. К. Мельниченко, А. П. Коган). Но, большинство Главных аптечных управлений республик в своих отзывах не поддержало новую номенклатуру должностей работников аптек, и по их просьбе с учетом конкретных замечаний, ЦАНИИ в конце 1965 г. и в начале 1966 г. дорабатывал проект штатных нормативов производственного персонала хозрасчетных аптек (А. П. Коган, З. Н. Коробова, З. Д. Силина).

В результате доработки в проект внесены изменения. Эти изменения в основном сводятся к упрощению проекта и к

уменьшению числа расчетных показателей, в частности по индивидуальной рецептуре. Учтено также предъявлявшееся требование о сохранении действующей номенклатуры должностей аптечных работников и их численности.

Согласно проекту штатных нормативов штаты производственной фармацевтической численности хозрасчетных аптек рассчитываются не по каждой должности в отдельности, а по 3-м комплексным нормам выработки, построенным по категориям аптек (табл. 1).

Таблица 1

Комплексные нормы выработки на 1-го фармацевта в год по категориях аптек

	Категории аптек / един. измер.	I	II	III	IV	V
1	тыс. инд. лек.	8,4	8,1	7,7	7,3	7,0
2	тыс. руб.	25	25	24	24	22
3	тыс. руб.	60	50	50	50	50

Первая комплексная норма выработки на одного фармацевта включает всю работу с индивидуальными лекарствами: прием рецептов и требований, изготовление лекарств и серий внутриаптечной заготовки, контроль, отпуск лекарств, изготовление концентратов и заполнение штанглазов. Норма выработки определена в тыс. индивидуальных лекарств как по амбулаторной, так и по стационарной рецептуре, и в зависимости от категории аптеки установлена в пределах от 7,0 до 8,4 тыс. лекарств в год.

Вторая комплексная норма выработки на одного фармацевта включает отпуск населению готовых лекарственных средств (по рецептам и без рецептов) и других медицинских товаров. Норма выработки устанавливается в зависимости от категории аптеки в пределах от 22 до 25 тыс. руб. в год.

Третья комплексная норма выработки на одного фармацевта включает отпуск готовых лекарственных средств, медикаментов и других медицинских товаров лечебно-профилактическим учреждениям и организациям, а также мелкорозничной аптечной сети (аптечным пунктам, киоскам и т. д.) Норма выработки определена от 50 до 60 тыс. руб. на одного фармацевта в год.

Комплексные нормы выработки получены из средних норм выработки по конкретным видам выполняемой работы (табл. 2).

Таблица 2

Должности фармацевтического персонала и нормы выработки по видам выполняемой работы (в тыс. инд. лекарств)

Наименование должности	Выполняемая работа	Средняя норма выработки на 1-го фармацевта в год по категориям аптек				
		I	II	III	IV	V
Ассистент	Изготовление лекарств, (амбулаторных, стационарных)	20	20	18	16	15
Химик-аналитик (рецептар-контролер)	Профилактический, качественный и количественный контроль	60	60	60	60	60
Рецептар-контролер	Прием рецептов на изготовление индивид. лекарств, выдача ядовитых медикаментов, оперативный контроль, написание копий рецептов, оформление и отпуск изготовленных лекарств	20	20	20	20	20
Дефектар	Заполнение штанглазов, приготовление концентратов, заготовка лекарств мелкими сериями (кроме фасовки)	150	150	140	120	120

В свою очередь, средние нормы выработки исчислены исходя из средних норм времени, полученных при обработке хронометражных данных и данных анкетного обследования.

Так, например, средняя норма времени на изготовление 1 индивидуального лекарства в аптеках I категории равна 4,9 мин., а в аптеках V категории — 6,8 мин. В соответствии

со средней нормой времени исчислена средняя норма выработки ассистента, которая в зависимости от категории аптеки составляет от 15 до 22 тыс. инд. лекарств в год. (Норма выработки ассистента по нормативам приказа № 1188 определена в размере от 19 до 31,5 тыс. инд. лекарств в год). Уменьшение норм выработки ассистента объясняется усложнившейся индивидуальной рецептурой, которая стала более трудоемкой.

Годовая норма выработки химика-аналитика исчислена в размере 60 тыс. инд. лекарств. (По приказу № 1188 нагрузка химика-аналитика — 200 тыс. всех рецептов в год).

Норма выработки рецептара-контролера по приему рецептов на изготовление индивидуальных лекарств, выдачу ядовитых медикаментов, оперативный контроль, написание копий рецептов, оформление и отпуск изготовленных лекарств составляет 20 тыс. инд. лекарств в год. (По нормативам приказа № 1188 норма выработки рецептара-контролера — 22 тыс. инд. лекарств в год, сигнарант дается на 100 тыс. рецептов).

Для дефектара также исчислена средняя норма выработки, которая в зависимости от категории аптеки составляет от 120 до 150 тыс. инд. лекарств в год. Норма включает работу по заполнению штанглазов, приготовлению концентратов и заготовке лекарств мелкими сериями. Кроме того, установлена норма выработки для дефектара от 50 до 60 тыс. руб. в год по отпуску готовых лекарственных средств, медикаментов и других медицинских товаров лечебно-профилактическим учреждениям и организациям, а также мелкорозничной аптечной сети.

Расчетные нормы выработки исчислены применительно к действующей номенклатуре должностей аптечных работников. Расчет норм выработки произведен исходя из годового фонда рабочего времени, равного 109 000 мин. (410 мин. × 266 дн. = 109 000 мин.). В годовом фонде рабочего времени учтено сокращение времени работы в предвыходные и предпраздничные дни — 8 дней, учтены неявки по болезни — 10 дней, прочие неявки — 4 дня.

По проекту нормативов 1966 г. и по нормативам приказа № 1188 на основе данных о структуре товарооборота аптек за 1966 г. определена численность производственного фармацевтического персонала «средней» аптеки по категориям.

Сопоставление численности производственного фармацевтического персонала, исчисленной по проекту нормативов и по нормативам приказа № 1188, по «средней» аптеке пяти категорий, дало следующие результаты:

Таблица 3

Сопоставление численности фармацевтического персонала по проекту нормативов и по приказу № 1188

Категория аптеки	Численность фарм. персонала «средней» аптеки		Отклонение
	по приказу № 1188	по проекту	
I	34,5	29,5	—5,0
II	16,7	15,2	—1,5
III	9,3	8,1	—1,2
IV	5,6	5,8	+0,2
V	2,0	2,6	+0,6

При сопоставлении численности производственного фармацевтического персонала, исчисленной по проекту нормативов 1966 г. и по штатным нормативам приказа № 1188 по всем аптекам (по наличию на 1/I-1968 г.), имеется уменьшение численности производственного фармацевтического персонала по проекту на 2,9%.

Численность вспомогательного персонала (фасовщицы, санитарки-мойщицы) сохранена на уровне численности по нормативам действующего приказа № 1188 и определена в процентах по отношению к численности фармацевтического производственного персонала: 70% для аптек I категории; 60% для аптек II—V категорий. Распределение численности вспомогательного персонала по конкретным должностям предоставляется на усмотрение управляющего аптекой.

Численность кассиров устанавливается в зависимости от категории аптеки: 5 ед. для аптек I категории; 3 ед. для аптек II категории; 2 ед. для аптек III категории; 1 ед. для аптек IV и V категорий.

Существующая в настоящее время дополнительная численность производственного фармацевтического и вспомогательного персонала, потребность в которой возникает вследствие особых условий работы аптеки, сохраняется.

В Центральных районных аптеках в зависимости от числа прикрепленных аптек вводятся должности рецептаров-контролеров, должность химика-аналитика устанавливается по количеству индивидуальных рецептов, поступивших в прикрепленные к ней аптеки, в штате которых нет должнос-

ти химика-аналитика. При работе ЦРА в 2 смены дополнительно устанавливается должность рецептара-контролера.

В аптеках, имеющих киоски, устанавливается должность заведующего киоском (по числу киосков); в аптеках, имеющих аптечные пункты I группы — должность заведующего аптечным пунктом (по числу аптечных пунктов).

Дополнительно устанавливается должность рецептара-контролера: в дежурных аптеках; в аптеках V категории при 2-х сменной работе; в аптеках VI категории с товарооборотом, превышающим 6 тыс. руб. в год.

В аптеках, в которых организовано справочное бюро, дополнительно устанавливается должность рецептара-контролера: при работе в одну смену — 1 должность, при работе в две смены — 2 должности.

Дополнительно устанавливается должность кассира: в аптеках I категории с товарооборотом свыше 500 тыс. руб. в год на каждые последующие 200 тыс. руб. товарооборота; в аптеках II категории при товарообороте свыше 200 тыс. руб. в год; в аптеках IV и V категорий при 2-х сменной работе аптеки.

Дополнительно устанавливается должность санитарки в дежурных аптеках и в аптеках V категории при 2-х сменной работе.

Категорию аптеки рекомендуется определять в зависимости от объема работы по показателям для отнесения к категориям по оплате труда руководящих работников, согласно приложению № 20 к приказу Министра здравоохранения СССР от 9 сентября 1964 г. № 496.

Проект штатных нормативов производственного персонала хозрасчетных аптек в настоящее время рассматривается в Главном аптечном управлении Министерства здравоохранения СССР.

ВЫВОДЫ

1. Практическое применение штатных нормативов фармацевтического и подсобного персонала аптек в течение ряда лет выявило в них наличие недостатков, связанных прежде всего с величиной норм выработки для некоторых категорий работников.

2. В проекте штатных нормативов производственного фармацевтического и вспомогательного персонала хозрасчетных аптек установлены нормы выработки как комплексные по трем группам, так и средние нормы выработки по видам выполняемой работы.

3. Предлагаемый метод расчета штатной численности существенно отличается от действующего, так как он построен на принципе сочетания укрупненных показателей с раскрытием основных элементов, составляющих эти показатели, что значительно упрощает планирование штатной численности, осуществляемое в аптечных управлениях, а с другой стороны, предоставляет управляющему аптекой возможность правильно организовать и контролировать труд в аптеке на всех участках работы.

ОБ ИЗУЧЕНИИ СПРОСА НА МЕДИКАМЕНТЫ

З. А. ГРИНБЕРГ

(Кафедра экономики и организации фармацевтического дела I ММ ин-т им. И. М. Сеченова; зав. кафедрой — доц. Т. И. Тольцман)

Своевременность и качество лекарственного обеспечения населения во многом зависит от постановки вопроса изучения спроса на медикаменты.

Головным институтом, занимающимся разработкой форм и методов изучения удовлетворенного и неудовлетворенного спроса населения на медикаменты, является ЦАНИИ МЗ СССР. По данной теме исследования ведут также фармацевтические институты и факультеты (Харьковский, Запорожский), аптечные управления, Н. Ф. О. Громоздкость медикаментозного ассортимента, специфичность условий потребителя, не везде налаженный учет реализации медикаментов в ассортиментном разрезе, обусловливают трудность учета спроса. Изучение спроса на медикаменты осложняется отсутствием единой службы изучения спроса населения на медикаменты. Следует отметить, что во многих аптечных управлениях организованы отделы информации и изучения спроса. Сотрудники этих отделов информируют врачей о наличии в аптеках медикаментов и возможных заменах одних другими, выпускают информационные листы о поступлении и новых лекарственных средствах, ими проводится изучение спроса населения на медикаменты (3, 5, 9). Но эти отделы малочисленны и в силу большого объема работы занимаются в основном постановкой информации нежели разработкой форм и методов изучения спроса.

16 ноября 1966 года приказом Министра торговли СССР № 239 утверждено Положение о службах изучения спроса

на товары народного потребления в предприятиях, организациях и управлениях торговли (10).

Положение в основе своей может быть использовано и применено для изучения спроса населения на медикаменты в аптечных учреждениях и предприятиях.

Нами предлагается организационная структура службы изучения спроса населения на медикаменты.

ГАПУ МЗ СССР (Отдел изучения спроса).

ГАПУ Союзных республик (Отдел изучения спроса).

Краевое, областное, городское аптечное управление.

(Группа изучения спроса, м. б. в составе отдела снабжения).

Центральные районные аптеки.

Крупные городские аптеки.

(Отдельные лица, желательно сотрудники справочных бюро и управляющие аптеками).

Изучение спроса на медикаменты должно проводиться непосредственно в аптеках, аптечных складах и других аптечных учреждениях, которые являются опорными пунктами для отдела изучения спроса ГАПУ МЗ СССР. В них должен осуществляться контроль за регистрацией отказов, обобщение сведений об отказах и продаже медикаментов, по которым проводился учет спроса.

Большую помощь в организации изучения спроса населения на медикаменты должны оказать справочные столы аптек, которые ведут учет обращений населения. Службы по изучению спроса аптечных управлений обобщают материалы аптек, аптечных складов для использования при составлении заказов промышленности, инструктируют работников аптек по изучению спроса и осуществляют контроль за их деятельностью, обеспечивают службы по изучению спроса аптек формами и бланками. Службы ГАПУ союзных республик по изучению спроса осуществляют проверку экономической обоснованности заказов на медикаменты, представленных промышленности.

Совместно с аптечными складами, представителями промышленности, аптечными управлениями и крупными аптеками при участии специалистов-врачей проводят периодические совещания с целью анализа рынка по отдельных медикаментам и разрабатывают меры по нормализации обеспечения населения лекарствами. Организуют и систематически проводят семинары с работниками служб изучения спроса. Методическое руководство службами изучения спроса в союзных республиках осуществляет главное аптечное управлении МЗ СССР совместно с ЦАНИИ МЗ СССР. Служба

изучения спроса должна использовать данные отчетности о реализации, проводить опросы населения, периодически делать специальные обследования, строить свою работу в тесном контакте с врачами.

Ведение отчетности о реализации медикаментов в ассортименте во всех аптеках, весьма трудоемко и приводит к излишней централизации и сосредоточению в вышестоящих организациях показателей.

Более правильным подходом к вопросу изучения спроса населения на медикаменты, является выборочный метод изучения удовлетворенного и неудовлетворенного спроса. Обработка данных спроса д. б. механизированной.

Выборочное наблюдение дает возможность определить точные репрезентативные данные, но необходимо правильно подойти к определению способа отбора.

При определении выборочной совокупности аптек для организации изучения спроса на медикаменты может быть использован типический бесповторный способ отбора. Определение численности выборки проводилось нами с использованием формулы определения численности выборки при собственно случайном способе отбора (2)

$$n = \frac{t^2\sigma^2 N}{N\Delta^2 + t^2\sigma^2}$$

n — численность выборки
$t = 2$
σ^2 — общая дисперсия выборочной совокупности
N — количество аптек генеральной совокупности
Δ — предельная ошибка выборки.

Для реабилитации искажения результата при определении численности выборки при типическом отборе, используя формулу выборки при собственно случайном способе отбора, выборочную дисперсию заменяем общей дисперсией выборочной совокупности (сумма средней взвешенной из выборочных дисперсий и межгрупповых дисперсий). Для аптек Москвы численность выборки не превышает 20%.

Мы считаем возможным в качестве отборочного признака взять оборот по продаже медикаментов.

Следующий этап — проверка репрезентативности выборочной совокупности. Для этого подготовлена таблица с показателями генеральной и выборочной совокупности по товарообороту, доле медикаментов, товарным запасам, в т. ч. медикаментам, рецептуре в количестве и сумме, отпуску населению рецептов по количеству и в сумме, уровню товарных запасов и т. д.

Отклонения по каждому показателю не превышали 10%. Следовательно, выборочная совокупность репрезентативна генеральной.

Отклонения выборки от генеральной совокупности в %
(в расчете на одну аптеку)

№№ п/п	Показатели работы аптек	В генеральной совокупности $\overline{X}$	В выборочной совокупности $\overline{Xi}$	Отклонение выборочной от генеральной совокупности в %
1	Товарооборот в т. р.	237,9	222,8	—6,3
2	в т. ч. медикаменты	165,5	156,1	—5,7
3	Товарные запасы в т. р.	48,8	48,2	—1,2
4	Доля медикаментов в %	76,8	76,1	—0,9
5	Уровень запасов в %	20,5	21,8	+6,3
6	В т. ч. медикаменты	22,7	23,5	+3,5
7	Рецептура (кол.-во) в т. ед.	352,7	357,0	+1,2
8	Сумма в т. р.	89,3	90,3	+0,11

Целью нашего исследования явилось также изучение методик определения спроса населения на медикаменты, а также на товары широкого потребления, которые применяются в Советском Союзе, в некоторых зарубежных странах и проверка возможности использования некоторых из них в системе аптечного управления.

Основной методикой определения спроса на медикаменты, применяемой в Чехословакии, является анализ данных о реализации медикаментов в номенклатуре и динамике движения товарных запасов (4). Введение количественного учета делает возможным использование данного метода и в нашей системе.

Основным ориентиром при изучении спроса в США, является опрос врачей. Из 220 тыс. врачей страны, фирма Шеринг Корпорейшн рассылает опросные листы лишь 200 врачам, которые дают очень обстоятельные ответы.

Нами экспериментально проверена возможность изучения

спроса методом опроса населения. Метод имеет широкое распространение при изучении спроса на товары широкого потребления (1, 6, 7, 8, 9). Опрос проводился в 6 аптеках Москвы. Опрос показал, что изучение спроса возможно в каждой аптеке, т. к. около 90% посетивших аптеку составляет местное население, из них живут в районе аптек в среднем 80%.

Важную роль в регулировании спроса, должны оказывать врачи. Нигде как в кабинете врача формируется спрос на медикаменты.

Фармацевты нашей страны используют различные формы работ по информации врачей о наличии в аптеках медицинских товаров. Однако, изжить поступление в аптеку рецептов, содержащих препараты, длительное время отсутствующие в аптеках фармацевтам не удается.

Опрос врачей, проведенный нами в 10 поликлиниках г. Москвы и Московской области в апреле 1967 года показал, что не все врачи и не регулярно посещают пятиминутные конференции врачей, где выступают фармацевты. Редко бывают в аптеках, нерегулярно читают информационную литературу.

Проведение опроса населения и врачей является необходимым, особенно при изучении неудовлетворенного спроса.

И наконец, назрел вопрос о пересмотре статистической отчетности, ее использования и создание, если не бюро, то отдела фармацевтической статистики.

Отделу медицинской статистики МЗ СССР и Всесоюзному научно-исследовательскому институту социальной гигиены и организации здравоохранения им. Н. А. Семашко поручено в течение ближайших 2—3 лет пересмотреть всю существующую в медицинских учреждениях документацию с целью ее упрощения и приспособления для механизированной разработки статистического материала.

Главному аптечному управлению МЗ СССР и ЦАНИИ МЗ СССР желательно уже сейчас подключиться к этой работе.

ВЫВОДЫ

1. Создание службы изучения спроса под руководством ЦАНИИ МЗ СССР с опорными пунктами на местах поможет в деле изучения спроса населения на медикаменты.

2. Изучение спроса целесообразно проводить выборочно по отдельному кругу аптечных учреждений и группам медикаментов.

3. При определении спроса населения на медикаменты возможно использовать методики определения спроса на товары широкого потребления, например метод опроса, метод непосредственной регистрации запросов населения.

4. Информация медицинских работников требует постоянного совершенствования. Опросы врачей дают возможность нахождения новых форм взаимоотношений врачей и фармацевтов.

5. Руководители аптечных учреждений и предприятий должны постоянно анализировать, изучать существующую отчетную документацию с целью упрощения и приспособления для механизированной обработки статистического материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычкова Г., Орлов А., Николаева З. «Опросы — эффективный метод изучения спроса». Ж. «Советская торговля», 1966 г., № 5. стр. 38—40.

2. Венецкий И. Г., Кильдишев С. Г. Основа математической статистики. Москва, 1963 г., стр. 124—158.

3. Губский И. М. Аптечная сеть УССР в прошлом семилетии и ее задачи в настоящей пятилетке. Ж. «Аптечное дело», 1966 г., № 5, стр. 9—13.

4. Индржик Ироуж с сотрудниками. Аптечное дело в Чехословацкой социалистической республике. Ирига, 1964 г. МЗ Чехословацкой социалистической республики.

5. Климович Т. П. Развитие аптечной сети в сельской местности Латвийской ССР. Ж. «Аптечное дело», 1966 г., № 5, стр. 12—16.

6. Корженевский И. И. Основные закономерности развития спроса в СССР. «Экономика», М., 1965 г.

7. Крутиков Ф. А. Действенный метод изучения спроса. Ж. «Советская торговля», 1963 г. № 12.

8. Методические указания по изучению спроса населения на непродовольственные товары в предприятиях и организациях торговли. Москва, 1965 г.

9. Подольский И. В. Лекарственное обеспечение тружеников села Эстонской ССР. Ж. «Аптечное дело», 1966 г. № 5, стр. 20—23.

10. Приказ министра торговли РСФСР от 12 января 1967 г. № 12 об организации службы изучения спроса на товары народного потребления в государственной торговле РСФСР.

11. Щенков В. В. Статистические методы изучения покупательского спроса населения в СССР. М., 1958 г. (Диссертация на соискание ученой степени кандидата экономических наук).

ИЗУЧЕНИЕ СПРОСА НА НЕКОТОРЫЕ ХОДКИЕ МЕДИКАМЕНТЫ ПО АМБУЛАТОРНОЙ РЕЦЕПТУРЕ РАЙОННОЙ АПТЕКИ № 82 г. БАРВЕНКОВО, ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

В. П. САЛО и М. Н. ЛИТВИНЕНКО

(Кафедра экономики и организации фармацевтического дела Харьковского фармацевтического института)

Переход к отраслевому принципу руководства, усиление экономических стимулов и расширение прав предприятий, бесспорно, значительно ускорит рост производства медицинских препаратов и изделий.

Работа производства может быть четкой и бесперебойно обеспечивать потребность населения в медицинских товарах в том случае, если будет полный контакт со сбытовыми фармацевтическими и лечебно-профилактическими учреждениями, потребителями этих товаров.

Основной недостаток в работе аптеки и аптекоуправлений — это трудности в планировании потребности в медикаментах по ассортименту и количеству, а отсюда получается неправильный заказ для промышленности.

С целью изучения спроса районная аптека № 82 проводила по согласованию с обл. АПТУ в течение 1966 года безотказный отпуск по амбулаторной рецептуре по 106 наименованиям наиболее дефицитных и новых лекарств и лекарственных средств.

Изучение потребности в этих медикаментах в течение указанного периода позволило определить пути и предпосылки планирования их расходов по амбулаторной рецептуре.

Показатель заболеваемости является исходным пунктом при составлении нормативов потребности населения в различных видах медицинской помощи, в том числе и в лекарственной.

Для того, чтобы изучить потребность в медикаментах по амбулаторному отпуску, мы, на основании учетных данных лечебных учреждений в районе обслуживания определили за два года (1965 и 1966 гг.) общее количество амбулаторных посещений и возрастной состав посетителей.

Данные поликлинических посещений по району за 1965 и 1966 годы представлены в таблице № 1.

Из данных таблицы видно, что на каждого жителя района приходится в среднем два амбулаторных посещения в год.

Таблица № 1

Обращаемость и возрастной состав посетителей лечебных учреждений района

Год	Население в тыс. чел.	Количество посещений леч. учрежд. в тыс. чел.	Возрастной состав посет. в тыс. чел.			Свыше 55 лет в %/% отношении
			до 30	30—55	свыше 55 лет	
1965	42,2	92,9	7,3	36,3	49,3	53%
1966	43,1	99,7	7,9	37,2	54,7	54,8%

При этом видно, что пожилой возраст свыше 55 лет в амбулаторных посещениях занимает около 55%. Это положение, как и увеличение общего количества населения характерно для современных демографических процессов. Возрастная структура повсеместно меняется за счет преобладания лиц пожилого и старческого возраста, что повышает потребность, как в медицинском, так и в лакерственном обслуживании не только в качественном его выражении, но и в количественном.

С увеличением амбулаторных посещений увеличивается количество рецептов, по нашим сведениям они составляют более 80% посещаемости, что ведет к открытию большего количества аптек. Если в 1963 г. имелось в районе три аптеки, то в настоящее время их шесть. Все эти аптеки снабжаются от районной аптеки № 82.

Для учета отпуска изучаемых нами препаратов в каждой аптеке был заведен специальный журнал. Изучаемые медикаменты отпускались только по рецептам, выписанным нашими медработниками и рецепты оставлялись в аптеке. За каждый день делали выборку и разносили в журнале по форме количественного учета ядов.

В случае кратковременного отсутствия того или другого препарата врач заменял его подобным по фармакологическому действию, но выписывал в рецепте тот препарат, который отсутствовал, хотя знал, что его в настоящее время в аптеке нет.

В аптеке регистрировали в спецжурнале фамилию, адрес больного и какой нужен препарат. При получении его, больного уведомляли открыткой.

Таким образом, мы наладили хороший контакт с врачами, выполняя тем самым приказ МЗ СССР № 308 от

11/VI-61 г. и вели строгий учет расхода и отказов по 106 наименованиям медикаментов.

По своему фармакологическому действию изучаемые нами медикаменты можно разделить на четыре группы: сосудорасширяющие, антибиотики, сердечные и гормональные.

На основании данных наших исследований — общий прирост расхода медикаментов за 1965 год по сравнению с 1966 годом, по этим группам, составляет 40%, что может указывать на то, что в 1965 году спрос полностью не удовлетворялся, так как прирост посещаемости леч. учреждений не составляет большую величину (6%). В виду того, что в данной работе, нельзя полностью привести все данные по расходу изучаемых медикаментов, мы приводим в таблице № 2 несколько примеров, которые показывают расход медикаментов за 1965 год, когда не было полного удовлетворения спроса на эти медикаменты и за 1966 год, когда спрос удовлетворялся почти безотказно.

Таблица 2

Расход изучаемой группы медикаментов за 1965 и 1966 гг.

Наименование медикаментов	Ед. изм.	Расход за 1965 г.	Расход за 1966 г.	Прирост расхода медикаментов по сравнению с 1965 г.	
Адонизид по 10 мл.	фл.	320	596	276	46%
Адонизид по 10 гр.	гр.	2700,0	3200,0	500,0	16%
Пантокрин по 50 мл.	фл.	230	480	250	43%
Валокордин по 10 мл.	фл.	800	1365	565	42%
Эмульс. синтомицина с новокаином	гр.	7300,0	12200,0	4700,0	41%
Даукарин	фл.	520	700	180	26%
Папаверин хлорис. водородный	гр.	800,0	1300,0	500,0	38,5%
Преднизолон 0,005 № 100	фл.	161	328	167	51%
Адиурекрин	гр.	120,0	215	95,0	45%
Липокаин	фл.	65	183	118	65%
Амидопирин	гр.	8300	12966,0	4666,0	36%
Аналгин	гр.	10250,0	14103,0	3853,0	27,6%
Анестезин	гр.	3580,0	7405,0	3825,0	25%

Из таблицы видно, что удовлетворение спроса даже на такие широко употребляемые препараты, как аналгин, адонизид, папаверин в 1965 г. было неполным.

ВЫВОДЫ

1. Заказ для Барвенковского района на исследуемые группы препаратов следует увеличить в среднем на 40% и можно потребность рассчитать по препаратам приблизительно так:

Адонизида в граммах реализовано за 1966 год при полном обеспечении спроса, — 3200 гр.

На одного жителя 0,07 гр. (3200÷43100), а на 1000 чел. 74 гр. и т. д.

2. Следовательно при планировании заказа на медикаменты на последующий период необходимо учитывать закономерности в динамике роста населения, амбулаторных посещений и возрастного их состава.

3. Проводя такие исследования в местностях, характерных по промышленно-экономическим показателям, возрастному составу населения и заболеваемости, можно выработать постоянный коэффициент прироста потребления определенных групп медикаментов, что облегчает планирование их количества.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПОМОЩЬ НА ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОМ ТРАНСПОРТЕ СССР

В. Д. КУЧЕРЕНКО
Трансмедснабторг МПС СССР

Появление аптечных учреждений на железнодорожном транспорте связано со строительством С.-Петербург-Московской железной дороги (1842—1851 гг.). В начальный период строительства дороги лекарственная помощь больным оказывалась в больницах С.-Петербурга, Москвы и Твери. Кроме того, больные обращались за медикаментами в частные аптеки. Рабочие строительства редко пользовались услугами аптек, так как они были только в крупных городах и стоимость лекарств была высокой.

Городские больницы не в состоянии были обеспечивать нужды строительства дороги (на строительстве было занято более 35 тыс. рабочих).

Опасение возможного проникновения инфекционных заболеваний в столицу вынудили Николая I распорядиться об организации на строительстве временных лазаретов, которые оказывали первую врачебную и лекарственную помощь.

Разрастание сети железных дорог, прокладка их в малонаселенных и необжитых районах страны, где не было ни частных, ни земских аптек, передвижение по железнодорожным магистралям огромных масс пассажиров, а также низкий уровень лекарственной помощи даже в центральных губерниях России, требовали создания специальной системы лекарственного обеспечения на сети железных дорог.

Однако этого сделано не было. Для оказания лекарственной помощи железнодорожному населению были учреждены аптеки при приемных покоях (амбулаториях) и лазаретах (больницах).

Лекарства в основном готовились и выдавались фельдшерами, так как к 1913 году на всех железных дорогах России с общей численностью населения более 3-х миллионов человек работало лишь 117 фармацевтов.

Лекарственная помощь пассажирам оказывалась кондукторами пассажирских поездов и начальниками станций, в распоряжение которых выделялись аптечки с наборами простейших медикаментов.

После Великой Октябрьской социалистической революции линейный, автономный принцип построения лекарственной помощи на железнодорожном транспорте был сохранен.

Сохранив аптечное дело на железных дорогах, молодое Советское государство коренным образом изменило постановку лекарственной помощи на железнодорожном транспорте.

Первым шагом в отношении создания медико-санитарной организации на железнодорожном транспорте, куда относилось и аптечное дело, следует считать учреждение в ноябре 1917 г., по личному указанию В. И. Ленина врачебной коллегии Народного Комиссариата путей сообщения в составе М. И. Барсукова, М. В. Головинского и М. Г. Вечеслова.

Врачебная коллегия, преодолевая саботаж бывших царских чиновников и ставленников Временного правительства, начала перестраивать всю работу врачебных служб дорог и проводить неотложные мероприятия по организации лекарственной помощи на путях сообщения.

2 декабря 1917 года был издан приказ Народного Комиссариата путей сообщения о предоставлении прав начальникам отделов управлений дорог, представителям медицин-

ской части. Этот приказ определил создание самостоятельных врачебно-санитарных служб на железных дорогах, которые ведали и делом лекарственного обеспечения.

Как известно, 11 июля 1918 года был издан декрет Совета Народных Комиссаров РСФСР, подписанный В. И. Лениным, об организации Народного Комиссариата здравоохранения республики, а 18 июля В. И. Лениным было утверждено положение о Наркомздраве РСФСР, предусматривавшее объединение в его состав фармацевтических организаций всех ведомств. Для выполнения функций по организации лекарственной помощи в составе Наркомздрава был создан фармацевтический отдел. Распоряжения фармацевтического отдела были строго обязательными для аптечных учреждений железнодорожного транспорта.

Объединение аптечного хозяйства в единой системе в качестве государственного органа здравоохранения и подчинение центральному квалифицированному руководству обеспечило в те тяжелые годы Советской власти успешное решение задач, которые ставились перед аптечными учреждениями.

Создание Народного Комиссариата здравоохранения РСФСР не означало уменьшения самостоятельности транспортного здравоохранения. При учреждении Наркомздрава РСФСР дело медицинской помощи на железных дорогах было передано в ведение Отдела путей сообщения (ОПС) Наркомздрава РСФСР.

Для непосредственной организации лекарственной помощи транспортному населению и пассажирам, а также снабжения лечебных учреждений медицинскими изделиями, в составе Отдела путей сообщения был организован административно-хозяйственный подотдел, на который было возложено: коренная перестройка лекарственной помощи на железных дорогах; уничтожение старого бюрократического аппарата; приближение лекарственной помощи на дорогах к населению и лечебным учреждениям; привлечение пролетарских масс к участию в деле улучшения постановки лекарственной помощи на дорогах.

Задачей административно-хозяйственного подотдела являлось снабжение железных дорог медикаментами, аптечными принадлежностями, инструментами, бельем, больничным оборудованием и другими медицинскими изделиями. Подотдел вел учет медикаментов, находившихся в распоряжении железных дорог. Аптечные склады железных дорог снабжались по строгой разверстке подотдела. Одной из основ-

ных функций подотдела была также организация работы по лекарственному обеспечению на железных дорогах.

В дальнейшем с образованием новых союзных республик все руководство делом лекарственной помощи на эксплуатируемых и строящихся дорогах находилось в ведении специальных подразделений транспортных отделов Наркомздравов союзных республик.

На линии организации лекарственная помощь строилась, исходя из основного административного деления транспорта — железной дороги. Поэтому, на каждой железной дороге создавался дорожный здравотдел (дорздравотдел), а для строящихся дорог — стройздравы. Подчинялись они непосредственно наркомздравам союзных республик.

Руководство аптечным делом на дорогах возлагалось на дорздравотделы, в составе которых учреждались административно-хозяйственные подотделы, ведавшие всем аптечным делом на железных дорогах.

Непосредственное снабжение лечебных и аптечных учреждений медикаментами и другими медицинскими изделиями осуществлялось через аптечные склады железных дорог, которые работали под руководством административно-хозяйственных подотделов дорздравотделов.

Для руководства и организации лечебной и лекарственной помощи транспортному населению, т. е. рабочим, членам их семей и пассажирам, все дороги делились на административные единицы — врачебные участки. На каждом участке создавалась врачебная амбулатория. В каждой амбулатории функционировала аптека.

Амбулатории располагались в районах наиболее населенных транспортными рабочими. В местах сравнительно мало населенных и, в то же время, удаленных от врачебных амбулаторий, создавались фельдшерские пункты, в которых с первой врачебной помощью оказывалась и лекарственная помощь. На строящихся магистралях существовал аналогичный порядок.

Создание обособленной аптечной системы на транспорте, выделение транспортных рабочих и их семей в отношении лекарственного обеспечения в особую группу, отнюдь не означало отрыва этой организации от аптечного дела на местах и страны в целом. Общее руководство, принципы и планы работы были едиными. Центральные и местные аптечные органы транспорта работали в тесном контакте с территориальными аптечными учреждениями.

Общий план развертывания сети аптечных учреждений на дорогах утверждался наркомздравом союзной республи-

ки по представлении планов транспортными отделами здравоохранения с учетом отзывов по ним соответствующих отделов здравоохранения на местах.

Созданная на транспорте организация лекарственной помощи вступила в тесную связь с обслуживаемой ею рабочей массой. Так, при отделе путей сообщения наркомздрава РСФСР и дорздравотделах были созданы совещательные органы — советы из представителей профессиональных организаций транспортных рабочих, НКПС, работников управлений дорог и других лиц.

Эти совещательные органы сыграли большую роль в деле организации лекарственного обслуживания на железнодорожном транспорте в деле непосредственного участия в этом самих рабочих.

До 1938 года все железнодорожные аптеки находились при лечебно-профилактических учреждениях и отпускали лекарственные средства бесплатно по рецептам врачей дорожных лечебных учреждений.

В целях создания условий, наиболее способствующих улучшению обслуживания врачебной и лекарственной помощью транспортных рабочих в 1931 году, медико-санитарная организация железнодорожного транспорта была выделена из общей системы наркомздрава и включена как составная часть в систему железнодорожного транспорта.

Для укрепления хозяйственного расчета и улучшения руководства аптечным делом на железнодорожном транспорте в 1938 году был создан Трансмедснабторг НКПС, в ведение которого были переданы все аптечные учреждения дорог. Дорожные аптечные склады и аптеки были переведены на хозяйственный расчет.

Новый порядок организации торговли лекарственными средствами обеспечивал коренное улучшение аптечного дела и обслуживания лекарственной помощью железнодорожного населения.

Данные, приведенные в таблице, показывают динамику основных показателей, характеризующих уровень лекарственной помощи за последние 30 лет.

Великая Октябрьская социалистическая революция коренным образом изменила постановку лекарственной помощи железнодорожникам. В годы Советской власти аптечное дело на путях сообщения выработало принципиально новые основы организации лекарственной помощи и получило стройную организационную структуру. Основной принцип организации медикаментозного обеспечения на железнодорожном транспорте сводится к полному охвату и максимальному

Основные показатели развития хозрасчетной аптечной сети МПС

	1938 г.	1940 г.	1950 г.	1955 г.	1960 г.	1965 г.	1967 г.
Число аптек	21	181	461	504	565	639	652
Число аптечных пунктов	—	38	870	1090	1200	1295	1389
Число аптекарских магазинов	—	—	1	2	3	3	4
Число киосков и лотков	—	20	339	374	572	769	879
Число лиц, занятых в аптечной сети	55	2049	3108	3642	4778	6035	6670
в том числе: фармацевтов	27	404	1461	1795	2437	3168	3390
Товарооборот (в оптовых ценах, в тыс. руб.)*	4150	6531	20684	28788	39047	57675	66155
в том числе: медикаменты*	2905	4446	13254	17762	23694	31404	37072
Рецептура в млн. един.	0,32	0,4	17,3	21,2	25,9	39,4	40,7

* В ценах соответствующих лет. В новом масштабе цен 1961 г.

приближению высококвалифицированной лекарственной помощи ко всем железнодорожникам и пассажирам.

Подавляющее большинство аптечных учреждений железнодорожного транспорта находятся на линейных станциях, новостройках и разъездах, в совершенно необходимых местах, где нет аптек территориальных аптечных управлений, а также при железнодорожных лечебно-профилактических учреждениях или вблизи от них, что представляет значительные удобства как для этих учреждений, так и для железнодорожников.

Для обеспечения лекарственной помощи пассажиров (в настоящее время железнодорожный транспорт в год перевозит около 2,5 млрд. человек) созданы лотки, киоски, аптечные пункты при железнодорожных вокзалах, имеются аптечки при медицинских пунктах вокзалов и в каждом пассажирском поезде.

В целях улучшения лекарственной помощи на железнодорожном транспорте в годы текущего пятилетия проводит-

ся ряд мероприятий по приближению аптечных учреждений к населению, повышению культуры в их работе, а также внедрению новых форм организации лекарственной помощи, специфических для транспорта.

Достигнутые результаты в повышении уровня лекарственной помощи и достижения транспортной медицины в борьбе с заболеваемостью подтвердили правильность пути, по которому идет аптечная организация, и дают надежду на дальнейшее успешное развитие аптечного дела на транспорте.

О РЕГЛАМЕНТАЦИИ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВ НАСЕЛЕНИЮ ИЗ АПТЕК

Л. К. ВАСИЛЬЕВА, Т. И. ТОЛЬЦМАН

Кафедра экономики и организации фармацевтического дела; зав. кафедрой — Т. И. Тольцман. I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Современная медицина располагает разнообразными средствами и методами лечения и профилактики болезней. Однако, по образному выражению П. П. Павлова «универсальным оружием врача» остается лекарство (5). Арсенал лекарственных средств непрерывно возрастает.

Выпуск многих препаратов освоен отечественной промышленностью. Увеличивается производство готовых лекарственных форм. Сейчас отпуск готовых лекарственных форм из аптек нашей страны составляет свыше 70%.

Директивами XXIII съезда КПСС по пятилетнему плану развития народного хозяйства СССР на 1966—1970 гг. предусматривается: «Увеличить выпуск продукции медицинской промышленности более чем в 1,7 раза. Значительно расширить производство и улучшить использование медицинских инструментов, приборов, аппаратов и оборудования, лекарственных препаратов, особенно эффективных медикаментов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых и психических заболеваний, туберкулеза, злокачественных новообразований, инфекционных и вирусных болезней. Сократить сроки внедрения новых медицинских изделий в промышленное производство. Увеличить производство готовых лекарств и расширить их ассортимент. Полностью обеспечить население необходимыми медикаментами» (1).

Рациональное использование лекарственных средств имеет значение как для наиболее успешного лечения больных

и профилактики заболеваний, так и для экономного, хозяйского расходования продукции медицинской промышленности. Немалая роль в организации правильного использования ресурсов медикаментов населением принадлежит аптекам.

Все лекарственные средства, отпускаемые из аптек, по характеру отпуска населению можно разделить на 2 группы: первая группа — лекарственные средства, отпускаемые по рецептам, вторая группа — лекарственные средства, отпускаемые без рецептов. Порядок отпуска лекарств из аптек установлен приказами Министерства здравоохранения СССР и решениями фармакологического комитета (7).

Многолетней практикой установлено, что 80% всех нуждающихся в медицинской помощи получают ее в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Изучение статистических данных Министерства здравоохранения СССР за ряд лет, проведенное Центральным аптечным научно-исследовательским институтом, показало, что в среднем, на 1 амбулаторное посещение приходится 0,7 рецепта (3). Отпуск лекарств из аптек по рецептам врачей непосредственно населению составляет свыше 60% лекарств, отпущенных из аптек по рецептам. Следовательно, большая часть населения лечится амбулаторно и получает лекарства из хозрасчетных аптек. Это повышает роль хозрасчетных аптек в лечении амбулаторных больных. Здесь необходима единая тактика врачей и фармацевтов в распространении знаний среди населения по рациональному использованию лекарств. Задача фармацевта состоит в этом случае, в том, чтобы отпустить лекарство высокого качества, разъяснить способ применения лекарства, указанный врачом в рецепте, вселить в больного и ухаживающего за больным веру в данное лекарство, т. к. от состояния психики больного во многом зависит успех излечения.

В отношении лекарственных средств, разрешенных к отпуску из аптек только по рецептам, недопустима реклама этих средств, особенно импортных, путем организации в торговых залах аптек выставок, а также показа в витринах этих средств с краткой аннотацией. Реклама в торговых залах аптек допустима только для лекарств и других медицинских изделий, отпускаемых без рецепта врача. Рекламу и информацию об имеющихся в аптечной сети и производстве новых лекарственных препаратах, применяемых по назначению врача, необходимо организовывать в лечебно-профилактических учреждениях и аптеках в специально отведенных для этой цели помещениях для врачей. Эти мысли были высказаны на-

ми на научной конференции фармацевтического факультета в феврале 1966 г. Правильность наших предложений была подтверждена служебным письмом МЗ СССР № 213 от 18. II. 1966 г. (8).

Имеют место факты, когда работники аптек нарушают установленные Министерством здравоохранения СССР правила отпуска лекарств населению. Из аптек отпускаются отдельные лекарственные препараты без предъявления рецепта врача, в то время как эти препараты разрешены к выдаче только по рецептам. Отдельные импортные препараты, рекомендованные к применению строго по назначению и под наблюдением врача, или содержащие сильнодействующие и ядовитые вещества, также нередко отпускаются из аптек без рецепта.

Уже давно, как в зарубежной, так и в отечественной литературе указывается на то, что, по существу, нет ни одного лекарства, которое, оказывая пользу при лечении, в то же время не оказывало бы вреда для организма (2, 4). История лекарственной терапии знает немало примеров, когда лекарственные препараты, хорошо проведенные в клинике и рекомендованные для широкого применения, давали нежелательные побочные явления в результате их дальнейшего применения. По мере накопления сведений об их действии, отпуск ряда препаратов населению без рецепта врача был запрещен. Примерами могут быть: антибиотики, сульфамидные препараты, снотворные (производные барбитуровой кислоты), кодеин, промидол (который был даже переведен в список «А»), опийно-бензойная настойка (переведена в список «Б»), и некоторые другие препараты (7).

В статье «Индустрия здоровья», опубликованной в «Медицинской газете» от 8 января 1966 г., министр здравоохранения Б. В. Петровский пишет: «Важная задача врачей — правильно назначить лекарства, учитывая не только полезное, но и вредное их влияние на организм больных. Нужно вести широкую разъяснительную работу среди населения: ведь люди нередко принимают сильнодействующие препараты без рекомендаций врачей. Вред такого «самолечения» очевиден».

Еще нередки случаи, когда к аптечным работникам обращаются с просьбой посоветовать какое-либо лекарство, например, «от гриппа», «от головной боли», «от печени» и т. п. Бывают еще случаи, когда аптечные работники советуют больным принимать какие-то лекарства, видимо, забывая о том, что правильно назначить лекарство можно лишь тогда, когда хорошо изучено состояние здоровья больного, определен диагноз, а это может сделать только врач, только медицинский работник.

Стадия отпуска лекарств, как по рецептам, так и без рецептов, имеет важное и ответственное значение. Научно-обоснованная организация отпуска лекарств улучшает качество и культуру медицинской и лекарственной помощи населению. В общем комплексе мероприятий по рационализации отпуска лекарств из аптек, наряду с рационализацией рабочих мест рецептаров-контролеров, работающих на отпуске лекарств, разработкой рационального оформления лекарств и т. д. имеет важное значение вопрос о регламентации отпуска лекарств населению.

В целях рационального использования лекарственных средств населением представляется целесообразным использование всех лекарственных препаратов поставить под врачебный (медицинский) контроль, учитывая доступность медицинской помощи во всех районах нашей страны. С этой целью при пересмотре «Ассортимента лекарственных средств, разрешенных к отпуску без рецепта врача из аптек, аптечных пунктов и аптекарских магазинов» (приказ МЗ СССР № 83-М от 20 мая 1957 г. и последующии дополнения к нему) сократить число наименований лекарственных средств, отпускаемых населению без рецепта.

Программой КПСС предусмотрен переход на бесплатную лекарственную помощь, и это потребует отпуска основной массы лекарств по рецептам. Наряду с этим необходимо усилить в аптеках санитарно-просветительную работу среди населения по борьбе с самолечением, а также по оказанию первой доврачебной помощи и профилактике заболеваний. Такой вид санитарно-просветительной пропаганды должен явиться одновременно рациональной рекламой лекарств, разрешенных к отпуску без рецепта. Лекарственные средства для оказания первой доврачебной помощи при травмах, ожогах, ушибах и т. п. могут отпускаться без рецептов. Лекарственные средства для профилактики заболеваний, по нашему мнению, должны использоваться по врачебному назначению. Нецелесообразно отпускать без рецепта врача те лекарственные средства, на упаковке которых напечатана надпись: «Применять по назначению врача», т. к. если больной побывал у врача, то указания врача должны быть оформлены в виде рецепта, какое бы «простое» лекарство ни было назначено врачом. Отпуск лекарств медицинскими работниками на дому, так называемый «безрецептный» или «безрецептурный» отпуск не должен исключать выписывания рецепта. Рецепт является юридическим документом, и, одно-

временно, памяткой для больного, где указан способ употребления лекарства. Такой вид лекарственного обеспечения, с нашей точки зрения, не может считаться безрецептурным.

Целесообразно, чтобы в рецепте, наряду с названием лекарства, дозировкой, частотой приема, указывалось время приема лекарства (до еды, после еды, во время еды), а также продолжительность приема прописанного лекарства, т. е. курс лечения, т. к. больные нередко либо не доводят лечение до конца, либо принимают лекарство без врачебного контроля постоянно, хотя в этом нет необходимости. Указание в рецепте курса лечения, длительности применения лекарства, имеет значение и для рационального использования ресурсов отечественных и импортных препаратов, для совершенствования организации медикаментозного обеспечения населения. Желательно, чтобы все это было предусмотрено при печатании бланков рецептов.

Необходимо повысить ответственность аптечных работников за выполнение положений, регламентирующих отпуск лекарств населению. Этому вопросу следует уделять больше внимания при инспектировании аптечной сети. В плане обследования аптек и аптечных учреждений следует особо выделить пункт о выполнении положений, регламентирующих отпуск лекарств из аптек населению. Необходимо больше знакомить аптечных работников с клиническим применением лекарственных средств, обращая при этом особое внимание на возможные осложнения, побочное действие, противопоказания и т. д. Эти вопросы целесообразно включать в план работы фармацевтических кружков, привлекая на эти занятия работников, занятых непосредственно отпуском лекарств населению. Работникам отделения ручной продажи, отделения готовых лекарственных форм и рецептарам-контролерам необходимо систематически повышать уровень знаний по применению лекарственных средств. Знание этих вопросов будет способствовать более сознательному отношению всех аптечных работников к выполнению положений, регламентирующих отпуск лекарств населению.

Аптечные работники должны способствовать тому, чтобы лекарства использовались под врачебным контролем, и строго соблюдать сроки действия рецептов, установленные приказом Министерства здравоохранения СССР № 308 от 11 июля 1961 г. Ограничение срока действия рецепта побуждает больных регулярно обращаться к врачу и, следовательно, применять лекарства под врачебным контролем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Материалы XXIII съезда КПСС. Издательство политической литературы, Москва, 1966 г. Директивы XXIII съезда КПСС по пятилетнему плану развития народного хозяйства СССР на 1966—70 гг., стр. 263.
2. Билибин А. Ф. Актовая речь. Клиническая химиотерапия. 2 МГМИ им. Н. И. Пирогова, Москва, 1963 г.
3. Материалы по планированию хозяйственно-финансовой деятельности аптечных предприятий. МЗ РСФСР, Главаптекоуправление, Центральный аптечный научно-исследовательский институт. Москва, 1952 г.
4. Медицинская газета: от 21 декабря 1966 г. «Качество, культура — главное» от 2 ноября 1966 г. «Когда лекарство применяется бесконтрольно».
5. Павлов И. П. Полное собрание трудов, т. II, 1946, стр. 318.
6. Петровский Б. В. «Индустрия здоровья», — Известия, 8 января 1966 г.
7. Приказы Министерства здравоохранения СССР: № 181 от 16 апреля 1958 г., № 24 от 21 января 1959 г., № 308 от 11 июля 1961 г., № 210 от 7 мая 1963 г., № 136 от 16 марта 1964 г., № 420 от 1 августа 1964 г.
8. Служебное письмо МЗ СССР № 213 от 18 февраля 1966 года.
9. Шамарин П. И. О побочных явлениях лекарственной терапии. Саратов, 1963 г.

О НЕОБХОДИМОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕЖСАНАТОРНЫХ АПТЕК

Т. Н. ЗАКРЖЕВСКАЯ

(Кафедра технологии лекарств Пятигорского фармацевтического института; зав. кафедрой — засл. деятель науки РСФСР, проф. И. А. Муравьев).

Современное состояние фармацевтической науки в нашей стране отражает период исследований по улучшению и совершенствованию организации лекарственного обслуживания трудящихся. Одним из методов в решении этих задач является изучение и обобщение опыта работы аптек. В последние годы в различных городах и областях страны проводится анализ деятельности аптек, исследуется их рецептура.

Работы, проведенные в ЦАНИИ показали особенности и характер больничной рецептуры, установлена возможность и доказана целесообразность создания в крупных городах межбольничных аптек (5). Это привело к определенной четкости и улучшило лекарственное обслуживание стационарных больных. Однако, исследования по организации лекарственного снабжения лечебно-профилактических учреждений еще недостаточны.

Мы поставили своей целью изучить особенности лекарственного обслуживания курортных больных на Кавказких Минеральных Водах и изыскать возможности его улучшения.

Кавказские Минеральные Воды объединяют группы курортов, которые пользуются широкой известностью в Советском Союзе и за рубежом.

На курортах КМВ проводится специализация санаторных учреждений.

В настоящее время насчитывается более ста санаториев и пансионатов, пропускная способность которых из года в год увеличивается за счет строительства новых лечебных и спальных курортов. Рост количества лечащихся на курортах отражен в графике.

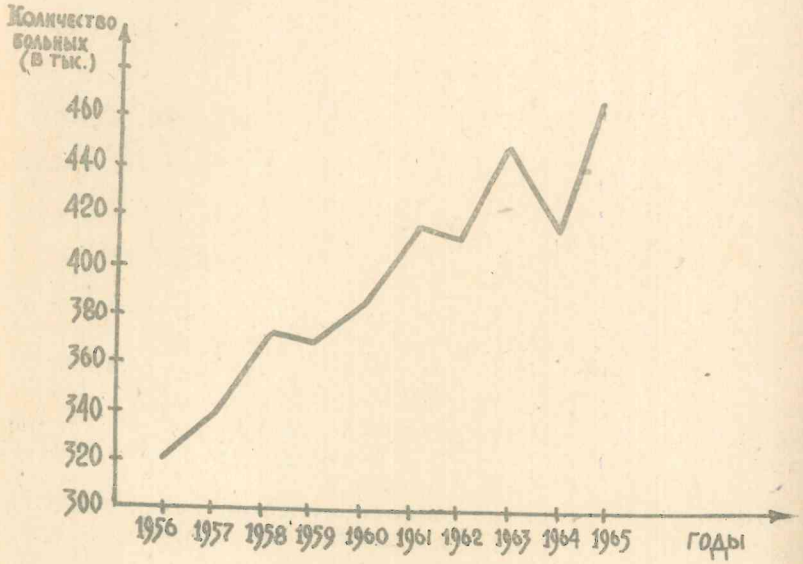


Рис. 1. Рост количества больных на курортах Кавказских Минеральных Вод.

Несомненно, что богатые минеральные ресурсы и климатические данные являются основой лечения больных на курортах КМВ. Однако, к эффективным результатам приводит умелое сочетание естественных данных с применением широкого ассортимента современных лекарственных средств. Необходимость их применения определяется медицинскими показаниями.

Лекарственное обслуживание курортных больных на КМВ осуществляется в основном хозрасчетными аптеками Ставропольского краевого аптекоуправления. Лишь отдельные санатории имеют аптеки закрытого типа (в среднем не более 7% от всего числа санаториев). Таким образом, хозрасчетные аптеки готовят по требованиям санаториев и поликлиник экстемпоральные лекарства, обеспечивают их заводскими лекарствами, различными растворами для лечебных процедур, реактивами и осуществляют все прочие виды медицинского снабжения.

Все это вносит определенную специфику в работу городских аптек. Поэтому из штата выделяются сотрудники, которые обеспечивают работу «санаторного отдела». В аптеках № 2 г. Кисловодска, № 139 г. Ессентуки, № 80 гор. Пятигорска затрата рабочего времени на выполнение заказов санаториев составляет более 70%, а рецептура занимает 80—85%.

Ввиду того, что приготовление лекарств является наиболее трудоемкой работой, мы решили изучить характер и особенности курортной рецептуры за ряд лет. Полученные нами данные по каждому курорту были опубликованы ранее (1, 2, 3, 4). Обобщенные результаты представлены в таблице и позволяют судить с специфике курортной рецептуры. (таблица 1).

Таблица 1

Структура курортной рецептуры КМВ (в процентах)

	Лекарственные формы	Пятигорск	Кисловодск	Ессентуки	Железноводск
1	Порошки	20,43	20,44	35,26	18,99
	в том числе: сложные:	12,85	14,41	18,00	13,58
2	Микстуры	28,99	39,29	31,12	32,37
	в том числе: растворы:	18,01	29,29	16,17	29,27
3	Капли	6,97	7,20	5,74	2,60
4	Настои и отвары:	8,18	22,44	12,06	14,13
5	Линименты	0,05	0,10	0,04	0,13
6	Мази	3,51	2,52	2,61	1,20
7	Свечи и шарики	0,02	0,12	0,10	0,08
8	Пилюли	0,15	1,02	0,71	0,69
9	Стерильные	31,70	6,86	12,36	29,81
		100,00	100,00	100,00	100,00

Как видно из таблицы курортная рецептура включает разнообразные лекарственные формы. Жидкие лекарства составляют в среднем 68,46%, порошки — 35,26% в Ессентуках и 18,99% в Железноводске. Почти одинаков их удельный вес в Кисловодске и Пятигорске. Значительное место занимают стерильные лекарства особенно в Пятигорске (31,70%) и Железноводске (29,81%).

Представляет интерес сравнение результатов анализа курортной рецептуры с больничной (таблица 2).

Таблица 1

Сравнительные данные структуры курортной и больничной рецептуры

	Лекарственные формы	Курортная рецептура КМВ (в среднем)	Больничная рецептура (данные ЦАНИИ)
1	Порошки	28,57	10,33
2	Жидкие лек. формы	68,46	86,39
	в том числе:		
	а) для внутреннего и наружного применения	50,26	50,64
	б) для инъекций	18,20	35,75
3	Прочие лек. формы	2,97	3,28
	в том числе:		
	а) Мази	1,84	2,17
	б) Свечи и шарики	0,24	0,66
		100,00	100,00

Из таблицы видно некоторое сходство обоих видов стационарной рецептуры. Так, преимущественное положение занимают жидкие лекарства, которых в больничной рецептуре 86,39%, а в курортной — 68,46%. В курортной рецептуре порошки встречаются чаще, чем в больничной. Значителен удельный вес стерильных лекарств в больничной рецептуре, почти вдвое больше, чем в курортной.

Изучение работы курортных аптек показывает, что их производственные площади весьма ограниченны, что, несомненно, сказывается на организации труда. Раскрепление санаторий и поликлиник к различным городским аптекам препятствует внедрению малой механизации при ее изготовлении и приводит к постоянному дублированию одинаковых и сходных операций в нескольких аптеках. Городские аптеки не имеют возможности в достаточной степени учесть специфику рецептуры курортных учреждений и при проведении фасовочных работ. Аптеки, обслуживающие курорты, не всегда располагают необходимыми условиями для приготовления стерильных и асептических лекарств.

Учитывая постоянный рост объема работы курортов уже в настоящее время имеется необходимость пересмотра ныне существующей системы лекарственного обслуживания и организации специализированных межсанаторных аптек.

Исходя из опыта работы городских аптек КМВ, а также учитывая опыт межбольничных аптек в других городах мы предлагаем основные принципы организации межсанаторных аптек.

1. Межсанаторная аптека организуется при наличии на курорте санаториев с общим количеством коек не менее 3000, функционирующих круглогодично;
2. Крупные санатории с числом коек не менее 500 территориально отдаленные от межсанаторной аптеки, могут иметь свои аптеки;
3. Межсанаторная аптека подчиняется аптечному управлению и работает на хозяйственном расчете;
4. Межсанаторная аптека должна иметь свой автотранспорт и организовать доставку лекарств в санатории;
5. Структура рецептуры курортов Кавминвод показывает, что межсанаторная аптека должна иметь специализированные рабочие места и отдельное помещение для приготовления стерильных лекарств;
6. Сложность состава прописей курортной рецептуры вызывает необходимость внедрения в работу межсанаторной аптеки малой механизации;
7. Концентрирование курортной рецептуры в межсанаторной аптеке позволит расширить работу по ее стандартизации и переводу наиболее распространенных прописей в укрупненное производство.

Основные положения, изложенные в нашей работе, могут использоваться и на других курортах СССР при условии учета медицинских показаний, для лечения, данных о наличии коечной сети, перспективах ее роста и пропускной способности санаториев.

ВЫВОДЫ

1. Данные по рецептуре курортов КМВ показывают ее сложность и некоторое сходство с больничной рецептурой.

2. Доказана необходимость создания и разработаны основные принципиальные положения организации межсанаторной аптеки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закржевская Т. Н. Материалы к анализу курортной рецептуры аптек г. Есентуки. Ученые записки ПФИ, т. II, 1957, 360—369.
2. Закржевская Т. Н. Материалы к анализу курортной рецептуры аптек гор. Кисловодска. Ученые записки ПФИ, т. III, 1959, 192—193.
3. Закржевская Т. Н. Изучение курортной рецептуры гор. Железноводска. Ученые записки ПФИ, т. V, 1961, 267—271.
4. Закржевская Т. Н. Изучение рецептуры Пятигорского курорта и возможности расширения номенклатуры готовых лекарств. Аптечное дело № 4, 1962, 11—15.
5. Панченко Е. И., Скулкова Р. С. Опыт организации межбольничных аптек. Аптечное дело № 4, 1965 г., 8—12.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ

Н. П. ЧЕРНОМАШЕНЦЕВА, Т. И. ТОЛЬЦМАН
Кафедра экономики и организации фармацевтического дела; зав. кафедрой — Т. И. Тольцман, I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Развитие здравоохранения требует научных основ его организации. Между тем, опыт организации лекарственного обеспечения детей, находящихся на амбулаторном и стационаром лечении изучен недостаточно. Кафедра экономики и организации фармацевтического дела в течение ряда лет занимается изучением этого вопроса.

В ходе исследования, кроме литературных источников ведомственных и официальных материалов, была изучена постановка лекарственного обеспечения детей в аптеках г. Москвы, Московской области, г. Орла, изучены материалы анкетного обследования, поступившие от аптечных управлений гг. Волгограда, Ярославля, Пскова, Иванова, Челябинска и Краснодара.

Все аптеки, как правило, имеют в радиусе обслуживания различные детские лечебно-профилактические учреждения. В зависимости от их количества, детская рецептура в аптеках колеблется от 10 до 40%.

Улучшение организации лекарственного обеспечивания детей в значительной мере связано с организацией производства детских готовых лекарственных средств. Промышленное производство готовых лекарственных средств, в том числе и детских, является не только более рациональным с точки

зрения экономики, но также способствует повышению культуры обслуживания населения и является основой дальнейшего улучшения организации лекарственного обеспечения детей. К сожалению, медицинская промышленность не уделяет должного внимания производству готовых лекарственных форм, которые могли бы найти применение в детской практике. Не достаточно широко выпускаются лекарства в виде драже, конфет, пастилок, шоколада и т. д.

Многие лекарственные средства, отпускаемые для взрослых в виде готовых форм, детям готовятся в аптеке индивидуально. Аптечные работники изучают часто встречающиеся рецептурные прописи для детей, проводят внутриаптечные заготовки для того, чтобы ускорить отпуск лекарств детям. Однако, эта работа затрудняется тем, что врачи, выписывая один и тот же состав лекарства детям одинакового возраста, указывают различные, хотя и незначительные отклонения в дозировках, в большинстве случаев не изменяющих действия лекарств на организм ребенка. В июле 1967 г. совместно с главным врачом детской поликлиники № 30 Бауманского райздравотдела г. Москвы, мы изучили рецептуру, выписываемую врачами этой поликлиники, было проанализировано свыше 1000 историй болезней детей, болевших в разные периоды своей жизни. Нужно отметить, что перечень прописей лекарств, выписываемых для детей, невелик, однако, как говорилось выше, выписывая один и тот же состав лекарств, детям одинакового возраста, врачи указывают различные, хотя и незначительные отклонения в дозировках. Мы считаем целесообразным рекомендовать унифицировать наиболее часто выписываемые прописи лекарств, в дозировках, соответствующих возрасту ребенка и напечатать эти прописи типографским способом в рецептах. Опыт такой работы есть в детской поликлинике № 30 Бауманского района г. Москвы, которая по собственной инициативе напечатала в типографии бланки рецептов с указанием прописей и доз часто выписываемых лекарств. Этими рецептами поликлиника пользовалась ряд лет.

Кафедрой экономики и организации фармацевтического дела совместно с педиатрами предложено около 50 часто встречающихся прописей для напечатания их типографским способом в рецептах. Материалы переданы в горздравотдел г. Москвы. Мы считаем, что наличие у врача заранее напечатанных рецептов с указанием прописей и доз часто встречающихся лекарств, сократит ошибки, допускаемые врачами при выписывании рецептов и даст возможность больше времени посвятить осмотру ребенка и беседе с матерью. Ап-

течные работники, зная прописи лекарств для детей, будут иметь возможность заранее заготавливать их в аптеках, а это высвободит время у матери, которой не придется повторно приходить в аптеку за лекарством.

Одной из мер, улучшающих лекарственную помощь детям, является открытие филиалов аптек при детских поликлиниках. К сожалению, не все аптеки г. Москвы, в радиусе обслуживания которых находятся детские лечебные учреждения, имеют в них филиалы.

Аптечные киоски при детских поликлиниках дают возможность не только приблизить лекарственную помощь к больному ребенку, но и способствует улучшению изучения детской рецептуры, контакту врачей с фармацевтами. Аптеки Московской области стремятся увеличить количество филиалов аптек при детских поликлиниках. Так, в детской поликлинике № 1 г. Электросталь аптека № 358 организовала киоск, ассортимент товаров в котором превышает 100 наименований. При детских консультациях г. Нарофоминска и в Апрелевке открыты аптечные киоски с отпуском готовых лекарственных средств.

Аптеки №№ 173, 174, 175, 176 Орехово-Зуевской МРК открыли киоски при детских поликлиниках. Ассортимент лекарств в них преимущественно необходимый для детей.

В г. Ярославле при всех детских поликлиниках открыты киоски, в 42 родильных домах и отделениях осуществляется продажа аптечек для новорожденных. В гг. Пскове, Орле при детских поликлиниках также открыты филиалы аптек. Мы считаем, что положение об открытии филиалов аптек при поликлиниках только при условиях нахождения аптеки от поликлиники на расстоянии более 0,5 км. (Приказ МЗ СССР № 308 от 11/VII-1961 г.) устарело. Особенно, это относится к детским поликлиникам. Матери с больным ребенком гораздо удобнее купить лекарство или предметы ухода в самой поликлинике, а не идти за ними хотя бы и 0,5 км в аптеку.

На филиалы аптек необходимо возложить обязанность по приему рецептов для индивидуального изготовления с последующей передачей их в аптеки.

В последние годы в аптеках применяются такие прогрессивные формы лекарственного обслуживания детей, как доставка лекарств на дом (аптеки Волгограда, Псковского, Челябинского, Краснодарского, Московского областного аптечных управлений). В этих же аптеках принимаются заказы на детские лекарства по телефону. Сроки изготовления лекарств сокращены. В аптеке № 212 г. Нарофоминска Московской области детские лекарства готовятся специальным

ассистентом. В аптеках №№ 331, 173 Орехово-Зуевской МРК, изготовленные в аптеке детские лекарства хранятся на специально выделенной вертушке.

Хотелось бы обратить внимание на организацию контроля качества детских лекарств, изготовленных в аптеках. Анализ организации внутриаптечного контроля детских лекарств на примере аптек г. Москвы и анкетный опрос химиков-аналитиков контрольно-аналитических лабораторий областных АПУ РСФСР показал, что контроль качества детских лекарств проводится на общих основаниях, что нельзя считать удовлетворительным. Анализ внутриаптечного контроля показал, что преимущественным видом контроля детских лекарств в большинстве аптек является опросный, который не может, по нашему мнению, гарантировать доброкачественность изготовления детских лекарств. Мы считаем целесообразным при анализе детской рецептуры, каждое лекарство контролировать преимущественно химическим (качественным, количественным) и органолептическим методами контроля. Нашу точку зрения о необходимости анализировать детские лекарства в первую очередь химическим методом контроля разделяют химики-аналитики г. Владивостока, Рыбинска, где основным методом контроля детских лекарств является химический. Определение доброкачественности лекарств для детей в Волгоградском АПУ осуществляется также преимущественно химическим методом контроля. В Челябинском, Краснодарском краевом аптечных управлениях при анализе лекарств для детей преимущественно применяется химический контроль с качественным определением. Количественному контролю подвергается от 50 до 90% детской рецептуры.

Известно, что красивый внешний вид лекарства, приятный запах, вкус вызывают положительные эмоции, благоприятно влияющие на психику больного, а через нее и на весь организм, что имеет большое значение при назначении лекарств детям.

К сожалению, упаковка детских лекарств 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 лекарства для взрослого.

Волнует аптечных работников и вопрос об улучшении вкуса детских лекарств, т. к. кроме сахарного сиропа, аптеки не имеют никаких корригирующих веществ.

Одной из основных задач аптеки является проведение санитарно-просветительной работы среди населения. Однако, эта работа в значительной мере затрудняется из-за отсутствия санитарно-просветительной литературы, в частности по детству — о приеме лекарств и их хранении. Заслуживает внимания опыт проведения санитарно-просветительной работы среди родителей больных детей, проводимый аптеками Московской области. В Центральной районной аптеке № 115 г. Запайска при отпуске лекарств по детскому рецепту, рецептар или ручнист прикладывает к рецепту штамп с заранее напечатанным текстом, предупреждающим родителей о хранении, применении, годности лекарств, например: «Родители! Давайте детям лекарство сами, точно соблюдая назначенную врачом дозу», «Не посылайте за лекарствами малолетних детей», «Не оставляйте лекарство в открытом виде — оно портится».

В г. Подольске детские поликлиники разработали специальные бланки детских рецептов, на оборотной стороне которых, объяснения о том, как пользоваться лекарствами, как поставить горчичник ребенку, как закапать капли в ухо и т. д.

С 1964 г. в Российской Федерации детям первого года жизни лекарства отпускаются бесплатно, причем в ряде мест, например, в г. Москве этим занимаются детские поликлиники.

Анализ работы детских поликлиник г. Москвы по организации бесплатного лекарственного обеспечения детей показал, что поликлиники не в состоянии выполнить эту задачу в связи с отсутствием условий для хранения медикаментов, невозможности иметь весь ассортимент лекарств, выписываемый детям. Проведенные исследования показывают, что бесплатный отпуск лекарств детям осуществляют аптеки гг. Волгограда, Пскова, Иваново, Челябинска, Краснодара и аптеки Московской области. Это целесообразно в связи с тем, что аптека — учреждение системы здравоохранения, задачей которого является квалифицированное лекарственное обеспечение населения. В аптеке работают фармацевты, отвечающие за правильность изготовления, хранения и отпуска лекарства.

Для улучшения организации лекарственного обеспечения детей мы считаем необходимым:

1. Производить в промышленных условиях медикаменты в дозировках, соответствующих детскому возрасту. Увеличить ассортимент медикаментов со скрытыми вкусовыми качествами в виде драже, пастилок, карамели и т. д.

2. Унифицировать наиболее часто выписываемые прописи лекарств, в дозировках, соответствующих возрасту ребенка и напечатать эти прописи типографским способом в рецептах.

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

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

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

6. Усилить связь с детскими лечебно-профилактическими учреждениями. Организовать для врачей стенды лекарств, применяемых в детской практике, составлять карточки на медикаменты с краткими аннотациями.

7. Закрепить за поликлиниками бесплатный отпуск детям антибиотиков и витаминов для оказания экстренной помощи на дому. Все остальные медикаменты детям до 1 года отпускать бесплатно через аптеки и филиалы аптек при детских поликлиниках.

8. Разработать стандартную форму рецептурного бланка для бесплатного отпуска лекарств через аптеку. Это может быть обычный рецептурный бланк, выписываемый в 2-х экземплярах, с полосой по диагонали, внутри которого написано «детское». Выше штампа лечебного учреждения должно быть напечатано слово «бесплатно».

Выполнение указанных предложений, по нашему мнению, улучшит организацию лекарственного обеспечения детей.

ИЗУЧЕНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ РЕЦЕПТУРЫ АПТЕК БЕЛОРУССКОЙ ССР

В. Ф. ГОРЕНЬКОВ, А. Т. ХОРОНЬКО

Кафедра организации и экономики фармацевтического дела; зав. — А. Т. Хоронько Витебского мединстита (ректор — доц. Е. Н. Медведский).

Перспективным планом 1966—70 гг. предусматривается увеличение удельного веса готовых лекарственных средств в общей рецептуре до 80—85%, как одно из мероприятий способствующих улучшению лекарственного обслуживания населения.

Расширение их ассортимента связано с систематическим изучением и анализом экстемпоральной рецептуры аптек.

Таблица 1

Структура рецептуры аптек Белорусской ССР (в процентах)

Наименование лекарственной формы	1964 г.	1965 г.	1966 г.
I. Жидкие. Всего	62,55	65,91	67,80
А. Внутренние. Всего	32,79	35,64	37,67
1. Микстуры	16,79	19,24	20,93
2. Настои и отвары	12,77	13,05	13,74
3. Капли	2,81	3,10	2,81
4. Эмульсии и слизи	0,42	0,25	0,19
Б. Инъекционные	3,30	2,19	2,13
В. Наружные. Всего	26,46	28,08	28,00
1. Растворы и смеси	12,24	12,00	11,91
2. Капли глазные	7,67	9,20	9,20
3. Капли ушные и для носа	6,55	6,88	6,89
II. Порошкообразные (сухие). Всего	28,02	24,74	23,15
1. Порошки дозированные	24,75	21,73	20,79
2. Порошки в массе	0,67	0,63	0,58
3. Порошки в облатках и капсулах	0,11	0,12	0,09
4. Порошки наружного применения	1,89	1,74	1,09
5. Сборы и травы	0,60	0,52	0,60
III. Мягкие. Всего	9,43	9,35	9,05
1. Мази и пасты	7,04	6,89	7,03
2. Свечи и шарики	1,59	1,93	1,47
3. Пилюли и палочки	0,22	0,21	0,25
4. Линименты	0,37	0,19	0,16
5. Кожные клеи (жидкие пластыри)	0,21	0,13	0,14
Итого	100,00	100,00	100,00

Этим вопросом занимаются ЦАНИИ, ЦНИАЛ, НИАС и отдельные исследователи (1—6). Что касается данных по изучению и анализу рецептуры аптек Белорусской ССР в доступной нам литературе не обнаружено.

Мы поставили перед собой задачу изучить экстемпоральную рецептуру аптек Белорусской ССР за период 1964—1966 гг. Изучено 912334 рецепта по 141 хозрасчетной аптеке БССР.

Работа проводилась с целью определения структуры экстемпоральной рецептуры аптек республики, ее сложности, выявления часто встречающихся рецептурных прописей, изучения их совместимости, технологии изготовления, условий и сроков хранения.

Результаты по анализу структуры экстемпоральной рецептуры представлены в табл. 1. Данные указывают, что наиболее частыми лекарственными формами являются жидкости, составившие 68%. Из них — 55% жидкости для внутреннего применения, около — 41% — для наружного, около 4% — для инъекций. Второе место занимают порошкообразные лекарственные формы, причем около 90% составляют порошки дозированные. Очень незначительный удельный вес приходится на порошки в облатках и капсулах (0,1%), а так же сборы и травы (0,6%).

Мягкие лекарственные формы составляют 9%. Наряду с этим в экстемпоральной рецептуре аптек Белорусской ССР встречаются, хоть и в незначительном количестве, такие лекарственные формы, как пилюли и палочки, линименты, кожные клеи. Анализируя структуру рецептуры по годам исследования можно отметить, что увеличилось количество с 62,55% в 1964 г. до 67,80% в 1966 г. за счет уменьшения как лек. форм с 28,02% до 23,15% изготовления порошков. По-видимому, это объясняется тем, что в 1966 г. аптеки Белоруссии более полно снабжались готовыми таблетированными формами, чем в 1964 г. Исследованиями выявлена тенденция роста глазных капель с 7,67% до 9,20%.

Изучение сложности рецептуры проводилось в зависимости от количества ингредиентов, входящих в ту или иную рецептурную пропись. Следует отметить, что в качестве ингредиента не учитывались: вода — в жидких лекарственных формах; масло, какао — в свечках и шариках, пилюлях и палочках; вазелин — в мазях. Сложность экстемпоральной рецептуры аптек Белоруссии представлена в табл. 2.

Из таблицы видно, что около 55% всей экстемпоральной рецептуры составляют рецептурные прописи с I—II ингредиентами. Наблюдается увеличение числа рецептурных прописей с 4 и более ингредиентами.

Таблица 2

Сложность экстемпоральной рецептуры аптек Белорусской ССР

Годы изучения	Число ингредиентов и результаты в процентах				
	I	II	III	IV	V и более
1964	36,56	18,74	19,69	13,41	11,60
1965	34,21	20,12	18,76	15,26	11,74
1966	34,55	21,09	17,13	15,18	12,05

Результатом вышепроведенной работы явилось выявление часто встречающихся рецептурных прописей в экстемпоральной рецептуре. Для этого, мы пользовались методикой, предложенной сотрудником ЦАНИИ — Е. И. Панченко (5—6). По нашим данным коэффициент частоты повторения на 1000 экстемпоральных рецептов аптек республики равен 7,35. Выявлено 43 часто встречающиеся рецептурные прописи. Из них: микстуры — 10, капли внутренние — 2, настои и отвары — 8, растворы и смеси — 7, глазные капли, ушные и для носа — 10, инъекционные — 3, порошки дозированные — 2, порошки в массе — 1. Эти прописи встречаются во всех шести областях Белорусской ССР и составляют свыше 30% нами изученной экстемпоральной рецептуры. Перевод их производства в условия фармацевтической фабрики, галенового производства или в виде внутриаптечных заготовок даст возможность увеличить удельный вес готовых лекарственных средств в рецептуре аптек Белорусской ССР на 10—12%.

Наибольший удельный вес жидких лекарственных форм в экстемпоральной рецептуре аптек БССР и тенденция его роста из года в год свидетельствует о целесообразности изучения возможности массового производства и механизации изготовления последних в условиях аптеки. В литературе имеется много работ (7—10 и др.), посвященных вопросу усовершенствования технологии изготовления лекарственных форм с целью увеличения срока их хранения. Нами отобрано 11 прописей лекарств наиболее часто встречающихся в экстемпоральной рецептуре аптек Белорусской ССР. Из них: растворы 5 и 10% кальция хлорида, 1% — амидопирина, 1% — кофеинбензоата натрия, 0,5% — новокаина, 3% — натрия бромида, 3% — калия йодида, 3% — протаргола, 1:5000 — фурациллина на изотоническом растворе и по прописям: анестезина, новокаина по 0,5, ментола 1,25, спирта 70° — 50,0; кислоты салициловой, резорцина по 2,5, спирта

70° — 100,0. Лекарства по этим прописям были приготовлены на кафедре технологии лекарств Витебского медицинского института. Причем, микстуры (первых семь прописей) готовили двумя методами: по типу инъекционных растворов и в асептических условиях. Что касается растворов наружного применения, то они были приготовлены в асептических условиях. В качестве критерия оценки качества, приготовления лекарств, принимали во внимание изменение внешнего вида, pH и концентрации растворенного вещества на протяжении 6 месяцев хранения. В табл. 3 представлены прописи лекарств, приготовленных по типу инъекционных растворов и результаты их исследования в момент приготовления, через 3 и 6 месяцев хранения. Незначительные отклонения pH и концентрации растворенного вещества не выходят за допустимые нормы. Внешний вид лекарств в течение 6 месяцев хранения не изменился. Из микстур, приготовленных в асептических условиях, в течение 6 месяцев хранения в темном месте удовлетворяют требованиям только растворы 5 и 10% кальция хлорида, 3% — калия йодида. Раствор 3% протаргола уже через 20 дней помутнел и концентрация серебра снизилась на 6,5%, а к 6 месяцу хранения выпал крупный осадок и концентрация серебра снизилась на 15,3%.

В спиртовых растворах по прописям: ментола 1,25, новокаина, анестезина по 0,5, спирта 70° — 50,0, кислоты салициловой, резорцина по 2,5, спирта 70°—100,0 на протяжении 6 месяцев хранения никаких изменений внешнего вида, pH и концентрации растворенного вещества не обнаружено.

На основании изучения экстемпоральной амбулаторной рецептуры аптек Белорусской ССР можно сделать следующие выводы:

1. Изучение структуры рецептуры аптек Белоруссии показало, что наблюдается тенденция роста жидких лекарственных форм с 62,55% в 1964 г. до 67,8% в 1966 г. и уменьшение: порошкообразных с 28,02% до 23,15% и мягких — с 9,43% до 9,05%.

2. Проведенными исследованиями установлено, что в 1966 году индивидуальная рецептура аптек республики усложнилась. Отмечено увеличение числа рецептурных прописей с IV и более ингредиентами.

3. Выявлено 43 встречающихся рецептурные прописи, составляющие более 30% экстемпоральной рецептуры.

4. В течение шести месяцев могут храниться микстуры: 5 и 10% кальция хлорида, 1% — амидопирина, 1% — кофеина-бензоата натрия, 0,5% — новокаина, 3% — калия йо-

Таблица 3

№ п.п.	Состав прописи	pH растворов				Концентрация в % %				Допустимые нормы отклонения
		треб. ГФ IX	в момент приготовления	через 3 месяца	через 6 месяцев	в момент приготовления	через 3 месяца	через 6 месяцев	
1	Раствор кальция хлорида 5% — 100,0	5,5—7	6,17	6,17	6,55	5	5	5		±4
2	Раствор кальция хлорида 10% — 200,0	5,5—7	6,10	6,10	6,40	10	10	10		±3
3	Раствор кофеин-бензоата натрия 1% — 200,0	6,8—8	7,30	7,30	7,65	1,05	1,04	1,05		±6
4	Раствор новокаина 0,5% — 200,0	3,8—4,5	3,80	3,80	4,0	0,5	0,5	0,5		±6
5	Раствор натрия бромида 3% — 200,0	6 —7,0	6,18	6,80	6,8	3,0	2,98	2,98		±3
6	Раствор амидопирина 1% — 200,0	7 —7,8	7,6	7,6	7,6	1,02	1,02	1,01		±5
7	Раствор калия йодида 3% — 200,0	—	6,30	6,35	7,0	3,01	3,01	3,01		±3

дида, 3% — натрия бромида, приготовленные по типу инъекционных растворов; 1:5000 — фурациллина на изотоническом растворе и спиртовые растворы по прописям: ментола 1,25, анестезина, новокаина по 0,5, спирта 70° — 50,0, кислоты салициловой резорцина по 0,5, спирта 70° — 100,0, приготовленные асептических условиях.

5. В течение 15 дней можно хранить в темном месте 3% раствор протаргола, приготовленный в асептических условиях.

6. Вопрос хранения вышеуказанных 10 лекарственных форм больше 6 месяцев требует дальнейшего изучения.

7. Изготовление выявленных 10 прописей лекарств на фармацевтической фабрике, или в виде внутриаптечных заготовок даст возможность увеличить удельный вес готовых лекарственных средств в рецептуре аптек Белорусской ССР на 5—6%, что значительно улучшит лекарственное обеспечение населения республики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ташмухамедов И. Апт. дело, 1956, 11—15. Там же, 1956, 5, 8—13.
2. Закржевская Т. Н. Ученые записки Пятигорского госфарминститута, 1959, т. 3, 192—198.
3. Розенцвейг П. Э., Сонина А. Д. Апт. дело, 1956, 6, 3—7.
4. Люкшенков А. Г., Васильева С. Ф. Апт. дело, 1960, 3, 44—50.
5. Панченко Е. И. Апт. дело, 1960, 4, 41—46.
6. Панченко Е. И. Сборник научных трудов ЦАНИИ, 1961, т. 2, 44—54.
7. Палин А. И. Апт. дело, 1965, 2, 59—62.
8. Вольпе М. и Розенблюм Ю. Труды Ленинградского фарминститута, 1940, т. 3.
9. Гуревич И. Я., Огородникова О. А., Жербина О. Р., Розенцвейг П. Э. Апт. дело, 1966, 1, 29—35.
10. Мартынова В. А. Дисс. канд. М., 1957.

ОБ УВЕЛИЧЕНИИ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

М. С. ГУСЕЙНОВ
(Бакинское межрайотделение ГАПУ Минздрава Азербайджанской ССР)

Коммунистическая партия и Советское правительство проявляют постоянную заботу об улучшении медицинского обслуживания населения. Ярким подтверждением этого является отмеченное в исторических решениях XXIII съезда КПСС увеличение выпуска готовых лекарственных средств, расширение ассортимента и полное обеспечение населения за это пятилетие.

Одним из решающих условий обеспечивания современного лекарственного обслуживания населения является постоянное увеличение удельного веса готовых лекарств в рецептуре.

Такие лекарственные средства, изготовленные с соблюдением строго определенного технологического режима, отличаются стойкостью лечебного действия и точностью дозирования. До выпуска они тщательно проверяются качественно и количественно по методам всестороннего химического анализа, а в случаях, где это требуется, испытываются биологически.

Эти обстоятельства в значительной степени устраняют возможность ошибок и обеспечивают высокое качество лекарств.

Благодаря массовости и стандартости заготовок достигается их удешевление, а так же лучшее внешнее оформление.

Последнее обстоятельство имеет некоторое значение и как психотерапевтический фактор.

Оригинально и культурно оформленное лекарство, хорошо заданная внутри аптечная заготовка внушает к себе большое доверие, чем небрежно или примитивно оформленные.

Преимуществом стандартных готовых лекарственных средств является и то обстоятельство, что они обеспечивают возможность в любом месте на селе, во врачебном участке, а также фельдшерских акушерских участках снабдить больного необходимым лекарством без участия фармацевтического персонала. Во время сельскохозяйственных кампаний, на станах и хлопковых полях готовые лекарственные средства имеют свои заслуги и кроме всего это они увеличивают производительность труда в аптеке.

В приближении лекарственной помощи населению готовые средства могут обеспечить немедленный отпуск нужного больному лекарства с наименьшей затратой времени и труда со стороны аптечных работников.

В приказе министра здравоохранения СССР от 11 июля 1961 г. № 308 о внедрении в лечебную практику готовых лекарственных средств частично отмечено, что врачи имеют право выписывать рецепты на лекарства, требующие индивидуального изготовления, лишь в том случае, когда состояние больного или характер заболевания не позволяет готовые лекарственные средства. Не допускать изготовление в аптеках лекарств, индентичных по своему составу готовым лекарственным средствам, выпускаемым промышленностью за исключением отдельных случаев.

При поступлении в аптеки рецептов на такие лекарства отпускать готовые лекарственные средства, делая об этом соответствующие отметки на рецепте.

По вопросу готовых лекарственных средств и перспективы увеличения их номенклатуры в республике научными работниками кафедры технологии лекарственных форм и организации фармацевтического дела Азгосмединститута имени Наримана Нариманова также ведутся определенные работы.

Для расширения производства готовых лекарственных форм Министерство здравоохранения СССР обязало Министерства здравоохранения союзных республик организовать на галенофармацевтических предприятиях производство готовых лекарственных средств по часто встречающимся прописям.

Для увеличения их выпуска разрешено изготовлять их без технических условий, утвержденных фармакопейным комитетом.

С целью увеличения отпуска готовых лекарств из аптек развернута широкая информация лечащих врачей, имеющихся готовых лекарственных средств, постоянно разъясняя их положительное значение применения этих лекарств.

Всем управляющим аптеками, заведующим городскими (районными) отделами здравоохранения, главным врачам лечебных учреждений и лечащим врачам направляются Бакинским МРО ГАПУ, Бакинским отделом здравоохранения и аптечным управлением письма о преимуществах широкого использования лекарственных средств, выпускаемых промышленностью в готовом дозированном виде.

Также часто практикуется выпуск листовок, в которых информируется о выпускаемых промышленностью готовых лекарственных средств.

В целях дальнейшего улучшения лекарственного обслуживания населения и лечпрофучреждений республики на основе многократно повторяющихся рецептов в аптечной сети практикуется изготовление фасованных лекарств, кроме этого галеновым производством, организованным в 1962 году, выпускается фасованная продукция до 100 наименований. Так, если в 1962 г. галеновым производством было выпущено продукции на 310 тыс. руб., то уже в 1965 г. выпуск продукции возрос до 436 т. руб. За три года выпуск продукции галеновым производством увеличился на 126 тыс. руб. В таблице видно увеличение готовых лекарственных средств в Азербайджане.

При общем количестве рецептов по Азербайджану в 1962 г. 16458 тыс. шт. готовые лекарственные формы составили 8821 тыс. шт. или 53,6%.

Таблица 1

Готовые лекарственные формы по системе ГАПУ Минздрава Азерб. ССР за 1962—1966 гг.

Год	Общее к-во рец. в тыс. шт.	Колич. в тыс. шт.	Сумма в тыс. руб.	% % к общей рецептуре	Рост готовых форм	
1962	16458	8821	4540	53,6	100	100%
1963	18571	11074	4510	59,6	111,2	111,2%
1964	20671	13110	5962	63,4	106,4	118,3%
1965	23853	15870	6823	66,5	104,9	124,0%
1966	28008	19550	7980	69,8	104,9	130,2%

При общем количестве рецептов по системе в 1963 г. — 18571 тыс. шт., готовые лекарственные формы составили 11074 тыс. шт. или 59,6% при плане 53%.

При общем количестве рецептов по системе в 1964 г. 20671 тыс. шт., готовые формы составили 13110 тыс. шт. или 63,4% при плане 60%.

При общем количестве рецептов по системе в 1965 г. от общего количества рецептов 23853 тыс. шт., готовые формы составили 15870 тыс. шт., или 66,5% при плане 65%.

При общем количестве рецептов по системе в 1966 г. от общего количества рецептов 28008 тыс. шт. готовых лекарственных форм составило 19550 тыс. шт. или 69,8% при плане 65%. Рост удельного веса готовых лекарственных средств является фактом улучшения лекарственного обслуживания.

Данные, приведенные выше, взяты в целом по системе ГАПУ Азербайджана. Анализ ряд аптек Бакинского межрайонного отделения ГАПУ, составляющего по своему товарообороту более 50% от общего товарооборота республики, показал, что удельный вес готовых лекарственных форм повышает средний по республике.

Так, например, по аптекам II категории удельный вес готовых лекарственных форм достиг 76,4%, по аптекам III категории — 73—76%, по аптекам IV категории — 63%.

Организованная фармацевтическая фабрика ГАПУ сыграла определенную роль в увеличении готовых форм в рецептуре аптек. Таких возможностей до настоящего времени ГАПУ Мз. Аз. ССР не имело, что отрицательно влияло на повышение удельного веса готовых лекарственных форм.

В настоящее время не уделяется должного внимания к изысканию новых видов лекарственных форм, которые могли бы найти применение, например, в детской практике.

У нас все еще недостаточно широко применяются лекарства в виде конфет, пастилок, шоколада, гранул, невелик ассортимент сиропов. Производство конфет, шоколада и пастилок было бы рационально организовать на предприятиях кондитерской промышленности.

Необходимо расширить ассортимент и увеличить выпуск готовых лекарственных средств. Для этого следует развернуть уже начатую работу по выяснению наиболее часто встречающихся прописей лекарств и изучению характера внутриаптечных заготовок в отдельных областях, республике с тем, чтобы организовать массовые изготовления лекарств по этим прописям в промышленных предприятиях. В целях освобождения аптек от изготовления большого числа жидких лекарств и повышения качества лекарственного обслуживания населения подлежит увеличить производство таблеток, заменяющих раствор солей, настои, отвары, микстуры, капли.

Несколько слов об учете готовых лекарственных форм в аптеках. В настоящее время в аптечной сети учет ведется согласно приказа Мз. СССР за № 521 от 20 декабря 1960 г.

По нашему мнению указанный метод не обеспечивает полного охвата учета готовых лекарственных средств реализуемых в аптеках. Фактически же реализация в медикаментозной группе готовых лекарственных средств в суммарном выражении составляет больше, чем получается по учету. Необходимо пересмотреть методику учета готовых форм, сделав, ее наиболее полной и доступной.

Говоря о значении готовых лекарств, не следует представлять, что ими может быть удовлетворена вся рецептура аптеки. Одни стандартные прописи, имеющиеся в аптеке в готовом виде, не могут полностью удовлетворить врача.

С другой стороны, имеется много лекарственных сочетаний, которые не могут быть приготовлены в прок, на длительное время, имея в виду те лекарственные формы, как, например, настои, отвары, эмульсии, слизи).

Поэтому вполне закономерно, что в советской аптеке наряду с широким ассортиментом готовых лекарств значительное место всегда будут занимать лекарства, приготовляемые в аптеках.

В производственной рецептуре будут, очевидно, преобладать наиболее сложные прописи лекарств, приготовление

которых потребует высокой квалификации аптечных работников.

В связи с этим, с нашей точки зрения, Союз ГАПУ и ЦАНИИ следует уточнить приказ № 1188 от 29.XII-52 в разрезе определения штатных нормативов аптечных работников.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение готовых лекарственных форм улучшает внешнее оформление лекарства.
2. Ускоряет получение его больными.
3. Освобождает ассистентов аптек от трудоемких работ.
4. Обеспечивает ее доступность в тех местностях, где отсутствует фармацевтический персонал.

ЗАГОТОВКА И РЕСУРСЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

Н. А. ЛИНЧЕНКО

(Кафедра экономики и организации фармацевтического дела; руководитель — доцент Т. И. Тольцман. 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова)

Изучение серьевых ресурсов лекарственной флоры краев, областей, республик с целью их планомерного использования является важной задачей народного хозяйства. Работу по изучению лекарственной флоры проводят многие коллективы научных работников. При этом используются специальные методики по определению ресурсов, таксационные описания, карты растительности, литературные и другие источники. Изучение распространения и ресурсов лекарственных растений обычно сопровождается сбором сведений по их использованию в народной медицине. Однако, программы работ, как правило, не включает такого важного раздела, как изучение и анализ деятельности заготовительных организаций на местах, не учитывают их многолетнего опыта по выявлению зарослей и ресурсов, организационных форм и методов работы. Деятельность заготовительных организаций на местах остается мало изученной, данные об уже известных возможностях заготовок сырья не находят обобщения.

Нами изучена работа заготовительных организаций Краснодарского края по сбору дикорастущих лекарственных растений.

Таблица 1

Рост объема заготовок лекарственного растительного сырья по Краснодарскому краю за 1953—1963 гг.

Годы	Заготовлено тонн	В процентах к 1953 г.
1953	267,6	100,0
1954	396,64	148,0
1955	531,0	198,1
1956	208,07	77,6
1957	352,6	131,5
1958	721,17	269,1
1959	569,2	212,3
1960	746,0	278,3
1961	373,98	139,5
1962	779,29	292,3
1963	845,77	315,9

История заготовок лекарственных растений в крае насчитывает 50 лет. За это время в крае создана значительная база по заготовке растительного сырья. Краснодарский край превратился в ведущий район заготовок Российской Федерации. Среди краев и областей РСФСР по сбору дикорастущих лекарственных растений Краснодарский край занимает первое место. Периодически в крае заготовлялось 67 видов сырья. Номенклатура видов сырья в значительной степени совпадает с номенклатурой по РСФСР, причем, основная масса соответствующих видов сырья заготавливается в Краснодарском крае. Здесь заготовляется 100% корневищ скополии, планируемых к сбору в Российской Федерации, около 90% цветков боярышника, 84,2% корневищ кубышки желтой, 84,8% корневищ с корнями чемерицы, свыше 70% листа подорожника и травы пастушьей сумки, свыше 65% корневищ и корней девясила, цветков тысячелистника и др. Заготовки дикорастущего лекарственного сырья в целом по краю составляют, в среднем, около 15% объема заготовок по РСФСР.

Заготовку сырья лекарственных растений на территории Краснодарского края производят — крайпотребсоюз, конто-

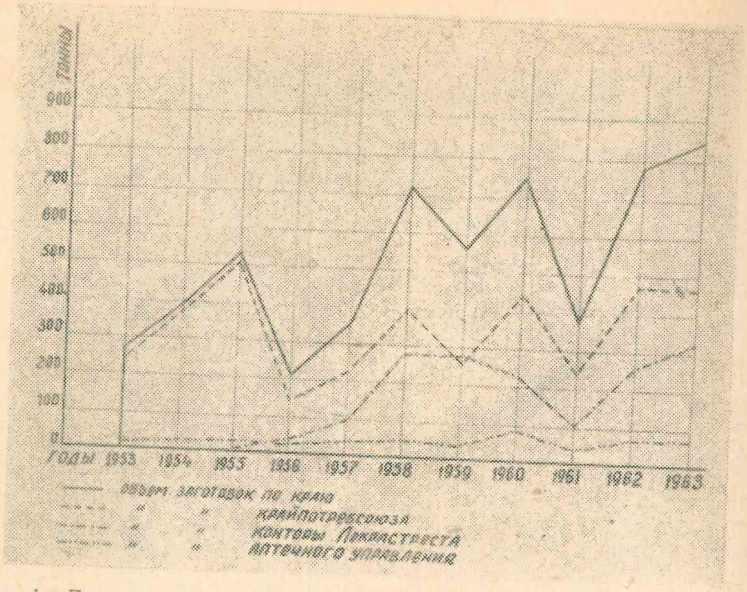


Рис. 1. Динамика объема заготовок лекарственного растительного сырья в разрезе заготовительных организаций края.

ра лекраспрома Министерства здравоохранения СССР и аптечное управление края. Удельный вес заготовок этих организаций в общем сборе сырья по краю различен: заготовки крайпотребсоюза составляют около 65%, Краснодарской конторы лекраспрома — около 27%, аптечного управления — около 8%. Рост объема заготовок по Краснодарскому краю за 1953—1963 гг. показан в таблице № 1. Из таблицы следует, что объем заготовок по краю за 1953—1963 гг. увеличился более чем в 3 раза. Ежегодный объем сбора становится устойчивым и составляет около 800 т.

Динамику объема заготовок в разрезе заготовительных организаций края показывает рис. № 1. Как видно из рисунка, основное влияние на объем сбора сырья оказывают заготовки, проводимые крайпотребсоюзом.

За 1953—1963 гг. в крае заготовлено 5791,32 т лекарственного растительного сырья. Его органографическая структура представлена на рис. № 2. Основными группами сырья в заготовках, как это видно на рисунке, являются плоды, корни и корневища: плоды составляют 36,1% объема, а корни и корневища — 32,4%.

В зависимости от потребности в некоторые годы заготовительными организациями были собраны значительные количества различных видов сырья. Сведения о проведенных заготовках с течением времени оказались малодоступными и не могли быть использованы в оперативной работе. К тому же, результаты заготовок по краю не сводились. Между тем, эти данные с некоторыми коррективами можно было бы принять за возможный объем заготовок и положить в основу определения ориентировочных запасов сырья по краю. Использование этих данных даст возможность избежать случайных результатов при подсчетах ресурсов по существующим методикам.

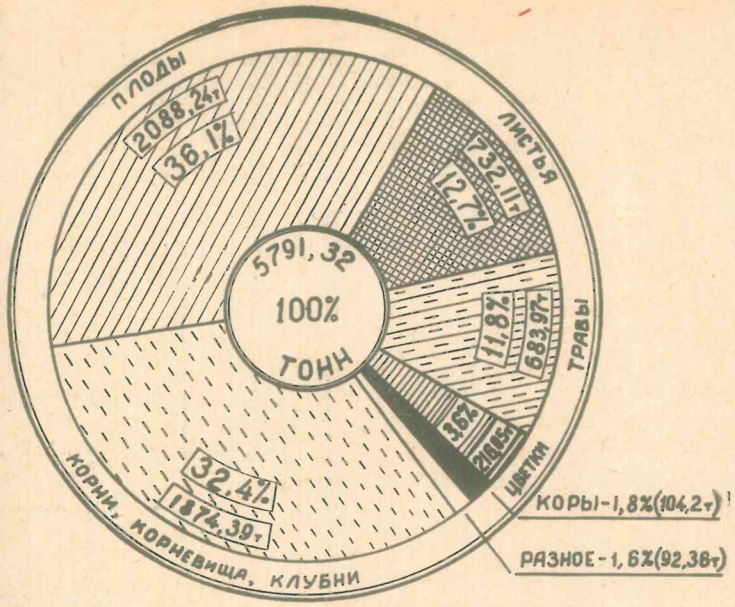


Рис. 2. Органографические группы сырья, заготовленного по краю за 1953—1963 гг.

Анализируя работу заготовительных организаций по номенклатуре и объему заготовляемых видов, мы составили таблицу ресурсов лекарственного растительного сырья по Краснодарскому краю (таблица № 2). Из таблицы видно, что в Краснодарском крае имеется возможность неограниченной заготовки листа крапивы, мать-и-мачехи, клубнелуковиц безвременника; ежегодно собирать свыше 500 т листа скумпии, около 350 т корневищ скополии, свыше 400 т плодов шиповника и др. Показана также необходимость полно-

Таблица 2

Таблица ресурсов лекарственного растительного сырья по Краснодарскому краю (в тоннах на воздушно-сухой вес)

Наименование лекарственного растительного сырья	Ресурсы	
	гарантированные	ориентировочные
1	2	3
1. Лист белены	4,9	—*
2. „ белладонны	0,29	„
3. „ гледичии	5,1	„
4. „ дурмана	3,36	„
5. „ крапивы	93,2	Не ограничены
6. „ ландыша	2,86	—*
7. „ мать-и-мачехи	8,49	Не ограничены
8. „ наперстянки реснитчатой	3,01	—*
9. „ омелы	5,0	Не ограничены
10. „ подорожника	10,0	„
11. „ подбела	0,13	—*
12. „ подсолнечника	1,5	Не ограничены
13. „ скумпии	556,2	„
14. „ эквалипта	48,21	—*
15. Луковицы подснежника Воронова	0,5	„
16. Клубнелуковицы безвременника	136,6	Не ограничены
17. Корень барбариса обыкновенного	1,6	—*
18. „ горичника	0,1	„
19. „ касатика желтого	1,7	„
20. „ окопника жесткого	1,3	„
21. „ стальника полевого	0,52	„
22. Корневище кубышки желтой	29,4	„
23. „ скополии	356,3	3500,0
24. „ и корни девясила	23,52	Не ограничены
25. Корневище и корни лабазника	2,3	—*
26. „ с корнями вальерьяны	18,44	„
27. „ с корнями крестовника	5,1	„
28. „ с корнями чемерицы	10,9	Не ограничены
29. „ с корнями щавеля конского	0,45	—*
30. Кукурузные рыльца	18,8	Не ограничены
31. Кора дуба	39,8	„
32. „ калины	0,78	—*
33. Трава аврана	0,5	„
34. „ барвинка	1,63	12—15,0

—* Не определены.

1	2	3
35. „ василистника малого	0,8	—*
36. „ водяного перца	9,2	Не ограничены
37. „ душицы	6,4	„
38. „ горицвета весеннего	22,3	—*
39. „ донника	1,29	„
40. „ живучки Лаксманна	0,4	„
41. „ зверобоя	17,53	„
42. „ золототысячника	1,4	„
43. „ зопника колючего	0,7	„
44. „ ландыша	5,97	„
45. „ лапчатки серебристой	0,6	„
46. Трава пастушьей сумки	9,32	Не ограничены
47. „ почечуйная	1,92	„
48. „ полыни горькой	4,7	„
49. „ пустырника	13,2	„
50. „ сухоцвета однолетнего	1,0	—*
51. „ тысячелистника	28,0	Не ограничены
52. „ хвоща полевого	3,2	До 10,0
53. „ чабреца	31,73	Не ограничены
54. „ Трава чернобыльника	2,6	—*
55. „ шалфея эфиопского	0,6	„
56. Цветки боярышника	23,86	До 100,0
57. „ ландыша	0,51	—*
58. „ липы	0,38	2—3,0
59. „ пижмы	0,59	—*
60. „ подсолнечника	2,5	Не ограничены
61. „ ромашки аптечной	5,05	До 15,0
62. „ ромашки кавказской	2,01	—*
63. „ тысячелистника	20,75	Не ограничены
64. Плод боярышника	17,77	До 100,0
65. „ софоры японской	3,94	До 5,0
66. „ черники	0,23	До 2,0
67. „ шиповника	429,1	700—800,0

го определения в ближайшие годы запасов сырья ландыша, эвкалипта, валерьяны, скополии, горицвета и некоторых других.

ВЫВОДЫ

1. Показана целесообразность изучения деятельности заготовительных организаций на местах по сбору лекарственных растений.

2. Определена роль Краснодарского края в системе заготовок лекарственного растительного сырья Российской Федерации.

3. Составлена таблица ресурсов лекарственного растительного сырья по Краснодарскому краю.

ИЗУЧЕНИЕ СОХРАННОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ В УСЛОВИЯХ ЖАРКОГО КЛИМАТА

Р. З. ЗИЯЕВ

Кафедра фармакогнозии и кафедра экономики и организации фармацевтического дела. Руководители: заслуженный деятель науки УзССР проф. — Р. Л. Хазанович и доц. И. Р. Ташмухамедов.
(Ташкентский фармацевтический институт)

В литературе имеется ряд данных, отражающих изучение вопросов хранения некоторых видов лекарственно-растительного сырья, содержащего различные действующие вещества (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Однако все эти данные не отражают влияния условий жаркого климата на сохранность действующих веществ в лекарственном сырье, где, безусловно, следует ожидать некоторые отличные особенности. Отсутствие в литературе вышеуказанных данных побудило нас заняться изучением вопросов хранения лекарственного сырья в жарких условиях Узбекистана, начиная от Ташкента до областей южных районов (Термез, Нукус и другие), охватив 12 аптек и один центральный аптечный склад ГАПУ МЗ УзССР.

Исследованию были подвергнуты 42 образца лекарственного сырья, относящихся к 12 группам химических веществ. При исследовании были использованы современные методы анализа, и в первую очередь, официнальные.

Изучалось сырье, содержащее эфирные масла, жирные масла, глюкозиды (сердечные, сапонины, фенолгликозиды и др.), дубильные вещества, алкалоиды, смолы и т. д.*.

Эфирно-масличное сырье. При изучении эфирно-масличного сырья установлено, что при хранении одноименного сырья (отвечающего требованиям стандартов), но в различных условиях хранения, потеря эфирного масла неодинакова.

Так, в аптеках Ташкента и Ферганы при хранении эфирно-масличного сырья, потеря эфирного масла была менее значительной, нежели при хранении одноименного сырья в более жарких условиях (Термез, Нукус) (табл. 1).

* В данной работе приводим только частичные результаты.

Таблица 1

Количественные колебания содержания эфирного масла в сырье в зависимости от сроков хранения (проценты на абс. сух. вес)

№№ п.п.	Название сырья		Аптеки							
			Ташкент		Нукус		Коканд		Термез	
			эфирное масло							
			S	ΔS	S	ΔS	S	ΔS	S	ΔS
1	Лист шалфея	1	1,39	—	1,28	—	1,23	—	1,09	—
		2	1,27	0,12	1,05	0,23	1,04	0,19	0,64	0,45
		3	1,12	0,15	0,80	0,25	0,86	0,18	0,21	0,43
2	Лист эвкалипта	1	3,56	—						
		2	3,40	0,16						
		3	3,22	0,18						
3	Корень валерьяны	1	1,14	—	1,10		1,08	—	1,10	—
		2	1,02	0,12	0,85	0,25	0,90	0,18	0,87	0,23
		3	0,89	0,13	0,61	0,24	0,70	0,20	0,62	0,25
4	Трава тысячелистника	1	1,10	—	1,10	—				
		2	0,93	0,17	0,97	0,13				
		3	0,78	0,15	0,74	0,23				
5	Почки березовые	1			0,71	—	1,61	—	2,44	—
		2			0,58	0,13	1,43	0,18	2,22	0,22
		3			0,40	0,18	1,23	0,20	1,99	0,23
6	Цветы ромашки	1			1,10	—	0,54	—	1,09	—
		2			0,85	0,25	0,43	0,11	0,64	0,45
		3			0,60	0,25	0,30	0,13	0,20	0,44

Условные обозначения:
1 — за 1964 г., 2 — за 1965, 3 — за 1966.
S — содержание.
ΔS — изменения.

Таблица 2

Количественные колебания содержания жирного масла в сырье и некоторых из числовых показателей в зависимости от сроков хранения (в % абсол. сухой вес)

Название сырья		Аптеки													
		Нукус (II категория)					Ташкент (III категория)					Ташкент (II категория)				
				числов. показ.					числов показ.					числов. показ.		
		S	ΔS	n_D^{20}	й. ч.	ΔS	S	ΔS	n_D^{20}	й. ч.	ΔS	S	ΔS	n_D^{20}	й. ч.	ΔS
Семья льна	1	36,45	—	1,473	175	—	40,17		1,467	165,4	—	40,17	—	1,467	165,4	—
	2	32,52	4,93	1,467	127	48	38,15	2,02	1,465	135,1	30,3	38,91	1,26	1,467	145,1	20,3
		Беговат (III категория)														
Плоды тмина	1	13,80	—	1,476	106	—										
	2	13,00	0,80	1,475	78	28										

Условные обозначения: 1 — за 1965 г., 2 — за 1966 г.
S — содержание.
ΔS — изменения.

Таблица 3

Колебания количественного содержания оксиметилантрахинонов в сырье в зависимости от условий хранения (в % на абсолютно сухой вес)

№ п.п.	Название сырья		Аптеки									
			Ташкент (II категория)		Ташкент (III категория)		Беговат (III категория)		Термез (II категория)		Денау (III категория)	
			1*	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	Лист александрийский	1	0,70	0,38	0,73	0,17	0,20	0,25	0,23	0,25	0,25	0,20
		2	0,67	0,42	0,71	0,18	0,18	0,28	0,20	0,28	0,22	0,23
		3	0,63	0,45	0,67	0,23	0,15	0,30	0,14	0,34	0,19	0,27
2	Кора крушины	1	1,55	0,50	0,77	0,49						
		2	1,50	0,55	0,74	0,52						
		3	1,43	0,62	0,72	0,54						

Условные обозначения: 1* — связанные антрахиноны.
2 — свободные.

1 — за 1964 г.
2 — за 1965 г.
3 — за 1966 г.

При хранении этого же сырья в бумажных пакетах, размещенных в деревянных ящиках материальных шкафов, потеря была значительно ниже, нежели при хранении в той же упаковке, но на открытых полках.

На примере хранения эфирно-масличного сырья ярко отражается значимость условий хранения — температурный режим, упаковка. Потеря действующих веществ отмечалась меньше в благоустроенных аптеках (при одноименном сырье).

Жирномасличное сырье. При изучении содержания жирных масел в жирномасличном сырье, изучались и числовые показатели в выделяемом масле из сырья разных сроков хранения. При этом установлено, что наибольшая потеря в сырье наблюдалась в аптеках, находящихся в южных районах Узбекистана до 13,52%. Из числовых показателей масел, йодное число резко снижалось. Это явление может быть за счет порчи, окисления масла, в самом сырье при длительном хранении (табл. 2).

Это диктует необходимость осторожного использования такого сырья, в котором не только количественно меняется содержание действующих веществ, но и происходят глубокие качественные изменения.

Гликозидное сырье. При изучении антраглюкозидного сырья установлено, что при хранении в сырье увеличивается количество свободных антрахинонов (от 8,72 до 29,16%) за счет уменьшения связанных, причем, более интенсивно этот процесс отмечается в аптеках южных районов (табл. 3).

Количественное колебание аукубина в подорожнике большом устанавливалось на сырье из 4 аптек. При этом наблюдались колебания потери аукубина от 13,02 до 32,6%, подтверждающие также большую потерю при хранении в аптеках Бухары.

При изучении колебаний смолы и лагохилина в лагохилусе опьяняющем наблюдается вышеуказанная закономерность — зависимость от высокой температуры. При этом отмечаются интересные данные — содержание лагохилина увеличивается при хранении, а содержание смолы уменьшается.

Возможно, что при хранении происходит распад сложных эфиров, освобождающих спирт (лагохилин 4-атомный спирт), что увеличивает его содержание.

Потеря смолистых веществ обусловлена удалением лагохилина из них.

Алкалоидное сырье. Учитывая значимость алкалоидного сырья и возможную мобильность алкалоидов при хранении, образцы для анализа брались из всех охваченных 12 аптек.

Таблица 4

Колебания количественного содержания алкалоидов в сырье в зависимости от сроков хранения
(в процентах на абс. сух. вес)

	Трава									Лист																	
	Термопсиса			Чистотела			Эфедры			Белена		Дурман	Красавки			ЦАС										ГАПУ Уз
	№№ аптек																									
	13	25	76	77	6	13	68	320	362	22	43	47	55	76	320				362							
1	1,71	1,07	2,47	2,18	0,50	0,55	0,57	0,46	0,55	1,61	1,80	2,52	2,08	1,30	1,29	0,15	0,35	0,51	0,48	0,41						
2	1,57	1,02	2,25	2,13	0,47	0,46	0,49	0,42	0,53	1,60	1,76	2,50	2,01	1,23	1,25	0,15	0,32	0,44	0,44	0,34						
3	1,40	1,00	2,15	2,10	0,40	0,33	0,34	0,41	0,50	1,59	1,71	2,42	2,00	1,16	1,23	0,13	0,30	0,43	0,42	0,32						

Условные обозначения: 1 — за 1965 г.; 2 — за 1966 г.; 3— за 1967 г.

Примечание: №№ аптек соответствующие местностям:

№№ 6, 320, 362 — г. Ташкент.
№ 13 — г. Нукус.
№ 22 — г. Бегават.
№ 25 — г. Самарканд.
№ 43 — г. Коканд.
№ 47 — г. Маргелан.
№ 55 —г. Андижан.
№ 68 — г. Бухара.
№ 76 — г. Термез.
№ 77 — г. Денау.
ЦАС УзГАПУ
ЦАС УзГАПУ г. Ташкент

В сырье, содержащем алкалоиды, в течение 2 лет, наблюдались следующие колебания в сохраняемых образцах: в траве термопсиса потеря составляла от 3,67 до 18,12%, в траве чистотела — от 9,09 до 40%, в траве эфедры — от 1,23 до 10,80%, в листьях красавки — от 12,50 до 21,90%, дурмана — до 14,25% и белены до 13,30% (табл. 4), причем потери алкалоидов также более значительны из сырья в аптеках южных районов.

На примере алкалоидного сырья можно проследить зависимость сохранности алкалоидов не только от климатических факторов, но и от их химической природы и гистологического состояния самого растительного объекта.

Так, более динамичны алкалоиды типа сложных эфиров (атропин), алкалоиды группы хелидонина — третичные основания, спиртовые гидроксилы их представлены в виде метилендиоксигрупп (сырье хрупкое, легко измельчающееся), поэтому, очевидно, отмечается склонность к потере действующих веществ.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты позволяют сделать некоторые рекомендации к хранению лекарственного сырья в условиях жаркого климата.

Из числа эфирно-масличного сырья лист шалфея и цветы ромашки следует хранить не более 2 лет в картонных коробках, в выдвижных ящиках шкафов, но не на полках; корень валерьяны, почки березовые и траву тысячелистника — не более 3 лет. Из числа гликозидного сырья, александрийский лист и кору крушины (антрахиноны) не более 3 лет, лист подорожника (аукубин) не более 2 лет; траву лагохилуса опьяняющего — не более 2 лет; из числа алкалоидного сырья траву термопсиса, чистотела, эфедры и лист дурмана — не более 2 лет, лист белены и красавки — не более 3 лет при соблюдении упаковки в целлофановых мешочках.

В местностях с более жарким климатом, в лекарственном сырье различных химических групп происходит потеря действующих веществ интенсивнее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воскобойник С. Л. Виявлення оптимальних умов зберігання листя наперстянки. Фармацевтичний журнал, № 2, 1959, стор. 33.

2. Головко Д. Н., Кривут Б. А. Влияние условий хранения на сумму гликоалкалоидов и соласодина в паслене птичьем. Ж. Медицинкая промышленность СССР, № 11, 1962, стр. 42.

3. Камилов И. К. Влияние различных условий хранения лекарственного сырья на содержание в них глюкозидов и алкалоидов. Труды III Узбекистанской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов, Ташкент, 1951, стр. 160.

4. Камбулин Н. А. Сила слабительного действия сенны, выращенной в Узбекистане и изменение ее активности при хранении. Труды III Узбекистанской конференции физиологов, биохимиков и фармакологов, Ташкент, 1951, стр. 165.

5. Филь У. Г. Влияние условий хранения на содержание действующих веществ в растительном сырье. Всеукраинская научная фармацевтическая конференция (февраль, 1957), тезисы докладов, Львов, 1957, стр. 72.

6. Шилов Ю. М. и Варбот Е. Ф. Экспериментальное изучение сроков сохраняемости лекарственного растительного сырья в условиях аптек и аптечных складов (сообщение 1). Некоторые вопросы лекарствоведения, Медгиз, 1959, стр. 41.

ОРГАНИЗАЦИЯ СБОРА ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ АПТЕКОЙ № 71 ПОСЕЛКА КУПЯНСК-УЗЛОВОЙ

Д. И. НАТАНЗОН

(Харьковское научно-фармацевтическое общество)

Купянский район Харьковской области расположен в Юго-восточной части Средне-Русской возвышенности, которая занимает водораздел реки Дона и Северного Донца.

Район представляет собой волнистую равнину, расчлененную сетью речных долин, оврагов, балок с ясно выраженными террасами.

Главной водной артерией района является река Оскол — левый приток Северного Донца. Река протекает в меридиальном направлении, образуя широкую пойму. Растительный покров представлен двумя основными растительными формациями: деревянистой (широколиственными и хвойными лесами) и травянистой (степной и лугово-степной).

Климат Купянского района теплее и мягче, чем в тех же широтных областях, расположенных в РСФСР.

Растительность Купянского района благодаря климатическим условиям богата дикорастущими лекарственными растениями.

По неполным данным установлено, что в районе произрастает более 150 видов лекарственных растений.

Учитывая ценность лекарственных растений, площади зарослей, наличие условий заготовки (близость дорог, населенных пунктов) можно производить сбор около 40 видов дикорастущих лекарственных растений.

Изучение флоры Купянского района проводилось в пойме реки Оскол, по залежным землям, в лесах, по песчаным склонам.

Для более детального изучения ресурсов нашего района составлена карта распространения дикорастущих лекарственных растений.

По нашим данным ценные дикорастущие лекарственные растения произрастают в следующих местах:

— в пойме реки Оскол: аир болотный, алтей аптечный, валериана лекарственная, вязель разноцветный, горец змеиный, горец перечный, горец почечуйный, лобазник вязолистный, ландыш майский, мята водяная, окопник лекарственный, сушеница болотная, череда трехраздельная, хвощ полевой, щавель конский, ятрышник пятнистый.

На песчаных местах левобережья реки Оскол, образуя значительные массивы в районе сел: Сеньковка, Петропавловка, Оливино, Подолы, Куриловка, Притулово, Заборовка, Ковшаровка, Глушковка, Колесниковка произрастают бессмертник песчаный, чабрец, тысячелистник.

Несмотря на обширные массивы чабреца (до 200 га), сбор его довольно затруднен, так как техника сбора находится на низком уровне и мало чем отличается от приемов, которые практиковались много лет назад.

В районе сел Ивановка, Вовче, Затышне, Берестовая, Кисловка, Ревуче, Лозовая, Табаивка произрастают: адонис весенний, девясил высокий, душица, зверобой обыкновенный, мать-и-мачеха, пижма, чистотел, цикорий.

В лиственных лесах Купянского района произрастают: барбарис обыкновенный, боярышник кровяно-красный, бузина черная, ясменник душистый.

Значительное количество шиповника и боярышника произрастает в зонах отчуждения Купянского отделения Южной железной дороги по Сватовскому, Харьковскому, Белгородскому направлениям в районе железнодорожных станций: Моначиновка, Кисловка, Куземовка, Берестовая, Прокофьевка.

Коллектив аптеки с 1967 года занимается изучением флоры Купянского района и сбором лекарственных растений. В этом важном деле аптеке оказывают помощь студенты Харьковского фармацевтического института, учащиеся Харьковского медицинского училища № 1, индивидуальные сборщики.

Ежегодно до начала сбора аптека проводит ряд мероприятий: вывешивает объявления, отпечатанные типографским способом, во всех аптечных пунктах (их 16), в школах, поликлиническом отделении больницы, в исполкоме о том, какие дикорастущие лекарственные растения заготавливаются аптекой, помещают статьи в районной газете «Красное знамя» о лекарственной флоре с указанием мест произрастания, сроках и способах сбора, сушке лекарственного сырья.

Передавались короткие беседы о лекарственной флоре района, записанные на магнитофоне в Доме культуре перед началом киносеансов. Для привлечения пионеров и школьников к сбору дикорастущих лекарственных растений аптека проводит беседы, экскурсии по району в средних школах №№ 8, 9, 10, пионерских лагерях.

Большую работу по правильному сбору дикорастущих лекарственных растений аптечные работники проводят с индивидуальными сборщиками, пионерами и школьниками. Совместно с преподавателями ботаники средней школы № 9 Даниловой В. М. и Капустиной З. П., группами пионеров и школьников, аптечные работники выезжают непосредственно к месту сбора дикорастущих лекарственных растений, показывая как следует собирать те или иные части растения, не уничтожая зарослей. Особое внимание уделяется сырью корневого происхождения, так как систематическая заготовка даже в небольших количествах, этого сырья, может привести к полному уничтожению массивов.

По инициативе идеологического отдела Купянского горкома КП Украины создано добровольное общество «Друзья зеленой аптеки», которое в настоящее время насчитывает свыше 500 человек. В задачи этого общества наряду с изучением флоры района, сбора дикорастущего лекарственного сырья, входят охрана природы и бережного отношения к ее богатствам.

В охране дикорастущих лекарственных растений аптеке оказывают помощь партийные и советские организации района.

Так, например, в конце апреля 1967 года индивидуальные сборщики сообщили о случаях уничтожения кустарников шиповника, боярышника в зонах отчуждения Купянского отделения Южной ж. д.

На нашу просьбу сохранять массивы по Сватовскому участку (восточная часть Купянского района) начальник Купянского отделения т. Кутько А. У. издал приказ № 280 от 5 мая 1967 года, который запрещал работникам службы пути на соответствующих участках производить вырубку кустарника шиповника, терна, барбариса, боярышника. В сентябре

1967 года исполком Купянского райсовета одобрил инициативу тов. Кутько А. У. и принял решение об охране кустарников барбариса, боярышника, шиповника, которые не мешают ведению растениеводства.

Изучение лекарственной флоры района способствует выполнению и перевыполнению плановых заданий по заготовке дикорастущих лекарственных растений.

Выполнение плановых показателей дикорастущего лекарственного сырья за период с 1967 г. приведен в таблице 1.

Таблица 1

Год	План	Выполнение	% % выполнения
1957	100 кг	133 кг	133%
1958	150 кг	285 кг	190%
1959	225 кг	306 кг	136%
1960	250 кг	300 кг	120%
1961	250 кг	329 кг	132%
1962	350 кг	370 кг	106%
1963	420 кг	437 кг	104%
1964	700 кг	1045 кг	149%
1965	992 кг	1680 кг	168%
1966	1900 кг	3400 кг	178%
1967	3060 кг	4320 кг	141%
Итого:	8397 кг	12605 кг	

Собранные лекарственные растения аптека сушит на двух чердаках площадью 180 м².

Для подъема и разгрузки лекарственного сырья с чердака установлена небольшая лебедка.

Все лекарственное сырье подвергается анализу в Харьковской контрольно-аналитической лаборатории, следует отметить, что по количеству содержания действующих веществ сырье соответствует требованиям Гос. фармакопеи СССР IX издания.

Большая часть собранного нами лекарственного сырья отправляется на склад Харьковского областного аптекоуправления попутным транспортом, который следует за медикаментами.

ВЫВОДЫ

Для увеличения сбора дикорастущих лекарственных растений необходимо:

1. Систематически изучать лекарственную флору района. Выявлять и картировать места массового сосредоточения дикорастущих лекарственных растений.
2. Рационально использовать естественные запасы лекарственных растений, не допуская истощения их.
3. Выступать по радио, в районной печати, с лекциями среди населения и школьников о лекарственной флоре района.
4. Проявлять заботу об охране дикорастущих лекарственных растений.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОВ ПРИ ХРАНЕНИИ ИХ НА АПТЕЧНЫХ СКЛАДАХ

С. А. ВАЛЕВКО, Л. Г. РАДЧЕНКО

(Лаборатория организации фармацевтического дела и истории фармации; руководитель — канд. фарм. наук Е. И. Панченко. Центральный аптечный научно-исследовательский институт).

В 1964—66 гг. Центральным аптечным научно-исследовательским институтом проводилась работа по пересмотру старых и установлению новых норм естественной убыли медикаментов на аптечных складах.

В результате работы впервые в практике аптечного дела установлены две нормы — естественная убыль при хранении и производственная трата при расфасовке медикаментов.

Действующие в настоящее время «Временные предельные нормы естественной убыли медикаментов при отпуске товара из аптечных складов» утверждены приказом № 468 от 23 сентября 1943 года и фактически согласно инструкции являются нормами производственной траты.

Нормы естественной убыли при хранении являются принципиально новыми для аптечной системы. В практике народного хозяйства, в частности, в торговле, такие нормы созданы и применяются уже в течение десятков лет (1, 2).

Нормирование размеров естественных потерь введено в социалистических странах — Чехословакии, Польше, Венгрии, Болгарии, ГДР и Монголии. В 1965 г. в НРБ закончена разработка новых норм естественной убыли для аптек, аптечных складов и галеновых предприятий. На складах созданы также две нормы, одна из которых — норма потерь при хранении, а другая — при производственных операциях (3).

Создание двух норм и выделение естественной убыли обусловлено различным характером потерь и причинами, вызывающими их. Нормы производственной траты обусловлены в первую очередь характером труда, который в настоящее время на большинстве складов является ручным. Эти нормы являются стимулом для упорядочения организации труда на аптечных складах. Механизация и автоматизация, вводимая на складах, несомненно снизит производственные потери при расфасовке.

Нормы естественной убыли при хранении связаны с проявлением физико-химических свойств препаратов под воздействием большого числа факторов, которые еще недостаточно изучены.

В связи с этим нами было уделено большое внимание не только количественным изменениям медикаментов при их хранении, но и выявлению факторов, влияющих на них чему и посвящено настоящее сообщение.

Методикой эксперимента было предусмотрено проведение работы на складах, расположенных в различных климатических условиях. В связи с этим базой работы послужили Краснодарский, Одесский, Якутский, Кемеровский, Ташкентский, Фрунзенский, Рижский, Московский, Ярославский и Воронежский склады.

Учитывая опыт торговли, где при проведении подобного рода работ условия осенного периода приравниваются к весеннему, продолжительность срока экспериментального хранения медикаментов определена 9 месяцами.

В номенклатуру опытного хранения были включены препараты как химического, так и галенового отделов, которые наиболее часто фасуются на складах, занимают большой удельный вес в общей реализации склада и в связи с физико-химическими свойствами дают потери при хранении.

На хранении находились выветривающиеся, летучие и гигроскопичные препараты, представители группы бромидов, производных барбитуровой кислоты, изоникотиновой кислоты, витаминов, антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, неогаленовых препаратов, спиртовых настоек, экстрактов густых и жидких, мазей и паст, масел жирных и эфирных, медицинских спиртов и т. д.

Всего на хранении находилось 120 наименований препаратов, что составляет 22% от номенклатуры Московского городского склада, являющегося самым большим по товарообороту в Советском Союзе.

При получении данных со складов ежемесячно определялся процент потерь как по отношению к заложенному количеству, так и по отношению к предыдущему взвешиванию. Методикой работы было предусмотрено ежедневное фиксирование температуры и влажности для определения их среднемесячных значений.

Разработка и анализ данных, полученных при опытной работе показали, что естественные потери медикаментов при хранении зависят от целого ряда факторов — физико-химических свойств препаратов, длительности их хранения, микроклимата помещений, размера и вида упаковки и т. д. Определяющими являются физико-химические свойства препаратов, проявляющиеся под воздействием температуры и влажности помещений и длительность хранения их.

Изучение опытных данных о температуре и влажности помещений показало, что условия хранения медикаментов на складах различны. Так, минимальные и максимальные значения температуры химического отдела Ташкентского склада составляли +5° и +45°; Ярославского — +12° и +23°, Краснодарского — +10° и +25°, галенового отдела Ташкентского склада — +3° и +30°, Фрунзенского — +8° и +22°, Рижского — +11° и +16° и т. д. Колебания влажности в галеновом отделе на Рижском складе составляли от 86% до 100%; на Одесском — от 35% до 60%; на Ярославском — от 58% до 84% и т. д.

Таким образом, на аптечных складах не существует определенных единообразных условий хранения медикаментов, нет разработанных рекомендаций о режиме их хранения.

ГФ IX не дает понятия о «нормальных условиях» хранения препаратов», о температуре и влажности, которая бы обеспечивала не только количественную, но и качественную сохранность препарата. Вопрос об этом уже поднимается на страницах фармацевтической печати (4).

Именно различные условия хранения и колебания температуры и влажности в течение года обусловливают в первую очередь проявление физико-химических свойств препаратов.

Так, под влиянием температурных колебаний возникают естественные потери кристаллогидратов и летучих препаратов.

Наибольшие размеры убыли дают препараты, содержа-

щие значительный процент кристаллизационной воды — натрия фосфат 2-замещенный ($Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$), натрия сульфат ($Na_2SO_4 \cdot 7H_2O$), магния сульфат ($MgSO_4 \cdot 5H_2O$); хлорамин Б ($C_6H_5O_2NClSNa \cdot 3H_2O$) и т. д. Так, например, естественная убыль натрия фосфата двухзамещенного за 9 месяцев хранения на Московском городском ЦАСе возросла от 0,12% до 0,42%, на Фрунзенском от 0,61% до 2,16% и от 0 до 2,6% и т. д. (рис. 1, 2).

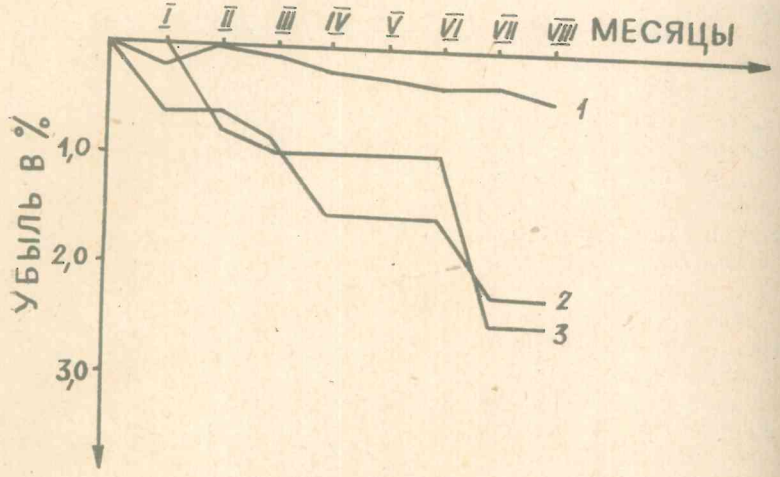


Рис. 1. Зависимость естественной убыли натрия фосфата 2-замещенного от длительности хранения. 1. Московский городской склад. 2, 3. Фрунзенский склад.

Естественная убыль кристаллогидратов и улетучивающихся препаратов с увеличением времени хранения возрастает, однако, потери веса не прямо пропорциональны длительности хранения. Так, потери натрия сульфата при хранении на одесском складе за первый месяц хранения составили 0,2%, а каждый последующий — 0,15%; при хранении на Воронежском складе — 2,38% за первый месяц и 0,07% за каждый последующий; при хранении на Краснодарском складе соответственно 1,84% и 0,02 и т. д., т. е. наибольшие потери происходят в 1-й месяц хранения.

Учитывая, что температурные колебания действуют во времени, для установления динамики потерь этой группы препаратов был использован фактор длительности хранения и проведены соответствующие расчеты.

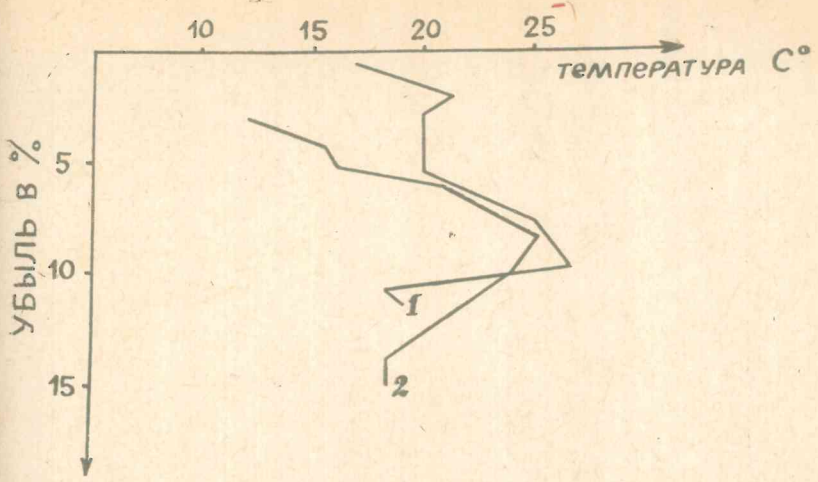


Рис. 2. Зависимость естественной убыли натрия сульфата от температуры. 1. Краснодарский склад. 2. Кемеровский склад.

С помощью системы уравнений

$$na_0 + a_1\Sigma t = \Sigma y$$
$$a\Sigma t + a_1\Sigma t^2 = \Sigma yt \qquad (1)$$

определены значения a_0 и a_1, которые позволили рассчитать потери медикаментов в зависимости от длительности их хранения.

$$y = a_0 + a_1 t \qquad (2)$$

где: n — количество данных, соответствующих месяцам хранения,
y — убыль за соответствующий период,
a_0 — среднемесячная потеря в весе при хранении,
a_1 — коэффициент регрессии длительности хранения на размер естественных потерь,
t — время хранения.

Количественные изменения большой группы препаратов проявлялись под влиянием относительной влажности воздуха. Это — группа гигроскопичных препаратов. Указанные препараты в течение всего времени хранения увеличивали вес. Так, дибазол на Московском, Кемеровском, Воронежском и Одесском складах увеличивал вес в течение 9 месяцев хранения. При этом колебания влажности на Московском складе составили от 39% до 75%, на Одесском — от 35% до 60% (рис. 3).

Таблица 1

Значения a_0 и a_1 для некоторых кристаллогидратов и летучих препаратов

№№ п.п.	Наименование препарата	a_0	a_1
1	Магния сульфат	1,28	0,18
2	Натрия сульфат	0,93	1,43
3	Кодеина фосфат	0,05	0,02
4	Хлорамин Б	1,5	0,68
5	Цинка сульфат	0,9	0,02
6	Натрия фосфат 2-х замещ.	0,14	0,12
7	Натрия тиосульфат	0,2	0,007
8	Ментол	0,08	0,01
9	Камфара	0,09	0,01
10	Кодеин	0,17	0,06

Рис. 3. Зависимость изменения веса дибазола от относительной влажности воздуха. 1. Московский городской склад. 2. Одесский склад.

Статистической обработкой опытных данных установлено, что в течение первого месяца дибазол, увеличивает вес на 0,29%, а в каждый последующий — на 0,19%. Подобным же образом ведет себя барбамил, для которого увеличение веса соответственно 0,13% и 0,26%.

Аммония хлорид при хранении на Ташкентском, Краснодарском, Кемеровском складах, показал убыль в весе, а при хранении на Московском и Рижском складах, где влажность в течение времени хранения повышалась, увеличивал вес.

То-есть, в зависимости от условий хранения (температуры и влажности воздуха помещений) гигроскопичные препараты могут терять поглощеную влагу и, таким образом, давать естественную убыль при хранении.

Значительную группу составляют препараты, которые имеют незначительные естественные потери при хранении — к ним относятся некоторые химико-фармацевтические препараты, витамины, антибиотики, сульфаниламидные препараты и т. д. Определить закономерность влияния каждого фактора в отдельности на размеры потерь этой группы препаратов, как в случае кристаллогидратов и гигроскопичных, трудно.

Наибольшие потери из препаратов галенового отдела складов имеют, в основном, содержащие летучие компоненты или приготовленные на спирте.

Так, эфир медицинский на Ярославском, Фрунзенском и Кемеровском складах за 8 месяцев хранения дал естественную убыль, равную 8%, на Ташкентском — 6%, на Рижском — более 2,5% и т. д.

Максимальные потери при хранении — настойки красавки — 1,93% (Кемеровский склад) и настойки валерианы — 1,6% (Ташкентский склад).

Для всех препаратов, согласно уравнениям 1 и 2, были определены коэффициенты зависимости естественных потерь от длительности хранения.

Результатом экспериментальной работы явились нормы естественной убыли при хранении медикаментов на аптечных складах, в которых представлено 17 групповых норм и 62 нормы для отдельных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Проведено опытное хранение медикаментов на 10 аптечных складах, расположенных в различных климатических зонах СССР.

2. Изучены факторы, влияющие на количественные изменения медикаментов при их хранении на складах.

3. Установлено, что основными факторами, влияющими на количественные изменения медикаментов, являются их физикохимические свойства, температура и влажность помещений, длительность хранения.

4. Установлены коэффициенты зависимости потерь медикаментов от длительности хранения.

5. Впервые в практике аптечного дела установлены нормы естественной убыли медикаментов при их хранении на аптечных складах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валевко С. А., Радченко Л. Г., Баранова М. А. «Фармация», 1967, 4, 13—19.
2. Об утверждении норм естественной убыли продовольственных товаров, свежих: картофеля, овощей и плодов. Приказ № 130 от 15 августа 1967 г. по Министерству торговли СССР.
3. Попов Н., Дреновски С. П. «Фармация», (Бъяг.), 1966, 16 1, 55—61.
4. Эконому В. «Фармация» (Рум.), 1964, 12, 745—748.

О НОМЕНКЛАТУРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ТОВАРНОГО НОРМАТИВА АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

И. К. АГАЛАКОВА, Н. А. АГАЛАКОВ
Начальник аптечного управления Ленгорсовета
(Военно-медицинская ордена Ленина Краснознаменная академия имени С. М. Кирова)

Основная задача аптечных учреждений — обеспечить медикаментозными и перевязочными средствами население и лечебные учреждения. При этом обеспечение должно осуществляться за счет непрерывного поступления этих средств от промышленности и имеющегося запаса их в аптечной сети.

Существующие запасы на текущем снабжении, регулируемые товарным нормативом (в рублях), в настоящее время не обеспечивают в полной мере потребности населения и лечебных учреждений в медикаментозных и перевязочных средствах. И, что особенно существенно, они не обеспечивают этими средствами медицинской помощи по неотложным показаниям. Неполное удовлетворение потребности здравоохранения в очень нужных препаратах было предметом обсуждения совместных совещаний работников аптекоуправлений и медицинской промышленности, что нашло отражение в официальной печати (2—5).

Проведенное нами исследование наличия медикаментозных и перевязочных средств в аптечных учреждениях ряда областей и республик показало, что более чем в 60% аптек не оказалось совсем или не было необходимого минимума указанных средств, хотя общее наличие медикаментозных и других средств в суммовом выражении значительно превышал установленный товарным нормативом уровень запаса в этих аптеках.

Одной из причин такого положения является отсутствие неснижаемого запаса этих средств в составе товарного норматива аптек по конкретной номенклатуре.

Еще в 1951 г. ЦАНИИ разработал и предложил обязательную номенклатуру медикаментозных средств для содержания в составе товарного норматива постоянного запаса по 425 наименованиям, который по стоимости составлял от 15 до 40% товарного норматива аптек (1, 3, 4). Такую большую номенклатуру и значительные ее количества содержать в составе товарного норматива практически оказалось невозможно.

В настоящее время в аптеках разных районов страны в различные периоды года создаются некоторые временные запасы медикаментов по весьма ограниченной номенклатуре для профилактики и лечения отдельных сезонных заболеваний (гриппа, желудочно-кишечных заболеваний и др.). Однако постоянной научно-обоснованной номенклатуры и определенного ее количества в составе товарного норматива аптек до сих пор не было разработано и принято. Также нет и не разработано научно обоснованной методики определения потребности в медикаментозных и других лечебных средствах, необходимых для обеспечения лечебно-профилактических, санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий, проводимых органами и учреждениями системы здравоохранения. Для выполнения указанных мероприятий также нужен запас лекарственных средств, который должен содержаться в текущих запасах учреждений медицинского снабжения МЗ СССР.

Отсутствие методики определения потребности затрудняет и определение оптимального уровня запасов медицинских средств в аптеках.

Практика показала, что содержать постоянные неснижаемые запасы медикаментов и других средств в аптечной сети по расширенной номенклатуре невозможно и нецелесообразно по многим причинам, в том числе и экономического характера.

В запасе должны быть, в первую очередь, те средства, в

которых испытывается постоянная потребность, т. е. такие, которые необходимы для оказания медицинской помощи и, особенно, при угрожающих жизни, состояниях.

Научным обоснованием для определения конкретной номенклатуры медикаментозных и перевязочных средств при создании неснижаемого запаса должен явиться характер и объем медицинской помощи, который необходимо оказывать заболевшему или пострадавшему населению в объеме неотложной медицинской помощи и, особенно, при угрожающих жизни состояниях.

Основным содержанием такой медицинской помощи может быть:

— остановка кровотечений;

— реанимационные мероприятия;

— хирургические операции по неотложным показаниям;

—неотложная медицинская помощь: при отравлениях, при острых нарушениях сердечно-сосудистой деятельности, органов дыхания и центральной нервной системы;

— мероприятия по профилактике гнойных, анаэробных и других инфекционных заболеваний.

Исследуя потребность в медикаментозных и перевязочных средствах для обеспечения приведенного объема медицинской помощи, нами определена конкретная **минимальная номенклатура** этих средств, которая должна содержать: противоядия; анестезирующие, антисептические, обезболивающие, успокаивающие и снотворные препараты; стимуляторы центральной нервной системы, сердечно-сосудистой деятельности и дыхания; с профилактической и лечебной целью — антибиотики, бактериальные препараты и дезинфекционные средства; трансфузионные кровезамещающие жидкости и перевязочный материал.

Однако в состав перечисленных групп медикаментов в предлагаемую норму запаса должны включаться не все существующие и применяемые в медицинской практике препараты, а только основные, наиболее эффективные, проверенные опытом использования при оказании помощи, медикаменты. При отсутствии основных препаратов в наличии они могут, по возможности, заменяться другими, близкими по фармакологическому действию и назначению.

В целом номенклатура медикаментозных и перевязочных средств всех этих групп, предлагаемых в состав запаса, по нашим расчетам, должна составлять не более 100 наименований (номенклатура разработана и представлена нами в МЗ СССР в 1966 году). Следует иметь в виду, что перечень медикаментов, включаемых в неснижаемый запас аптечных

учреждений в разных районах страны не может быть одинаковым. Он должен изменяться в зависимости от заболеваемости населения данной климатической (медико-географической) зоны.

Возникает вопрос, какое количество этих средств по сокращенной номенклатуре необходимо содержать в неснижаемом запасе?

На основе изучения заболеваемости населения, обслуживаемого аптекой (с учетом особенностей каждого района), а также количества и специализации лечебных учреждений можно определить потребность в этих средствах для обеспечения указанных видов медицинской помощи.

Анализ данных о заболеваемости и лечении населения за последние несколько лет показал, что до 40% населения в году нуждается в оказании медицинской помощи с применением средств из числа предложенной нами номенклатуры.

Исходя из срока оборачиваемости товаров в аптеке и заболеваемости населения целесообразно в товарном нормативе аптек содержать этих средств из расчета на 10% населения, обслуживаемого аптекой, т. е. на 1000 человек (заболевших или пострадавших).

Наличие такого неснижаемого запаса медикаментозных и перевязочных средств в товарном нормативе аптечных учреждений послужит гарантией не только для обеспечения медицинской помощи заболевших, исходя из средних годовых показателей заболеваемости, но и явится резервом для обеспечения внезапно возникающей потребности в них при стихийных и других бедствиях.

Для содержания предлагаемого запаса не потребуется дополнительных ассигнований и дополнительных помещений для их хранения, так как он явится частью запаса, определяемого товарным нормативом, будет постоянно находиться в обороте, и по сумме стоимости не будет превышать более 5% принятого товарного норматива.

Объем этого запаса для каждой аптеки должен определяться, исходя из существующего товарного норматива и количества населения, обслуживаемого аптекой. Например, для аптек первой категории, по нашим расчетам, неснижаемый запас по предложенной номенклатуре должен быть рассчитан на обеспечение 2000 человек (больных) с общей стоимостью входящих в запас средств не более 10 тысяч рублей. Для аптеки 2 и 3 категории на 1000 больных. В отдельно взятой области, республике неснижаемые запасы следует устанавливать также из численности населения, уровня заболеваемости, количества аптечных учреждений, а также учета

всех других особенностей, влияющих на организацию и проведение лечебно-профилактических, санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий.

Создание неснижаемых запасов медикаментов и перевязочных средств по сокращенной номенклатуре в составе товарного норматива потребует соответственно некоторого увеличения производства указанных средств промышленностью. Это до некоторой степени порождает у отдельных руководителей аптечного дела сомнение в возможности поддержания запасов на постоянном уровне.

Однако увеличение производства медикаментов в 1,7 раза, предусмотренное пятилетним планом развития народного хозяйства СССР 1966—70 годов, в сочетании с научной организацией управления, как отдельной отраслью, так и всей народнохозяйственной системой страны, являются производственно-экономической основой для создания необходимых запасов медикаментов в товарном нормативе аптечных учреждений по предложенной нами сокращенной номенклатуре.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование подтверждает необходимость содержания в товарном нормативе хозрасчетных аптек конкретной номенклатуры лекарственных средств.

2. Показана экономическая возможность содержания запаса лекарственных средств по конкретной номенклатуре в составе товарного норматива хозрасчетных аптек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Локшина Р. Д., Кузьмина, Кореневская. Вопросы нормирования товарных запасов в аптечных предприятиях. Сборн. научных трудов ЦАНИИ, том II, 1961, М.

2. Натрадзе А. Перспективы развития медицинской промышленности в 1966—1970 гг. Журн. Медицинская промышленность СССР, № 4, 1966, М.

3. Примерные ассортименты товарных запасов по медикаментам для аптек разных групп. ЦАНИИ и ГАПУ МЗ РСФСР, 1961, М.

4. Сидорков А. М., Локшина Р. Д. и другие. Об определении потребности в медикаментах на ближайшие годы. ЦАНИИ, научная конференция по итогам работ 1963 г., МЗ СССР, М.

5. Совещание работников аптекоуправлений и предприятий медицинской промышленности по вопросам сбыта продукции. Журн. Медицинская промышленность, № 6, 1966, М.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ АПТЕЧНОГО ДЕЛА В УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Г. А. ВИНОКУРОВ

(Ульяновское фармацевтическое училище)

До Великой Октябрьской социалистической революции Симбирская губерния была одной из самых отсталых в царской России. В. И. Ленин не раз ссылался на Симбирскую губернию в своих ранних работах, говоря о нищенском существовании российского крестьянства, о его примитивном и убогом хозяйстве.

Только в советское время, вместе со всей страной, неузнаваемо изменилась область, а город Ульяновск превратился в один из крупных промышленных, административно-политических и культурных центров Среднего Поволжья.

В годы, предшествовавшие первой русской революции, в Симбирской губернии, как и во всей стране, положение трудящихся масс продолжало ухудшаться. Никакой заботы об охране труда и здоровья населения не было. Вот что писали рабочие Языковской суконной фабрики губернии на имя фабричного инспектора: «Врачебная помощь, одно недоразумение, ни больницы, ни аптеки, ни врача — одна непролазная грязь»[1].

В этот период в Симбирске расширилась деятельность революционных кружков. В результате усиленной слежки, в июле 1903 года был произведен обыск у жителей города, в том числе и у фармацевтов, после которого подвергся аресту фармацевт А. Буравник.

В своем секретном донесении, адъютант Симбирского жандармского управления, просил губернатора продлить срок содержания под стражей А. Буравника ввиду имеющихся данных о «преступной» связи его с лицами, арестованными в г. Казани по делу о распространении нелегальной литературы, которую он, вместе с другими лицами, получал для распространения. В случае освобождения, писал царский жандарм, он мог бы скрыть следы преступной деятельности. 17 мая 1904 года департамент полиции Министерства внутренних дел сообщил симбирскому губернатору, что А. Буравник, за сношение с политическими неблагонадежными лицами, а также за хранение «преступных» сочинений, подлежит гласному надзору полиции сроком на два года. Впоследствии фармацевт А. Г. Буравник возглавлял при Сим-

---

[1] Государственный архив Ульяновской области, ф. 195, оп. 23, д. 21, лл. 1, 2.

бирском Комитете РСДРП Коллегию пропагандистов и был избран членом товарищеского суда.

Весной 1905 года в Симбирск приехали видные деятели партии большевиков, врачи Дмитрий Ильич Ульянов и Зиновий Петрович Соловьев. Д. И. Ульянов приехал в Симбирск в мае 1905 года и поступил на службу санитарным врачом Симбирского земства. Несколько ранее прибыл в Симбирск З. П. Соловьев, ставший санитарным врачом и заведующим медико-санитарного бюро губернского земства. Два врача — два большевика вошли в руководящее ядро Симбирской группы РСДРП. Вспоминая о совместной работе с Зиновием Петровичем, Дмитрий Ильич писал:« Мы стали работать с ним вместе в организации большевиков в Симбирске. Зиновий Петрович ...весь ушел в революцию и скоро занял первенствующее место в нашей организации»[2].

С приездом Д. И. Ульянова в Симбирск, как это указывается в исторических документах, заметно активизировалась деятельность местной организации РСДРП. Он был одним из активных членов Симбирского комитета РСДРП. Через него Симбирская группа большевиков была непосредственно связана с В. И. Лениным и Центральным комитетом партии[3].

Как уже было сказано выше, З. П. Соловьев, в это время занимал должность заведующего губернского медико-санитарного бюро. Под его руководством были созданы врачебно-наблюдальные пункты по борьбе с холерой, которая поражала в то время Поволжье. Выписка медикаментов для всех земств губернии была одной из важнейших сторон деятельности Санитарного бюро. З. П. Соловьев лично участвовал в организации медицинского снабжения участков и организовывал снабжение медикаментами уездных земств.

Вместе с другими членами РСДРП, З. П. Соловьев участвовал в революционных выступлениях трудящихся Симбирска. В начале 1906 года за участие в революционном движении заведующего медико-санитарного бюро З. П. Соловьева и санитарного врача Симбирского уезда Д. И. Ульянова, санитарное бюро было закрыто и выписка медикаментов для земств губернии прекратилась.

На фоне экономической обездоленности и безграмотности, развитие медицины и фармацевтического дела в губернии, не могло идти правильным путем. В 1913 году губерния имела 91 врача и 64 фармацевта. На 2 038 918 человек имелось только 29 аптек, все они находились в городах и крупных уездных центрах. Население остро нуждалось в лекарственной помощи.

[2] Д. И. Ульянов. Берите пример. Сборник «Памяти друга пионеров» З. П. Соловьева. М., 1936, стр. 18.

[3] М. А. Бутаев. Большевики Симбирской губернии в революции 1905—1907 гг. Ульяновск, 1956, стр. 25.

В 1917 году профессиональным союзом фармацевтов губернии были предъявлены владельцам аптек экономические и правовые требования. Они их отклонили, тогда 12 октября 1917 года стачечный комитет объявил забастовку во всех частных аптеках Симбирска и обратился к населению с воззванием обращаться за лекарствами в городскую аптеку, где служащие фармацевты будут работать бесплатно и больные не останутся без лекарственной помощи. Забастовка продолжалась два дня.

После победы Великой Октябрьской социалистической революции одним из основных вопросов советского здравоохранения был вопрос обеспечения населения медикаментами, изъятие из частных рук аптечного дела. Владельцы аптек саботировали и скрывали медикаменты. Учитывая это, Симбирский губернский исполнительный комитет и Совет рабочих и крестьянских депутатов трудящихся уже 21 марта (3 апреля) 1918 года приняли обязательное постановление «О городских и сельских аптеках, принадлежащих частным владельцам». В соответствии с этим постановлением аптеки города были национализированы. Владельцы, которые окажут противодействие переходу аптек в руки Советов в форме порчи инвентаря, скрытия товаров или иным образом, говорилось в постановлении, предаются Военно-революционному трибуналу. Руководство аптеками было передано Губернской аптечной комиссии. Служащие в аптеках образовывали из своей среды комитет и брали управление в свои руки. 28 апреля 1918 года в Москву было доложено, что национализация аптек в г. Симбирске проведена успешно, а 2 мая 1918 года Симбирская губернская аптечная комиссия постановила присвоить каждой национализированной аптеке название «Симбирская городская народная аптека».

Дальнейшая реформа аптечного дела на территории всей губернии приостановилась. 22 июля 1918 года Симбирск был захвачен белогвардейцами. Интервенты установили штыками буржуазную власть и аптеки вновь были переданы их прежним владельцам. «Частные аптеки использовали тяжелый кризис в свою пользу, доведя стоимость товаров до драконовских цен, совершенно недопустимых бедному населению»[4].

[4] Известия Симбирского губернского Совета рабочих и крестьянских депутатов, 1918 г. № 145.

Весть о тяжелом злодейском ранении горячо любимого вождя В. И. Ленина 13 августа 1918 года вызвала бурный гнев и негодование всех трудящихся, бойцов и командиров Красной Армии. 12 сентября 1918 года Симбирск, родной город Ильича, был освобожден. Освободители Симбирска тут же послали ему боевое донесение. «Дорогой Владимир Ильич! Взятие Вашего родного города, это ответ на Вашу одну рану, а за вторую будет Самара». Воодушевленный этой победой В. И. Ленин незамедлил ответить: «Взятие Симбирска, моего родного города, есть самая целебная, самая лучшая повязка на мои раны. Я чувствую небывалый прилив бодрости и сил. Поздравляю красноармейцев с победой и от имени всех трудящихся благодарю за все их жертвы»[5].

Были приняты экстренные меры по восстановлению национализированных аптек. Общее руководство аптеками сосредотачивалось в фармацевтическом подотделе при губернском отделе здравоохранения. Декрет о национализации аптек по всей стране, подписанный В. И. Лениным 28 декабря 1918 года, дал возможность окончательно завершить ее. Всего было национализировано 22 аптеки.

Вся огромная работа по коренной перестройке и реорганизации аптечного дела в губернии была проделана при активном участии и поддержке союза служащих фармацевтов, который возглавлял тогда провизор, ныне здравствующий в Тарту, профессор Н. Я. Вейдерпасс.

«Если бы не активное участие и помощь Союза аптечных работников, — писал народный комиссар здравоохранения Н. А. Семашко, — мы не исполнили бы этой исторической задачи»[6].

В феврале 1918 года в Москве был проведен I-й Всероссийский съезд заведующих фармацевтическими подотделами медико-санитарных отделов местных Советов с широким участием представителей профсоюзных организаций аптечных работников. Съезд подвел итоги работы и наметил пути дальнейшего строительства новой советской аптеки.

В Симбирской губернии I-й съезд фармацевтических подотделов и конференция Союза аптечных работников проходили с 11 по 14 июня 1919 года. Съезд систематизировал некоторый имеющийся опыт по перестройке аптечного дела. На повестке дня конференции Союза аптечных работников были поставлены вопросы организационного строительства,

[5] В. И. Ленин. Сочинения, том. 28, стр. 75.

[6] Н. А. Семашко. Пять лет советской аптеки. Всероссийский фармацевтический вестник. М., 1923, № 4—5.

о кадрах, задачи профессиональных союзов в связи с политическим моментом. По вопросу организационного строительства конференция приняла решение о вхождении Симбирского союза служащих фармацевтов во Всероссийское объединение и поставила задачу создать союзы в тех уездах, где их еще не было. В решении конференции говорилось, что Союз обязан всемерно поддерживать свою рабочую власть Советов и активно участвовать в организации аптечного дела. Тесно связаться со всеми рабочими организациями и направлять деятельность в сторону классового развития аптечных работников, уделяя достаточно внимания широким политическим вопросам[7].

В 1922 году аптеки были переведены на хозяйственный расчет, в губернии был создан хозрасчетный «Медторг». В этот период аптеки не только упорядочили постановку дела в смысле наиболее полного обслуживания населения лекарственной помощью, но и подвели материальную базу для дальнейшего существования.

В годы первых пятилеток аптечные работники Ульяновской области шли в ногу с общими бурными темпами развития индустрии, колхозного и совхозного движения. В этот период аптеки проделали большую работу по медикаментозному обслуживанию промышленных предприятий и сельского населения социалистического сектора. Для снабжения колхозников в период весенне-полевых работ открывались киоски и ларьки, а затем была развернута широкая сеть аптечных пунктов. В аптеках шла борьба за стахановские методы труда. Были созданы галеновое производство, контрольно-аналитическая служба и фармацевтическая школа.

В 1936 году аптечными учреждениями было отпущено медикаментов и медицинских товаров на суму 2 658,7 тыс. руб. вместо 2 301,0 тыс. руб. по плану. По рецептам врачей было изготовлено и отпущено 698 500 лекарств вместо 648 300 планируемых.

К началу 1941 года аптечная служба Ульяновска обслуживала 21 район и состояла из 39 аптек и 98 аптечных пунктов. Аптеками было отпущено медикаментов и различных медицинских товаров на 3 822,4 тыс. руб., по рецептам врачей было изготовлено 991,7 тыс. лекарств.

Аптечные работники в годы Великой Отечественной войны большой вклад внесли в изыскание и заготовку лекарственного сырья, которое отгружалось заводам фармацевтической промышленности. В области широко развернулось

[7] «Вестник аптечного труда», М., 1919 г., № 4, стр. 25.

производство галеновых препаратов и выпуск лекарственных растворов в ампулах.

Послевоенные годы ознаменовались дальнейшим ростом аптечной службы области. В 1946 году областным аптечным управлением был составлен пятилетний план развития аптечной сети с общими затратами более 2,5 млн. руб.[8].

В 1947 году аптечная сеть области насчитывала 62 аптеки и 136 аптечных пунктов, расположенных в самой гуще сельского населения, 2 контрольно-аналитические лаборатории.

Из года в год увеличивался товарооборот аптечной сети. В 1950 году, по сравнению с 1940 годом, он увеличился в 3 раза.

В годы семилетки (1959—1965 гг.) аптечное дело Ульяновской области продолжало развиваться. Большую роль в этом сыграло историческое постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР «О мерах по дальнейшему улучшению медицинского обслуживания и охраны здоровья населения СССР», определившее программу по дальнейшему развитию здравоохранения в стране, расширению сети лечебно-профилактических и аптечных учреждений.

Претворяя в жизнь это постановление, аптечные работники Ульяновской области добились значительного увеличения числа аптек и улучшения их деятельности, что было отмечено приказом Министерства здравоохранения РСФСР № 356 от 30.VIII-1961 г.[9]. К концу семилетки в области функционировало (кроме закрытого типа и железнодорожных) 88 аптек и 588 аптечных пунктов. За годы семилетки многие аптеки были переведены в новые помещения, отвечающие объему выполняемой ими работы.

Важную роль в организации аптечного дела и в улучшении лекарственной помощи населению сыграла деловая связь аптечных учреждений с органами здравоохранения, местными партийными и советскими организациями. За годы семилетки общий товарооборот аптек возрос в 1,5 раза, повысилось качество изготовленных лекарств в аптеках.

В 1967 году в области функционировало 93 аптеки и 618 аптечных пунктов. За последние годы аптечные работники внедрили много новых форм лекарственного обслуживания населения.

Для улучшения руководства сельской аптечной сетью созданы центральные районные аптеки, на которые возложено организационно-методическое руководство над работой сельских аптек и контроль за их деятельностью.

[8] Пятилетка развития аптечной сети. «Ульяновская правда», 1946, № 256.

[9] Информационный бюллетень Главного аптечного управления, Минздрав РСФСР, 1961, № 9—10, стр. 6.

Ежегодно проводятся общественные смотры аптечных учреждений. Лучшим коллективам по итогам смотра присуждаются грамоты и переходящее Красное знамя обкома союза медицинских работников. В последние годы высоких показателей в медикаментозном обеспечении населения и лечебно-профилактических учреждений добились многие коллективы аптек. Среди них аптеки №№ 1, 6, 9, 64, 72 гор. Ульяновска; № 28 г. Мелекесса, № 8 в г. Сенгилее, № 46 г. Барыша и другие.

Вместе с развитием аптечной сети в области увеличивалось и число фармацевтов. Если в 1913 году в Симбирской губернии их было 64, то в 1967 году — 658. В результате на одного фармацевта, в настоящее время, приходится населения в 10 раз меньше, чем в 1924 году.

В области работает Научно-фармацевтическое общество. Его члены ведут научно-практическую работу и оказывают помощь органам здравоохранения по улучшению медикаментозного обслуживания населения и лечебно-профилактических учреждений.

Используя свои знания и опыт, фармацевтические работники Ульяновской, ордена Ленина области, стремятся к тому, чтобы развитие аптечного дела и лекарственное обслуживание трудящихся были достойны Родины Ильича.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ В АППАРАТЕ ГАПУ МЗО МССР

В. И. ПРОКОПИШИН, М. Б. КЛЕЙМАН

(Главное аптечное управление Министерства здравоохранения Молдавской ССР; начальник управления — В. И. Прокопишин)

Решение сложных и многогранных задач, стоящих перед органами управления аптечным делом немыслимо без постоянного совершенствования работы аппарата аптечных управлений. Важнейшим средством улучшения работы аппарата является научная организация труда и управления.

В. И. Ленин придавал огромное значение вопросам организации труда во всех ее видах.

«...для Советской власти — писал В. И. Ленин — имен-

но организация труда ...является самым главным, коренным и злободневным вопросом всей общественной жизни»[1].

Что такое НОТ? В резолюции II Всесоюзной конференции НОТ, принятой по докладу В. В. Куйбышева 12 марта 1924 года НОТ определялся как «процесс несения в существующую организацию труда добытых наукой и практикой усовершенствований, повышающих производительность труда»[2]. В резолюции указывалось, что это определение применимо «и к труду в управленческом и распределительном (торговом) аппарате»[3].

В решениях сентябрьского (1965 г.) Пленума ЦК КПСС и XXIII съезда партии научная организация труда была поставлена в ряд определяющих факторов социалистического строительства. Выполнение этих решений предопределило серьезные сдвиги в постановке научной организации труда не только на предприятиях, но и в сфере обслуживания населения.

Определенная работа в этом направлении была проделана и в аппарате Главного аптечного управления Министерства здравоохранения Молдавской ССР.

Главное аптечное управление Молдавии осуществляет руководство аптечной сети непосредственно, без каких-либо промежуточных звеньев (отделений, контор), причем, его аппарат невелик и по численности уступает многим даже областным аптекоуправлениям с меньшим количеством аптек. Научную организацию труда в аппарате мы рассматриваем как совокупность постоянно совершенствующихся мероприятий по повышению эффективной деятельности работников аппарата на основе внедрения передового опыта и достижения науки, направленных на обеспечение руководства аптечным делом республики. Исходя из этого при разработке плана мероприятий по научной организации труда и управления мы исходили из конкретных задач: повышения качества и эффективности труда работников аппарата, повышения ответственности за порученное дело, улучшения условий труда и механизации трудоемких процессов, рационального использования рабочего времени, организации контроля исполнения.

Качество труда, его эффективность зависят прежде всего от того, насколько четко определен круг обязанностей каждого работника аппарата. Поэтому наряду с разработкой положений об отделах был утвержден перечень основных

[1] В. И. Ленин. Полн. собр. соч., т. 36, стр. 47.
[2] Научная организация труда и управления, М., 1965 г., стр. 29.
[3] Там же.

обязанностей каждого работника. В результате повысилась ответственность за порученный участок работы, труд стал конкретнее и осмысленнее, были созданы условия для проявления инициативы и творчества в работе. Из технического исполнителя поручений сотрудник отдела превратился в лицо, ответственное за определенный участок работы. Возник новый психологический фактор, который имеет большое значение в деле повышения эффективности труда. Особое внимание было уделено также разграничению обязанностей между начальником управления и его заместителями и соподчинению отделов. Приказ о распределении обязанностей был разослан не только в аптечные, но и в лечебные учреждения, чтобы руководители учреждений знали, к кому обращаться по интересующим их вопросам.

Этим самым было покончено с параллелизом в работе.

Необходимым условием совершенствования работы управления — это постоянное повышение квалификации его работников. Для выполнения управленческих функций уже мало одних способностей и организаторских талантов, нужны и большие знания и специальная подготовка. В ГАПУ Молдавии один раз в месяц в определенный день проводятся занятия всего аппарата по вопросам, имеющим производственное значение. Кроме того, два раза в месяц проводятся занятия в отделах по соответствующей тематике. Так, например, работники торгового отдела изучили положение о поставках, особые условия поставок медицинской продукции и др. В процессе занятий много времени отводится разъяснению задач, стоящих перед работниками отдела.

Важным фактором в организации труда и управления является обеспечение плановости в деятельности учреждения в целом и каждого сотрудника в отдельности. Годовые и квартальные (с разбивкой по месяцам) планы ГАПУ отражают целенаправленность деятельности всего аппарата, но они не могут включать планирование ежедневной работы сотрудников. В порядке эксперимента было предложено планировать каждому сотруднику свою работу на неделю вперед. Для этой цели используются специальные календари, в которых записываются по дням все, что нужно сделать в течение недели. Ежедневно делается отметка об исполнении запланированной работы. В планы-шестидневки записываются также даты совещания, ответа на письма, день предполагаемого выезда в командировку и т. п. Как показали первые итоги, такие планы и самоконтроль за их исполнением привели к более рациональному использованию рабочего времени, укреплению дисциплины и организованности в

работе. Эта форма планирования рабочего времени была введена по инициативе работников нашего аппарата.

Задача рационального использования рабочего времени заставила нас более глубоко вникнуть в такие трудоемкие требующие большой затраты времени процессы, как обработка статистических и цифровых материалов для отчетов и анализов.

При ГАПУ было организовано машиносчетное бюро, в помощь экономистам и бухгалтерам были приобретены полуавтоматические счетно-вычислительные машины. Очень трудоемок процесс составления отчета и анализа по письмам и жалобам трудящихся. Для этого приходится ежеквартально пересматривать сотни писем, группировать их по характеру, по срокам исполнения и т. п. (при этом следует учесть, что 96% писем составляют просьбу о высылке тех или иных медикаментов). Для облегчения этой работы мы разработали и внедрили систему ручных перфокарт, позволяющую при помощи самого простого и дешевого оборудования не только в десятки раз быстрее производить отбор и группировку необходимых материалов, но и с большей полнотой анализировать необходимые данные, используя их для устранения недостатков в лекарственном обслуживании населения. При помощи этих перфокарт можно получить ответы на сто вопросов. Так, например, в настоящее время не представляет никакой трудности получить информацию о характере писем, поступивших от жителей определенного района, обобщить в разрезе районов жалобы на отсутствие в аптеках тех или иных медикаментов, в достаточном количестве имеющихся на аптечных складах, суммировать факты выписки врачами рецептов на препараты, снятые с производства и т. п.

Много времени занимает техническая работа по составлению отчетов по кадрам. Для ускорения этого процесса мы перевели обычную карточку по учету — формуТ-2 — на перфокарту типа К-5. В результате не только облегчено составление отчетов, но в любое время, без значительной затраты труда можно быстро получать необходимые данные о положении с кадрами и об их составе в любом районе республики. Перфокарты с одинаковым успехом могут быть применены и в регистрации, и в контроле, и в справочно-информационном фонде.

В организационной работе аппарата немалую роль играет деятельность канцелярии и налаженное делопроизводство. Правильное ведение делопроизводства ускоряет поиски необходимых документов, облегчает организацию контроля

исполнения, повышает культуру обслуживания населения. Придавая большое значение этому участку работы, мы провели специальный семинар по изучению делопроизводства. Благодаря четкой организации делопроизводства и контролю исполнения, 98% поступивших в 1-м полугодии писем и жалоб трудящихся были разобраны в срок до 10 дней. Ни одно письмо управляющего аптекой не остается без ответа.

Важным резервом экономии труда управленческого персонала — разработка справочных материалов. В своей практической деятельности ГАПУ и аптечная сеть районов руководствуется такими документами, как постановления правительства, приказы и инструкции министерства здравоохранения и т. д. Все эти документы значатся в кодификационной картотеке, разделы которой соответствуют основным направлениям деятельности ГАПУ. Например, в разделе «Лекарственное обслуживание населения» имеется карточка «Лекарственное обслуживание инвалидов Отечественной войны», В нее внесены, изданные по этому вопросу постановления правительства, приказы министров здравоохранения СССР и приказы по ГАПУ, а также дела, в которых хранятся эти документы. Из этой карточки мы получаем необходимую информацию о том, где хранится нужное постановление и какие приказы изданы в порядке контроля за его исполнением. В случае их изменения или отмены в соответствующей карточке делается отметка.

Много внимания мы уделяем вопросу организации контроля исполнения. На каждый документ, взятый на контроль, заполняется специальная карточка. Контроль за сроками исполнения возложен на начальника канцелярии. Каждый понедельник в начале рабочего дня на оперативном совещании он докладывает о ходе выполнения взятых на контроль документов. Кстати, нами тщательно изучался вопрос о целесообразности оперативных совещаний в начале каждой недели. Мы пришли к выводу о необходимости их проведения. За 30—40 минут на этих совещаниях заслушиваются предельно краткие доклады начальников отделов о проделанной за неделю работе, о выполнении тех или иных заданий, обсуждаются вопросы контроля исполнения, производственные вопросы, представляющие интерес для всех начальников отделов. В течение же недели начальник отдела вызывается к начальнику управления только в том случае, если решение какого-либо вопроса не терпит отлагательства. Для оперативной связи между начальником управления и начальниками отделов установлена селекторская связь.

В разработке и внедрении научной организации труда

большая роль принадлежит партийной и профсоюзной организациям. Только с их помощью можно развивать инициативу и направлять творческую энергию коллектива на постоянное совершенствование форм и методов организации труда.

Приведенные нами примеры организации труда ГАПУ мы рассматриваем как первые шаги, как начало большой работы по внедрению научной организации труда в деятельности аптечных учреждений республики.

В то же время мы считаем, что вопросы совершенствования работы аппарата на базе научной организации труда и управления требуют исследования таких важных проблем, как построение системы и структуры управления, выработки объективных критериев определения численности работников аппарата управления и форм материального их стимулирования. В исследовании этих проблем мы надеемся на помощь ЦАНИИ и его лаборатории по научной организации труда.

РАЦИОНАЛЬНОЕ УСТРОЙСТВО РАБОЧИХ МЕСТ И ЭСКИЗНЫЕ ПРОЕКТЫ НОВОГО ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ЗАЛОВ ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ АПТЕК I—V КАТЕГОРИЙ

Э. Г. ТУРЕВСКИЙ, Н. А. ИВАНОВ, В. Н. КИСЛАЕВ

(Отдел конструирования и стандартизации аптечных приборов и оборудования; зав. отделом — Г. Е. Меерков; Центрального аптечного научно-исследовательского института Министерства здравоохранения СССР)

В последнее десятилетие работники аптек совместно с архитекторами, художниками и инженерами проделали значительную работу по улучшению внешнего вида и ряда эксплуатационных качеств аптечного оборудования.

Многие аптеки Литвы, Украины, Российской Федерации и других республик оснащены новым, хорошо оформленным оборудованием, выполненным с использованием современных строительных и отделочных материалов.

Имея высокий эстетический уровень, это оборудование, спроектированное в большинстве случаев с учетом существующих форм организации труда, часто не в полной мере обеспечивает необходимые удобства в работе и условия для повышения культуры обслуживания населения.

Центральный аптечный научно-исследовательский институт в течение ряда лет проводит работу по созданию нового

оборудования для оснащения аптек всех категорий. На первом этапе этой работы было спроектировано и внедрено в аптечную практику оборудование ассистентских комнат, а на следующем — созданы эскизные проекты типового оборудования для залов обслуживания населения аптек, I, II, III, IV и V категорий.

При выполнении проектно-конструкторских работ большое внимание уделялось изучению опыта оснащения лучших аптек современным оборудованием и анализу существующих форм организации труда в аптеках.

Для выработки предложений по рациональному устройству рабочих мест авторы проектов — архитектор и инженеры-конструкторы мебели необходимое время находились в аптеках на рабочих местах, изучая их специфику, внимательно фиксировали все процессы и операции, которые приходится выполнять рецепторам, ручнистам и оптику. Это позволило детально проанализировать и оценить все положительные и отрицательные стороны существующих принципов организации и устройства рабочих мест и по-новому подойти к решению архитектурных и конструкторских задач.

Проектирование оборудования зала обслуживания населения проводилось на основании научно обоснованных предложений по организации труда и рабочих мест, а также медикотехнических требований МТТ на типовое оборудование, разработанных отделом организации фармацевтического дела и истории фармации.

Исходя из данных МТТ по номенклатуре и видам упаковок лекарственных средств и других аптечных товаров в аптеке каждой категории, был выбран метод расчета и определены:

кубатура различных емкостей оборудования (в СТТ определен чистый пространственный объем товаров с подразделением их на группы);

количественные соотношения крупных, средних и мелких емкостей, предназначенных для хранения товаров в каждом отделении зала обслуживания;

порядок расположения этих емкостей в оборудовании в зависимости от частоты спроса, вида упаковки товара и требований фармацевтического порядка.

Авторский коллектив также руководствовался опытом оснащения оборудованием лучших предприятий розничной торговли и общественного питания и практикой проектирования и эксплуатации оборудования Экспериментальной аптеки ЦАНИИ.

Создавая в 1961—1963 гг. оборудование для аптеки

ЦАНИИ, мы выработали следующие основные положения, которыми в дальнейшем руководствовались при решении вопросов рационального устройства рабочих мест в аптеках, и в частности, в зале обслуживания населения.

1. Товары необходимо загружать в емкости оборудования непосредственно из материальных комнат.

С этой целью архитектурно планировочное решение зала и материальных комнат должно быть таким, чтобы последние были смежными с соответствующим отделением зала, а емкости для хранения и отпуска аптечных товаров в этом случае следует монтировать в специальном проеме, предусмотренном в стене, разделяющей эти помещения.

2. В течение основной части дня работник должен производить операции сидя.

Для этого товары на каждом рабочем месте должны быть расположены в радиусе вытянутой руки.

3. На рабочих местах ручнистов, в зоне наилучшей досягаемости должна быть сосредоточена максимальная номенклатура и объем аптечных товаров в шкафах, расположенных за спиной ручнистов витрины располагать не следует, так как они занимают полезную емкость для хранения товаров, а как витрины своему назначению не отвечают — слишком удалены от посетителей.

4. У прилавков не следует создавать условий для скопления посетителей, выбирающих товар и мешающих посетителям, приобретающим товар.

Для этого на витринах прилавка следует организовать показ ограниченной номенклатуры товара, а основной показ товара следует организовывать в отдельностоящих витринах, располагаемых, например, в зонах ожидания или у касс.

5. В условиях раздельной материальной ответственности в аптеках сохранность материальных ценностей, размещаемых в шкафах, желательно обеспечить без применения многочисленных индивидуальных для каждой емкости запирающих устройств. Для этого оборудование должно быть устроено таким образом, чтобы после окончания рабочего дня доступ к емкости с товарами мог осуществляться только из материальной комнаты.

Перечисленные положения в основном нашли свое воплощение и оправдали себя на практике в оборудовании Экспериментальной аптеки ЦАНИИ, а поэтому и заложены в проекты типового оборудования.

На стадии типового проектирования прибавилась еще одна задача:

— обеспечить соответствие проектов требованиям, вытекающим из самого определения «типовое» оборудование: то есть такое, когда реализация проектов предполагает серийное изготовление нового оборудования, как для вновь строящихся, так и переоборудуемых аптек.

Прежде всего были разработаны различные варианты схем устройства рабочих мест во всех отделениях зала обслуживания, исходя из специфики аптеки каждой категории. При этом учитывалось, что эффективная работа возможна лишь при таком устройстве рабочего места, когда решены такие основные задачи, как:

рациональное размещение элементов оборудования и товаров на рабочем месте;

оснащение рабочего места в соответствии с его спецификой;

использование рационального инвентаря и вспомогательных приспособлений;

четкая организация обслуживания рабочего места;

удобное расположение органов управления подвижными системами оборудования.

Немаловажное значение в создании рациональных условий труда на каждом рабочем месте имеют факторы цвета, освещенности, уровня шума, степени загрязненности, температуры и влажности воздуха. Однако, даже в самых идеальных проектах оборудования они не могут быть представлены или решены исчерпывающе. Значительная доля работ в этом плане ложится на архитекторов — авторов проектов зданий или помещений, предназначенных для аптек, и на специалистов-смежников: инженеров по строительным конструкциям, сантехническим устройствам, отоплению, вентиляции, электроснабжению и др. Отправным же пунктом для этого последующего этапа работ является рабочее место, оснащенное в соответствии с его спецификой, подчиненной общей организационно-технологической схеме аптеки. Только при такой взаимозависимости и последовательности решения вопросов рациональной организации рабочих мест и проектирования аптек вцелом можно рассчитывать на достижение поставленной цели.

В процессе выработки оптимальных решений по рациональному устройству каждого рабочего места были определены виды и количества изделий, требования к их конструкции и взаиморасположению, взаимосвязь между рабочими местами, а также каждого отделения зала с производственными и подсобными помещениями.

Размеры площади и сферы досягаемости для каждого ра-

бочего места определяли по методу антропометрического моделирования, широко используемого в практике машиностроения с целью рационального расположения органов управления машиной.

Предложенный комплекс типового оборудования разработан в соответствии с функциональными и структурными подразделениями залов обслуживания и состоит из следующих групп:

оборудование рецептурно-производственного отделения;

оборудование отделения готовых лекарственных форм, отпускаемых по рецептам:

оборудование отделения ручной продажи;

оборудование объединенного отделения рецептурно-производственного и ручной продажи;

оборудование отделения аптеки;

оборудование касс, витрин, подцветочниц, мебели для уголков ожидания.

Подробное описание проектов будет опубликовано в одном из сборников научно-методических материалов, подготавливаемых к изданию Центральным аптечным научно-исследовательским институтом. Несмотря на индивидуальный подход к решению рационального устройства и оснащения каждого рабочего места изделиям оборудования присущи общие качества: высокая степень унификации основных секций и элементов, секционность, ограниченное число типоразмеров секций при большом разнообразии их назначения, возможность использования однотипных секций в различных отделениях зала и в разных категориях аптек и т. д. Все это должно позволить мобильно использовать оборудование при оснащении аптек с разным архитектурно-планировочным решением.

Следует отметить, что эскизные проекты оборудования не охватывают всего комплекса решений, необходимых для создания интерьеров зала обслуживания, так как в понятие «интерьер» входят такие архитектурно-художественные задачи, как цветовое решение оборудования, потолков, стен, пола, подбор отделочных материалов, искусственное освещение (общее, местное на рабочих местах, подсвет витрин, освещение входного тамбура и т. д.) указатели, справочные тексты, изобразительные средства санитарной пропаганды, живая декоративная зелень и многое другое. Эти задачи необходимо решать на конкретных объектах совместными усилиями фармацевтов, архитекторов и художников.

Испытание изготовленных опытных образцов оборудования предполагается провести во вновь строящихся аптеках,

архитектурно-планировочное решение которых должно соответствовать новым организационным требованиям к расположению и взаимосвязи помещений.

В процессе изготовления опытных образцов, а также после их испытания устройство и конструктивные особенности отдельных рабочих мест и эстетические данные оборудования могут быть усовершенствованы, так как в настоящее время прорабатываются вопросы дальнейшей рационализации организационных форм и повышения культуры обслуживания населения.

Широкая апробация оборудования в аптеках позволит получить квалифицированные критические замечания от практических аптечных работников и провести работу по дальнейшему усовершенствованию оборудования.

По техно-рабочим проектам, откорректированным по результатам эксплуатационных испытаний, оборудование может быть в отдельных случаях изготовлено небольшими функционирующими предприятиями аптечных управлений. Однако для организации выпуска типового оборудования для нужд всей аптечной сети страны необходимо разработать техническую документацию в полном объеме и с учетом технологических данных тех предприятий, которым Министерство здравоохранения поручит серийный выпуск этого оборудования.

ОБ ОБРАЩАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В АПТЕЧНУЮ СЕТЬ УКРАИНСКОЙ ССР

Н. И. БРЫЛЕВА, М. Н. ЛИТВИНЕНКО

(Кафедра экономики и организации Харьковского фармацевтического института)

Охрана здоровья населения СССР обеспечивается системой социально-экономических и медицинских мероприятий советского государства и осуществляется путем проведения широких оздоровительных и профилактических мероприятий. Важную роль в этом оказывает и своевременное, безотказное лекарственное обслуживание.

Чтобы аптечное дело развивалось на научной основе, следует большее внимание уделять вопросу научного подхода к изучению лекарственного обслуживания, выяснять закономерную связь его с организацией лечебно-профилактической помощи, разрабатывать потребность и удовлетворенность населения в лекарственной помощи, а также нормативы обслужи-

вания, а на их основе научную теорию и методику планирования развития аптечной сети.

Надо отметить, что эти актуальнейшие вопросы не нашли еще должного отражения в научных исследованиях, проводимых по профилю аптечного дела (3, 16, 17, 18). Хотя вопросы планирования лечебно-профилактической помощи, с которой так тесно связана работа аптечных учреждений, широко изучаются (12, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14, 19—29).

На основе этих исследований разработаны и предложены нормативы лечебно-профилактической помощи в количестве посещений на одного человека в год, а также необходимое число больничных коек на 1000 жителей.

Особое значение приобрело изучение потребности медицинской помощи на основе обращаемости населения в лечебно-профилактические учреждения на разных этапах: на фельдшерско-акушерском пункте, сельском врачебном участке, в районных и областных лечебно-профилактических учреждениях с учетом возрастных групп населения, видов заболеваний и пр. (7, 9, 15, 30).

Чтобы обеспечить качественное бесперебойное и максимальное лекарственное обслуживание населения, что будет способствовать практическому выполнению задач, поставленных перед учреждениями системы здравоохранения, не менее важно знать, какое же количество аптек для этого будет необходимо, какого объема должны быть аптеки, какие помещения, сколько и какое оборудование для них потребуется, сколько специалистов и какой квалификации нужно будет для работы в существующей сети аптек и планируемой на будущее.

Все эти и другие вопросы можно разрешить в том случае, если имеются разработанные научно-обоснованные нормативы.

Одним из важнейших показателей работы аптечных учреждений, определяющих их медицинский характер, является рецептура. От количества рецептов зависит число штатных единиц, категория аптеки, а от нее размер помещения, количество оборудования и инвентаря.

Поэтому, точное определение числа рецептов в перспективе позволит обеспечить правильную организацию труда в аптеке, а также осуществлять максимальное обеспечение населения лекарственной помощью.

Поскольку рецепты, выписанные врачами в поликлиниках, поступают в аптеки, представляет интерес изучить, в какой же зависимости находится обращаемость в аптеки и количество посещений в лечебно-профилактические учреждения.

Но прежде, чем определить эту зависимость, следует установить, что будет вкладываться в понятие «обращаемость» населения в аптеки и как ее подсчитать.

Если бы все больные, посетившие аптеки и предъявившие рецепты, получили лекарства, количество рецептов, зарегистрированных в журнале, можно было бы отождествлять с понятием «обращаемость».

В настоящее время определение обращаемости населения в аптеки осложняется, так как не все обратившиеся в аптечную сеть уходят удовлетворенными, а учтенное число рецептов не отражает истинного их поступающего количества. В связи с этим возникает необходимость учета рецептов, по которым лекарства по той или иной причине были отказаны (так называемый неудовлетворенный спрос).

Зная уровень неудовлетворенного спроса (неудовлетворенный спрос, выраженный в процентах), число рецептов, зарегистрированных в рецептурном журнале за определенный период, можно подсчитать число рецептурных обращений. А имея эти данные, можно определить коэффициент пересчета амбулаторно-поликлинических посещений в амбулатурную рецептуру (т. к. имеющийся коэффициент нуждается в уточнении с учетом специфики работы в отдельных областях и республиках). С помощью коэффициента, зная количество амбулаторных посещений, можно определить возможное количество рецептов в любом районе.

Исследование по определению обращаемости и уровня неудовлетворенного спроса проводились нами в аптеках Донецкой, Харьковской и Сумской областей (Донецкая — промышленная, Харьковская — полупромышленная, Сумская — сельскохозяйственная).

Данные о количестве отказанных рецептов и наименованиях лекарственных средств заносились в подготовленные заранее карты.

Результаты исследования собраны и представлены в таблице.

Как видно из данных таблицы, в Донецкой области, не получив лекарственной помощи, уходит из аптек 11,2%, в Харьковской 14,1%, а в Сумской 23,1% жителей.

Такое положение объясняется рядом факторов: прежде всего экономикой областей, которая определила размеры их коэффициентов обеспечения (около $^1/_5$ отказов наименований составляют импортные лекарственные средства). Кроме того, промышленные районы Донецкой и Харьковской областей характеризуются большей плотностью населения, более густой сетью аптечных и лечебно-профилактических учреждений, работающих в постоянном контакте.

Таблица 1

Определение уровня неудовлетворенного спроса и обращаемости населения в аптечную сеть некоторых областей Украины

Наименование областей	Количество рецептов, зарегистрированных в рецептурном журнале аптеки	Количество рецептов, по которым лекарства были отказаны	Количество рецептурных обращений	Уровень неудовлетворенного спроса
Донецкая	45674	5782	51456	11,2%
Харьковская	22855	3774	26629	14,1%
Сумская	7610	2280	9890	23,1%

Отказ большого количества наименований лекарственных средств отечественного производства — результат имеющейся диспропорции между потреблением и выработкой лекарств, недостаточная связь с врачами лечебных учреждений, а также недоработка торговых отделов, которые не совсем точно учитывают нужды аптечной сети при планировании заготовок нужного ассортимента лекарственных средств.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования показали, что при безотказном обслуживании населения, аптеки Донецкой области могли бы отпустить лекарства больше на 11,2%, Харьковской на 14,1%, Сумской на 23,1%.

2. Изучение неудовлетворенного спроса даст возможность определить истинную обращаемость в аптеки, с помощью которой можно рассчитать коэффициент пересчета амбулаторных посещений на возможное количество рецептов и определять объем работы любой аптеки, размер помещения, нужное количество оборудования, инвентаря, а также штат работников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басов В. И. «Об экономике здравоохранения», Советское здравоохранение, 1967 г., № 5, стр. 10—15.

2. Богатырев И. Д. «О методике научно-исследовательской работы по определению нормативов потребления населения в лечебно-профилактическом обслуживании», «Советское здравоохранение», 1962 г., № 2, стр. 24—27.

3. Брылева Н. И. «Лекарственное обеспечение Украины», кандидатская диссертация, Харьков, 1964 г.

4. Данюшевский С. М. «Теоретические вопросы экономики и планирования здравоохранения», «Советское здравоохранение», 1967 г., № 5, стр. 7—10.

5. Жук А. П., Илупина Ф. М., Дубровина В. Д. «Определение потребности взрослого городского населения в поликлиническом обслуживании», «Советское здравоохранение», 1962 г., № 10, стр. 22—26.

6. Зелезинская Г. М., Авербух Л. А., Боярко С. В., Якобсон Р. Ю., Кузнецова Р. Д., Левинская Л. Р., Овецкая Э. Л., Ходаковский Е. В. «Изучение потребности сельского населения в лечебно-профилактической помощи», «Советское здравоохранение», 1966 г., № 6, стр. 14—19.

7. Иожица Н. А. «Материалы к изучению общей заболеваемости сельского населения», «Советское здравоохранение», 1966 г., № 7, стр. 37—42.

8. Калью П. И., Логинова Е. А., Ильин С. Е., Мацко Б. М., Стельмах О. Н. «Структура и уровень обращаемости сельского населения в лечебно-профилактические учреждения», «Советское здравоохранение», 1961 г., № 1, стр. 17—22.

9. Калью П. И. Вопросы ликвидации различий в уровне медицинского обслуживания городского и сельского населения в перспективном плане», «Советское здравоохранение», 1961 г., № 10, стр. 13—17.

10. Кант В. И. «Методика определения нормативов потребления сельского населения в лечебно-профилактической помощи, кандидатская диссертация, Москва, 1959 г.

11. Кант В. И. «Планирование развития сельского здравоохранения», «Советское здравоохранение», 1962 г., № 10, стр. 34—38.

12. Кант В. И. «Применение линейного программирования в планировании сети больниц Молдавской ССР». «Советское здравоохранение», 1966 г., № 6, стр. 32—34.

13. Кухленко Г. В., Сидоренко-Зелезинская Г. М. «К вопросу о формах медицинского обслуживания населения жилых микрорайонов в условиях современного градостроительства». «Советское здравоохранение», 1966 г., № 1, стр. 14—16.

14. Максимова Т. В., Ольховой И. В., Тарасова Л. Г. «О лекарственном обслуживании населения», «Аптечное дело», 1964 г., № 2, стр. 54—57.

15. Мельниченко А. К. «Об оптимальных нормативах товарооборота и амбулаторно-поликлинической рецептуры и некоторых организационных формах лекарственного обслуживания населения», Сборник научных трудов ЦАНИИ, М., 1962 г.,

16. Мельниченко А. К. «О развитии аптечного дела», «Аптечное дело», 1959 г., № 6, стр. 3—8.

17. Новгородцев Г. А., Попов Г. А. «Очередные задачи планирования здравоохранения», «Советское здравоохранение», 1963 г., № 8, стр. 3—9.

18. Польченко В. И. «Основные показатели развития здравоохранения в УССР на семилетие (1959—1965 гг.), «Врачебное дело», 1960 г., № 1, стр. 47—80.

19. Польченко В. И. «Планирование сети больниц в сельском районе», Госмедиздат УССР, Киев, 1961 г., стр. 27—30.

20. Польченко В. И. «Актуальные вопросы развития амбулаторно-поликлинической помощи сельскому населению и некоторые пути их решения». «Советское здравоохранение», 1966 г., № 7, стр. 19—22.

21. Попов Г. А. «Сравнительная оценка эффективности различных форм медицинской помощи населению». «Советское здравоохранение», 1967 г., № 5, стр. 15—21.

22. Розенфельд И. И. «Методические вопросы планирования здравоохранения», кандидатская диссертация, Москва, 1963 г.,
23. Розенфельд И. И. «О некоторых новых приемах планирования здравоохранения», «Советское здравоохранение, 1961 г., № 12, стр. 24—34.
24. Хачикьян А. С. «Пути приближения лечебно-профилактической помощи к населению сельского района». «Советское здравоохранение», 1966, № 7, стр. 22—26.
25. Христюхин А. К. «Методика определения и применения штатных нормативов медицинского персонала сельских амбулаторий и участковых больниц», «Советское здравоохранение», 1963 г., стр. 15—18.
26. Цингиссер А. А. «О методике расчета числа поступлений в в городские больницы. «Советское здравоохранение», 1967 г., № 5, стр. 30—34.

Раздел II.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ РЕСУРСОВ СССР

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ НАУЧНОЙ РАБОТЫ В ОБЛАСТИ ФАРМАКОГНОЗИИ ЗА 50 ЛЕТ И ПЕРСПЕКТИВЫ НА 1966—1970 гг.

А. Ф. ГАММЕРМАН
(Всесоюзное научное общество фармацевтов)

Научная работа по изучению лекарственной флоры СССР подвергалась за 50 лет значительной эволюции, она обрела большой размах и новые направления и поэтому насчитывает крупные достижения.

Изучением лекарственных растений занимаются — Всесоюзный институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛР). Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт в Москве, Академии наук и их филиалы, педагогические институты, медицинские институты и некоторые другие учреждения. Но мы на данном съезде остановимся на учебных работах фармацевтических учебных заведений и двух научно-исследовательских институтов — Харьковского (ХНИХФИ) и Тбилисского (ТНИХФИ) ныне переданный в Акад. Наук Груз. ССР, относящихся к координационной Проблемной Комиссии Минздрава «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарств и методов их исследования».

О ходе научных работ обычно судят по печатным изданиям. Нами составлена библиография по лекарственным растениям за 50 лет на основании материалов фармацевтических учебных заведений и н.-и. институтов ТНИХФИ и ХНИХФИ.

Первую научную статью по фармакогнозии выпустил в печати Одесский химико-фармацевтический институт в 1922 г. С 1923 г. включился Московский фармацевтический институт, с 1924 г. начал публикацию Ленинградский химико-фармацевтический институт. В конце двадцатых годов появились статьи Пермского фармацевтического института. С тридцатых годов начинают выходить труды ТНИХФИ. По мере своего открытия постепенно выступают с печатными

работами остальные фармацевтические институты и факультеты.

После установления ученых степеней и званий и особенно после учреждения аспирантуры появились диссертации по лекарственным растениям и научные статьи стали быстро множиться. Первые кандидатские диссертации появились в 1936 г., их было две, а в 1966 г. их насчитывается 19.

Итак, библиографический список является самым лучшим показателем наших достижений в научной работе. Если начало было положено в 1922 г. одной работой, то в 1965 г. насчитывается около 200 публикаций. Кроме журнальных статей, все институты стали выпускать сборники и труды; появились брошюры, книги, учебники.

Лекарственные растения требуют всестороннего изучения, поэтому и направление научных работ разнообразно.

Для того, чтобы собрать дикорастущие лекарственные растения, надо знать их географическое распространение, места зарослей и запасы.

Тема эта имеет большое народнохозяйственное значение, поскольку и в ближайшие пятилетия дикорастущие лекарственные растения еще будут основной сырьевой базой для галеновой промышленности, для снабжения аптек и для экспорта лекарственных растений.

Проблема приобрела очень большую актуальность в связи с выполнением планов интенсификации сельского хозяйства и преобразования природы. Многие привычные места сбора лекарственных растений оказались несуществующими вследствие распашки степей, сушения болот, сведения леса или образования искусственных морей, а также местами вследствие истощения зарослей. Ныне требуется перебазировать заготовки в новые районы, а также расширить сырьевую базу в связи с возрастающей потребностью в целях улучшения лекарствоснабжения населения. Учитывая эти вопросы, Проблемная комиссия в 1960 г. постановила считать географическую тематику одной из первоочередных и предложить всем фармацевтическим институтам и факультетам принять участие в работе. Несмотря на короткий срок проделана большая работа. Географические доклады зачитывались на нескольких конференциях, а достижения были подытожены на совещании, созванном в Москве 1966 г. «Советом по изучению, использованию и охране ресурсов дикорастущих лекарственных растений» при Лекраспроме.

За это время экспедиционному обследованию подвергались многие республики: Литовская ССР, Эстонская ССР, БССР, Марийская АССР, Чувашская АССР, Коми АССР; по

РСФСР — области: Ленинградская, Псковская, Вологодская, Владимирская, Московская, Ярославская, Горьковская, Пермская; юго-восточные районы Украины и Молдавии; на Кавказе — Ставрополье, Дагестан, Кабардино-Балкария, Осетия, Карачаево-Черкесская АССР, области Азербайджана и Грузии; в Сибири — Томская область, Забайкалье, частично Якутия; некоторые районы Казахстана и Узбекистана. Обследован ареал некоторых отдельных видов, например крестовника — Senecio, адониса — Adonis, ландыша — Convallaria. По материалам обследований составлены многочисленные региональные карты зарослей растений. Больше всего составлено региональных точечных карт для отдельных видов на административной основе, кроме того, выработаны комплексные карты на геоботанической или лесохозяйственной основе, а также схематические карты общесоюзных ареалов. Карты имеют целью обеспечить правильное планирование заготовок в республиканском, областном и порайонном разрезах, а также помочь сборщикам в отыскании зарослей.

В обследованных областях проведен учет урожайности в кг/га и запасов сырья для более ценных растений.

В отношении охраны ресурсов встал новый вопрос об изучении биологии зарослей, т. е. их возраста, скорости нарастания, гибели при сборе сырья и восстановлении. Для получения этих данных требуются многолетние, стационарные наблюдения. Пока получены данные для адониса, толокнянки — Arctostaplylos и ландыша, доказывающие необходимость чередования мест заготовок во избежание истощения зарослей.

В следующие пятилетия тема должна проводиться, не снижая темпов, пока все области не будут обследованы и закартированы. Для успешного продвижения работ необходимо признать ресурсные работы для фармакогностов диссертабельными наравне с фитохимическими. Работы по обследованию областей логично должны бы заканчиваться составлением региональных справочников. Однако продвижение в печать таких работ крайне затруднено.

Тема географического распространения растений тесно связана с изучением динамики накопления фармакологически активных веществ в лекарственных растениях в зависимости от условий среды. Что касается химических анализов по динамике накопления веществ в зависимости от вегетационного периода, то таких данных накоплено уже много. Сейчас же ставятся более интересные вопросы о зависимости химического состава растений от экологических условий, местообитания, почвы, погоды, высотного фактора и проч.

Мало разработан фармакогностами вопрос о хеморасах дикорастущих растений. В дальнейшем следует обратить внимание на эту тему.

Следующим этапом работ после заготовки растений является товароведческий анализ сырья на идентичность и доброкачественность. В борьбе за качество сырья сыграли большую роль государственные общесоюзные стандарты. Впервые они были разработаны и выпущены в печати в 1927 г. Работа по стандартизации сырья продолжается все годы и до настоящего времени. Стандарты или технические условия, разрабатываются на каждое новое растение, разрешенное к применению в медицине (ОСТ, ГОСТ, ВТУ, МРТУ).

Для труднораспознаваемых объектов используют диагностическую анатомию. За истекшие 50 лет выполнено много работ по анатомии. Анатомическое описание и рисунки имеются почти во всех диссертациях, касающихся новых растений; анатомия включена во все учебники фармакогнозии, составлены и опубликованы специальные анатомические атласы и определители сырья. Все же эти атласы недостаточно полны, а материалы и рисунки диссертаций часто остаются неопубликованными. Недостает атласа по анатомии ядовитых растений, чрезвычайно необходимого для судебно-химической экспертизы.

Однако выявлением диагностических признаков не ограничивается роль анатомии в фармакогнозии. Она служит совместно с гистохимией для выявления локализации действующих веществ. Особенно перспективен новый метод люминисцентной микроскопии, который следует всемерно развивать в фармакогностических работах.

Другое направление научной работы касается выявления новых лекарственных растений. Наше правительство поставило с самого начала задание замены импортных растений отечественными. И в советских фармакопеях (Ф. VII, Ф. VIII, Ф. IX, Ф. X) все больше снимается импортных растений, заменяющихся новыми отечественными. Новые растения выискиваются путем обследования почти неизучавшихся в медицинском отношении в дореволюционное время богатейших флор Кавказа, Средней Азии, Сибири и Дальнего Востока. Новые растения изучают по филогенетическому принципу или проводят массовые полевые химические анализы для отбора перспективных растений, или изучают «забытые» и народные лекарственные растения. Фитохимическое направление научных работ является преобладающим и пользуется успехом не только на кафедрах фармакогнозии, но и на смежных кафедрах, поэтому за 50 лет достигнуты боль-

шие успехи. Этому также способствовало развитие фитохимических методов анализа и открытие веществ ранее не определявшихся (витамины, флавоноиды, кумарин и проч.); особенно ценными оказались новые физико-химические методы анализа и хроматография. Располагая столь разнообразными методиками, фитохимики взяли на повторное исследование некоторые давно известные растения. Например, солодка — Glycyrrhiza, применяемая в медицине 4 тысячи лет, анализированная тщательно и в XIX и в XX вв., но не так давно кроме глицирризина был доказан флавоноид, ныне хроматографическим методом этот флавоноид был разделен во ХНИХФИ на более 20 компонентов и для каждого изучены его свойства и фармакологическое действие.

Небезинтересно возвратиться к так называемым «забытым» растениям; т. е. тем, которые числились в наших фармакопеях XVIII и XIX вв., но затем были заброшены в основном по причине отсутствия в них алкалоидов. Эти растения ныне изучаются на наличие новых терапевтических активных веществ (флавоны, кумарины, витамины и проч.) и некоторые уже возвращены в медицину. Например пустырник — Leonurus, марена красильная — Rubia tinctorum L.

Методом полевого анализа особенно много выявлено алкалоидных растений. Укажем, что почти все фармацевтические институты и факультеты внесли значительный вклад в их изучение. Изучались виды барвинка, как заменители раувольфии, виды семейства пасленовых на тропановые и стероидные алкалоиды, виды семейства лютиковых, маковых, сложноцветных и др. Интересно отметить новые работы по изучению динамики накопления и изменчивости алкалоидов, обладающих N-оксидной группой, широко проводимые в Пятигорском фармацевтическом институте. Полевым методом открыто много растений, обладающих сапонинами, во флорах разных областей (Северный Кавказ, Грузия, Сибирь), при обследованиях на наличие сапонинов, особенно обращается внимание на стероидные сапонины. В результате имеются уже списки сапониновых растений, ранее неизвестных.

Большие достижения имеются в отношении растений, обладающих сердечно-сосудистым действием. Здесь на первом месте стоит ХНИХФИ, где детально изучаются сердечные гликозиды. В настоящее время медицина располагает большим ассортиментом сердечно-сосудистых веществ. Собирается несколько видов адониса, несколько видов ландыша, кроме давно известной наперстянки пурпуровой — Digitalis purpurea L. иноземного происхождения, выявлено еще 4 вида отечественных. Введены новые растения — виды желтушни-

ка, — Erysimum, олеандр — Nerium, кендырь — Apocynum, морозник — Helleborus и другие.

Сердечно-сосудистым действием обладает также ряд растений, содержащих флавоноиды и производные кумарина. На этом основании, например, введены в медицину виды бояришника — Grategus.

Кумарин, хотя известен давно, но раньше не обращали внимания на лечебные свойства его производных. Ныне же среди них найдены ценнейшие средства и многие растения изучаются. В первую очередь надо назвать растения семейства зонтичных, из числа которых в лечебную практику вошли амми большая — Ammi majus L., горичники — Pencedanum, морковь — Daucus, пастернак — Pastinaca, укроп — Anothum, изучение продолжается.

По витаминам работают почти все фармацевтические институты и факультеты, внося за 50 лет большой вклад в эту новую проблему. В дореволюционных аптеках витаминные препараты не были известны. Ныне на аскорбиновую кислоту проведены массовые анализы по фруктам, ягодам и зеленым частям растений. На каротин сделано не меньше анализов, введен в медицину, например, такой богатый объект, как облепиховое масло — Oleum Hippophaës. Найдены новые источники для добывания рутина — трава гречихи, — Fagopyrum цветки софоры японской — Sophora japonica L. Выявлены растения богатые витамином К, являющиеся кровоостанавливающими средствами, особенно тщательно изучались в Азербайджане, в Молдавии. Аналогичным действием обладает среднеазиатское растение — зайцегуб — Lagochilus.

Для замены импортного дубильного сырья внедрен ряд отечественных растений — змеевик — Polygonum bistorta L., лапчатка — Potentilla erecta (L.) Hampe, кровохлебка — Sanguisorba officinalis L. и другие; больше всего по дубильным растениям работают в Ташкентском и Пермском фарминститутах.

По эфирным и жирным маслам работают главным образом в Харьковском учебном фармацевтическом институте. Впервые здесь ставилось изучение состава эфирных масел русского происхождения; в дореволюционной литературе все данные о составе и константах относились к зарубежной продукции. Особенно интересно проведение широкого микробиологического анализа, причем испытывались не только эфирные масла, но и отдельные их компоненты, а затем подбирались смеси компонентов особенно губительно действующие на те или иные патогенные микробы и предложены соответствующие препараты.

На некоторых других кафедрах также изучаются эфирномасличные растения. Новым направлением является выявление растений, богатых азуленами, лактонами. В этом направлении изучаются, например, полыни — Artemisia, среди которых найдены виды, содержащие сантонин.

Исследуются растения и на разные другие органические вещества. Кроме того за последнее время медицинское значение придается и зольным элементам, особенно некоторым микроэлементам. На этом основании некоторые кафедры взялись за определение микроэлементов в лекарственных растениях и за учение их перехода в галеновые препараты при использовании разных извлекателей; одним из первых занялся этой проблемой Витебский фармацевтический факультет.

Важность изучения народной медицины неоднократно указывалась на конференциях и совещаниях Всесоюзного фармацевтического общества. Ассортимент этих растений очень велик и разнообразен вследствие многонациональности народонаселения СССР. Сведения по местной народной медицине собирают почти все кафедры фармакогнозии. Записаны многочисленные народные растения по БССР, по Прибалтике, по Северо-Западу, по Сибири, Якутии, Украине, Северному Кавказу, Азербайджану, Грузии. В Грузии издана в печати Средневековая рукописная книга по лекарственным растениям «Карабадини».

К восточным медицинским системам, бытовавшим в дореволюционной России, относятся: древне-арабская — в Средней Азии и тибетская — в Бурятии. После революции удалось еще собрать богатые сведения о применявшихся лечебных средствах. В музеях сохранились собранные экспедициями образцы сырья и гербарий, которые ныне определены и обработаны. Особенно интересны для нас те растения древней медицины, которые произрастают и на территории СССР или поддаются культуре в нашем климате.

По арабской медицине работают в Ташкенте и Ленинграде. В Ташкенте переведен на русский язык и издан в печати знаменитый «Канон» Ибн-Сина. В Ленинградском химико-фармацевтическом институте составлено впервые библиографическое описание фонда арабских медицинских рукописей, хранящихся в Институте народов Азии и составлен словарь арабских названий растений. Экспериментальные работы ведутся в Ташкентском фармацевтическом институте, где изучается группа мочегонных и ряд других растений, указанных Ибн-Сина.

Растения Тибетской медицины изучаются в Ленинградском химико-фармацевтическом институте. Расшифрованы названия и опубликован словарь названий растений. Экспериментально проводится фитохимическое и микробиологическое изучение растений из числа произрастающих в Забайкалье.

В ДРВ побывали фармакогносты и ботаники Запорожского и Ленинградского институтов, особенно интересовавшихся представителями семейства аралиевых Araliaceae.

В Бирме работал два года ныне покойный Ю. И. Колесниченко. Он собрал образцы и сведения по 2000 объектам растительного, животного и минерального происхождения, применяемых национальными врачами разных народов Бирмы. В мировой литературе нет не только монографии о бирманских лекарственных растениях, но и разрозненные сведения почти отсутствуют.

Накопившиеся за 50 лет материалы по народным и восточным лекарственным растениям требуют систематизации, следует считать своевременным созданием монографий. Одновременно назрела необходимость в созыве конференции по лекарственным растениям народной медицины для объединения всех многочисленных участников этой проблемы и координирования дальнейших работ.

Меньше всего кафедры фармакогнозии занимаются научными проблемами по культуре лекарственных растений. Только кафедра Томского фармацевтического факультета ставит интересные работы по воздействию на семена лекарственных растений различных стимулирующих средств и по методам проращивания семян. Кафедра ботаники Московского фармацевтического факультета проводила интересные опыты по полиплоидии лекарственных растений.

Но возникла новая область культуры, более доступная фармакогностам — культура тканей растений. Опыты начаты аспирантами Томского фармацевтического факультета Ленинградского химико-фармацевтического института. Ленинградскому аспиранту дано задание вырастить в колбах на культурной среде ткани раувольфии змеиной — Rauwolfia serpentina L. Подбор сред с различными аминами показывает возможность получения в колбах серпентина (этот способ типа получения антибиотиков).

Из данного краткого общего обзора научных работ фармацевтических институтов и факультетов и научно-исследовательских химико-фармацевтических институтов (ХНИХФИ и ТНИХФИ) за 50 лет видно, что достигнуты очень большие успехи — это позволяет надеяться на неослабное продвижение научной работы фармацевтов, которое должно проводиться в тех же направлениях и в последующих пятилетиях.

Экспериментальная работа в фармацевтических институтах и факультетах идет успешно, литературную же работу следует в дальнейшем проводить более активно.

Назрела пора для составления и выпуска ряда справочных и фундаментальных руководств:

1) атлас карт ареалов и зарослей лекарственных и ядовитых растений;

2) региональные справочники по дикорастущим и лекарственным растениям (по республикам и областям) с картами, рисунками, данными по запасам сырья и урожайности и требованиями ГОСТ;

3) атлас по морфологии, анатомии и гистохимии лекарственного сырья и ядовитых растений;

4) информационный реферативный ежегодник по вопросам фармакогнозии по текущей зарубежной литературе;

5) монография по лекарственным растениям народной медицины СССР;

6) химический состав лекарственных растений СССР (многотомное издание типа Вемера);

7) руководство по фитохимическому анализу лекарственных растений;

8) библиография по лекарственным растениям (издавать ежегодно или через каждые 5 лет);

9) краткий энциклопедический справочник по лекарственным растениям всего мира (типа Г. Драгендорфа).

НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ИЗУЧЕНИЯ РЕСУРСОВ ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ЭКСПЕДИЦИЯМИ ВИЛР

А. И. ШРЕТЕР, И. А. ГУБАНОВ

(Лаборатория дикорастущих растений; руководитель — А. И. Шретер. Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений*)

Несмотря на серьезные успехи лекарственного растениеводства дикорастущие лекарственные растения продолжают оставаться важным источником сырья для аптечной сети и химико-фармацевтической промышленности. В последние го-

* Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений в дальнейшем будет именоваться ВИЛР.

ды заготовка многих дикорастущих лекарственных растений проводится с большим трудом и потребности в их сырье удовлетворяются далеко не в полном объеме.

Среди причин, приводящих к невыполнению планов заготовок лекарственного сырья, не последнее место занимает недостаточная изученность распространения дикорастущих лекарственных растений и их сырьевых ресурсов. Серьезным тормозом, сдерживающим заготовки сырья является крайне недостаточный картографический материал по ресурсам лекарственных растений, пригодный для использования заготовительными организациями. Еще многие края, области и районы нашей страны совершенно не обследованы на наличие зарослей лекарственных растений, в других же районах ресурсные работы проведены без подсчета запасов сырья или без картирования зарослей. Вследствие этого аптечная сеть и потребкооперация зачастую не могут развернуть заготовку лекарственных растений, даже для местных нужд.

Как известно, вопросы изучения сырьевых ресурсов дикорастущих лекарственных растений специально обсуждались на расширенном заседании проблемной комиссии № 46 АМН СССР в январе 1961 г., на Всесоюзной фармацевтической конференции в Баку в 1961 г., Всесоюзном совещании по изучению ресурсов лекарственных растений в феврале 1964 г. (ВИЛР), на первом заседании Совета по изучению, использованию и охране ресурсов дикорастущих лекарственных растений, состоявшемся в январе 1966 г. Однако, несмотря на значительное оживление ресурсных работ в последние 3—4 года, многие весьма важные решения этих конференций и совещаний остались невыполненными, а изучение сырьевых ресурсов лекарственных растений проводится недостаточными силами. Темп этих работ, а зачастую и их качество не удовлетворяют запросы заготовительных организаций.

Изучение сырьевых ресурсов лекарственных растений является одной из ведущих проблем исследовательской деятельности Всесоюзного научно-исследовательского института лекарственных растений (ВИЛР). В 1965 году мы опубликовали (3) краткие итоги работ экспедиций ВИЛР по изучению ресурсов 35 видов дикорастущих растений: Aconitum karakolicum Rapaics, Adonis vernalis L., Anabasis aphylla L., Aralia mandshurica Rupr. et Maxim., Arnica montana L., Astragalus dasyanthus Pall., Carex brevicallis DC., Cimicifuga daturica (Turcz.) Maxim., Colchicum speciosum Stev., Delphinium confusum M. Pop., D. Gictyocarpum DC., Dioscorea caucasica Lipsky, Dioscorea nipponica Makino, Echinopanax elatum Nakai, Echinops ritro L., Ephedra equisetina Bge.,

Galanthus Woronowii Losinsk., Gentiana lutea L., Inula japonica Thunb., Matricaria chamomilla L., Nuphar luteum (L.) Smith, Paeonia anomala L., Peucevanum Morissonii Bess., Phellodendron amurense Rupr., Pistacia vera L., Rosa rugosa Thunb., Rubia tinctorum L. var. iberica Fisch., Salsola richteri Karel., Scopolia carniolica Jacq., Scutellaria baicalensis Georgi, Senecio platyphylloides Samm. et Lev., Senecio rhombifolius (Willd.) Bip., Sophora japonica L., Sphaerophysa salsula (Pall.) DC., Thermopsis lanceolata R. Br.

Эти сведения охватили материалы экспедиций, проведенных до 1965 года.

В данном сообщении проводятся итоги ресурсных работ экспедиций ВИЛР за период с 1965 по 1967 гг. За эти годы проведено изучение распространения, с выявлением зарослей промышленного значения, картированием их и оценкой сырьевых ресурсов, еще 10 видов дикорастущих лекарственных растений: Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., Artemisia taurica Willd., Convallaria majalis L., Carydalis severzovii Rgl., Helichrysum arenarium (L.) Moench, Lagochiius setulosus Vved., Lycopodium selago L., Ononis arvensis L., Peganum harmala L., Sophora pachycarpa C. A. Mey.

Кроме того, были предложены ресурсные исследования по 7 таким важным объектам, как: Adonis vernalis, Dioscorea caucasica, Dioscorea nipponica, Senecio platyphylloides, Senecio rhombifolius, Rubia tinctorum, Scopolia carniolica.

Гармала обыкновенная — Peganum harmala L. Разведаны заросли и установлена возможность ежегодной заготовки 300 т травы для производства пеганина в Арысском и Чаяновском районах Чимкентской области. Кроме того, выявлены крупные заросли этого растения в Иссык-Кульском котловане (Северная Киргизия) с запасом сырья более 200 т.

Горицвет весенний — Adonis vernalis L. Закартированы заросли в Ставропольском крае с запасом сырья (травы) 40,5 т. общие его запасы на всем Северном Кавказе оценены в 87,3 т. В Куйбышевской области выявлены заросли с запасом сырья 17 т, в Ульяновской — 15 т, Курганской — 19,5, Тюменской — 21 т, Омской — 17,5 т, Новосибирской — 65 т, Белогородской — 45 т, Саратовской — 4,6 т, Липецкой—2 т, Пензенской — 0,6 т, Татарской АССР — 12 т.

Диоскорея кавказская — Dioscorea caucasica Lipsky. На юге Краснодарского края и в Абхазской АССР выявлены и закартированы заросли с запасом корневищ 30 т. Для производства диоспонина можно заготавливать ежегодно не более 5 т, чтобы не уничтожать заросли этого эндемичного реликтового растения.

Д. ниппонская — D. nipponica Makino. В Шкотовском, Хасанском, Черниговском, Славянском, Анучинском, Спасском районах Приморского края выявлены новые заросли, позволяющие проводить ежегодную заготовку в Приморье до 15—20 т. воздушно-сухих корневищ этого растения для производства полиспонина.

Зайцегуб шетинский — Lagohilus setulosus Vved. В Арысском и Сары-Агачевском районах Чимкенской области выявлены заросли с запасом травы не менее 5 т. Сырье этого растения можно использовать в качестве полноценного заменителя дефицитного зайцегуба опьяняющего (Lagohilus inebrians Bunge).

Крестовник плосколистый — Senecio platyphylloides Somm. et Levier. и **крестовник ромболистый** — S. rhombilfolius (Willd.) Bip. Подсчитаны общие запасы сырья в пределах Грузинской ССР. Для первого вида они оцениваются в 1400 т, для второго — 100 т воздушно-сухих корневищ с корнями. Изучено формовое разнообразие и изменчивость химического состава обоих видов крестовника в пределах всего их ареала. Ведется детальное картирование участков, наиболее пригодных для промышленных заготовок сырья.

Ландыш майский — Convallaria majalis L. Определена возможность ежегодной заготовки травы в Житомирской области в размере 3—5 т, Волынской — 2—3 т и Ровенской — 1—2 т.

Марена красильная (грузинская разновидность) — Rubia tinctorum L. var. iberica Fisch. Дополнительные исследования позволили закартировать заросли марены с общим запасом сырья (корневища с корнями) 158 т, в том числе в Дагестане 96,3 т, Азербайджане — 41,5 т и в Чечено-Ингушетии — 7,8 т.

Плаун-баранец — Lycopodium selago L. Установлена возможность заготовки около 0,5 т травы в северо-восточных районах Коми АССР.

Полынь таврическая — Artemisia taurica Willd. Выявлена возможность ежегодной заготовки свыше 4000 т травы для производства тауремизина, в том числе в Ставропольском крае более 2000 т, в Дагестанской АССР — 1245 т, в Чечено-Ингушской АССР около 200 т.

Скополия карниолийская — Scopolia carniolica Jacq. Закончено изучение ресурсов скополии на Кавказе. Общие запасы ее сырья (корневища с корнями) на Кавказе оцениваются в 722 т, в том числе в Краснодарском крае: Абинский район — 5 т, Апшеронский — 131, 2 т, Лабинский — 37 т, Майкопский — 138,6 т, Туапсинский — 194 т, район Б. Сочи — 188,6 т; в Прегрaдненском районе Ставропольского края 21 т; в Абхазской АССР — 11,5 т. Проведена химическая таксация зарослей на всей кавказской части ареала скополии.

Софора толстоплодная — Sophora pachycarpa C. A. Mey. = Coebelia pachycarpa (Schrenk) Bunge. Для производства пахикарпина установлена возможность ежегодной заготовки более 1000 т травы в Тюлькубасском, Чаяновском, Туркестанском и Бугуньском районах Чимкенской обл.

Стальник полевой — Ononis arvensis L. Подсчитана возможность ежегодной заготовки не менее 10 т корней стальника в долине р. Куры (в восточных и центральных районах Грузии). В Иссык-Кульской котловине (Киргизия) найдены промышленные заросли с запасом корней до 10 т близкого вида стальника древних (Ononis antiquorum L.), могущего служить полноценным заменителем.

Толокнянка обыкновенная — Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. Выявлена возможность ежегодной заготовки 0,4—0,7 т листьев этого растения в полесских районах Украины. Определена продуктивность зарослей и приуроченность их к определенным типам леса в Кировской, Ленинградской областях, Марийской АССР, Литовской и Белорусской ССР. Наиболее продуктивными оказались заросли в южных районах Литовской ССР.

Хохлатка Северцева — Corydalis severzovii Regel. Составлен точечный ареал и закартированы заросли промышленного значения с запасом сырья (клубни) для производства сангвинарина около 0,5 т в Арыском, Сайрамском и Чаяновском районах Чимкентской области (2).

Цмин песчаный (бессмертник) — Helichrysum arenarium (L.) Moench. Выявлены заросли и подсчитаны запасы сырья (соцветия) в них в следующих областях Украины: Волынская — 8—10 т, Житомирская — 10—12 т, Ровенская — 5—10 т.

Как видно из вышеприведенных материалов, экспедиции ВИЛР изучают прежде всего сырьевые ресурсы растений, входящих в номенклатуру заготовок В/О «Лекраспром» (обычно по видам, план заготовок сырья которых резко возрастает или заготовки которых испытывают затруднения из-за недостаточности сырьевой базы).

Кроме того, выявляется сырьевая база для производства новых лечебных препаратов, разработанных ВИЛР. Так, за последние годы экспедиции ВИЛР организовали первые промышленные заготовки сырья, необходимого для выпуска новых препаратов из растений: Aralia mandshurica, Phello-

dendron amurense, Peganum harmala, Peucedanum Morissanii, Dioscorea caucasica, D. nipponica, Echinopanax elatum, Senecio rhombifolius, Nuphar luteum, Rubia tinctorum, Echinops ritro, Carex brevicollis, Paeonia anomala, Artemisia taurica, Corydalis severzovii и др.

Большая работа проводится ботаниками ВИЛР'а по составлению инструкций для сбора и сушки дикорастущих лекарственных растений. К составлению этих инструкций и рассмотрению их на специальной Комиссии широко привлечены также работники других исследовательских учреждений, фармацевтических институтов и заготовительных организаций. В 1955—1967 гг. составлены и утверждены инструкции для 36 видов лекарственных растений: Acanthophyllum gypsophiloides Rgl., Acorus calamus L., Adonis vernalis L., Althaea armemiaca Ten., A. officinalis L., Aralia mandshurica Rupr. et Maxim., Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., Artemisia cina Berg., A. taurica Willd., Carex brevicollis DC., Centaurium pulchellum (Swartz.) Druce, Colchicum speciosum Stev., Convallaria majalis L., Crataegus pentagyna Waldst. et Kit., Eleutherococcus senticosus (Rupr. et Maxim.) Maxim., Ephedra equisetina Bge., Glycyrrhiza glabra L., Gnaphalium uliginosum L., Inonotus obliquus (Pers.) Pilat., Inula grandis Schrenk, Inula helenium L., Helichrysum arenarium (L.) Moench, Magnolia grandiflora L., Nuphar luteum (L.) Smith, Ononis arvensis L., Panax ginseng C. A. Mey, Rhaponticum carthamoides (Willd.) Iljin, Rubia tinctorum L., Salsola richteri Kareb., Scopolia carniolica Jaqu., Scutellaria baicalensis Georgi, Senecio platyphylloides Samm. et Lev., Senecio rhombifolius (Willd.) Bip., Sophora japonica L., Senecio pachycarpa C. A. Mey., Thermopsis lanceolata R. Br., Vaccinium vitis idaea L.

Готовятся материалы для составления и рассмотрения в 1968 году инструкций еще по ряду видов растений, в т. ч. по растениям: Anabasis aphylla L., Arnica montana L., Astragalus dasyanthus Pall., Bidens tripartita L., Cimicifuga dahurica (Turcz.) Maxim., Crataegus sanguinea Pall., Dioscorea caucasica Lipsky, Dioscorea nipponica Makino, Dryopteris Filix-mas (L.) Schott, Eucalyptus cinerea F. Muell., E. globulus Labill., E. viminalis Labill., Hippophae rhamnoides L., Lagochilus inebrians Bge., Lycopodium clavatum L., L. selago L., Plantago major L., Rosa cinnamomea L., Schizandra chinensis (Turcz.) Baill., Tilia cordata Mill., Urtica dioica L.

Учитывая, что экспедиции ВИЛР не в состоянии охватить ресурсными обследованиями всю территорию страны, в работу по изучению сырьевых ресурсов отдельных областей и

краев вовлечены коллективы фармацевтических институтов и факультетов. В 1966 и 1967 гг. В/О «Лекраспром» изыскал денежные средства для финансирования ресурсных экспедиций фармацевтических институтов и факультетов. Это принесло известные положительные результаты. Ресурсные работы приобрели более целенаправленный, плановый характер. Исполнители чувствуют ответственность перед финансирующей организацией и стараются с полной отдачей использовать выделяемые средства. Есть все основания надеяться, что такая форма финансирования станет традицией, и это позволит резко ускорить обследование сырьевых ресурсов лекарственных растений на всей территории СССР.

Считаем необходимым остановиться также на вопросе об упорядочивании координации ресурсных работ. Согласно приказу Министерства здравоохранения СССР от 16. XII-1964 года ВИЛР был признан головным институтом по определению ресурсов лекарственных растений. Всесоюзное совещание по изучению ресурсов дикорастущих лекарственных растений (1964 г.) также решило возложить на ВИЛР координацию и методическое руководство всеми работами по изучению ресурсов лекарственных растений в СССР. Совет по изучению, использованию и охране ресурсов лекарственных растений на пленарном заседании в январе 1966 г. подтвердил это положение. Лаборатория дикорастущих растений ВИЛР начала эту работу и кое-что успела сделать, например, в содружестве с Ленинградским химико-фармацевтическим институтом была разработана единая методика ресурсных и картографических работ (1), совместно с Лабораторией хорологии высших растений Ленинградского университета разработала макет Атласа ареалов лекарственных растений СССР». Однако, по-настоящему координацию ресурсных исследований, проводимых фармацевтическими институтами и факультетами, ВИЛР осуществить не в состоянии из-за организационной неувязки.

Дело в том, что ресурсные работы фармацевтических институтов и факультетов входят составной частью в проблему «Основы развития фармации», головным институтом, по которой утвержден Центральный аптечный научно-исследовательский институт (ЦАНИИ). Поэтому планы всех научно-исследовательских работ фармацевтических институтов и факультетов рассматривает ЦАНИИ, ему же поступают и отчеты этих институтов. Мы предлагаем выделить изучение сырьевых ресурсов лекарственных растений в отдельную проблему, головным институтом по ней утвердить ВИЛР со всеми вытекающими отсюда для него правами и обязанностями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова Н. А. и Шретер А. И. К методике учета и картирования ресурсов лекарственных растений. Растительные ресурсы, 1966, т. 2, № 2, с. 271.

2. Губанов И. А., Власов М. И. и Боряев К. И. Распространение и биологические особенности хохлатки Северцева. Ботанич. журн., 1967, т. 52, № 4, с. 514.

3. Губанов И. А., Ивашин Д. С., Куваев В. Б., Молодожников М. М. и Шретер А. И. Итоги работ экспедиций ВИЛАР по изучению ресурсов дикорастущих лекарственных растений. Растительные ресурсы, 1965, т. 1, № 4, с. 533.

МАТЕРИАЛЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЛИЛИЕЦВЕТНЫХ РАСТЕНИЙ ГРУЗИИ НА СОДЕРЖАНИЕ САПОНИНОВ

Л. И. ЭРИСТАВИ

Кафедра фармакогнозии: зав. — доцент Л. И. Эристави.
(Тбилисский медицинский институт)

Порядок однодольных растений — лилиецветные (Liliales) объединяет 15 семейств, многочисленные виды которых распространены по всему земному шару. Во флоре Грузии порядок этот представлен пятью семействами (Iuncaceae, Liliaceae, Amazyllidaceae, Iridaceae, Dioscoreaceae), включающими 36 родов и 179 видов. Кроме того, некоторые экземпляры этих семейств интродуцированы в Грузии.

Недостаточная изученность лилиецветных Грузии и перспективность их послужили нам основанием для проведения последовательного и планомерного исследования. Учитывая первоочередную важность данных литературы, что наиболее целесообразно обследование семейств лилейных, амариллисовых, диоскорейных и касатиковых на сапонины, решили в данной статье остановиться на результатах наших анализов в этой области.

Материал и методика исследований. Растительное сырье для анализа заготавливали в разных местностях Грузии; собирали также некоторые культивируемые у нас виды лилиецветных. Заготовку сырья проводили в основном в фазе цветения растений. В некоторых случаях были проверены одни и те же растения, взятые из разных мест произрастания, а также в разные фенофазы развития. Химическому исследованию подвергали разные органы в измельченном и воздушно-сухом состоянии.

Образцы растений на присутствие тритерпеновых сапонинов испытывали по пенообразованию (2, 7), а затем биологическим методом определяли гемолитическую активность и г/индекс (2, 3, 8, 15).

Для выявления стероидных сапогенинов пользовались реакцией, предложенной Ch. Sannie (13) или I. Matthews (12). Выделение сапогенинов осуществляли полумикрометодом M. Wall и др., модифицированным О. Мадаевой и др. (4). Хроматографирование неочищенных сапогенинов — продуктов гидролиза сапонинов, вначале проводили методом нисходящей распределительной бумажной хроматографии (разработанной Ch. Sannie и сотр.), а затем, учитывая что использование тонкослойной хроматографии для разделения и идентификации стероидных соединений получило в последнее время широкое признание (1), хроматографирование вели исключительно на тонкослойной пластинке в системе бензол —эфир (7:3). В качестве адсорбента брали тальк (метод разработан в институте фармакохимии АН ГССР). Свидетелем служил в основном тигогенин, а также диосгенин и сапогенины, выделенные из растения юкки.

Результаты исследований. Из всего видового состава лилиецветных на содержание тритерпеновых и стероидных сапонинов было обследовано 134 растения (324 образца). Из исследованных растений к семейству лилейных относятся 96 видов, амариллисовых—6, диоскорейных — 2 и касатиковых— 15. Обследовано было также 15 растений этих же семейств отечественного или иноземного происхождения, культивируемые в Грузии. Сапонины тритерпеновой группы были обнаружены в 50 растениях. Из них наибольший интерес представляют: Allium atroviolaceum, A. albidum, A. Waldsteinii, A. rotundum, Gladiolus caucasicus, G. segetum, Montbretia critmefolia, Scilla sibirica, S. Rosenii (табл. 1).

Произрастающие в Грузии эти растения, исследованные впервые нами, по количеству сапонинов заслуживают внимания и могут найти применение в медицине. Стероидные сапонины нами найдены в 59 растениях. Из них: Asparagus officinalis L., Allium albidum Fisch., Dioscorea caucasica Lipsky, Paris incompleta M. B., Polygonatum glaberrinum C. Koch, P. verticillatum (L.) All., Ruscus ponticus Woron., R. hypophyllum L. и др. уже описаны в литературе (4, 5, 6, 9, 10, 11, 14), и потому в таблице не приводим наши данные. Сведения же о содержании стероидных сапонинов в остальных исследованных нами растениях не имеются. Из выявленных нами растений (табл. 1) Allium kunthianum, A. leucan-

Таблица 1

Содержание сапонинов в некоторых лилиецветных растениях Грузии

№№ п/п	Название растений	Фенофаза	Исследуемая часть	Пенообразов.	Гемолиз 1 ч.	Гемолиз 3 ч.	Гемолитичес. индекс	Реакция Саньe	Хроматография в тонком слое	Остаток из 10 г в/сухого сырья в мг
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Allium atroviolaceum Boiss.	цветение	надземная	+++	+	+	6667	+	0,83; 0,60; 0,41	27
			луковицы	++	—	+		+		
2	A. albidum Fisch.	„	надземная	+++	+	+	111	+		
			луковицы	+++	+	+	2000	+		
3	A. erubescens C. Koch.		надземная	+++	+	+	1000	+	0,83; 0,50; 0,28	21
			луковицы	+++	+	+	200	+		
4	A. fuscoviolaceum Fomin.	„	надземная	+++	+	+	60	+	0,83	42
			луковицы	+++	—	+		+		
5	A. gramineum C. Koch.	плодоношение	надземная	+++	+	+	143	+	0,79; 0,60	44
			луковицы	+++	+	+	50	+	0,83; 0,39	30
6	A. jajlae Vred.	цветение	надземная	+++	+	+	1333	+	0,83; 0,50 0,28	39
			луковицы	+++	+	+	166	+		
7	A. karsianum Fomin.	„	надземная	++	—	—	133	+	0,80	81
			луковицы	+++	+	+				
8	Allium kunthianum Vved.	„	надземная	+++	+	+		+	0,83	8
			луковицы	+++	+	+		+		
9	A. leucasthum C. Koch.	цветение	надземная	+++	+	+	250	+		14
			луковицы	+++	+	+	500	+	0,84; 0,53; 0,42; 0,30	
10	A. rupestre Stev.	„	надземная	+++	+	+	100	+	0,79	34
			луковицы	+++	+	+	200	+		
11	A. Ruprechtii Boiss.	„	надземная	+++	—	—		+	0,83	25
			луковицы	+	—	—		+		
12	A. rubellum M. B.	„	надземная	+++	+	+	200	+	0,78; 0,38	29
			луковицы	+++	+	+	166	+		
13	A. rotundum L.	„	надземная	+++	+	+	20000	+	0,83	44
			луковицы	+	+	+	133	+		
14	A. saxatile M. B.	„	надземная	+	—	—		+	0,83; 0,33; 0,23	11
			луковицы	+	—	—		—		
15	A. victorialis L.	„	надземная	++	—	+		—		
			луковицы	+++	+	+	71	+	0,82; 0,33	26
16	A. waldsteinii G. Don.	„	надземная	+++	+	+	4000	+	0,80; 0,55; 0,30	65
			луковицы	+++	+	+	250	+		
17	Convallaria transcaucasica Utk.	покой	надземная	+++	—	+		+	0,83; 0,67; 0,52; 0,28	24
			корневища	+++	+	+	66	+	0,94 — хроматограмма на бумаге	15
18	Gladiolus caucasicus Herb.	цветение	надземная	+++	+	+	2000	—		
			клубне-луковицы	+++	+	+	>6000	—		
19	Gladiolus segetum Ker.-Gawl.	„	надземная	+++	+	+	1333	—		
			клубне-луковицы	+++	+	+	4500	—		

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
20	Iris lazica Albor.	до цветения	надземная корневища	+++ +++	—	++		++	0,83; 0,23 0,87;	7 22
21	Lilium szovitsianum Firch.		надземная луковицы	+++ +++	—	—		—		
22	Montbretia crltmefolia Viogt.	появление листьев	надземная клубни	+++ +++	++	++	4000	—	0,80; 0,57	40
23	Polygonatum multiflorum (L.) All.	плодоношение	надземная корневища	+++ +++	—	—		+	0,80; 0,55	20
24	P. polyanthemum (M. B.) Dietr.	,,	надземная корневища	+++ ++	—	+		++	0,83	22
25	Rhodea japonica Roth.	появление листьев	надземная корневища	+++ ++	—	++		++	0,69 — хроматограмма на бумаге	29 30
26	Scilla sibirica Andrevs.	цветение	надземная луковицы	+++ ++	++	++	3000 105	—	0,69 ,, ,,	
27	Sc. rosenii C. Koch.	,,	надземная луковицы	+++ ++	++	++	4000 1666	—		

thum, A. saxatile, Polygonatum multiflorum из-за малого содержания в них сапогенинов или редкой распространенности не могут представить практический интерес.

Что же касается остальных видов: Allium atroviolaceum, A. erubescens, A. fuscoviolaceum, A. gramineum, A. jajlae, A. karsianum, A. Ruprechtii, A. rupestre, A. rubellum, A. rotundum, A. victorialis, A. waldsteinii, Iris lazica, Lilium szovitsianum, Polygonatum polyanthemum, Rhodea japonica, то установление в них ценных сапогенинов в достаточном количестве (остаток сапогенинов из 10 *г* воздушно-сухого сырья > 20 *мг*), или широкое распространение некоторых, делает перспективным дальнейшее их исследование для внедрения в медицинскую практику как таковых, или как возможных источников сырья для синтеза стероидных гормонов.

Нам удалось не только подтвердить стероидный характер остатков-неочищенных сапогенинов этих растений, но и по величине Rf ясно выраженных желтых пятен бензольных извлечений гидролизата, установить их принадлежность к моноокси и диокси сапогенинам. Вещества со значением Rf 0,83 идентифицированы нами как тигогенин.

Рис. 1. Хроматограмма тигогенина и технических сапогенинов.

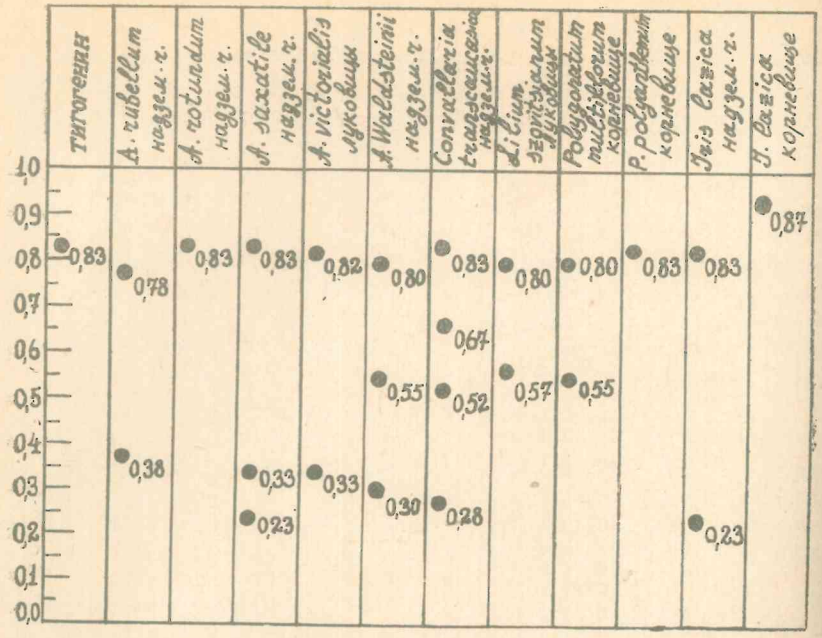


Рис. 2. Хроматограмма тигогенина и технических сапогенинов.

ВЫВОДЫ

1. На содержание сапонинов исследовано 134 растения порядка лилиецветных. Выявлено 109 видов сапониновых растений, из которых сапонины тритерпеновой группы содержатся в 50 видах, а стероидной группы — в 59. Из 28 растений выделены технические сапогенины. В 12 из них найден тигогенин.

2. Обследование остальных грузинских представителей лилиецветных на сапонины, а также более углубленное изучение выделенных технических сапогенинов, снятие ИК спектра их и получение чистых индивидуумов продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахрем А. А., Кузнецова А. И. Тонкослойная хроматография. М., изд. «Наука», 1964, 112—117.

2. Варлаков М. Н. Замена импортной сенеги корнями Polemonium coeruleum. Ж. Фармация, 1943, 1, 35.

3. Иванов Н. Н. Методы физиологии и биохимии растений. Л., 1935, 200.

4. Мадаева О. С., Серова Н. А., Четверикова Л. С., Шейнкер Ю. Н., Киченко В. И. Исследование некоторых сапонинсодержащих растений на содержание стероидных сапонинов. Тр. ВИЛАР, М., 1959, XI, 229.

5. Муравьева Д. А., Денисова Е. К., Даукша А. Д., Асоева Е. З. Сапониносодержащие растения Северного Кавказа. В кн.: Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР. Л., «Медицина», 1964, 134.

6. Пхеидзе Т. А., Кереселидзе Е. В. Поиски произрастающих в Грузии растений, содержащих стероидные сапонины. Тр. ин-та фармакохимии АНГССР, Тбилиси, 1965, 10, 1, 238.

7. Черникова З. В. Сапониносные растения Сибири и свойства их сапонинов. В кн.: Новые лекарственные растения Сибири, их лечебные препараты и применение. Новосибирск, 1949, III, 41.

8. Четверикова Л. С., Киченко В. И., Уткин Л. М. Обследование растительной флоры СССР на содержание сапонинов. Тр. ВИЛАР, М., 1959, XI, 202.

9. Gessner O. Gift. U. Arzneipflanzen v. Mitteleuropa. Heidelberg., 1953, 244.

10. Jamagishi Masaharu und Nakamura Jsao. — Studies on determination of sapogenins in plants beloning to Dioscorea, growing in japan. Pharmaceutical Society of Japan. v. 78, N 9, 1068, 1958.

11. Karrer W. — Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. Steroide Saponine und deren Aglikone, 1958, 863.

12. Matthews Joseph. S. Color reagent for steroides in thin-layer Chromatography. Biochim. et biophys. acta. 1963, 69, N 1, 163.

13. Sannie Ch., Lapin H. — Comptes Rend. de l'Ac. Soc. d. Fr, 233, 1670, 1951.

14. Sannie Ch., Lapin H., Eloy F. et Cagolludo. Recherches sur les sapogenins steroidigues VIII. Bull. Soc. Chim. biol. 39, N 2—3, 1957, 301.

15. Steiner M. und Holtzem H. Triterpene und Triterpen saponine b kn: Pach K., Tracey M. V. — Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, Berlin, 1955, 111, 59.

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Н. И. ЛИБИЗОВ, Г. Ф. ВЛАСОВА, Н. Д. СМИРНОВА, Н. Ф. БЕЗУКЛАДНИКОВА, А. Н. ЛИБИЗОВ, П. М. ЛОШКАРЕВ

(Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений)

В медицинской практике нашей страны 15—20 лет тому назад в качестве лечебных средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы применялись фитохимические препараты в виде галеновых и новогаленовых форм. Из индивидуальных гликозидов использовался импортный строфантин. В то же время в развитых капиталистических странах уже широко использовались препараты на основе индиви-

дуальных гликозидов. В этой связи, организуя поиски биологически активных природных соединений, коллективом Всесоюзного научно-исследовательского института лекарственных растений (ВИЛР) было обращено особое внимание на выявление и изучение растений, содержащих сердечные гликозиды, и создание на их основе лечебных препаратов.

С целью поисков растений, содержащих сердечные гликозиды, в ВИЛРа было организовано систематическое обследование флоры СССР и зарубежных стран с участием специалистов ботаников, химиков и фармакологов. Всего институтом обследовано около 3000 видов растений, при этом был выявлен ряд растений, представляющих интерес для углубленного химического и фармакологического изучения (9). В результате химического исследования гликозидосодержащих растений, относящихся к родам: наперстянка — Digitalis, желтушник — Erysimum, кендырь — Apocynum, джут — Corchorus, олеандр — Nerium, теветия — Thevetia, было выделено 24 индивидуальных сердечных гликозида (1,5—10, 12—15), из них 4 новых для науки: кортенерин из олеандра обыкновенного — Nerium oleander L. (5), эризимин, канесцеин и глюкоканесцин из желтушника серого — Erysimum canescens Roth. (1, 12, 13, 15).

На основе выделенных гликозидов ВИЛРом разработано и внедрено в промышленное производство 13 лечебных препаратов, в том числе 8 на основе индивидуальных гликозидов (олеандрина, эризимина, цимарина, коркорозида, ланатозидов АВС, ланатозида С и др.) и 5 препаратов, в состав которых входит очищенная сумма всех гликозидов, содержащихся в растении (1, 3, 6—9, 11).

Учитывая, что среди лечебных средств сердечно-сосудистого действия очень важное место занимают препараты наперстянки, в последнее десятилетие в ВИЛРе было уделено много внимания для всестороннего изучения видов этого рода, особенно наперстянки шерстистой — Digitalis lanata Ehrh (1—4,9—11, 14). Ниже коротко излагаются основные выводы, полученные при изучении наперстянки в последние годы.

В результате изучения динамики накопления ланатозидов АВС в листьях однолетних и двухлетних растений наперстянки шерстистой, культивируемой на Кубани и в южных районах Украины, определены оптимальные сроки сбора сырья. Установлено, что для производства комплекса ланатозидов АВС (препарат «Абицин») нужно собирать однолетние листья наперстянки шерстистой в сентябре. К этому периоду урожай листьев достигает своего максимума и содержание

ланатозидов колеблется от 0,3 до 0,7% в зависимости от условий года.

Изучалось содержание ланатозидов АВС в листьях разных ярусов двулетних растений наперстянки шерстистой. При этом было отмечено наибольшее содержание их в листьях верхних ярусов.

Производилось изучение динамики накопления ланатозидов в листьях однолетних и двулетних растений наперстянки шерстистой в течение суток (Хмельницкая обл. УССР). Результаты исследований показали, что суточные колебания в содержании ланатозидов АВС невелики, но все же наибольшее содержание ланатозидов отмечено в утренние часы (0,18%), а к ночи содержание гликозидов уменьшилось (0,14%).

Изучалось также влияние условий сушки и хранения на содержание ланатозидов в однолетних растениях наперстянки шерстистой. В эксперименте наибольшее содержание ланатозидов (0,56%) отмечено в листьях, которые до сушки выдерживались в течение трех суток разосланными тонким слоем на сушильных рамах под навесом и затем досушивались в сушилках при 50°. Листья, высушенные в тех же условиях без предварительной ферментации их, содержали гликозидов 0,50%, листья, высушенные на воздухе в тени — 0,43%, высушенные на солнце — 0,47%.

При сравнении сырья, хранившего в разных условиях, нами отмечено, что при хранении неизмельченных листьев, упакованных в тюки по 50 кг, на стеллажах в отапливаемом, хорошо проветриваемом помещении потери ланатозидов в течение года не превышают 5%. Хранение же сырья в измельченном виде приводит к значительно большим потерям гликозидов.

Проводилось сравнительное изучение разных видов наперстянки, которые выращивались в ботаническом саду ВИЛР, на содержание в них ланатозидов АВС. Результаты представлены в таблице 1.

Исследования показали, что во всех изучаемых видах наперстянки содержатся ланатозиды АВС, при том общая сумма их колеблется в пределах от 0,07 до 0,78%. Содержание ланатозида А колеблется от 0,05 до 0,76%, ланатозида В — от 0,003 до 0,18% и ланатозида С от 0,003 до 0,15%. В наперстянке блестящей — P. laevigata и н. ржавой — P. ferruginea содержится практически один ланатозид А, а в наперстянке Ламарка — P. lamarchii, н. крупноцветковой — P. grandiflora и н. желтой P. lutea содержится преимуще-

ственно ланатозид А. В наперстянке пепельно-серой P. leucophaea и н. мелкоцветковой — P. parviflora содержится практически только один ланатозид С.

Таблица 1

Содержание ланатозидов ABC в листьях разных видов Digitalis в (% на абсолютно сухой вес)

Название растений	Содержание ланатозидов			
	A	B	C	сумма ABC
Однолетние растения				
D. ciliata Trautv.	0,114	0,030	0,018	0,162
D. ferruginea L.	0,177	0,031	0,010	0,218
D. grandiflora Mill.	0,148	0,032	0,035	0,215
D. laevigata W. et K.	0,138	0,027	0,003	0,168
D. lamarckii Ivanina	0,755	0,013	0,017	0,785
D. mariana Boiss.	0,080	0,003	0,020	0,103
D. micrantha Roth.	0,076	0,033	0,003	0,112
D. nevadensis Kunze	0,054	0,015	0,003	0,072
D. parviflora Jacq.	0,219	0,182	0,055	0,456
D. purpurea L.	0,113	0,059	0,023	0,195
D. schischkinii Ivanina	0,320	0,085	0,112	0,517
D. thapsi L.	0,218	0,004	0,046	0,268
D. viridiflora Lindl.	0,281	0,140	0,099	0,520
Дву- и многолетние растения				
D. ferruginea L.	0,104	0,018	0,006	0,128
D. fulva Lindl.	0,127	0,039	0,010	0,176
D. grandiflora Mill.	0,090	0,010	0,030	0,130
D. lamarckii Ivanina	0,601	0,010	0,013	0,624
D. leucophaea Sibth. et Sm.	0,080	0,068	0,150	0,296
D. lutea L.	0,098	0,031	0,021	0,150
D. mertonensis Darl.	0,068	0,084	0,090	0,242
D. parviflora Jacq.	0,136	0,114	0,034	0,284
D. thapsi L.	0,210	0,005	0,041	0,256
D. viridiflora Lindl.	0,219	0,105	0,065	0,389

Для практических целей заслуживают внимания три вида наперстянки: наперстянка Ламарка может быть использована в качестве сырья для производства дигитоксина или ацетилдигитоксина, а наперстянка мелко-цветковая и н. пепельно-серая — для производства ланатозида С. Перечисленные виды представляют интерес как исходный материал для селекционных целей.

Вторым важным направлением углубленного изучения гликозидосодержащих растений в ВИЛРе в последние годы является изучение гликозидов семян джута длинноплодного — Corhorus olitorius L. В связи с тем, что корхорозид А успешно прошел клинические испытания и разрешен для широкого применения в медицинской практике (3, 8), нами проводилась разработка промышленного метода производства этого препарата.

Для той цели были использованы семена джута длинноплодного сорта «Узбекский-53». Содержание гликозидов в них составило 0,6—1,1%. Хроматографией на бумаге было показано, что в составе суммы находится в основном один гликозид — олиторизид и совершенно отсутствует корхорозид А. В связи с этим в разработанном нами методе выделения корхорозида А стадия экстракции совмещена со стадией ферментации, в процессе которой фермент, находящийся в семенах джута, отщепляет одну молекулу глюкозы от биозида олиторизида. Таким образом был получен монозид-корхорозид А. Из водноспиртового экстракта корхорозид извлекали смесью хлороформа и спирта (3:1). Хлороформно-спиртовое извлечение упаривали под вакуумом досуха. Сухой остаток растворяли в 30° спирте и фильтровали через слой инактивированной окиси алюминия. Фильтрат помещали в холодильник для кристаллизации кархорозида А. Кристаллический осадок отфильтровывали и еще раз перекристаллизовывали из 30° спирта. Выход готового продукта составил 50—55% (8).

В настоящее время продолжается дальнейшее углубленное химическое изучение некоторых других гликозидосодержащих растений. В частности ведутся исследования гликозидов алеандра обыкновенного — Nerium aleander L., так как за последние годы в производстве препарата нериолина встретились затруднения. В этой связи проводится оценка листьев олеандра, собранных в разные периоды года в различных районах страны. Для определения олеандрина использован впервые разработанный в аналитической лаборатории ВИЛР метод количественного определения олеандрина в листьях олеандра тонкослойной хроматографией. Результаты анализов сведены в таблицу 2.

Таблица 2

Количественное содержание олеандрина в листьях олеандра (в % на абсолютно сухой вес)

Фаза развития растения	Время сбора образцов	Место сбора	Содержание олеандрина
Вегетация до цветения	20.V-1966	Кобулети	0,54—0,58
Начало цветения	21.VI-1966	„	0,53—0,60
Массовое цветение	20.VII-1966	„	0,47—0,60
Плодоношение	24.VIII-1966	„	0,67
„	10.IX-1966	„	0,73
„	19.XI-1966	„	0,63—0,67
„	24.XII-1966	„	0,68
„	28.I-1967	„	0,67—0,80
„	1.III-1967	„	0,69
„	13.I-1967	Баку	0,54
„	14.I-1967	Сочи	0,80

Как видно из таблицы 2, содержание олеандрина колеблется (от 0,47 до 0,80%), но в течение круглого года остается всегда высоким. Следовательно, причину затруднений производства олеандрина следует искать в технологии, а не в качестве сырья.

В заключение хотим остановиться на таком вопросе. В настоящее время номенклатура препаратов сердечно-сосудистого действия, допущенных к применению в медицинской практике нашей страны, достигла 36 наименований: препаратов наперстянки 16, горицвета 3, строфантина 2, ландыша 4, желтушника 4, кендыря 1, олеандра 1, джута 2, обвойника 1 и т. д. (1, 3). Давно настала пора пересмотреть этот список с тем, чтобы исключить малоэффективные и устаревшие по технологии изготовления препараты и оставить только лучшие из них.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас лекарственных растений СССР М., Медгиз, 1962, с. 6, 182, 224, 282, 374, 378, 380, 388, 396, 540.

2. Грызлов В. П. и Гулый Е. В. Содержание ланатозидов АВС в наперстянке шерстистой в зависимости от условий питания. Мед. пром. СССР, 1962, № 2, с. 8.

3. Губанов И. А., Кондратенко П. Т. и Шретер А. И. Перечень препаратов, предложенных сотрудниками ВИЛАР и разрешенных Фармакологическим комитетом МЗ СССР к выпуску и применению в медицинской практике. Растит. ресурсы, 1965, т. I, в. I, с. 164.

4. Гулый Е. В. и Лошкарев П. М. Количественное определение ланатозидов А, В, С и Д в наперстянке шерстистой. Мед. пром. СССР, 1962, № 1, с. 41.

5. Заболотная Е. С. О глюкозидах из коры и листьев кавказского олеандра. Тр. ВИЛАР, 1942, в. 7, с. 223.

6. Заболотная Е. С. Кавказский олеандр как источник фолинерина. Мед. пром. СССР, 1952, № 3, с. 20.

7. Зайцева В. Н. и Фиофилактов В. В. Кендырь коноплевый как источник гликозида сердечного действия — цимарина. Журн. прикладной химии, 1950, т. 23, в. 12, с. 1299.

8. Либизов А. Н., Либизов Н. И. и Лошкарев П. М. Способ получения корхорозида А. Авторское свидетельство № 198528 от 28. VI. 1967.

9. Либизов Н. И. и Губанов И. А. Поиски и изучение растений, содержащих сердечные гликозиды. Фармация, 1967, № 4, с. 29.

10. Либизов Н. И. и Гулый Е. В. Ланатозиды АВС из листьев наперстянки шерстистой. В кн.: Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР, Л., «Медицина», 1964, с. 250.

11. Либизов Н. И. и Ильинская Т. Н. Новые лечебные препараты наперстянки — ланатозид и дигипурен. Тр. ВИЛАР, 1959, в. 11, с. 310.

12. Лошкарев П. М. и Бордачук Л. С. Гликозиды травы желтушника серого. Мед. пром. СССР, 1964, № 10, с. 16.

13. Лошкарев П. М., Лю Юн-лун и Тяпкина Л. Ф. Семена желтушника серого как источник эризимина. Мед. пром. СССР, 1963, № 10, с. 38.

14. Сацыперов Ф. А., Демьянец П. Ф., Заболотная Е. С., Иванина Л. И., Лесков А. И., Мальцева М. В. и Турова А. Д. Наперстянка. М., Медгиз, 1954, с. 5.

15. Феофилактов В. В. и Лошкарев П. М. Эризимин — гликозид сердечного действия из желтушника серого. Докл. АН СССР, 1954, т. 94, № 4, с. 709.

О СТЕРОИДНЫХ САПОГЕНИНАХ НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ ГРУЗИИ

Т. А. ПХЕИДЗЕ, Е. В. КЕРЕСЕЛИДЗЕ, Т. Н. КАЧУХАШВИЛИ, Э. П. КЕМЕРТЕЛИДЗЕ

(Отдел фитохимии; заведующий — Э. П. Кемертелидзе. Институт фармакохимии им. И. Г. Кутателадзе Академии наук Грузинской ССР)

В продолжении ряда лет Институт фармакохимии им. И. Г. Кутателадзе АН ГССР занимается выявлением растений, содержащих стероидные сапонины, генины которых, как известно, являются исходными веществами для синтеза стероидных гормональных препаратов.

Нами было исследовано до 700 видов, относящихся к 99 семействам. Из них стероидные сапонины были обнаружены в 68 растениях.

Предварительные анализы растений проводили при помощи реакции Sannie-Heitz-Lapin-a или Matthews-a (6, 4), по гемолизу и хроматографией как на бумаге, так и в тонком слое.

Из отобранных растений, содержащих значительное количество стероидных сапогенинов, изучали некоторые виды из семейств лилейных, пасленовых, норичниковых, парнолистниковых.

Для выделения стероидных сапогенинов из сырья были использованы 2 способы: метод Walla (7) и метод Rothrck-a (5) с соавторами, видоизмененные Мадаевой с сотрудниками (1, 3). Разделение суммы сапогенинов осуществляли колоночной хроматографией, а идентификацию выделенных сапогенинов путем хроматографического анализа, оптического вращения, элементарного состава, т. пл. генина, а также т. пл. его ацетата и инфракрасного спектра.

Для идентификации стероидных сапогенинов нами был разработан новый способ тонкослойной хроматографии, где в качестве адсорбента предложен тальк.

Из листьев и корней иглицы листеплодной (Ruscus hypophyllum) и иглицы понтийской (R. ponticus) выделены тигогенин и диоксисапогенин, природа которого нами устанавливается.

Исследуется лук беловатый (Allium albidum). Сапогенин, полученный из этого растения, по предварительным данным должен представлять собой гекогенин.

Проверен состав 9 видов юкк, произрастающих на побережье Черного моря. Из листьев юкки славной (Jucca gloriosa) изолировали тигогенин до 1%, незначительное количество смилагенина и гитогенина, а также нового насыщенного диоксисапогенина состава $C_{27}H_{44}O_4$. Сапогенины были выделены из юкки поникшей (J. recurvifolia), которые идентифицированы как смилагенин, тигогенин, гекогенин и гитогенин.

Содержание стероидных сапогенинов впервые нами доказано в представителях семейства лютиковых (Ranunculaceae). Из листьев морозника кавказского (Helleborus caucasicus) и морозника абхазского (H. abchasicus) был выделен смилагенин. Кроме того, в листьях морозника абхазского хроматографическим анализом установлено наличие незначительных количеств моно- и диоксисапогенинов. Из корневищ морозника кавказского изолировано индивидуальное

кристаллическое вещество по своим свойствам приближающееся как к стероидным сапогенинам, так и аглюконам буфадиенолидных гликозидов. Элементарный состав этого вещества $C_{27}H_{44}O_4$.

Из листьев цеструма элегантного (Cestrum elegans) выделены тигогенин и гитогенин. Из листьев цеструма Парка (C. Pargui) получены тигогенин и небольшое количество другого монооксисапогенина, который пока не идентифицирован. Стебли указанных растений имеют такой же состав, как и листья, но сапогенины в них содержатся в меньшем количестве. Объекты указанных растений были взяты из Батумского ботанического сада.

Установлено, что произрастающие в Грузии паслены: паслен черный (Solanum nigrum) и паслен персидский (S. pseudopersicum) содержат только один монооксисапогенин. Из листьев паслена черного нами выделено около 0,5% тигогенина. Содержание такого же сапогенина в паслене персидском незначительно.

Впервые нами были исследованы стероидные сапогенины листьев, цветов и семян реснитчатой наперстянки (Digitalis ciliata) эндемичного вида Кавказа. Из листьев и цветов выделены тигогенин и гитогенин. Из семян этого растения получены дигитогенин и тигогенин. В семенах содержится также гитогенин. Установлено, что основным сапогенином семян является дигитогенин (0,3%), а листьев-тигогенин (0,2%). Стероидными сапогенинами более богаты семена наперстянки реснитчатой, затем листья, а в цветах они имеются в сравнительно небольшом количестве.

Из листьев и цветов ржавой наперстянки (D. ferruginea) получен тигогенин и гитогенин, а также еще один монооксисапогенин, который возможно является изомером тигогенина.

Известно, что до настоящего времени перспективного промышленного сырья для получения важнейшего продукта для синтеза стероидных гормональных препаратов-диосгенина во флоре СССР не обнаружено. Нами выявлено однолетнее, неприхотливое растение, широко распространенное по всему Кавказу, а также и в других областях страны — якорцы стелющиеся (Tribulus terrestris) содержащие до 0,2% диосгенина. Разработан несложный метод выделения диосгенина из указанного сырья.

Работы проводимы на опытном поле лекарственных растений института по интродукции якорцев стелящихся показали, что растение хорошо поддается культуре. В результате густого посева, якорцы стелющиеся образуют стоячие стебли, чем и увеличивается урожайность растения и в то же самое

Таблица 1

Некоторые данные о выделенных стероидных сапогенинах

Название растений	Иссл. части раст.	Сапогенины	Т. пл. °С		Ацетат сапогенина	
					т. пл. °С	ИК-спектр
1	2	3	4	5	6	7
сем. Liliaceae						
Allium albidum Fisch.	все раст.	Гекогенин	194—194,5	—	177—178,5	—
Ruscus hypophyllum L.	листья,	Тигогенин	199—202	—	200—202	Соотв. лит. данным
	корни	Тигогенин	199—202	—	202—204	—
		Диоксисапогенин	180	—	—	—
R. ponticus G. Wor.	листья,	Тигогенин	199—202	—	202—204	—
	корни	Тигогенин	200—202	—	202—204	—
		Диоксисапогенин	183	—	—	—
Jucca gloriosa L.	листья	Тигогенин	202—204	—60,32	204—206	Соотв. лит. данным
		Диоксисапогенин	257—259	—36,25	155—157	Неизв. в-во
		Смилагенин	183—185	—	—	—
		Гитогенин	269—272	—	—	—
J. recurvifolia Salisb.	корневища,	Тигогенин	199—202	—64,26	201—202	Соотв. лит. данным
	листья	Смилагенин	183—185	—	—	,,
		Гекогенин	252—257	—	—	,,
		Гитогенин	269—271,5	—	—	,,

1	2	3	4	5	6	7
сем. Ranunculaceae						
Helleborus abchasicus A. Br	листья	Смилагенин	181—183	—62,9	146—147	Соотв. лит. данным
		Монооксисапогенин	—	—		,,
		Диоксисапогенин	—	—	—	,,
H. caucasicus A. Br.	листья,	Смилагенин	183—185	—64	146—148	,,
	корневища	Диоксисапогенин	262—266	—122,5	—	Неизв. в-во
Scrophulariaceae						
Digitalis ciliata Trautv.	листья	Тигогенин	200—203	—64,3	203—205	Соотв. лит. данным
		Гитогенин	268—271	—	241—242	,,
	цветы	Тигогенин	199—201	—67,5	200—201	,,
		Гитогенин	269—270	—	239—240	,,
	семена	Тигогенин	202	—70	195—198	,,
		Дигитогенин	283	—80	190—191	,,
		Гитогенин	270—271	—	—	,,
D. ferruginea L.	листья	Гитогенин	269,5	—72,7	—	,,
		Тигогенин	202—203,5	—66,5	200—202	,,
		Монооксисапогенин				
сем. Solanaceae						
Cestrum elegans Schlech.	листья	Гитогенин	269—272	—	240—242	,,
		Тигогенин	199—202	—	200—202	,,
C. Parqui L'Her.	листья	Тигогенин	199—200	—	200—202	,,
		Монооксисапогенин				
Solanum nigrum L.	листья	Тигогенин	202—204	—67,15	203,5—205,5	,,
S. pseudopersicum Pojark	листья	Тигогенин	202—204	—	202—204	,,
сем. Zygophyllaceae						
Tribulus terrestris L.	все раст.	Диосгенин	202—204	—124	190—191	,,

время в нем повышается содержание диостегина. С одной и той же площади на опытном поле института за один год было получено два урожая якорцев стелющихся с большим содержанием диосгенина. Проведенная работа дает основание считать якорцы стелящиеся перспективным сырьем для промышленного получение диосгенина.

Поскольку было установлено содержание значительного количества тигогенина в листьях юкки славной, паслене черном, а также в наперстянке, представляло интерес провести расщепление указанного генина до Δ16-аллопрегненол-3β-он-20, для установления возможности использования его, как исходного продукта для синтеза некоторых стероидных гормональных препаратов. Эта работа проведена нами в лаборатории химии гормонов ВНИХФИ (зав. В. И. Максимов), по разработанному сотрудниками указанной лаборатории, методу превращения ацетата дистогенина в ацетат Δ5,6-прегнадиенол-3β-она-20 (2). Из ацетата тигогенина юкки славной был получен ацетат Δ-аллопрегненол-3β-она-20 с хорошим выходом (44%) и таким образом показано, что тигогенин вполне пригоден как исходное вещество для синтеза некоторых стероидных гормональных препаратов.

Эксперименты, проводимые на опытном поле института по интродукции юкки славной показали, что ее разведение экономически выгодно. Установлены новые методы вегетативного размножения этого растения путем перерезки стебля у основания, с последующим укоренением верхушки. Установлено также, что в результате развития подземных придаточных почек у стебля, из одного двухлетнего растения можно получить 4—5 новых экземпляров, а с 7-летнего — 18—20 растений.

Учитывая, что вопрос изыскания отечественного сырья для синтеза гормональных препаратов до настоящего времени окончательно не разрешен, результаты наших исследований в этом направлении приобретают особоважное значение.

В институте фармакохимии АН ГССР продолжаются работы по поискам растений, содержащих стероидные сапонины, как для синтеза гормональных препаратов, так и для их применения в медицинской практике.

ВЫВОДЫ

1. Из проанализированных 700 видов, произрастающих в Грузии, стероидные сапонины обнаружены в 68 растениях.

2. Изучены стероидные сапогенины: Allium albidum, Ruscus hypophyllum, R. ponticus, Jucca gloriosa, J. recurvifolia, Helleborus caucasicus, H. abchasicus, Cestrum elegans, C. Parqui, Solanum nigrum, S. pseudopersicum, Digitalis ciliata, D. ferruginea, Tribulus terrestris.

3. Выявлены два перспективных растения Tribulus terrestris, содержащий диосгенин и Jucca gloriosa, содержащая тигогенин, которые возможно будут иметь промышленное значение, как сырье для получения стероидных гормональных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мадаева О. С. Сапогенины корневищ и листьев Jucca filamentosa с Черноморского побережья Кавказа. ЖОХ, 1958, 28, в. 2, 551.

2. Максимов В. И., Лурьи Ф. А., Морозова Л. А. Способ получения ацетата Δ5,16-прегнадиенол-3β-она-20. Авторское свид. СССР, 146309, 23. IV. 1962.

3. Четверикова Л. С., Мадаева О. С. Метод количественного выделения диосгенина из корневищ диоскореи. Мед. пром-сть СССР, 1958, 8, 28.

4. Matthews I. Color reagent for steroids in thin-layer chromatography. Biochim et biophys acta, 1963, 69, N 1, 163.

5. Rothrock I. W., Hammes P. A., Mc Aller W. I. Isolation of diosgenin by acid hydrolysis of Saponin. Industr. and Eng. Chem., 1957, 49, N 2, 186.

6. Sannie Ch., Heitz S., Lapin H. Chromatographie de partage sur papier des Sapogenines sterolique. Compts. Rend de la Soc. d. Fr., 1951, 233, 1670.

7. Wall M. E., Krider M., Rothman E., Eddy R. Steroidal sapogenins. Exiraction, Isolation and identification, J. Biol. Chem., 1952, 198, 533.

ОБСЛЕДОВАНИЕ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В КИРГИЗИИ НА СОДЕРЖАНИЕ САПОНИНОВ

П. К. АЛИМБАЕВА, А. В. МАТВЕЕВА, С. Т. ХОЛОДКОВ, Б. СУЛТАНОВА

(Лаборатория фармакологии; зав. — канд. фарм. наук П. К. Алимбаева. Институт физиологии и экспериментальной патологии высокогорья АН Киргизской ССР).

В последние годы внимание многих специалистов привлечено к исследованию малоизученных природных соединений-сапонинов и растений, их содержащих. Лекарственное значение сапонино-содержащих препаратов широко известно и диапазон их терапевтического действия постоянно расширяется.

В настоящее время ведутся обширные поисковые работы по выявлению сапонинноносных растений из флоры нашей Республики.

В лаборатории фармакологии Института физиологии и экспериментальной патологии высокогорья АН Киргизской ССР первая попытка по обследованию флоры республики на содержание сапонинов была проведена в 1960 г. Матвеевой А. В. и продолжена, начиная с 1965 г.

Экспедиционным путем обследованы лишь некоторые районы, в основном, Северной Киргизии (долины р. Сусамыр, р. Чон-Кемин, р. Чон-Кызыл-су). При исследовании растений на наличие сапонинов использованы общепринятые методы пенообразования (1) и биологический по Kofler'y (2), видоизмененный Варлаковым с последующим установлением гемолитического индекса.

За указанный период обследовано более тысячи высших растений (1150), количество сапонинноносных растений при этом составляет 15,5% от общего числа исследованных видов.

Богатое содержание сапонинов установлено в растениях семейств гвоздичных — Caryophyllaceae, (гвоздика), — Dianthus, смолевка — Viscoria, Cerastium — осколка; лилейных — Liliaceae (лук) — Allium, первоцветных — Primulaceae, первоцвет — (Primula); кортуза — Cortusa, проломник — Androsace.

Растения, показавшие хорошее пенообразование и гемолиз, подвергали количественному определению в них суммы сапонинов. Выделение сапонинов проводили экстракцией растений метанолом с последующим осаждением сапонинов ацетоном или эфиром.

Из 34 обследованных сапонинноносных растений, где процент содержания сапонинов колеблется в пределах 1,29—20%, отбирались объекты, отличающиеся наиболее высоким содержанием суммы сапонинов, для более глубокого химического, и фармакологического исследования. Такими объектами явились кортуза Бротеруса — Cortusa Brotheri Pax, проломник северный — Androsace septontrionalis L., примула — Primula (декоративный вид) из семейства первоцветных — Primulaceae, гвоздика Гельцера — Dianthus hoeltzeri C. Winkl. из семейства гвоздичных — Caryophyllaceae.

Гвоздика Гельцера, кортуза Братеруса, проломник северный — это растения, характерные для субальпийских поясов высокогорных районов Киргизии. Запасы их в природе кроме кортузы, могут удовлетворить лишь местные нужды, тогда как кортуза может обеспечить даже промышленную заготовку.

Нами исследовалась надземная часть данных растений, собранная в фазе цветения в долине р. Сусамыр.

Измельченные объекты вначале подвергали предварительной форэкстракции с целью удаления балластных веществ в аппаратах непрерывного действия различными растворителями (безводным хлороформом, ацетоном, петролейным эфиром). Лишь после такой обработки растения извлекали метанолом и сапонины выделяли из сгущенного метанольного извлечения осаждением ацетоном.

При этом сумма сапонинов из гвоздики составила 6,8% с гемолитическим индексом 1:3333 (Г. И. водного извлечения — 1:600), из кортузы — 12% с гемолитическим индексом. 1:4280 (Г. И. водного извлечения 1:3.750), из проломника — 6,8% с гемолитическим индексом 1:15.000 (Г. И. водного извлечения — 1:2.400).

Интересно отметить, что наибольшее накопление сапонинов наблюдается в фазе вегетации (начало бутонизации), например, в этот период в кортузе достигается до 30% содержания сапонинов.

Последующая хроматография (бумажная и тонкослойная) в большом количестве различных систем) позволила установить, что сапонины из вышеперечисленных объектов являются производными тритерпенового ряда.

Далее полученные сапонины с целью выяснения их химической природы и выделения генинов подвергались гидролизу.

Для сапонинов гвоздики наиболее оптимальными условиями гидролиза оказалось применение 13% соляной кислоты при шестичасовом нагревании. Удалось выделить кристаллический гипсогенин. Идентичность его свидетелю, чистому гипсогенину подтверждено хроматографически. В более мягких условиях гидролиза (с применением 2% серной кислоты) удалось выделить монозид, хроматографически идентичный глюкопиранозиду гипсогенина. При нагревании монозида со смесью Килиани на водяной бане в течение 3 часов получены: гипсогенин, глюкуроновая кислота и ее лактон.

Для выделения сапогенинной части проломника северного было использовано кислотное расщепление суммы сапонинов с последующим разделением кислых и нейтральных агликонов (4). Методом тонкослойной хроматографии в системах; хлороформ — этанол 10:1, хлороформ ацетон 6:1 удалось констатировать наличие 6 нейтральных генинов. Далее, посредством колоночного хроматографирования на окиси алюминия при элюации смесью 1% метанола в хлороформе удалось отобрать фракции, содержащие смесь основных генинов «А» и «Б». Упаренные элюаты были вновь подвергнуты хроматографированию на колонке с окисью алюминия. При элюации системой хлороформ-ацетон 6:1 удалось отделить дан-

ные компоненты, но выделить их в кристаллическом виде не удалось из-за малого количества. Пятно вещества «А» по величине Rf=0,23 в системе хлороформ-ацетон 6:1 и окраска при дневном и УФ-свете от различных проявителей совпадает с таковыми для известного по литературе примулогенина А.

Параллельно сапонины из гвоздики Гельцера, кортузы Бротеруса и проломника северного подвергались исследованию на выявление фармакологических свойств. Изучены токсичность, влияние на артериальное давление, дыхание, на двигательную активность, на диурезе.

Токсичность изучалась на мышах, крысах при внутрибрюшинном и подкожном введениях. Для сапонинов гвоздики $Д_{50}$ составила соответственно 39,8 и 88,9 мг/кг; для кортузы— $Д_{50}$ равна 182 мг/кг и для проломника — 131 мг/кг.

Влияние на давление и дыхание иследовалось на собаках в условиях острого опыта под морфийнотиопенталовым наркозом. Опыты показали, что сапонины из всех трех исследуемых растений оказывают лишь кратковременный гипотензивный эффект.

Изменения двигательной активности изучались на крысах по методу Komlos до и после введения препаратов (3). Результаты показали, что сумма сапонинов гвоздики не оказывает какого-либо существенного изменения. Сапонины кортузы заметно увеличивают количество вытесняемой жидкости из прибора, что позволяет косвенно судить о наличии возбуждающего (тонизирующего) действия на центральную нервную систему. Сумма сапонинов проломника при своей малотоксичности обладает довольно выраженным седативным действием.

Диурез у крыс определяли после устранения водного режима (нагрузки) в течение 5—6 дней. Исследуемые вещества в воду вводили через рот с помощью зонда. Параллельно имелась контрольная группа животных. Количество мочи определяли через 4 часа после дачи препаратов. Опыты показали, что введение сапонинов гвоздики и кортузы оказывают лишь незначительное повышение диуреза (в пределах 10%), тогда как проломник повышает диурез у крыс в среднем на 58%.

Проведенные нами предварительные исследования говорят о больших возможностях выявления из богатейшей дикорастущей флоры Киргизии новых перспективных сапониноносных растений.

Данные исследования продолжаются.

ВЫВОДЫ

1. Обследовали на содержание сапонинов 1150 видов высших растений, из которых сапониносодержащие составили 15,5%.

2. По количественному содержанию суммы сапонинов и предварительным фармакологическим данным к наиболее перспективным растениям относятся гвоздика Гельцера — Dianthus hoeltsei C. Winkl кортуза Бротеруся и Cortus Crotheri Pax и проломник северный Audrosace septrionalis L.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fontan-Candelc I. Las saponinas y lc botanica. Anales inst., Botanica A. I. Covanieles 1957, 15, 501—521.

2. Kofler L. Saponine. Handbuch der Pflanzenalyse, 1932, III Bd., Wien, 10, 95.

3. Komlos, Knoll, Tardos a. Oth. Acta Physiol. Acad. Sci., Hyng., 1953, 4, 373.

4. Tschesche R. und Liegler F. Über die Saponine der Wurzeln von Primula elatior (L.) Schreber. Annalen der Chemie 1964, 674, 185—195.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ЗОНТИЧНЫХ КАВКАЗА НА СОДЕРЖАНИЕ КУМАРИНОВ

В. В. ВАНДЫШЕВ, Г. К. НИКОНОВ, М. Г. ПИМЕНОВ

(Кафедра фармакогнозии; зав. — доцент Е. Я. Ладыгина. I-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова и Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений)

В настоящем сообщении излагаются результаты оценки некоторых зонтичных из флоры Кавказа на содержание кумаринов. Нами были исследованы образцы растений, заготовленные Закавказской экспедицией ВИЛР в 1965 г. (116 видов из 50 родов).

В результате проведенных исследований кумарины обнаружены в 54 видах, что составляет около половины обследованных растений. Впервые кумарины обнаружены в родах Astrantia, Conium, Carum, Agasyllis и в др. Отмечена приуроченность видов, содержащих кумарины, к опредленным внутрисемейственным подразделениям. Высокое содержание кумаринов установлено в большинстве видов триб Angeliceae, Paucedaneae, Pastinaceae. Представители подсемейств Hydrocotyloideae, Saniculoideae, бедны кумаринами. В трибе Smur-

niae, часть родов — Sealigeria, Smyrnium, Danaa, Eleutherospermum не содержит кумаринов, тогда как роды Hyppomarathrum, Prangos отличаются их высоким содержанием. Отмечено, что кумарины накапливаются преимущественно в многолетних видах зонтичных. Выполненная работа позволяет сделать вывод, что Кавказ является весьма перспективным районом для поисков кумарин-содержащих растений.

Из числа видов, предлагаемых нами для дальнейших углубленных химических исследований, мы изучили кумарины: дудника толстокрылого Angelica pachyptera Lallem, дудника аджарского — A. adzarica M. Pimen агазиллис широколистной — Agasyllis latifolia (M. B. Boiss), горичника пышного — Peucedanum luxurians Tamamsch.

В настоящем сообщении приводятся результаты исследования агазиллис широколистной и дудника толстокрылого.

Агазиллис широколистная представляет собой многолетнее монокарпичное растение, эндем Кавказа (6). Этот род систематически близок к родам Angelica и Archangelica, из видов которых выделены многочисленные производные α-бензопирона (1). Данные о наличии кумаринов в агазиллис отсутствовали. Гравиметрическим методом в плодах и корнях этого растения нами установлено присутствие кумаринов в количестве 3,5% и 3,1% соответственно. Методом хроматографии на колонке окиси алюминия из плодов нами получены следующие кумарины: 1) пранголярин (правовращающий изомер оксипеуцеданина) $C_{16}H_{14}O_5$ с т. пл. 102°—104°, впервые выделенный из растений нашей флоры и идентифицированный по ИК- и УФ-спектрам, а также на основании получения диола $C_{16}H_{16}O_6$ с т. пл. 129—130° и изооксипеуцеданина $C_{16}H_{14}O_5$ с т. пл. 143—144°; 2) 7-геранил-оксикумарин $C_{19}H_{22}O_3$ с т. пл. 63—64°, идентифицированный по ИК-спектру и пробе смешения с достоверным образцом; 3) гидрат пранголярина $C_{16}H_{16}O_6$ с т. пл. 128—130° по ИК -спектру идентичный продукту гидратации пранголярина. Кроме того, были выделены два неидентифицированных кумарина: лактон $C_{19}H_{20}O_5$ с т. пл. 78—80° и фурокумарин $C_{16}H_{16}O_5$ с т. пл. 120—122°, названные нами соответственно агазиллином и прангазилом.

Агазиллин сложный эфир и под воздействием едкой щелочи расщеплялся на неидентифицированную кислоту и оксикумарин $C_{14}H_{14}O_6$ с т. пл. 178—179°, который, судя по ЯМР спектру и производным, являлся 3′-окси-3′, 4′-дигидропирано 5′, 6′ : 6, 7-кумарином.

При сравнении хроматограмм исходного экстракта и выделенных веществ было установлено, что прангазил и гидрат

пренгалярина представляют собой вторичные продукты и образуются в процессе хроматографирования экстракта на окиси алюминия.

Из корней этого растения методом хроматографии на окиси алюминия были выделены 3 лактона: 1) 7-геранилоксикумарин, 2) 5′ — (1-ангелоилокси-1-метилэтил)—4′, 5′, дигидрофуро — 2′, 3′ : 7, 6 кумарин (дельтоин) $C_{19}H_{20}O_5$ с т. пл. 105—106°, индентифицированный по ИК- спектру и пробе смешения, 3) 6-геранил-7-окси-кумарин (оструτин) $C_{19}H_{22}O_3$ с т. пл. 118—119° идентичность которого была доказана на основании УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии и получения его метилового эфира.

Интересные результаты были получены при исследовании кумаринов корней дудника толстокрылого — Angelica pachyptera Lallem эндемичного кавказского вида, близкого к дуднику лесному A. Silvestris L.

Методом хроматографии на окиси алюминия из хлороформного экстракта было выделено 4 фурокумарина: 1 изоимператорин $C_{16}H_{14}O_4$ с т. пл. 108—109°; 2) оструτол $C_{12}H_{22}O_7$ с т. пл. 132—134°; 3) новый фурокумарин $C_{16}H_{16}O_6$ с. т. пл. 142—144°, названный ангелином; 4) гидрат пранголярина $C_{16}H_{16}O_6$ с т. пл. 128—129°.

Кроме того, методом препаративной хроматографии на бумаге был выделен фурокумарин пранголярин $C_{16}H_{14}O_5$ с т. пл. 102—103°. Идентичность веществ была установлена на основании ИК-спектров, производных и пробы смешения.

Ангелин по УФ-, ИК-, и ЯМР-спектрам весьма близок к оксипеуцеданингидрату, но отличается от последнего по температуре плавления, значению Rf (0,5 и 0,03 соответственно), растворимостью в хлороформе. Изучение его продолжается.

Как видно из приведенных данных, все лактоны дудника толстокрылого являются производными 5-оксипсоралена, что подтверждает преимущественное накопление в растениях горного пояса 5-замещенных псораленов, которое впервые было отмечено И. Г. 303 и др. на примере рода Cachrys (2).

Присутствие названных фурокумаринов в дуднике толстокрылом показывает, что этот вид близок к дуднику лесному— Angelica silvestris, произрастающему в Норвегии и в Италии (7,10). Наглядное представление о близости и различии видов дудника из секции Angelica по химическим признакам можно получить, рассматривая не только состав комплекса веществ, но и схему их биогенеза. Исходя из литературных данных по биосинтезу кумаринов (8), возможных химических превращений, мы предлагаем следующую схему их биогенеза, (см. рис. 1).

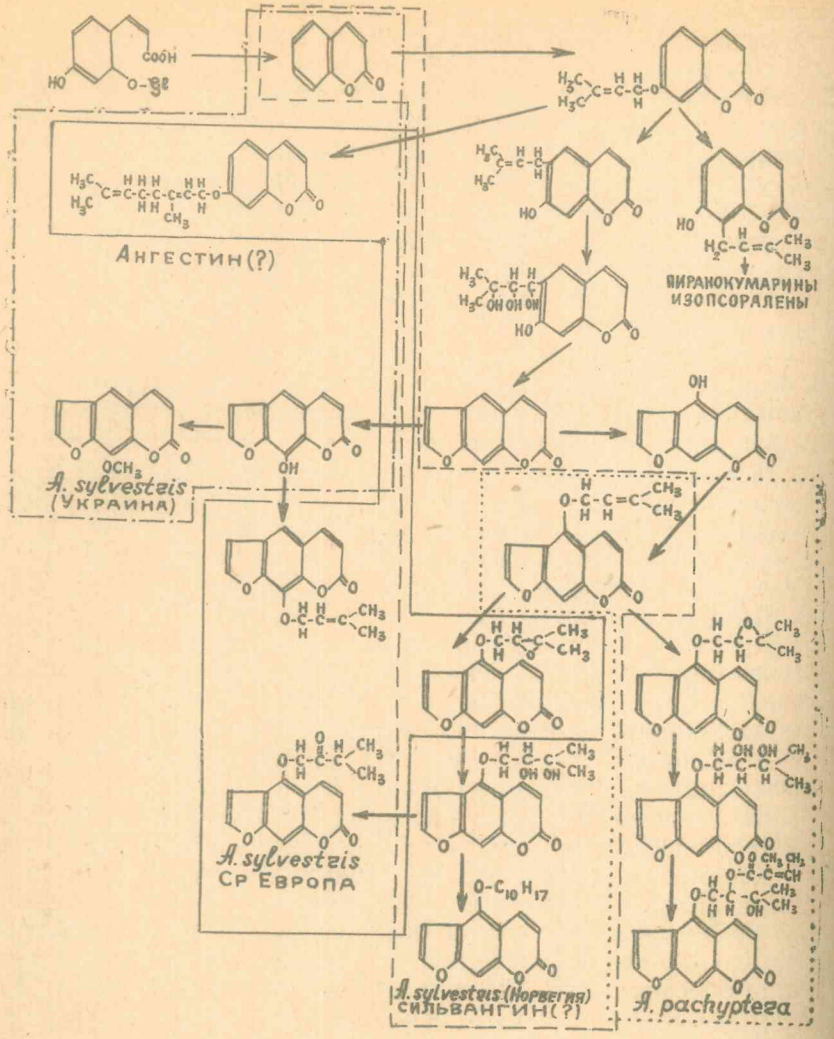


Схема биогенеза кумаринов.

Вначале в растениях образуется п-оксикумаровая кислота, которая в результате окисления и глюкозидирования образует глюкозид кумаровой кислоты. Из последнего при расщеплении образуется умбеллиферон. Следующим звеном является связывание умбеллиферона с изопреноидным остатком, с образованием О-диметилаллилового эфира умбеллиферона. Последний может являться предшественником большого числа кумаринпроизводных, образуемых двумя путями: 1) в результате присоединения изопреноидных единиц по типу «голова к хвосту» образуются простые эфиры умбеллиферона и терпеноидов (аураптен, умбеллипренин (фарнезиферолы); 2) в результате перегруппировки, напоминающей перегруппировку Кляйзена, могут образовываться 6-или 8-диметиллалильные производные умбеллиферона — предшественники фуро- и пиранокумаринов (циклизация через эпоксиды и гликоли).

Из приведенной схемы видно, что в биогенезе кумаринпроизводных в каждом виде наблюдается определенная специфичность. У Angelica silvestris (Украина и Западная Европа) происходит накопление кумаринов, образующихся на более ранних стадиях биосинтеза (умбеллиферон, умбеллипренин, 8-оксипсоралены (5, 9). У Angelica silvestris (Норвегия и Италия) и у Angelica pachyptera накапливаются производные 5-оксипсоралена, образующиеся в результате более сложных превращений. По общности биогенеза оба вида Angelica pachyptera и A. silvestris очень близки: у A. silvestris имеется (±) оксипеуцеданин, у Angelica pachyptera (+) оксипеуцеданин (пранголярин). У обоих видов присутствуют и продукты превращений и производные этих фурокумаринов: гидраты оксипеуцеданина и пранголярина, оструто л. Характер и направленность процессов биосинтеза кумаринов могут быть использованы и при химическом изучении отдельных видов. Зная предшественники можно вести направленный поиск веществ определенной структуры. Так, при наличии одного из веществ — звеньев биогенеза в растении должны присутствовать и продукты его превращений или его предшественники. В качестве примера такого подхода остановимся на изучении двух видов дудников.

Из дудника Гмелина. A. gmelinii (DC.) Wormsk. et Fisch (ранее был выделен (+) оксипеуцеданин гидрат (3). В соответствии со схемой биогенеза в этом растении следовало ожидать наличия или оксипеуцеданина, или эфиров оксипеуцеданин гидрата. Соблюдая ряд предосторожностей, мы повторно исследовали этот вид, в результате чего действительно был обнаружен и выделен (+) оксипеуцеданин (пранголярин).

Из дудника преломленного — A. genuflexa Nutt ранее был получен изоимператорин (4), что давало возможность предположить в этом растении наличие оксипеуцеданина и его гидрата. В ходе повторного изучения эти вещества действительно были найдены нами в этом виде.

Значение Rf кумаринов, содержащихся в экстрактах дудников

A. pachyptera	A. genuflexa	A. gmelinii	Кумаринпроизводные
0,96	0,96	0,96 сл	изоимператорин
0,91	0,91	0,91	оксипеуцеданин или пранголярин
—	0,77	0,77	изооксипеуцеданин
0,60	—	—	оструто́л
—	сл	0,44	не идентифицир.
0,30 сл	0,30 сл	0,30 сл	не идентифицир.
0,08 сл	0,08 сл	0,08 сл	не идентифицир.
0,03	0,03	0,03	гидраты оксипеуцеданина, пранголярина
0,0	0,0	0,0	не идентифицир.

На основании хроматографического сравнения состава кумаринов трех видов дудников представленного на рис. 2, можно отметить, что при наличии в трех названных видах одних и тех же веществ (изоимператорин, оксипеуцеданин, оксипеуцеданин гидрат), они тем не менее различаются между собой по набору кумаринов. Так в дуднике толстокрылом присутствует оструто́л, отсутствующий в других видах, и нет изооксипеуцеданина, который имеется в остальных. Это указывает на то, что при общности биогенеза кумаринов отдельные виды имеют некоторую специфичность. Наряду с вышеназванными веществами во всех трех видах в виде следов были отмечены не идентифицированные вещества с Rf 0,00; 0,08; 0,30.

Нас заинтересовало, не являются ли эти вещества продуктами превращений в ряду; изоимператорин → оксипеуцеданин гидрат оксипеуцеданина → изооксипеуцеданин. Решению этого вопроса помогло изучение фурокумаринов корней дудника толстокрылого.

Известно, что при нагревании оксипеуцеданина с кислотами происходят превращения по схеме оксипеуцеданин → оксипеуцеданин гидрат → изооксипеуцеданин. Ангелин в аналогичных условиях образовывал те же продукты. Контроль этих превращений методом хроматографии на бумаге показал, что этот процесс протекает более сложно и сопровождается образованием еще двух неидентифицированных веществ с Rf 0,08; 0,30, которые присутствуют и в растении. На основании опытов

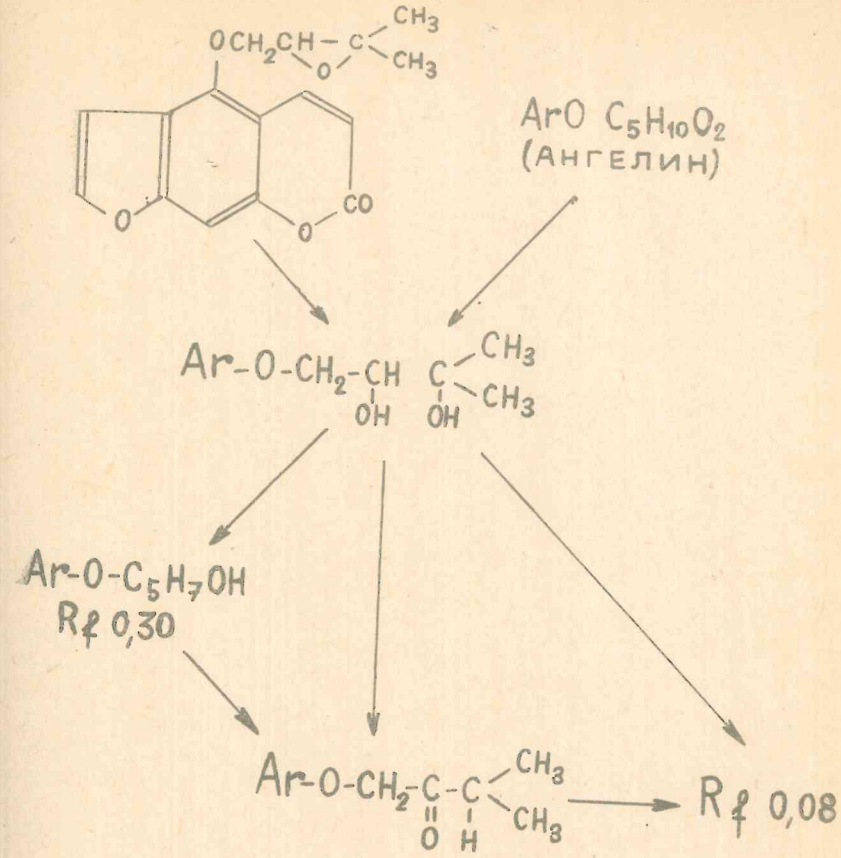


Схема превращений оксипеуцеданина и ангелина.

с чистыми оксипеуцеданином и ангелином, которые подвергались различным видам обработок (нагревание с кислотами, сплавление, нагревание с пятиокисью фосфора в бензоле) нам удалось установить следующую схему превращений (рис. 3). При обработке щавелевой кислотой в реакционной смеси обнаруживалось вначале наличие гидрата оксипеуцеданина и вещества с Rf 0,30. Затем отмечалось исчезновение гидрата оксипеуцеданина и накопление вещества с Rf 0,08 и изооксипеуцеданина. Подобные результаты получены и при других видах обработки. Таким образом, удалось доказать, что вещества с Rf 0,30 и 0.08 образуются из оксипеуцеданина.

Принадлежность вещества с Rf 0,30 (т. пл. 120—122°) к 5-замещенным фурокумаринам подтверждено данными УФ и ИК-спектров.

ВЫВОДЫ

1. Представители семейства зонтичных, произрастающие на Кавказе представляют интерес для изучения как источники кумаринов.

Наличие кумаринов установлено в 59 видах зонтичных — Umbeelliforae Кавказа, относящихся к 24 родам. Для дальнейшего химического исследования перспективно 30 видов.

2. Из агазиллис широколистной — Agasyllis latifolia (M. B.) Boiss. выделено семь кумаринпроизводных: 7-геранилоксикумарин, пранголярин, дельтоин, острутин, гидрат пранголярина и неидентифицированные лактоны $C_{19}H_{20}O_5$ с т. пл. 78—80° (агазиллин) $C_{16}H_{16}O_5$ с т. пл. 120°—122° (прангазил).

3. Из дудника толстокрылого — Angelica pachyptera Lallem, получено пять фурокумаринов: изоимператорин, пранголярин, острутол, гидрат пранголярина и неидентифицированный лактон $C_{16}H_{16}O_6$ с т. пл. 142—144° (ангелин).

4. Установлена близость дудника толстокрылого — Angelica silvestris L., произрастающего на Кавказе, к деднику лесному, произрастающему в Италии и Норвегии.

5. Предложена схема биогенеза кумаринов для некоторых видов рода дудник Angelica, а также выявлено два новых вещества в ряду превращений оксипеуцеданина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зорин Е. Б. Фармакогностическое изучение дудников уклоняющегося и амурского. Дис. канд. фарм. наук. М., 1967.

2. Зоз И. Г., Комиссаренко Н. Ф., Чернобай В. Т., Колесников Д. Г. К таксономии и биохимии некоторых видов рода Cachrys L. emend. Koch. ДАН СССР, 1965, т. 162. № 6, стр. 1423.

3. Никонов Г. К. +5—(3¹-метил-2,3-диокси) бутоксипсорален—естественный компонент дудника Гмелина (Angelica gmelinii (DC) Wormsk. et Fisch). ЖОХ, 1964, т. 34, № 4, 1353.

4. Никонов Г. К., Родина Н. И., Пименов М. Г. — Лактоны дудника преломленного. Аптеч. дело, 1964, № 2, стр. 23.

5. Прокопенко О. П., Колесников Д. Г. Химическое изучение кумаринов дудника лесного Angelica silvestris L. Тезисы докл. научн. фармац. конференц. по проблеме «Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов». 1961, Баку.

6. Тамамшян С. Г. Зонтичные. Изд. «Наука» Л. в кн. Гроссшейм А. А. Флора Кавказа, 1967, том 7, стр. 5.

7. Caporale G., Rodighiero G. Le furocumarine delle radici die Angelika silvestris. La Recirca scientifica 1961, Cer. II. Rend. Sect. v. 1, N 2, p. 127, (C. A. 1962, v. 57, 2596).

8. Fujita S. A problem between species and phyletic lines in Angelica, as elucidated by chemical constit uents. Biol. Sci. (Tokio), 1965, 17, (3), 126.

9. Hörhammer L., Wagner H., W. Eyrich. Über die Inhaltsstoffe der Früchte von Angelica silvestris. Zeitschr. J. Naturforsch. 1963, 186, N 8, 639.

10. Svendsen A. B. Zur Chemie vorwegi scher Umbelliferen 1954. Oslo.

ФЛАВОНОИДЫ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ БОЯРЫШНИКА

В. С. БАТЮК, А. П. ПРОКОПЕНКО, Д. Г. КОЛЕСНИКОВ

(Лаборатория изыскания растительных препаратов; руководитель — доктор фарм. наук Д. Г. Колесников. Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт)

Препараты различных видов боярышника (Crataegus сем. Rosaceae (главным образом настойки и экстракты из цветков, плодов и листьев, находят применение при ряде сердечно-сосудистых заболеваний (12, 7).

Разностороннее действие препаратов боярышника явилось причиной многочисленных исследований по выделению и химическому изучению составных частей цветков, плодов и листьев (8, 5, 11).

Из большого числа выделенных из боярышника веществ, относящихся к различных группам природных соединений, в последние годы особое внимание обращено на флованоиды, которые обладают широким диапазоном физиологического действия (10, 9, 6).

С целью изучения флавоноидного состава различных видов боярышника нами проведено предварительное хроматографическое исследование спиртовых извлечений шести видов: боярышника согнуточашечкового (C. curvisepala Lindm.), боярышника однопестичного (C. monogina Jacq.), боярышника ложносогнутостолбикового (C. pseudokyrt ostyla Klok.), боярышника пятипестичного (C. pentagina W. et. K.), боярышника обманчивого (C. fallacina Klok.) и боярышника украинского (C. ucrainica A. Pojark.).

Все исследованные виды боярышника оказались флавоноидоносными и содержали от пяти флавоноидов (боярышник украинский) до тринадцати (боярышник согнуточашечковый).

Естественно, наибольший интерес представляет боярышник согнуточашечковый, превосходящий по количеству флавоноидов другие виды боярышника.

Из листьев этого вида боярышника по приведенной ниже схеме получена сумма флавоноидов.

1. Экстракция измельченных листьев 96% этанолом.
2. Очистка упаренных извлечений центрифугированием и обработкой хлороформом.
3. Хроматографирование очищенных извлечений на полиамидном сорбенте.

Для более эффективной очистки суммы флавоноидов хроматографирование проводили на «комбинированной» колонке, состоящей из слоев кислого и основного полиамида (1). Применение последовательного хроматографирования на кислом и основном полиамиде позволило получить препарат в значительной степени очищенный от сопутствующих веществ, растворимых в водно-спиртовых смесях. Полученный по этому способу препарат назван «флакразид». Флакразид содержал все флавоноиды, обнаруженные в листьях.

По данным фармакологических исследований флакразид стимулирует работу сердца, расширяет коронарные сосуды и понижает кровяное давление.

В результате сравнительного хроматографического исследования установлено, что наиболее близким к боярышнику согнуточашечковому по флавоноидному составу является боярышник ложносогнутостолбиковый, содержащий семь флавоноидов, обнаруженных в листьях боярышника согнуточашечкового.

Суммарный флавоноидный препарат, полученный из листьев боярышника ложносогнутостолбикового, по фармакологическому действию и флавоноидному составу мало отличается от флакразида.

Более глубокому химическому исследованию были подвергнуты флавоноиды боярышника согнуточашечкового.

Разделение суммы флавоноидов на индивидуальные компоненты производилось в два приема:

1. Разделение суммы флавоноидов на 4 фракции;
2. Разделение каждой фракции на индивидуальные компоненты.

Разделение на фракции производилось на кислом полиамиде элюированием колонки смесью спирта с хлороформом. Выбор элюирующей смеси обусловлен тем, что в хлороформе флавоноиды боярышника практически не растворимы, поэтому постепенное увеличение концентрации спирта в хлороформе позволяет из суммы избирательно отделять флавоноиды, мало отличающиеся по растворимости в спирте.

При разделении полученных четырех фракций были изолированы в индивидуальном состоянии восемь флавоноидов:

1. Кверцетин
2. Гиперозид
3. Кверцитрин
4. Глюколютеолин
5. Космосиин
6. Рамноапигенин
7. Кратенацин
8. Дезацетилкратенацин

Для наглядности структурные формулы изолированных флавоноидов представлены на рис. 1.

Кверцитрин, глюколютеолин, космосиин и рамноапигенин выделены из боярышника впервые, кратенацин и дезацетилкратенацин оказались новыми соединениями.

Известные ранее соединения были идентифицированы по физико-химическим свойствам, свойствам их производных, а также по ИК- и УФ-спектрам. Несколько более сложным оказалось доказательство структуры новых флавоноидов — кратенацина и дезацетилкратенацина.

В ИК-спектре кратенацина имеются полосы поглощения при 1040 и 1280 $см^{-1}$, которые характерны для сложноэфирных групп. В других флавоноидах боярышника эти полосы отсутствуют.

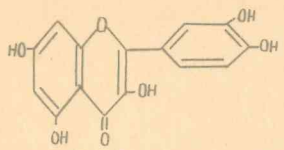
Из продуктов омыления кратенацина 0,1н. спиртовым раствором едкого натра изолировано кристаллическое вещество, в ИК-спектре которого полосы поглощения при 1040 и 1280 $см^{-1}$ отсутствуют. В гидролизате, подкисленном минеральной кислотой, обнаружена уксусная кислота. Полученные данные позволяют предположить, что кратенацин является ацилированным флавонгликозидом.

Образовавшийся в результате омыления продукт расщепляется кислотой с образованием агликона и сахарного компонента, идентифицированного по физико-химическим свойствам и с помощью хроматографии на бумаге как рамноза. Аналогичные по свойствам продукты были получены при непосредственном кислотном гидролизе кратенацина.

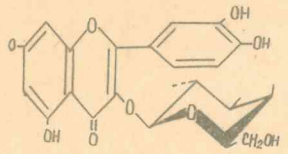
По ИК- и УФ-спектрам, по физико-химическим свойствам ацетильного и метильного производных и в результате химического исследования агликон кратенацина (и дезацетилкратенацина) идентифицирован как витексин (5, 7, 4^1-триокси-флавон-β-D-глюкопиранозил).

Данные спектроскопического исследования в УФ области кратенацина и дезацетилкратенацина с добавкой этилата натрия свидетельствуют о том, что гидроксильные группы в 5, 7 и 4^1 положениях кратенацина и дезацетилкратенацина свободны и, следовательно, рамноза присоединена к молекуле глюкозы витексина.

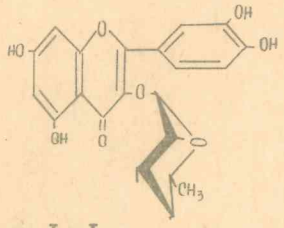
ФЛАВОНОИДЫ БОЯРЫШНИКА СОГНУТОЧАШЕЧКОВОГО



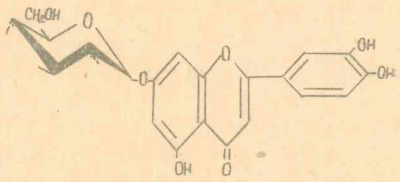
3,5,7,3^{I},4^{I}-пентаоксифлавон /кверцетин/



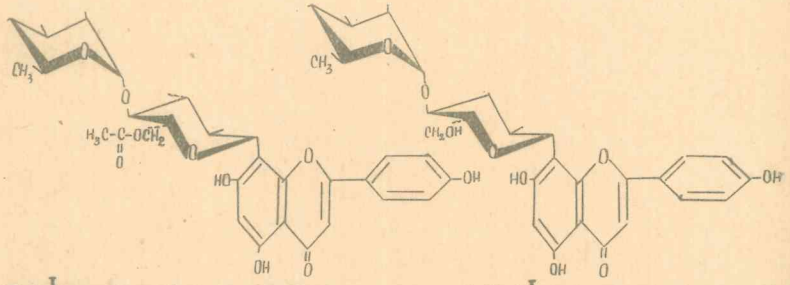
5,7,3^{I},4^{I}-тетраоксифлавон-3-β-D-галактопиранозид /гиперозид/



5,7,3^{I},4^{I}-тетраоксифлавон-3-α-L-рамнопиранозид /кверцитрин/

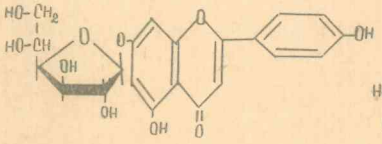


5,3^{I},4^{I}-триоксифлавон-7-β-D-глюкопиранозид /глюколютеолин/

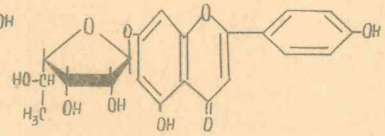


5,7,4^{I}-триоксифлавон-8-C-[6-O-ацетил-β-D-глюкопиранозил /4→1/] α-L-рамнопиранозид /кратенацин/

5,7,4^{I}-триоксифлавон-8-C-[β-D-глюкопиранозил /4→1/] α-L-рамнопиранозид /дезацетилкратенацин/



5,4^{I}-диоксифлавон-7-β-D-глюкофуранозид /космосиин/



5,4^{I}-диоксифлавон-7-α-L-рамнофуранозид / рамноапигенин/

Рис. I.

Порядок присоединения сахаров в кратенацине и дезацетилкратенацине установлен модифицированным методом окислительной деструкции (2, 3). При окислении иодной кислотой кратенацина и дезацетилкратенацина с последующим окислением образовавшихся продуктов азотной кислотой образуется винная кислота, что свидетельствует о связи 1→4 между рамнозой и глюкозой.

Место присоединения ацетильной группы в кратенацине установлено количественным методом окислительной деструкции метаперйодатом натрия (4). При окислении кратенацина и дезацетилкратенацина в течение 2 часов поглотилось 2 моля метаперйодата натрия и через 4 часа — 1 моль. Поглощение 3 молей метаперйодата натрия кратенационом свидетельствует о том, что смежные диольные группы рамнозы и глюкозы свободны и, по-видимому, ацетильная группа присоединена к молекуле глюкозы в положении 6.

Таким образом, дезацетилкратенацин является витексином, гликозидированным рамнозой по 4 положению глюкозы, а кратенацин представляет собой дезацетилкратенацин, ацетилированный по 6 положению глюкозы.

ВЫВОДЫ

1. Изучен качественный флавоноидный состав шести видов боярышника. Установлено, что в листьях боярышника согнуточашечкового содержится не менее 13 веществ флавоноидной природы.

2. Из числа исследованных видов боярышника наиболее близким по флавоноидному составу к боярышнику согнуточашечковому оказался боярышник ложносогнутостолбиковый. Из листьев этого вида боярышника изолирован суммарный флавоноидный препарат аналогичный по составу и действию флакразиду.

3. Из листьев боярышника согнуточашечкового изолировано 8 флавоноидов, в том числе 2 новых, которые представляют собой: 5, 7, 4^{1}-триоксифлавон-8-C- [6-0-ацетил-β-D-глюкопиранозил (4→1)] α-L-рамнопиранозид (кратенацин) и 5, 7, 4^{1}-триоксифлавон-8-C [β-D-глюкопиранозил (4→1)] α-L-рамнопиранозид (дезацетилкратенацин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Батюк В. С. «Применение полиамидного сорбента для выделения флавоноидов из листьев боярышника согнуточашечкового». Мед. пром. СССР, 1965, № 11, 20.

2. Батюк В. С. «Получение и химическое изучение флавоноидов боярышника согнуточашечкового». Диссертация. Харьков, 1965 г., 127.

3. Батюк В. С., Чернобровая Н. В., Прокопенко А. П. «Кратенацин — новый флавонгликозид из Crataegus curvisepala» ХПС, 1966, № 2, 90.
4. Батюк В. С., Колесников Д. Г. «Способы выделения и структура флавоноидов Crataegus curvisepala». Тезисы. Симпозиум по фенольным соединениям. 14—17 декабря 1966 г., Москва, 12.
5. Bersin Th., Müller A. und Schwarz H. Über Inhaltsstoffe von Crataegus oxyacantha L. Arzneimittel-Forsch., 1955, 5, H—8, 490.
6. Fisel J. «Neue Flavonoide aus Crataegus». Arzneimittel-Forsch., 1965, 15, 1417.
7. Hockerts Th. und Mülke G. Beitrag zur Frage einer Coronarwirkung von wäßrigen Extrakten. Arzneimittel-Forsch., 1955, 5, H—12, 755.
8. Kranen-Fiedler U. «Inhaltsstoffe des Crataegus». Arzneimittel-Forsch., 1955, 5, H—12, 757.
9. Kranen-Fiedler U. «Neue Inhaltsstoffe aus Crataegus oxyacantha». Arzneimittel-Forsch., 1955, 5, 609.
10. Neu R., Kranen-Fiedler U. «Über neue Inhaltsstoffe von Crataegus oxyacantha». Die Naturwissenschaften, 1953, 40, 226.
11. Schwabe W. und Neu R. «Inhaltsstoffe des Crataegus». Arzneimittel-Forsch., 1959, 9, H—11, 717.
12. Seel H. «Crataeguswirkstoffe in der Herztherapie». Planta medica, 1954, 2, H—4, 117.

ФЛАВОНОИДЫ АСТРАГАЛОВ, РЯСКИ и КАЧИМОВ

П. Е. КРИВЕНЧУК, В. И. ЛИТВИНЕНКО, А. Д. ПРОКОПЧУК, Л. И. ДЕРЮГИНА, А. И. ТИХОНОВ, В. Н. ДАРМОГРАЙ, Н. С. ФУРСА
(Кафедра фармакогнозии, зав. — доцент В. М. Шелудько, (Запорожский медицинский институт)

Настоящая работа посвящена исследованию флавоноидного состава и сапонинов некоторых видов рода астрагала (Astragalus L.) видов семейства рясковых (Lemnaceae), представителей семейства крестоцветных (Cruciferae), а также видов качимов (Lypsophila L.) и смолевки (Silene L.) с целью их получения, физико-химического изучения флавоноидов, сапонинов и изучения возможности разработки новых методов выделения названных соединений с использованием сжиженного газа и применения их в медицинской практике.

Наличие флавоноидов определяли во всех органах исследованных растений при помощи реакций (с солями железа, со щелочью, цианидиновой пробой), а также двумерной хроматографией на бумаге в различных системах растворителей.

Для очистки растительных экстрактов, выделения и разделения индивидуальных флавоноидных соединений в работе использовали полиамидный сорбент (капрон) и порошок «гидроцеллюлозы».

Индивидуальные флавоноидные соединения анализировали по физико-химическим константам (температура плавления, молекулярный вес, оптическая активность, элементарный состав), спектрам в УФ и ИК области, продуктам кислого, ферментативного и щелочного расщепления, получением и характеристикой производных (метоксильных, ацетильных) с целью установления класса флавоноидов, количество и положение заместителей) — OH, $-OCH_3$ и углеводных компонентов) и др.

Нами изучался флавоноидный состав следующих местных видов астрагала: австрийского, длиннолистного, древовидного, новоасканийского, пушистоцветкового, прутьевидного, рогатого, сладколистного, хлопунца, шерстистоцветкового, эспарцетного.

Исследуя продукты кислотного гидролиза экстрактов названных видов астрагалов, установили, что флавоноидные соединения представлены, в основном, производными четырех агликонов (кверцетина, кемпферола, изорамнетина и биоханина А).

Используя хроматографические методы, нами выделено 8 веществ флавоноидной природы, из них 4 агликона и 4 гликозида.

На основании проведенных исследований астрагалозид можно охарактеризовать как 5, 7, 4^1-триокси-3^1-метоксифлавон-3-β-D глюкопиранозид; астрагалин, выделенный из травы астрагала длиннолистного, представляет собой 5, 7, 4^1-триокси-3-β-D-глюкопиранозид. Вещество астрозид, выделенное из травы астрагала австрийского, охарактеризовано как 5-окси-4^1-метоксиизофлавон-7-β-D глюкопиранозид. Краткие физико-химические свойства флавоноидов астрагалов приведены в таблице 1.

Особый интерес представляют физиологически активные полифенольные соединения, содержащиеся в растениях семейства рясковых (6, 7).

Проведенные нами иследования ряда суммарных препаратов ряски маленькой показали ее хорошее желчогонное действие, а препарат из многокоренника обыкновенного задерживают рост опухолевых клеток в трех штаммах (асцитного рака Эрлиха, саркоме — 180 и лейкозе — на 28 процентов).

Применяя классические методы выделения природных соединений из указанных растений, получено четыре флавоноида, названных нами А, Б, В, Г, которые охарактеризованы как лютеолин-8-С-β-D- глюкопиранозид (ориентин), лютеолин-7-β-D-глюкопиранозид (цинарозид), 5, 7, 3, 4-тетраоксифлавон (лютеолин), 5, 7, 4^1-триоксифлавон (апигенин) (таблица 2).

Таблица 1

Некоторые физико-химические свойства флавоноидных соединений, полученных нами из видов астрагалов — Astragalus

Название растений	Кол-во флавоноидов	Название флавоноидов	Т. пл. С	[α]D	М вес	Формула
1. Астрагал шерстистоцветковый	4	кверцетин	310—312	—	302,16	$C_{15}H_{10}O_7$
A. dasyanthus Pall.		кемпферол	279—280	—	286,17	$C_{15}H_{10}O_6$
2. Астрагал пушистоцветковый	2	изорамнетин	304—307	—	316,0	$C_{16}H_{12}O_7$
A. pubiflorus D. C.		изорамнетин 3-β-D-глюкопиранозид	167—171	— 59,2 (С 0,5 диметилформамид)	478,0	$C_{22}H_{22}O_{12}$
3. Астрагал австрийский	7	биоханин А	212—213	—	284,2	$C_{16}H_{12}O_5$
A. austriacus L.		астрозид	223—224,5	— 117 (С 0,98 диметилформамид)	446,18	$C_{22}H_{22}O_{10}$
4. Астрагал новоасканийский	2	астрагалозид	200—204	— 56,6 (С 0,129 диметилформамид)	676,0	$C_{28}H_{32}O_{17}$ $2H_2O$
A. novoascanicus klok.						
5. Астрагал длиннолистный	4	астрагалин	178	— 58,8 (С 0,1 диметилформамид)	448,16	$C_{21}H_{20}O_{11}$
A. dolichophyllus Pall.		кемпферол				

Таблица 2

Некоторые физико-химические свойства флавоноидных соединений видов ряски, многокоренника обыкновенного и вольфии безкорневой

Название растений	Кол-во флавоноидов	Выделенные флавоноиды	Т. пл. С	[α]D	М вес	Формула
Ряска маленькая	16	ориентин	269—271	+20 (С 0,5 50° этанол)	448,0	$C_{21}H_{20}O_{11}$
L. minor L.		гомоориентин	237—239	+20 (С 0,5 50° этанол)	448,0	$C_{21}H_{20}O_{11}$
		цинарозид	251—254	—80 (С 0,1 50° этанол)	448,0	$C_{21}H_{20}O_{11}$
Ряска горбатая L. gibba L.	13	ориентин	269—271	+20 (С 0,5 50° этанол)	448,0	$C_{21}H_{20}O_{11}$
Ряска тройчатая L. trisulca L.	6	цинарозид	251—254	—80 (С 0,1 50° этанол)	448,0	$C_{21}H_{20}O_{11}$
Многокоренник обыкновенный spirodela polyrhiza Schleid.	4	апигенин	348—350	—	270,0	$C_{15}H_{10}O_5$
		лютеолин	328—330	—	286,0	$C_{15}H_{10}O_6$
Вольфия безкорневая Wolffia arrhiza (L.) Wimm	12	ориентин	269—271	+20 (С 0,5 50° этанол)	448,0	$C_{21}H_{20}O_{11}$

С целью изучения биогенеза флавоноидных соединений и установления оптимальных сроков заготовки растений семейства рясковых, нами проводились исследования по их изменению в зависимости от температуры воды, воздуха, времени года, и даже суток, поскольку содержание флавоноидов в данных растениях колеблется весьма значительно от вышеназванных факторов.

Анализируя полученные данные исследования, нами установлена следующая закономерность:

а) биосинтез ориентина усиливается при понижении температуры воздуха и воды (весенне-осенний период), а биосинтез цинарозида несколько при этом уменьшается, но увеличивается с повышением температуры соответственно.

Характерно отметить, что агликоновый состав данного растения (апигенин и лютеолин) уменьшается с повышением температуры воздуха.

б) биосинтез флавоноидов и очевидно взаимопревращение О-гликозидов происходят при температуре 15—16°.

Исследованию на наличие флавоноидов мы подвергли некоторые виды качимов и смолевок семейства гвоздичных. Изучение показало, что исследуемые виды содержат значительное количество флавоноидов и сапонинов. Физико-химические свойства флавоноидов, впервые полученных из качимов, приведены в таблице 3. Флавоноид витексин — 6″ — ксилозид является новым и назван нами качимозидом.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования сапонинов и растений, содержащих их, так как эти соединения имеют большое народнохозяйственное и медицинское значение.

Особенно богаты сапониносодержащими видами роды качима и смолевки (2) семейства гвоздичных Caryophyllaceae. Но нами получены и исследованы сапонины только нескольких видов (1, 3, 4, 5).

Исходя из этого, мы предприняли изучение сапонинового состава качима Павла и смолевки прилегающей — Silene supina H. B., обладающих хорошо развитой корневой системой. Применяя очистку метанольного извлечения из корней исследуемых растений на окиси алюминия, анионитах и переосаждение на различных растворителях, мы получили из каждого вида индивидуальные гликозиды. Полученный нами сапонин из качима Павла идентифицировали с гипсозидом, а сапонин из смолевки прилегающей, по предварительным данным, тождественен силенозиду, полученному из смолевки широколистной (5).

Таблица 3

Некоторые физико-химические свойства флавоноидных и тритерпеновых соединений видов рода качима — Gypsophila

Растения	Кол-во флавоноидов	Название выделенных флавоноидов и сапонинов	Т. пл. С	[α]D	М вес	Формула
Качим Павла	7	изосапонарин	234—236	—45,6 (с 0,22 диметилформам.)	594,0	$C_{27}H_{30}O_{15}$
G. Pauli Klok.		сапонаретин	258—260	+50 (с 0,1 метанол)	432,0	$C_{21}H_{20}O_{10}$
		витексин	264—265	—14,7 (с 0,12 метанол)	432,0	$C_{21}H_{20}O_{10}$
		апигенин	348—350	—	270,0	$C_{15}H_{10}O_5$
		гипсозид	210—216 (разлож.)	+23,5 (с 4,21 вода)	1790,0	$C_{80}H_{126}O_{44}$
		гипсогенин	269—271	+108,7 (с 0,50 метанол)	470,0	$C_{30}H_{46}O_4$
Качим высокий G. altissima L.	5	изосапонарин	234—236	—45,6 (с 0,22)	594,0	$C_{27}H_{30}O_{15}$
		сапонаретин	258—260	+50 (с 0,1 метанол)	432,0	$C_{21}H_{20}O_{10}$
Качим изящный G. elegans M. B.	7	витексин	264—265	—14,7 (с 0,12 метанол)	432,0	$C_{21}H_{20}O_{10}$
		апигенин	348—350	—	270,0	$C_{15}H_{10}O_5$
Качим метельчатый G. paniculata L.	7	ориентин	269—271	+20 (с 0,5 50° метанола)	448,0	$C_{21}H_{20}O_{11}$
		гомоориентин	237—239	+31 (с 0,2 диметилформам.)	448,0	$C_{21}H_{20}O_{11}$
		адонивернит	202—203	— 20 (с 0,5 этанол)	580,0	$C_{26}H_{28}O_{15}$
		качимозид	200 (разлож.)	не определяли	не опред.	$C_{26}H_{28}O_{14}$
		апигенин	348—350	—	270,0	$C_{15}H_{10}O_5$
		лютеолин	328—330	—	286,0	$C_{15}H_{10}O_6$

Нами также проводилась работа по выявлению полифенольных соединений, разработке методов их выделения и изучения из ряда растений семейства крестоцветных.

Проведенным хроматографическим исследованием полифенольного состава различных органов установлено наибольшее количество полифенолов в соцветиях, незрелых стручках, семенах, меньше — в листьях и стеблях, отсутствие в корнях. Максимальное содержание флавоноидов установлено в соцветиях сурепки дуговидной — Barbarea arcuata Reichb в траве клоповника пронзеннолистного — Lepidium perfoliatum L и широколистного — L. latifolium L. в хрене — Armoracia rusticana (Lam.) Gaertn.

При гидролитическом расщеплении сумм флавоноидов, выделенных из отдельных названных крестоцветных, установили наличие гликозидов, в качестве агликонной части которых являются следующие соединения: кемпферол, кверцетин, изорамнетин.

Мы также провели определенную работу по выявлению возможности экстрагирования сжиженным газом растительного сырья, содержащего флавоноиды, сапонины, карденолиды, эфирные и жирные масла, каротиноиды и другие соединения.

Испытаниям было подвергнуто более 40 растительных объектов. Полученные продукты анализировали с помощью качественных реакций и хроматографией на бумаге. При этом установили, что жидким углекислым газом экстрагируются эфирные и жирные масла каротиноиды, антрахиноиды, кумарины, но не извлекаются полярные флавоноиды и сапонины. Дальнейшее исследование продолжается.

ВЫВОДЫ

1. Проведено фитохимическое изучение некоторых видов рода астрагала — Astagalus, качима — Gypsophiea, ряски — Lemna, сурепки — Barbarea,, клоповника — Lepidium. Во всех изучаемых растениях обнаружены флавоноиды; разработаны методы их выделения и установлена химическая структура. Флавоноиды астрагалозид, астрозид и качимозид выделены и изучены впервые.

2. Сапонины корней качима Павла — Gypsophila Pauli Klok представлены гипсозидом, а корней смолевки прилегающей, — Silene supina M. B. по предварительным данным — силенозидом.

3. Сжиженный углекислый газ рекомендуется использовать в качестве экстрагената физиологически активных веществ из растительного сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухаров В. Г., Щербак С. П. — Тритерпеновый гликозид из Gypsophila Patrinii. Химия природных соединений, Ташкент, № 4, 1966, стр. 291.

2. Делекторская Т. М. — Распространение сапонинов в колене Diantheae cem. Caryophyllaceae «Растительное сырье», М.-Л., 1949, вып. 2, стр. 512.

3. Искендеров Г. Б., Алиев Р. К., Либизов Н. И. Химическое изучение сапонинов качима головчатого (Gypsophila capitata M.). Фармация, 1967, № 1, т. XVI, стр. 29.

4. Кочетков Н. К., Хорлин А. Я., Оводов Ю. С. — Тритерпеновые сапонины. Сообщ. 9. Строения гипсозида. Изв. АН СССР, сер. хим. 1964, стр. 1436—1446.

5. Тигисбаев Е. Т., Чумбалов Т. К., Абубакиров Н. К. Тритерпеновый гликозид — силенозид из корней смолевки широколистной. Растительные ресурсы. 1965, т. I, вып. I, стр. 102.

6. Danbs E. H. A monograph of lemnaceae. Illinois. Biol. Monog. 34 Univ. of Illionis press, Urbana, 1965.

7. Geissman T. A. The chemistry of flavonoid Componnds, Pergamon press, L—S, 1, 107, 1962.

ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОКСИКУМАРИНОВ В ВОЛЧЕЯГОДНИКЕ

Л. И. КОШЕЛЕВА, Г. К. НИКОНОВ

(Кафедра фармакогнозии: зав. — доцент Е. Я. Ладыгина, I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова и Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений)

Волчник обыкновенный или волчеягодник — небольшой кустарник семейства волчниковых — Thymelaeaceae.

Растение издавна применяется в народной медицине для лечения подагры, ревматизма, ишиаса, параличей, как наружное раздражающее и как глистогонное средство (4). Особый интерес представляет использование волчника в русской народной медицине при лечении тромбофлебитов и геморроя (3).

Литературные данные о химическом составе волчника обыкновенного крайне органичены. В растении были обнаружены воск, камедь, сахар, белковые и красящие вещества, органические кислоты. Наиболее изучены кумарины, содержащиеся в растении в значительном количестве, среди которых известны: 7-β-глюкозид дафнетина (дафнин), мало изученное соединение коккогнин состава $C_{10}H_{22}O_4$, бимолекулярный кумарин — 6-метокси-7-окси, 3—7'-дикумариловый эфир (дафноретин) и его 7-β-глюкозид (дафнорин), а также

продукты сухой перегонки экстракта — умбеллиферон и дафнетин (7, 8—диоксикумарин) (5, 6).

Волчник обыкновенный, произрастающий в СССР, химически не исследовался.

Предварительной оценкой нами установлено, что растение содержит кумарины, флавоноиды, сапонины, фенолгликозиды и смолистые вещества. При хроматографическом разделении спиртовых экстрактов в системе н-бутанол-уксусная кислота — вода (4:1:5, верхняя фаза) на бумаге FN № 1, импрегнированной 2% раствором хлористого натрия, было обнаружено около 15 веществ. С целью их изучения высушенные измельченные ветви извлекали метанолом (см. схему), экстракт сгущали и обрабатывали петролейным эфиром для удаления липофильных веществ и пигментов. В результате получили очищенный метанольный экстракт, содержащий полифенолы, сахара, смолистые вещества, и петролейный экстракт темнозеленого цвета, восковидной консистенции. При омылении последнего спиртовым раствором едкой щелочи при нагревании и последующей экстракции эфиром было выделено бесцветное кристаллическое вещество $C_{29}H_{50}O$, идентифицированное по ИК-спектру и пробе смешения с β-ситостерином.

Очищенный метанольный экстракт обрабатывали хлороформом, затем смесью этилового эфира и этанола 2:1. В результате последней обработки выделилось значительное количество кристаллического вещества $C_{12}H_{22}O_{11}$ идентифицированного по пробе смешения и значению Rf с сахарозой. Эфирно-спиртовый экстракт сгущали и остаток хроматографировали на капроне «Б». При элюировании водой получили кумаринглюкозид $C_{15}H_{16}O_9$, который на основании физико-химических констант, пробы смешения, ИК-спектра и продуктов кислотного расщепления идентифицирован с 7-β-глюкозидил-8-оксикумарином (дафнином).

Хлороформное извлечение отгоняли досуха, остаток хроматографировали на капроне марки «Б». При элюировании метанолом получили так называемую «мезериновую смолу», в виде бурой аморфной массы, обладающей сильным кожнораздражающим действием.

При хроматографии этой же фракции на кремневой кислоте, содержащей 25% воды, и элюировании смесью хлороформ-ацетон 9:1 был выделен триоксифлавоноид $C_{15}H_{12}O_5$, т. пл. 262,5—263°, $[\alpha]^{24}D$+160 (метанол); трибензоат т. пл. 160—161°. В его УФ-спектре, снятом в спирте в присутствии ацетата натрия, отмечался батохромный сдвиг максимума поглощения, что указывало на то, что одна из гидроксильных

СХЕМА РАЗДЕЛЕНИЯ

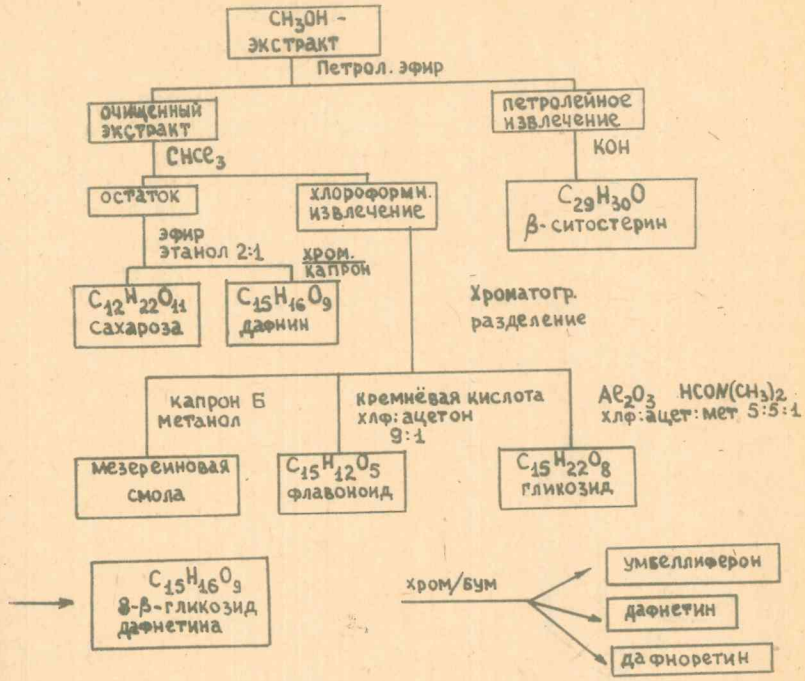


Рис. 1. Схема разделения веществ волчника обыкновенного.

групп находится в 7-ом положении. Судя по отсутствию сдвигов в УФ-спектрах, снятых в присутствии хлорида окиси циркония и того же реактива в присутствии лимонной кислоты, можно было заключить, что гидроксильные группы в положениях 3 и 5 отсутствовали.

Дальнейшее изучение флавоноида не производилось, ввиду небольшого его количества, которым мы располагали.

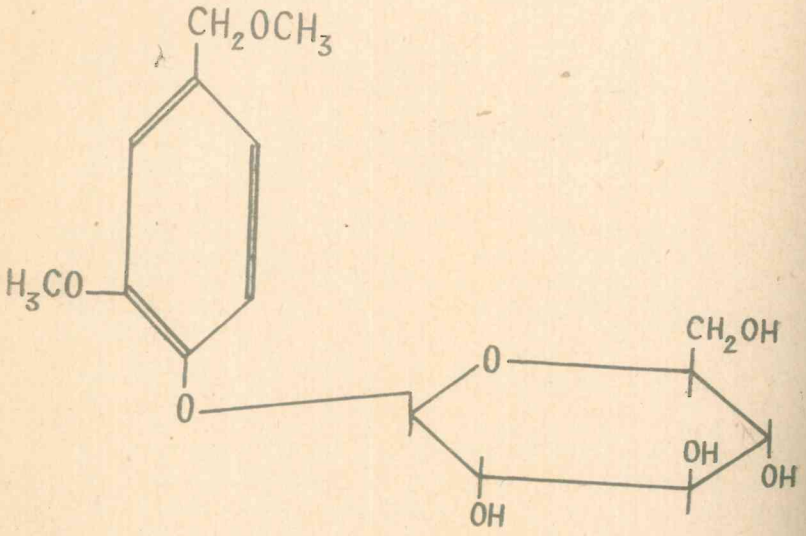
При хроматографии водорастворимой части хлороформной фракции на нейтральной окиси алюминия, импрегнированной 50% водным раствором диметилформамида 4:1 и элюировании смесью хлороформ-ацетон-метанол 5:5:1 мы получили фенолгликозид $C_{15}H_{22}O_8$ т. пл. 180—181°, $[\alpha]^{23}D$ —58,6° (метанол).

Последний содержал две метоксильные и одну гидроксильную группу и по данным УФ- и ИК-спектров имел в

своей основе бензольное ядро, замещенное в положении 1, 3, 4.

В ИК-спектре ацетатагенина отмечалась полоса поглощения карбонила сложного эфира 1770 $см^{-1}$, находящегося в сопряжении, что указывало на наличие в генине свободного фенольного гидроксила. Следует также отметить, что в ИК-спектре глюкозида имелись полосы поглощения 1010, 1035, 1100 и 848 $см^{-1}$. Наличие первых трех интенсивных полос поглощения в области 1100—1010 $см^{-1}$ указывает, что остаток глюкозы находится в форме пиранозида, а полоса 848 $см^{-1}$ — на наличие α-конфигурации.

На основании изложенного можно предположить, что выделенный гликозид, названный дафнозидом, является новым фенолглюкозидом и имеет следующее строение:



Кроме дафнина в растении был обнаружен еще один гликозид кумариновой природы $C_{15}H_{16}O_9$, т. пл. 191—193°, $[\alpha]^{16}$ + 22° (метанол). Так как его содержание в волчнике обыкновенном было незначительно, мы использовали для выделения экстракт коры волчника-боровика — Daphne cneorum L. Методом хроматографии вещество было выделено в чистом виде. Как и дафнин, кумарингликозид образовывал при кислотном гидролизе 7,8-диоксикумарин (дафнетин) и глюкозу. Отличие по совокупности физических констант от дафнина позволяло предположить, что он является или 7-α- или 8-β-глюкозидом дафнетина.

Положение сахарного остатка было установлено на основании изучения его УФ-спектра в слабокислой (pH—4) и слабощелочной среде (pH—11) (растворы в 95° спирте) (см. рис. 2). В УФ-спектре вещества, снятого при pH-11 наблюдался сдвиг максимума в красную область приблизительно на 50 ммк с одновременным увеличением интенсивности поглощения $\lg\varepsilon$ на 0,1, что характерно для кумаринпроизводных со свободной гидроксильной группой в 7-м положении (1, 2).

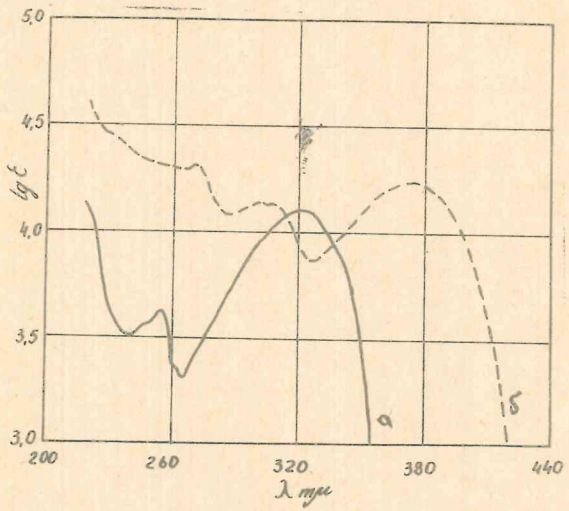


Рис. 2. УФ-спектр 8-β-глюкозидил-дафнетина в слабокислой (а) и слабощелочной (б) среде.

Таким образом, выделенный гликозид представлял собою 8-β-глюкозид-дафнетин, полученный нами впервые в чистом виде. С помощью двумерной хроматографии в системах БУВ (4:1:5) и 10% уксусная кислота на бумаге FN № 1 было установлено присутствие в свободном виде умбеллиферона, дафнетина и следов дафноретина. Остальные соединения присутствовали в растении в незначительном количестве.

Фармакологические опыты, проведенные на кроликах, показали, что экстракт из волчника обыкновенного обладает мягким, но длительным антикоагулянтным действием. Было установлено, что антикоагулянтное действие обусловлено дафнином, а ядовитые свойства связаны с наличием мезериновой смолы.

Таким образом, в результате изучения волчника обыкно-

венного были выявлены действующие вещества, разработан метод отделения ядовитой мезереиновой смолы.

Для определения оптимальных сроков заготовки сырья и локализации полифенолов нами была проведена оценка отдельных органов растения, собранных в течение вегетации. Определение содержания дафнина, дафнетина, умбеллифероТаблица 1

Содержание оксикумаринов в различных органах волчника обыкновенного Daphne mezereum L

Орган растения	Время сбора	Содержание в % на абс. сух. вес				
		дафнин	дафнетин	умбеллиферон	Сумма кумаринов	флавоноид
Кора ветвей	январь—окт. 1966 г.	0,32—0,44	0,17—0,24	0,13—0,23	0,65—0,85	0,64—1,16
Кора корней	апрель—окт. 1966	0,14—0,46	0,26—0,49	0,20—0,47	0,80—1,42	0,19—0,52
Листья	май—сент. 1966 г.	0,40—1,66	0,13—0,32	0,10—0,44	0,97—2,07	—
Цветки	апрель 1966 г.	1,17	0,12	0,20	1,49	—
Венчики	„	1,03	0,15	0,29	1,47	—
Пестики	„	1,33	0,28	0,45	2,06	—
Тычинки	„	0,088	0,11	0,12	0,318	—
Кроющие чешуйки	„	1,22	0,18	0,31	1,71	—
Плоды незрелые	июль 1965 г.	следы	0,079	0,19	≈0,269	—
Плоды зрелые	июль 1966 г.	0,057	0,20	0,093	0,35	—
Почки (листовые и цветочные)	октябрь 1964 г.	0,79	0,43	0,22	1,44	—
Почки распускающиеся листовые	апрель 1966 г.	5,14	0,45	0,51	6,10	—

на и флавоноида проводили по разработанному нами методу, основанному на хроматографическом разделении веществ на бумаге, последующем их элюировании и спектрофотометрии.

Как видно из приведенных данных (см. табл.) максимальное содержание суммы оксикумаринов отмечается в распускающихся листовых почках — 6,1%. Дафнин является главным компонентом полифенольной фракции (5,1%), остальные — дафнетин и умбеллиферон находятся в небольшом количестве (0,4%), в соотношении ≈1:1.

Второе место по содержанию суммы кумаринов занимают листья 0,9—2,07%, где основным компонентом также является дафнин 0,4—1,6%, а содержание дафнетина и умбеллиферона колеблется в интервале 0,1—0,4%. По сумме кумаринов 0,8—1,4% кора корней стоит на третьем месте. Преобладания дафнина здесь не отмечено.

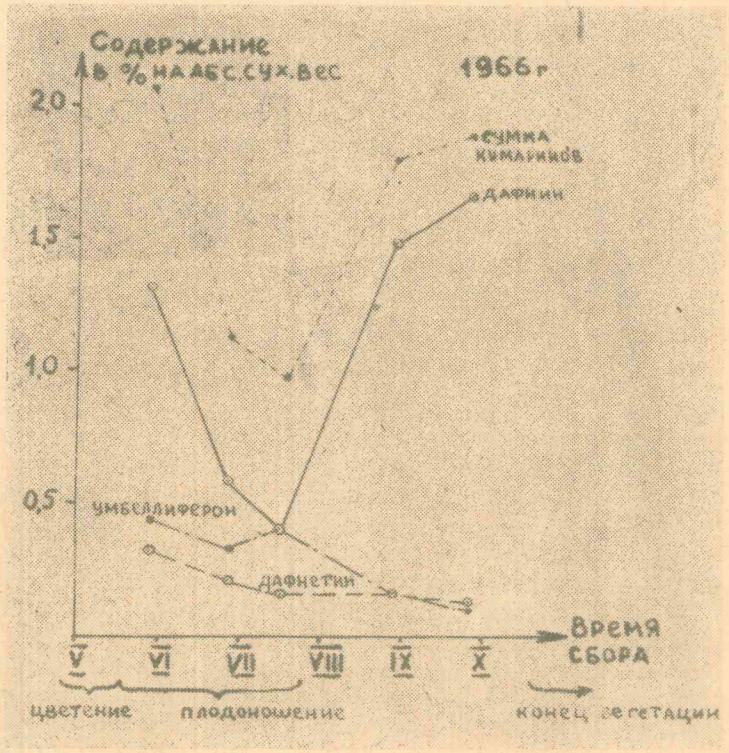


Рис. 3. Динамика содержания оксикумаринов в листьях волчника обыкновенного.

Исследования показали, что флавоноид присутствует только в коре ветвей 0,6—1,1% и коре корней 0,1—0,5% и отсутствует в других органах.

Своеобразное распределение оксикумаринов было отмечено в отдельных частях репродуктивных органов. В цветках, например, было найдено до 1,2% дафнина, тогда как умбеллиферона и дафнетина всего 0,1%, при этом в венчиках содержание дафнина составило 1,0%, в пестиках — 1,3%, в тычинках — только следы (0,08%). Интересно отметить, что если в незрелых плодах основным компонентом является умбеллиферон, то в зрелых — дафнетин.

Таким образом, наилучшим видом сырья как в отношении содержания оксикумаринов, так и выхода товарной продукции, способов заготовки являются листья волчника обыкновенного.

При изучении содержания полифенолов в листьях в зависимости от сроков сбора было выяснено, что их максимальное количество наблюдается во время цветения и появления молодых листьев, а также поздней осенью. Начиная с момента образования плодов и до их созревания, содержание суммы оксикумаринов снижается, но после созревания вновь возрастает. На всех фазах развития главным компонентом является дафнин (рис. 3).

Учитывая выход товарной массы и биологические особенности растения оптимальным сроком сбора листьев следует считать осенний период.

ВЫВОДЫ

1. В результате фитохимического изучения в волчнике обыкновенном — Daphne mezereum L, произрастающем в Московской области, установлено наличие следующих 9 веществ: 7-β-глюкозидил-8-оксикумарин (дафнин), 8-β-глюкозидил-7-оксикумарин, 7,8-диоксикумарин (дафнетин), 7-оксикумарин (умбеллиферон), 6-метокси-7-окси-3,7′-дикумариновый эфир (дафноретин), новый фенолглюкозид $C_{15}H_{22}O_8$, т. пл. 180—181° названный дафнозидом, β-ситостерин, неидентифицированный триоксифлавон $C_{15}H_{12}O_5$, т. пл. 262, 5—263°, сахароза и мезереиновая смола.

2. Разработан спектрофотометрический метод количественного определения полифенолов волчника обыкновенного.

3. Проведено изучение содержания полифенолов в отдельных органах растения в различные периоды вегетации. Установлено, что главным компонентом растения является дафнин и что максимальное содержание полифенолов в волчнике

отмечается в период формирования листьев и в конце вегетации.

4. Выяснено, что наилучшим видом сырья для получения оксикумаринов являются листья растения, собранные в конце вегетации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перельсон М. Е., Шейнкер Ю. Н. «Спектры и строение солей оксикумаринов и фурокумаринов». ЖПС (1966), 5, № 1, 104.

2. Перельсон М. Е., Шейнкер Ю. Н. «Электронное строение, химические и физические свойства — пиронов, кумаринов и фурокумаринов». ТЭХ (1967), № 5, 697.

3. Пряхин М. И. «Народные лекарственные растения в медицине». Ташкент, (1963), 23.

4. Madaus C. «Lehrbuch der biologischen Heilmittel». Leipzig 198. 3, 1903.

5. Tschesche R., Schacht U., Legler G. «Über Daphnoretin, eit natürlich vorkommendes Derivat des 3,7, Dicumarylathers». Justus Liebigs Annale Chemie, 1963, 662, 113.

6. Tschesche R., Schacht U., Legler G. »Über Daphnorin, ein neues Cumaringlucosid aus Daphne mezereum«. Naturwissen-schaften, 1963, 50, 15, 521.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА СЛОЖНОЦВЕТНЫХ, БУРАЧНИКОВЫХ И БЕРЕСКЛЕТОВЫХ

В. А. БАНДЮКОВА, С. Ф. ДЖУМЫРКО, Н. В. СЕРГЕЕВА
А. Л. ШИНКАРЕНКО

(Кафедра органической и биологической химии: зав. — проф. А. Л. Шинкаренко, Пятигорский фармацевтический институт)

В настоящее время из 15 000 видов 1000 родов растений семейства сложноцветных изучено на содержание флавоноидов немного более 100 видов растений 50-ти родов, а из 1800 видов, растений семейства бурачниковых, объединенных в 100 родов, изучено только около 15 видов представителей 9 родов (5). Нами изучался флавоноидный состав 35 видов растений семейства сложноцветных — Compositae, 20 видов растений семейства бурачниковых — Boraginaceae и 2-х видов растений семейства бересклетовых — Celastraceae.

Анализируя литературные данные и результаты наших исследований растений семейства сложноцветных, мы пришли к выводу, что для них в первую очередь характерно накопление гликозидов апигенина с преимущественным содер-

Таблица 1

Агликоны некоторых видов растений семейства сложноцветных Compositae Giseke

Вид растения	Агликоны	Место произрастения
Antennaria dioica (L.) Gaertn.	апигенин	Ставропольский край Тебердин. заповедник
Anthemis sosnovskyana Fed. (Syn. A. rudolphiana Adem.)	апигенин	,,
Centaurea cheiranthifolia Willd.	лютеолин, кверцетин	,,
Centaurea ciscaucasica Sosn. Centaurea eyanus L.	лютеолин, апигенин, кверцетин	Ставроп. край район г. Кисловодска Украин. ССР, Киевская обл.
Centaurea declinata M. B.	апигенин	Ставропольский край р-н Кавминвод.
Centaurea depressa M. B.	апигенин, кверцетин, скутелляреин	Узбекск. ССР Ташкентск. р-н
Cicerbita bourgaei (Boiss.) Beauverd.	апигенин, лютеолин	Ставроп. край, Тебердин. заповедник
Lapsana communis L.	апигенин	Ставроп. край, р-н Кавминвод
Scorzonera hispanica L.	апигенин, лютеолин	,,
Tragopogon dasyrhynchus Artemcz.	апигенин, лютеолин	,,

жанием углеводного остатка у седьмого атома углерода, затем гликозидов лютеолина и кверцетина (1). В таблице 1 приведен состав агликонов для некоторых изученных нами видов растений.

Ряд выделенных гликозидов был нами изучен более детально, что нашло отражение в литературе (2, 3, 4).

Для растений семейства бурачниковых характерно накопление гликозидов кверцетина. У отдельных видов встречаются гликозиды изобрамнетина (Macrotomia) и кемпферола (Nonea, Onosma). Некоторые виды растений содержат только следы флавоноидов (Echium L. Myosotis amoena (табл. 2).

Для более детального изучения строения отдельных флавоноидов мы выбрали растения, в которых содержание фла-

Таблица 2

Растения семейства бурачниковых, исследованные на содержание флавоноидов

№№ пп	Вид растений	Часть растения	Колич. найден. флавоноидов	Агликоны
1	Cerinthe minor L.	соцветие	3	полиметоксифлавон
2	Echium rubrum Jacq.	трава	2*	—
3	Echium vulgaris L.	трава	2*	—
4	Erirtichium caucasicum (Albov. Grossh.	трава	3	кверцетин
5	Lappula echinata Gilib.	трава	2	кверцетин
6	Lithospermum arvense L.	трава и соцветия	4	кверцетин
7	Lithospermum officinale L.	,,	4	,,
8	Lithospermum purpureo-coerulcum.	,,	4	,,
9	Lycopsis orientalis L.	трава	2	кверцетин
10	Macrotomia echioides (L.) Boiss.	цветки и листья	2	изорамнетин
11	Myosotis alpestris Ichmidt.	трава	6	кверцетин
12	Myosotis arvensis Hill.	соцветия	6	кверцетин
13	Myosotis amoena (Rupr.) Boiss	трава	2*	—
14	Myosotis propinqua Fisch. et Mey.	трава	2	кверцетин
15	Myosotis sparsiflora Mikan ex Pohl.	трава	2	кверцетин
16	Myosotis suaveolens Waldst. et Kit.	соцветия	6	—
17	Myosotis silvatica Hoffm.	трава	2	кверцетин
18	Nonea intermedia Ledeb.	трава	2	кемпферол
19	Onosma caucasicum Lenin	цветки	5	кемпферол кверцетин
20	Pulmonaria mollissima A. Kerner	соцветия	2	лютеолин кверцетин

* Содержание флавоноидов незначительно.

воноидов было наибольшим и эти растения имеют применение в народной медицине. Препаративное выделение соединений проводили с использованием хроматографии на капроне и целлюлозе. Для изучения строения гликозидов были использованы различные виды гидролиза в водных и неводных средах, щелочная деструкция агликонов, УФ-спектроскопия в присутствии ионизирующих и комплексообразующих добавок (6), метилирование и ацетилирование с последующим изучением полученных производных. Для изучения конфигурации сахаров использовались современные физико-химические (поляриметрия и дифференциальная ИК-спектроскопия) и химические методы. Природу гликозидной связи определяли путем ферментативного гидролиза. Из растений семейства бурачниковых для более детального изучения были взяты: Myosotis alpest Onosma caucasicum Macrotomia echioides Eritrichium caucasicum.

Из спиртового извлечения незабудки альпийской (Myosotis alpestris) была выделена сумма флавоноидов, состоящая из 6-ти веществ. Хроматографией на капроне удалось выделить в химически чистом виде 2 соединения. Одно из них с Rf — 0,74 (в системе: п-бутанол-уксусная кислота — вода 4:1:5) по данным УФ-спектроскопии с ионизирующими и комплексообразующими добавками (6) имеет свободные гидроксильные группы в положениях 5, 7, 3^1, 4^1. При кислотном гидролизе гликозид дает на 1 моль агликона 1 моль Д — глюкозы. Агликон при УФ-спектроскопическом исследовании в присутствии ионизирующих и комплексообразующих добавок имет свободные гидроксильные группы в положениях 3, 5, 7, 3^1, 4^1.

При щелочном расщеплении образуется протокатеховая кислота и флороглюцин. По физическим и химическим свойствам агликон идентичен кверцетину.

Гликозид не подвергается гидролизу ферментными препаратами из Aspergillus niger u Aspergillus oryzae на основании чего сделан вывод о наличии в гликозиде α-гликозидной связи. В ИК-спектре имеются отличия от ИК-спектра кверцетин-3-Д-гликозида (изокверцитрина), описанного в литературе. Он нами индентифицирован как 5, 7, 3^1, 4^1 тетра-окси, 3-α-Д-гликозид флавона (размер окислого цикла не установлен). Второй гликозид является кверцетин-глюкорамнозидом и находится в стадии изучения.

Из незабудочника кавказского (Eritrichium caucasicum) выделена сумма флавоноидов, в составе которой имеется кофейная кислота. Агликонами флавоноидных гликозидов яв-

ляются два вещества, одно из которых идентифицировано как кверцетин.

Хроматографией на капроне выделен один из гликозидов, который также является кверцетин-3-Д-глюкозидом, но в отличие от гликозида из незабудки альпийской содержит β-глюкозидную связь.

Он нами идентифицирован как 5, 7, 3^1, 4^1 тетраокси-3-β-Д-глюкопиранозид флавона.

В сумме флавоноидов цветков оносмы кавказской Onosma caucasicum обнаружено 5 соединений, из которых 4 идентифицированы как астрагалин, гиперозид, 3, 7 — дирамнозид кверцетина и лютеолин-7-глюкозид.

Один из этих гликозидов выделен и идентифицирован более детально как 5, 7, 4^1 — триокси-3-Д-глюкопиранозид флавона (астрагалин).

Ранее нами уже сообщалось о выделении и идентификации из цветков маркотомии синяковидной — Macrotomia echioides, изорамнетин — 3-0-β-рутинозида (4).

Из 8 гликозидов, содержащихся в листьях бересклета европейского — Euonymus europaea L. выделили в химически чистом виде два соединения. Одно из них при кислотном гидролизе дает кверцетин, Д—глюкозу, L—рамнозу, D—галактору и кофейную кислоту. При щелочном гидролизе на холоду происходит отщепление от гликозида кофеил-Д-галлактозида и образование кверцетин-3,0-L-рамно-7-Д-глюкозида. При парциальном гидролизе последнего отщепляется — 1 моль рамнозы и образуется кверцетин-7-О-Д-глюкозид.

Положение (4^1) кофеил-Д-галактозида установлено УФ-спектроскопией с ионизирующими и комплексообразными добавками. Кофеил-Д-галактозид, легко гидролизуется соляной кислотой с образованием кофейной кислоты и галактозы.

На основании изучения продуктов расщепления можно сделать вывод, что данный гликозид является кверцетин-3-0-L-рамно-7-0-Д-глюко-4^1-кофеил-Д-галактозидом.

Второй выделенный гликозид при гидролизе дает кверцетин, рамнозу и глюкозу. Положение сахаров (3 и 7) установлено УФ-спектрами с ионизирующими и комплексообразующими добавками.

При парциальном гидролизе отщепляется рамноза и образуется кверцетин-7-0-Д-глюкозид, который в свою очередь гидролизуется на кверцетин и глюкозу. Этот гликозид мы идентифицировали как кверцетин 3-0-L-рамно-7-0-Д-глюкозид. Возможно его образование в листьях связано с гидролизом первого гликозида.

ВЫВОДЫ

1. В изученных 35 видах растений семейства сложноцветных — Compositae установлено накопление гликозидов апигенина, лютеолина и кверцетина.

2. В растениях семейства бурачниковых — Boraginaceae (20 видов) отмечено накопление гликозидов кверцетина, реже гликозидов изорамнетина и кемпферола.

3. В незабудке альпийской — Myosotis alpestris Schmidt из 6 веществ флавоноидной природы выделено в химически чистом виде два вещества, одно из которых идентифицировано как 5, 7, 3^1, 4^1, тетра-окси-3-в-D-глюкозид флавона; из незабудочника кавказского — Eritrichium caucasicum (Albow) Grossh. индентифицирован 5, 7, 3^1, 4^1 тетра-окси-3-В-Д-глюкопиранозид флавона.

4. В цветках оносмы кавказской — Onosma caucasicum Levin идентифицированы астрогалин гиперозид, 3, 7-дирамнозид кверцетина и лютеолин-7-глюкозид.

5. В листьях бересклета европейского — Euonymus europaea L. из 8 гликозидов идентифицировано новое вещество флавоноидной природы — кверцетин-3-0-L-рамно-7-0-Д-глюко-4^1-кофеил-Д-галоктозид, а также кверцетин-3-0-L-рамно-7-0-Д-глюкозид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бандюкова В. А. Распространение флавоноидов в некоторых семействах высших растений. Сообщ. 2 Сем. Compositae. Растительные ресурсы, 1968, № 3.

2. Бандюкова В. А. О содержании уверцимертитина в некоторых видах василька. ХПС. 1967, № 1, стр. 58.

3. Бандюкова В. А. Халматов Х. Х. — выделение скутелярина из Centaurea depressa. ХПС, 1967, № 1, стр. 57.

4. Бандюкова В. А., Оганесян А. Т., Сидельникова В. И., Шинкаренко А. Л. Некоторые итоги изучения химического состава флавоноидных растений Северного Кавказа. Тезисы симпозиума по фенольным соединениям 1966 г. № 14—17/XII, М., стр. 12.

5. Hegnauer R. Chemotaxonomie der Pflanzen Basel, Bd. III, 1965, 299.

6. Lurd L. Spectrol Properties of Flavonoid Compounds, in T. A. Geissman, The Chemistry of Flavonoid Compounds Pergamon Press, 1962, 108.

ФЛАВОНОИДЫ РЯБИНЫ ПЛАКУЧЕЙ

А. И. ПАВЛИЙ, Г. В. МАКАРОВА

(Кафедра фармакогнозии Харьковского фармацевтического института)

Растения рода рябины издавна применяются в народной медицине при различных заболеваниях.

Недавно были замечены лечебные свойства черноплодной рябины, плоды которой хорошо помогают при головной боли, при лечении гипертонической болезни и ожогов. Обнаружено также ее антисклеротическое действие (3).

Используется рябина и в других странах. В Польше — при заболевании почек и печени (9); в Венгрии — при дизентерии (7); в Болгарии — как слабительное, мочегонное, кровоостанавливающее (4); в Норвегии — при открытых ранах и переломах; во Франции — при диспепсии.

Однако, разностороннее применение рябины в народной медицине еще далеко не полностью изучено медицинской наукой, не выделены и не изучены действующие вещества.

Литературных данных о химическом составе рябины очень мало. Наиболее полно изучены плоды, так как основное внимание исследователей было направлено на изучение их витаминного состава.

Предварительными качественными реакциями и методом хроматографии на бумаге нами обнаружены флавоноидные соединения и оксикоричневые кислоты.

Настоящее сообщение посвящено изучению флавоноидных соединений цветков рябины плакучей.

Сырье экстрагировали этиловым спиртом и извлечение очищали по ранее описанной методике (2). Полученный водный экстракт давал положительную цианидиновую реакцию. При проявлении хроматограммы 1% спиртовым раствором хлористого алюминия флавоноиды приобретали желто-зеленую окраску. Качественный состав их исследовали двумерным хроматографированием на бумаге.

Полифенольный состав цветков рябины плакучей представлен 6 веществами.

На основании хроматографических исследований и по отношению к различным реактивам (табл. 1), вещества РП-1, РП-2, РП-3 и РП-4 можно ориентировочно отнести к флавоноидным соединениям, а вещества РП-5 и РП-6 к фенолкарбоновым кислотам.

При выделении индивидуальных соединений из очищенного водного экстракта мы стремились использовать тот метод, который позволил бы максимально очистить их от сопутствующих веществ и создал условия для их кристаллизации.

Таблица 1

Качественное и хроматографическое исследование на бумаге полифенольных соединений

Вещество	Величина Rf в системах		Окраска пятен									
	А	Б	натуральная		после обработки							
					парами аммиака				10%-раствором хлорист. алюмин.		5%-раствором едкого калия	
			Освещение									
			дневное	УФ	дневное	УФ	дневное	УФ	дневное	УФ	дневное	УФ
РП-1	0,53	0,61	желтая	темно-коричневая	желтая	коричневая	желто-зеленая	желто-зеленая	желтая	желтая	желтая	желтая
РП-2	0,20	0,74	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
РП-3	0,80	0,38	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
РП-4	0,68	0,31	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
РП-5	0,83	—	голуб.	голуб.	—	усиление голубой	—	—	—	—	—	голубая
РП-6	0,63	—	,,	,,	—	зеленая	—	—	—	—	—	зеленая

Используется капрон как адсорбент и применяя раствор этанола различной концентрации, а также смесь хлороформа и спирта, было получено 6 индивидуальных веществ РП-1. РП-2, РП-3, РП-4, РП-5 и РП-6.

В настоящей работе приводим результаты химического изучения флавоноидов РП-4 и РП-2.

Оба вещества дают положительную цианидиновую реакцию, полученные пигменты не извлекаются октанолом, реактив Фелинга восстанавливают только после кислотного гидролиза, что характеризует их как флавоноидные соединения.

С цирконий — лимонным реактивом вещества РП-4 и РП-2 дают отрицательную реакцию, а их агликоны — положительную. Это указывает на возможное замещение оксигруппы в 3-положении на сахарный остаток.

Зеленое окрашивание флавоноидов с 1% спиртовым раствором хлорного железа и желтое — с азотнокислым цирконилом предполагает свободную оксигруппу в 5 положении.

Отрицательная реакция вещества РП-2 с аммиачным раствором серебра свидетельствует об отсутствии о-диоксигруппы (6).

Для подтверждения наличия гидроксильных групп у флавоноидов РП-2 и РП-4 были проведены спектральные исследования в УФ-области спектра с использованием комплексообразующих и ионизирующих растворителей (табл. 2).

Батохронный сдвиг I полосы на 15—17 mμ с добавкой ацетата натрия свидетельствует о наличии свободной 7-оксигруппы.

Присутствие гидроксильных групп обнаружено также в 5- положении по батохромии на 55mμ с хлористым алюминием.

Наличие орто-диоксигруппы в гликозиде РП-4 подтверждается батохронным сдвигом максимума длинноволновой полосы на 21 mμ под влиянием раствора ацетата натрия в борной кислоте.

Присутствие сахарных остатков в 3-положении доказано наличием одного максимума поглощения в их агликонах с добавлением этилата натрия.

Агликон гликозида РП-2, на основании физико-химических свойств полученных производных, хроматографического исследования на бумаге и спектральных данных идентифицирован с кемпферолом, а агликон гликозида РП-4 — с кверцетином.

Углеводный компонент гликозида РД-4 представлен D-галактозой, которая связана с генином β-гликозидной связью

Таблица 2

Спектральная характеристика гликозидов РП-2, РП-4 и их агликонов

Среда	Полосы поглощения	Гликозид РП-4		Агликон его		Гликозид РП-2		Агликон его	
		Максимум поглощения в mμ							
		λ max	Δλ	λ max	Δλ	λ max	Δλ	λ max	Δλ
2. 10^{-5} м. раствор в абсолютном этаноле	I	360	—	370	—	355	—	370	—
	II	258	—	257	—	270	—	266	—
То же + ацетат натрия	I	376	16	385	15	370	15	387	17
	II	258	—	255	—2	268	—2	268	2
То же + хлористый алюминий	I	410	50	423	53	410	55	425	55
	II	268	10	264	7	278	8	274	8
То же + борная кислота + ацетат натрия	I	381	21	389	19	—	—	—	—
	II	264	6	258	1	—	—	—	—
То же + этилат натрия	I	410	50	330	—40	400	45	—	—62
	II	270	12	—	—	276	6	330	

и находится в пиронозной форме, что подтверждается анализом молекулярного вращения флавоноида в фенилгликозидов (1) (таблица 3).

Таблица 3

Гликозиды	Молекулярный вес	$[\alpha]^{20}D$	[М]д	К · Ф	[М]д · Кф	Конфигурация связи
Флавоноид РП-4	464	— 59,0	—274,0	0,57	—156,0	β
Фенил α-Д-галактопиранозид	256	+217,0	+555,0	1,0	+555,0	α
Фенил-β-α-галактопиранозид	256	— 43,0	—110,0	1,0	—110,0	β

При количественном кислотном гидролизе гликозида РП-2 выход агликона составил 36,1%. Низкий выход агликона предполагает наличие в гликозиде нескольких сахаров. При хроматографическом анализе продуктов гидролиза обнаружено два углеводных остатка, которые по значению и окраске хромогенными реактивами идентичны глюкозе и мальтозе.

При ступеньчатом кислотном гидролизе установили, что непосредственно с агликоном связана мальтоза.

Свойства флавоноида РП-2. Светложелтый порошок, растворим в воде и разбавленных спиртах, хуже в 96° этаноле. Нерастворим в эфире, хлороформе. Температура плавления 187—189°.

Свойства флавоноида РП-4. Бледножелтый порошок, плохо растворим в воде, лучше — в горячей, хорошо растворим в этиловом и метиловом спиртах, деметилформамиде, пиридине, растворах щелочей. Практически нерастворим в хлороформе и эфире. Температура плавления 233—235°, $[\alpha]^{20}$д = —60° (этанол).

Кислотный гидролиз гликозидов. По 0,1 г флавоноида гидролизовали 1% раствором серной кислоты на водяной бане в течение 2 часов и оставляли в холодильнике. Желтые осадки агликонов отфильтровали и кристаллизовали из 30° спирта.

Маточники после отделения агликонов нейтрализовали карбонатом бария, осадки отфильтровали, а фильтраты упаривали досуха.

Очищенные растворы сахаров сгущали до сиропа и исследовали в тонком слое адсорбента (полиамида) со свидетелями глюкозой, галактозой и мальтозой. Высушенные пластин-

ки обрабатывали 1% раствором п-аминобензойной кислоты в ледяной уксусной кислоте и нагревали 10 минут при 105° (8). Сахара при этом проявлялись в виде коричневых пятен.

Окисление сахара флавоноида РП-4. 1,5 г сахарного сиропа окисляли концентрированной азотной кислотой (5). Параллельно окисляли галактозу и получали слизевую кислоту, которая не давала депрессии температуры плавления с веществом, полученным из исследуемого сахара.

Щелочное расщепление. 0,08 г. агликона гликозида РП-4 растворяли в 6 мл 1% водного раствора едкого кали и 25 минут нагревали на кипящей водяной бане. Раствор подкисляли хлористоводной кислотой до РН-4 и экстрагировали эфиром. Эфирные извлечения объединяли и упаривали досуха. Остаток растворяли в спирте и исследовали хроматографически на бумаге. В результате обнаружены флоронлюцин и протокатеховая кислота.

В аналогичных условиях проводили щелочную деструкцию агликона гликозида РП-2 и установили наличие флороглюцина и п-оксибензойной кислоты.

Ацетилирование гликозида РП-4 проводили с помощью уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты. В результате которого получен аморфный осадок ацетата упомянутого гликозида.

При титровании уксусной кислоты, полученной в результате омыления 4,27 мг и 3,81 мг ацетильного производного гликозида, было израсходовано соответственно 3,34 мл и 2,98 мл 0,01 н. раствора едкого натра. Количество ацетильных групп составляет 33,71%, что соответствует наличию восьми ацетильных групп.

ВЫВОДЫ

1. Из цветков рябины плакучей выделено 6 индивидуальных кристаллических веществ флавоноидной природы, названных условно РП-1, РП-2, РП-3, РП-4, РП-5, РП-6.

2. Вещество РП-2 на основании химического и спектрального изучения охарактеризовано как 6, 7, 4^1 — триоксифлавон-3-β-мальтозил-6-β-Д-глюкопиранозид. Такой флавоноидный гликозид выделен нами впервые и назван «сорбозид».

3. Гликозид РП-4 — охарактеризован как 5, 7, 3^1, 4^1-тетраоксифлавон-3-β-Д-галактопиранозид (гиперин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев И. П., Литвиненко В. И. ХПС № 4, 233—240, 1965.
2. Павлий А. И., Макарова Г. В., Борисюк Ю. Г. Вивчення флавоноїдів горобини плакучої, фарм. журнал № 1, 55—59, 1966.

3. Растения, применяемые в быту, МГУ, 34—37, 1953.
4. Стояной Н. Нашите лечебни и благоухани растения, София, 1949.
5. Толленс-Эльснер. Краткий справочник по химии углеводов, М., 1938.
6. R. M. Horovitz, I. Org. Chem., 22, 1733 (1957).
7. G. Madaus, Lehrbuch der Biologischen Heilmittel, Leipzig, 3, 2576—2581 (1938).
8. B. Stahl, U. Kaltenbach, I. Chromatog., 5, 351 (1961).
9. Vademecum fitoterapii, Warschawa, 207 (1959).

ИЗУЧЕНИЕ РАСТЕНИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЕ УЗБЕКИСТАНА

Х. Х. ХАЛМАТОВ

(Кафедра фармакогнозии, зав. — проф. Р. Л. Хазанович
Ташкентский фармацевтический институт)

Среди лекарственных средств, употребляемых в медицинской практике важное значение имеют и мочегонные препараты. С другой стороны, не всегда возможно применение синтетических диуретиков из-за противопоказания их при некоторых болезнях почек и мочевыводных путей. Поэтому изучение народных лекарственных растений мочегонного действия является актуальным вопросом и представляет большой интерес для научной медицины.

В народной медицине Узбекистана 41 дикорастущее растение используется как мочегонное средство (9). Кроме того, согласно литературным данным еще 42 растения, произрастающих на территории нашей республики, применяются в других районах в качестве диуретического (1, 6, 7). Эти растения в народной медицине Узбекистана или не используются, или же применяются для других целей.

Таким образом, 33 дикорастущих растения республики, применяемые в народной медицине Узбекистана и за пределами его, должны быть фармакологически исследованы на диуретическое действие и, в случае получения хороших эффектов, должны подвергаться химическому изучению. Нами предпринято соответствующее изучение.

Диуретическое действие определялось на крысах, для чего крысам весом около 100 г через рот вводилось по 1 мл 10% водного извлечения соответствующего растения.

Из 83 растений, 53 подвергались фармакологическому исследованию. Кроме того, исходя из филогенатического родства, 11 растений также изучались на диуретическое действие. Результаты исследования показали, что:

Таблица 1

Результаты фармакологических исследований некоторых дикорастущих лекарственных растений Узбекистана на мочегонное действие

№№ пп	Название растений	Исследуемый орган	Увеличение диуреза в процедурах
1	2	3	4
1	Betula verrucosa Ehrh.	листья	35
2	Bunium persicum (Boiss.) B. Fedtseh.	плоды	24,4
3	Centaurea depressa M. B.	соцветия с листьями	29
4	Polygonum amphilium L.	подземные органы	42
5	Polygonum scabrum Moench.	надземная часть	72
6	Herniaria glabra L.	надземная часть	73,1
7	Melo sativus Sager.	плоды	41,8
8	Hypericum elongatum Ledeb.	надземная часть	100
9	Hypericum scabrum L.	надземная часть	40,8
10	Trifolium pratense L.	надземная часть	27
11	Rubia tinctorum L.	корни	25
12	Daucus carota L.	корни	24,5
13	Anagllis arvensis L.	надземная часть	27,3
14	Solanum nigrum L.	листья плоды	23,9 51,3
15	Bryonia dioica Jacq.	ягоды корни	35,7 25
16	Cuscuta Lehmanniana Bge.	надземн. часть	78,3
17	Galiumm pamiro, alaicum Pobed.	надземн. органы	43,1
18	Galium turkestanicum Pobed.	надземная часть подземные органы	20,6 45,9

1	2	3	4
19	Artemisia absinthium L.	цветущая верхушка прикорневые листья	66,5 49,7—62
20	Arctium tomentosum Mill.	корни	26,5
21	Arctium leiospermum Juzet C. Serg.	соцветие семена	30 53,3
22	Agrimonia asiatica Juss.	надземная часть	100
23	Sorghum halepense (L.) Pers.	корни	31
24	Cyperus rotundus L.	корни с клубнями	48
25	Achillea filipendulina Lam.	соцветие прикорнев. листья	44—56,8 43,4
26	Ulugbekia tschimganica	подземная часть корни	40,8 42
27	Zizyphus jujuba Mill.	листья плоды	48,6 35,4
28	Salvia sclarea L.	листья	89
29	Rosa canina L.	плоды	85
30	Tribulus terrestris L.	плоды	68,7
31	Alhagi pseudalhage (M. B.) Desv.	надземная часть	53
32	Alhagi spasifolia shap.	надземная часть	42

1) Из 64 фармакологически исследованных растений, 32 обладали высоким диуретическим действием, которые увеличивали мочеотделение у крыс от 25 до 100% (таблица 1).

2) Следующие 20 растений незначительно (1—25%) увеличивали мочеотделение у крыс: Centaurea iberica Trev., Polygonum aviculare L., Snula helenium L., Fumaria Vaillantii Loisel., Hypericum perforatum L., Ziziphora tenuior L., Ixiolirion tataricum (Pall.) Roem. et Schult., Eruca sativa Lam., Melissa officinalis L., Silybum marianum (L.) Gaertn., Galium aparine L., Portulacca oleracea L., Lemna minor L., Cynodon dactybon (L.) Pers., Rhus coriaria L., Cyperus glomeratus L., Physalis alkekengi L., Equisetum ramosissimum Desf., Equisetum arvense L., Eremurus Olgae Rgl.

3) 10 растений уменьшили мочеотделение у крыс от 2,5 — до 50%: Adiantum capillus Veneris L., Althaea officinalis L., Trachomitum scabrum (Russan.) Pobed., Urtica dioica L., Rhamnus cathartica L., Lactuca serriola Torner., Phragmites communis Trin., Achillea millefolium L., Bidens tripartita L., Prunella vulgaris L.

4) Виды сыти обладали высокой токсичностью. Сыть круглая — Cyperus rotundus L. вызывала 50% смертности подопытных крыс. Токсическим действием обладали также листья и плоды крушины слабительной, — Folium et fructus Rhamnus cathartica L., которые в применяемой дозе вызывали кровавый понос у подопытных животных и в дальнейшем их гибель.

Растения, показавшие высокий диуретический эффект, подвергаются подробному исследованию.

В настоящее время нами изучаются около 15 растений — 2, 5. 8, 10 (таблица 2).

Как видно из табл. 2, предварительными фитохимическими анализами установлено наличие в изучаемых растениях различных групп химических веществ, которые и могут обусловливать мочегонное действие их. Поэтому в дальнейшем были выделены из растений суммы химических веществ для фармакологического и более подробного химического анализа.

Так, получена сумма флавоноидов из видов зверобоя, грыжника гладкого, василька придавленного, шалфея мускатного, репейника азиатского, повилики Леманна и унаби; сумма антраглюкозидов из подмаренника памироалайского; сапонины из унаби и грыжника гладкого, слизь — из листьев унаби и сесквитерпеновый лактон из корней репея голосемянного (табл. 3).

Подробно изучали состав суммы флавоноидов (совместно с доц. Бандюковой В. А. из Пятигорского фармацевтического института) из зверобоев, василька придавленного и из листьев унаби, суммы антраглюзидов из подмаренника памироалтайского и состав слизи из листьев унаби (2, 3, 4, 5, 10).

Подробное изучение химического состава остальных выделенных групп веществ продолжается.

В результате фармакологического исследования установлено; что выделенные из растений сумма флавоноидов, сапонинов, антраглюкозидов, слизь и сесквитерпеновый лактон, обладают высоким диуретическим действием (табл. 3). Возможно, что эти вещества обусловливают мочегонное действие соответствующих растений, хотя чаще сильнее действует извлечение из растения, т. е. действующим вероятно является не одно вещество.

Таблица 2

Результаты количественного определения основных биологически активных веществ в некоторых дикорастущих растениях Узбекистана (в % % в абс. сух. весу сырья).

Название растений	Исследованный орган.	Содержание биологически-активных веществ												
		алкалоиды	антраглюкозиды	гликозид перфолозид	флавоноидные гликозиды	кумарины	сесквитерпеновый лактон.	сапонины	дубильные вещества	слизь	антоцианы	эфирное масло
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1. Centaurea depressa M. B.	соцветие	—	—	—	2,1	0,5	—	—	—	—	4,8	—
2. Polygonum amphibium L.	надземн. часть	—	—	—	0,83	0,02	—	—	14,5	—	—	—
	подземн. часть	—	—	—	1,57	—	—	—	8,2	—	—	—
3. Polygonum scabrum Moench.	надземн. часть	—	—	—	0,57	0,01	—	—	4,66	—	—	—
4. Herniaria glabra L.	,,	—	—	—	0,12	0,84	—	1,77	3,16	—	6,63	—
5. Hypericum perforatum L.	,,	—	—	—	2,0	—	—	—	10,96	—	5,66	0,20
6. H. alongatum Ledeb.	,,	—	—	—	1,8	—	—	—	9,84	—	5,32	0,23
7. H. scabrum L.	,,	—	—	—	0,9	—	—	—	10,50	—	5,03	0,22
8. Cucuta Lehmanniana Bge.	,,	—	—	—	0,86	—	—	—	6,98	—	3,9	—

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
9. Galium pamiro-altaicum Pabed.	надземн. часть	—		0,10	0,34	0,08	—	—	—	—	—	0,03
	подземн. часть	—	0,38	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10. Galium turkestanicum Pabed.	надземн. часть	—	0,51	0,15	0,70	0,08	—	—	—	—	—	—
	подземн. часть	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
11. Arctium tomentosum Mill.	корни	0,05	—	—	2,4	0,2	3,4	—	15,0	—	5	0,17
12. A. leiospermum Iuz. et C. Serg.	семена						0,006					
	корни	0,02			0,56	0,08	3,4		15,8	—	0,25	0,71
13. Zizyphus jujuba Mill.	листья	—	—	—	3,7	0,0074	—	0,27	9,46	8,84		—
	плоды	—	—	—	2,3	0,0045	—	—	0,99	—	—	—

Таблица 3

Результаты химического исследования суммы веществ, выделенных из изучаемых растений, и их диуретическое действие

Название растений, из которых выделена сумма веществ	Исследуемый орган	Полученная сумма	Что найдено в сумме	Испытуемая доза	Диуретическое действие в %
1	2	3	4	5	6
1. Centaurea depressa M. B.	соцветие	флавоноиды	скутелларин	10 мг/кг	27,1
2. Herniaria glabra L.	надземн. часть	флавоноиды		10 мг/кг	60
		сапонины		10 мг/кг	76
3. Hypericum perforatum L.	надземн. часть	флавоноиды	рутин, кверцитрин, гиперацид, кверцетрин	10 мг/кг	73
4. Hypericum elongatum Ledeb.	„	флавоноиды	кверцитрин, гиперозид	10 мг/кг	86
5. Hypericum scabrum L.	„	флавоноиды	рутин, кверцитрин гиперозид, кверцетин	10 мг/кг	63,6
				20 мг/кг	72,6
6. Galium pamiro-altaicum Pobed.	подземн. органы	антрагликозиды	хризофанол	20 мг/кг	28,5
7. Cuscuta Lehmanniana Bge.	надземн. часть	флавоноиды		10 мг/кг	48,4
8. Arctium leiospermum et Serg.	корни	сесквитерпеновый лактон		20 мг/кг	115
9. Agrimonia asiatica	надземн. часть	флавоноиды		11 мг/кг	80

1	2	3	4	5	6
10. Zizyphus jujuba Mill.	листья	флавоноиды	рутин, гирезид. кверцимеритин	25 мг/кг 100 мг/кг 25 мг/кг	28,4
		слизь	глюкоза		27,4
		сапонины			16,5
11. Salvia sclarea L.	листья	флавоноиды		12 мг/кг	64,5

Любопытным фактом является то, что водное извлечение из мочегонных растений обладает лучшим диуретическим действием, чем спиртовые извлечения из этих-же растений. Поэтому были предприняты попытки получения сухого препарата из водных извлечений путем лиофольной сушки. Таким образом, полученные суммарные препараты обладали хорошим мочегонным действием.

ВЫВОДЫ

Исходя из приведенных экспериментов можно заключить, что:

1) изучение лекарственных растений народной медицины представляет большой интерес для практической медицины, хотя не все растения, используемые в народной медицине в качестве мочегонного средства, оправдывают свое применение. Фармакологическому исследованию на крысах подвергнуто 64 вида растений, из них 32 вида обладали высоким мочегонным действием, увеличивая диурез на 25—100%; 20 видов увеличивали диурез только на 1—25%; 10 видов уменьшали мочеотделение и 2 — оказывались токсичными;

2) растения, обладающие диуретическим действием по химическому составу относятся к различным группам, т. е. мочегонное действие их может быть обусловлено различными химическими веществами; среди них преобладают растения, содержащие флавоноиды и сапонины;

3) в качестве доступного препарата с высоким мочегонным эффектом можно рекомендовать сухой, суммарный препарат, полученный путем лиофольной сушки из водного извлечения растений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки, кн. II, Ташкент, издательство АН УзССР, 1956.

2. У. А. Ахмедов, Х. Х. Халматов. Изучение унаби обыкновенного, произрастающего в Узбекистане. Материалы Юбилейной республиканской научной конференции, посвященной 50-летию Советской власти, Ташкент, 1967, стр. 33—34.

3. Бандюкова В. А., Халматов Х. Х. Выделение скутеллярина из Centaurea depressa. Химия природных соединений, 1967, № 1, стр. 57—58.

4. Бандюкова В. А., Халматов Х. Х. Исследование флавоноидов Hypericum clongatum, H. scabrum. Химия природных соединений, 1966, № 3, стр. 214—215.

5. Гринберг Л. А., Халматов Х. Х. Изучение некоторых видов подмаренника. Материалы Юбилейной республиканской научной конференции, посвященной 50-летию Советской власти, Ташкент, 1967, стр. 14—16.

6. Землинский С. Е. Лекарственные растения СССР, М., Медгиз, 1951.

7. Ибрагимов Ф., Ибрагимова В. Основные лекарственные средства китайской медицины, М., Медгиз, 1960.

8. Махкамова Х. Ф., Рахимов А. У., Халматов Х. Х. К химическому изучению горлеца земноводного и горлеца шероховатого. Материалы юбилейной республиканской научной конференции, посвященной 50-летию Советской власти, Ташкент, 1967, стр. 45—46.

9. Сахобиддинов С. С. Дикорастущие лекарственные растения Средней Азии, Ташкент, Госиздат, 1948.

10. Харламов И. А., Хазанович Р. Л., Халматов Х. Х. Фармакогностическое изучение двух видов репейника, произрастающих в Узбекистане. Материалы Юбилейной республиканской научной конференции, посвященной 50-летию Советской власти, Ташкент, 1967, стр. 18—20.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА СИБИРСКИХ ВИДОВ ПОЛЫНИ

Т. П. БЕРЕЗОВСКАЯ

(Кафедра фармакогнозии; зав. — профессор А. Н. Березнеговская, Томский государственный мединститут)

Полыни — Artemisia составляют основной компонент растительности степей Западной и Восточной Сибири. Обильно произрастают в Хакасии, Забайкалье и на Алтае. Судя по литературным данным, представители этого года очень широко используются повсеместно в народной медицине в качестве средств, улучшающих работу желудочно-кишечного тракта (1, 12, 14), успокаивающих нервную систему (17), тонизирующих работу сердца, при туберкулезе легких, при женских заболеваниях (14, 17), а также при заболевании печени (17). Такой широкий спектр применения полыней возможно объяснить наличием в их траве чрезвычайно разнообразных групп органических соединений (1—5, 8—11). Наиболее химически изучены среднеазиатские, кавказские и европейские виды полыней, часть которых являются общими видами и для Сиби-

ри (4, 5, 10). Виды полыней сибирской флоры, составляющие более 1/3 видового состава полыней флоры СССР, изучены с фитохимической стороны недостаточно. По нашим данным из 63 видов полыней Сибири 23 вида исследованы только качественно, то есть установлен факт наличия эфирных масел или других веществ (2, 3, 7, 11), в лучшем случае дана физико-химическая характеристика эфирных масел. Более полно исследовано эфирное масло у 4 видов полыней, произрастающих на территории Сибири (6, 8, 15). 35 видов не исследованы совершенно.

Нами исследованию было подвергнуто 8 видов полыней (п. Сиверса — A. sieversiana, п. Гмелина — A. gmelini п. метельчатая — A. scoparia, п. эстрагон A. drocunculus, п. рутолистная — A. rutifolia, п. укрополистная — A. gmelinii п. мелкая — A. pauciflora, п. Мартьянова — A. martjanari, п. холодная — A. frigida, собранных в стадии цветения в различных географических пунктах (в окр. г. Томска, в степях Забайкалья, Алтая, Хакассии).

При предварительной химической оценке исследуемого сырья методом дифференциальной последовательной экстракции различными растворителями, многочисленными качественными реакциями было доказано наличие дубильных веществ, флавоновых соединений, органических кислот, сахаров, витаминов, лактонов и эфирных масел. Почти все виды полыней дали положительные реакции на алкалоиды. Ни в одном из видов полыней качественно не были обнаружены антрагликозиды и сапонины, что согласуется с литературными данными (2, 3, 7). Выделение и количественное определение различных групп органических соединений велось по общепринятым методикам. Данные представлены в таблице 1.

Результаты анализа можно свести к следующему: из п. Сиверса, п. Гмилина, п. метельчатой и п. Мартьянова выделены в кристаллическом виде лактоны, которые являются, судя по данным ИК-спектроскопии γ-лактонами, то есть имеют полосу поглощения в области 1720—1760 см.$^{-1}$. Наиболее перспективной по содержанию лактонов является полынь Гмелина. Выделенное по методу Рыбалко (11,10) кристаллическое вещество после очистки и перекристаллизации имело t плавления 210°С. В УФ-свете флюоресцировало ярко-голубым светом. Выступает в сочетание с диазотированным п-нитроанилином без дополнительного нагрева. Методом пластинчатой хроматографии установлено, что вещество является индивидуальным, Rf=0,609 в системе петролейный эфир, этиловый эфир, спирт и вода (1:4:3:2) и Rf=0,785 в системе БУВ (4:3:7). Методом инфракрасной спектроскопии

Таблица 1

Количественное содержание биологически активных веществ в траве некоторых видов полыни сибирской флоры*

Наименование образца полыни — Artemisia	Место сбора	Содержание в % %					
		эфирных масел	лактонов	флавонов	дуб. в-в	алкалоидов	витамина С
1. п. Сиверса A. sieversiana Willd.	Томск	0,750	0,786	0,914	0,554	0,112	0,032
	Хакассия	0,350	0,165	1,400	1,058	0,209	0,025
	Алтай	0,170	0,612	1,284	0,778	0,078	0,012
	Забайкалье	0,240	0,427	1,451	0,622	0,112	0,017
2. п. Гмелина A. gmelinii Web.	Томск	0,670	0,380	2,883	—	0,204	0,027
	Хакассия	0,860	0,778	3,582	0,100	0,176	0,029
	Забайкалье	0,360	0,423	2,327	0,117	0,218	0,016
	Алтай	0,881	0,730	0,061	0,117	0	0,073
3. п. холодная A. rigida Willd.	Хакассия	0,560	0,442	0,956	0	Следы	0,050
	Алтай	0,980	0,830	0,594	0,030	0,180	0,008
	Забайкалье	0,318	0,545	0,305	0,081	следы	0,017
4. п. Эстрагон A. dracunculus L.	Томск	0,018	0,224	0,684	0	0,079	0,012
	Хакассия	0,210	0,228	0,033	0,063	0	0,026
	Забайкалье	0,110	0,123	0,143	0	0,063	0,012
5. п. метельчатая A. scoporia W. et K.	Хакассия	0,270	0,258	0,354	0,169	0,076	0,035
	Забайкалье	0,108	0,114	0,348	0,201	0,243	0,034
6. п. укрополистная A. anethifolia Web.	Хакассия	0,350	0,066	0,702	0	0,148	0,040
7. п. Мартьянова. A. martianovii Krasch.	Хакассия	0,120	0,150	3,313	0	0	0,030
8. п. рутолистная A. rutifolia Steph.	Забайкалье	0,541	0,807	0,163	0	0,153	0,01

* Содержание эфирных масел представлено М при n=10.
Содержание других органических веществ — М при n=3.

установлены полосы поглощения в области 710 см$^{-1}$, 930 см$^{-1}$, 1200 см$^{-1}$, 1560 см$^{-1}$, 1720 см$^{-1}$. Наличие поглощения в области 1560 см$^{-1}$ в данном случае указывает на наличие в исследуемом соединении ароматического кольца. Со спектрами лактонов, описанных в литературе не совпадает. Лактоны полыни Сиверса оказались аналогичными абсинтину и артабсину.

Все исследованные нами виды полыней являются эфироносами. Количественное определение эфирных масел проводилось в полупроизводственных условиях и микрометодом с помощью прибора Клевенджера. Эфирное масло полыни Мартьянова и п. укрополистной (водорастворимая фракция) выделяется очень высокими значениями кислотного числа. Для более детального исследования эфирных масел нами использовались классические методы с предварительной вакуумной разгонкой эфирных масел с последующим разделением фракций на Al_2O_3 и методика Либерти-Картони. Преимущество этого метода заключается в довольно быстром разделении эфирного масла на отдельные группы органических соединений, и в том, что эфирное масло не подвергается дополнительному нагреву и для анализа не требуется большого количества масла. Данные физико-химического анализа представлены в таблице 2.

Терпеновые и сесквитерпеновые фракции подвергались дальнейшему разделению на Al_2O_3 (II — активность в соотношении 1:100.

Полученные элюаты после удаления растворителя подвергались анализу с помощью пластинчатой хроматографии в системе гексан этилацетат (85:15) и ИК-спектроскопии. Применялись для идентификации индивидуальных веществ и общепринятые химические методы. В результате в эфирном масле п. Сиверса, п. Гмелина и п. холодной идентифицирован α-пинен. В эфирном масле п. Гмелина, п. холодной-камфара и борнеол. В эфирном масле п. Сиверса цинеол, мирцен, фелландрен, терпинен, хамазуленоген, хамазулен, аромадендрен. В эфирном масле п. метельчатой (хакасский образец) и п. Гмелина (алтайский образец) обнаружен углеводород гвайазуленовой природы. Ориентировочное представление о химизме эфирных масел п. Мартьянова и п. укрополистной дал предварительный их анализ с помощью пластинчатой и газожидкостной хроматографии. Обнаружено до 20 компонентов. Этими же методами произведен сравнительный анализ образцов эфирных масел из разных мест сбора сырья. Установлено, что этот фактор не вызывает заметных качественных различий в химическом составе терпеновых фракций эфирных масел.

Таблица 2

Физико-химическая характеристика эфирных масел некоторых видов полыни Сибири*

Наименование образца полыни — Artemisia	Место сбора	d_{20}^{20}	к. г.	э. ч.	ч. о.	в % % в эфирном масле			
						кислот	фенолов	карбон. соединения	терпены и их произв.
1. Полынь холодная	Хакассия	0,9227	11,157	143,311	154,468	1,00	3,59	0,53	94,88
2. Полынь холодная	Алтай	0,9097	3,738	76,053	79,792	0,23	7,84	0	91,93
3. Полынь холодная	Забайкалье	0,9004	27,541	85,424	112,965	3,53	3,23	0,31	92,93
4. Полынь метельчат.	Хакассия	0,9123	17,812	47,989	65,807	0,59	19,11	0,88	79,42
5. Полынь укрополистная (водонерастворимое эф. масло)	Хакассия	0,9165	24,335	31,592	55,927	3,66	7,40	0	88,94
6. Полынь укрополистная (водорастворимое эф. масло)	Хакассия	0,9037	44,929	57,818	102,747	1,93	0,85	0,88	97,14
7. Полынь Мартьянова (водонерастворимое эфирное масло)	Хакассия	0,9098	84,570	80,760	165,330	7,42	16,19	1,98	74,39
8. Полынь Мартьянова (водорастворимое эфирное масло)	Хакассия	0,8114	108,490	43,030	151,520	28,45	3,59	0	67,96
9. Полынь Мартьянова (эфирное масло из корней)	Хакассия	0,9016	106,710	187,200	293,910	15,67	20,15	0,09	64,09
10. Полынь Гмелина	Хакассия	0,9113				0,19	1,25	2,15	96,41
11. Полынь Гмелина	Алтай	0,9188	1,913	37,294	39,207	0,37	0,04	0,86	98,73
12. Полынь Гмелина (цветение)	Томск	0,9450	2,700	100,500	103,200	1,95	1,84	0,62	95,59

* Все числовые показатели являются средним арифметическим из 3-х повторностей.

Колориметрическим методом (13) все 8 видов полыней были исследованы на содержание хамазулена в эфирном масле. Установлено, что наибольшее его количество (25 мг%) содержится в эфирном масле п. Сиверса (Томский образец) и 3,8 мг% в эфирном масле п. Гмелина (алтайский образец). Учитывая неограниченно обширные запасы п. Сиверса на территории Сибири ее можно использовать в качестве источника хамазулена. Исходя из литературных данных, а также как нами установлено, п. Сиверса очень близка по своему химизму к полыни горькой и ее можно рекомендовать также в качестве полноценного заменителя полыни горькой. Сравнительный анализ настоев показал их полную идентичность и соответствие требованиям ГФ-9. Практическое значение из исследуемых видов полыней может иметь также п. Гмелина. Фармакологические исследования, произведенные под руководством доцента Соловьевой М. И., показывают, что настои и экстракты на 70% спирте из листьев и соцветий п. Гмелина, увеличивают выделение желчи более чем на 70%. На основании полученных данных можно сделать вывод, что п. Гмелина обладает желчегонным действием, причем, по холеретическому эффекту она только незначительно уступает оксафенамиду. Эфирные масла полыни Гмелина, п. холодной и п. Мартьянова проявили выраженную антимикробную активность и противоглистное действие.

ВЫВОДЫ

Сибирские виды полыней — Artemisia составляют более 1/3 видового состава полыней флоры СССР. На территории Сибири они очень обильно распространены, но химически изучены недостаточно. Нами исследованию подвергнуто 8 видов, собранных в различных географических пунктах (степи Хакассии, Алтая, Забайкалья). В траве их содержится значительное количество сесквитерпеновых — γ-лактонов, полифенольных соединений, алкалоидов, витамин «С» и эфирные масла, главной составной частью которых являются терпеновые и сесквитерпеновые углеводороды и их производные.

Перспективными для практики здравоохранения являются полынь Сиверса — A. sieversiana Willd. (заменитель полыни горькой и как источник азулена) и полынь Гмелина — A. gmelini Web. (обладает желчегонным действием).

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас лекарственных растений СССР, 1962.
2. Блинова К. Ф., Стуккей К. П. Качественное фитохимическое исследование некоторых растений тибетской медицины, Забайкалья. Вопросы фармакогнозии. Тр. Ленингр. химико-фармац. инст. Л., 1961, вып. 1.

3. Боброва М. Н. Качественные исследования некоторых забайкальских растений на содержание флавоновых веществ. Вопросы фармакогнозии. Тр. Ленингр. химико-фармац. инст. Л., 1961, вып. 1.
4. Горяев М. И. Эфирные масла полыней. Изв. АН Каз. ССР, 1949, 71, сер. хим., вып. 3.
5. Горяев М. И., Базалицкая В. Ф., Поляков П. П. Химический состав полыней, Алма-Ата, 1962.
6. Коротаева М. М. Эфирные масла из эфироносов Западной Сибири. Тр. Зап.-Сиб. краев. Междуведомствен. комплексн. хим. лаборатории, 1932.
7. Куваев В. Б., Блинова К. Ф. Предварительная химическая оценка лекарственных растений тибетской медицины, произрастающих в Забайкалье. Вопросы фармакогнозии, Тр. Ленингр. Химико-фармац. инст. Л., 1961, вып. 1.
8. Пигулевский Г. В., Березовская Т. П. Исследование эфирного масла в полыни Сиверса. Сб. Новые лекарственные растения Сибири, Новосибирск, 1949, вып. 3.
9. Пигулевский Г. В. 3-й Международный конгрес по эфирным маслам. Растительные ресурсы, 1965, т. 1, № 1.
10. Рыбалко К. С. Выделение и изучение сесквитерпеновых лактонов из некоторых видов растений сем. сложноцветных. Докт. дис. 1964.
11. Рыбалко К. С., Перельсон М. Е. Шретер А. И., Власов М. И., Губанов И. А., Пименов М. Г., Пименова Р. Е., Новосельцева Н. П., Серебрякова А. А. Предварительная оценка растений сем. сложноцветных на содержание сесквитерпеновых лактонов. Аптечное дело, 1965, № 5.
12. Сиргиевская Л. П. Материалы к изучению народных лек. растений Забайкалья. Из-ие ВИЛАР.
13. Теммеорг И., Ласс Х., Арак Э., Рамма Х. О рациональном сборе цветов ромашки. Сб.: Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР. Изд. «Медицина», 1964.
14. Уткин Л. А. Народные лекарственные растения Сибири. Изд. НИХФИ, 1931.
16. Фаворская М. А. Исследование масла. ЖОХ, 1935; т. 5, В. 12.
16. Dragendorff G. Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten. Stuttgart, 1898.
17. Madaus. Lehrbuch der biologischen Heilmittel, 1938, Abt. I, Band I.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКО-ХИМИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПАПОРОТНИКОВ СОВЕТСКОГО ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

В. А. ЯУНСИЛА, А. П. ШТОКМАНЕ, А. И. ШРЕТЕР

(Кафедра фармацевтической химии; зав. — доцент М. К. Думиня. Рижский мединститут и лаборатория дикорастущих растений; руководитель — А. И. Шретер. Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений — ВИЛР)

Наиболее полное и рациональное использование богатейшей флоры СССР для нужд здравоохранения является одной из важнейших задач научно-исследовательской работы Все-

Таблица 1

Содержание экстрактивных веществ и сырого филицина в корневищах папоротников рода Dryopteris

Латинское название исследованного папоротника	Место и время сбора	Среднее содержание экстрактивных веществ (в % на абсолютно сухое сырье)	Среднее содержание сырого филицина в экстракте корневищ (в %)
1. Dryopteris amurensis Christ.	Сахалин, р. Яблоновка, 13/VIII. 1959 г.	15,72	46,00
2. D. austriaca (Jacq.) Woynar	Ю. Курилы, о. Кунашир, 23/VIII. 1962 г.	14,82	51,64
3. D. barbellata Fomin	Приморье, Горно-таежная станция, 29/VI. 1963 г.	20,65	45,40
4. D. buschiana Fomin	Приморье, долина р. Супутинки,, 16/VIII. 1956 г.	18,00	41,50
„ — „	Приморье, «Кедровая Падь» 26/IX. 1959 г.	15,28	45,41
5. D. thelypteris (L.) A. Gray	Приморье, Горно-таежная станция, 28/VI, 1963 г.	3,97	следы
6. D. crassirhizoma Nakai	Ю.З. Сахалин, р. Горбуша, 10/VIII. 1959 г.	22,21	61,86
7. D. fragrans (L.) Schott	Приморье, г. Пропасть, 15/VII. 1960 г.	17,21	23,41
8. D. mutica (Franch. et Savat.) Chr.	Курилы, о. Итуруп, 30/VIII. 1961 г.	1,53	нет
9. D. sichotensis Kom.	Приморье, гора Воробей, 5/IX. 1959 г.	15,84	45,30
10. D. wladiwostokensis B. Fedtsch.	Приморье, «Кедровая Падь», 26/VIII. 1964 г.	15,80	50,75

союзного научно-исследовательского института лекарственных растений, фармацевтических институтов и факультетов.

Несмотря на то, что медицинское использование папоротников известно уже с глубокой древности, их химический состав и медико-биологическая активность исследованы еще крайне недостаточно.

Важнейшим очагом видового разнообразия папоротников на территории СССР является Дальний Восток. Здесь произрастает 88 видов папоротников, относящихся к 28 родам и 5 семействам, большая часть которых не встречается в других районах СССР.

Разнообразие дальневосточных папоротников и почти полная неизученность их в химическом и медицинском отношении делает перспективными поиски среди них не только заменителей признанного Государственной фармакопеей СССР (2) вида, но и более ценных по качеству сырья, или более экономически выгодных источников препаратов того же действия. Не исключена также возможность получения из них препаратов других типов действия, могущих пополнить арсенал отечественной медицины новыми лечебными средствами.

Нами исследованы корневища 20 видов папоротников, произрастающих на советском Дальнем Востоке: на содержание экстрактивных веществ и сырого филицина. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Как видно из этой таблицы, исследованные нами корневища папоротников рода Dryopteris, за исключением D. thelypteris D. mutica и D. fragrans отличаются высоким содержанием экстрактивных веществ и сырого филицина в экстракте. Корневища семи исследованных нами видов содержат 41,5—61,86% филицина, в то время как согласно требованиям Государственной фармакопеи СССР (2) достаточно содержание в сырье 25—28% филицина.

Кроме 10 видов рода Dryopteris нами исследовались 10 дальневосточных папоротников, относящихся к 7 другим родам сем. Polypodiaceae и к 1 роду сем. Osmundaceae.

Результаты их изучения отражены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что корневища всех исследованных дальневосточных папоротников, не относящихся к роду Dryopteris, содержат очень мало экстрактивных веществ и отличаются низким содержанием сырого филицина в экстракте.

Для определения наличия в корневищах папоротников флавоноидов производились испытания их спиртовых экстрактов универсальной пробой Синоида (1), в том числе с применением пятибалльной системы количественной оценки (3).

Таблица 2

Содержание экстрактивных веществ и сырого филицина в корневищах разных видов папоротника

Название исследованного папоротника	Место и время сбора	Среднее содержание экстрактивных веществ (в % на абсолютно сухое сырье)	Среднее содержание сырого филицина в экстракте корневищ (в %)
1. Adiantum pedatum L.	Приморье, «Горно-таежная станция», 29/VI-1963 г.	0,51	нет
2. Athyrium acrostichoides (Sw.) Diels	Приморье, «Кедровая Падь», 26/VIII, 1964 г.	3,74	1,54
3. A. melanolepis (Franch. et Savat.) Christ	Сахалин, Ново-Александровск, 3/VIII. 1959 г.	0,86	следы
4. A. crenatum (Sommerf.) Rupr.	Хабаровский край, р. М. Сидема, 3/VII. 1964 г.	1,43	3,42
5. Onoclea sensibilis L.	Приморье, «Горно-таежная станция», 28/VI. 1963 г.	0,54	нет
6. Osmunda cinnamomea L.	Приморье, полуостров Гамова, 10/VII. 1959 г.	1,65	нет
7. Plagiogyria matsumureana Makino	Ю. Курилы, о. Итуруп, 20/VIII. 1961 г.	1,01	следы
8. Polystichum braunii (Spenn.) Fée.	Ю. Курилы, о. Кунашир, 31/VIII. 1962 г.	0,74	10.00
9. Polystichum microchlamys (Christ) Kodama	Ср. Курилы, о. Симушир, 10/IX. 1962 г.	0,61	нет
10. P. tripteron (Kuntze) C. Presl.	Приморье, Супутинский заповедник, 2/X. 1962 г.	1,58	нет

Таблица 3

Исследование корневищ папоротников на наличие флавоноидов

Название папоротника	Реакции на флавоноиды	
	примерная количественная оценка (3)	цветная реакция (1)
1. Dryopteris amurensis Christ	+++	оранжевая окраска
2. D. austriaca (Jacq.) Woynar	+++	оранжевая
3. D. barbellata Fom.	+++++	вишневе-красная
4. D. buschiana Fom.	+	светло-оранжевая
5. D. thelypteris (L.) A. Gray.	0	нет окраски
6. D. fragrans (L.) Schott	++++	ярко-красная
7. D. mutica (Franch. et Savat.) C. Ehr.	+++	оранжевая
8. D. sichotensis Kom.	++	оранжевая
9. D. wladiwostokensis B. Fedtsch.	+++	оранжево-красная
10. Athyrium acrostichoides (Sw.) Diels.	0	нет окраски
11. A. crenatum (Sommerf.) Rupr.	0	светло-розовая
12. Osmunda cinnamomea L.	+	светло-оранжевая
13. Polystichum braunii (Spenn.) Fée	0	нет окраски
14. P. microhlamys (Christ) Kodana	++	оранжевая
15. P. tripteron (Kuntze) C. Presl.	+	светло-оранжевая

Полученные результаты приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, в некоторых видах папоротников, судя по пробе Синода (с применением пятибалльной системы количественной оценки), обнаружено значительное содержание флавоноидов.

Из исследованных нами видов рода Dryopteris выделено несколько кристаллических веществ, изучение которых продолжается.

Помимо определения содержания экстрактивных веществ, сырого филицина и флавоноидов нами проведена ориентировочная оценка биологической активности экстрактов 4 наибо-

лее перспективных видов рода Dryopteris : D. crassirhizoma, D. sichotensis, D. barbellata, D. austriaca. Эта аппробация проводилась по методу Я. Майзите (Maizite) (4) на дождевых червях (Lumbricus terrestris L. и лягушках Rana temporaria L). Исследования показали, что экстракты исследованных папоротников действуют сначала раздражающе, а затем — парализующе. Их действие вполне аналогично действию экстракта мужского папоротника — Dryopteris filix—mas (L.) Schott.

ВЫВОДЫ

1. Произведен количественный химический анализ корневищ дальневосточных папоротников на экстрактивные вещества, сырой филицин и флавоноиды для 10 видов рода Dryopteris и 10 видов других родов.

2. Высокое содержание экстрактивных веществ, сырого филицина и флавоноидов, а также значительная биологическая активность экстрактов корневищ позволяют считать семь из исследуемых видов папоротников рода Dryopteris перспективными объектами для дальнейшего углубления химического и фармакологического изучения. В первую очередь это относится к крупнокорневищным видам — Dryopteris barbellata Fomin, D. Buschiana Fomin, D. crassirhizoma Nakai, D. sichotensis kom. и D. austriaca (Jacg) Woynav.

3. Корневища папоротников других родов отличаются отсутствием или низким содержанием сырого филицина и неперспективны для дальнейшего исследования в качестве противоглистных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гейссман Т. В. кн.: Биохимические методы анализа растений. Изд. иностр. литературы, М., 1960, с. 478.

2. Государственная фармакопея СССР. IX изд. Медгиз, М., 1961, с. 171—172.

3. Лазуревский Г. В., Терентьева И. В., Шамшурин А. А. Практические работы по химии природных соединений. Изд. 2-ое. «Высшая школа», М., 1966, с. 323—324.

4. Maizite J. Latv. Universit. Raksti, Riga, 1925, t. 12, s. 619.

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ДУБРОВНИКА ИЗ ФЛОРЫ АЗЕРБАЙДЖАНА

И. А. ДАМИРОВ

(Кафедра фармакогнозии и ботаники; зав. — доцент И. А. Дамиров. Азербайджанский государственный медицинский институт им. Н. Нариманова)

Изыскание эффективных сердечно-сосудистых средств из растительной флоры представляет исключительно большой интерес для практической медицины.

В настоящем докладе нами излагаются результаты фармакохимического, фармакогностического, фармакотехнического и фармакологического исследования дубровника белого — Teucrium polium L., дубровника гирканского Teucrium hyrcanicum L., дубровника обыкновенного — Teucrium chamaedrys L. и дубровника восточного — Teucrium orientale L. Эти виды широко распространены в Азербайджане и во время наших экспедиций с 1962—1966 г. нами обнаружены промышленные заросли в среднем поясе гор. Большого Кавказа в Кубинском, Хачмасском, Кусарском и Дивичинском районах на безлесных сухих и солнечных горных склонах. Здесь же собирались повторно для анализа образцы сырья — надземная часть во время цветения в июне—июле.

Проведено анатомно-морфологическое исследование листа и стебля вышеназванных видов дубровника.

Д. Восточный отличается листьями широко-яйцевидными, трижды перисторассеченными на линейные доли. У остальных 3 видов листья цельные.

Под микроскопом листья этих видов отличаются по характеру опушения. У всех видов, кроме д. гирканского, имеются мелкие железистые волоски, состоящие из шаровидной 1—2-клеточной головки, на очень короткой 1—2-клеточной ножке. Простые 1—4-клеточные волоски имеются у всех видов, однако у д. обыкновенного эти волоски очень длинные; у д. восточного они толстостенные и на нижней стороне очень короткие; у д. гирканского волоски очень тонкостенны и отдельные членики часто спадаются, другие вздуваются. Совершенно особенные волоски у д. белого: одноклеточные простые и вильчато-разветвленные, многоклеточные повторновильчато-ветвистые. Устьица у всех видов только на нижнем эпидермисе. Околоустьичных клеток у д. белого и обыкновенного 2, у д. гирканского и д. восточного 2—4. Эфирно-масличные железки найдены у д. восточного и д. обыкновенного. Все листья дорзивентральные, только у д. белого — изолатеральные.

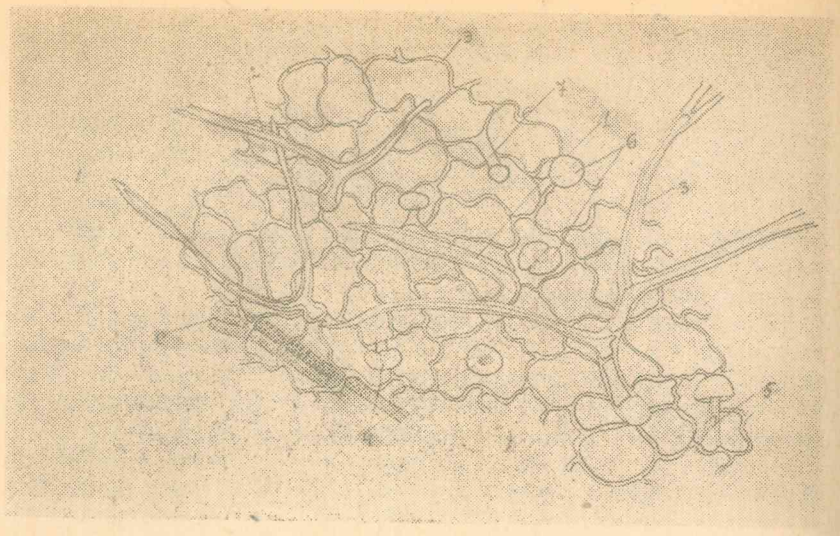


Рис. 1. Дубровник белый. Верхний эпидермис листа (ув. 280). Э-епидермис; 1 — простой волосок; 2 — вильчатый волосок; 3 — разветвленный волосок; 4, 7 — железистый волосок на одноклеточной ножке; 5 — железистый волосок с двухклеточной ножкой, 6-железистый волосок с двухклеточной головкой.

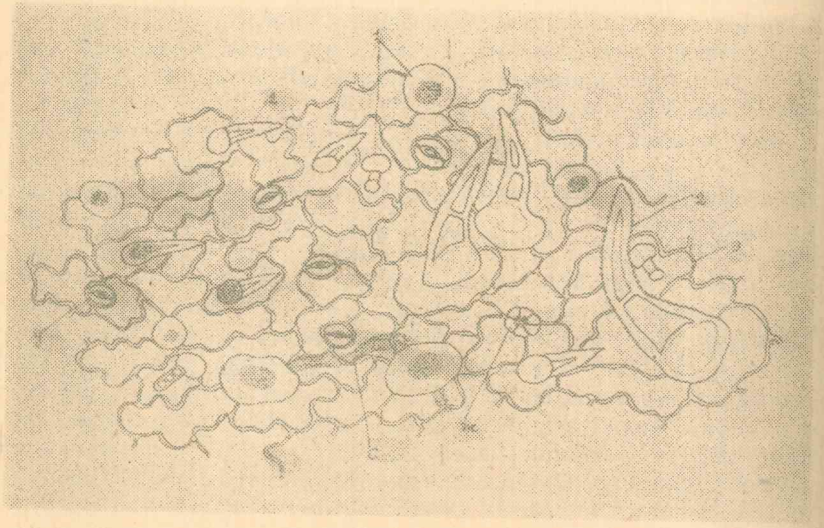


Рис. 2. Дубровник восточный. Нижний эпидермис листа (ув. 280). Э — эпидермис; У — устьица; ЭН — эфиромасличная железка; 1 — железистый волосок; 2 — простой бородавчатый волосок.

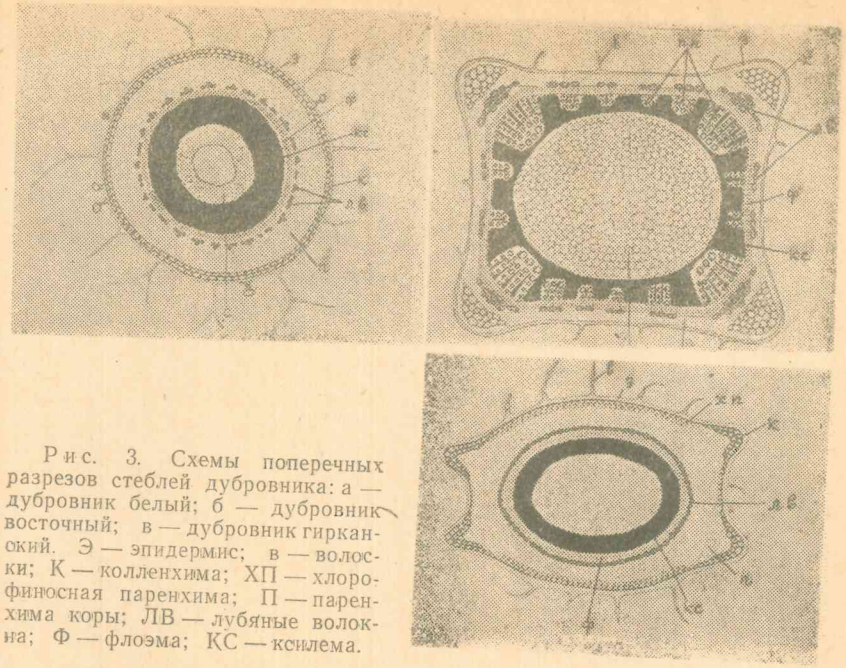


Рис. 3. Схемы поперечных разрезов стеблей дубровника: а — дубровник белый; б — дубровник восточный; в — дубровник гирканский. Э — эпидермис; в — волоски; К — колленхима; ХП — хлорофиносная паренхима; П — паренхима коры; ЛВ — лубяные волокна; Ф — флоэма; КС — ксилема.

Стебли указанных 4 видов построены различно, на поперечном срезе контур д. белого и д. обыкновенного круглый, д. гирканского овальный с 4 небольшими ребрами, д. восточного четырехугольный.

Проводящая система стебля у трех видов образует сплошное кольцо и только у д. восточного имеются отдельные пучки разных размеров. Лубяные волокна расположены над флоэмой, образуют у д. гирканского однорядное сплошное кольцо, у д. белого и д. обыкновенного — кольцо прерывистое, а у д. восточного образуют группы над пучками. Колленхима под эпидермисом образует узкое сплошное кольцо у д. белого и д. обыкновенного, но и д. гирканского и д. восточного колленхима образует большие участки в ребрах. Опушение стеблей аналогично таковому листьев.

Указанные признаки обеспечивают надежность определения сырья.

В результате фитохимического исследования установлено наличие ряда химических компонентов, которые представлены в таблице.

Из исследуемого сырья выделены и изучены алкалоиды, смолистые вещества, флавоноиды и др. Методом восходящей

Таблица 1

Содержание природных веществ в траве дубровника белого, дубровника восточного, дубровника гирканского и дубровника обыкновенного (в % в абс. сухом сырье)

Группы веществ	Дубровник белый	Дубровник восточный	Дубровник гирканский	Дубровник обыкнов.
Алкалоиды	0,05	0,062	0,14	0,11
Гликозиды	0,25	0,22	0,38	0,23
Флавоноиды	4,1	3,8	3,6	3,3
Горькие вещества (показ. горечи)	1:2400	1:2250	1:1560	1:1650
Дубильные вещества	2,8	3,8	4,1	3,4
Смолистые вещества	2,6	4,5	6,4	4,8
Жировые вещества	3,8	4,2	3,9	2,8
Эфирные масла	0,3	0,15	0,14	0,05
Органич. кислоты (перечисленные на яблочную кислоту)	1,82	1,62	1,9	1,4
Витамин С	38,4 мг	41,5 мг	36 мг	28 мг
Зола общая	6,5	7,8	8,4	6,9

хроматографии на бумаге установлено, что алкалоидный остаток всех 4-х видов дубровника состоит из 1 алкалоида общего для всех с Rf 0,84 (в системе хлороформ-ацетон-бензол-н-бутанол (1:1:1:1).

Смолистые вещества подвергнуты фракционированию по схеме Тимошенко, полученные фракции охарактеризованы.

Флавоноиды изучались методом хроматографии на бумаге в 15% уксусной кислоте и в системе н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:2). В результате этих исследований были обнаружены: в д. белом 6 флавоноидов и 3 фенольных соединений; в д. восточном — 5 флавоноидов и 3 фенольных соединений; в д. обыкновенном — 3 флавоноида и 5 фенольных соединений: в д. гирканском — 4 флавоноида и 5 фенольных соединений.

Учитывая максимальное содержание флавоноидов в сырье д. белого и д. гирканского, мы в дальнейшем занялись выделением и изучением суммарного препарата флавоноидов из этих видов.

Кроме того в целях проведения некоторых фармакологических исследований нами был приготовлен ряд препаратов из травы д. белого и д. гирканского: 1% раствор хлоргидрата суммы алкалоидов, 1% водный раствор суммы гликозидов, 10% раствор суммы флавоноидов, жидкий спиртовый экстракт травы из расчета 1:1 и 10% спиртовый раствор суммы смолистых веществ.

Фармакологическое испытание указанных препаратов проводилось на кафедре фармакологии Азербайджанского медицинского института им. Н. Нариманова в Баку под руководством доцента этой кафедры, доктора медицинских наук Я. Д. Гусуйнова. Результаты фармакологического испытания препаратов дубровника показали, что они увеличивают амплитуду сердечных сокращений, в применяемых дозах не токсичны и вызывают ясно выраженное понижение уровня кровяного давления. Наибольшим гипотензивным свойством обладают жидкий спиртовый экстракт травы обоих видов и суммарный препарат флавоноидов.

На основании произведенных исследований мы пришли к следующим выводам:

ВЫВОДЫ

1. Дубровник белый — Teucrium polium L., восточный — T. orientale L., гирканский — T. hyrcanicum L. и обыкновенный — T. chamaedrys L. достаточно широко распространены в Азербайджане для обеспечения промышленного сбора травы. Сырье легко идентифицируется морфолого-анатомическим методом по строению листьев и стеблей.

2. Фитохимическое исследование показало наличие алкалоидов, флавоноидов, эфирного масла, смолистых веществ и др. С помощью бумажной хроматографии установлено для каждого вида наличие 4—6 флавоноидов и одного алкалоида.

3. Фармакологическое испытание различных препаратов показало выраженное понижение кровяного давления и уменьшение амплитуды сердечных сокращений.

4. Жидкий спиртовый экстракт травы и суммарный препарат флавоноидов дубровника белого и дубровника гирканского после глубокого фармакологического исследования могут быть рекомендованы для клинического испытания в качестве нового гипотензивного средства.

ФАРМАКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИРЮЧИНЫ ОВАЛЬНОЛИСТНОЙ И БИРЮЧИНЫ КИТАЙСКОЙ, КУЛЬТИВИРУЕМЫХ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Д. З. ШУКЮРОВ

(Кафедра фармакогнозии и ботаники; зав. — доцент И. А. Дамиров Азербайджанский государственный медицинский институт, им. Н. Нариманова)

В поисках растений, обладающих гипотензивным свойством, наше внимание привлекли различные виды бирючины, распространенные в культуре в Азербайджане.

Согласно литературным данным (1—4), во всем мире насчитывается 28 видов рода бирючины — Ligustrum L., семь масленичных — Oleaceae.

Виды бирючины в основном распространены в юго-восточной Азии, главным образом, на Цейлоне, Малайе и Зондских островах. Во флоре СССР в диком виде обнаружено только два вида и несколько видов в культуре. На Кавказе, в том числе в Азербайджане, в диком виде встречается только 1 вид — бирючина обыкновенная, которая широко распространена в лесных и горно-лесных районах республики. Кроме того, в Азербайджане (особенно на Апшероне) широко культивируется бирючина обыкновенная, бирючина блестящая, бирючина китайская, бирючина овальнолистная и бирючина японская. Из названных видов сравнительно хорошо изучены только два вида: бирючина обыкновенная Д. З. Шукюровым (2) и бирючина японская И. А. Дамировым (1).

В настоящей работе излагаются результаты химического и частично фармакологического изучения листьев бирючины овальнолистной — Ligustrum ovalifolium Hasskarl и бирючины китайской — Ligustrum sinensis Lour. культивируемых на Апшероне.

Вначале нами проводились анализы, характеризующие сырье, с которым проводилась вся последующая работа. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика сырья (в %) на абс. сух. вещ.)

Название растения	Азот	Водно-экстрактивные вещества	Общая зольность	Зола, нерастворимая в 10% соляной кислоте	Влажность
Бирючина овальнолистная	1,7	22,7	10,44	1,8	9,56
Бирючина китайская	1,6	21,8	11,4	1,92	10,4

Далее мы проводили фитохимическое исследование по общеизвестным методам, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты фитохимического анализа в %% на абс. сух. вещ.

Группы веществ	Бирючина овальнолистная	Бирючина китайская
Алкалоиды (сумма)	0,12	0,09
Летучие алкалоиды	—	—
N-оксидные алкалоиды	—	—
Гликозиды (сумма)	0,24	0,26
Антрагликозиды	—	—
Сапонины	—	—
Сахарные вещества	5,4	4,2
Кето-сахара	6,8	6,6
Альдегидо-сахара	0,73	0,65
Дубильные вещества	7,4	6,2
Горькие вещества	1:600	1:450
Смолистые вещества	4,9	5,2
Жировые вещества	4,9	2,41
Эфирные масла	следы	следы
Общая титруемая кислотность, перечисленная на яблочную кислоту	1,56	1,08
Провитамин А (каротин)		
Витамин С в сухих листьях	81 мг	109 мг
Витамин С в свежих листьях	186 мг	218 мг

Результаты фитохимического исследования позволили заняться нам изучением динамики накопления алколоидов и гликозидов в листьях обоих видов бирючины в различные фазы вегетации. Данные представляются в таблицах 3, 4, 5 и 6.

Таблица 3

Динамика накопления алкалоидов в листьях бирючины овальнолистной (1964)
(данные в % в абс. сух. сырье)

Время сбора	Периоды вегетации	Содержание алкалоидов %%
25. IV	До образования бутонов	0,051
25. V	Во время бутонизации	0,09
25. VI	Во время цветения	0,12
25. VII	Начальный период плодоношения	0,11
25. VIII	Полное развитие плодов	0,084
25. IX	Созревания плодов	0,08
25. X	Полное созревание плодов	0,075

Таблица 4

Динамика накопления алкалоидов в листьях бирючины китайской, культивируемой на Апшероне (1964)
(данные в %% в абс. сух. сырье)

Время сбора	Период вегетации	Содержание алкалоидов %%
20. IV	До образования бутонов	0,074
20. V	В начале бутонизации	0,108
20. VI	Во время цветения	0,13
20. VII	Начало плодоношения	0,121
20. VIII	Полное развитие плодов	0,092
20. IX	Созревание плодов	0,08
20. X	Полное созревание плодов	0,071

Таблица 5

Динамика накопления гликозидов в листьях бирючины овальнолистной (1965 г.)
(данные в % в абс. сух. сырье)

Время сбора	Периоды вегетации	Содержание гликозидов %
29. IV	До начала бутонизации	0,12
29. V	Начало бутонизации	0,17
29. VI	Во время цветения	0,24
29. VII	Начало плодоношения	0,21
29. VIII	Полное плодоношение	0,18
29. IX	Созревание плодов	0,16
29. X	Полное созревание плодов	0,19

Таблица 6

Динамика накопления гликозидов в листьях бирючины китайской (1961 г.)
(данные в % в абс. сух. сырье)

Время сбора	Периоды вегетации	Содержание гликозидов %
3. V	До образования бутонов	0,13
3. VI	Бутонизация	0,19
3. VII	Цветение	0,26
3. VIII	Плодоношение	0,24
3. IX	Начало созревания плодов	0,21
3. X	Полное созревание плодов	0,15

Исследования показали, что наиболее рациональное время сбора листа — период цветения до начала плодоношения.

Далее мы перешли к изготовлению галеново-фармацевтических препаратов, результаты которых приводятся в таблицах 7, 8.

Таблица 7

Результаты опытов по извлечению алкалоидов из листьев бирючины овальнолистной различными растворителями
(данные в % в абс. сух. веществе)

Наименование растворителей	Количество извлеченных алкалоидов (сумма)	Сухой остаток
Вода	000	1,4
Спирт 20°	0.061	1,7
Спирт 30°	0,069	1,9
Спирт 40°	0,076	2,0
Спирт 70°	0,098	2,1
Спирт 90°	0,091	1,6
Эфир	0,084	0,2
Хлороформ	0,096	0,4
Дихлорэтан	0,097	0,3
Ацетон	0,062	0,4
Бензол	0,081	0,2

Таблица 8

Данные по извлечению алкалоидов из листьев бирючины китайской различными растворителями
(данные в % в абс. сух. веществе)

Наименование растворителей	Количество извлеченных алкалоидов (сумма)	Сухой остаток
вода	0,00	1,3
Спирт 20°	0,055	1,8
Спирт 30°	0,068	1,9
Спирт 40°	0,080	2,0
Спирт 70°	0,104	2,1
Спирт 90°	0,093	1,3
Спирт 96°	0,089	0,7
Эфир	0,084	0,3
Хлороформ	0,090	0,4
Дихлорэтан	0,087	0,3
Ацетон	0,051	0,2
Бензол	0,63	0,1

Таблица показывает, что 70° спирт является лучшим извлекателем для алкалоидов.

Дальнейшие исследования показали, что 70° спирт, хотя по сравнению с дихлорэтаном и хлороформом извлекает меньше гликозидов, однако его можно считать более рациональным извлекателем, в силу его доступности и безвредности.

Что касается смолистых веществ, то при использовании 70° спирта извлекается 6,82%, 96° спирта — 6,21% суммы этих веществ. Здесь видно, что 70° спирт по сравнению с 96° спиртом извлекает больше смолистых веществ. Однако нельзя отнести эти данные полностью к чистым смолистым веществам.

Учитывая вышеизложенные данные, галеновые препараты нами приготовлены на 70° винном спирте.

Для фармакологического исследования приготовлены нами водные настои, спиртовые настойки, жидкие спиртовые экстракты и отдельные химические компоненты 0,5 и 1% водные растворы хлоргидрата суммы алкалоидов, 1% водные растворы суммы гликозидов и 10% спиртовые растворы смолистых веществ (испытание проводилось на кафедре фармакологии Азгосмединститута им. Н. Нариманова под руководством доцента этой кафедры доктора мед. наук Д. Я. Гусейнова).

Результаты опытов показали, что спиртовые растворы смолистых веществ, жидкие спиртовые экстракты и водные растворы суммы гликозидов изучаемых видов бирючины вызывают у подопытных животных резкое понижение кровяного давления на продолжительное время. Алкалоиды же не оказали никакого действия.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы:

ВЫВОДЫ

1. Результаты химического исследования листьев бирючины овальнолистной — Ligustrum ovalifolium Hasskarl и бирючины китайской — Ligustrum sinensis Lour. показали, что основными действующими веществами в них являются: гликозиды и смолистые вещества.

2. При изучении динамики накопления установлено, что наиболее рациональным временем сбора листьев иследуемых видов следует считать время цветения (июнь—июль) и время начала плодоношения (август).

3. Установлены оптимальные извлекатели и концентрации для приготовления лекарственных форм и галеновых препаратов из листьев обоих видов бирючины:

а) водные отвары из расчета 1:10;

б) для галеновых препаратов 70° этиловый спирт, в виде настойки (1:5), полученной перколяционным методом и жидкого спиртового экстракта (1:1) — реперколяционным методом;

в) для более очищенного препарата типа новогаленики: 0,5—1,0% водный раствор суммы смолистых веществ.

4. Наибольшей биологической активностью испытанных препаратов бирючины обладает жидкий спиртовый экстракт; в дозах 1,5—2 мл. и в концентрациях 0,02—0,5% увеличивает амплитуду сокращений изолированного сердца лягушки; в опытах с прямой кардиографией внутривенное введение экстракта кошкам и кроликам сопровождается увеличением амплитуды сердечных сокращений.

5. Спиртовые растворы смолистых веществ и 1% водный раствор суммы гликозидов, а также жидкий спиртовый экстракт бирючины вызывают ясно выраженное понижение кровяного давления.

6. Жидкий спиртовый экстракт бирючины после клинического испытания может быть рекомендован для применения в медицинской практике как гипотензивное средство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамиров И. А. Химическое и фармакологическое исследование листьев бирючины японской, культивируемой на Апшероне. Сб. тр. Азерб. мед. инст. им. Нариманова. Баку, 1960, I/VIII. стр. 401.

2. Шукюров Д. З. Материалы к характеристике химического состава галеново-фармацевтических препаратов листьев бирючины обыкновенной, произрастающей в Азербайджане. Матер. 2-й всесоюз. конференции фармацевтов, 1961, стр. 205—208.

К ФИТОХИМИИ ПУСТЫРНИКА ПЯТИЛОПАСТНОГО (ГЛИКОЗИДЫ ПУСТЫРНИКА)

Л. М. КОЗЛОВА

(Кафедра заводской технологии лекарств;
и. о. зав. — доцент Т. П. Литвинова,
I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова)

Пустырник пятилопастный — Leonurus guinguelobatus Gilib семейства губоцветных — Labiatae наряду с пустырником сердечным — L. Cardiaca L. является официальным растением и получил широкое применение в медицинской практике.

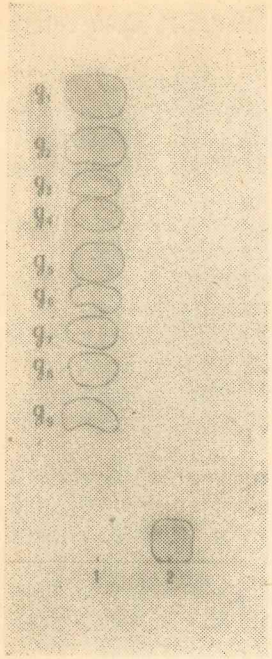


Рис. 1. Хроматограмма гликозидов пустырника пятилопастного в тонком слое силикагеля в системе растворителей хлороформ-метанол (9:1).

Проявитель — насыщенный хлороформный раствор треххлористой сурьмы.

1 — фракция малополярных гликозидов;
2 — фракция полярных гликозидов.

Фармакологические и клинические исследования показали несомненную ценность препаратов пустырника. Однако вопрос о биологически активных веществах, обусловливающих действие препаратов пустырника на сердце и центральную нервную систему, несмотря на условия ряда исследователей, недостаточно ясен.

Последнее обстоятельство и обусловило характер нашей работы, которая имела цель выделить основные компоненты пустырника пятилопастного и изучить их свойство. Согласно поставленной задачи нами выделена сумма трех веществ флавоноидной природы (2): сумма азотистых оснований и алкалоид стахидрин (3) и сумма гликозидов пустырника.

Рядом авторов в видах пустырника также установлено содержание флавоноидных гликозидов (1, 6). Петренко В. В. (4, 5) из травы пустырника пятилопастного выделил рутин, гликозид, представляющий соединение кверцетина и глюкозы и новый флавоноидный гликозид — квинквелозид, представляющий соединение апигенина с d-глюкозой и п-кумаровой кислотой.

Интересные результаты опубликовали в 1961 году Schultz и Haack (7). Из эфирного экстракта травы пустырника сер-

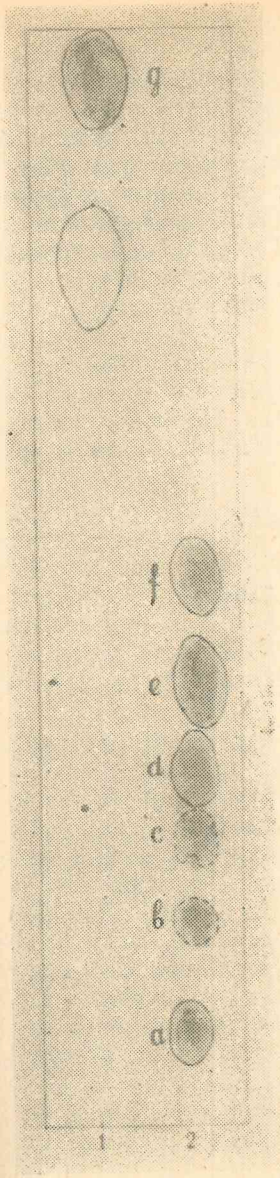


Рис. 2. Хроматограмма гликозидов пустырника на бумаге в системе растворителей н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5).

Проявитель — насыщенный хлороформный раствор треххлористой сурьмы.

1 — фракция малополярных гликозидов;
2 — фракция полярных гликозидов.

дечного они выделили три индивидуальных вещества, одно из которых в кристаллическом состоянии. На основании ИК-спектра, качественных реакций и результатов гидролиза Schultz и Haack высказали предположение, что выделенные

ими вещества являются стероидными гликозидами с частично гидрированным шестичленным лактонным кольцом.

В настоящем сообщении приведены результаты наших исследований травы пустырника пятилопастного.

Нами была проверена возможность выделения гликозидов пустырника методами, описанными в литературе. Метод Scuhltz и Haack (7) позволил получить гликозидную фракцию свободную от азотистых оснований. Она выделена из эфирного экстракта травы, очищенного свежеприготовленным гидратом окиси свинца, с последующей обработкой эфиром, хлороформом и смесью хлороформ-метанол (3:1) с выходом 0,225% (абс. сухое сырье).

Гликозидсодержащая фракция представляет собой белый с желтоватым оттенком аморфный порошок, чрезвычайно горького вкуса, специфического запаха. Порошок хорошо растворим в хлороформе, метаноле, трудно растворим в эфире и воде.

Методом хроматографии в тонком слое силикагеля марки КСК в системе хлороформ-метанол (9:1) в составе фракции обнаружено девять близких по своей природе веществ (Rf× 100; 25; 34; 40; 47; 53; 63; 67; 73; 83). (Рис. 1). Они проявлялись в виде серовато-фиолетовых пятен при обработке хроматограмм, насыщенным хлороформным раствором треххлористой сурьмы и последующим нагреванием в течение 3—5 мин. при 120°.

Дальнейшие исследования показали, что метод Шульца и Хаака не позволяет выделить весь комплекс гликозидов пустырника. Этим методом не удается получить гликозиды богатые сахарами (т. е. более полярные вещества).

Фракцию полярных гликозидов получили по разработанной нами схеме. Растительный материал исчерпывающе экстрагировали в аппарате Сокслета эфиром и метанолом. Метанольный экстракт сгущали, разбавляли водой. Водный остаток обрабатывали хлороформом и смесью хлороформ-спирт (2:1). Хлороформно-спиртовые извлечения упаривали. При этом была получена коричневато-желтая смолистая масса, горького вкуса с выходом 3,9% (абс. сухое сырье). Методом хроматографии на бумаге (ленинградская, марки М) в системе растворителей № 1: н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5) наряду с гликозидами в ее составе обнаружены азотистые основания. Разделение указанной смеси веществ производили препаративным хроматографированием на колонке окиси алюминия (d=7 см, h=15 см). Дискретно-градиентной элюацией смесью хлороформ-этанол (100:0, 100:30) с колонки вымывали алкалоиды. Затем смесью н-бутанол-этанол-вода (10:3:5) элюировали гликозиды. При упаривании элюатов, содержащих гликозиды, получен смолистый остаток темно-желтого цвета, горького вкуса (выход 1% абс. сухое сырье), хорошо растворимый в воде, метаноле, этаноле, не растворимый в хлороформе и эфире.

Методом хроматографии на бумаге в системе растворителей № 1 в составе фракции полярных гликозидов обнаружено шесть веществ (рис. 2). Характеристика окраски пятен веществ и значение Rf приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты исследования фракции полярных гликозидов

Вещество	Значения Rf	Окраска при проявлении хлороформным раствором треххлористой сурьмы	
		дневной свет	УФ
a	0,07	темно-коричневая	красная
b	0,16	темно-коричневая	красная
c	0,28	темно-фиолетовая	фиолетовая
d	0,32	фиолетовая	голубая
e	0,40	розово-фиолетовая	розовая
f	0,51	темно-фиолетовая	фиолетовая

Хроматографированием фракции полярных гликозидов на колонке (d=2,5 см; h=24 см) окиси алюминия (нейтральная, 5 гр. активности по Брокману) при градиентной элюации смесью хлороформ-метанол (100:0 → 100:30) получили ряд фракций, содержащих в своем составе по 2—3 вещества. При повторном хроматографировании полученных фракций на окиси алюминия в системе хлороформметанол (100:0→100:30) и на силикагеле марки КСК в системе н-бутанол-этанол-вода (10:3:5) индивидуальных веществ получить не удалось.

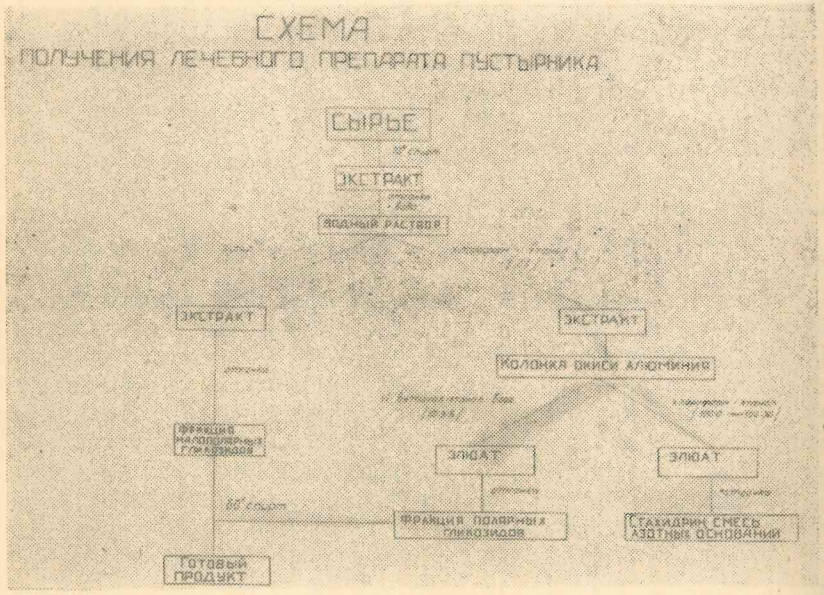
Фракции малополярных и полярных гликозидов пустырника дают отрицательные реакции Легаля и Келлер-Килиани; положительные реакции Либермана и с 84% серной кислотой; в разбавленных растворах едкого натра растворимы с образованием желтых растворов, горький вкус их при этом теряется.

Проведен кислотный гидролиз фракции малополярных гликозидов и ферментативный и кислотный гидролиз фрак-

ции полярных гликозидов. При этом в гидролизатах методом хроматографии на бумаге в ряде систем растворителей обнаружен единственный моносахарид глюкоза.

Гликозидсодержащие фракции, по данные фармакологических испытаний (Л. Г. Родина, фармфакультет 1 ММИ), в широком диапазоне доз вызывают урежение темпа сердечных сокращений без нарушения ритма и отрицательного действия на сокращение миокарда. Такое действие гликозидов пустырника может быть использовано при лечении больных, для замедления темпа сердечных сокращений и при аритмиях сердца.

Учитывая, что в сумме гликозидов, извлекаемых из травы пустырника, отдельные вещества содержатся в небольших количествах, мы поставили перед собой задачу наметить путь получения новогаленового препарата, содержащего смесь гликозидов пустырника. Гликозиды выделяли из спиртового экстракта травы пустырника по предлагаемой схеме.



Полученные гликозидсодержащие фракции объединяли, высушивали в вакууме (темп. 40—45°С) в течение часа, а затем в вакуум-эксикаторе над хлористым кальцием. При этом была получена смолистая масса зеленовато-желтого цвета, горького вкуса (1,2% к абс. сухому сырью).

Очищенный препарат — 0,5% раствор суммы гликозидов в 60° спирте представляет собой жидкость зеленовато-желтого цвета, горького вкуса, со слабым специфическим запахом.

Разработана методика определения подлинности препарата путем хроматографии на бумаге и в тонком слое силикагеля марки КСК. Препарат проходит клинические испытания в терапевтической клинике 1 ММИ им. И. М. Сеченова.

ВЫВОДЫ

1. Из травы Leonurus guinguelobatus Gilib выделена фракция малополярных гликозидов. В ее составе при хроматографии в тонком слое силикагеля показано наличие девяти близких по своей природе веществ.

2. Разработан метод выделения фракции полярных гликозидов. В ее составе обнаружено шесть компонентов, которые при повторном хроматографировании разделены на фракции по два-три вещества.

3. На основании данных фармакологических исследований разработана схема получения очищенного гликозидсодержащего препарата пустырника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беч Т. Д. Дослідження деяких рослин на вміст рутину. Фармацевтичний журнал, 1960, № 5, стор. 58—64.

2. Козлова Л. М. Хроматографическое изучение травы пустырника пятилопастного. Аптечное дело, 1964, стр. 33—38.

3. Козлова Л. М. К фитохимии пустырника пятилопастного. Фармация, 1967, № 6, стр. 23—26.

4. Петренко В. В., Куріна Н. В. Хімічне вивчення флавоноїдів собачої кропиви п'ятилопатевої. Фармацевтичний журнал, 1965, № 5, стор. 51—56.

5. Петренко В. В. Квинквелозид новый флавоноидный гликозид. Химия природных соединений, 1965, № 6, стр. 414.

6. Філь У. Г., Мухтарова Л. Е., Муцет Г. У. Виявлення флавонових сполук в лікарській сировині методом паперової хроматографії. Фармацевтичний журнал, 1963, № 2, стр. 20.

7. Schultz O. E., Haack H. Y. Ysolierumg und Versuche zuz Konstitutionsaufklärung von drei Bitterstoffgiykosiden aus Leonurus cardiaca, L. Arzneimittel-Forsehung, 1961, 9, 830—835; 10, 975—978.

ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СКАБИОЗЫ БЛЕДНОЖЕЛТОЙ

Г. Н. ЗЕМЦОВА

(Кафедра органической и биологической химии;
зав. — проф. А. Л. Шинкаренко; Пятигорский государственный фармацевтический институт)

Изучение полифенольных соединений и сапонинов приобретает особо важное значение, ввиду широкого спектра их биологического действия. Учитывая это обстоятельство, нами проведено изучение химического состава скабиозы бледножелтой — Scabiosa ochroleuca L., сем. ворсинковых — Dipsacaceae.

Предварительными исследованиями было установлено, что в цветках и корнях растения накапливаются в большом количестве фланоиды и сапонины, причем содержание последних может доходить до 12% (на воздушно-сухой вес).

Экстракцией метанолом цветков скабиозы была получена сумма флавоноидов, состоящая из четырех гликозидов. Два из них (1) нами идентифицированы как лютеолин-7-β-Д-глюкопиранозид и кверцетин-7-β-Д-глюкопиранозид. Третий гликозид, полученный многократной перекристаллизацией из формамида, представляет собой сферические кристаллы желто-серого цвета с т. пл. 275—277°С. С хлорным железом дает зеленую окраску, с реактивом Вильсона реакция положительная, проба Хёрхаммера — отрицательна. Не восстанавливает серебро из его растворов и не осаждается насыщенным раствором среднего ацетата свинца. В реакцию азосочетания не вступает (2). Данные качественных реакций позволяют предположить, что в исследуемом веществе при C_3 и C_7 — либо отсутствуют оксигруппы, либо имеются другие заместители. Реакция с хлорным железом и реактивом Вильсона указывает на наличие свободной оксигруппы у C_5. Отсутствие восстанавливающих свойств обусловлено, по-видимому, отсутствием или наличием заместителей в орто-оксигруппировке бокового фенильного радикала. Эти предположения были подтверждены данными УФ-спектроскопии с ионизирующими и комплексообразующими добавками.

В УФ-спектре гликозида установлено наличие свободной оксигруппы у C_5 (батохромия в присутствии хлористого алюминия $\Delta\lambda+80$ мμ), отсутствие батохромии с ацетатом натрия указывает, что у C_7 отсутствует свободная гидроксильная группа (3).

При кислотном гидролизе 10% серной кислотой при температуре 130°С — 20 часов, был получен агликон, перекристаллизованный из абсолютного алкоголя, т. пл. 253—255°С, не дает понижения температуры с заведомым образцом диосметина.

Таблица 1

Спектральная характеристика гликозида и агликона в УФ-области

Вещество	Полосы поглощения	$2\cdot10^{-5}$М р-р в абс. этаноле	$2\cdot10^{-5}$М р-р в абс. этаноле					
			$+CH_3COONa$		H_3BO_3+ $+CH_3COONa$		$+AlCl_3$	
Гликозид	I	342	345	+ 3	344	+2	420	+78
	II	255					275	+20
		265	265	+ 0	265	+0	345	+80
Агликон	I	345	368	+23	344	—1	428	+83
	II	255			254	—1		
		268	274	+ 6	268	0	340	+72

В УФ-спектре спиртового раствора агликона с добавкой ацетата натрия проявляется заметная батохромия ($\Delta\lambda+$ 23мμ), что указывает на наличие свободной гидроксильной группы у седьмого атома углерода.

В УФ-спектре гликозида и агликона с добавкой борной кислоты и ацетата натрия не наблюдается батохромии, что указывает на отсутствие свободной орто-оксигруппировки.

Щелочное расщепление агликона проводили 30% едким калием на водяной бане 6 часов. После подкисления продукты расщепления извлекали эфиром. Перекристаллизацией из воды получили трудно растворимую изованилиновую кислоту с т. пл. 250°С. После отделения изованилиновой кислоты в остатке хроматографией на бумаге обнаружен флороглюцин имеющий Rf 0,74 в системе н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5).

При кислотном гидролизе 3% серной кислотой в течение двух часов на водяной бане обнаружены диосмин и рутиноза, имеющая Rf соответственно 0,08, 0,3 в системах н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5), пиридин-этилацетат-вода (1:2:2), совпадающее со значением рутинозы из рутина.

Таким образом, гликозид представляет собой 5,3″-диокси-4″-метокси-7-рутинозид (диосмин).

Для выявления сапонинов измельченные и обезжиренные корни экстрагировали метанолом. Для идентификации генина

провели гидролиз «сырых сапонинов», полученных переосаждением ацетоном и эфиром из метанольного экстракта корней. Сапониновую фракцию гидролизовали смесью: соляная кислота-метанол (1:1) на водяной бане 22 часа. Выделенный генин после соответствующей обработки имел т. пл. 305—308°С, не давал депрессии температуры плавления с достоверным образцом олеановой кислоты и имел одинаковые значения Rf с олеаноловой кислотой при хроматографии в тонком слое силикагеля в системах: хлороформ-бензол-этилацетат (3:2:1) эфир-бензол (4:1) соответственно 0,36, 0,30. Найдено в %: С 76,28, 76,56 Н 11,37, 11,67 $C_{30}H_{48}O_3$. Вычислено в %% С 78,47, Н 10,60.

В ИК-спектре получены полосы поглощения: 3630 $см^{-1}$ (—ОН) 1730 $см^{-1}$ (>С=0), 1590 $см^{-1}$ (>С=С<) и полосы характерные только для олеаноловой кислоты: 1400, 1340, 1320, 1308, 1268 $см^{-1}$.

Ацетильное производное сапогенина имело т. пл. 263—267°С, совпадающую с литературными данными для ацетильного производного олеаноловой кислоты. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что генином сапонинов скабиозы бледно-желтой является олеаноловая кислота.

ВЫВОДЫ

1. Из цветков скабиозы бледножелтой Scabiosa ochroleuca L. был выделен флавоновый гликозид, который идентифицирован по продуктам кислотного гидролиза, щелочного расщепления и физическим константам как диосмин.

2. Из корней скабиозы была получена сумма «сырых сапонинов», при кислотном гидролизе которых была выделена олеаноловая кислота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земцова Г. Н. К изучению химического состава некоторых растений семейства ворсянковых. В сб.: Вопросы курортологии, фармации и фармакологии, г. Пятигорск, 1967, стр. 316.

2. Бандюкова В. А. Применение цветных реакций для обнаружения флавоноидов путем хроматографии на бумаге. Растительные ресурсы, 1965, № 1, стр. 591.

3. Jurd L. Spectral properties of flavonoid. T. A. Geissman — «The chemistry of flavonoid compounds», Pergamon Press, 1962, p. 108.

К ФИТОХИМИИ ЧИСТЕЦА БУКВИЦЕЦВЕТНОГО (БУКВИЦЫ ОЛИСТВЕННОЙ)[1] И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЕГО ПРЕПАРАТОВ

Б. Н. АРОНОВА

(Киргизский научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, директор — кандидат мед. наук А. А. Ильин)

С целью определения качественного и количественного содержания отдельных химических компонентов в сырье чистеца буквицецветного — Betonica foliosa Rupr. мы провели фитохимический анализ. При этом были использованы общепринятые методики определения, результаты которых представлены в табл. 1.

Таблица 1

Химический состав травы чистеца буквицецветного

Определяемые вещества	Содержание в %% к абс. сух. весу сырья
Флавоноидные вещества	1,54
Алкалоиды (стахидрин)	0,49
Иридоиды	1,00
Сердечные гликозиды	—
Дубильные вещества	—
Фенолкарбоновые кислоты	+
Смолы	3,11
Эфирное масло	0,12
Аскорбиновая кислота, мг%	49,6
Витамин «К»	+
Органические кислоты (в пересчете на яблочную кислоту)	2
Показатель горечи	1:2500
Соли кальция	1,02
Сахаристые вещества до гидролиза	3,98
Сахаристые вещества после гидролиза	6,10
Сапонины	—
Кумарины	—

[1] Чистец буквицецветный — Stachys betonicaeflora Rupr название устарелое и во «Флоре СССР» (т. XXI) для данного растения принято название буквица олиственная — Betonica foliosa Rupr, на том основании, что в трубке цветка его нет кольца волосков, что является характерным признаком рода Betonica. Напротив род Stachys отличается наличием волосистого кольца в трубке цветков (Редакц.).

Флавоноиды. В результате качественного исследования флавоноидов чистеца буквицецветного методами одномерной и двумерной хроматографии установлено наличие четырех веществ. Сумму флавоноидов выделяли по общепринятой методике. Полученную сумму выбалтывали водным раствором бутанола, а затем бутанольную фракцию подвергали хроматографической очистке и разделению на колонке с капроном. При этом мы выделили три вещества (А, Б и В).

Вещество «А» (темп. плавл. 326—330°) λ_{max} спирт 350, 267 и 257 mμ, λ_{max} ацетат натрия 365 и 275 mμ, λ_{max} этилат натрия 380 и 260 mμ, дает оранжево-красное окрашивание при цианидиновой реакции, зеленое — с хлорным железом, восстанавливает аммиачный раствор окиси серебра, не расщепляется кислотами в обычных условиях и не гидролизуется ферментами. При кислотном гидролизе изомеризуется с образованием 2-го продукта, который не отличается от вещества «А» по спектральным свойствам. При сравнении вещества «А» и его изомера с достоверными образцами ориентина и гомоориентина показана их полная идентичность и можно заключить, что вещество «А» представляет собой 8-С-β-Д-глюкопиранозид лютеолина или ориентин, а его изомер идентичен гомоориентину.

Вещество «Б» при цианидиновой реакции дает оранжево-красное окрашивание, со щелочью — розовое, с раствором азотнокислого цирконила — желтое. При спектральном исследовании установлено, что в спиртовом его растворе спектр имеет максимумы при 340 и 270 mμ; в присутствии щелочи максимумы появляются при 360 и 280 mλ и дают батохромные сдвиги на 20 и 10mμ. Такие сдвиги максимума длинноволновой полосы обнаруживают 7-оксигруппу.

В присутствии борной кислоты и ацетата натрия характер спектра по сравнению с исходным не изменяется, а присутствие в коротковолновой части спектра одного максимума (270 mμ) является свойственным для флавоноидов с 4^1 замещением.

На основании качественных реакций и спектрального исследования в веществе «Б» обнаружена свободная оксигруппа в 5 и 7 положениях. Вещество «Б» предварительно охарактеризовано как апигениновое производное с замещением в 4^1 положении.

Вещество «В». Это вещество дает следующие качественные реакции: цианидиновую, которая протекает с оранжево-красным окрашиванием, с хлорным железом — бледно-коричневое окрашивание, с метанольным раствором азотнокислого

циркония — желтое окрашивание; не восстанавлиает аммиачный раствор нитрата серебра.

При спектральных исследованиях спиртового раствора вещества «В» установлено наличие максимума при 326 и 270 mμ, а ацетат натрия, борная кислота в присутствии ацетата натрия и щелочь не вызывают изменений в спектре этого соединения.

На основании качественных реакций и спектральных данных можно предположить, что в этом соединении содержится свободная только 5 оксигруппа и оно, вероятно, может быть отнесено к $7\text{-}4^1$-диметоксиапигенина.

Алкалоиды. Общими качественными реакциями и хроматографически мы обнаружили в чистеце буквицецветным наличие алкалоидов.

По имеющимся литературным данным алкалоидоносность некоторых изученных видов чистеца обусловливается содержанием в них стахидрина.

Выделение стахидрина мы проводили двумя методами: по методу Н. Ф. Проскурниной и Л. М. Уткина (1) и по методу H. Romanowski (4, 5). Максимальный выход стахидрина мы получили по первому методу. Он составил 0,49%.

Иридоиды. Наличие иридоидов мы обнаружили в 50% метальном экстракте из чистеца буквицецветного хроматографически в системе н-бутанол-уксусная кислота-вода 4:1:2 после проявления реактивом состава: бензидин 0,5; трихлоруксусная кислота 10,0; этанол до 100 мл.

После проявления появились два пятна, окрашенные в сине-фиолетовый цвет. Для дальнейшей характеристики этих веществ мы обрабатывали бутанолом упаренное метанольное извлечение. Затем после отделения флавоноидов на колонке с капроном, а ароматических кислот на колонке с нейтральной окисью алюминия и последующей обработки очищенного водного раствора выделили иридоиды. Иридоиды кристаллизовались из смеси этанол-ацетон 1:3 и при этом мы получили кристаллическую смесь, состоящую из двух веществ. Разделение этих веществ проводили путем кристаллизации из смеси этанол-петролейный эфир 1:1 и получили в индивидуальном состоянии белое вещество в виде пластинчатых кристаллов (темп. плавл. 154—155°). По физико-химическим свойствам, качественной реакции и хроматографическому поведению полученное вещество может быть идентифицировано, как герпагид-ацетат. В маточных растворах остается вещество, идентичное герпагиду. Иридоиды в чистеце буквицецветном обнаружены впервые.

Дубильные вещества. В чистеце будвицецветном отсутствуют. Установлено присутствие в изучаемом растении фенолкарбоновых кислот: кофейной: 3-кофеилхинной (хлорогеновой), 5-кофеилхинной (неохлорогеновой), 4-кофеилхинной и 1-кофеилхинной.

Смолы извлекали этиловым спиртом по методу Е. В. Шикторовой (3), разделяли на отдельные фракции (2). При этом воднокислая вытяжка составила 46,08%, воски и углеводороды — 9,71%, резены — 0,85%, смоляные кислоты — 2%. Методом тонкослойной хроматографии установлено наличие 4-х смол.

Сахаристые вещества определяли хроматографически. При этом обнаружены: олигосахарид, рафиноза, сахароза, фруктоза и глюкоза. Количественное определение сахаристых веществ проводили хроматографически и методом Бертрана. В результате установлено наличие олигосахарида — 1,54), рафинозы — 1%, сахарозы — 1,69%; количество моносахаров по методу Бертрана — 3,98%, а хроматографически — 3,79%. Количество сахаристых веществ после пятиминутного гидролиза составляет 6,12%.

Из чистеца буквицецветного, собранного в фазы ранней вегетации и цветения и измельченного до величины частиц 1 мм, 3 мм и 5 мм были изготовлены жидкие экстракты на спиртах различной концентрации (30°, 40°, 70° и 96°).

Готовые экстракты проверяли биологически на отрезках рогов матки половозрелых крольчих по методу Магнуса-Керера, видоизмененному Чечулиным с записью на ленте кимеграфа. Испытывались разведения экстрактов 0,1:100; 0,05:100; 0,025:100; 0,01:100 и для сравнения разведения настойки 1:100; 0,05:100; 0,1:100. Экстракты, которые нужно было сравнить между собой испытывались на одной крольчихе. Результаты опытов оценивались по трехбалльной системе.

Всего проведено 3 серии опытов. В первой серии мы проверили зависимость биологической активности экстрактов от концентрации взятого в количестве экстрагента спирта. В результате проведенных опытов установлено, что экстракты, изготовленные на 30, 40 и 70° спиртах биологически более активны, чем настойка на 70° спирте и экстракт на 96° спирте.

Во второй серии мы проверили зависимость биологической активности от фазы вегетации. Установлена возможность изготовления экстрактов из сырья, собранного в фазу ранней вегетации и фазу цветения.

В третьей серии установлена зависимость биологической активности экстрактов от степени измельчения сырья. Результаты опытов указывают на возможность изготовления экстрактов из сырья измельченного от 1 до 5 мм.

Сводные данные по трем сериям опытов приведены в таблице 2.

Таблица 2

Оценка биологической активности экстрактов чистеца буквицецветного в зависимости от концентрации спирта, фазы вегетации и степени измельчения сырья

Концентрация спирта в экстракте	Фаза вегетации		Степень измельчения сырья, собранного в фазе цветения		
	цветение	ранняя вегетация	1 мм	3 мм	5 мм
30°	2,0/41	2,1/7	2,2/10	2,0/10	2,5/10
40°	2,2/42	1,9/8	2,2/10	2,1/10	1,8/10
70°	1,8/34	1,7/10	—	—	—
96°	1,1/9	—	—	—	—
Настойка на 70° спирте	1,1/9	—	—	—	—

Примечание: числитель — число баллов по трехбалльной системе; знаменатель — количество кусочков рога, взятых для опытов.

ВЫВОДЫ

1. В траве чистеца буквицецветного (буквицы олиственной — Betonica foliosa Rupr. (Syn. Stachys betonicaeflora Rupr.) содержатся флавоноидные соединения —1,54%, стахидрин — 0,49%, иридоиды — 1,0%, соли кальция — 1,02%, эфирное масло — 0,12%, смолы — 3,11%, аскорбиновая кислота — 49,6 мкг%, органические кислоты — 2%, сахаристые вещества до гидролиза 3,98% (после гидролиза — 6,1%), фенолкарбоновые кислоты, горькие вещества (показатель горечи 1:1500).

Качественными реакциями установлено наличие витамина «К», и отсутствие сердечных гликозидов, кумаринов и сапонинов.

2. Рациональной лекарственной формой являются жидкие экстракты чистеца буквицецветного, изготовленного на 30° или 40° спирте из сырья, собранного в фазу цветения или ранней вегетации и измельченного до 5 мм. Эти экстракты по своему действию на матку более активны чем экстракт,

приготовленный на 96° спирте и 10%-ная настойка на 70° спирте.

3. Жидкий экстракт чистеца буквицецветного 1:1 на 40° спирте разрешен фармакологическим комитетом Минздрава СССР к медицинскому применению (протокол № 21 от 22 декабря 1967 года).

ЛИТЕРАТУРА

1. Проскурнина Н. Ф. и Уткин Л. М. О dl-стахидрине в растении лагохилус. Медицинская промышленность, 1960, № 9, стр. 30—31.
2. Тимошенко М. Г. Селекция чая на химический состав. Советские субтропики, 1936, № 1, стр. 25—32.
3. Шикторова Е. В. Химический анализ некоторых отечественных смолоносов. Сб. научных трудов Ленинградского фармацевтического института, 1947, т. I, стр. 109—114.
4. Romanowski H. Proby wykrycia i wydzielania alkaloidow z ziela serdecznika (Leonurus cardiaca L.) metoda chromatografii, Acta Poloniae pharmaceutical, 1956, 5, 360.
5. Romanowski H. Wyodrębnienie i analiza Substancji alkaloidowej z ziela Serdecznika (Leonurus cardiaca L.), metoda chromatograficzna, Acta Poloniae pharmaceutical, 1960, 1, 13.

СТЕРОИДНЫЕ САПОНИНЫ

Г. Б. ИСКЕНДЕРОВ

(Кафедра технологии лекарств; зав. — доцент А. И. Исмаилов. Азербайджанский государственный медицинский институт им. Н. Нариманова)

Сапониносодержащие растения издавна применяются в практической медицине. Некоторые сапогенины стероидных сапонинов являются надежным источником для синтеза важнейших высокоэффективных лекарственных препаратов стероидного происхождения, таких как кортизон, дезоксикортизон и их производные.

Изучение сапониносодержащих растений усиливалось также в связи с появлением новейших данных о возможности их использования в качестве источников седативных противосклеротических, а также сердечно-сосудистых средств. Так, например, стероидные сапонины, выделенные из различных видов диоскореи, применяются в настоящее время при лечении атеросклероза [1, 5].

[1] Работа выполнена при консультации кандидата биологических наук О. С. Мадаевой.

Флора Азербайджана, несмотря на богатство видового состава растений, на содержание сапонинов изучена недостаточно и заслуживает более глубокого исследования.

Из различных литературных источников известно, что стероидные сапонины встречаются часто в растениях, принадлежащих к семейству лилейных — Liliaceae (3, 6). Мы поставили перед собой задачу выявить наиболее перспективные и неизученные представители из указанного семейства и подвергнуть их более глубоким исследованиям. В результате поисковых работ [2] выявлено, что к таким видам относится иглица гирканская — Ruscus hyrcanus L. Woron, эндемичное для флоры нашей республики растение. На основании известных методов определено накопление стероидных сапонинов в основном в подземных частях изучаемого растения. Хроматографированием на бумаге и в тонком слое силикагеля марки КСК установлено, что корневища иглицы гирканской содержат 2 сапонина.

Для выделения сапонинов мы применяли 80° метиловый спирт, проводя экстракцию сперва на холоду, а затем при нагревании. Все метанольные экстракты после сгущения в вакууме до водного остатка многократно обрабатывали хлороформом. Водный раствор экстрактивных веществ выпаривали до сухого остатка и пропускали через колонку с Al_2O_3, элюируя вначале чистым метанолом, а затем смесью метанола с водой. Все элюаты, дающие на сапонины положительные реакции, объединяли и отгоняли досуха. Сухой остаток растворяли в воде и исчерпывающие экстрагировали н-бутанолом. С целью освобождения от фенольных соединений бутанольный раствор сапонинов промывали 25% аммиачной водой и затем растворитель отгоняли досуха. Сапонины очищали ацетатом, а затем этиловым эфиром.

Выделенный сапонин подвергали хроматографическому исследованию на бумаге в различных системах растворителей. На хроматограмме обнаружено три пятна, два из которых являются сапонинами, а третий — свободной сахарозой.

Для разделения сапонинов применяли колоночную хроматографию на порошке целлюлозы в системе растворителей н-бутанол, насыщенной 5% уксусной кислотой, предложенный впервые О. С. Мадаевой и В. К. Рыжковой [4]. При этом нам удалось выделить очищенную фракцию сапонинов в количестве 2,31% от веса сырья, представляющую собой смесь двух сапонинов, полностью освобожденных от резервных сахаров и других сопутствующих веществ.

Учитывая четкое и ясное разделение сапонинов на корневище иглицы гирканской на пластинке с тонким слоем сили-

кагеля марки КСК, очищенную фракцию сапонинов далее подвергали точному разделению адсорбционно-распределительной хроматографией на силикагеле, в системе растворителей хлороформ-метанол-вода (65:35:10), в результате чего были получены хроматографически однородные сапонины А и сапонины В, названные нами рускозидами А (I) и В (II).

Рускозид А (I) имеет состав $C_{51}H_{82}O_{22}$, мол. вес 1046, т. пл. 208—210°, $[L]_D^{20}$ — 64° (с 1,00; метанол). В ИК спектре имеются полосы поглощения в области 850, 908, 928, 990 см$^{-1}$, характерные для ядра стероидных сапогенинов (7,8) полоса поглощения при 1250 см$^{-1}$ указывает на наличие эфирной связи, а при 3380—3460 см$^{-1}$ на наличие гидроксильных групп.

Для выяснения характера сапогенина и углеводной части молекулы рускозида А(1) гидролизовали 2N серной кислотой, в результате чего выделен сапогенин (III), идентифицированный по температуре плавления, оптическому вращению, ИК спектру, хроматографическому поведению, а также получением диацетата (IV) производного с рускогенином.

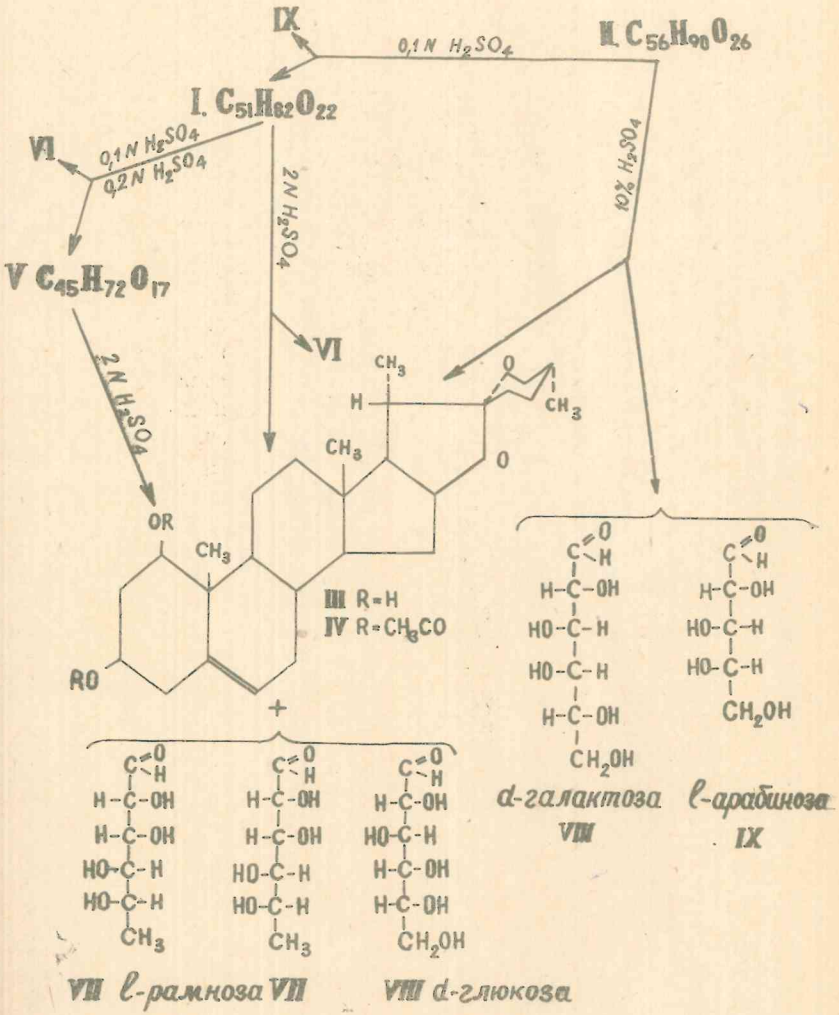
Хроматографированием на бумаге в гидролизате обнаружено присутствие d-глюкозы, d-галактозы и l-рамнозы.

Данные элементарного анализа, молекулярный вес рускозида А, а также качественный хроматографический анализ моносахаридов указывают на то, что он является тетраозидом рускогенина, в состав углеводной цепи молекулы которого входят по одной молекуле d-глюкозы, d-галактозы и 2 молекулы l-рамнозы.

Для окончательной убедительности мы определяли количественное содержание каждого моносахаридного остатка, входящего в состав углеводной части молекулы рускозида А (1), для чего подвергали его количественному кислотному гидролизу в мягких условиях, в результате которого выделен водонерастворимый гликозид состава $C_{45}H_{72}O_{17}$, мол. вес 884, т. пл. 250—255°, $[L]_D^{20}$ — 72° (с 1,0; этанол) названный рускозидом A_1 (У), и представляющий триозид рускогенина, углеводная часть которого состоит из 1 молекулы d-глюкозы и 2 молекул l-рамнозы. В ИК спектре имеются полосы, характерные для ядра стероидного сапогенина (850, 908, 925, 990 см$^{-1}$), эфирной связи (1245 см$^{-1}$), а также гидроксильных групп (3400—3440 см$^{-1}$).

После отделения рускозида A_1 из гидролизата была выделена кристаллическая d-галактоза (VI), по выходу которая соответствует одному остатку в молекуле рускозида А.

В дальнейшем рускозид A_1 (V) гидролизовали 2N серной кислотой до рускогенина (III), из гидролизата адсорбционно-колоночной хроматографией были получены l-рамноза (VII) и d-глюкоза (VIII) в соответствии 2:1. Таким образом доказано, что рускозид А является тетраозидом рускогенина, углеводная часть которой состоит из одной молекулы d-глюкозы и d-галактозы и двух молекул l-ремнозы и отличаются от рускозоида A_1 наличием одной молекулы d-галактозы.



Рускозид В (II) имеет состав $C_{56}H_{90}O_{26}$, мол. вес 1176, т. пл. 202—204°, $(L)_D^{20}$ — 62,5° (С 0,5; метанол). ИК спектр показывает полосы поглощения характерные для ядра стероидного сапогенина (850, 905, 925, 990 см$^{-1}$), для эфирной связи (1260 см$^{-1}$) и для гидроксильных групп (3350—3450 см$^{-1}$). Рускозид В (II) подвергался кислотному гидролизу, выделенный при этом сапогенин (III) по физико-химическим константам и по показанию ИК спектру идентифицирован как рускогенин. В гидролизате хроматографией на бумаге определено присутствие l-арабинозы, d-глюкозы, d-галактозы и l-рамнозы.

В гидролизате, полученном при ступенчатом гидролизе рускозида В (II) обнаружено наличие рускозида А(I) и l-арабинозы (IX), тем самым подтверждается, что рускозид В является гликозидом рускозида А и отличается от него наличием l-арабинозы.

Таким образом, рускозид В является пентаозидом рускогенина, углеводная часть которой состоит из одной молекулы l-арабинозы, d-глюкозы, d-галактозы и двух молекул l-рамнозы.

Сопоставляя полученные данные физико-химических свойств и продуктов гидролиза рускозидов А, A_1 и В с имеющимися в литературе данными, касающихся гликозидов рускогенина, мы пришли к выводу, что они являются новыми соединениями из класса природных веществ.

Приведенные фармакологические исследования сапонинов, выделенных из корневищ иглицы гирканской в лаборатории фармакологии ВИЛРа совместно с проф. Туровой А. Д. и канд. вет. наук Соколовой Л. Н., показали, что очищенная сумма сапонинов иглицы гирканской биологически активна. Она значительно снижает содержание холестерина в крови и уменьшает отложение липидов в интиме аорты и в печени у кроликов с экспериментальным атеросклерозом; понижает артериальное давление, урежает пульс и дыхание у здоровых животных и у кроликов с атеросклерозом.

Полученные экспериментальные данные указывают на перспективность проведения глубоких фармакологических и клинических испытаний препаратов иглицы гирканской в качестве новых противосклеротических средств.

ВЫВОДЫ

1. Методом адсорбционной хроматографии на различных сорбентах из корневища иглицы гирканской — Ruscus hyrcanus L. Woron. выделены два новых стероидных сапонина, названные рускозидами А и В, отличающиеся друг от друга по составу углеводной цепи и содержащие один и тот же сапогенин — рускогенин.

2. Рускозид А является тетразидом и содержит по одной молекуле d-галактозы, d-глюкозы и две молекулы l-рамнозы, причем d-галактоза находится в конце углеводной цепи.

3. Рускозид В представляет пентаозид и отличается от рускозида А наличием одной молекулы l-арабинозы.

4. Предварительные фармакологические исследования сапонинов иглицы гирканской показывают, что они обладают противосклеротическим действием и нуждаются в более глубоком изучении с целью внедрения в медицинскую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова В. В. О лечении сапонинами диоскореи кавказской больных атеросклерозом сосудов головного мозга с психическими нарушениями. В кн.: Вопросы клиники, лечения, патогенеза шизофрении и психических нарушений при сосудистых заболеваниях. М., 1960, стр. 136.

2. Искендеров Г. Б. К изучению некоторых новых сапонинсодержащих растений из флоры Азербайджана. В кн.: Материалы конференции молодых научных работников Азербайджанского мед. института. Баку, 1965, вып. 4, стр. 79.

3. Мадаева О. С., Пхеидзе Т. А. Стероидные сапогенины листьев растений юкки (Yucca gloriosa L.) и морозника (Heileborus caucasicus A.) В кн.: Сборник трудов ТНИХФИ, Тбилиси, 1960, том 9, стр. 13.

4. Мадаева О. С., Рыжкова В. К. Применение тонкослойной хроматографии для обнаружения стероидных сапонинов и других полярных соединений. Мед. промышленность СССР, 1963, № 1, стр. 44.

5. Панков Д. В. О лечении больных атеросклерозом сапонинами диоскореи кавказской. В кн.: Конференция по проблеме долголетия, тезисы докладов, М., 1959, стр. 32.

6. Четверикова Л. С., Киченко В. И., Уткин Л. М. Обследование растений флоры СССР на содержание сапонинов. В кн.: Труды ВИЛАР'а, Медгиз, 1959, вып. XI, стр. 202.

7. Eddy C. R., Wall M. E., Scott M. B. Catalog of infrared absorption spectra of steroidal sapogenin acetates. Analyt. Chem., 1953, 25, 266.

8. Iones R. N., Katzenellenbogen E., Dobriner K. The infrared absorption spectra of the steroids sapogenins. J. Amer. chem. Soc., 1953, 1, 158.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ФИТО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ УНАБИ ОБЫКНОВЕННОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО ДИКО И КУЛЬТИВИРУЕМОГО В УЗБЕКИСТАНЕ

У. А. АХМЕДОВ и Х. Х. ХАЛМАТОВ

(Отдел растительных ресурсов; зав. — академик АН УзССР К. З. Закиров. Институт ботаники АН УзССР и кафедра фармакогнозии; зав. Р. Л. Хазанович. Ташкентский фармацевтический институт)

Унаби обыкновенный с давних времен широко используется местным населением Востока для лечения различных заболеваний.

Отвар из плодов употребляется как тонизирующее, мочегонное и кровоостанавливающее средство (7); плоды издавна применялись от кашля и при катарах горла (5).

Предварительными фармакологическими исследованиями установлено мочегонное действие различных сортов унаби (табл. 1).

Таблица 1

Диуретическое действие различных сортов унаби обыкновенного (опыты проводились на крысах)

Исследованные сорта и органы унаби обыкновенного		Диуретическое действие в %%
Обыкновенный (дикорастущий)	листья	48,6
	плоды	35,4
Обыкновенный (культивируемый)	листья	34,9
	плоды	35,8
Сорт Та-ян-цзао	листья	9,9
	плоды	17,6
Сорт Да-бай-дзао	листья	19,2
	плоды	13

Химический состав различных сортов унаби обыкновенного недостаточно изучен (8).

Учитывая широкую популярность унаби обыкновенного в народной медицине Востока и полученные положительные результаты при фармакологических исследованиях его в качестве мочегонного средства, мы занялись химическим изучением отдельных органов различных сортов унаби обыкновенного.

Унаби обыкновенный — или юйюба — Zizyplus jujuba Mill. по-узбекски жилон-жийда из семейства крушиновых — Rhamnaceae небольшое деревцо или кустарник, высотой 2—3, иногда 5 метров.

Листья черешковые, очередные, продолговато-яйцевидные, неравнобокие, мелкозубчатые, черешки опущенные, прилистники крупные, колючие: цветки мелкие зеленоватые, собранные в пазушные полузонтики. Прицветники пленчатые маленькие. Плод — продолговатая костянка, красновато-оранжевого цвета, с овальной косточкой с острием. Цветет в июле, плодоносит в сентябре.

Унаби обыкновенный произрастает в Закавказье и Средней Азии по сухим склонам в Узбекистане в среднем поясе гор. Сурхандарьинской и Ташкентской областей. Различные сорта широко культивируются по всему Узбекистану (5, 6).

Экспериментальная часть

Сырье (плоды и листья) для изучения унаби обыкновенного дикорастущего было заготовлено в горах Ходжикента Ташкентской области, культурного — с опытных полей Института имени Р. Р. Шредера в Ташкентской области и культивируемые сорта Та-ян-цзао и Да-бай-цзао.

Для качественного исследования плодов и листьев различных сортов унаби проделаны следующие реакции: на дубильные вещества (0,5% раствором желатины и 1% раствором железо-аммиачных квасцов), атраглюкозидов (реакцией Борнтрегера), сапонины (по пенообразованию и реакции гемолиза крови), алкалоиды (общими осадочными реактивами), кумарины (реакция с диазотированным паранитроанилином в присутствии бикарбоната натрия), антроцианы (с разбавленными минеральными кислотами и щелочами) флавоновые гликозиды (реакция с магниевыми стружками в присутствии концентрированной соляной кислоты) и на слизи (5% раствором щелочи).

Качественными реакциями установлено наличие в листьях и плодах всех сортов унаби: фловоновых гликозидов, дубильных веществ, кумариновых производных, в листьях имеются кроме того сапонины и слизь; установлено отсутствие в плодах и листьях алкалоидов, антрагликозидов, антоцианов: в плодах сапонинов и слизи.

Количественными методами анализа в унаби обыкновенном установлено содержание дубильных веществ, флавоно-

вых гликозидов, кумариновых производных, сапонинов, слизи, смол, сахаров, органических кислот, витамина М и каротина.

Флавоновые гликозиды извлекали спиртом в аппарате Сокслета из сырья очищенного от смол. Спиртовое извлечение упаривали, остаток растворяли в горячей воде и в горячем виде фильтровали. Из водного извлечения флавоновые гликозиды извлекали уксусноэтиловым эфиром, последний упаривали до небольшого объема и флавоноиды осаждали хлороформом. Осадок осушили до постоянного веса и взвешивали.

Для качественного изучения сумму флавоноидов подвергали хроматографическому исследованию на бумаге (Ленинградского завода «Чистые соли»), в системе Н-бутанол — уксусная кислота — вода (4:1:5) и 15% раствор уксусной кислоты.

Таблица 2

Качественные реакции для установления флавоноидов на бумажных хроматограммах в плодах и листьях унаби

Реактив	Источник света	Окрашивается
5% раствор хлористого алюминия в этиловом спирте	видимый свет УФ	бледно-желтая желто-коричневая
5% раствор хлористого алюминия и пары аммиака	УФ	желто-коричневая
5% водный раствор карбоната натрия	видимый свет	ярко-желтая
2% водный раствор $FeCl_3$	видимый свет	темно-зеленое окрашивание

Полученное пятно из суммы флавоновых гликозидов плодов изучаемых сортов унаби со значением Rf=0,60 идентифицировано при помощи «свидетеля» как рутин.

Из суммы флавоновых гликозидов листьев изучаемых сортов унаби получили три пятна, со значением Rf=0,08; 0,43 и 0,60 идентифицированы при помощи «свидетелей» как кверцимеритрин, гиперозид и рутин.

Количество сахаров в плодах и листьях определяли по методу Фрезениуса (9).

При определении количества дубильных веществ, сапонинов и витамина С, пользовались методом, описанным в Государственной фармакопее СССР IX издания (1).

Таблица 2

Результаты количественного анализа различных сортов унаби обыкновенного (средние данные из 3-х определений, в % % к абс.-сух. весу)

Исследованные сорта	Части растений	Сахара: до гид-ролиза	Сахара: после гид-ролиза	Общие гидрую-щие кислоты	Флавоновые гликозиды	Дубильные вещества	Сапонины	Кумариновые вещества	Смолы	Слизь	Витамин «С» в мг%	Каротин в мг%
Обыкновенный (дикорастущий)	листья	6,61	15,20	5,20	3,7	9,46	0,27	0,0074	6,26	8,84	1182	13,37
	плоды	15,10	20,0	2,26	2,3	0,99	—	0,0045	—	—	892	2,77
Обыкновенный (культивируемый)	листья	7,50	14,2	4,22	3,1	9,11	0,24	0,0081	6,22	8,95	922	10,47
	плоды	21,3	27,10	2,01	2,0	0,83	—	0,0044	—	—	633	2,37
Сорт Та-ян-цзао	листья	6,02	16,01	3,51	2,7	6,28	0,40	0,0062	5,73	7,14	670	9,29
	плоды	21,17	27,51	1,60	1,6	0,81	—	0,0052	—	—	494	3,18
Сорт Да-бай-цзао	листья	7,45	15,08	3,60	2,6	6,24	0,31	0,0055	5,92	7,95	727	8,57
	плоды	26,50	33,40	1,82	1,8	0,77	—	0,0050	—	—	613	2,67

Содержание слизи в сырье определяли весовым методом — осаждения слизи крепким спиртом из водных извлечений.

Количество общих титруемых кислот в исследуемом материале определяли методом прямого титрования водного извлечения из плодов и листьев 0,1 н раствором едкого калия (2).

Количественное содержание смол определяли экстрагированием хлороформом в аппарате Сокслета.

Кумариновые производные определяли по Никонову (4).

Количественное содержание каротина в листьях определяли по методу И. К. Мурри (3).

Результаты количественного определения приведены в табл. 2.

ВЫВОДЫ

1. Определено количественное содержание в плодах и листьях четырех сортов унаби — Zizyphus jujuba Mill. дубильных веществ, флавоновых гликозидов, кумариновых веществ сапонинов, смол, слизи, витамина С, каротина, сахаров и органических кислот.

2. Сумма флавоновых гликозидов из листьев изучаемых сортов унаби обыкновенного идентифицирована как кварцимеритрин, гиперазид и рутин, из плодов как рутин.

3. В качестве мочегонного средства на основании фармакологических исследований и соответственно наибольшему содержанию флавоноидов следует предпочитать сырье дикорастущих растений. Как источник витаминов также наиболее богаты дикорастущие. Как средство против кашля можно рекомендовать плоды сорта Да-бай-цзао, наиболее богатые сахарами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, М., Медгиз, 1961, IX изд. с. 220.

2. Вальтер О. А., Линевич Л. М., Варасова М. Н., Игнатьев В. Д. Практикум по физиологии растений с основами биохимии, М.Л., Изд. «Наука», 1957.

3. Мурри И. К. Быстрый метод количественного определения каротина. Биохимия, 1937, т. 2, № 6.

4. Никонов Р. К., Родина Н. И., Пименов Н. Г. Количественное определение кумаринов. Аптечное дело, 1968, № 4, стр. 41—44.

5. Флора СССР, М.,Л., Изд. АН СССР, 1949, т. XIV, стр. 638.

6. Флора Узбекистана, Ташкент. Изд. АН УзССР, 1959, т. IV, стр. 149.

7. Халматов Х. Х. Дикорастущие лекарственные растения Узбекистана, Ташкент, Медгиз, 1964, стр. 149.

8. Халматов Х. Х., Хабибов З. Х. К вопросу изучения унаби обыкновенного. Труды Ташфарминститута, 1962. Ташкент. Медгиз. стр. 85—89.

9. Церевитинов Ф. В. Химия и товароведение свежих плодов и овощей, М. Пищепромиздат. 1949, стр. 145.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОТЫ ВОСТОЧНОЙ И КИПАРИСА ПИРАМИДАЛЬНОГО, КАК ИСТОЧНИКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Э. Д. САХАТОВ

(Кафедра технологии лекарств; зав. — доцент А. И. Исмаилов. Азербайджанский государственный медицинский институт им. Н. Нариманова)

Среди лечебных препаратов, применяемых при лечении мочекаменной болезни, в последние годы всеобщее признание получили препараты, содержащие эфирные масла.

К их числу относятся: цистенал, энатин, роватинекс, артемизол и др.

Все это говорит о том, что изыскание новых высокоэффективных препаратов, содержащих эфирные масла, из богатейшей флоры нашей страны является весьма актуальной проблемой.

Исходя из вышеперечисленного, мы занимались исследованием двух эфирномасличных растений: биоты восточной — Biota orientalis Endl. и кипариса пирамидального — Cupressus sempervirens L. var pyramidalis Targ.-Tozz., широко культивируемых в Азербайджане, как возможных источников лекарственных препаратов.

При этом в нашу задачу входило: определение основных биологически активных веществ хвои и шишек, изучение химического состава их эфирных масел, установление оптимальных условий получения лекарственных форм и галеновых препаратов, с последующим исследованием их мочегонного, антибактериального и ранозаживающего свойств.

Нашими более ранними исследованиями было установлено, что основными компонентами хвои и шишек указанных растений являются эфирные масла, смолистые вещества, флавоноиды и др. (2, 3).

Эфирные масла, полученные из хвои и шишек биоты восточной и кипариса пирамидального, собранных в сентябре

в 1965 г. в фазе начала созревания шишек в Ботаническом саду г. Баку подвергались химическому исследованию совместно с канд. хим. наук Н. В. Беловой (БИН г. Ленинград).

Методом газожидкостной, тонкослойной, колоночной хроматографии и исследованием ИК-спектров отдельных хроматографических фракций установлено, что основной составной частью эфирных масел являются монотерпеновые углеводы.

Во всех эфирных маслах идентифицированы — α-пинен, β-пинен, мирцен и лимонен. Исключение составляют только эфирное масло плодов биоты восточной, где не был обнаружен лимонен.

Из сесквитерпеновых углеводородов в эфирных маслах плодов указанных растений установлены — кариофиллен, β-бизаболен и фарнезен. В эфирном масле плодов кипариса пирамидального имеется также σ-кадинен.

Кислородсодержащие соединения эфирных масел плодов обоих растений представлены в основном, сесквитерпеновым спиртом-цедролом. Кроме того, в масле шишек биоты восточной установили наличие α-бизаболола.

Результаты, полученные при исследовании химического состава изучаемых растений и их эфирных масел дали нам основание считать перспективным проведение дальнейших исследований, как в части разработки технологии изготовления лекарственных форм и галеновых препаратов, так и в части определения фармакологического и антибактериального, а также ранозаживающего свойства эфирного масла и полученных лекарственных форм и галеновых препаратов.

С этой целью прежде всего изучено влияние крепости спирта на выход эфирного масла. Использованы 50°, 60°, 70°, 80°, 90°, 96° спирты. В качестве метода экстракции выбран метод перколяции.

Каждое определение проводили в трехкратной повторности (табл. 1).

При этом установлено, что наибольшее количество эфирного масла извлекается 70°—96° спиртами.

Во всех случаях 70° спиртом извлекаются близкие к 96° спирту количества эфирного масла, поэтому при получении жидких спиртовых экстрактов в целях удешевления препаратов в качестве экстрагента с успехом можно использовать 70° спирт.

В фармацевтической практике для получения жидких экстрактов широкое применение получили методы перколяции и реперколяции.

Метод перколяции неприемлем для производства жидких

Таблица 1

Влияние крепости спирта на выход эфирных масел биоты восточной и кипариса пирамидального
(при пятикратном извлечении)

Крепость спирта	Хвоя биоты восточной сод. эф. масел 0,575%		Шишки биоты восточной сод. эфир. масел 1,34%		Хвоя кип. пирамид. сод. эф. масел 1,02%		Шишки кипариса пирамид. сод. эфир. масел 1,07%	
	извлеч. эфирн. масел (в %)	истощение сырья (в %)	извлеч. эфирн. масел (в %)	истощение сырья (в %)	извлеч. эфирн. масел (в %)	истощение сырья (в %)	извлеч. эфирн. масел (в %)	истощение сырья (в %)
50°	0.229	39.83	0,515	38,43	0,292	28,62	0,348	32,5
60°	0,380	66,08	0,88	65,67	0,607	59,50	0,653	61,0
70°	0,523	90,95	1,22	91,04	0,936	91,86	0,986	92,1
80°	0,527	91,65	1,25	93,28	0,951	93,23	1,005	93,9
90°	0,540	93,91	1,28	95,52	0,971	95,19	1,027	95,9
96°	0,554	96,34	1,30	97,01	0,993	97,35	1,036	96,8

экстрактов из сырья, содержащего эфирное масло, так как в процессе упаривания слабого извлечения происходит улетучивание эфирного масла.

Поэтому при получении жидких экстрактов мы пользовались реперколяционным методом в модификации Н. А. Чулкова (4), с использованием батареи из 4 перколяторов, а также методом циркуляции, которыми пользуются при получении густого экстракта из корневищ мужского папоротника.

В полученных экстрактах определяли количество эфирных масел, содержание спирта по объему и удельному весу (см. табл. 2).

Изучено также влияние времени перегонки на выход эфирных масел. Для этого растительное сырье подвергали перегонке по методу Гинзберга (1) и определяли выход эфирных масел через каждый час в течение 5 часов. Установлено, что основное количество эфирных масел (95%) выделяется в первые 3 часа; в дальнейшем с увеличением времени перегонки выход эфирных масел изменяется очень незначительно. Во всех случаях 5-часовая перегонка дала истощение сырья

Таблица 2

Характеристика спиртовых экстрактов из исследуемых растений (спирт 70%)

Вид экстракта	Содержание эфирных масел в %%	Извлечено эфирных масел в %% от сод. в сырье	Содержание спирта по объему в %%	Удельный вес d 20° 20°
Из хвои биоты восточной	0,494	85,91	68,2	0,9857
Из шишек биоты восточной	0,16	86,56	67,9	0,9870
Из хвои кипариса пирамидального	0,896	87,84	67,5	0,9851
Из шишек кипариса пирамидального	0,948	88,59	67,8	0,9863

по эфирным маслам на 97,5—98,5% (от содержания их в сырье). Поэтому для получения эфирных масел вполне достаточно трехчасовая перегонка.

Кроме того установлено, что чем мельче (до некоторого периода) измельчен растительный материал, тем больше выход эфирных масел, тем быстрее они выделяются. Но в дальнейшем при более мелком измельчении растительного сырья происходит некоторое уменьшение выхода эфирных масел. Это обстоятельство, видимо, связано с тем, что при слишком мелком измельчении сырья, еще до перегонки, происходит интенсивное испарение эфирных масел вследствие увеличения количества разрушенных клеток их содержащих.

Из полученных эфирных масел приготовлены водно-спиртовые растворы (эмульсии) в концентрации 0,01—0,1—0,5—1%. Для их приготовления эфирные масла сначала растворяли в определенном объеме спирта. Затем полученный раствор постепенно разбавляли необходимым количеством воды. При этом было установлено, что устойчивые растворы (эмульсии) получаются при применении спирта в количестве 15% от объема готового раствора. При применении 10% спирта эмульсии получаются неустойчивыми и происходит выделения эфирных масел на поверхность растворов в виде жирных капелек.

Из шишек биоты восточной и кипариса пирамидального в фазе начала созревания были получены стабилизированные соки по методу, разработанному Институтом фармакохимии

АН Грузинской ССР. Выход сока из плодов биоты восточной составляет — 20,5%, удельный вес — 1,101, содержание эфирных масел — 0,41%, сахаров — 17,28%, сухой остаток 31,62%; из плодов кипариса пирамидального: выход — 15,7%, удельный вес — 1,112, содержание эфирных масел — 0,25%, сахаров — 15,81%, сухой остаток — 29,9%.

Полученные вышеуказанные лекарственные формы и галеновые препараты исследовались нами на кафедре фармакологии и в Центральной научно-исследовательской лаборатории Азгосмединститута им. Н. Нариманова совместно с канд. мед. наук Р. А. Абдуллаевым и О. Б. Исмаиловым в аспекте выявления их мочегонного действия. Опыты проводились на собаках-самках с выведенными мочеточниками на кожу живота по методу А. П. Павлова.

Нам удалось установить, что все испытанные лекарственные формы и препараты обладают мочегонным действием, при этом наибольший мочегонный эффект наблюдался под действием спиртовых экстрактов, полученных как из хвои, так и из шишек биоты восточной и кипариса пирамидального, а также под действием 0,01% растворов эфирных масел и 0,5% растворов смолы. Увеличение мочи под влиянием экстрактов в дозе 1 мл/кг веса животных составляло: для хвои биоты восточной 67,8%, а для плодов — 73,5%; для хвои кипариса пирамидального — 55,2%, а для плодов — 71,4%.

Примененные концентрации и дозы лекарственных форм и галеновых препаратов хвои и шишек изучаемых растений не вызывали раздражения почек, а также не влияли на содержание хроридов и мочевины в моче.

Опыты, проведенные нами совместно с доц. Н. Д. Алиевым по изучению антибактериальной активности вышеуказанных лекарственных форм и галеновых препаратов, показали, что в той или иной степени in situ эти препараты проявляют антибактериальное действие. Эфирные масла шишек изучаемых растений по сравнению с эфирными маслами хвои обладают более сильно выраженными антибактериальными свойствами. Эфирные масла кипариса пирамидального по сравнению с эфирными маслами биоты восточной обладают более широким спектром антибактериального действия, к нему оказались чувствительными представители как грамположительных, так и грамотрицательных и спороносных бактерий.

Эмульсии эфирных масел шишек указанных растений в отношении представителей грамположительных бактерий проявляют резко выраженное бактерицидное и спороцидное действие. Спиртовые экстракты, сумма смолистых веществ и стабилизированные соки из указанных растений обладают ярко

выраженным бактерицидным действием в отношении стафилококка и антракоида.

Клинические испытания эфирного масла на хвои биоты восточной в виде 2% мази на вазелине, проведенные совместно с доц. Г. А. Тагиевым показали, что эта мазь обладает бактериостатическим и бактерицидным сввойством, благодаря чему длительно заживающие язвы, инфицированные раны и ожоги быстро эпителизуются. 2% мазь эфирного масла хвои биоты восточной оказалась хорошим ранозаживающим а также стимулирующим средством при лечении гнойных заболеваний.

ВЫВОДЫ

Проведено комплексное изучение биоты восточной — Biota orientalis Endl. — и кипариса пирамидального — Cupressus sempervirens L. var pyramidalis Targ.-Tozz, — как возможных источников лекарственных средств.

1. Установлено, что основными биологическими активными химическими компонентами хвои и шишек указанных растений являются эфирные масла и смолистые вещества. Анализ эфирных масел показал сложную смесь компонентов.

2. Разработана технология получения лекарственных форм и галеновых препаратов из хвои и шишек биоты восточной и кипариса пирамидального.

3. Иследованиями установлено, что лекарственные формы и галеновые препараты указанных растений обладают ярко выраженными мочегонным, а также бактериостатическим и бактерицидным действиями. Это позволяет предложить указанные препараты в качестве новых мочегонных и антибактериальных средств.

4. Полученные данные указывают на перспективность проведения дальнейших более углубленных фармакологических и клинических испытаний указанных растений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинзберг А. С. Упрощенный способ определения эфирного масла в эфироносах. Хим. фарм. пром. СССР, 1932, № 8—9, стр. 326—329.

2. Сахатов Э. Характеристика химического состава туи восточной, культивируемой в Азербайджане. В кн.: Материалы выездной научно-практической конференции Азерб. фарм. научного общества в г. Евлахе. Баку, 1965, стр. 140—143.

3. Сахатов Э. Фитохимическое изучение некоторых растений семейства кипарисовых из флоры Азербайджана. В кн.: Материалы выездной научно-практической конференции Азерб. научн. фарм. общества в г. Кировабаде. Баку, 1967, стр. 112—116.

4. Чулков Н. А. Производство жидких экстрактов методом противотока. Центральная научно-исследовательская лаборатория. Научно-практическая информация. М., 1943, № 2, стр. 9—12.

ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ИЗ ПЛОДОВ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА МНОГОПЛОДНОГО И ТЯЖЕЛОПАХУЧЕГО

Ю. Б. КЕРИМОВ, Л. А. БАКИНА

(Кафедра фармакогнозии и ботаники; зав. — доцент И. А. Дамиров. Азербайджанский государственный медицинский институт им. Н. Нариманова и лаборатория химии растений; зав. — И. С. Кожина. Ботанический институт им. В. Л. Комарова АН СССР)

Настоящая работа посвящена изучению состава эфирного масла из шишко-ягод можжевельника многоплодного — I. polycarpos C. Koch и тяжелопахучего — I. foetidissima W.

Интерес к изучению химического состава эфирного масла из шишко-ягод вышеуказанных можжевельников вызван предварительными фармакологическими испытаниями, показавшими, что препараты с эфирными маслами этих можжевельников можно применять как мочегонное, антибактериальное и ранозаживающее средство.

Эфирное масло из шишко-ягод изучаемых нами видов можжевельника до сих пор не было изучено. В литературе (2, 4) есть лишь незначительные сведения об исследовании эфирного масла хвои этих видов можжевельника (табл. 1).

Таблица 1

Константы эфирных масел хвои можжевельника многоплодного и можжевельника тяжелопахучего

Виды можжевельника	Выход (%%)	Удельный вес d^{20}_4	Угол вращения поляризации αD	Угол преломления $n^{20}D$	Кислотное число (к.ч.)	Эфирное число (э. ч.)	Литературные источники
I. polycarpos	0,51	0,8598	+27,08°	1,4710	0	9,44	Рутовский, Гусева, Королев
I. polycarpos	2,36	0,8749	+36,59°	1,4701	1	1,18	Гурвич
I. foetidissima	2,26	—	—	—	—	—	Горяев

Растительный материал для исследования был собран в октябре—ноябре 1965 года в окрестностях селения Савалин (Куткашенский район, Азербайджанской ССР).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Физико-химические константы эфирного масла

Методом перегонки с водяным паром (3) получили эфирное масло из шишко-ягод можжевельника многоплодного и тяжелопахучего. После сушки масла безводным Na_2SO_4 мы определяли физико-химические константы (1). Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Физические и химические константы эфирного масла шишко-ягод можжевельника многоплодного и тяжелопахучего

Эфирные масла	Физические константы				Химические константы			
	удельный вес (d_4^{20})	показатель преломления ($n\,D^{20}$)	вращение плоскости поляризации α_D	удельное вращение $[\alpha]_D$	кислотное число (к. ч.)	эфирное число (э. ч.)	число омыления (ч. о.)	колич. гидроксилов (%OH)
I. polycarpos	0,8610	1,4699	+35,98	+42,0	0,49	13,323	13,813	1,5
I. foetidissima	0,8670	1,4715	+54,6	+62,9	0,95	11,921	12,871	1,66

Хроматографирование эфирных масел

Хроматографирование эфирных масел шишко-ягод можжевельника многоплодного и тяжелопахучего и составляющих его компонентов проводили на окиси алюминия в колонках длиной 5—150 см и диаметром 20—45 мм.

Активность окиси алюминия проверяли по Брокману и Шоддеру (5). В качестве элюента чаще всего служил петролейный эфир с температурой кипения 40—60°, а также бензол, хлороформ, этиловый спирт и их смеси.

Состав монотерпеновой фракции определен методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ).

Монотерпеновые соединения

Монотерпены изучаемых эфирных масел отогнали в вакууме. Они составили 89% от эффирного масла можжевельника многоплодного и 66% от эфирного масла можжевельника тяжелопахучего.

Состав монотерпеновой фракции эфирного масла из плодов можжевельника многоплодного определен методом газожидкостной хроматографии на приборе УХ-1 на трех фазах: полиэтиленгликоль — 400 (ПЭГ—400), поллиэтиленгликоль-адипат (ПЭГА) и дициандиэтиловый эфир (ДДЭ), а можжевельника тяжелопахучего на ДДЭ.

Из полученных хроматограмм видно, что наилучшее разделение монотерпенов получено на дициандиэтиловом эфире. Для вычисления относительных удерживаемых объемов в качестве стандартов использовали лимонен. Результаты приведены в таблице 3. Величины относительных удерживаемых объемов позволили определить в монотерпеновой фракции эфирного масла из плодов можжевельника многоплодного α-пинен, α-фенхен, β-пинен, сабинен, α-фелландрен, или мирцен, лимонен, β-фелландрен, γ-терпинен, терпинолен и п-цимол, а в монотерпеновой фракции эфирного масла из плодов можжевельника тяжелопахучего α-пинен, α и β-фенхен, β-пинен, Δ^3-карен, сабинен, мирцен или α-фелландрен, лимонен, β-фелландрен, γ-терпинен и п-цимол. Найденные нами экспериментально относительные удерживаемые объемы монотерпенов (рассчитанные по отношению к лимонену) достаточно близки к литературным (6, 7).

Присутствие α-пинена и лимонена было подтверждено методом добавок заведомо известных соединений.

Таблица 3

Данные газожидкостной хроматографии монотерпеновой фракции эфирного масла шишко-ягод можжевельника многоплодного и тяжелопахучего

Монотерпены	Величины относительного удерживаемого объема			
	Z. polycarpos			Z. foetidissimur
	ПЭГ-400	ПЭГА	ДДЭ	ДДЭ
α-пинен	0.433	0.421	0.276	0.307
β-фенхен				0.378
α-фенхен		0.540	0.437	0.429
β-пинен	0.681	0.650	0.562	0.552
Δ^3-карен				0.638
сабинен			0.709	0.725
α-фелландрен	0.806	0.807	0.859	0.850
или мирцен				
лимонен	1.00	1.00	1.00	1.00
β-фелландрен			1.11	1.146
γ-терпинен	1.263	1.168	1.26	1.287
терпинолен			1.64	
п-цимол	1.484	1.482	2.22	2.22.

Сесквитерпеновые соединения

Эфирное масло после отгонки монотерпенов омылено и разделено хроматографированием на Al_2O_3 (I—II акт.) на сесквитерпеновые углеводороды и кислородосодержащие соединения. В результате хроматографирования на окиси алюминия II активности сесквитерпеновых углеводородов эфирного масла из шишко-ягод можжевельника многоплодного были выделены два углеводорода, которые на основании сравнения их физикохимических констант и ИК-спектров были идентифицированы с кариофилленом и изокариофилленом.

Из фракции сесквитерпеновых углеводородов эфирного масла из шишко-ягод можжевельника тяжелопахучего выделены и, на основании сравнения физико-химических констант и ИК-спектров, идентифицированы с кариофилленом и гумуленом (1).

Фракция кислородосодержащих соединений хроматографировалась на Al_2O_3 (III—IV акт.). В результате чего из обоих масел выделили по два вещества, которые впоследствии оказались цедролом и α-бисабололом (8).

Цедрол, в кислородосодержащих фракциях можжевельника многоплодного и тяжелопахучего, идентифицировали по физико-химическим свойствам, ИК-спектрам и элементарным анализом.

Получено %: C 80,64; 80,70 H 11,75; 11,85.

Вычислено %: C 81,08 H 11,71.

С подлинным образцом цедрола наше вещество не дало депрессию температуры главления.

α-бисаболол доказали сравнением физико-химических констант, ИК-спектром и элементарным анализом.

Получено %: C 81.20, H 11.63.

Вычислено %: C 81.04, H 11.71.

Присутствие в ИК-спектре последней хроматографической фракции кислородсодержащих соединений можжевельника многоплодного частоты 1707 см позволяет предположить, что в состав его кислородсодержащих соединений кроме цедрола и α-бисаболола входит карбональное соединение. Однако незначительное количество его не позволило нам провести идентификацию.

ВЫВОДЫ

В монотерпеновой фракции эфирного масла из шишкоягод можжевельника многоплодного — Iuniperus polycarpos C. Koch методом газожидкостной хроматографии установлено

присутствие α-пинена, α-фенхена, β-пинена, сабинена, α-фелландрена или мирцена, лимонена, β-фелландрена, γ-терпинена, терпинолена и п-цимола, а в монотерпеновой фракции эфирного масла можжевельника тяжелопахучего α-пинена, α и β-фенхена, β-пинена, Δ^3-карена, сабинена, мирцена или α-фелландрена, лимонена, β-фелландрена, γ-терпинена и п-цимола.

В состав фракции сесквитерпеновых углеводородов можжевельника многоплодного, по-видимому, входит кариофиллен и изокариофиллен, а можжевельника тяжелопахучего — Iuniperus foetidissima W. — кариофиллен и гумулен.

Из кислородсодержащих соединений двух видов можжевельника выделены и идентифицированы цедрол и α-бисаболол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горяев М., Плива И. «Методы исследования эфирных масел». Алма-Ата, изд. АН Каз. ССР, 1962.

2. Горяев М. П. «Эфирные масла флоры СССР». Алма-Ата, изд. АН Каз. ССР, 1952, 108.

3. Госфармакопея СССР, IX изд. М., изд. Медгиз, 1961.

4. Гурвич Н. Л. «Ориентировочное исследование масел двух эфиромасличных растений Шахбузского района». Тр. БИН Аз. ФАН, 1938, т. III, стр. 175.

5. Brokman H., Schodder H. — Aluminiumoxyd mit abgestuftem Adsorbtionsvermogen, zur chromatographischen Adsorbtion. Chem. Ber., 1941, 74, 73.

6. Klouwen M. H., Held R. ter. Studies on terpenes. I A systematic analysis of monoterpene hydrocarbons by gas-liquid chromatography. J. Chromatog., 1962, 7, N 3, 297.

7. Rudloff E. von. The separation of some terpenoid compounds by gas-liquid chromatography. Canad. J. Chem., 1960, 38, 631.

8. Sorm F., Zaoral M., Herout V. On terpenes 31. Composition of essential oil of Matricaria chamomilla L. Coll. Czechosl. Chem. Communs, 1951, 16, N 4—5, 626.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВИДОВ ЖИВОКОСТИ ФЛОРЫ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

Я. С. САВЧЕНКО

(Кафедра фармакогнозии; зав. каф. — проф. Д. А. Муравьева). Пятигорский фармацевтический институт)

Нами изучены основные анатомо-морфологические признаки 8 видов живокости, произрастающих на Северном Кавказе (1, 2) и не описанных в литературе: опушеннoплодной, извилистой, курчавенькой, дуговидной, прицветничной, кавказ-

ской, Марии и Шмальгаузена. Изучаемые виды являются алкалоидоносами и содержат до 1% суммы алкалоидов, из которой выделены и идентифицированы такие ценные алкалоиды, как кондельфин, метилликаконитин и другие.

При изучении анатомического строения живокостей мы использовали свежие органы растений, собранных в фазу цветения. Зарисовку микропрепаратов производили с помощью рисовального аппарата РА-5.

Из указанных видов — 7 относится к секции Elatopsis Huth., а ж. Шмальгаузена принадлежит к секции Diedropetala Huth., (3) и имеет характерные отличительные признаки. Что касается видов сек. Elatopsis Huth., то мы даем подробное описание живокости опушеннoплодной, остальные виды имеют близкое строение, поэтому для них приводим только диагностические признаки. Живокость опушеннoплодная — Delphinium dasycarpum Stev. et P.C. Многолетнее растение, высотой до 150 см.

Листья очередные, у средних стеблевых листьев пластинка округлосерцевидная, 10—12 см в диаметре, глубже середины пальчато-рассеченная на 3 доли, две боковые доли повторно разрезаны до половины на 3 лопасти. Край листа крупно-зубчатый. Жилкование листьев пальчатое, ближе к верхушке долей жилки расходится под углом. Жилки заметно выступают с нижней стороны листа и более светлые, чем пластинка.

Под микроскопом при большом увеличении видно, что верхний эпидермис листа слегка извилистостенный, воздушных устьиц нет. Клетки эпидермиса вдоль жилок вытянуты, имеются простые одноклеточные волоски. На кончиках зубчиков с верхней стороны листа имеется по одной очень крупной гидатоде (водяное устьице) и к ней сходятся окончания жилок.

На нижнем эпидермисе листа, боковые стенки которого более извилисты, характерно наличие воздушных устьиц с 3 — 6 сопровождающими клетками (ранункулоидный тип), волоски простые одноклеточные, как и на верхнем эпидермисе.

На поперечном срезе лист имеет дорзивентральное строение. Под кутикулой расположен эпидермис с волосками, палисадная ткань прерывается над жилкой. Губчатая паренхима расположена рыхло, образует межклетники. Главная жилка сверху вогнута, снизу округловыпуклая. К флоэмной части коллатерального проводящегося пучка примыкает группа механических волокон с одревеснeвшими стенками (окрашиваются в малиновый цвет от раствора флороглюцина с соляной

кислотой). Проводящий пучок окружен слаборазвитой колленхимой.

Длина черешков средних стеблевых листьев 10—12 см, диаметр 1,5—2 мм. На поперечном срезе черешка (в средней части) видно, что он имеет неправильную треугольную форму с выпуклой нижней частью и заметно выступающими боковыми ребрами. Верхняя часть черешка почти плоская, с незначительно выраженной выемкой посередине. Снаружи черешок покрыт кутикулой, под которой расположен эпидермис с волосками, под эпидермисом располагается 1—2 ряда слабо колленхиматически утолщенная паренхима, которая переходит в более выраженную колленхиму по боковым ребрам черешка. В нескольких местах под колленхимой имеются узкие тангентально вытянутые воздушные полости, такие же полости наблюдаются и на поперечном срезе цветоножки. Основная паренхима черешка состоит из округлых клеток с мелкими межклетниками. Коллатеральные проводящие пучки расположены кольцом. По углам и на середине верхней и нижней части черешка расположены более крупные проводящие пучки, между ними находятся более мелкие, которые несколько выдвинуты внутрь черешка. Число проводящих пучков 12—16. К флоэмной части каждого проводящего пучка примыкают группы механических одревеснeвших волокон у входа в листовую пластинку. Проводящие пучки значительно сближены к центру и основная паренхима черешка занимает меньшую площадь, но характер чередования и расположения проводящих пучков такой же, как в средней части. Эпидермис черешка с поверхности состоит из вытянутых по длине клеток с устьицами и многочисленными простыми одноклеточными волосками.

Стебель угловатый, с выступающими ребрышками, опушен снизу и в средней части полуприжатыми одноклеточными волосками. Диаметр стебля в средней части 0,5 см. На поперечном срезе стебля (под лупой) видно, что снаружи расположен эпидермис с волосками, под ним находится узкий участок паренхимы коры. Хорошо видно кольцо проводящих пучков (25—30), причем мелкие проводящие пучки чередуются с более крупными, но часто такое чередование нарушается. Мелкие пучки от края отодвинуты немного внутрь стебля, где расположена сердцевина. Соотношение коры вместе с кольцом проводящих пучков к сердцевине (по радиусу) равно 1:3.

Под кутикулой расположен эпидермис с полуприжатыми волосками, за которыми следует 4—5-рядная коровая паренхима, отделенная от центрального цилиндра эндодермой (эндодерма не всегда ясно различима).

Крупные пучки чередуются с более мелкими. К флоэмной части проводящих пучков примыкают крупные группы одревеснивших механических волокон. Ксилема проводящих пучков состоит из древесной паренхимы и сосудов (кольчатых, сетчатых и спиральных).

В центре стебля находится сердцевина с небольшими межклетниками. В нижней части стебля на поперечном разрезе видно, что группы механических волокон, примыкающих к флоэмной части значительно большего размера и сердцевинные лучи узкие (1—2 ряда клеток). Эпидермис стебля с поверхности состоит из вытянутых по оси клеток с прямыми стенками, на эпидермисе имеются устьица и простые волоски. Однако, в верхней части стебля эпидермис имеет 3 вида волосков: 1) простые одноклеточные полуприжатые, 2) более длинные одноклеточные и 3) колбовидные (такие же волоски имеются на околоцветнике).

Корневище мощное, многоглавое, продольно морщинистое, под землей расходящееся на несколько ветвей, расположенных в различных направлениях вертикально или косо и вторично ветвящихся. От ветвей отходят многочисленные тонкие корни. Снаружи корневище буроватое, в изломе — беловатое, 2—2,5 см в диаметре и 40—50 см в длину. На поперечном срезе (под лупой) имеет пучковое, кольцевое строение, снаружи оно покрыто темной линией пробки, за ней расположена паренхима коры, в которой находится группа механических волокон (3—4 ряда), которые заходят во флоэму. Основную часть корневища занимает ксилема и в центре имеется паренхима сердцевины. Соотношение паренхимы коры с участками флоэмы к ксилеме и сердцевине по радиусу равно 1:2:0,5.

На поперечном срезе корневища (под микроскопом), видно, что покровной тканью его является 2—3-рядная пробка, за которой следует кора межклетниками. В паренхиме коры расположены группы механических волокон, часто примыкающие к участкам флоэмы. Сосуды ксилемы расположены радикальными рядами. Между проводящими пучками проходят многорядные сердцевинные лучи. В центре корневища находится сердцевина с округло-многоугольными клетками и межклетниками. В паренхиме коры и сердцевины имеются простые крахмальные зерна (окрашиваются раствором Люголя в синий цвет).

Корень — достигает 15 см в длину и 1—3 мм в диаметре, поверхность корня продольно морщинистая, цвет темно-бурый.

На поперечном срезе корня под пробкой расположена кора. Паренхима первичной коры занимает основную часть корня и состоит из тангентально вытянутых клеток с межклетниками, в клетках имеются крахмальные зерна. Кора отделена от центрального цилиндра эндодермой. В тонких корнях видно первичное строение ксилемной части, имеющей 5-лучевую форму: сосуды различного диаметра, расположены радиально. В центре лежат более крупные сосуды, к периферии более мелкие. Толстые корни (диаметр 3 мм) имеют вторичное строение.

Остальные просмотренные виды живокости имеют, в основном, аналогичное строение органов, поэтому для них указываются только отличия от живокости опушенноплодной.

Живокость кавказская — (Delphinium caucasicum C.A.M.). Отличается наличием опушенных листьев волосками трех видов: 1) простые одноклеточные короткие, 2) колбовидные, иногда с железистой головкой, 3) длинные извилистые с перекрученными и сдавленными стенками. Стебель внутри полый.

Живокость дуговидная (Delphinium orcnatum N. Busch). На листьях имеются волоски: 1) длинные простые одноклеточные, бородавчатые, 2) такие же, но короткие, 3) 2—3-клеточные с перекрученными и сдавленными стенками, 4) железистые на тонкой длинной ножке.

Живокость курчавенькая (Delphinium crispullum Rupr.). Все растение опушено курчавыми одноклеточными бородавчатыми, когтевидноизогнутыми волосками.

Живокость прицветничная (Delphinium bracteosum Soww. et Lev. Имеет 3 вида волосков на листьях:

1. одноклеточные бородавчатые длинные;
2. то же, но короткие;
3. со спавшимися и перекрученными стенками одноклеточные.

Живокость Шмальгаузена (Delphinium Schmalhausenii Alb.). Отличается от всех видов, описанных нами тем, что имеет синие нектарники и стаминодии, корневище клубневидновздутое. На поперечном срезе стебля видно второе кольцо проводящих пучков в сердцевине.

ВЫВОДЫ

1. Изучены основные анатомо-морфологические признаки 8 северокавказских видов живокости.
2. Выявленные отличительные признаки для всех видов могут служить для диагностики сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флора СССР, т. VII, 99, 1937.
2. Гроссгейм А. А. Флора Кавказа, т. IV, стр. 29, 1950.
3. Гаммерман А. Ф. и др. Ядовитые растения лугов и пастбищ М-Л, 167, 1950.

ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ НОРИЧНИКА, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

С. Г. АХМЕДОВ

Кафедра технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (доц. А. И. Исмайлов) и фармакогнозии (доц. И. А. Дамиров) Азгосмединститута им. Н. Нариманова

Норичник (Scrophularia L) — (гарашэнки) из семейства норичниковых (Scrophulariaceae) широко распростанен по всему земному шару. В Азербайджане произрастает 26 видов, из них 12 видов являются эндемичными для Кавказа и для Азербайджана (6).

Некоторые виды широко применяются в народной медицине как желчегонное, при ревматизме, опухолях, от чахотки, укуса бешенных животных и др. заболеваниях (3, 5, 7).

Химический состав растений этого рода почти не изучен, за исключением двух европейских видов — норичника шишковатого (Scrophularia nodosa) и норичника крылатого (Scrophularia alatagilib), о химическом составе которых имеются очень скудные противоречивые данные (1, 2, 3, 7).

Нами исследовались следующие эндемичные для Кавказа виды норичника:

1. Норичник Гроссгейма — Scrophularia Grossheimi Schishk.
2. Норичник пестрый — Scrophularia variegata M. B.
3. Норичник золотистоцветковый — Scrophularia chrysanthoj oub.
4. Норичник растопыренный — Scrophularia divariegoto.

В результате фитохимических исследований были найдены такие химические компоненты, как сапонины, гликозиды, флавоноиды, алкалоиды, кумарины и другие полифенольные соединения. Результаты представлены в таблице 1.

В указанных видах норичников установлено также содержание кумариноподобных веществ и оксикоричной кислоты.

В связи с широким распространением и большими запаса-

Таблица 1

Содержание основных химических компонентов в траве изучаемых видов норичника (в % на абс. сухой вес)

Растение	Компоненты (в суммах)			
	алкалоиды	гликозиды	сапонины	флавоноиды
Н. Гроссгейма	0.08	0.9	20.6	6.1
Н. пестрый	0.12	0.66	18.2	5.2
Н. золотистоцветковый	0.18	2.1	22.5	5.6
Н. растопыренный	0.04	0.54	12.6	4.6

ми в Азербайджане, а также содержанием большого количества сапонинов, флавоноидов, гликозидов, кумаринов и оксикоричной кислоты в траве норичника Гроссгейма, на что указали наши предварительные фитохимические исследования, мы сочли целесообразным остановиться на более глубоком исследовании химического состава травы норичника Гроссгейма. Поэтому мы занялись выделением, очисткой и изучением физико-химической природы отдельных действующих веществ.

При помощи хроматографии на бумаге и в тонких слоях установлено наличие в траве норичника Гроссгейма 4 веществ, относящихся к сапонинам.

Выделение и очистка сапонинов представляют значительные трудности, так как они быстро дают коллоидные растворы и адсорбируют другие вещества. Нам удалось получить только 2 индивидуальных вещества сапонинного характера. Мы условно назвали сапонины норичника Гроссгейма СНГ-1 и СНГ-2.

СНГ-1 представляет собой слегка желтоватый аморфный порошок, раздражает слизистую оболочку, хорошо растворим в воде, метиловом и этиловом спирте, Н-бутаноле, нерастворим в петролейном эфире, хлороформе, бензоле, этиловом эфире и ацетоне.

СНГ-2 — белый порошкообразный сапонин, также раздражает слизистую оболочку, хорошо растворяется в воде и в спиртах. Чем меньше концентрация спирта, тем он лучше растворяется. В петролейном эфире, хлороформе, бензоле, эфире и ацетоне не растворяется.

Оба вещества при хроматографировании на бумаге и в

тонких слоях окрашиваются в розово-красный цвет, при проявлении 25% раствором фосфорновольфрамовой кислоты.

Реакции Либермана и с концентрированной серной кислотой положительны для обоих веществ СНГ-1 и СНГ-2.

С хлорсульфоновой кислотой вещества окрашивались в красно-фиолетовый цвет, характерный для тритерпеновых сапонинов.

Для определения химической природы сапонинов подвергли гидролизу с 10% серной кислотой. Агликоны оказались одинаковыми для СНГ-1 и СНГ-2.

Полученный агликон представлял собой белый кристаллический порошок. Хроматографией в тонких слоях и на бумаге установлено, что агликон состоит из одного вещества. RF и окраска розово-красного цвета пятна совпадает с RF и окраской олеоноловой кислоты, которая применялась в качестве свидетеля.

Определен молекулярный вес масспектроскопическим анализом и составляет 456. Температура плавления 304—306° (блок Кофлера). $[\alpha]^{20}$д + 82,6° (С=0,6 хлороформ).

Инфакрасные спектры выделенного агликона и олеоноловой кислоты идентичны.

Таким образом, сапогенином сапонинов норичника Гроссгейма является олеоноловая кислота — тритерпеновый сапогенин из группы β-амирина, а сапонины являются гликозидами олеоноловой кислоты.

Для анализа углеводной части сапонинов мы изучали СНГ-1, который показал себя более индивидуально и очищенным от примесей других сахаров. После гидролиза водный раствор нейтрализовали ионообменником КУ-2 (OH^-) и упаривали досуха, растворили в спирте и анализировали хроматографически.

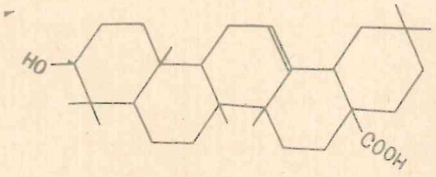
Результаты показали, что в СНГ-1 основным сахарным заместителем является Д-глюкоза и небольшие количества Д-ксилозы, L-арабинозы и L-рамнозы.

Д — глюкоза

Д — ксилоза

L — арабиноза

L — рамноза



Флавоноидный состав изучали хроматографией на бумаге в системах Н-бутанол, уксусная кислота, вода (4:1:2) и 15% уксусная кислота. В результате установили содержание 8 флавоноидных веществ.

Выделение флавоноидов производили с помощью метода адсорбционной хроматографии на полиамидном сорбенте (капроне). Мы получили 4 индивидуальных вещества флавоноидного характера агликоновой природы, 2 индивидуальных вещества флавоноидного характера гликозидной природы и 1 индивидуальное вещество, относящееся к оксикоричным кислотам.

Мы условно назвали флавоноидные вещества норичника Гроссгейма ФНГ-1, ФНГ-2, ФНГ-3, ФНГ-4, ФНГ-5, ФНГ-6 и вещество, относящееся к оксикоричной кислоте, КНГ-1 и изучали их физико-химические свойства.

Вещество ФНГ-1. После перекристаллизации из водного ацетата бледно-желтые игольчатые кристаллы хорошо растворимы в пиридине, в метиловом и этиловом спиртах, ацетоне. Нерастворим в воде, слаборастворим в эфире, хлороформе. Состав $C_{16}H_{12}O_6$. Т. пл. 256—258° (блок Кофлера). Молекулярный вес составляет 300, определен масспектроскопическим анализом в Институте химии природных соединений Академии наук СССР.

Получено ацетильное производное после перекристаллизации из спирта в виде бесцветных шелковистых кристаллов с Т. пл. 197—199,5°, с молекулярным весом 428.

При дезметилировании получено вещество с температурой плавления 326—327°, которая не давала деспрессии температуры плавления смешанной пробы с лютеолином.

Величина RF при хроматографическом исследовании на бумаге в различных системах ФНГ-1 совпадает с образцом диосметина.

Результаты химического и спектрального анализа, соответствие температуры плавления и молекулярного веса подтверждают, что вещество ФНГ-1, является диосметином (5, 7, 3^1-триокси-4 -метоксифлавон).

Вещество ФНГ-2. После перекристаллизации представляет собой светло-желтый кристаллический порошок. Хорошо растворим в пиридине, этиловом и метиловом спиртах, ацетоне. Нерастворим в воде, плохо растворим в эфире, хлороформе и бензоле.

Состав $C_{15}H_{10}O_6$. Т. пл. 327—329° (блок Кофлера). Молекулярный вес 286 определен масспектроскопически.

Получено ацетильное производное в виде белых шелковистых игольчатых кристаллов с молекулярным весом 456.

Сравнительное хроматографическое исследование на бумаге со свидетелем лютеолином в различных системах указало на присутствие лютеолина.

Спектры (полосы поглощения I (355 mμ), II (258 mμ) характерны для лютеолина.

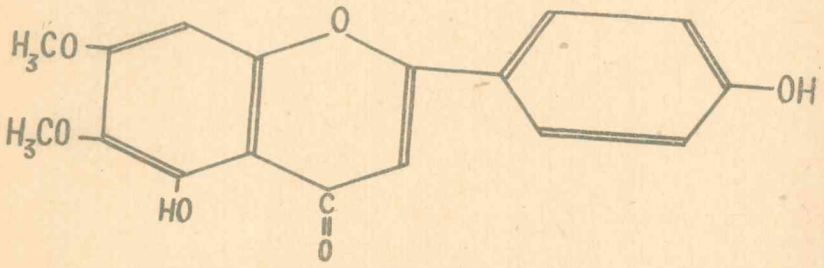
Следовательно, вещество ФНГ-2 является 5, 7, 3^1, 4^1 — тетрооксифлавоном (лютеолином).

Вещество ФНГ-3. Представляет собой желтокристаллический порошок. Растворим в ацетоне, этаноле, метаноле, трудно растворим в хлороформе, эфире, нерастворим в воде и бензоле. Состав $C_{17}H_{14}O_6$. Т. пл. 266—268°. Молекулярный вес составляет 314, определен масспектром.

Цианидовая реакция образует оранжевый пигмент, извлекаемый октанолом.

При дезметилировании расщепляется до скутеллареина.

Вещество ФНГ-3 является новым соединением, названным нами от латинского названия растения скрофулеин и представляет собой 5,4^1-диокси, 6,7-диметоксифлавон, и установили следующую структурную формулу:



Вещество ФНГ-4. Представляет собой желтые пластинчатые кристаллы. Растворимы в спирте, ацетоне, диметилформамиде, щелочах, слабо растворимы в эфире, хлороформе, нерастворимы в воде, бензоле и петролейном эфире. Т. пл. 245—247°. Состав $C_{15}H_{10}O_6$. Молекулярный вес 270, определен масспектром.

При ацетилировании полученные ацетильные производные имеют Т. пл. 180—181°. RF совпадает с апигенином. Смешанная проба апигенином депрессии Т. пл. не давала.

Физико-химические исследования, а также спектральные анализы подтверждают, что ФНГ-4 является апигенином (7, 8, 4^1-триоксифлавон).

Вещество ФНГ-5. Представляет собой светло-желтые игольчатые кристаллы, растворимые в горячем спирте, пиридине, диметилформамиде, щелочах, нерастворимы в хлороформе, воде и бензоле. Состав $C_{27}H_{30}O_{13}$. Т. пл. 268—270°. Средний молекулярный вес составляет 561,5.

При кислотном гидролизе получен агликон, который составляет 52,5%. После перекристаллизации из разбавленного спирта имеет Т. пл. 245—246°. Хроматографически представляет собой индивидуальное вещество, RF которого идентичен апигенину.

Смешанная проба полученного агликона с апигенином не дает депрессии температуры плавления.

Водная часть гидролизата исследована нами хроматографически и было установлено содержание Д-глюкозы, L-рамнозы, приблизительно, в равных количествах.

Вещество ФНГ-5 идентифицировано как апигенин-7 (β-D глюкопиронозид-6-α-L-рамнопиронозид) или изороифолин.

Вещество ФНГ-6. Представляет собой мелкие светло-желтые игольчатые кристаллы, растворимы в диметилформамиде, пиридине, щелочах, трудно растворимы в 60—70° спирте, почти не растворимы в спиртах и воде, нерастворимы в хлороформе, бензоле и эфире. Состав $C_{28}H_{32}O_{14}$. Т. пл. 277—279°. Средний молекулярный вес составляет 590,1.

При гидролизе получен агликон около 50% с Т. пл. 256—257,5°, которая не давала дипрессии температуры плавления с диосметином.

Идентифицирован как диосмин-диосметин-7 (β-D глюкопиронозил-6-α-L-рамнопиронозид).

Вещество КНГ-1. Представляет собой белый кристалл. Хорошо растворим в метаноле, этаноле, нерастворим в хлороформе, эфире и бензоле.

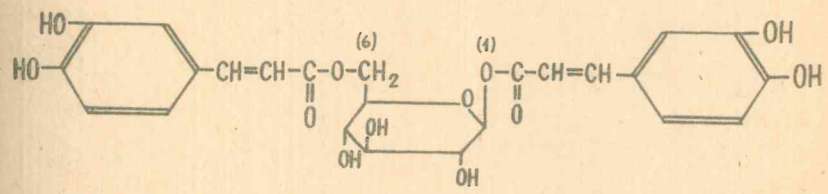
Состав $C_{24}H_{24}O_{12}$. Т. пл. 127—130°.

$$[\alpha]\frac{20}{D} - 78{,}0° \text{ (C = 0,2 метанола)}.$$

Молекулярный вес составляет 504.

Вещество оказалось новым соединением. Оно состоит из двух молекул кофейной кислоты и одной молекулы глюкозы, в котором одна молекула кофейной кислоты находится в I положении, а вторая — в 6-ом.

Мы назвали эти соединения ГАРАШЕНГИН, т. е. от местного названия на азербайджанском языке растения — гарашенги, и установили следующую структурную формулу.



1,6 дикофеин — глюкоза — ГАРАШЕНГИН.

Хроматографическим анализом на бумаге обнаружено 6 веществ, относящихся к кумаринам: двое из них идентифици-

рованы умбеллиферон и скополотин, а из иридоидов обнаружены аукубин и гарпагид.

Хроматографией на бумаге изучен также аминокислотный состав, обнаружено 9 аминокислот, из них 8 идентифицированы: гистидин, аргинин, серин, d—l треонин, α аланин, пролин, метионин и лейцин.

ВЫВОДЫ

1. Фитохимическим анализом установлено наличие основных химических соединений алкалоидов, сапонинов, флавоноидов, гликозидов и оксикоричной кислоты в норичнике Гроссгейма, пестром, золотистоцветковом и растопыренном, произрастающих в Азербайджане.

2. Хроматографическим анализом установлено содержание в норичнике Гроссгейма из кумаринов: скополотин, умбеллиферон, из иридоидов: аукубин, гарпагид и ряд аминокислот.

3. Выделено из травы норичника Гроссгейма 2 сапониновых вещества. Изучены физико-химические свойства и идентифицирован тритерпеновый сапогенин (олеоноловой кислоты) из группы β амирина.

4. Выделены впервые 6 индивидуальных веществ из травы норичника Гроссгейма флафоноидной природы, из них идентифицированы диосметин, лютеолин, апигенин, изорайфолин, диосмин и новое флавоноидное соединение, названное нами скрофуллеином, и установлена его структура.

5. Выделено впервые из травы норичника Гроссгейма новое соединение — дикофеилглюкоза, названное нами ГАРАШЕНГИНОМ, и установлена его структура.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Р. К. и Дамиров И. А. Алкалоидоносные растения Азербайджана. «Мед. промышленность СССР», № 2, 1952, стр. 21.

2. Баньковський А. И., Зарубина М. П. Сергеева Л. Л. Исследование растений, применяемых в народной медицине, на содержание алкалоидов. «Труды ВИЛАР», вып. IX, М., 1947, стр. 163.

3. Махлаюк В. П. Лекарственные растения в народной медицине. Саратов, 1964, стр. 263—264.

4. Мирзоян С. А., Амирзаданян И. А., Бабаян О. В. Некоторые итоги фармакологического и фармакохимического изучения лекарственной флоры Армении. «Известия Ереванского мединститута и мед. общества Армении», № 4—5, 1946, стр. 10—11.

5. Оницев П. И. Фармакологическое исследование норичника. «Фармакология и токсикология», Т. VII, № 4, 1944, стр. 54—57.

6. Флора Азербайджана, Баку, 1957, VII, 474.

7. Энциклопедический словарь лекарственных эфиромасличных и ядовитых растений М. 1951, стр. 258.

РУТА ПАХУЧАЯ И ЕЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

И. НОВАК, Й. РЕЙШ, К. СЕНДРЕИ, Е. МИНКЕР, Г. БУЗАШ, М. КОЛТАЙ

(Венгрия)

Прежде чем перейти к теме моего доклада, разрешите мне передать Вам сердечный дружеский привет всех работников нашего института фармакогнозии и фармацевтического факультета Сегедского медицинского университета.

На конференции Всесоюзного фармацевтического научного общества, проходившей в 1961-м году в г. Баку я говорил о проблемах нашего института и заявил тогда, что приступили к извлечению, а также к химическому и фармакологическому исследованию действующих веществ лекарственного растения Ruta graveolens L.

На нынешнем съезде рад представить отчет о том, что большая часть работы закончена. По нашим результатам растение чрезвычайно богато различными действующими веществами. В настоящее время мы получили свыше 20 химически чистых веществ, определили их строение и в зависимости от их количества провели определенные фармакологические исследования. С Вашего разрешения я ознакомлю Вас сокращенно с результатами проведенных исследований, часть которых уже появилась в зарубежных журналах, а другая сдана в печать.

Выделение отдельных веществ мы производили исходя из метанольного экстракта травы и корня растения. Обработка травы и корня проводилась отдельно. Экстракт на 70°-м метаноле извлекали петролейным эфиром, бензолом, хлороформом и, наконец, этилацетатом. Потом отдельные фракции разделяли хроматографическим путем на силикагеле. На таблице 1 показан подробный ход выделения веществ из травы. Из данных таблицы видно, что из бензоловой фракции может быть получен ряд веществ (обозначенных буквой R). Обозначение буквой R нами было введено потому, что химическое строение веществ было выяснено только по окончании выделения. Мы получили из травы кроме известного бергаптена (R_1), ксантотоксина (R_2), рутина, гравеолина (G), кокусагинина (K) и скиммианина (S) еще вещество, обозначенное (R_3), рутамарин (R_4) изоимператорин (R_5), псорален (R_6), γ-фагарин (R_7), алкалоид с хинолиновым кольцом (R_8), граволеновую кислоту (R_9), арборинин (R_{10}) и вещество пока неизвестного строения, обозначенное (R_{11}).

Идентификацию и определение веществ мы проводили

Табл 1

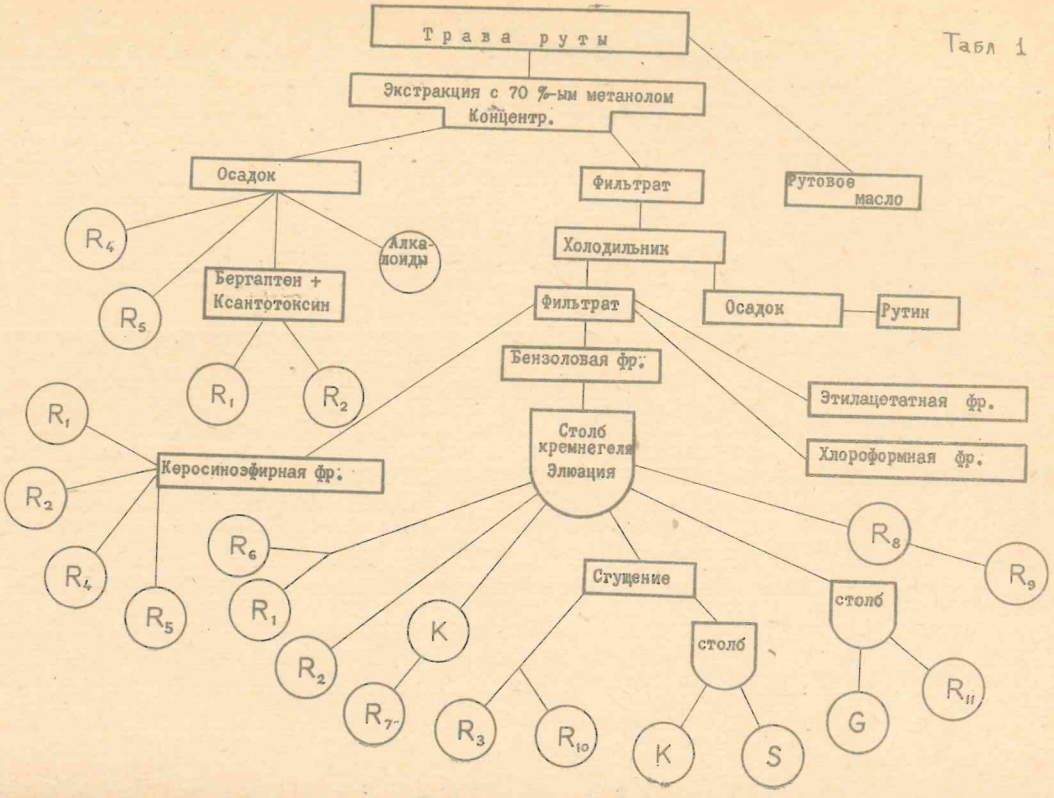

Трава руты
Экстракция с 70 %-ым метанолом
Концентр.
Осадок
Фильтрат
Рутовое масло
R4
R5
Алка-лоиды
Бергаптен + Ксантотоксин
R1
R2
Холодильник
Фильтрат
Осадок
Рутин
Бензоловая фр.
Этилацетатная фр.
Хлороформная фр.
Столб кремнегеля Элюация
R1
R2
R4
R5
Керосиноэфирная фр.
R6
R1
R2
K
R7
Стущение
R3
R10
столб
K
S
R8
R9
столб
G
R11

Табл. 2

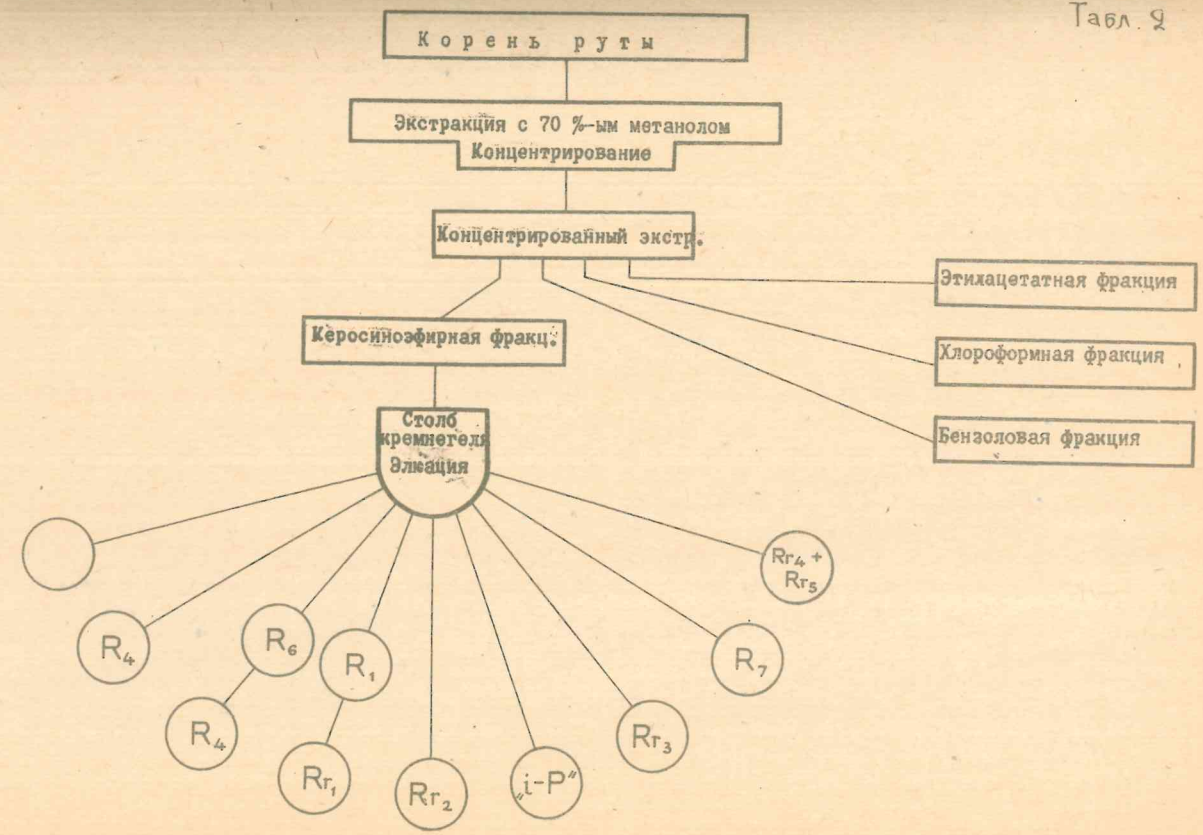
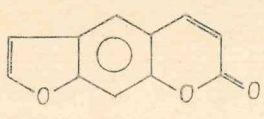
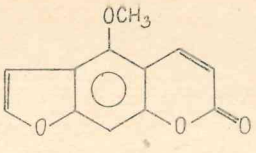

Корень руты
Экстракция с 70 %-ым метанолом
Концентрирование
Концентрированный экстр.
Этилацетатная фракция
Керосиноэфирная фракц.
Хлороформная фракция
Бензоловая фракция
Столб кремнегеля Элюация
Rr4 + Rr5
R4
R6
R1
R7
R4
Rr3
Rr1
Rr2
i-P

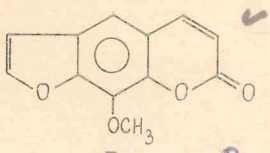
Табл 3



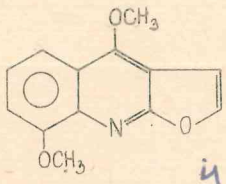
R_6
/PSORALEN/



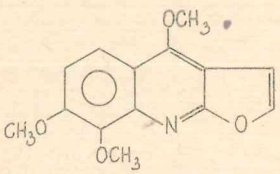
R_1
/BERGAPTEN/



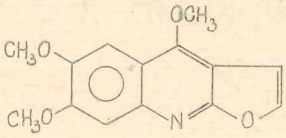
R_2
/XANTHOTOXIN/



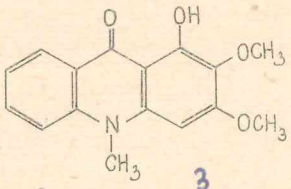
R_7
/γ-FAGARIN/



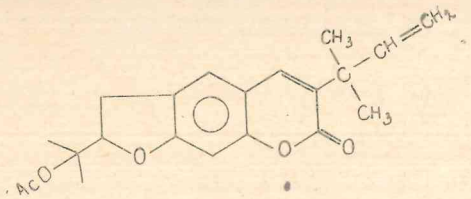
S
/SKIMMTANIN/



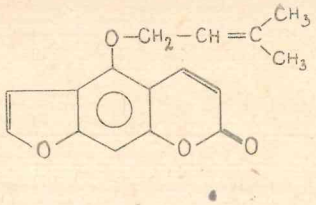
K
/KOKUSAGININ/



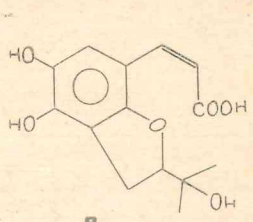
R_{10}
/ARBORININ/



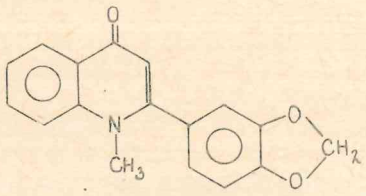
R_4
/RUTAMARIN/



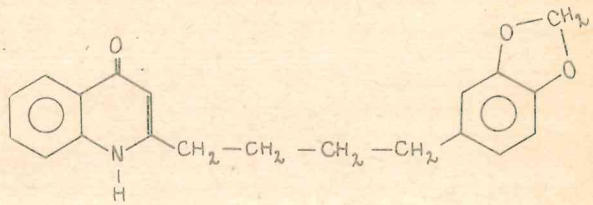
R_5
/ISOIMPERATORIN/



R_9
/GRAVOLENSÄURE/



/GRAVEOLIN/



R_8

Abbildung 4.

Rr_3

Rr_2 /SAVININ/

ISOPIMPINELLIN

Rr_1 /RUTACRIDON/

кроме общепринятых классических способов спектральными исследованиями (УФ-, ИК-, ЯМР и масс-спектроскопия), а также путем синтезов.

При извлечении действующих веществ корня мы исходили также из экстракта на 70° метаноле. Хроматографированием петролейно-эфирной фракции этого экстракта мы получили вещества (R) и (Rr), как это показано на таблице 2. Они следующие: бергаптен (R_1), рутамарин (R_4), псорален (R_6), рутакридон (Rr_1), савинин (Rr_2), изопимпинелин (i—P), вещество Rr_3, γ-фагарин (R_7), и смесь веществ Rr_4 и Rr_5.

При сопоставлении ряда действующих веществ, полученных из травы и корня, было установлено, что некоторые вещества содержатся в большом количестве в траве, а ь корне совершенно отсутствуют. Таким веществом является например, ксантотоксин. Наоборот, другие вещества обнаружены только в корне, как например, некоторые производные акридона. Следовательно, состав действующих веществ надземной и подземной частей растения в определенной мере отличается. На таблицах 3, 4 и 5 показано химическое строение действующих веществ, выделенных из растения.

Из полученных нами веществ:

— кумарин:	вещество Rr_3
— фурокумарины:	псорален
	бергаптен
	ксантотоксин
	изоимператрин
	рутамарин
	изопимпениллин
— хинолины:	вещество R_8
	гравеолин
— фурокинолины:	фагарин
	скиммианин
	кокусагинин
— акридоны:	арборинин
	рутакридон
— лигнан:	савинин
— другие:	вещество R_3
	вещество R_{11}
	граволеновая кислота
	рутин
	вещество Rr_4+Rr_5

Вещества, ранее выделенные из руты:	Вещества, впервые нами выделенные из руты:	Новые вещества, выделенные нами из руты:
Бергаптен (R_1)	Псорален (R_6)	Рутамарин (R_4)
Ксантотоксин (R_2)	Изоимператрин (R_5)	Вещество ($Rг_3$)
Скиммианин (S)	Изопимпинеллин (i—P)	Граволеновая к-та (R_9)
Кокусагинин (K)	γ-фагарин (R_7)	Вещество (R_8)
Гравеолин (G)	Савинин ($Rг_2$)	Рутакридон ($Rг_1$)
Рутин ( )	Арборинин (R_{10})	Вещество (R_3)
		Вещество (R_{11})
		Вещество ($Rг_4+Rг_5$)

Следует отметить, что соединения типа акридона на основании иследований Свободы и его сотрудников наиболее ценны, так как среди них акроницин обладает очень ценными противоопухолевыми свойствами. О противосудорожном действии веществ растения указывают другие авторы, в том числе и советские (Хаджай и Кузнецова), а также сотрудники завода Промонта (Шнейдер и др.). На основании своих исследований мы думаем, что растение Ruta graveolens L. является перспективным и как источник фотодинамичных веществ.

Нами также проводятся опыты по выращиванию. Мы уверены в том, что в следующие годы будем располагать и такими данными. Я считаю важным упомянуть об этом, так как по нашим сведениям в Советском Союзе имеется лекарственное средство Бероксан. Мы были бы очень рады, если бы в связи с комплексным использованием растения установилось сотрудничество с советскими коллегами в рамках СЭВ-а.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФИРНОМАСЛИЧНЫХ РАСТЕНИЙ ИЗ ФЛОРЫ ТУРКМЕНИИ

М. О. КАРРЫЕВ

(Лаборатория химии растительных веществ; зав.— к.х.н. К. Аманмурадов. Институт ботаники АН Туркменской ССР

Огромный мир растений издавна на всех ступенях развития человека служил кладовой лекарственных средств для борьбы с заболеванием человека. И поэтому совершенно не случайно, что поиски лекарственных растений основаны на использовании данных народной медицины.

Это обстоятельство лишний раз свидетельствует о том, какое важное значение имеет проблема дальнейшего всестороннего изучения и использования отечественных лекарственных растительных ресурсов.

Среди республик Средней Азии по флористическому богатству Туркмения занимает видное место. В ней произрастает свыше 2600 видов растений, в которых благодаря вегетации в условиях высоких температур, сухости воздуха и недостаточности увлажнения, вырабатываются самые разнообразные биологически активные вещества.

Флора Туркмении отличается тем, что она богата эндемичными видами эфирномасличных растений. Одним из них является можжевельник туркменский (арча) — Juniperus turcomanica B. Fedtsch., которому посвящено настоящее исследование.

При выборе этого растения для изучения мы руководствовались тем, что можжевельник туркменский широко распространен в Туркмении по всему Копет-Дагу, что он мало изучен в химическом и в медико-биологическом отношении и что, наконец, его эфирное масло широко применяется в народной медицине Туркмении для лечения ран, а плоды, как мочегонное средство.

В круг наших ресурсных исследований входило выявление мест массового произрастания можжевельника туркменского, представляющих интерес для организации промышленного сбора сырья.

С целью изучения распространения можжевельника туркменского и установления запасов, мы осуществили семь экспедиционных выездов в различные районы республики. В результате экспедиционных исследований установили, что заросли можжевельника, имеющие промышленное значение, сосредоточены в Копет-Даге и на Большом Балхане (2).

Для начальной характеристики изучаемого сырья (хвои и плодов) можжевельника туркменского мы провели определение некоторых его числовых показателей, как-то: влажности, общей зольности и золы, нерастворимой в 10% соляной кислоте, а также экстрактивных веществ. Кроме того полуколичественным спектральным анализом в золе хвои и плодов исследуемого растения установили содержание некоторых элементов.

Определено содержание эфирного масла, смолистых и сахаристых веществ, гликозидов, кумаринов, флавоноидов, антрагликозидов, алкалоидов, горьких веществ, сапонинов, дубильных веществ, органических кислот (в пересчете на яблочную кислоту), аскорбиновой кислоты. Исследования про-

водились общеизвестными методами химического анализа растительного сырья.

Из содержащихся в исследуемых частях можжевельника туркменского химических компонентов особый интерес представляют эфирные масла и смолы. Нам удалось установить динамику накопления эфирного масла и смол в результате наблюдения в природных условиях за одними и теми же особями растений.

Из плодов можжевельника туркменского выделили полисахарид. Для установления структурных компонентов выделенного полисахарида, последний подвергли кислотному гидролизу. Гидролизат подвергли хроматографии на бумаге. Хроматограммы рассматривались в УФ лучах до и после проявления. При этом было получено ряд пятен, которые по Rf соответствовали галактозе, глюкозе, арабинозе и следов маннозы, ксилозы, рамнозы и двух не идентифицированных маннoз (Х и У-сахара).

1. Исследование эфирного масла

Применяя фракционирование в вакууме и хроматографирование на активной окиси алюминия, нам удалось разделить эфирное масло на 3 фракции: фракцию монотерпеновых углеводородов, фракцию сесквитерпеновых углеводородов и фракцию кислородных соединений.

Фракцию монотерпеновых углеводородов исследовали методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) на газожидкостном хроматографе Chrom-2. При вычислении по относительным удерживаемым объемам 1-й компонент соответствует α-пинену, 2-й компонент соответстует лимонену. Наличие α-пимена и лимонена доказано также методом добавок на ГЖХ заведомо известных образцов α-пимена и лимонена.

Для подтверждения данных газожидкостной хроматографии, фракции монотерпеновых углеводородов хроматографировали на окиси алюминия (1:100) II степени активности. Элюирование проводили петролейным эфиром. В результате проведенных исследований установили, что эфирное масло содержит в своем составе α-пинен и лимонен; физико-химические константы и ИК-спектры этих веществ идентичны с таковыми для α-пинена и лимонена.

Качественный состав сесквитерпеновой углеводородной фракции был изучен также методом газожидкостной хроматографии. При этом было установлено, что сесквитерпеновая углеводородная фракция эфирного масла состоит не менее чем из 4 компонентов. Для разделения этих углеводородов и выделения их в индивидуальном виде сесквитерпеновые углеводородные фракции хроматографировали на окиси алюминия II степени активности (1:100), элюентом служил петролейный эфир.

При сравнении физико-химических констант с такими же константами всех известных сесквитерпеновых углеводоров установили, что выделенное нами вещество является γ-кадиненом. ИК-спектр его совпадает с ИК-спектром γ-кадинена.

Фракции кислородных соединений хроматографировали на окиси алюминия III степени активности (1:30). Элюирование проводили последовательно, петролейным эфиром, бензолом, хлороформом, спиртом и их смесью. Фракции 13—17 после отгонки растворителя при стоянии закристаллизовались. После многократной перекристаллизации из этилового спирта и высушивания в вакууме кристаллы имели т. пл. 85—86°. По температуре плавления и ИК-спектру это вещество идентично цедролу. Проба смешения нашего вещества с чистым образцом цедрола депрессии температуры плавления не дает (табл. 1).

Таблица 1

Идентифицированные вещества из эфирного масла

Наименование веществ	Эмпирич. формула	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$	т. пл.
α-пинен	$C_{10}H_{16}$	1,4650	+37,6°	
Лимонен	$C_{10}H_{16}$	1,4730	+119,7°	
γ-кадинен	$C_{15}H_{24}$	1,5085	—	
Цедрол	$C_{15}H_{26}O$	—	—	85—86°

2. Исследование смолы

Разделение смолы на кислую и нейтральную фракции.

Смолу растворили в серном эфире и исчерпывающе извлекали 2% раствором соды. Эфирный слой обрабатывали водой для удаления остатков соды и высушивали безводным сульфатом натрия. После удаления эфира получили нейтральную фракцию.

При экстрагировании эфирного слоя 2% раствором соды на границе 2-х слоев образуется твердая взвесь. После многократной перекристаллизации из спирта выделились кристаллы с т. пл. 356—357°, при сжигании это вещество полностью

не сгорает и почти не растворяется в органических растворителях. Это говорит о присутствии минеральных веществ.

Поэтому вещество растворили в воде и водный раствор подкислили разбавленной серной кислотой. Выпал бесцветный осадок, хорошо растворимый в диэтиловом эфире. После многократной перекристаллизации из спирта получили бесцветные игольчатые кристаллы с устойчивой т. пл. 218°. Нам представляется, что оксикислота $C_{20}H_{30}O_3$, найденная нами, является новой, по крайней мере, для можжевельников и мы предлагаем ей название — туркомановая (3).

Фракции нейтральных соединений хроматографировали на смеси (1:1) активной (II) и неактивной окиси алюминия (1:40). Элюирование производили последовательно петролейным эфиром, эфиром, хлороформом, спиртом и их смесью. Таким образом собрали 156 фракций.

В результате исследований из смолы можжевельника туркменского удалось идентифицировать 5 веществ (табл. 2).

Таблица 2

Идентифицированные вещества из смолы

Наименование веществ	Эмпирич. формула	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$	т. пл.
Гентриаконтан	$C_{31}H_{64}$	—	—	68°
β-пинен	$C_{10}H_{16}$	1,4780	+28,95°	
Нонакозан-10-ол	$C_{28}H_{60}O$	—	—	82—83°
β-ситостерин	$C_{29}H_{50}O$	—	—	136—137°
Триаконтан-1-ол	$C_{30}H_{62}O$	—	—	90°

Для фармакологических, клинических и экспериментальных исследований были приготовлены водные извлечения различной концентрации (1:10, 1:30, 1:400), спиртовые настойки (1:10; 1:5), жидкие спиртовые экстракты (1:1), стабилизированный сок из свежих плодов можжевельника туркменского, 1—3—5% мази из эфирного масла этого растения.

Проведенными исследованиями установили, что 3% мазь из эфирного масла является прекрасным противоожоговым и ранозаживляющим средством, водный отвар из хвои 1:10 обладает противоэкземным действием, остальные препараты обладают мочегонным и антибактериальным действием (1).

Изученные нами препараты можжевельника туркменского могут представлять большой интерес для медицинской практики.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено изучение можжевельника туркменского в современном широком фармакогностическом и химическом плане.

2. В результате химического изучения эфирного масла и смолы удалось идентифицировать 9 веществ.

3. Установили, что смола хвои можжевельника туркменского содержит новую оксидитерпеновую кислоту состава $C_{20}H_{30}O_3$ с т. пл. 218°, которая названа нами туркомановой кислотой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каррыев М. О. Изучение некоторых эфирномасличных растений из флоры Туркмении. Изв. АН Турк. ССР, сер. биол., 5, 1966.

2. Каррыев М. О. — Juniperus turcomanica B. Fedtsch. — сырье для фармацевтической промышленности Туркмении. Изв. АН Туркм.ССР, сер. биол., 4, 1967.

3. Кирьялов Н. П., Каррыев М. О. Туркомановая кислота из Juniperus turcomanica. ХПС, 4, 1967.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО МЕТОДА В ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Е. Я. ЛАДЫГИНА

Кафедра фармакогнозии (зав. кафедрой — Ладыгина Е. Я.)
1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова

Свечение многих веществ растительного происхождения при освещении ультрафиолетовыми лучами было известно давно, поэтому впервые люминесцетный микроскоп был применен для изучения растительных объектов (10). Однако, люминесцентная микроскопия долго не находила широкого применения. Лишь в последние 10—15 лет она стала широко использоваться в исследовательских работах, главным образом в биологии и медицине.

В изучении растительных объектов люминесцентная (флуоресцентная) микроскопия дала хорошие результаты при ис-

следовании процессов одревеснения клеточных оболочек, для отличия живых и мертвых клеток (1, 9), для обнаружения в растении паразитирующих грибов (8), в палеоботанических исследованиях и др. Большое применение имеет люминесценция в исследовании хлоропластов. Ряд работ посвящен использованию этого метода при установлении локализации действующих веществ в лекарственных растениях (2, 3, 4, 5, 6, 7).

В изучении лекарственного растительного сырья флуоресцентная микроскопия, как нам представляется, большие возможности открывает при решении двух основных вопросов фармакогнозии: 1) идентификация лекарственного растительного сырья, 2) установление локализации биологически активных соединений. В этом направлении мы и проводим работу.

Исследование проводится с помощью люминесцентного микроскопа МЛ-2. Люминесценция препарата возбуждается ультрафиолетовым и сине-фиолетовым светом.

1. Применение люминесцентной микроскопии для диагностики лекарственного растительного сырья.

Мы изучали флуоресценцию растительного материала, содержащего различные группы действующих веществ. Для исследования брали сухой материал в виде среза или крупного порошка. Вначале под микроскопом изучаются сухие препараты, в дальнейшем могут быть использованы различные включающие жидкости и реактивы в зависимости от морфологической принадлежности сырья и его химического состава. Исследование ведется в падающем свете (при освещении препарата через объектив). Изучается картина собственной (первичной) флуоресценции.

Многие виды лекарственного растительного сырья имеют очень яркую люминесценцию. Особенно ярко светится сырье, содержащее кумариновые соединения, флавоноиды, антраценпроизводные, некоторые алкалоиды и др.

В биологии и медицине в флуоресцентной микроскопии обычно широко пользуются флуорохромами (изучается вторичная люминесценция), поэтому для возбуждения флуоресценции чаще применяется сине-фиолетовый свет. При исследовании лекарственного растительного материала в диагностических целях изучается первичная люминесценция; в этом случае целесообразнее пользоваться УФ-светом, так как спектральный состав флуоресценции, возбуждаемой УФ-светом, более богат.

В живом растении целлюлозные клеточные оболочки светятся очень слабым серовато-голубым светом, одревеснев-шие — ярким голубовато-зеленым или зеленовато желтым,

что зависит от степени одревеснения и ряда других причин. Флуоресценция содержимого клеток зависит от его химического состава. При высыхании растения клетки постепенно умирают и содержимое вакуолей обычно пропитывает клеточные оболочки, сообщая им специфическую флуоресценцию. Свечение сухого растительного материала, как правило, значительно ярче, чем свежего. Очень часто свечение настолько характерно, что может с успехом быть использовано для установления подлинности сырья.

Наряду с этим дополнительные сведения может дать заключение препарата в соответствующий растворитель в зависимости от природы флуоресцирующих веществ сырья. В этом случае появление определенного свечения включающей жидкости, обусловленного растворением в ней флуоресцирующих веществ, нередко равносильно проведению специфической реакции. Достоверность метода особенно повышается при проведении флуоресцентных реакций на действующие или сопутствующие вещества исследуемого растительного материала. Наряду с этим можно использовать и реакции тушения флуоресценции.

Преимущество флуоресцентных реакций состоит в том, что для их проведения нет необходимости в извлечении веществ из растительного материала. Результаты реакции можно наблюдать сразу же после нанесения реактива, сравнивая эти препараты с контрольными.

2. Применение люминесцентного метода для установления локализации действующих веществ.

Определение локализации биологически активных (действующих) веществ в лекарственном растительном сырье является очень актуальной задачей. В решении этого вопроса люминесцентный метод дает большие возможности. Мы исследовали локализацию кумариновых соединений в ряде растений сем. зонтичных. Приведу пример двух видов — горичника Мориссона (Peucedanum morissonii Bess.) и агазиллис широколистной (Agasyllis latifolia (M. B.) Boiss.). Локализация пеуцеданина в корнях горичника Мориссона. Наблюдая свежеприготовленные срезы сухого корня (сбор — октябрь 1963 г.), можно заметить, что из разрезов секреторных вместилищ, расположенных концентрическими рядами в коре корня, выступает жидкий секрет, обладающий зеленовато-желтой флуоресценцией. Через 20—30 минут в этом секрете появляются сверкающие точки, а затем на большом увеличении микроскопа в нем можно различить тончайшие иголочки, ярко светящиеся на концах. Через сутки над каждым вместилищем лежит сноп тонких игольчатых кристаллов, ко-

торые характеризуются зеленовато-желтой флуоресценцией, особенно яркой на концах. Сравнивая эти кристаллы с образцом чистого пеуцеданина, можно отметить, что их отличие заключается лишь в размере; во всем остальном — форма кристаллов, характер люминесценции, свечение в поляризованном свете, отношение к растворителям — они совершенно идентичны.

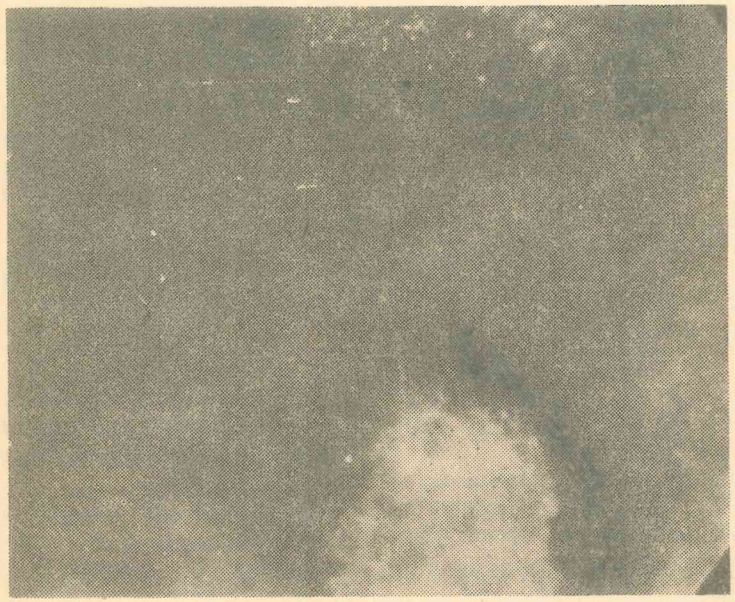


Рис. 1. Пучок кристаллов пеуцеданина в секреторном вместилище корня горичника Мориссона. Люминесцентный микроскоп МЛ-2, объектив 20 . 0,40, гомаль, 5.

В этаноле исследуемые кристаллы и кристаллы образца пеуцеданина медленно растворяются; растворение кристаллов сопровождается тушением флуоресценции.

В концентрированной серной кислоте в обоих случаях наблюдали быстрое растворение кристаллов; вокруг них вначале появляется оранжевая флуоресценция, переходящая затем в белесую, а далее — в желтовато-зеленую.

Сравнение кристаллов, снятых с поверхности разреза секреторного вместилища, с образцом чистого пеуцеданина методом бумажной хроматографии подтвердило, что они идентичны. На хроматограммах пятно исследуемых кристаллов по Rf соответствовало пятну пеуцеданина. Наряду с пеуцеданином в исследуемой кристаллической массе в незначительном количестве содержатся еще 3 вещества с голубовато-фиолетовой флуоресценцией.

Таким образом, в корнях горичника Мориссона кумариновые вещества локализуются в секреторных вместилищах, расположенных в коре. В количественном отношении среди кумариновых соединений преобладает пеуцеданин, который при вытекании секрета из вместилища выкристаллизовывается в виде характерных кристаллов, обладающих зеленовато-желтой флуоресценцией.

Локализация кумариновых соединений в плодах агазиллис широколистной. Предварительным исследованием срезов плода под люминесцентным микроскопом и изучением изменения люминесценции тканей плода в результате обработки хлороформом удалось установить, что вещества, обладающие флуоресценцией и растворимостью в хлороформе, локализуются в параэндокарпных секреторных каналах и в реберных канальцах, расположенных в наружной части перикарпия, вблизи проводящих пучков.

Для доказательства того, что эти вещества являются кумариновыми соединениями, мы провели препарирование плода и раздельное исследование его тканей с помощью хроматографии на бумаге; изучали а) эндосперм семени и зародыш, б) наружную часть перикарпия, где расположены реберные канальцы, в) содержимое параэндокарпных секреторных каналов, которое извлекалось тончайшим капилляром. В результате проведенного исследования установили, что в эндосперме и зародыше семени кумариновые соединения отсутствуют; в наружной части перикарпия (где расположены реберные канальцы) содержится незначительное количество кумариновых соединений; содержимое параэндокарпных секреторных каналов очень богато производными кумарина — во многих каналах при изготовлении срезов плода секрет превращается в сплошную кристаллическую массу, состоящих из коротких иголочек и плоских табличек, обладающих зеленовато-голубой флуоресценцией. Содержание кумаринов в секрете параэндокарпных секреторных каналов вполне достаточное, чтобы вести изучение состава кумариновых соединений каждого канала в отдельности: большинство веществ при этом хорошо проявлялось на хроматограммах с помощью диазореактива.

Обращает на себя внимание тот факт, что в обоих случаях — и в корнях горичника Мориссона, и в плодах агазиллис широколистной — кумарины локализуются в секреторных каналах, находясь там в виде очень концентрированного

раствора. При нарушении целостности канала (изготовление среза) в результате испарения жидкой части секрета наступает кристаллизация кумаринов; их кристаллы могут быть легко обнаружены в люминесцентный микроскоп.

Приведенные примеры показывают большую перспективность метода люминесцентной микроскопии для установления локализации действующих веществ в лекарственном растительном сырье.

ВЫВОДЫ

1. Показана возможность применения метода люминесцентной микроскопии для идентификации лекарственного растительного сырья. Изучается первичная (собственная) флуоресценция растительного материала. Достоверность метода повышается при одновременном использовании флуоресцентных реакций на отдельные группы веществ, содержащихся в сырье.

2. Метод люминесцентной микроскопии в сочетании с хроматографией на бумаге открывает большие возможности для изучения локализации биологически активных соединений в лекарственном растительном сырье. Пользуясь этим методом, установили локализацию кумариновых соединений в корнях горичника Мориссона (Peucedanum morissonii Bess) и в плодах агазиллис широколистной (Agasyllis latifolia (M. B.) Boiss.) сем. зонтичных (Umbelliferae). В обоих растениях кумариновые соединения локализуются в секреторных вместилищах (каналах).

ЛИТЕРАТУРА

1. Горюнова С. В. Применение метода флуоресцентной микроскопии для определения живых и мертвых клеток водорослей. Тр. ин-та микробиол. АН СССР, 1952, № 2, 64—77.

2. Денисова Г. А., Драницына Ю. А. Локализация соединений кумаринового ряда в тканях плода и корня Archangelica decurrens Ledeb. Бот. журнал, 1963, т. 48, № 12, 1830—1834.

3. Денисова Г. А., Керимов С. Ш. Локализация кумариновых соединений в тканях плода и корня Hippomarathrum microcarpum (Bieb) B. Fedtsch. Раст. ресурсы, 1966, т. II, вып. 2, 182—190.

4. Медведева Р. Г., Сафина Л. К. Флуоресцентная микроскопия и ее применение к исследованию алкалоидоносного растительного сырья. Собщ. 1. Гармала обыкновенная. Изв. АН Каз. ССР, сер. бот. и почвовед., вып. 3(12), 1961, 89—100.

5. Медведева Р. Г. Флуоресцентная микроскопия и ее применение в исследовании лекарственных растений. Тр. ин-та ботаники АН Каз. ССР, 1963, т. 17, 159—169.

6. Москалева В. Е. Методы микроскопического исследования лекарственных растений. В сб. «Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР». Изд. «Медицина», 1964, 131—134.

7. Терпило Н. И., Прокопенко А. П. Морковь посевная (Daucus sativus (Hoffm.) Roche) новое лекарственное сырье. Аптечное дело, 1960, № 1, 85—92.

8. Яблокова В. А. Применение прижизненной и флуоресцентной микроскопии для обнаружения мицелия пыльной головни в прогретом и непрогретом зерне. Бот. журнал, 1944, т. 29, № 2—3, 72—78.

9. Strugger S. Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über die Aufnahme und Spreicherung des Arcidinorange durch lebende und tote Pflanzenzelle. Jen. Z. Naturwiss., 1940, Bd. 73, 97—134.

10. Tswett M. Über Reicherts Fluoreszenzmikroskop und einige damit angestellte Beobachtungen über Chlorophyll und Cyanophyll. Ber. Dtsch. bot. Ges., 1911, Bd. 29, S. 744—750.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

С. В. ТЕСЛОВ

(Кафедра фармакогнозии с основами биохимии лекарственных растений Пермского фармацевтического института, зав. кафедрой — доцент С. В. Теслов).

Применение различных методов хроматографии при исследовании растений, в том числе и лекарственных, получило в последние два десятилетия широкое распространение.

Хроматография применяется для целей хемосистематики, для изучения химического состава растений, поисков и выделения биологически активных веществ, изучения биогенеза химических соединений, для индивидуальной характеристики растений, их отдельных органов и частей. На основе последней устанавливают подлинность сырья и растительных лекарственных препаратов, наличие примесей и фальсификаторов в растительном сырье и т. п.

Для индивидуальной характеристики растений, их отдельных органов и частей очень удобным является получение хроматограмм вытяжек на бумаге, тонких пластинках, на колонках с различными сорбентами с последующим рассматриванием их в ультрафиолетовых лучах, то есть получение так называемых люминесцентных хроматограмм.

Шемякин Ф. М. и Медведева Н. К. (2) показали, что люминесцентные хроматограммы являются характерными для отдельных органов растений. При строгом соблюдении стандартных условий хроматографирования по ним можно устанавливать сходства и различия между растениями в пределах данной систематической группы. Об этих сходствах и разли-

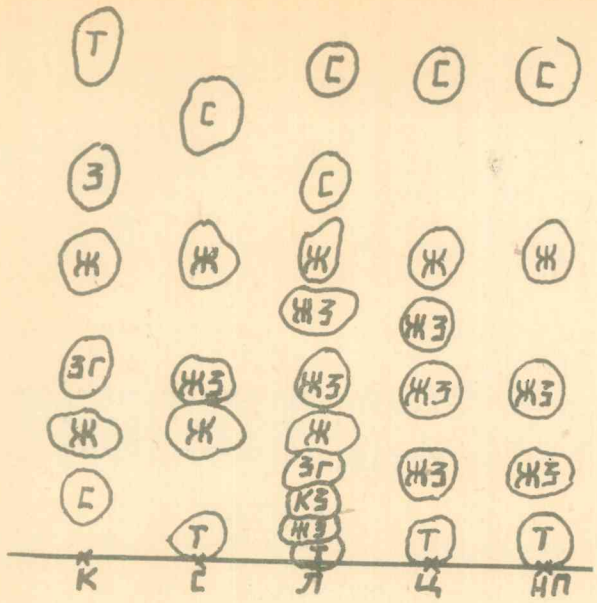


Рис. 1. Хроматограммы спиртовых экстрактов из органов земляники лесной: к—корень, с—стебель, л — лист, ц — цветок, нп — незрелый плод.

чиях судят по комплексу содержащихся в растениях веществ, обладающих явлением люминесценции.

Однако известно, хто химический состав растений является динамичным и, следовательно, можно предполагать, что характер люминесцентных хроматограмм для каждого данного растения, его отдельных органов и частей будет изменяться под влиянием внешних условий жизни растения, фаз развития и т. д.

Характер люминесцентных хроматограмм в значительной мере может изменяться в зависимости от методики и условий хроматографирования, применяемого экстрагента, сорбента, от состава подвижной и неподвижной фазы и целого ряда других причин. Поэтому для получения надежных хроматограмм необходимо каждый раз строго устанавливать стандартные условия их воспроизведения.

Учитывая все это, мы предприняли ряд предварительных исследований, носящих разведывательный характер.

Основной целью этих исследований на первом этапе является выяснение влияния ряда условий на характер люминесцентных хроматограмм.

Методика и условия хроматографирования нами описана в предыдущем сообщении (1).

До настоящего времени исследовано около 300 видов растений, относящихся к 33 семействам и 136 родам.

Эти исследования показали, что каждый орган данного вида растения имеет свою характерную люминесцентную хроматограмму. В качестве примера на рисунке 1 приводим схемы хроматограммы спиртовых вытяжек из различных органов земляники лесной (Fragaria vesca L.)*.

Между видами в пределах данного рода растений по люминесцентным хроматограммам аналогичных органов отмечается как сходство, так и различие, причем, у одних родов более выражено отличие, у других — сходство. Из исследованных растений наиболее выражено межвидовое сходство у родов, относящихся к семейству сложноцветных. Например, очень сходные хроматограммы листьев у календулы лекарственной (Calendula officinalis L.) и полевой (C. arvensis L.); у полыни горькой (Artemisia absinthium L.) и обыкновенной (A. vulgaris L.); у мордовника даурского (Echinops dahuricus Fisch.), каратавского (Echinops Karatavicus Rgl. et Schmalh). обыкновенного (E. ritro L.) и шароголового (E. Sphaerocephalus L.) — рис. 2.

В своей работе мы одной из задач ставили выяснение влияния географического фактора на характер люминесцентных хроматограмм данного вида растения, заготовленного в нескольких зонах страны.

Как мы уже сообщали (1), для большинства обследованных видов хроматограммы оказались идентичными как по положению пятен, так и по их окраске в ультрафиолетовых лучах. Для образцов травы икотника серого (Berteroa incana (L.) DO.) собранных в Ростовской и Пермской областях хроматограммы получены совершенно идентичные, хроматограмма же образца, собранного на побережье Иссык-Куля (Киргизия) отличается от них наличием дополнительных пятен (рис. 3). При последующих исследованиях подобное явление было обнаружено также у колокольчика сборного (Campanula glomerata L.), яснотки белой (Lamium album L.) и других растений.

Эти различия, вероятно, нельзя объяснить влиянием географического фактора, так как последний в свете имеющихся

---

* Окраска пятен в ультрафиолетовом свете на всех рисунках обозначена сокращенно: Ж—желтая, ЖЗ—желто-зеленая, ЯЖ—ярко-желтая, З — зеленая, ЗГ — зелено-голубая, ЗГ — зеленовато-голубая, КЗ — коричнево-зеленая, С — синяя, СФ — сине-фиолетовая, Т — темная, ТЗ — темно-зеленая.

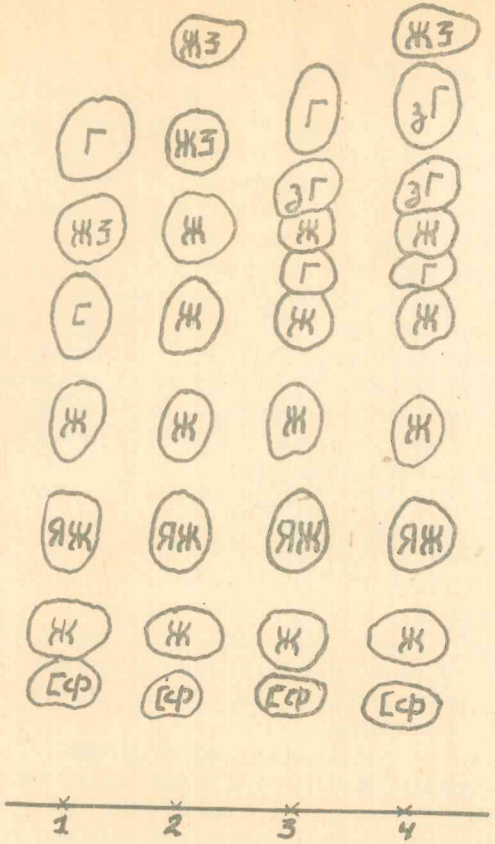


Рис. 2. Хроматограммы спиртовых экстрактов из листьев: 1 — мордовника даурского, 2-м. каратавского, 3-м. обыкновенного, 4-м. шароголового.

данных ряда авторов не оказывает решающего влияния на качественный химический состав растений.

Так, Flück (4), сделав критический обзор работ различных авторов о распространении химических групп действующих веществ по климатическим областям и о влиянии света, тепла, воды, ветра и особых типов климата на образование и состав действующих веществ в лекарственных растениях, приходит к выводу, что наиболее важным фактором является не климат, а генетический состав (наследственные признаки) растения.

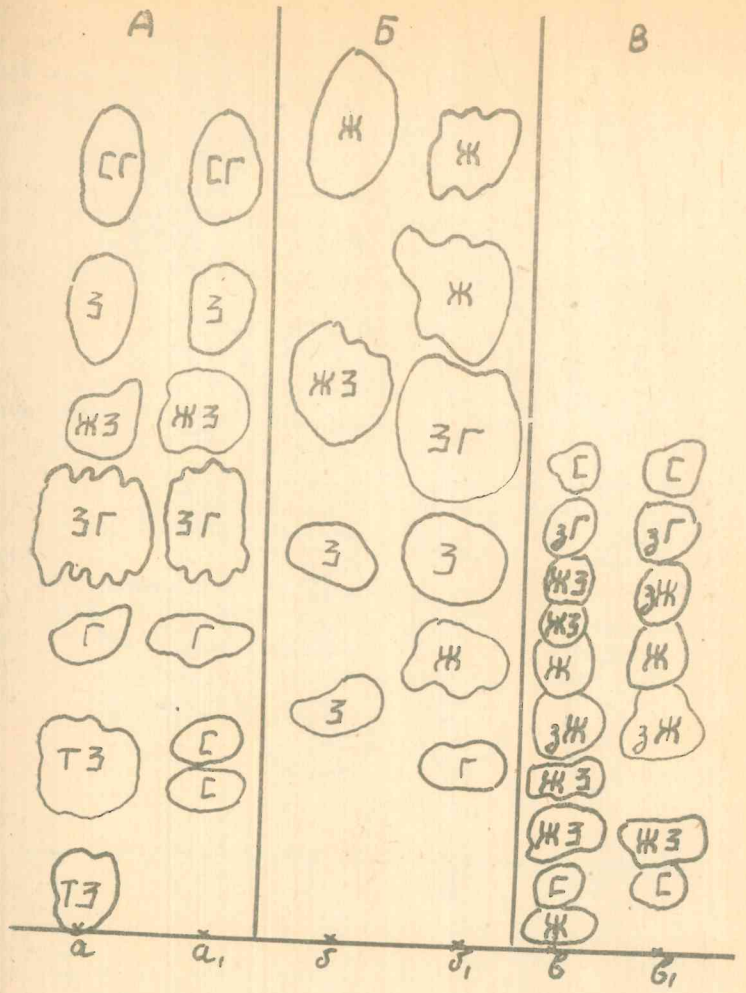


Рис. 3. Хроматограммы спиртовых экстрактов из листьев яснотки белой (А), колокольчика сборного (Б), травы икотника серого (В); а, б, в — сырье из Киргизии, $а_1$, $б_1$, $в_1$ — из Пермской области.

Внутривидовые различия в химическом составе растений могут зависеть в основном от существования химических рас. Flück (5), Schratz (3) и многие другие авторы сообщают о наличии резких внутривидовых различиях в химическом составе (а также в фармакологическом действии) у многих растений: наперстянки красной, шерстистой, валерьяны лекар-

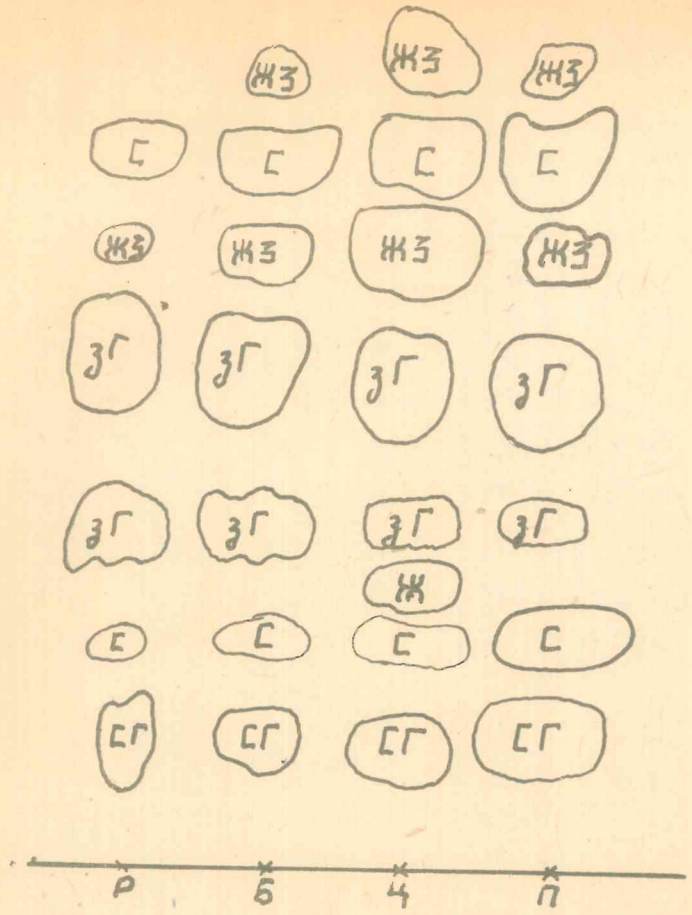


Рис. 4. Хроматограммы спиртовых экстрактов из листьев крапивы двудомной, собранных в окрестностях г. Перми в 1966 г.: р — фаза образования розетки, б — фаза бутонизации, ц — фаза цветения, п — фаза плодоношения.

ственной, тимьяна обыкновенного, спорыньи, тысячелистника обыкновенного и у других растениях. Эти внутривидовые химические различия могут сказываться на характере люминесцентных хроматограмм.

Известно также, что химический состав растений зависит от фаз развития. В связи с этим мы на целом ряде растений выясняли влияние фаз развития на характер хроматограмм. Нами отмечено, что последние для отдельных органов одних

растений (листьев зверобоя обыкновенного, окопника лекарственного. копытня европейского и других растений) остаются идентичными на протяжении всего периода развития, хотя количественное содержание отдельных компонентов, судя по величине и яркости пятен, меняется. Для других же растений характер люминесцентных хроматограмм по фазам изменяется: появляются новые пятна или же исчезают пятна, обнаруживаемые на ранних стадиях. Например, на хроматограммах листьев крапивы двудомной (рис. 4) в фазу бутонизации появляется дополнительное желто-зеленое пятно, а в фазу цветения появляется еще одно желто-зеленое пятно.

ВЫВОДЫ

1. Проведено предварительное люминесцентно-хроматографическое исследование около 300 видов растений, принадлежащих к 33 семействам и 136 родам.

2. По люминесцентным хроматограммам можно четко устанавливать различия между различными органами одного и того же растения, а также между отдельными видами растений.

3. При разработке хроматографической характеристики лекарственных растений и сырья необходимо учитывать возможные изменения химического состава растений в зависимости от фаз развития, а также наличие у растений внутривидовых химических рас.

ЛИТЕРАТУРА

1. Теслов С. В. Применение люминесцентной хроматографии при исследовании лекарственных растений. Сообщение 1. «Научн. тр. Пермский фарм. ин-т», Пермь, Пермское кн. из-во, 1967, вып. 2, стр. 97—101.

2. Шемякин Ф. М. и Медведева Н. К. Возможности хроматографической индивидуальной характеристики растений. В кн.: «Хроматография, ее теория и применение», М., из-во АН СССР, 1960, стр. 433—437.

3. Schratz E. Die Bedeutung neuerer Auffassung des Artbegriffes für die Pharmacognosie, «Planta med.», 1960, 8, N 3, s. 282—296.

4. Flück H. The influence of climate on the active principles in medicinal plans, «I. Pharmacy and Pharmacol.», 1955, 7, N 6, p. 361—383.

5. Flück H. Die Bedeutung neuerer Auffassung der Artbegriffes für den Farmacognosten. Korreferat., «Planta med.», 1960, 8, N 3, s. 297—298.

НАРОДНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ДРУГИХ ОБЛАСТЯХ ЛЕСНОЙ ЗОНЫ

А. Ф. ГАММЕРМАН и М. А. КУЗНЕЦОВА

(Всесоюзное научное фармацевтическое общество и лаборатория фармакогнозии; зав. — М. А. Кузнецова. Московское фармацевтическое училище).

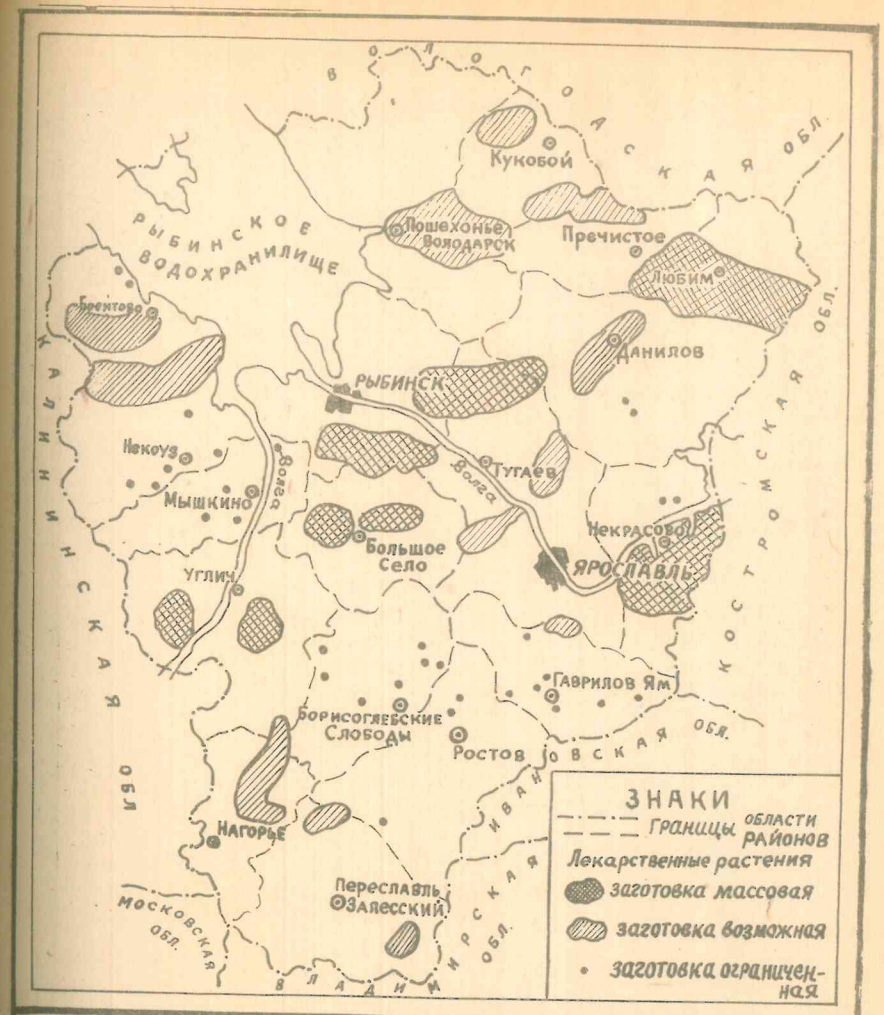
Источниками увеличения ассортимента лечебных и выбора новых лекарственных растений очень часто являются данные народной медицины. Поэтому на конференции и совещаниях Научного фармацевтического общества неоднократно рекомендуется сбор сведений о народных растениях.

На этом основании при экспедиционном обследовании Ярославской области — 1961—1963 годы — одним из авторов (М. А. Кузнецовой) тщательно записывались данные о траволечении, полученные у населения опросным путем. Из литературных источников и распросов местных старожилов выяснилось, что сбором лекарственных трав и траволечением в Ярославской области занимались издавна. В беседах указывалось, что большинство «знахарей» находилось в районах: Даниловском, Перечистенском, Пошехоно-Володарском, Переславль-Залесском, Рыбинском, Угличском. В этих районах и в настоящее время больше лечатся травами (по материалам Кузнецовой). Эти районы отличаются по своим природным условиям — более высокой лесистостью.

Сведения о лечебных травах передавались из поколения в поколение устно: печатных работ раннего периода нами не найдено. Только со второй половины 19 в. приводятся в некоторых научных трудах по Ярославской области отрывочные данные об использовании растений с лечебной целью. (12, 14), а также немногочисленные публикации после Октябрьского периода (7, 17).

Нами (М. А. Кузнецовой) записаны у населения сведения по лечебному применению для 78 видов растений, сделано 70 записей; записано кроме того 100 народных названий растений для 47 видов (8).

Знатоки народных лекарственных растений хорошо знакомы с их местообитанием. В условиях Ярославской области больше всего народных лечебных трав собирается в лесу; а также значительное количество на лугу; меньше всего в наших записях имеется болотных растений; используются и сорняки. Таблица 1 наглядно показывает местообитание растений. В этой же таблице приведены данные о возможных размерах заготовок сырья. Для некоторых чаще всего ис-



Районы заготовки таволги вязолистной *Filipendula ulmaria (L.) Maxim*

Рис 1

Таблица 1

Местообитания и возможности заготовки растений, применяемых в народной медицине Ярославской области

Название растений	Леса				Болота			Луга			Сорные места				Заготовки сырья			
	хвойные	смешанные	заросли кустарника	поля, опушки, вырубки	верховые	переходные	низинные	суходольные	низинные	пойменные луга, берега рек	дороги, обочины	поля, посевы	залежи	ручьи, реки стоячие воды	массовая	возможна	ограничена	нецелесообр.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1. Parnassia palustris L.							+		+							+		
2. Euonymus verrucosa Scop.		+	+													+		
3. Cirsium arvense (L.) Scop.											+	+	+			+		
4. Aconitum excelsum Reichb.		+	+							+						+		
5. Betonica officinalis L.		+	+	+						+	+					+	+	
6. Glechoma hederacea L.			+														+	
7. Calluna vulgaris (L.) Hill.	+																+	
8. Veronica officinalis L.		+		+												+	+	+
9. Anemone ranunculoides L.		+		+														
10. Daphne mezereum L.				+												+		
11. Actaea spicata L.		+																+
12. Paris quadrifolia L.		+	+	+												+		
13. Convolvulus arvensis L.											+	+	+		+			
14. Dianthus deltoideus L.				+				+									+	
15. Geranium silvaticum L.	+	+	+													+		
16. Geranium pratense L.			+					+	+			+				+		
17. Vaccinium uliginosum L	+	+			+	+										+		
18. Geum urbanum L.		+	+													+		
19. Geum rivale L.			+				+		+	+						+		
20. Herniaria glabra L.							+			+	+							
21. Melilotus officinalis (L.) Desr.							+			+	+	+	+				+	
22. Fumaria officinalis L.												+	+				+	+
23. Filago arvensis L.				+							+	+					+	
24. Ajuga reptans L.		+	+	+					+			+	+					
25. Stellaria media (L.) Cyr.																		
26. Fragaria vesca L.	+	+	+	+												+		
27. Solidago virgaurea L.		+	+									+				+	+	
28. Chamaenerium angustifolium (L.) Scop.			+	+	+								+			+		
29. Caltha palustris L.							+		+	+						+		
30. Oxalis acetosella L.		+	+													+		
31. Trifolium pratense L.			+	+						+						+		
32. Trifolium repens L.			+							+	+					+		
33. Campanula trachelium L.		+	+														+	
34. Verbascum thapsus L.	+	+	+						+									+
35. Asarum europaeum L.		+														+		

1	2	3	4	5	6	7	8
36. Antennaria dioica (L.) Gaertn.	+			+			
37. Polytrichum commune L.	+						+
38. Coronaria flos-cuculi (L.) A. Br.				+			
39. Nuphar luteum L.							
40. Nyphaea candida L. et C. Presl.							
41. Polygonatum officinale All.	+	+					
42. Corylus avellana L.		+	+				
43. Melampyrum nemorosum L.		+	+	+			
44. Rubus chamaemorus L.					+	+	
45. Saponaria officinalis L.			+	+			
46. Pedicularis palustris L.							+
47. Leucanthemum vulgare Lam.			+	+			
48. Populus tremula L.		+					
49. Sedumacre L.	+			+			
50. Andromeda polifolia L.					+	+	
51. Pulsatilla patens (L.) Mill.	+						
52. Eriophorum vaginatum L.					+		
53. Anthemis tinctoria L.							
54. Comarum palustre L.							+
55. Viscaria viscosa (Scep.) Aschers.				+			
56. Aegopodiumm podagraria L.		+	+				
57. Lathyrus vernus (L.) Bernh.		+	+				
58. Butomus umbellatus L.							
59. Filipendula ulmaria (L.) Maxim.							+
60. Populus nigra L.							
61. Humulus lupulus L.			+				
62. Alisma plantago-aquatica L.							+
63. Prunella vulgaris L.		+		+			
64. Lathyrus pratensis L.			+	+			
65. Cichorium intiebus L.							+
66. Thlappi arvense L.							+
67. Fraxinus excelsior L.		+					
68. Hieracium pilosella L.	+						

пользуемых растений составлены карты районов возможной заготовки растительного сырья Ярославской области (помещаем для примера одну карту) (рис. 1).

Из числа указанных растений в научной медицине применяется 15 видов: багульник болотный — Ledum palustre, василек синий — Centaurea cyanus, валерьяна лекарственная—

Продолжение таблицы 1

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
							+			
	+						+			
		+						+		
						+			+	
						+			+	
										+
									+	
								+		+
		+								+
	+	+						+		
								+		
							+			
								+	+	
								+		
+	+	+		+	+			+	+	
+	+							+		
+									+	
								+		
								+		
	+	+				+		+		
	+	+					+			+
		+						+		
+	+	+		+	+	+	+	+		
+			+	+	+			+		
								+		
			+	+	+	+			+	
+		+								+
+								+		

Valeriana officinalis, донник — Melilotus oficinalis, дуб — Quercus robur, зверобой — Hypericum perforatum и др. В народной медицине их применение аналогично.

Однако, некоторые из этих научно-медицинских растений имеют в народе иное, более разнообразное и любопытное применение. Например, настой травы багульника пьют не

только при коклюше, а также от астмы, от ревматизма в ногах. Березовые почки используют помимо мочегонного средства и при сердечных заболеваниях, а березовый лист пьют вместо чаги.

Остальные 63 вида применяются только в народной медицине при домашнем лечении.

В условиях сельскохозяйственного быта чаще всего встречаются простудные заболевания, ревматизм, радикулит; распространены желудочно-кишечные расстройства, реже болезни почек, печени и желчного пузыря; часты раны, нарывы, фурункулы, внутренние кровотечения различного происхождения. Для всех этих обычных недугов народ нашел много разных растительных средств, используемых часто в смесях. Мало средств имеется для лечения детского диатеза — «золотухи». Относительно мало известно трав для сосудисто-сердечных заболеваний и еще меньше для лечения нервных заболеваний (табл. 2).

Интересно провести сравнение ассортимента народных лекарственных растений Ярославской области с используемыми в народной медицине других областей лесной зоны Европейской части СССР. Мы располагаем значительным материалом собранным аспирантами кафедры фармакогнозии ЛХФИ: на западе лесной зоны в БССР (9), в Брянской (1) области, в Ленинградской области, в Псковской (10), далее к востоку в Вологодской области (18), в Пермской области (5) и на северо-востоке — в Коми АССР (4).

Флора на протяжении этой территории лесной зоны в основном одинакова, но, конечно, к западу от Ярославской области и к северо-востоку некоторые виды исчезают, а другие появляются. То же отмечается и в отношении растений, применяемых в народной медицине. Наши наблюдения показывают, что многие виды, используемые ярославским населением, также известны и в других областях.

Так, например, одинаково ценным желудочным средством по всей лесной зоне считается калган дикий — Potentilla erecta. В Сибири, где его ареал заканчивается, население заменяет его анологично действующей кровохлебкой — Sanguisorba officinalis. При ревматизме ног пользуется большим спросом «дикоп» — сабельник болотный — Comarum palustre, его собирают и в Ярославской области, и в Коми АССР, его даже можно купить на рынках Ленинграда (12). Как сердечно-сосудистое средство, а также при болезнях желчного пузыря первыми лекарствами всюду считают траву белозора — Parnassia palustris (15), его также знают и в Западной, и в Восточной Сибири у бурят. Гвоздика травяная — Diant-

Таблица 2

Растения, применяемые для лечения диатеза, нервных и сердечно-сосудистых заболеваний

Название растений	Заболевания		
	диатез	нервные	сердечно-сосудист.
1. Ledum palustre L.	+		
2. Parnassia palustris L.			+
3. Cirsium arvense (L.) Scop.	+		
4. Betonica officinalis L.			+
5. Veronica officinalis L.	+		
6. Calluna vulgaris (L.) Hill.		+	
7. Anemone ranunculoides L.		+	
8. Daphne mezercum L.		+	
9. Geum urbanum L.		+	+
10. Fumaria officinalis L.			+
11. Filago arvensis L.	+		
12. Stellaria media L. (Cyr.)	+		+
13. Fragaria vesca L.			+
14. Trifolium repens L.		+	
15. Oxalis acetosella L.	+		+
16. Asarum europaeum L.			+
17. Polygonatum officinalis All.	+		
18. Sapanaria officinalis L.	+		
19. Lathyrus vernus (L.) Bernh.			+
20. Filipendula ulmaria (L.) Maxim.			+
21. Cichorium intybus L.	+		
22. Bidens tripartita L.			+
23. Prunella vulgaris L.			
24. Lathyrus pratensis L.			+

hus deltoides повсюду в лесной зоне известна как маточное средство, кровеостанавливающее; любопытно отметить, что в других зонах, где этот вид не произрастает, население издавна с этой же целью применяет другие виды гвоздики — в Восточной Сибири — Dianthus versicor Fish., Dianthus chinensis L. (3), в Средней Азии — Dianthus crinitus Smith. (11), а казаки Северного Кавказа даже разводят для этих целей садовую гвоздику (6).

Таких примеров можно привести много, они показывают, что народная наблюдательность выявляет одинаковые полезные растения в разных, даже удаленных районах (2). Такие широко известные растения прежде всего заслуживают детального изучения.

Но имеются и противоположные данные, когда растения широко известные в Ярославской области, в других местах не пользуются успехом. Например, борец высокий — Aconitum excelsum применяется в Ярославской области наружно в мазях или припарках и ваннах при ревматизме ног, по нашим наблюдениям (как болеутоляющее) с хорошими результатами, в записях аспирантов ЛХФИ числится только для Коми АССР; в Приморском крае такое же применение имеют другие виды аконита.

Особо интересно отметить применение листьев сочевичника весеннего — Lathyrus vernus для лечения ногтоеды, что отмечено из вышеуказанных областей только по Ярославской области. Также только здесь записано применение травы жабника — Filago arvensis — наружно при чесотке и «золотухе»; ветреницы лютиковой — Anemone ranunculoides от коклюша.

Представляют интерес и другие растения: бодяк полевой— Cirsium arvense при кожных заболеваниях; звездчатка средняя — Stellaria media в виде примочек на вяло заживающие раны; пупавка красильная Anthemis tinctoria от «золотухи».

ВЫВОДЫ

На основании литературных источников, а также записей сведений у населения различных районов мы считаем целесообразным предложить для более углубленного химического, биологического и фармакологического изучения следующие растения:

1. Бодяк полевой — Cirsium arvense.
2. Звездчатка средняя — Stellaria media.
3. Ветреница лютиковая — Anemone ranunculoides.

4. Жабник полевой — Filago arvensis.
5. Пупавка красильная — Anthemis tinctoria.
6. Сочевичник весенний — Lathyrus vernus.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воллосович А. Г. Материалы к изучению народной медицины Брянской обл. Сб. «Вопросы фармакогнозии». Вып. 3, с. 179—184 (Тр. ЛХФИ, т. 19). Л. 1965.

2. Гаммерман А. Ф., Гром И. И. Географическая среда и растения, используемые в народной медицине. Тезисы докл. 2-го Всесоюзного совещания по проблемам медицинской географии. с. 84—86. Л.

3. Гаммерман А. Ф., Семичов Б. В. Словарь тибетско-латинорусских названий лекарственного растительного сырья, применяемого в тибетской медицине. Изд. АН СССР, Сиб. отд. Улан-Удэ. 1963.

4. Гром И. И. Сведения о лекарственных растениях народной медицины Коми АССР. Сб. «Вопросы фармакогнозии». Вып. 3, с. 199—214. (Тр. ЛХФИ, т. 19). Л., 1965,

5. Дерябина Ф. И. Лекарственные растения и сборы, применяемые в народной медицине Коми-Пермяцкого национального округа. Сб. «Вопросы фармакогнозии», вып. 3, с. 215—224. (Тр. ЛХФИ, т. 19). Л., 1965.

6. Кадаев Г. Н. Лекарственные растения Карачаево-Черкессии. г. Черкасск. Облизд. 1963.

7. Карташевский Г. А. Лекарственные растения Переславского уезда. Владимир. Тр. 2-ой конф. по изучению производ. сил. Владимирской губ. 1—6 ноября. 1925.

8. Кузнецова М. А. Ресурсы дикорастущих лекарственных растений Ярославской обл. Авт. дисс. на соиск. уч. степени канд. фарм. наук. Л., 1966.

9. Лекарственные растения дикорастущие. Минск. Изд. «Наука и техника». 1965.

10. Макеенко С. Г., Гаммерман А. Ф., Булатов П. К., Егоров Н. И., Шульман А. М. Материалы по изучению некоторых лекарственных средств Псковской обл. Сб. «Вопросы фармакогнозии», вып. 3. с. 225—230. (Тр. ЛХФИ, т. 19). Л., 1965.

11. Монтеверде Н. А., Гаммерман А. Ф. Туркестанская коллекция лекарственных продуктов Музея Главного Ботанического сада СССР. Известия Глав. Бот. Сада, т. 26, вып. 4, с. 291—358.

12. Насилов Д. К. Медико-топографические сведения о Рыбинском уезде Яр. губ. ведом. № 51—52. 1852.

13. Наумчик Г. Н. Фитохимическое исследование сабельника болотного и приготовление из него лекарственных препаратов. Авт. дисс. на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук. Л., 1963.

14. Торопов А. Медико-статистическое описание Ярославского уезда. Яр. губ. ведом. № 43—47, 1859.

15. Харитонова Н. П. Лекарственные растительные ресурсы Вологодской обл. Сб. «Вопросы фармакогнозии», вып. 2, с. 45—49. (Тр. ЛХФИ, т. 17). Л. 1964.

16. Харитонова Н. П. Сырьевые ресурсы лекарственных растений Вологодской обл. Авт. дисс. на соис. уч. степени канд. фарм. наук. Л. 1964.

17. Шаханин Н. И. Дикорастущие лекарственные растения Ярославской обл. ., Яр., с. 3—40. 1943.

НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ИНТРОДУКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В УСЛОВИЯХ СУБТРОПИКОВ СССР

А. Д. ИНАИШВИЛИ, М. М., МОЛОДОЖНИКОВ, И. М. РАБИНОВИЧ, Н. В. СВАНИДЗЕ

(Закавказская зональная опытная станция ВИЛР'а)

Благодаря высокому уровню температур в течение длительного вегетационного периода, достаточному увлажнению круглый год и мягкости зимнего периода, в зоне Черноморского побережья Грузинской ССР могут выращиваться многие субтропические и тропические культуры. По номенклатуре полезных растений, введенных в культуру, субтропическая зона Грузии занимает первое место в Союзе.

Возможности интродукции в целях создания здесь базы лекарственного растениеводства недооценивались и долгое время не получали реализации (1, 4). Единичные попытки интродукции хинного дерева и др. лекарственных растений из субтропиков и тропиков мира имели место в досоветский период. В них принимали участие такие крупные деятели интродукции, как проф. А. Н. Краснов — основатель Батумского ботанического сада, и проф. В. В. Маркович, долго работавших в Сухуми в качестве руководителя Ботанического сада. Их настойчивые попытки введения культуры хинного дерева не увенчались успехом.

В советское время работы по интродукции лекарственных растений были начаты в Сухумском отделении Всесоюзного института растениеводства (ВИР) под руководством крупнейшего ученого в области прикладной ботаники акад. Н. И. Вавилова. Ведущим объектом являлось хинное дерево. Работы завершились успешной разработкой оригинального метода освоения культуры хинного дерева на Черноморском побережье Грузинской ССР путем хозяйственно-однолетней рассадной культуры. Как было доказано исследованиями, накопление алкалоидов происходит во всех вегетативных органах, а не только в коре; сырье в виде цельных высушенных растений перерабатывали на комплексный препарат из суммы алкалоидов — совхинет.

Наряду с хинным деревом в Сухуми проводилась интродукционная работа с другими лекарственными растениями субтропического и тропического происхождения. Среди них важное место занимали алоэ, как источник отечественного сабура, кассия — продуцент александрийского листа, кокаиновый куст, пилокарпус, морской лук, виды коричников и др.

С 1937 года в работу с лекарственными растениями вклю-

чился Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений (ВИЛР). Созданный им близ Батуми Аджарский опорный пункт получил исходный материал по хинному дереву от Батумского ботанического сада и по другим культурам из Сухуми. В 1940 г. Аджарский опорный пункт реорганизован в Закавказскую зональную опытную станцию ВИЛР с одновременным ее перебазированием в Кобулети. В 1945 г. Закавказской ЗОС ВИЛР были переданы интродукционные фонды Сухумской опытной станции ВИР, где работы с лекарственными растениями, по согласованию с ВАСХНИЛ, были прекращены.

Работы опытной станции в послевоенный период последовательно расширялись не только за счет развития работ с хинным деревом, сохранявшего большое значение в тематических планах, но и за счет работы с другими культурами. На экспериментальной базе станции было начато освоение мари лекарственной — источника хеноподиевого масла антигельминтного действия. В 1948 г. была закончена разработка вопроса о получении отечественного сабура из алоэ древовидного. С организацией в 1950 г. на базе экспериментального хозяйства Закавказской ЗОС ВИЛРа Кобулетского совхоза лекарственных растений, научно-исследовательская работа опытной станции и внедрение накопленного опыта получили дальнейшее развитие и практическую реализацию. Деловое содружество работников науки и производства способствовало развитию на научной основе субтропического лекарственного растениеводства.

Основными научными достижениями Закавказской ЗОС ВИЛР'а за прошедший почти тридцатилетний период являются следующие:

I. Интродукция

Установлена возможность хозяйственного освоения на Черноморском побережье Грузинской ССР некоторых многолетних вечнозеленых видов, неспособных к перезимовке в открытом грунте, путем их хозяйственно-однолетней культуры. Ведущее положение заняли культуры алоэ древовидного и почечного чая. В последние годы освоена культура пассифлоры инкарнатной и начато освоение культуры стефании гладкой (5, 8). Не получила развития культура хинного дерева по экономическим показателям, а также по причине резкого снижения потребности в препаратах хинного дерева и внедрения новых эффективных антималярийных препаратов синтетического происхождения.

В последние годы первые успехи получены в интродукции

видов раувольфий змеиной и седоватой (7). Высокая продуктивность достигнута при однолетней культуре в грунтовых сараях, неиспользуемых летом для алоэ. Здесь создаются условия влажно-тропического климата, оптимальные для вегетации раувольфии. Начата работа по интродукции раувольфии мутовчатой, более морозостойкой чем другие виды. Обоснована практическая возможность однолетней культуры таких видов тропического происхождения как мимоза стыдливая, барвинок розовый (6), дынное дерево, которые имеют перспективу использования для нужд медицины. Завершена интродукция ряда теплолюбивых видов тропического происхождения, способных на первом году культуры давать товарную продукцию, зимовать в виде подземных органов и увеличивать продуктивность в последующие годы выращивания как многолетней травянистой культуры — паслен дольчатый и птичий, пассифлора инкарнатная. При выращивании этих видов как многолетников, после перезимовки имеет место более раннее прохождение фенофаз и обеспечивается более раннее и полное созревание плодов этих видов, требующих длинного вегетационного периода. Освоена культура некоторых иноземных древесных видов, завезенных в субтропики как декоративные или озеленительные экзоты — эвкалипт шаровидный и пепельно-серый, олеандр, камфарное дерево (2). Для их культуры на лист или побеги выявлено преимущество интенсивной кустово-порослевой шпалерной культуры. Эвкалипт пепельно-серый, один из самых морозостойких видов, внедрен в медицинскую практику СССР как полноценный заменитель эвкалипта шаровидного, получившего интернациональное признание.

Трудами ЦАНИИ обосновано использование с лечебными целями листьев магнолии крупноцветной для производства галенового препарата гипотензивного действия, листьев стеркулии платанолистной для препарата тонизирующего действия, коры эвкоммии вязолистной для производства настойки — гипотензивного средства. Эти виды лекарственных растений являются объектами заготовок сырья на базе имеющихся насаждений декоративного и специального назначения в полном объеме потребности медицинской промышленности.

Среди иноземных видов, изученных на содержание биологически-активных веществ или имеющих фармакопейное признание в других странах мира, заслуживают внимания следующие виды: гамамелис виргинский — морозостойкий вид из США, хорошо вегетирующий в зоне субтропиков; из его листьев и коры получают эффективный препарат кровоостанавливающего действия, лучший в мире против тромбофлебитов. Больдо—деревцо родом из Чили, хорошо растущее в открытом грунте в Сухумском и Батумском ботанических садах; препарат из листьев больдо широко известен в зарубежной медицине для лечения болезней печени. Михелия буроватая — морозостойкий, вечнозеленый экзот, из листьев которого выделены алкалоиды магнолин и магноламин гипотензивного действия. Бархатник Лаваля — наиболее богатый источник берберина. Шуазия тройчатая — источник алкалоидов спазмолитического действия. Квилайя — дерево из Чили, зимующее и плодоносящее более 20 лет; кора во многих зарубежных фармакопеях включена как эффективное средство отхаркивающего действия. Спирея японская, одичавшее в субтропиках декоративное растение, сорное на чайных плантациях, обоснована ВИЛРом как источник алкалоида спиреина, имеющего тонизирующее действие. Ряд других видов спирей декоративного ассортимента зоны, дающих значительные формозочные отходы, содержат алкалоиды, также заслуживающие изучения.

В 1966—67 гг. эвкалипт прутовидный, самый морозостойкий из испытанных в ГССР, обоснован ВИЛРом для нужд медицины в качестве антимикробного и противовоспалительного средства.

Профильные лаборатории ВИЛРа более углубленно изучают некоторые перспективные виды нашей коллекции — алкалоидоносы амзония, виды стефании — делавейя и гернандолистная, самшиты местный и балеарский, а также другие перспективные виды, содержащие биологически-активные соединения.

II. Научные основы возделывания

Накоплен длительный опыт по обоснованию рациональной агротехники выращивания ведущих товарных культур Кобулетского совхоза В/О «Лекраспром» — алоэ древовидного и почечного чая (3). По алоэ древовидному разработана система интенсивной пересадочной культуры и эксплуатации путем нескольких сборов свежих листьев, идущих на производство четырех медицинских препаратов, из которых три разработаны ВИЛРом. Многолетним улучшающим отбором и естественной отбраковкой в особо суровые зимы создана высокоурожайная сочнолистная популяция, внедренная в производство. Для специальных целей производства экстракта алоэ в ампулах обоснована и внедрена беспересадочная культура алоэ, при которой создается возможность получения качественного

сырья в зимне-весенний период, в который пересадочная культура не позволяет получить сырье.

Намечены пути дальнейшей интенсификации культуры алоэ.

Накоплен большой опыт по рационализации размножения почечного чая и его удешевлению. В полевой культуре главнейшими факторами высокой урожайности почечного чая является высокое качество рассады, высадка ее в более ранний период, хорошее плодородие почвы, удобрение ее, эксплуатация плантаций путем редких сборов листьев и флешей вместо ранее применявшегося (по аналогии с заграничным опытом) многократного сбора.

Культура пассифлоры инкарнатной освоена по типу культуры многолетнего травянистого растения, цветущего ежегодно. Размножение делением корневищ на отрезки и густая высадка их в поле в ранние сроки (5). Разработана система интенсивной культуры олеандра обыкновенного на лист; выявлено преимущество в зимостойкости немахровых, дающих семена популяций.

III. Защита растений от вредителей

Лекарственные растения в условиях влажных субтропиков Грузинской ССР в сильной степени страдают от вредителей. Мероприятия по защите растений являются обязательной частью возделывания лекарственных культур.

В результате проведенных исследований, во влажных субтропиках Грузинской ССР на важнейших лекарственных растениях выявлено 37 видов вредителей, из которых 17 особо вредоносны. Накоплен подробный материал по срокам и динамике развития главных вредных видов. На этой основе составлены фенологические графики для 10 представителей вредной энтомофауны и разработан фенокалендарь мероприятий по борьбе с вредителями на 5 видах лекарственных растений (почечный чай, паслен дольчатый, олеандр, пассифлора и раувольфия).

Сделана оценка эффективности применения 12 химических препаратов против основных вредителей лекарственных культур. Установлены рабочие концентрации инсектицидов, безопасные для лекарственных растений и токсичные для вредителей.

Проверена и доказана эффективность ряда агротехнических мероприятий как средств, снижающих численность вредителей и их вредоносность. Доказана перспективность биологического метода борьбы против отдельных вредителей лекарственных растений.

Разработан и внедрен в производство комплекс мероприятий по борьбе с вредителями основных лекарственных культур в условиях влажных субтропиков (9). Эти мероприятия апробированы в производстве и включены в агрорекомендации по возделыванию указанных растений.

В итоге работ к настоящему времени создана новая отрасль субтропического сельского хозяйства — лекарственное растениеводство, которое прогрессивно развивается на базе кобулетского совхоза В/О «Лекраспром» Министерства медицинской промышленности.

Медицинская промышленность получает ежегодно в возрастающем объеме из субтропиков высокоценные виды лекарственного сырья. Намеченный пятилетним планом рост производства лекарственного растительного сырья успешно выполняется. Рост урожайности на основе внедрения обоснованного наукой агрокомплекса интенсивной культуры создает базу рентабельного производства ценных видов сырья.

Подготовлены к передаче или готовятся к опытно-производственному внедрению ряд новых культур — продуцентов новых ценных видов сырья и препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молодожников М. М. Создать субтропические лекарственные хозяйства. Журн. Советские субтропики, № 8, 1937.

2. Молодожников М. М. Субтропические и тропические растения. Глава в книге Культура лекарственных растений в СССР, 1952.

3. Молодожников М. М. Интродукция тропических лекарственных растений в зоне влажных субтропиков Груз. ССР. Труды Ботанич. института им. В. Л. Комарова АН СССР, VI, вып. 7, 1959.

4. Молодожников М. М. Лекарственное растениеводство в субтропиках Груз. ССР и перспективы его развития. Итоги поисковых работ во флоре Закавказья. Доклад на научной фармацевтической конференции в 1961 г. гор. Баку. В книге: Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР, 1964.

5. Рабинович И. М. Пассифлора инкарнатная в условиях влажных субтропиков Груз. ССР. В кн.: Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР, 1964.

6. Рабинович И. М. — К перспективам культуры Vinca rosea L. — ценного тропического лекарственного растения (итоги интродукции). Журн. Растительные ресурсы, т. II, вып. I, 1966.

7. Рабинович И. М. — К вопросу интродукции Rauwolfia serpentina Benth. Ботанич. журн., т. XLV, 1960.

8. Рабинович И. М., Кибальчик П. Н., Фадеева И. И. Ильинская Т. Н., Кузовков А. Д., Бережинская В. В., Трутнева Е. А., Никитина С. С. Растения рода стефания (Step-

hania) как источник новых лечебных препаратов. Журн. Аптечное дело, № 6, 1965.

9. Сванидзе Н. В. Основы мероприятий по защите от вредителей важнейших лекарственных субтропических культур во влажных субтропиках Грузинской ССР. Диссертация и автореферат, диссертации на соискание ученой степени кандидата с/х наук, 1966, г. Сухуми, Груз. ин-т субтропического хозяйства.

О РОЛИ СРЕДЫ В ОБРАЗОВАНИИ И НАКОПЛЕНИИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

К. Е. КОРЕЩУК

(Кафедра фармакогнозии и ботаники Запорожского государственного медицинского института; зав. кафедрой — доцент К. Е. Корещук)

При оценке сырья лекарственных растений часто пользуются данными анализа однажды собранных образцов, к тому же заготовленных только в одном из районов произрастания изучаемого вида. В некоторых случаях полученные данные являются более менее типичными для сырья данного вида в целом, но чаще всего они бывают приближенными и при заготовке сырья для производственных целей не являются удовлетворительными. Примером могут служить случаи с плодами шиповников. Весьма наглядным примером являются и данные, полученные нами при изучении ряда лекарственных растений степной зоны Украины, а по некоторым видам и за ее пределами.

Изменчивость фенотипа, как известно, связана не только с наследственностью, но и с условиями обитания. Из факторов среды, обусловливающих изменчивость, следует указать на такие как климат, почвы, биотические факторы.

Климатические факторы действуют на растения в комплексе, но каждый из них может быть решающим, главным или ограничивающим, при протекании тех или иных жизненных процессов.

Свет, например, является одним из факторов оказывающих влияние на биохимические процессы, связанные с дыханием, регуляцией движения, накоплением питательных веществ и т. д. Известно, что коротковолновые части спектра, поглощаясь каротиноидами, флавоновыми соединениями, кумаринами, тиокарбамидом, оказывают заметное влияние на биохимические процессы в клетках растений. Так, тиокарбамид, синтезируясь в больших количествах в клетках ржавчинных и других грибов, у представителей семейства крестоцветных и поглощая ультрафиолетовые лучи, усиливает поступление кислорода в клетки растения. Возможно это одна из причин симбиоза между видами Penicillium и Aspergillus и валерианой высокой, произрастающей на болотно-торфянистых и влажных луговых почвах бедных на кислород.

Ультрафиолетовые лучи, поглощаемые пигментами клеток цветков, вероятно являются и регуляторами движения частей цветка. Например, в пасмурную погоду цветки многих растений, в частности горицвета весеннего, не раскрываются. В опытах с Erysimun cheiranthoi — des L., при относительной влажности воздуха в летне-осенний период не менее 56%, можно было получать по три урожая в течение вегетационного периода. Правда, экземпляры третьей генерации, получая меньшее количество света, приступали к цветению, достигнув только 5—7 см высоты. Из завязавшихся бутонов фазу цветения и плодоношения проходили только нижние в соцветии. В химическом составе растений третьей генерации намечалось едва заметное увеличение количества гликозидов по сравнению с соответствующей стадией двух предыдущих поколений (генераций).

Температурный фактор сам по себе и в сочетании с другими, является решающим при прохождении растениями стадии яровизации. Например, при отсутствии низких температур в период прорастания семян или образования корневой розетки, фаза цветения у Salvia sclarea L., Digitalis purpurea L., отдельных популяций Asclepias incarnata L. и некоторых других видов — не наступала.

Температурный фактор, в сочетании со светом и влажностью, оказывает влияние и на каталитические процессы в растительных клетках. Например, при длительном действии положительных низких температур и рассеянного света (пасмурные и туманные дни), наружная часть лепестков горицвета весеннего окрашивается в красный цвет. Непродолжительное действие температуры ниже 0°С (заморозки) такого действия не оказывает.

Как известно, рост и развитие являются процессами качественно различными, до некоторой степени, противоположными, точнее, противоречивыми. Особенно это заметно у горицвета весеннего. В ранне-весенний период при низких температурах и относительно высокой влажности воздуха и почвы, развитие преобладает над ростом. На каждом кусте завязывается до 35 бутонов. В дальнейшем, при резком повышении температуры, ускоряется рост побегов, а из всех завязавшихся бутонов фазы цветения достигает 5—7. Остальные

«рассасываются», используясь растением как строительный материал для ускоренно растущих вегетативных органов.

Влажность имеет особенно важное значение при образовании семян. Как нами наблюдалось, бессемянность плодов горицвета весеннего в условиях степи — явление весьма обычное и даже закономерное. Основная причина этого — недостаток влаги. В условиях культуры, при отсутствии полива нами наблюдалось (у горицвета весеннего) уменьшение диаметра цветка, количества побегов, высота которых не превышала 33—35 см., и отсутствие плодов.

В опытах с Erysimum canescens Roth, E. cheiranthoides L. (1) и Convallaria majalis L., Adonis vernalis L., Adonis wolgensis St. (2), нами отмечено, что снижение воздушной и почвенной влажности заметно отражается на количественном содержании сердечных гликозидов в сторону их уменьшения. Особенно это было заметно у желтушников.

Из почвенных факторов особого внимания заслуживает (в смысле их значения): структура, водный режим и минеральный состав.

Структура почвы имеет прямое и косвенное значение в жизни высших растений, определяя аэрацию, водопроницаемость, качественный и количественный состав почвенной микрофлоры и т. д.

Почва, по справедливому определению микробиологов, представляет собой сложный «живой комплекс», состоящий, кроме минеральных частиц, из массы микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности (3). Питательные вещества, прежде чем попасть к корневым волоскам, проходят через этот «живой комплекс», претерпевая значительные изменения. Состав этого комплекса в значительной степени зависит от структуры почвы. В большей степени от структуры почвы зависит и ее водоотдача. Например, при наличии в песчаных почвах 10% влаги, 9% ее доступны корням растений, а при наличии такого же количества в суглинистых и глинистых почвах, влага вся находится в недоступном для растений состоянии.

Особое значение в жизни растений имеет также минеральный состав почвы, так как отдельные химические элементы находящиеся в ней играют существенную роль в биохимических процессах происходящих в клетках растений. При изучении минерального состава золы сырья того или иного лекарственного растения и минерального состава почвы с участка его произрастания, нами были установлены некоторые особенности в накоплении отдельных элементов в растении. В

частности, изучая содержание кальция в сырье ряда лекарственных растений, мы установили две группы последних.

К первой группе, с относительно высоким содержанием кальция в сырье, можно отнести: Adonis vernalis L., Leonurus quinquelobatus Gilib., Astragalus dasyanthus Pall., Euonymus europaea L. и другие. Ко второй группе, с незначительным содержанием кальция, относятся различные виды валерианы.

На примере горицвета весеннего нами была установлена следующая особенность в накоплении кальция — независимо от условий и места произрастания горицвета и содержания кальция в почве, в растении в целом накапливалось б. м. одинаковое количество кальция, но распределение его в органах было неравномерным и непостоянным. Например, в траве горицвета весеннего, собранной в фазе цветения из пяти различных мест произрастания и условий обитания, было установлено наличие 3,9% растворимого кальция (среднее из 90 определений) в навесках из абсолютно сухого сырья. Минимальное содержание — 2,67%, максимальное — 5,14%. В растении в целом, включая и подземную часть, содержание кальция было, в среднем, 5,18%. Максимальное — 6,52%, минимальное — 4,51%.

При определении кальция в сырье валерианы побегоносной — Valeriana stolonifera Czern., собранном в 8 различных местах и условиях обитания, было установлено содержание растворимого кальция в количестве 0,6% (среднее из 42 определений). Минимальное содержание — 0,15%, максимальное — 0,90% в навесках абсолютно сухого сырья.

При сопоставлении данных о содержании кальция в сырье и в почве, во всех случаях отмечено отсутствие зависимости его количества в сырье от количества в почве (рис. 1 и 2).

По отношению к другим элементам в почве, была установлена иная закономерность. Например, у пустырника пятилопастного и валерианы побегоносной наблюдалась прямо пропорциональная зависимость между содержанием железа в почве и в сырье. С увеличением количества железа в растении наблюдалось изменение окраски листьев и окраски и количества эфирного масла у валерианы побегоносной. Листья у обоих упомянутых видов приобретали более интенсивную окраску, а эфирное масло вместо желто-зеленого цвета становилось голубовато-зеленым и совершенно прозрачным. Количественные изменения в содержании масла, в пределах 0,2%.

Из биотических факторов среды особого внимания заслуживают взаимоотношения между высшими растениями и микроорганизмами почвы, сложившиеся на протяжении большого отрезка времени.

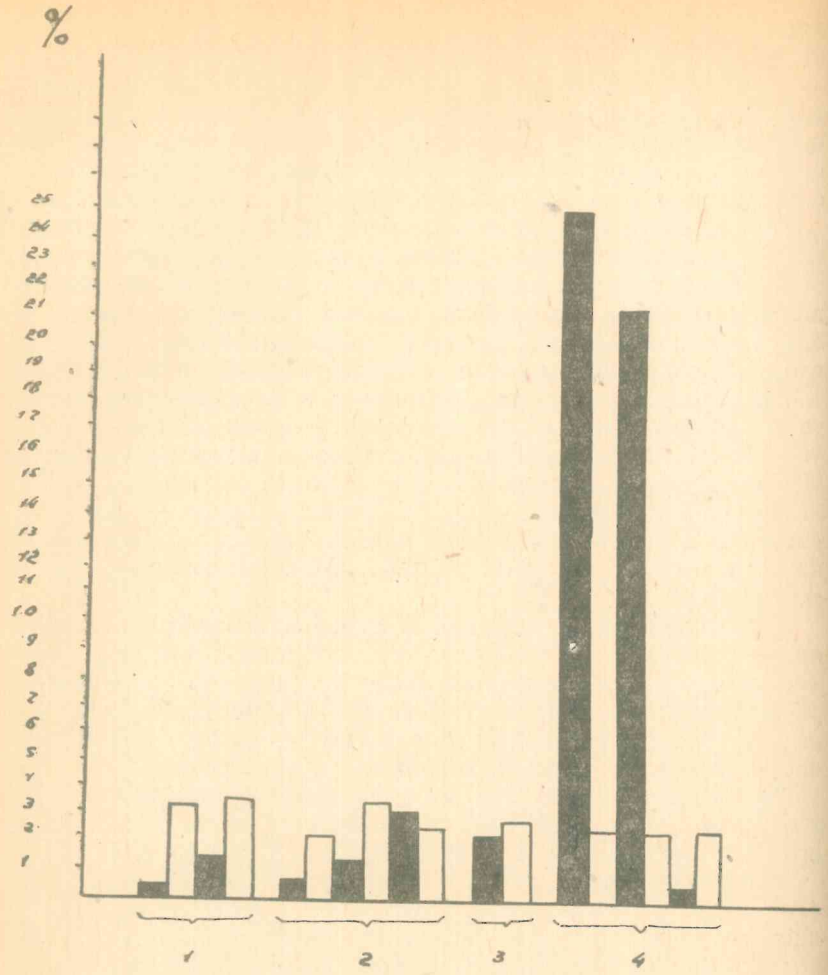


Рис. 1. Содержание кальция в образцах почвы и сырья горицвета весеннего, собранных в различных ассоциациях и на разных участках этих ассоциаций.

— сырье. — почвы.

Ассоциации:

1. — эфедро-ковыльно-типчаковая.
2. — типчаково-разнотравная.
3. — типчаково-бобово-разнотравная.
4. — типчаково-шалфейная.

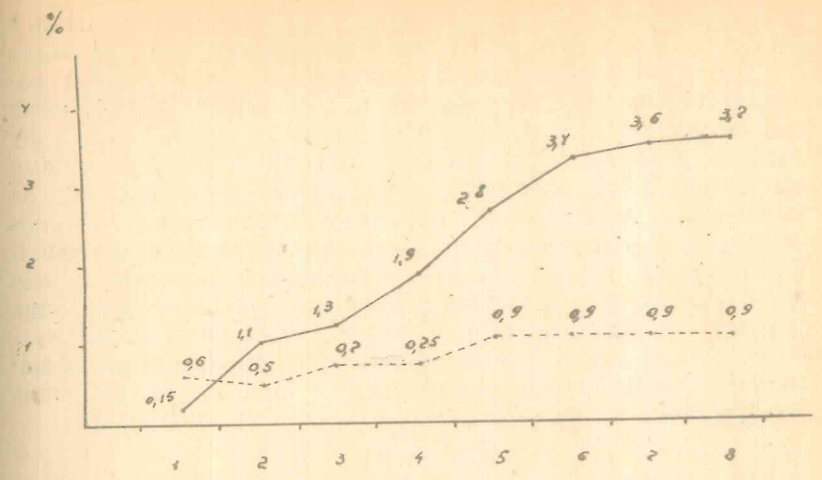


Рис. 2. Содержание кальция в образцах почвы и сырья валерианы побегоносной, собранных в различных ассоциациях.

– – – – – – – – – — почва. ———— — сырье.

Ассоциации:

1. — дубово-сосново-осиновая.
2. — дубово-грабовая.
3. — бересто-дубовая.
4. — разнотравно-терновая.
5. — матликово-разнотравная.
6. — дубово-берестово-карагачевая.
7. — в культуре на смытом черноземе.
8. — дубово-чернокленовая.

Установить связь между эндотрофным грибом корня и корневища горицвета весеннего (один из видов р. Penicillium) и накоплением сердечных гликозидов нам не удалось. Возможно мицелий гриба участвует в ферментативных процессах превращения крахмала и жирного масла в моносахара, необходимые для быстро развивающихся генеративных побегов. Содержание крахмала и жирного масла в подземных органах горицвета весеннего весьма значительное.

У валерианы побегоносной нами установлена прямая зависимость между наличием и состоянием миделия гриба в клетках корня и корневища и количественным содержанием в этих органах крахмала и эфирного масла.. Максимальное содержание эфирного масла — 1,6% и минимальное количество крахмала — 1,3%, нами было отмечено в сырье, собранном в фазе цветения из тех экземпляров, у которых все клетки подземных органов были заполнены мицелием, а ги-

фы имели четкие контуры. Минимальное же содержание эфирного масла (0,6%) и максимальное количество крахмала (15,3%) было в образцах из экземпляров, где мицелий заполнял только отдельные клетки коры и делящиеся клетки перицикла. Гифы мицелия в этих случаях не имели четких контуров и окрашивались в грязно-синий или фиолетовый цвет. Корни этих экземпляров валерины побегоносной, по сравнению с предыдущими образцами, отличались большим диаметром. При сушке сырья диаметр корней мало изменялся, а окраска становилась чуть желтоватой, в то время как корни предыдущих образцов в процессе сушки в этих же условиях становились коричневыми. Отмеченная закономерность повторяется и при анализе других образцов сырья валерианы побегоносной, собранных в различных условиях произрастания вида.

ВЫВОДЫ

1. Полученные нами данные по анализу сырья отдельных видов лекарственных растений свидетельствуют об индивидуальных особенностях растений, проявляющихся при их общении с факторами внешней среды.

2. В пределах одного и того же вида требования к факторам среды не всегда бывают строго одинаковыми. Это обусловливается как наследственностью, так и особенностями отдельных факторов среды данного участка.

3. При использовании лекарственного сырья дикорастущих растений, а также при введении лекарственных растений в культуру, необходимо руководствоваться сведениями по анализу образцов данного вида и данными об условиях обитания его в возможно различных точках ареала этого вида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корещук К. Е., Красин А. Я., Филь У. Г. О ведении в культуру желтушника серого и левкойного. Некоторые вопросы фармации. Госмедиздат УССР. 1956.

2. Корещук К. Е., Федорович Т. И. Сравнительная биологическая оценка сырья горицвета и ландыша майского, собранного в различных почвенно-климатических условиях. Сб. научных трудов Днепропетровского мединститута. 1958, т. 5.

3. Красильников Н. А. О взаимоотношении почвенных микроорганизмов с высшими растениями. Тр. конференции по микотрофии растений. М., АН СССР. 1955.

РЕСУРСЫ ДИКОРАСТУЩЕГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ ЧУВАШСКОЙ АССР

М. А. КУЗНЕЦОВА, А. Г. ГРИШИНА, О. Л. САВЕЛЬЕВ, Н. М. СЕМЕНОВА

(Лаборатория фармакогнозии; руководитель — кандидат фармацевтических наук М. А. Кузнецова; Московское фармацевтическое училище)

Чувашская АССР занимает площадь 18343 кв. км, большая часть ее расположена по правому берегу Волги, в междуречьи Суры и Свияги. Республику относят к лесостепной зоне, подзоне широколиственных лесов, только незначительная часть территории к северу от Волги относится к зоне хвойных лесов.

Изучение лекарственной флоры Чувашии проводилось нами по заданию В/О ЛЕКРАСПРОМ и ВИЛР. Целью работы являлось: учет запасов, составление карт основных зарослей дикорастущих лекарственных растений, выявление условий их произрастания, составление рекомендаций возможных заготовок сырья по отдельным административным районам и в целом по республике. Одновременно с проведением этой основной работы мы собирали сведения у населения различных районов о применении растений в народной медицине.

В настоящее время заготовка лекарственного сырья в Чувашии проводится двумя организациями: аптекоуправлением и потребсоюзом. Ассортимент и количество сырья, заготовляемого аптекоуправлением Чувашии, показан в табл. 1.

Заготовка дикорастущего лекарственного сырья потребсоюзом Чувашии производится в больших количествах, но в небольшом ассортименте: заготовляют березовые почки, траву хвоща, кору крушины, соплодия ольхи, лист ландыша, цветки василька, плоды черемухи, рябины и другое сырье.

Главным аптечным управлением федерации план заготовки сырья очень занижен, как количественно, так и в ассортименте и несмотря на это, по некоторым видам сырья имеется невыполнение плана. Например, из года в год не выполняется план по коре дуба, траве ландыша, березовому грибу (чаге), траве зверобоя и череды и другому лекарственному сырью.

Однако во время Великої Отечественной войны (по сведениям ГАПУ РСФСР (заготовку сырья Чувашское АПУ проводило по 8 видам в довольно больших количествах от 6 до 12 тонн, без плодов шиповника, которого собирали до 25 тонн.

Для увеличения ассортимента и количества заготовляемо-

Заготовка лекарственного сырья Чувашским аптекоуправлением (в сухом виде, в тоннах) *Таблица 1*

По сведениям ГАПУ Министерства здравоохранения РСФСР

Наименование растений	Заготовляемое сырье	1962 г.		1963 г.		1964 г.		1965 г.		1966 г.	
		пл.	вып.	пл.	вып.	пл.	вып.	пл.	вып.	пл.	вып.
1. Дуб обыкновенный Quercus robur L.	Кора	0,1		0,1		0,1		0,1			
2. Зверобой продырявлен. Hypericum perforatum L.	Трава	0,15	0,48	0,1	0,22	0,05	0,027	0,05	0,01		
3. Ландыш майский Convallaria majalis L.	Трава	0,4	0,30	0,3	0,03	0,3	0,18	0,3	0,13	0,2	0,08
4. Пустырник пятилопаст. Leonurus quinquelobatus Gilib.	Трава	0,25	0,27	0,25	0,63	0,60	0,30	0,6	0,03		
5. Полынь горькая Artemisia absinthium L.	Трава	0,1	0,06	0,1	0,17	0,2	0,18	0,2	0,25	0,25	0,32
6. Ромашка аптечная и душистая Matricaria chamomilla L. Matricaria matricarioides Porter.	Соцветия	0,5		0,3	0,16	0,3	0,24	0,3	0,44	0,45	0,32
7. Чага Inonotus obliquus (Pers.) Pilat.	Наросты	0,8	0,225	0,2		0,2		0,2			
8. Чемерица Лобеля Veratrum lobelianum Bernh.	Корневище с корнями	0,5	0,169	0,15						0,45	0,5
9. Череда трехраздельная Bidens tripartita L.	Трава	0,1	0,05	0,1	0,03	0,1	0,026				
10. Шиповник (роза коричневая) Rosa cinnamomea L.	Плоды	27,0	40,36	33,0	26,0	33,0	42,0	33,0	53,0	53,5	34,08

Примечание. Пустые клетки «не выполнено» или «не планировано».

го сырья по Чувашской АССР необходимо было произвести полную инвентаризацию сырьевых ресурсов лекарственных растений.

Полевые работы по выявлению зарослей и учету запасов лекарственных растений в 21 административном районе проведены в два летних сезона (1966—1967 гг.). В экспедиции принимали участие преподаватели, лаборанты, студенты Московского медицинского института им. И. М. Сеченова и фармацевтического училища. Обследование проводилось маршрутным методом, пешком и на автомашинах. Объектами обследования были леса, луга, болота, кроме того, изучена растительность по крупным рекам: Суре протяженностью в 279 км и Бол. Цивилю протяженностью в 100 км.

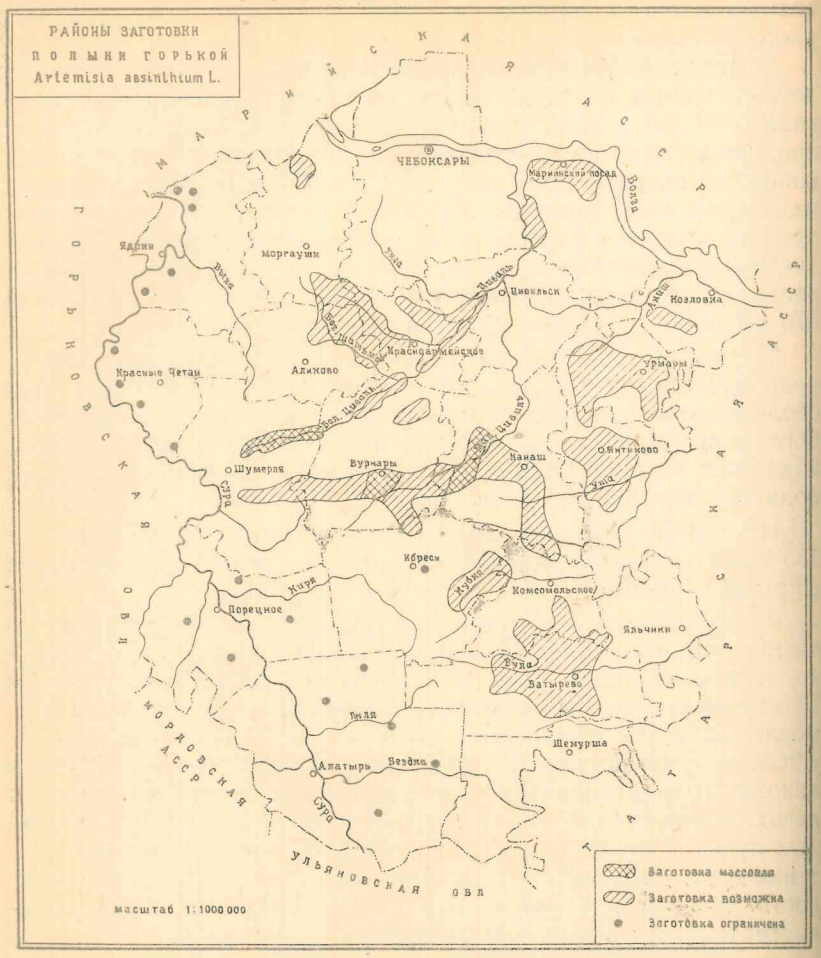
Сырьевые запасы лекарственного сырья определялись упрощенной методикой, разработанной нами в 1963 году при обследовании лекарственной флоры Ярославской области. Описание растительных сообществ проводилось нами на специальных бланках, отдельно для лесной, луговой, болотной, водяной, полевой растительности.

На основании экспедиционного обследования выявлено 135 видов лекарственных растений, из которых 47 являются фармакопейными.

В зависимости от природных условий на территории Чувашии лекарственные растения распределяются неравномерно. Места зарослей удобные для заготовки сосредоточены в 10 административных районах: Алатырском, Ядринском, Шумерлинском, Чебоксарском, Вурнарском, Порецком, Моргаушском, Аликовском, Козловском, Мариинско-Посадском и находятся в основном в таежных заволжских и присурских лесах, приволжских нагорных дубравах, в степях, на пойменных лугах и по речным долинам. Но не все выявленные растения образуют достаточные для заготовки заросли. Возможности заготовки 41 вида лекарственного сырья в 21 административном районе Чувашии показаны в табл. 2.

Листья брусники, черники, сосновые и березовые почки можно заготовлять десятками тонн и запасы их неисчерпаемы.

Для 18 растений учтены запасы сырья по республике. Ежегодно возможны заготовки без истощения зарослей для следующих растений в тоннах: трава пустырника 1—2 т, листья копытня европейского 1—2 т, листья крапивы двудомной 5—10 т, листья мать-и-мачехи 1—2 т, трава полевого хвоща 2—5 т, трава пастушьей сумки 1—3 т, трава горькой полыни 3—5 т, соплодия ольхи 1—2 т, плоды шиповника 50—100 т, плоды рябины 5—10 т, соцветия ромашки безъ-



язычковой (зеленой) 0,5—1 т, трава тысячелистника 0,5—1 т, кора крушины ольховидной 3—5 т, корневища змеевика 1—2 т, корневище щитовника мужского 2—3 т, корневище с корнями чемерицы Лобеля 1 т, листья и корневища первоцвета весеннего 0,5—1 т, листья майского ландыша 2 т.

Мелкими партиями для нужд Чувашского аптекоуправления можно собрать: кору калины, ягоды черной смородины, плоды жостера, траву череды, душицы, багульника, чистотела, корневища с корнями кровохлебки, валерьяны, лист подорожника и некоторые другие. Сырьевые ресурсы показаны на картах. Составлена 41 карта для 41 вида лекарственных растений с указанием районов возможной заготовки. Прилагается 1 карта Artemisia absinthium L.

Для показа обилия и зарослей сырья на картах применен комбинированный метод — контурный в сочетании с точечным и использована административная основа карты Чувашии 1966 года издания. Густота штриховки характеризует количественную сторону заготовляемого сырья. Плотной, сплошной штриховкой показана «массовая заготовка сырья», что обозначает: растения встречаются часто, их много, заготовка возможна тоннами. Более редкой штриховкой показана «заготовка возможна» — это когда растения встречаются часто, но небольшими массивами, иногда могут встречаться заросли. И в виде отдельных точек показана «заготовка ограничена». Имеется ввиду — когда растения встречаются редко и небольшими количествами. Но заготовка их для местных нужд возможна. В 1967 году составленные нами карты и «Перечень» конкретных мест произрастания по отдельным административным районам переданы в В/О лекраспром и Чувашское аптекоуправление для составления плана и проведения заготовок.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено 135 видов лекарственных растений и показаны возможности заготовки лекарственного растительного сырья в 21 административном районе Чувашии. Места зарослей удобные для заготовки сырья сосредоточены в 10 административных районах.

2. При выявлении ресурсов лекарственного сырья установлен объем возможных заготовок по отдельным видам. Десятками тонн можно заготавливать листья брусники Folium Vitis idaea и черники Folium Myrtilli, березовые Gemmae Betulae и сосновые почки Gemmae Pini. Для 18 растений показано ориентировочное количество сырья возможной ежегодной заготовки в тоннах без истощения зарослей. Их запасы имеются в количестве достаточном для удовлетворения потребностей не только своей республики, но и других областей. Мелкими партиями для местных нужд можно заготовлять 13 видов.

3. В результате проведенной работы выявлена возможность расширения ассортимента и увеличения количества заготовляемого сырья с 15 видов в настоящее время до 41 вида.

4. Собраны сведения о применении 20 растений в народной медицине Чувашии. Заслуживают внимания изучение листьев кубышки желтой Nuphar luteum (L.) Smith (при отеках и опухолях ног), вороний глаз Paris quadrifolia L. (при туберкулезе), петров крест Lathraea squamaria L. и кирказон Aristolochia clematitis L. (при женских заболеваниях), жабник Filago arvensis L. (при скарлатине, горловых болезнях) и другие.

ВЫЯВЛЕНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗАПАСОВ ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Н. В. ДОЩИНСКАЯ

(Кафедра фармакогнозии; зав. — проф. Л. Н. Березнеговская. Томский государственный медицинский институт).

Для успешного проведения заготовок дикорастущих лекарственных растений необходимо изучение их географического распространения по областям СССР, картирование зарослей и определение размеров запасов сырья, подлежащего сбору (4).

Томская область является богатейшим районом природных растительных ресурсов. Общая площадь равна 314 тысяч кв. километров. Большая часть территории области находится в зоне тайги, которая составляет около 60% ее растительного покрова. Отличительной особенностью является высокая степень заболоченности почвы: болота покрывают до 35% всей площади области (6). На юго-западе области имеются остепненные участки, в связи с чем видовой состав лекарственных растений здесь более разнообразен, чем в центре и северных районах области (5).

Растительность Томской области включает много лекарственных видов, однако подробных сведений по их распространенности и запасам сырья не имеется (2).

Коллектив кафедры фармакогнозии Томского медицинского института ведет на протяжении ряда лет работу по выявлению картирования лекарственных растений Томской области (1). В результате экспедиционных обследований собран большой фактический материал по ряду наиболее распространенных здесь видов лекарственных растений, имеющих значение для медицины. Всего выявлено около 70 лекарственных видов, из которых могут заготавливаться для фармацев-

Возможности заготовки лекарственного расти

№№ п/п	Название растений	Название сырья	Алатырский	Аликовский	Батыревский	Вурнарский	Ибресинский	Канашский	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	Багульник болотный Ledum palustre L.	трава	++				+		
2	Береза бородавчатая и пушистая Betula verrucosa Ehrh., B. pubescens Ehrh.	почки	+++		++	+++	+++	++	
3	Брусника Vaccinium vitis-idaea L.	листья	++		+	+	++	+	
4	Валерьяна лекарственная Valeriana officinalis L.	корневище с корнями	+		+				
5	Водяной перец Polygonum hydropiper L.	трава	+	+		+			
6	Горец змеиный Polygonum bistorta L.	корневище	++			++			+
7	Дуб обыкновенный Quercus robur L.	кора	++	+++	++	+++	+	++	+
8	Душица обыкновенная Origanum vulgare L.	трава	+			+	+		
9	Жостер слабительный Rhamnus cathartica L.	плоды							+
10	Зверобой продырявленный Hypericum perforatum L.	трава	++	+		++		+	+
11	Земляника лесная Fragaria vesca L.	плоды	++	+		++	++	++	
12	Калина обыкновенная Viburnum opulus L.	кора		++					+
13	Клюква четырехлепестная Oxycoccus quadripetalus Gilib.	плоды							
14	Коровяк обыкновенный Verbascum thapsus L.	венчики				++			
15	Крапива двудомная Urtica dioica L.	листья	++	++	+	++	++	++	+
16	Кровохлебка лекарственная Sanguisorba officinalis L.	корневище с корнями							
17	Крушина ольховидная Frangula alnus Mill.	кора	++	+		++	++	++	+
18	Ландыш майский Convallaria majalis L.	трава	++	++		++	++	++	+
19	Липа сердцевидная (мелколистная) Tilia cordata Mill.	соцветие		+	++	++	++	+	
	Малина	плоды							

Таблица 2

Возможности заготовки лекарственного растительного сырья в районах Чувашской АССР

№№ п/п	Название растений	Название сырья	Районы: Алатырский	Аликовский	Батыревский	Вурнарский	Ибресинский	Канашский	Козловский	Комсомольский	Красноармейский	Красночетайский	Мариинско-посадский	Моргаушский	Порецкий	Урмарский	Цивильский	Чебоксарский	Шемуршинский	Ядринский	Яльчикский	Янтиковский	Шумерлинский
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	Багульник болотный Ledum palustre L.	трава	++				+								++			++	+				
2	Береза бородавчатая и пушистая Betula verrucosa Ehrh., B. pubescens Ehrh.	почки	+++		++	+++	+++	++		++		++			+++			+++		++		+	+++
3	Брусника Vaccinium vitis-idaea L.	листья	++		+	+	++	+		++					++			++				+	++
4	Валерьяна лекарственная Valeriana officinalis L.	корневище с корнями	+		+							+		+	+								+
5	Водяной перец Polygonum hydropiper L.	трава	+	+		+				+	+	+			+		+	+	+				+
6	Горец змеиный Polygonum bistorta L.	корневище	++			++			++		+	++	++	+	++		++	++		++			++
7	Дуб обыкновенный Quercus robur L.	кора	++	+++	++	+++	+	++	++		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++		+++		+++	+++
8	Душица обыкновенная Origanum vulgare L.	трава	+			+	+			+	++			+	+			+					+
9	Жостер слабительный Rhamnus cathartica L.	плоды							++														
10	Зверобой продырявленный Hypericum perforatum L.	трава	++	+		++		+	++		+			++	++		+	+					++
11	Земляника лесная Fragaria vesca L.	плоды	++	+		++	++	++		++	++	++	+	++	++	+			++	++		+	++
12	Калина обыкновенная Viburnum opulus L.	кора		++					++		++			++			++			++			
13	Клюква четырехлепестная Oxycoccus quadripetalus Gilib.	плоды													+			+					+
14	Коровяк обыкновенный Verbascum thapsus L.	венчики				++					+												++
15	Крапива двудомная Urtica dioica L.	листья	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	+	+	++
16	Кровохлебка лекарственная Sanguisorba officinalis L.	корневище с корнями															++			++			
17	Крушина ольховидная Frangula alnus Mill.	кора	++	+		++	++	++	++	++		++	++	++	++			++	++	++			
18	Ландыш майский Convallaria majalis L.	трава	++	++		++	++	++	+	++		+	+		++		+	++	++	++			++
19	Липа сердцевидная (мелколистная) Tilia cordata Mill.	соцветие		+	++	++	++	+		+		++			+		+	+	+	++			++
20	Малина Rubus idaeus L.	плоды	++			+	+			+	++			++	+				+	+		+	
21	Можжевельник обыкновенный Juniperus communis L.	плоды	+			+												++	+				
22	Мать-и-мачеха Tussilago farfara L.	листья, соцветия	++			++	++	++	+		++	+		++		++	++			+			++
23	Ольха серая и клейкая Alnus incana (L.) Moench, A. glutinosa (L.) Gaertn.	соплодия	++		+	+	++			+					+			+	+	++			+
24	Пастушья сумка Capsella bursa pastoris (L.) Medic.	трава			++	++	++	++		++	++		+	+	+	++	++	+	++	++	++	++	+
25	Первоцвет весенний Primula veris L.	листья, корни	++	++				++	++		++	++	++	++				++				++	++
26	Плауны: булавовидный и годичный Lycopodium clavatum L., L. annotinum L.	споры	+			+	+					+						+		+			
27	Полынь горькая Artemisia absinthium L.	листья, трава	+	++	+	++	++	+++	+	++	++	+	++	++	+	++	++	+	+	++	++	++	+++
28	Пустырник пятилопастной Leonurus quinquelobatus Gilib.	трава						+			++			++						++			++
29	Роза коричная (шиповник) Rosa cinnamomea L.	плоды	++			+			+++	++		++	+++	+	+++	++	++	++	++	++	+	+	+++
30	Ромашка безъязычковая Matricaria matricarioides Porter.	соцветия		++	++		++			++	++		++	++		++	++					++	++
31	Рябина обыкновенная Sorbus aucuparia L.	плоды	++	++		++	++		+				++	+		+		+	++				++
32	Сушеница топяная Gnaphalium uliginosum L.	трава	+	+	+				++			++	++				++	++					
33	Толокнянка обыкновенная Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.	листья																+					
34	Тысячелистник обыкновенный Achillea millefolium L.	трава	++		++		++	++			++	++					+	++	++				
35	Хвощ полевой Equisetum arvense L.	трава		++	++	++		++	++	++	++			++				+++		+			++
36	Чемерица Лобеля Veratrum lobelianum Bernh.	корневище с корнями	++	+	++	+																	
37	Череда трехраздельная Bidens tripartita L.	трава			++	++	++	++		++	++		+	++	++		++				++		++
38	Черемуха обыкновенная Padus racemosa Gilib.	плоды		+			++	+	+			++		+			+	+		++			
39	Черника Vaccinium myrtillus L.	плоды	+			++				+					+			+	+				
40	Черная смородина Ribes nigrum L.	плоды	++		++		+					++	+		++				+	+			++
41	Щитовник мужской (папоротник) Dryopteris filix-mas (L.) Schott.	корневище	++	++		++	++	++	++	++		++	++	++		++	++	++		+++			++

Условные обозначения: +++ — заготовка массовая, тоннами (встречается часто, много).
++ — заготовка возможна (встречается часто, но небольшими количествами, иногда встречаются большие заросли).
+ — заготовка ограничена (растения встречаются редко).

тической промышленности 30. Обследование зарослей и определение их продуктивности проводилось по методике Борисовой (3), а также путем взятия учетных площадок.

Приводим краткие сведения по некоторым видам, широко распространенных лекарственных растений Томской области.

Шиповник коричный и шиповник иглистый — Rosa cinnamomea L., Rosa acicularis Lindl. Шиповники обильно произрастают в качестве подлеска в сосновых и смешанных лесах, на вырубках и опушках, а также на лугах в поймах рек, где образуют массивные густые заросли, протяженностью иногда, до нескольких десятков километров. Они обильно цветут и плодоносят, содержание витамина С в сухих цельных плодах достигает 2—3%. Большие заросли шиповника выявлены в Каргасокском, Парабельском, Асиновском, Кожевниковском и Молчановском районах. Запасы сырья в них составляют до 50 тонн сухих плодов в каждом, а всего по области заготовку можно проводить до 800 тонн при урожайности 150 кг/га.

Черника — Vaccinium myrtillus L. — встречается очень обильно в центральных и северных районах, образуя заросли в сырых сосновых, смешанных лесах, часто произрастая совместно с брусникой. Урожай плодов составляет в среднем 30—40 кг/га. В ряде районов заросли черники занимают сотни гектаров. В значительных количествах встречается черника в Каргасокском, Парабельском, Кривошеинском, Колпашевском, Верхне-Кетском районах. Определены возможные запасы сухих плодов до 470 тонн по области.

Черная смородина — Ribes nigrum L. В больших количествах растет по всей области на пойменных лугах реки Оби и ее многочисленных притоках, а также на островах рек. Часто образует заросли совместно с красной смородиной. Главные учтенные запасы по области имеются в следующих районах: Каргасокский — 180 тонн, Чаинский — 40 т., Кривошеинский — 18 т., Бакчарский — 8 т., Кожевниковский — 5 т, в остальных районах от 0,3 т. до 3-х тонн. Всего по области запас может составлять до 180 тонн сухих плодов.

Малина — Rubus idaeus L. Растет на опушках, в изреженных лесах, на гарях и вырубах. Наиболее обильно распространена малина в центральных и юго-восточных районах: Томском, Зырянском, Асиновском, Колпашевском, Парабельском и Кривошеинском. Урожайность сильно колеблется: от 80 кг/га (сухого веса) до 5—10 кг/га. По области возможна заготовка до 20 тонн сухих плодов.

Брусника — Vaccinium vitis idaea L. Широко распространенное растение сосновых боров-брусничников, в которых, иногда, полностью господствует в нижнем ярусе брусника или

с примесью черники. Заросли брусники простираются особенно широко в центральных и северных районах: Александровском, Каргасокском, Верхне-Кетском, Колпашевском. Наиболее богаты брусникой места в бассейне рек Кети и Тыма. Урожайность брусничного листа составляет 300—400 кг/га в сухом весе, а по области до десяти тысяч тонн. Большую ценность составляет и ягода брусники, которую заготавливает население впрок в качестве пищевого продукта.

Толокнянка — Arctostaphylos uva ursi (L.) Spreng. Это лекарственное растение встречается в Томской области, преимущественно в пойме правобережья реки Оби и ее притоков — рек Кети, Чулыма и Пайдугина. Произрастая в сосновых борах-беломошниках, толокнянка образует густые заросли на открытых лесных полянах, вырубках и гарях. Сибирские образцы сырья содержат более 10% арбутина. Запас сухого листа равен от 100 до 170 кг/га. Основные заготовки сырья могут проводиться в Тегульдетском, Верхне-Кетском, Парабельском районах.

Кровохлебка — Sanguisorba officinalis L. — образует мощные заросли на заливных лугах области. Наиболее пышного развития достигает в пойме реки Чулыма и Кии в пределах Асиновского района, а также по заливным лугам рек Кети, Парабели, Васюгана и в среднем течении реки Оби. Урожайность корней и корневищ кровохлебки составляет до 500 кг/га. Всего по области выявлено до 1000 тонн с учетом сохранения подземной массы на размножение.

Чемерица лобеля — Veratrum lobelianum Bernh. Растет в сырых местах, на заливных лугах, полянах, по лугам, оврагам, по берегам болот, образуя массовые заросли в южных районах области. В северных районах чемерица произрастает одиночными куртинами и производственных зарослей не образует. Основные массовые заготовки возможно проводить в Асиновском, Кожевниковском, Шегарском, Томском районах до 180 тонн ежегодно. Количество алкалоидов в сырье чемерицы обнаружено 1—2% (при ГОСТ'е не ниже 1%).

Вахта трехлистная — Menyanthes trifoliata L. — образует большие заросли, покрывая обширные болота своим зеленым ковром. Лист вахты возможно заготавливать во всех районах области, особенно в ее северных местах. Этого нежного легкого сырья производственные запасы составляют до 400 тонн.

Кубышка желтая — Nupher luteum (L.) Sm. Значительные заросли кубышки обнаружены в стоячих водоемах и некоторых медленно текущих реках. Производственный интерес представляют запасы в среднем течении реки Чузик (Парабельский район), на притоках реки Васюган (Каргасокский

район), а также в Верхне-Кетском, Колпашевском и Зырянском. Однако места заготовок труднодоступны. Запас сырья составляет 25 тонн.

Клюква — Oxycoccus quadripetalus Gilib. Имеет широкое распространение в области, занимая необозримые пространства, и дающая сбор свежих ягод ежегодно до 40 тонн по области.

Кроме отмеченных выше растений имеют широкое распространение в области багульник — Ledum paluztre L. сфагнум — Sphagnum, в пойме реки Оби островами встречаются непроходимые заросли черемухи — Padus racemosa Gilib., много, боярышника — Crataegus, рябины — Sorbus aucuparia L., калины — Viburnum opulus L, синюха — Potemonium coeruleum, пижма — Tanacetum vulgare L.; володушка — Bupleurum sp.; зверобой — Hypericum perforatum L.; душица — Origanum vulgare L.; тмин — Carum carvi L.; тысячелистник — Achillea millefolium L.; плауны — Lycopodium. Можно заготавливать березовый гриб (чага). Сорные растения представлены широко известными видами, из которых набольшее значение имеют подорожник — Plantago major L., P. media L.; большой и средний; ромашка зеленая — Matricaria matricarioides Porter; спорыш — Polygonum aviculare L.; хвощ полевой — Equisetum arvense L.; череда — Bidens tripartita L.; водяной перец — Polygonum hygropiper L.; мать—и—мачеха — Tussilago farfara L.; крапива двудомная — Urtica dioica L.; одуванчик — Taraxacum officinale Wiag.; реже белена черная — Hyoscyamus niger L.; пастушья сумка — Capsella bursa pastoris Modic.; сушеница топяная — Gnaphalium uliginosum L.; полынь горькая — Artemisia absinthium L.

ВЫВОДЫ

1. В Томской области можно рекомендовать заготовку в обследованных 15 районах более 30 видов лекарственного сырья, валовым количеством около 14000 тонн не считая чаги — nonotus obliquus Pers.) Pilat.; Sphagnum — сфагнума, березовых почек Gemmae Betulae, багульника — Ledum palustre L. и некоторых других видов, которыми изобилует северная, сибирская природа.

2. Уточнены районы возможных заготовок и определены в них запасы лекарственного сырья.

3. Выяснена возможность расширения заготовок лекарственного сырья.

4. Составлена карта распространения дикорастущих травянистых и кустарниковых лекарственных растений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березнеговская Л. Н., Березовская Т. П. Быченникова Н. К. Дощинская Н. В., Шершевская Е. А. Результаты обследования лекарственной флоры некоторых районов Томской области. 1964, Изв. Томского отд. Всес. бот. общ. т. 5, стр. 153—159.
2. Березнеговская Л. Н., Нестерова В. М. Лекарственные растения Томской области, Томск, 1964, стр. 3—44.
3. Борисова Н. А. Методика определения запасов и составления карт распространения лекарственных растений. Л. 1961.
4. Гаммерман А. Ф. Состояние и перспективы научных исследований в области изучения лекарственных растений в СССР. Сб. Изучение и использование лекарственных растительных ресурсов СССР. Изд. «Медицина» 1964, стр. 26—34.
5. Елизарьева М Ф. Растительность Томской области, Томск, 1951, диссертация.
6. Иоганзен Б. Г. Природа Томской области, Томское изд-во, 1963, стр. 3—233.

ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВОГО ТРИТЕРПЕНОВОГО САПОНИНА-СИЛЕНОЗИДА В РАСТЕНИЯХ РОДА СМОЛЕВКА, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ И КУЛЬТИВИРУЕМЫХ В КАЗАХСТАНЕ

Е. ТЕГИСБАЕВ

(Кафедра фармацевтической химии; зав. — доц. С. Х. Бабич, Алма-Атинского государственного медицинского института)

Исследование сапонинсодержащих растений и установление химической структуры сапонинов начато лишь в последнее десятилетие. В настоящее время глубокие химические исследования сапонинов ведут Институт химии природных соединений АН СССР, Институт химии растительных веществ АН УзССР и за рубежом.

Тритерпеновые сапонины широко распространены в природе и находят применение в промышленности и медицине.

Интерес к тритерпеновым гликозидам обусловлен тем, что среди этих соединений были впервые найдены представители нового типа растительных гликозидов (2), в состав которых входят четыре и более моносахаридных остатка, названные олигозидами, являющиеся промежуточным звеном между низкомолекулярными и высокомолекулярными углеводсодержащими соединениями.

Химическое исследование тритерпеновых сапонинов в лекарственных растениях Казахстана представляет весьма актуальную задачу химиков, фармакологов и клиницистов республики.

Настоящая работа посвящена исследованию сапонинов широко распространенных растений ряда смолевка (Silene L.), относящихся к богатому сапонинсодержащему семейству гвоздичных (Caryophyllaceae).

Ранее (3) нами описано, что на основании гемолизирующего действия и способности к пенообразованию обнаружено в 17 видах растений ряда смолевка наличие сапонинов, принадлежащих к ряду тритерпеновых гликозидов. Наибольшее количество сапонинов находится в корнях растений.

При хроматографировании метанольных экстрактов в десяти видах растений рода смолевка на бумаге в системе бутанол-1-уксусная кислота-вода (4:1:5) и на тонком закрепленном слое силикагеля в этой же системе, а также в системах бутанол-1-этанол-вода (7:2:5), бутанол-1-этанол — 25%-ный водный аммиак (7:2:5) было установлено, что все исследованные виды смолевок содержат только один сапонин, названный нами силенозидом. Он проявлялся насыщенным раствором треххлористой сурьмы в хлороформе и 10% солянокислым раствором треххлористой сурьмы в этаноле, 80% раствором серной кислоты и 25% раствором фосфорновольфрамовой кислоты в этаноле.

В работе (4) нами сообщалось о выделении тритерпенового сапонина-силенозида из корней смолевки широколистной. Метод выделения, предложенный нами, был также использован для выделения силенозида из корней и других видов смолевки: гигантской, уолличевской, татарской.

Выделение силенозида. Воздушно-сухие, измельченные, обезжиренные корни смолевки экстрагировали метанолом. Полученные метанольные извлечения отгонялись в вакууме до сиропообразного состояния. Удаление малополярных соединений достигалось осаждением сапонинов из экстракта эфиром или ацетоном. Грубая распределительная хроматография на колонках, дала возможность предварительно очистить сапонин от других сопутствующих веществ. При помощи точной распределительной хроматографии на целлюлозе или силикагеле сапониновой фракции получен чистый гликозид с температурой плавления 220—230° (разл.). Полученное вещество представляет собой белый аморфный порошок с желтоватым оттенком. Температура плавления ацетата этого гликозида 170° (разл.); $[\alpha]_D^{20}$ — 14,3±3° (с 1,82; метанол); основные частоты Ик-спектра: 1725 (карбонильная группа); 1250 (сложно-эфирная группа); 1610 (ионизированного карбоксила) $см^{-1}$. Полосы гидроксильных групп отсутствуют.

Гликозиды, выделенные из корней смолевок: гигантской, уолличевской, татарской, по физико-химическим свойствам и

непосредственном сравнении хроматограмм на бумаге и силикагеле в различных системах растворителей оказались идентичными с силенозидом, выделенным из корней смолевки широколистной.

Для выяснения природы сапогенина силенозида, выделенное вещество подвергали гидролизу в различных условиях. При гидролизе 18% раствором соляной кислоты получен кристаллический сапогенин с температурой плавления 269—271° (разл.); $[\alpha]_D^{20}$ — 89,1±2° (с 1,39; этанол). Ик — спектр: 3340 (OH); 1725 (c=0); 1698 (c=O карбоксила) см$^{-1}$. Температура плавления ацетата сапогенина 193—195°. По элементарному составу $C_{30}H_{46}O_4$, физико-химическим константам и производным (ацетат, метиловый эфир), выделенный нами сапогенин оказался идентичным гипсогенину (5). При гидролизе силенозида 2% раствором серной кислоты получено другое кристаллическое соединение с температурой плавления 243—246° (разл.); $[\alpha]_D^{2.0}$ + 28,5±3° (с 1,81; этанол). Элементарный состав этого соединения отвечает формуле $C_{36}H_{54}O_{10}\cdot 2H_2O$. ИК-спектр указывает на наличие гидроксильной группы (3 380—3 440 см$^{-1}$), карбонильной группы (1725 см$^{-1}$), карбонила карбоксильной группы (1 698 см$^{-1}$); полосы, характерные для сложноэфирных связей, отсутствуют. Наличие карбонильной группы подтверждено получением оксима с температурой плавления 194—195° (разл.) ИК-спектр: 3 420, 1 398, 1 650 см$^{-1}$. В реакции с диазометаном соединение дает аморфный диметилевый эфир, в ИК-спектре которого появляется новая полоса поглощения в области 1 232 см$^{-1}$, соответствующая сложноэфирной группировке.

При гидролизе соединения 18% раствором соляной кислоты или в смеси Килиани были получены гипсогенин, глюкуроновая кислота и ее лактон. Появление лактона глюкуроновой кислоты объясняется тем, что в процессе гидролиза концентрированными кислотами часть глюкуроновой кислоты циклизуется.

Следовательно, вещество является глюкуронозидом гипсогенина. Полученный глюкуронозид сравнивали с вакарозидом (глюкуронозидом гипсогенина), продуктом гидролиза тритерпенового гликозида — ваксегозида из семян тысячаголова посевного (температура плавления 204—206° — разл.); $[\alpha]_D^{20}$ +16,5±2° (с 1,75; в этанол) (1). При сопоставлении физико-химических свойств оказалось, что оба имеют идентичный ИК-спектр, — Rf на хроматограмме, элементарный состав и эмпирическую формулу $C_{36}H_{54}O_{10}\cdot 2H_2O$, но значительно отличаются по температуре плавления и удельному вращению.

Для определения молекулярного соотношения между глюкуроновой кислотой и гипсогенином, мы провели гидролиз глюкуронозида гипсогенина в аналитических условиях. Аналитические данные показывают, что одной молекуле глюкуроновой кислоты соответствует одна молекула гипсогенина, т. е. вещество является монозидом.

Для глюкоронозида возможны два варианта присоединения глюкуроновой кислоты к гипсогенину. В первом случае глюкуроновая кислота связана с гидроксильной группой гипсогенина при C_3, во втором — с карбоксилом при C_{28}. Полученное нами вещество устойчиво по отношению к действию щелочей и дает не моно-, а диметиловый эфир, что свидетельствует о связи глюкуроновой кислоты у C_3—гипсогенина. Исходя из того, что гликозид трудно гидролизуется, надо полагать, что окисное кольцо D — глюкуроновой кислоты имеет пиранозное строение. Характер гликозидной связи установлен по разности молекулярных вращений глюкуронозида гипсогенина и гипсогенина. Отрицательное значение молекулярного вращения между гипсогенином и его глюкуронозидом свидетельствует о β-D—конфигурации гликозидной связи.

С целью изучения моносахаридов, входящих в состав силенозида, последний подвергался гидролизу 2% раствором серной кислоты. При этом был получен глюкуронозид гипсогенин, по выходу которого молекулярный вес силенозида приблизительно отвечает 2 130. В кислотном гидролизате хроматографией на бумаге в нескольких системах идентифицированы: D — глюкоза, D — ксилаза, D — фукоза, L — арабиноза, L — рамноза.

По количественному выходу глюкуронозида гипсогенина гидролизом силенозида соляной кислотой и по соотношению отдельных моносахаридов, входящих в состав гликозида, можно высказать предположение, что силенозид является дека- или ундекаозидом гипсогенина — состава $C_{87}H_{138}O_{49}$ или $C_{93}H_{148}O_{54}$.

Тритерпеновый гликозид-силенозид в терапевтических дозах оказался физиологически активным соединением при пониженной секреции и кислотности желудка.

Работа выполнена под руководством доктора химических наук, профессора Н. К. Абубакирова.

ВЫВОДЫ

Из корней смолевок: широколистной, гигантской, уолличевской, татарской выделен новый тритерпеновый гликозид, названный нами силенозидом. При гидролизе силенозида кон-

центрированной кислотой получен гипсогенин, охарактеризованный через ацетат и метиловый эфир. При гидролизе разбавленной серной кислотой выделен кристаллический монозид. Расщеплением его до гипсогенина и глюкуроновой кислоты показано, что он имеет строение β—D-глюкопиранурозида.

Проведенное исследование тритерпенового гликозида, выделенного из корней смолевок, дает нам основание высказать предположение, что сапонины из растений рода смолевка являются гликозидами гипсогенина при C_3 содержит глюкуроновую кислоту. Моносахаридами гликозида являются D — глюкоза, D — глюкуроновая кислота, D — ксилаза, D — фукоза, L — арабиноза и L — рамноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абубакиров Н. К., Аманмурадов К. Тритерпеновый гликозид вакарозид из тысячеголова посевного, ЖОХ, т. XXXIV (XCVI), 1964, стр. 1661.

2. Кочетков Н. К., Хорлин А. Я. Олигозиды — новый тип растительных гликозидов. Доклады Академии наук СССР, т. 150, № 6, 1963, стр. 1289.

3. Тегисбаев Е. Т. К изучению химического состава различных видов смолевок, произрастающих и культивируемых в Казахстане, Тр. Алма-Атинского государственного медицинского института, т. XXI, 1964, стр. 658.

4. Тегисбаев Е. Т., Чумбалов Т. К., Абубакиров Н. К. Тритерпеновый гликозид силенозид из корней смолевки широколистной, Растительные ресурсы, т. I, вып. I, 1965, стр. 102.

5. Хорлин А. Я., Оводов Ю. С., Кочетков Н. К. Тритерпеновые сапонины. II. О сапонинах корней качима тихоокеанского, ЖОХ, т. 32, 1962, стр. 782.

ВЛИЯНИЕ СПОСОБОВ СУШКИ НА ВЫХОД АЛКАЛОИДОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ВИДОВ КРЕСТОВНИКА

Д. А. МУРАВЬЕВА

(Пятигорский фармацевтический институт, кафедра фармакогнозии; зав. каф. — проф. Д. А. Муравьева)

Общеизвестно, что качество лекарственного сырья, содержание в нем действующих веществ находится в прямой зависимости от скорости и способов сушки.

Клетки лекарственных растений после сбора в течение определенного времени остаются еще живыми. Но, спустя некоторое время, прекращение притока питательных веществ из-

меняет направление биохимических реакций таким образом, что распад начинает превышать над синтезом веществ, причем с увеличивающейся скоростью. Если к этому процесу будет добавлено тепловое воздействие на клетку, то жизненные условия ее еще более ухудшаются. Наступает усиленная отдача клеточной влаги воздуху, окружающему высушиваемое сырье и одновременно с этим идет отмирание клеток.

В тесной связи с динамикой водного дефицита находится деятельность ферментов. Чем ниже температура сушки и чем медленнее отдается клеточная влага, тем активнее протекают ферментативные процессы и, наоборот, последние тем быстрее затухает, чем короче процесс отмирания клеток.

При медленном отмирании клеток с биологически активными веществами происходит двоякое явление. В одних случаях усиливается их синтез (у некоторых эфирномасличных растений, например), в других — разрушение построенных ранее веществ (алкалоиды и гликозиды сердечной группы).

Хорошим примером энзиматического воздействия на алкалоиды может служить процесс приготовления табака, где ферментация является важнейшим звеном этого процесса.

Из области лекарственных алкалоидоносов известны опыты К. Т. Сухорукова (4) с семенами двух видов дурмана (Datura stramonium et Datura inermis).

Очевидно, что для сохранения алкалоидов необходимо возможно более быстрая сушка, уменьшающая разрушающее воздействие ферментов. В выше цитированной работе К. Т. Сухорукова приводятся данные о том, что после быстрой сушки (5—6 часов при 60°) листья дурмана содержат значительно большее количество алкалоидовв, чем при сушке длительной в тени. Аналогичные результаты были получены и K. Boshart и M. Bergold и др. (1, 2, 3, 6).

Однако, Р. И. Татарская (5) приводит данные, заимствованные из иностранных источников, из которых следует, что содержание хинина в коре, высушенной на воздухе (на солнце) и при температуре 100°, оказалось одинаковым (5,28%).

Существенной деталью при проведении воздушной сушки, является вопрос, в какой степени влияют солнечные лучи на содержание алкалоидов в сырье. Здесь мы сталкиваемся с разноречивыми данными (7). Колесников и Коверга (1) в корневищах скополии, высушенных на солнце, нашли 0,16—0,24% алкалоидов, в то время как в сырье, высушенном на чердаке под железной крышей, алкалоидов было 0,50%.

При проведении тепловой сушки алкалоидоносного сырья большое значение имеет температура, при которой она прово-

дится. Например, для сырья, содержащего тропановые алкалоиды, предельной температурой является 60—65°, при более высокой температуре они начинают быстро разрушаться (1).

В отношении крестовника — весьма важного промышленного лекарственного сырья ни в отечественной, ни в зарубежной литературе не имеется специальных сведений о том, как следует сушить корневища и надземные части крестовника и какие факторы и в какой степени влияют на сохранность в сырье алкалоидов.

Вопросы, связанные с сушкой, имеют первостепенное значение для качества крестовника как сырья. Совершенно очевидно что неизученность этих вопросов может легко стать причиной значительных потерь алкалоидов на этапе: от сбора сырья сборщиками до сдачи его заводу, перерабатывающему сырье. Мы в этом убедились, когда начали сравнивать средние данные по содержанию алкалоидов в сырье по анализам завода с нашими данными по опытным образцам сырья, собранным в одном и том же заготовительном районе. Во всех случаях наши анализы говорят о несколько большем содержании алкалоидов в сырье, чем анализы завода. Вряд ли это расхождение можно объяснить только разными аналитическими навыками у лиц, проводящих анализы, хотя это и не исключено.

Подлинные причины этих расхождений кроются несомненно в способах и скорости сушки сырья. Остановимся несколько подробнее на отдельных этапах заготовки крестовника. Основные массивы крестовника широколистного и ушковатого находятся на высоте 1600—1800 м над ур. моря, обычно на границе верхнего лесного и субальпийского поясов. Сырье сдается на первичный заготовительный пункт в свежем виде. В связи с этим накопанные и очищенные от земли корневища и срезанную траву сборщики сохраняют до сдачи на пункт в тени для того, чтобы они меньше теряли в своем весе. Этот отрезок времени обычно равен 12—15 часам. На первичных пунктах, которые располагаются большей частью в 5—10 км от зарослей крестовника и на 200—300 м меньшей высоте над ур. моря, сырье хранится в течение нескольких дней в рыхлых бунтах до момента вывоза на районный заготпункт, где оно проходит досушку. Для этой цели сырье рассыпается слоем 10—15 см и сушится прямо на солнце. К вечеру сырье, если оно трава, сгребается в бунты, которые на ночь закрываются брезентами; корневища же обычно в рассыпанном виде остаются до следующего дня. Районные заготпункты могут находиться на расстоянии 100—150 км от места сбора сырья, на значительно более низких местах, но также в горной мест-

ности. Горный климат, близость рек, сильные росы — все это приводит к тому, что процесс сушки сырья растягивается до 3 дней для травы и 5—6 дней для корневищ.

В нашу задачу входило изучение разных вариантов воздушной и тепловой сушки корневищ и травы крестовника, причем некоторые ваианты были приближены к тем условиям сушки, которые имеют место в настоящее время при промышленной заготовке крестовника.

Ряд опытов нами было поставлено в одном из крупных заготовительных районов в Гомис-Мта (Махарадзевский р-н) Грузинская ССР. Здесь, в фазу полного цветения крестовника ромболистного Seneciorhombifolius (Willd.) Sch. Bip. от него было выкопано некоторое количество корневищ. Образец был поделен на 5 равных частей. Каждая из проб была подвергнута затем разным способам сушки:

1 — воздушно-солнечной сушке на брезенте;
2 — то же, но непосредственно на земле;
3 — воздушно-теневой сушке на земле под навесом;
4 — сушке в сушильном шкафу при температуре 50°
5 — то же при 100°.

Из приводимой таблицы 1 видно, что товарной влажности пробы корневищ достигли через разное время. Очень быстро, всего за 2 часа высохли корневища в сушильном шкафу при 100° и за 6 часов при 50°. На солнце — сырье может высохнуть за 24 часа и в тени под навесом за 48 часов. По количеству оставшейся в сырье влаги — больше всего ее осталось при сушке в тени и, затем при сушке на земле.

Анализируя данные, полученные по сумме алкалоидов, следует отметить, что наибольшее количество оказалось в сырье, которое сушилось в сушильном шкафу при температуре 50°. При всех остальных способах сушки сырья в нем алкалоидность составляла только 75—76% той суммы, которая оказалась в пробе, сушившейся при температуре 50°. Таким образом, на сохранность алкалоидов больше всего влияет температура и скорость сушки. При сушке в сушильном шкафу при 100° причиной уменьшения алкалоидности является высокая температура, а при сушке на воздухе (солнечной и в тени) растянутый период сушки.

Дальнейший анализ результатов по сумме алкалоидов показывает, что уменьшение алкалоидности проходило в основном за счет распада N-оксидов. Если результаты по сумме при 50° взять за 100%, то количество алкалоидов-оснований уменьшилось всего на 1—8%, в то время как N-оксидов стало меньше на 31—33%. О распаде при сушке в первую оче-

Изменчивость алкалоидности корневищ крестовника

Способ сушки	Длительность сушки в часах	Остаточная товарн. влажность сырья в %	Сумма-алкалоидов-оснований					Общее содер-
			общее содержание	природн. алкалоиды основания	оксиды алкалоидов	в % по отношению к общему содержанию		
						природн. алкалоиды основания	оксиды	саррацин
Воздушно-солнечная сушка на брезенте	24	12,0	1,96	0,66	1,32	33	67	1,80
То же на земле	36	12,7	1,99	0,67	1,32	33	67	1,80
Воздушно-теневая сушка под навесом	48	13,3	1,98	0,68	1,30	34	66	1,76
Сушка в сушильном шкафу при 50°	6	11,6	2,62	0,72	1,90	27	73	2,45
То же при 100°	2	10,7	1,99	0,71	1,28	35	65	1,82

редь N-оксидов говорят и данные по процентному соотношению в общем содержании суммы алкалоидов-оснований и их N-оксидов. Если их соотношение, имевшее место после сушки при 50°, принять за естественное соотношение, то значительное увеличение в сумме доли алкалоидов-оснований свидетельствует о распаде N-оксидов при замедленной сушке и при сушке при 100°.

Если теперь перейти к анализу результатов по отдельным алкалоидам, то прежде всего необходимо отметить, что падение алкалоидности во всех случаях происходило за счет уменьшения саррацина, но не сенецифиллина. Из таблицы видно, что общее количество саррацина уменьшилось на 26—28% (если данные при сушке при температуре 50° принять за 100%, в то время как общее количество сенецифиллина даже несколько увеличилось.

Далее, из двух форм саррацина, количество природного основания уменьшилось всего на 2—8%. Уменьшение алкалоидности, как это видно, шло только за счет уменьшения N-

Таблица 1

ромболистного в зависимости от способа сушки

Отдельные алкалоиды основания					В % к сумме при 60°								
	саррацин		сенеци-филлин		общее содержание			саррацин			сенеци-филлин		
сенецифиллин	природное основание	оксиды	природное основание	оксиды	сумма оснований	природные основания	оксиды	сумма оснований	природные основания	оксиды	сумма оснований	природное основание	оксиды
0,18	0,63	1,17	0,03	0,15	75	92	69	73	97	65	106	43	150
0,19	0,64	1,16	0,03	0,16	76	93	69	73	98	64	112	43	160
0,22	0,60	1,16	0,08	0,14	75	94	68	72	92	64	129	114	140
0,17	0,65	1,80	0,07	0,10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0,17	0,65	0,17	0,06	0,11	76	99	67	74	100	65	100	86	110

оксида саррацина. Количество последнего уменьшилось при сравнении с сушкой при 50° (100%) на 35—36%. Оригинальная картина наблюдалась по оксиду сенецифиллина в то время, когда содержание N-оксида сенецифиллина при замедленной сушке и сушке при 100° увеличилось. Несколькими днями позже в том же заготовительном районе мы провели аналогичные опыты с корневищами крестовника плосколистного Senecio platyphylloides Somm et. Lev. Образец корневищ этого вида был также разделен на 5 равных проб, которые затем были высушены в тех же условиях, что и корневища крестовника ромболистного. Из другой табл. 2 видно, что товарной влажности (11—14%) пробы корневищ крестовника плосколистного достигли при всех способах сушки в более длительное время, чем корневища крестовника ромболистного, что объясняется более крупными размерами корневищ. В особенности долго шла сушка воздушно-теневая (4 суток).

Анализ таблицы показывает, что наибольшее количество

Изменчивость алкалоидности корневищ крестовника

Способ сушки	Длительность сушки в часах	Остаточная товарн. влажность сырья в %	Сумма-алкалоидов-оснований					Общее содер-
			общее содержание	природн. алкалоидов	оксиды	в % по отношению к общему содержанию		
						природн. алкалоиды-основания	оксиды	платифиллин
Воздушно-солнечная сушка на брезенте	48	12,2	3,12	0,24	2,88	8	92	1,13
То же на земле	60	12,9	3,04	0,27	2,77	9	91	1,09
Воздушно-теневая сушка под навесом	96	13,7	3,01	0,22	2,79	7	93	1,05
Сушка в сушильном шкафу при 50°	8	11,7	3,76	0,26	3,50	7	93	1,69
То же при 100°	3	11,3	3,22	0,21	3,01	7	93	1,20

алкалоидов (сумма) оказалось в корневищах, высушенных при 50°. При всех других способах сушки сырья, в нем алкалоидность составляла 80—86% той суммы, которая оказалась в пробе, сушившейся при температуре 50°. Следовательно и при сушке корневищ крестовника плосколистного наблюдается та же картина, которая имела место в опытах с корневищами крестовника ромболистного, т. е. температура 100° и медленная сушка влекут за собой снижение в сырье алкалоидности.

Дальнейший анализ полученных результатов показывает, что сумма алкалоидов уменьшалась за счет N-оксидов алкалоидов, т. е. опять-таки, как у крестовника ромболистного.

Рассматривая данные по отдельным алкалоидам, не трудно заметить, мобильным алкалоидом является платифиллин. Если результаты, полученные при сушке при температуре 50° взять за 100%, то оказывается, что общее содержание платифиллина (обеих форм) уменьшилось на 29—30%. Что касается сенецифиллина, то он вел себя при разных способах

Таблица 2

плосколистного в зависимости от способа сушки

Отдельные алкалоиды-основания					В % к сумме при 50°								
жание	платифил-лин		сенецифил-лин		общее содержание			платифил-лин			сенецифил-лин		
сенецифил-лин	природн. ос-нован.	оксиды	природн. ос-нований	оксиды	сумма оснований	природные ос-нования	оксиды	сумма оснований	природные ос-нования	оксиды	сумма оснований	природные ос-нования	оксиды
1,99	0,19	0,94	0,05	1,94	88	92	82	67	90	64	94	100	96
1,95	0,21	0,88	0,06	1,89	81	104	79	65	100	60	91	120	94
1,96	0,17	0,83	0,05	1,91	80	85	80	61	180	100	92	100	95
2,07	0,21	1,48	0,05	2,02	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2,02	0,16	1,04	0,05	1,97	86	81	86	71	76	70	98	100	98

сушки аналогично сенецифиллину в корневищах крестовника ромболистного, т. е. его количества менялись незначительно. Дальнейший анализ данных показывает, что только содержание платифиллина уменьшалось за счет платифиллина N-оксида.

ВЫВОДЫ

1. В итоге опытов, проведенных с разными способами сушки промышленных видов крестовника, можно сделать ряд интересных и важных выводов.

2. Для корневищ обоих видов крестовника лучшим способом сушки является тепловая, при температуре 50°. Сушка занимает всего 2—3 часа и в сырье сохраняется максимальное количество алкалоидов.

3. Причинами, вызывающими снижение алкалоидности, являются при сушке: тепловой — температура нагрева воздуха до 100°, при воздушной — длительность сушки. Из воз-

душных способов сушки лучшей является воздушно-солнечная, как более быстрая. Сушка корневищ на брезенте протекает лучше, чем непосредственно на земле.

4. Уменьшение алкалоидности происходит: в крестовнике ромболистном за счет саррацина-оксида, а в крестовнике плосколистном — за счет платифиллина-оксида. Сенецифиллин-оксид в корневищах обоих видов оказался мало лабильным. В равной степени мало изменяется при сушке и количество природных алкалоидов-оснований.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Колесников, А. С. Коверга. Ценные лекарственные растения Кавказа. Тр. Гос. Никитского ботанического сада, 23, 11 (1944).
2. Э. Н. Мезинг. Кабинет фармакогнозии химико-фармацевтического отделения Пермского государственного университета. Отчет о деятельности за 1926—1938 гг. 1939, Пермь.
3. Д. И. Найдус. Новости фармации по иностранным источникам, Химико-фармацевтический журнал, № 3 (1929).
4. К. Т. Сухоруков. Содержание алкалоидов в белладоне и дурмане в условиях Нижне-Волжского края. Опытная агрономия Юго-Востока, VI, 1, 107 (1928), Саратов.
5. Р. И. Татарская. Биохимия хинного дерева. В кн.: «Биохимия культурных растений», т. V, 100, 1938, М.-Л.
6. K. Boshart, M. Bergold. Der Alkaloidgehalt der Stechapfelblüttern zu verschiedenen Tagesseiten und bei verschiedenen Trockung Heil und gervurzpflanzen, IX, 3, 112 (1926—1927).
7. E. Kopp. Angeben besüglich der Gehalt an Alkaloiden an der Sonne und Schatten getrockneten. Pharmezeut Lentrallhalle. 113, (1931).

ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ БАРВИНКА ТРАВЯНИСТОГО ИЗ ФЛОРЫ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ССР

Н. А. БАБАЕВ

(Кафедра фармацевтической химии; зав. — проф. М. А. Алиев. Азербайджанский государственный медицинский институт им. Н. Нариманова).

Алкалоиды отдельных видов барвинка в последние годы подвергаются интенсивному изучению в целях нахождения физиологически активных соединений.

Среди различных видов барвника, произрастающих в нашей стране, барвинок травянистый — Vinca herbacea Waldst. et Kit. является наименее изученным видом. Барвинок травянистый имеет широкое распространение в Советском Союзе, в частности на территории Азербайджанской ССР. В связи

с этим изучение алкалоидов этого растения, произрастающего в других районах нашей страны, а также в Азербайджанской ССР представляет большой научный и практический интерес.

Изучению алкалоидов барвинка травянистого посвящены работы Д. А. Бочаровой, Е. С. Заболотной, Э. В. Букреевой, И. Огнянова, П. Далева, Н. Моллова, И. Мокри и др. (1—6).

Образцы барвинка травянистого для исследований мы заготавливали в Ордубадском (Нахичеванской АССР) и Дивичинском районах. Видовой состав был определен в Институте ботаники АН Азерб. ССР проф. Л. И. Прилипко.

Нами впервые установлено, что в эфирорастворимой фракции алкалоидного остатка из надземных частей барвинка травянистого собранного в Ордубадском районе содержится алкалоид акуаммицин.

Температура плавления выделенного алкалоида 174—177° (с разд.). Выход оставляет 0,1% на воздушно-сухой вес надземных частей барвинка травянистого.

Этот алкалоид изучали хроматографией на бумаге и в тонких слоях. Для хроматографии на бумаге применяли различные растворители. При этом алкалоид представляется на хроматограмме одним пятном, имеющим в УФ-свете синюю флуоресценцию. Для хроматографии в тонких слоях были использованы разные системы и окись алюминия. При этом также было обнаружено одно пятно, что указывает на индивидуальность выделенного соединения.

$[\alpha]_D^{23} = -595°$ (C = 0,48, пиридин или хлороформ) и $[\alpha]_D^{23} = -725°$ (C = 0,16, пиридин).

Элементарный состав: $C_{20}H_{22}N_2O_2$.

Молекулярный вес (по Расту). Найдено 337 и 331.

УФ-спектры: 228, 298 и 330 ммк ($\lg\varepsilon = 4{,}10$; 4,08 и 4,23).

ИК-спектры: 3355, 1665 и 1605 $см^{-1}$.

На основании характера поглощения УФ- и ИК-спектров мы полагаем, что выделенный алкалоид относится к производным α-метилениндолина или 2-ацилиндола (7, 8).

Получены некоторые соли этого основания: хлоргидрат, т. пл. 161—163° (с разл); pH = 6,05 (0,1% водный раствор); пикрат, т. пл. 149—152° (с разл); оксалат, т. пл. 169—170° (с разл).

Сравнение физико-химических показателей выделенного алкалоида и производных α-метилениндолина дает основание полагать, что алкалоид является акуаммицином.

Следует отметить, что в литературе отсутствуют сведения о выделении акуаммицина из барвинка травянистого.

Из эфирного экстракта алкалоидного остатка надземных частей барвинка травянистого, собранного в Дивичинском ра-

йоне нами также было изолировано кристаллическое основание. Выход его составляет 0,006% (на воздушно-сухой вес травы).

Выделенный алкалоид изучали хроматографией на бумаге и в тонких слоях, применяя различные растворители. Во всех системах алкалоид представлялся на хроматограмме одним пятном. После повторной перекристаллизации алкалоид имел температуру плавления 225—227° (с разл).

Смешанная проба выделенного алкалоида с винкамином не дает депрессии в температуре плавления, а также разницы в значениях Rf при хроматографии на бумаге и в тонких слоях с различными растворителями.

$[\alpha]_D^{20} = +40{,}5°$ (с = 0,48, пиридин).

Элементарный состав: $C_{21}\ H_{26}\ N_2\ O_3$.

Молекулярный вес (по Расту). Найдено: 359 и 363.

УФ-спектры: 224 и 278 ммк ($\lg\varepsilon = 4{,}47$ и 3,90).

ИК-спектры: 1750 и 1080 $см^{-1}$.

На основании параллельных исследований УФ- и ИК-спектров поглощения этого основания и винкамина, а также других физико-химических показателей мы считаем, что алкалоид является винкамином.

Нами были проведены исследования с целью обнаружения акуаммицина в надземных частях барвинка травянистого, собранного из Дивичинского района, а также винкамина в надземных частях барвинка травянистого, собранного из Ордубадского района. Эти определения показали, что в алкалоидном остатке барвинка травянистого из Ордубадского района винкамин отсутствует, а в алкалоидном остатке барвинка травянистого из Дивичинского района отсутствует акуаммицин.

ВЫВОДЫ

1. Из травы барвинка травянистого — Vinca herbaceae Waldst. et Kit. произрастающего в Азербайджанской ССР (Ордубадский район) выделен новый для этого вида алкалоид-акуаммицин, имеющий состав $C_{20}\ H_{22}\ N_2\ O_2$, т. пл. 174—177° (с разл). На основании измерения УФ-, ИК-спектров, а также других физико-химических показателей можно полагать, что алкалоид относится к производным α-метилениндолина и является акуаммицином.

2. Впервые из травы барвинка травянистого, произрастающего в Азербайджанской ССР (Дивичинский район) выделен неописанный для этого вида алкалоид, имеющий т. пл. 225—227° (с разл). Параллельными определениями УФ-, ИК-спектров поглощения алкалоида и винкамина, а также сравнением других физико-химических показателей установлена их идентичность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарова Д. А. Материалы к фармакогностическому исследованию барвинков Северного Кавказа. Автореферат канд. дисс. Пятигорск, 1961.

2. Агнянов И., Далев П., Моллов Н. и др. Новые алкалоиды Vinca rerbacea W. K. Докл. Болг. АН, 1964, 17, № 2, с. 133.

3. Моллов Н., Мокри Н., Огнянов И., Далев П. Об алколоидах Vinca herbacea W. K. Докл. Болг. АН, 1961, 14, № 1, с.43.

4. Ognyanov I., Pyuskyulev B., Spiteller G. Die Structur der Herbalins-cines Oxindol Alkaloids aus Vinca herbacea W. K., Chem. Ber., 1966, 99, N 6, S. 2052.

5. Заболотная Е. С., Букреева Э. В. — Алкалоиды Vinca herbacea Waldst. et Kit.; ЖОХ, 1963, 33, 11, с. 3780.

6. Ognyanov I., Pyuskyulev B., Spiteller G. Die Structur des Herbalins-eines neuen 16, 17 — Dihydroheteroyohimban Alkaloids aus Vinca herbacea W. K., Monatsh., chem., 1966, 97, N 3, S. 857.

7. Маликов В. М., Юнусов С. Ю. — О выделении эрвинидина из Vinca erectaa Химия природных соединений, 1967, № 2, с. 147.

8. Weisbach I. A., Dugles B. The chemistry of 2 — acylindole alkaloides, Chem. and Ind., 1965, N 15, p. 623.

Раздел III.

ИЗЫСКАНИЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕТОДОВ ИХ ОЦЕНКИ

27 1120

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИЗЫСКАНИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А. Н. КУДРИН

Кафедра фармакологии фармацевтического факультета (зав. — проф. А. Н. Кудрин) I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова

Современная фармакология встала перед необходимостью создания теорий для целенаправленного изыскания новых лекарственных препаратов. Исходными источниками для построения их являются обширные эмпирические данные о связи структуры соединений с их фармакологическими и токсикологическими эффектами, а также сведения о механизме их фармакологического и токсикологического действия.

Практическая направленность изыскания новых лекарств сводится к получению оригинальных чистых лекарственных веществ, а также комбинированных препаратов из уже известных лекарственных препаратов (7) и новых веществ (3).

Основные условия поисковой работы сосредоточиваются на создании таких веществ, которые уже в малых дозах оказывают избирательное фармакологическое действие, имеют большую широту терапевтического действия и не обладают или имеют минимум побочных видов действия на организм, которые не причиняют ущерба здоровью.

Высокая избирательность действия и активность фармакологических эффектов может быть достигнута в тех сравнительно редких случаях, когда вещество действует на ведущие механизмы функциональной системы организма, органа и клетки, а так же тогда, когда вещество влияет на триггерные (пусковые) механизмы их.

В опытах на изолированных сердцах лягушек с высокой чувствительностью их к ацетилхолину удается обнаружить первоначальный отрицательный инотропный эффект ацетилхолина в разведении 1.10^{-21}—1.10^{-19} г/мл, когда в 1 мл находится его, по теоретическому расчету, от 3,3 до 330 молекул (5, 6,

13). Подобная высокая активность ацетилхолина возможна, благодаря действию его на триггерный механизм сердца, регулирующий силу его сокращений (5). Трудно себе представить без участия соответствующих триггерных механизмов действие витамина B_{12}, оказывающего эффект в дозе 30 мкг на человека, или высокоактивных галлюциногенов, таких как диэтиламид лизергиновой кислоты. Однако целенаправленные поиски подобного рода веществ осложняются тем, что учение о ведущих и триггерных механизмах только лишь начинает формироваться и не доведено еще до конкретных характеристик.

Наш небольшой коллектив совместно с химиками синтетиками из МГУ (профессорами: А. Н. Костом, И. И. Градбергом, Н. Н. Магдесиевой и др.) стремится к получению наиболее простых и активных структур в новых химических классах соединений. Мы при этом учитываем то обстоятельство, что медиаторы, некоторые гормоны и др. физиологически активные вещества, вырабатываемые в самом организме, имеют сравнительно простую структуру и в обычных дозах не обладают отрицательными видами действия на организм.

Клеточные рецепторы, с которыми взаимодействуют эндогенные физиологически активные вещества, можно рассматривать как триггерные механизмы клетки, поэтому мы основное внимание уделили изысканию веществ, регулирующих процессы возбуждения и торможения в рецепторах. В настоящее время нет прямых методов, которые бы позволили установить структуру рецепторов. О структуре рецепторов судят на основании косвенных методов с помощью применения различных веществ, являющихся фармакологическими индикаторами (10). Сейчас нет экспериментальных данных, позволяющих вместо термина «рецептор» вводить термины «рецептивная биохимическая субстанция» и «рецептивный белок».

Можно считать, что рецептор представляет собой констелляцию таких химических групп, которые создают на малом расстоянии друг от друга, в пределах нескольких Å, активные участки с разными зарядами. Мы согласны с М. Я. Михельсоном и Н. В. Хромовым-Борисовым (10) в том, что один из активных участков рецептора может иметь «дипольное устройство». От идеи дипольного участка или нескольких участков избавиться нелегко, так как без этого допущения чрезвычайно трудно представить возможность действия нескольких молекул медиатора ацетилхолина (5, 6, 13).

Принцип соответствия структурных и физико-химических свойств соединений со структурами рецепторов клеток (соответствие ключа к замку) можно рассматривать в качестве

одного из ведущих положений в развитии теории и практики целенаправленного изыскания лекарственных веществ.

На примере β-аминокетонов показано, что при изыскании средств, купирующих приступы гипертонии и расширяющих коронарные сосуды, необходимо наличие нитрогруппы в мета положении фенольного радикала и введение в молекулу гексаметиленимина (1). При этом получается соединение β-гексаметиленимино-м-нитро-пропиофенон (фенитрон), которое обладает способностью блокировать α-адренорецепторы, угнетать гладкие мышцы коронаров и, одновременно с этим, тормозить н- и м-холинорецепторы ЦНС и ганглиев (1, 4).

Перемещение нитрогруппы в параположение полностью устраняет указанную активность. Для выраженной анестезирующей активности в этом ряду β-аминокетонов необходимо наличие в параположении алкоксигрупп (4, 11).

В группе аралкилгидразинов максимальное стимулирование механизма периодической деятельности матки достигается при положении метоксигрупп в 3 и 4 положениях. Ветразин, т. е. 3,4 диметоксибензилгидразин по ряду показателей превосходит окситоцин (4, 9). Ветразин уже в концентрации $1 \cdot 10^{-20}$ г/мл вызывает заметное, а при — $1 \cdot 10^{-14}$ г/мл, отчетливое расширение коронарных сосудов изолированного сердца крыс (2). Он обладает новыми видами действия: блокирует α-адренорецепторы коронаров, умеренно стимулирует β-адренорецепторы их, устраняет токсические эффекты адреналина и норадреналина на миокард (2), усиливает фармакотерапевтический эффект строфантина и ослабляет его кардиотоксическое действие (3).

Для изыскания заменителя спорыньи, наиболее активным оказался 2,5 диметоксибензиламин (4). Эта группа исследований на примере трех классов химических соединений показывает, что в организме существует принцип довольно точного соответствия физико-химической структурности веществ с рецепторами клеток. В связи с вышеприведенными данными принципы «утяжеления молекул» нельзя признать удачными и точными.

Рационально для медицинской теории и промышленности создание в одном химическом классе веществ с одинаковой тропностью к органу, но с различными видами действия. Подобные результаты получены на примере аминопиразоловвеществ с психотропной и нейротропной активностью (4). Вариируя радикалы и их положение в ядре аминопиразола, удалось получить: транквилизирующие, антидепрессивные центрально миорелаксирующие, противосудорожные вещества (4).

Открывает интересные возможности введение в органические структуры новых элементов. Введение селена вместо серы позволяет получить длительно действующие антигистаминные и противоаллергические средства в ряду селенофена (12).

Для успешных целенаправленных изысканий новых лекарственных веществ и познания сущности взаимодействия их с клеточными структурами нужны комплексные исследования с привлечением физико-химиков и специалистов, изучающих подробно свойства молекул и физико-химические механизмы фармакологических реакций.

Перспективным является получение рациональных комбинированных препаратов из уже известных лекарственных веществ (7) и вновь получаемых (3, 7.)

Внедрение комплексных препаратов нуждается в развитии анализа их и технологии изготовления.

Есть достаточно примеров тому, что природа не создает идеальных лекарств. В связи с этим целесообразно развивать направление исследований по дальнейшему целенаправленному изменению молекул природных соединений.

Галеновые и неогаленовые препараты в ряде случаев не оказывают лечебного действия из-за наличия в них антагонистов.

Необходимо получение отдельных фракций и индивидуальных веществ из растений. Например, выделенные из пустырника пятилопастного стахидрин и сумма гликозидов, примененные в отдельности обладают лучшим замедляющим действием на темп сердца, чем примененные вместе (8).

За годы Советской власти в нашей стране оформилась организационно и получила широкое научное развитие химико-фармацевтическая фармакология (4), которая сосредоточила свое внимание на изыскание новых лекарственных веществ и лекарственных форм, создании многокомпонентных препаратов и разработке методов фармакологического и биологического контроля качества лекарств. Теперь назрела необходимость во введении этих двух терминов. Под фармакологическим контролем качества лекарств подразумевается:

1 — определение специфической фармакологической активности препарата на любом живом объекте, представляющим целый организм, орган или ткань, по наиболее адекватному показателю изменения деятельности его;

2 — установление доз препарата, характеризующих острую и хроническую токсичность препарата;

3 — определение пирогенных свойств препарата;

4 — выявление возможного наличия в препарате гистамина и других веществ, могущих вызвать побочные эффекты;

5 — выявление антигенных свойств препарата;

6 — выявление местного действия препарата на слизистые оболочки и кожу, если он предназначен для накожного применения.

Под биологическим контролем качества лекарств подразумевается определение различных показателей, которые могут характеризовать влияние вещества на развитие данного биологического вида. К этому разряду можно отнести выявление мутагенной и тератогенной активностей препарата, установление противомикробной и цитостатической активности химиотерапевтических препаратов in vitro и in vivo.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев В. Г. Действие нитропроизводных бета-аминокетонов на систему кровообращения. Дисс. канд., М., 1966.

2. Гаврилова А. Д. Влияние ветразина на коронарные сосуды и сосуды других органов. Дисс. канд., М., 1966.

3. Гаврильева Л. П. Комбинированное действие строфантина и ветразина на сердце экспериментальных животных. Дисс. канд., М., 1966.

4. Кудрин А. Н. Развитие фармакологии в фармацевтических институтах и на фармацевтических факультетах. Фармация, 1967, № 5, с. 65.

5. Кудрин А. Н. О триггерных механизмах сердца, регулирующих силу его сокращений. В кн.: Московское физиологическое общество. Московское отделение всесоюзного кардиологического общества. Саморегуляция сердца, М., 1967, с. 19.

6. Кудрин А. Н., Андреева Н. И. Синергизм и антагонизм адреналина и норадреналина в действии ацетилхолина на сердце. Фармакол. и токсикол. 1967, № 5, с. 590.

7. Кудрин А. Н., Пономарева Г. Т. Применение математики в экспериментальной и клинической медицине. Медицина, М., 1967.

8. Козлова Л. М. Фитохимическое исследование пустырника пятилопастного. Дисс. канд., М., 1968.

9. Короза Г. С. Действие нового аралкилгидразина-ветразина на сократительную деятельность матки. Дисс. канд., М., 1963.

10. Михельсон М. Я. Об эволюции холинорецепторов. В кн.: Биохимия и функция нервной системы. Наука, Л., 1967, с. 215.

11. Слюсарь Н. Г. Сравнительная характеристика местных анестетиков по степени действия их на окончания чувствительных нервов роговой оболочки глаза. Дисс. канд,. М., 1967.

12. Чернышева Л. Ф. Антигистаминная активность новых веществ из класса селенофена. Дисс. канд., М., 1967.

13. Boyd I. A. and Pathak C. L. The journal of physiolody, 1965, V. 176, N 2, p. 191.

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ ПРИРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРОВОДИМЫЕ В ГРУЗИНСКОЙ ССР

П. Г. ГЕЛБАХИАНИ, А. Е. МШВИДОБАДЗЕ

(Фармацевтический факультет Тбилисского государственного медицинского института Министерства здравоохранения Груз. ССР)

Научные исследования в области фармацевтических наук в Грузии берут свое начало со времени организации высшей фармацевтической школы с 1919 года, когда было основано фармацевтическое отделение лечебного факультета Тбилисского государственного университета (ныне фармацевтический факультет Тбилгосмединститута).

Располагая у себя на месте богатейшей и видово-разнообразной растительностью (более 5000 видов), научные труженики республики с самого начала своей деятельности направили свои исследования на изучение растительных ресурсов — одного из основных источников фармакологических средств. Исследования были направлены на выделение из растительных материалов действующих веществ в чистом виде, изучение их химической природы и фармакологических свойств, а также на получение лекарственных препаратов.

Некоторые из этих работ нашли большое практическое воплощение. Научные исследования в этом направлении легли в основу создания фармако-химической промышленности Грузии на базе местного преимущественно растительного сырья.

В лесах Грузии лавровишня занимает большую площадь 25.000 га. Лавровишня ценное растение, содержащее в листьях глюкозид лауроцеразин, расщепляющийся, аналогично глюкозиду амигдалина, на бензальдегид и цианистый водород. Природный бензальдегид по своим качествам намного превосходит синтетический бензальдегид для парфюмерии. Из листьев лавровишни получается аналог горько-миндальной воды — лавровишневая вода, не потерявшая по настоящее время медицинского значения.

В листьях лавровишни содержится ценное природное соединение — таниды, важный продукт для кожевенной промышленности.

Изучен выход бензальдегида и цианистого водорода из листьев лавровишни и по предварительным данным из наличия сырья в Грузии можно добывать 500 тонн бензальдегида и 110 тонн цианистого водорода (П. И. Чумбуридзе).

Кроме того, из переработанных листьев лавровишни можно добыть дубитель, содержание которого в листьях 11% (П. Г. Гелбахиани).

Исследовано 15 растений из флоры Грузии на содержание танидов, выявлены растения, богатые танидами, установлен выход чистого танина и некоторые из этих растений предложены как сырье для добывания танина, ценного продукта для различных отраслей промышленности и медицины (П. Г. Гелбахиани).

Для медицины танидосодержащие растения представляют интерес и для изготовления вяжущих средств. Вяжущие средства используются в медицине для лечения ожогов, при кишечных неспецифических расстройствах. Изучены некоторые танидосодержащие растения Грузии и предложены в качестве вяжущих средств препараты из корневища горца мясокрасного, препараты из корок плодов граната (А. Е. Мшвидобадзе).

Из отработанного чайного сока Батумского кофеинового производства, содержащего чайные таниды, по новой технологии получено белковое соединение танина — теальбин, аналог танальбина (К. С. Муджири).

Глистные заболевания с древнейших времен являются одним из наиболее распространенных заболеваний человека и домашних животных. Борьба с глистными заболеваниями — задача огромного государственного значения и в последнее время на ликвидацию глистных заболеваний обращено главное внимание органов здравоохранения. Одним из тяжелых форм глистных заболеваний являются тениидозы. Против тениидоз с древних времен пользовались корневищем мужского папоротника и препаратами, полученными из этого растительного сырья. В Грузии встречаются большие массивы зарослей мужского папоротника, позволяющие ежегодно собирать это ценное сырье в больших количествах. Установлена высокая биологическая активность препаратов, полученных из мужского папоротника Бакурианского месторождения (П. И. Чумбуридзе).

В последующем, изучая крупнокорневищные папоротники Грузии, было установлено, что корневища Driopteris Borrevi и Dr. Oriopteris содержат антигельминтные активные вещества, наравне с корневищем мужского папоротника. Изучая глистогоннодействующие вещества мужского папоротника, выделили два индивидуальных соединения. Вещества эти названы автором «филиксантином» с брутто-формулой $C_{32}H_{40}O_{10}$; по данным исследования биологических свойств оказалось в 5 раз активнее эфирного экстракта мужского папоротника. Вещество же с брутто-формулой $C_{34}H_{41}O_{11}$, наз-

ванное автором «филиксантеном», биологически оказалось в 6 раз активнее экстракта мужского папоротника.

Завершением работы явилось предложение автором рационального сухого препарата из корневищ мужского папоротника-филиксана, с содержанием действующих веществ — Филиксантина и Филиксантена. Клиническое испытание полученного препарата Филиксана в клиниках г. Тбилиси и г. Москвы показало его высокую активность против ленточных глистов. Препарат внедрен в производство, в медицинскую и ветеринарную практику (П. Г. Гелбалхиани).

Следуя требованиям времени, ученые Грузии направили свои исследования на поиски растений, содержащих сердечные глюкозиды. И тут природа Грузии пришла на помощь. Были обнаружены большие заросли наперстянки ржавой в Боржомском районе, позволяющие заготовить сырье в больших количествах.

Изучением действия ржавой наперстянки была установлена высокая биологическая активность ее и работа была направлена на получение стандартного препарата типа импортного галена. Получен высокоэффективный сердечный препарат — первый советский дигален-нео (Н. М. Масхулия). Дигален-нео прочно вошел в медицинскую практику в виде стерильных инъекционных растворов в ампулах и перорального применения в флаконах.

Продолжая работу по получению стандратного препарата из ржавой наперстянки, получено эффективное сердечное средство в виде порошка Сатитурани (И. Г. Кутателадзе). Сатитурани содержит сумму глюкозидов ржавой наперстянки, лишенных балластных веществ и выпускается в виде таблеток.

Из свежих листьев ржавой наперстянки получен сок (И. Г. Кутателадзе) биологически стандартизированный — Сукдифер, полноценное сердечное средство.

В Грузии имеются заросли и другого вида наперстянки реснитчатой Digitalis ciliata. Изучением лекарственного значения этого вида наперстянки установлена ее высокая биологическая активность сердечного действия. Выявлен новый вид сырья. Получен препарат — дигицилин из этого сырья в виде стандартного раствора суммы глюкозидов, очищенных от балластных веществ (Э. П. Кемертелидзе).

Обойник греческий — Periploca graeca — вьющееся растение, широко встречается в низменных местах Грузии, покрывая деревья густой почти непроходимой сеткой. В коре обвойника содержится сердечный глюкозид — Периплоцин, впервые открытый профессором Томского университета Э. Ле-

маном. Из обвойника выделен кристаллический периплоцин (К. С. Муджири) и предложен в виде стерильного инъекционного раствора в ампулах.

Поисками алкалоидоносных растений Грузии обнаружено высокое содержание алкалоидов в красавке кавказской. Оказалось, что листья однолетнего растения красавки кавказской содержит алкалоидов больше, чем это требуется по фармакопейному стандарту (П. И. Чумбуридзе). Эти наши данные противоречат прежним представлениям, по которым листья красавки должны были собирать из двухлетних растений, что представляет интерес при культуре этого растения. Изучено содержание алкалоидов в стеблях красавки и установлено содержание их до 1%. Работа представляет интерес при производстве экстракта красавки (А. Е. Мшвидобадзе) как разбавителя в случае повышенной алкалоидности.

Исследованием содержания алкалоидов в белене установлена полная возможность использования всей надземной части растения, взамен одних только листьев, для производства препаратов белены (П. Г. Гелбахиани).

Растения семейства бобовых известны как алкалоидоносные. Растения семейства бобовых широко представлены в Грузии и исследование их на содержание алкалоидов представило значительный интерес. Установлено большое содержание алкалоидов в семенах дрока испанского 1,4%, дрока кавказского 1,5%, софоры лисохвостной 6,7%, в том числе лекарственного алкалоида-цитизина, улексе европейском 1,15%, софоре лисохвостной 0,73%, дроке испанском 0,79%. Таким образом выявлен новый вид сырья для добывания алкалоида цитизина (А. Е. Мшвидобадзе, Г. Тодуа, Р. Схиладзе, О. Сарджвеладзе).

Из разновидностей живокости выделен алкалоид кураре-подобного действия — метилликаконитин и найден новый источник сырья со значительным содержанием метилликаконитина (Г. Мамедов).

В Грузии встречаются густые массивы разновидностей щавеля Rumex, корневища которых содержат антраглюкозиды. Изучено 7 видов крупнокорневищных щавелей, наиболее распространенных в Грузии, имеющих промышленное значение. Найдено, что щавель альпийский, щавель курчавый, щавель конский и щавель красивый содержат оксиметилантрахиноны в количествах гребуемых по стандарту и могут быть использованы в медицинской практике наравне с ревенем (Б. Чумбуридзе).

Из корневищ щавелей получен рациональный сухой препарат и предложен как нежное слабительное средство

(П. Г. Гелбахиани, Н. И. Сартания, Т. М. Долаберидзе, М. К. Трапаидзе).

Из флоры Грузии выявлен вид крушинных — Крушина имеретинская. Химический состав и клиническое действие коры имеретинской крушины оказались идентичными с корой ломкой крушины (А. Е. Мшвидобадзе) и кора имеретинской крушины внедрена в практику. Получен сухой препарат из коры крушины под названием Рамнил в виде таблеток и внедрен в практику (Э. Кемертелидзе).

Изучены местные полыни, выделен лактон в чистом виде, обладающий активным противоаскаридозным действием (Т. Долаберидзе).

Препараты изготовленные из девясила оказались фармакологически активными, понижают кровяное давление, влияют на уровень холестерина в крови, оживляя кровообращение и сердце.

Изучается очанка Euphrasia Грузии на содержание алкалоидов, глюкозидов, сапонинов, кумаринов, флавоноидов, как возможное лекарственное сырье, содержащее соединения сердечно-сосудистого действия (кафедра технологии лекарств).

Ведутся работы по изучению малоисследованных видов безвременника и филогенетически близких представителей рода птичемлечника Ornitogalus и мерендера (Л. Эристави).

Установлено наличие алкалоидов, в том числе колхицина во всех представителях Colchicum и мерендера. Выявлены некоторые перспективные виды растений, как источники противоопухолевого средства омаина (Л. Эристави).

Поиски растений, содержащих стероидные соединения для синтеза гормональных препаратов, были направлены на представителей семейства hilieflora. Из исследованных видов растений этого семейства выявлены наиболее перспективные растения, содержащие стероидные сапонины (Л. Эристави, Т. Пхеидзе).

Изучением химического состава малоизученного растения Passiflora, культивируемого в советских субтропиках и используемого как лекарственное сырье, выделено биологически активное действующее вещество флавоноид (Л. Эристави).

Протеолитический фермент Фицин (млечного сока инжира), по данным литературы и работ института экспериментальной и клинической хирургии и гематологии Минздрава Груз. ССР, обладает способностью растворять тромбы и может быть использован как лекарственное средство при тромбозах. Получен чистый фицин и изучены некоторые его физико-химические и биологические свойства (Р. Махарадзе).

Наше краткое сообщение дает представление об основных направлениях научных исследований, проводимых в Грузии в области природных веществ фармакологического действия.

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А. Д. ТУРОВА, Л. Н. СОКОЛОВА, А. И. ЛЕСКОВ, Т. В. СЕЛАВРИ, А. С. ГЛАДКИХ, Г. Н. ЛАКОЗА

Лаборатория фармакологии Всесоюзного научно-исследовательского института лекарственных растений, Москва

В лаборатории проводится изучение новых сердечных гликозидов, стероидных алкалоидов, сапонинов, лактонов с целью внедрения их в медицинскую практику для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Индивидуальные сердечные гликозиды — олиторизид, корхорозид из семян джута длинноплодного (Corchorus olitorius L.), аризимин, эризимозид из травы желтушника серого (Erysimum diffusum Ehrh), генином которых является строфантидин — по фармакодинамике близки к строфантину. Эризимозид, в отличие от остальных гликозидов, обладает значительным кумулятивным эффектом. Все эти гликозиды увеличивают объемную скорость коронарного кровообращения, облегчают течение экспериментального питуитринового спазма венечных сосудов, нормализуют ритм сердца и структуру ЭКГ.

Из некоторых отечественных видов кендыря и горицвете выделен К-строфантин-бета. Как показали наши исследования К-строфантин-β действует аналогично К-строфантину, представляющему собой смесь гликозидов строфантина — эризимозида и строфантодола.

На содержание сапонинов гемолитическим методом обследовано более 2000 видов растений флоры СССР. Сапонины обнаружены в 341 виде, из которых в 215 впервые.

Сапонины из диоскореи кавказской, диоскореи ниппонской, синюхи лазурной, цикламена грузинского и качима тихоокеанского обладают гипохолестеринемическим действием и тормозят развитие экспериментального холестеринового атеросклероза кроликов, что подтверждено гистологическими исследованиями.

Наиболее эффективными при атеросклерозе в эксперименте и клинике оказались стероидные сапонины, содержащиеся в двух видах диоскорей, произрастающих в Советском Союзе: диоскореи кавказской (Dioscorea caucasica Lipsky) и диоскореи многокистевой или нипонской (D. nipponica Makino).

Из корневищ этих растений получены препараты диоспонин и полиспонин. Было проведено сравнительное фармакологическое исследование диоспонина и полиспонина.

Эксперименты показали, что диоспонин и полиспонин мало токсичны. Гемолитический индекс у диоспонина 2000, у полиспонина 1000. Длительное детальное применение препаратов внутрь в дозе 10 мг/кг (в течение 30—90 дней) кроликам с атеросклерозом снижает содержание холестерина в крови, повышает коэффициент лецитин (холестерин по сравнению с контрольными животными (см. рис. 1).

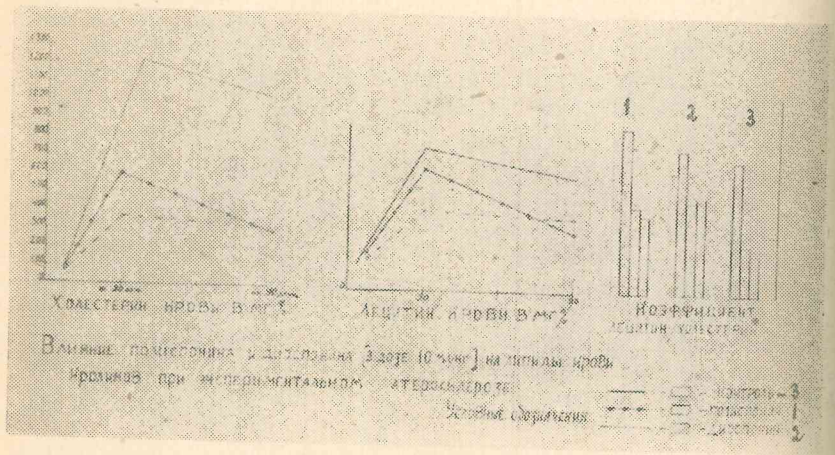


Рис. 1. Влияние полиспонина и диоспонина в дозе 10 мг/кг на липиды крови кроликов при экспериментальном атеросклерозе.

Коэффициент лецитин/холестерин у контрольных животных в конце опыта был ниже единицы (0,55), у кроликов, получавших диоспонин, был равен 1,25, а полиспонин — соответственно — 1,02.

Диоспонин и полиспонин уменьшает, а у некоторых кроликов предотвращает развитие атеросклероза. Оба препарата понижают артериальное давление, замедляют частоту сердцебиений, увеличивают амплитуду сердечных сокращений, углубляют дыхание, увеличивают суточный диурез; уменьшают величину условного рефлекса.

Сопоставляя фармакологические свойства диоспонина с полиспонином, установлено, что оба препарата оказывают аналогичное действие на организм животных.

На основании многочисленных положительных исследований в клинике у больных атеросклерозом оба препарата разрешены фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения к широкому применению при атеросклерозе сосудов головного мозга как в начальных стадиях (в целях профилактики), так и при выраженных формах заболевания; при атеросклерозе, сочетающимся с гипертонической болезнью, кардиосклерозе.

Диоспонин выпускает экспериментальный завод ВИЛАР в аптечную сеть, полиспонин готовится к выпуску.

Нами также установлено, что сердечный гликозид дигоксин, диуретик-циклопентазид и их комплекс оказывают положительное влияние на течение экспериментального атеросклероза у кроликов. Так, после лечения кроликов с атеросклерозом дигоксином (0,1 мг/кг) в течение 33 дней, наблюдали улучшение общего состояния животных. Они становились спокойнее, прибавляли в весе, уменьшались участки облысения. Снижение уровня холестерина в крови у них было на 24% больше, чем в контрольной группе; холестерин (лецитиновый коэффициент) уменьшался в 1,2 раза.

В результате лечения кроликов с экспериментальным атеросклерозом **циклопентазидом** в дозе 0,1 мг/кг внутрь в течение 33 дней (курсы лечения 7 дней с перерывами в 3 дня) также отмечалось клинически более легкое течение заболевания, чем в контроле: улучшалось общее состояние животных, уровень холестерина в крови был на 18% ниже, чем у контрольных животных, холестерин (лецитиновый коэффициент) снизился в 1,8 раза.

У кроликов, получавших комплексный препарат — дигоксин циклопентазид течение холестеринового атеросклероза было значительно легче, нежели после лечения каждым препаратом в отдельности и у контрольных животных. Снижение уровня холестерина в крови подопытных животных было на 40% больше, чем у контрольных за этот же период. Холестерин—лецитиновый коэффициент после лечения уменьшился в 3,37 раза.

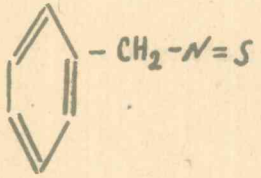
При вскрытии кроликов обнаружено, что атеросклеротические изменения в аорте и крупных сосудах также были менее выражены, чем в контроле, а в некоторых случаях отсутствовали.

Положительное влияние дигоксина с циклопентазидом на течение холестеринового атеросклероза у кроликов, по-видимому, можно объяснить суммацией основных терапевтических эффектов обоих компонентов комплекса, у дигокси-

на положительное влияние на сердце, циклопентазида — диуретическое и гипотензивное действие.

Из полыни таврической выделен лактон тауремизин ($C_{15}H_{20}O_4$) (К. С. Рыбалко). Тауремизин в дозе 1 мг/кг вызывает отчетливое кардиотоническое действие, увеличивает амплитуду сердечных сокращений в среднем на 106%, замедляя их темп, усиливает коронарный кровоток, увеличивая поглощение миокардом кислорода на 60%. Длительность коронарорасширяющего эффекта составляло в среднем 40 минут, при этом максимальное действие развивалось через 10—20 минут. Подмеченные в фармакологическом эксперименте данные в основном подтверждены клиническими наблюдениями. Это особенно касается замедления темпа и усиления сократительной способности миокарда. Данные эксперимента о повышении коронарного кровотока несомненно вызовут особый интерес у клиницистов. Новейшие данные клинических исследований показали, что тауремизин снижает симптомы алкогольного опьянения. Тауремизин занял прочное место в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В результате поисков коронарорасширяющих средств обнаружили, что эфирное масло травы настурции большой, а также все его 4 фракции, получаемые вакуум-разгонкой улучшают коронарное кровообращение. Наиболее перспективна II фракция масла, основным химическим компонентом которой является бензилизотиоцианат.



Структурная формула бензилизотиоцианат (Стихин).

Эта фракция, названная нами настеолом.

В опытах на животных по методике Н. В. Кавериной было установлено, что настеол в дозе 1,5 мкл/кг (1 мкл = 0,001 мл) при внутривенном введении вызывает увеличение объемной скорости коронарного кровотока на 70—118% от исходной. Максимальное увеличение коронарного кровотока под действием настеола, в среднем M±м, составляет 90±8. Эффект препарата развивается быстро: максимальное увеличение коронарного кровотока наступает в течение первых 3—10 минут после введения препарата. Продолжительность действия в условиях данной методики — 30—40 минут. При

энтеральном (интрадуоденальном) пути введения активность настеола в отношении коронарных сосудов полностью сохраняется (см. рис. 2).

При изучении влияния настеола на артериальное давление установлено, что он в дозах 1,5; 2,5 и 5 мкл/кг не вызывает существенных изменений его.

Настеол обладает положительным инотропным действием на сердце; увеличивая амплитуду сердечных сокращений в опытах на сердце in situ в среднем на 22%, а в более высоких дозах — до 30% от исходной величины. Максимальный эффект по времени совпадает с действием на коронарное кровообращение. По данным ЭКГ, настеол в дозе 1,5 мкл/кг увеличивает вольтаж зубца R на 20—100% от исходного продолжительностью около часа, несколько уменьшает систолический показатель (на 6—14%).

Настеол быстро всасывается из желудка и 12-перстной кишки, не вызывая явлений раздражения слизистой этих органов при длительном введении. По данным токсикологического изучения, настеол обладает достаточной терапевтической широтой и не вызывает патоморфологических изменений во внутренних органах при многократном введении животных в хроническом опыте (20 дней).

Фармакологическим комитетом МЗ СССР настеол разрешен на клинические испытания в качестве средства, применяемого при коронарной недостаточности.

Нами предпринято исследование спазмолитических свойств пиранокумарина дигидросамидина, фармакология которого изучена мало (E. Smith and oth., F. P. Gomes). Дигидросамидин выделен из корней вздутоплодника мохнатого (Phlojodicarpus villosus/Turcz) с выходом около 3-х%. В структурном отношении вещество представляет собой 2^1, 2^1 диметил-3^1 изовалерианил-4^1 ацетил-3^1, 4^1 дигидропирано-5^1, 6^1: 8,7 кумарин ($C_{21}H_{24}O_7$) (Г. К. Никонов).

При изучении действия вещества на сосуды изолированных органов кролика установлено, что под влиянием дигидросамидина в концентрации 10^{-6} расширение венечных сосудов изолированного сокращающегося сердца интактных кроликов составляет 23% и кроликов с атеросклерозом — 29,3% (результаты не достоверны при P=0,05).

Спазмолитический эффект дигидросамидина в концентрации 10^{-6} при питуитриновом спазме венечных сосудов изолированного сердца интактных кроликов составляет 104,4% (P>0,05).

Расширение периферических сосудов под влиянием дигидросамидина в концентрации 10^{-5} в опытах на изолированном

ухе интактных кроликов составляет 42,5%, кроликов с атеросклерозом — 36% ($P>0,05$).

Спазмолитическое влияние дигидросамидина в концентрации 10^{-5} по отношению к питуитриновому спазму периферических сосудов интактных кроликов составляет 185%, по отношению к карбохолиновому спазму — 213% ($P>0,05$).

Дигидросамидин обладает также выраженной спазмолитической активностью в отношении спазма изолированного тонкого кишечника, вызванного хлористым барием и ацетилхолином, кроликов интактных и с атеросклерозом.

При исследовании влияния на электрическую активность сердца кроликов как интактных, так и с атеросклерозом при однократном и многократном (13 дней) введении вещества установлено, что в дозах 1 и 3 мг/кг дигидросамидин вызывает изменение ЭКГ, а именно урежение темпа сердечных сокращений, в основном за счет удлинения сердечной паузы, уменьшение систолического показателя, нормализацию конечной части желудочкового комплекса.

Профилактическое введение дигидросамидина уменьшает продолжительность острого питуитринового коронароспазма у кроликов. Отмеченные изменения электрокардиографической картины, происходящие под влиянием дигидросамидина, являются следствием сосудорасширяющего и спазмолитического действия этого вещества.

Следует отметить также, что по сосудорасширяющей и спазмолитической активности в наших опытах на изолированных органах дигидросамидин превосходит папаверин: в отношении венечных сосудов в 1,5 раза, в отношении периферических сосудов почти в 3 раза и по отношению изолированного тонкого кишечника — примерно в 2 раза.

Дигидросамидин принят на клиническое испытание, как сосудорасширяющее и спазмолитическое средство.

Из аморфы кустарниковой (Amorpha fruticosa) Н. К. Абубакировым выделен гликозид аморфин, названный в дальнейшем фрутицин.

Фрутицин оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему. В дозах далеко отстоящих от токсических он предупреждает судороги у животных, вызванные камфорой, предохраняет большинство животных, взятых в опыт, от гибели, в несколько меньшей степени предупреждает стрихниновые судороги, не влияя на время их возникновения, не оказывает существенного влияния на течение кардиаминовых судорог. Аморфин вызывает торможение условнорефлекторной деятельности у крыс, выражающееся в увеличении латентного периода рефлексов и уменьшении величины условных рефлексов; в значительной степени ослабляет электрическую активность коры головного мозга, главным образом снижает высокочастотные ритмы и в меньшей степени увеличивает низкочастотные ритмы. Одновременно он оказывает положительное инотропное, нотропное и тонотропное и отрицательное хронотропное действие на сердце, несколько задерживая проведение возбуждения по блуждающему нерву к сердечной мышце.

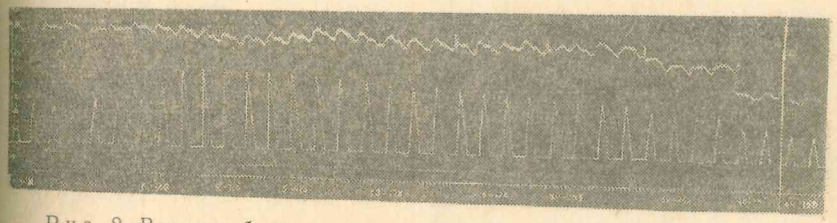


Рис. 2. Влияние бензилтиоцианата на коронарное кровообращение.

Клинические испытания фрутицина (С. Г. Моисеев, Е. З. Устинова, И. Б. Шултуко, Н. Г. Дубовик, Г. В. Клюшанова), показали, что он обладает седативным действием и рекомендуется применять при нервных заболеваниях: вегетативных неврозах, неврозах сердечно-сосудистой системы. Клиницистами подмечено его свойство устранять и предупреждать приступы пароксизмальной тахикардии. Особенно эффективен при пароксизмальной тахикардии, вызванной психоэмоциональными факторами (волнения, испуг и др.). Фрутицин разрешен фармакологическим комитетом для применения в медицинской практике.

Тритерпеновые сапонины — аралозиды АВС, обладают отчетливым стимулирующим действием на центральную нервную систему. Одновременно в острых и хронических опытах на кошках и кроликах было отмечено, что аралозиды АВС в дозе 10—20—50 мг/кг через 20—30 минут после введения в вену вызывают увеличение пульсовой волны и замедление темпа сердечных сокращений.

В дозах 10 и 50 мг/кг через 30—60 минут после введения вызывает статистически достоверное замедление ритма сердечных сокращений на 12% (±3) от исходного и увеличение их амплитуды на 27% (±12) — 53% (±23).

По данным электро-векторкардиографического исследования аралозиды АВС в этих же дозах уменьшали систологический показатель в среднем на (15%), удлиняли интервал R—R на 15% за счет увеличения времени сердечной паузы (T—P). Отмечалось повышение амплитуды зубцов R и T на

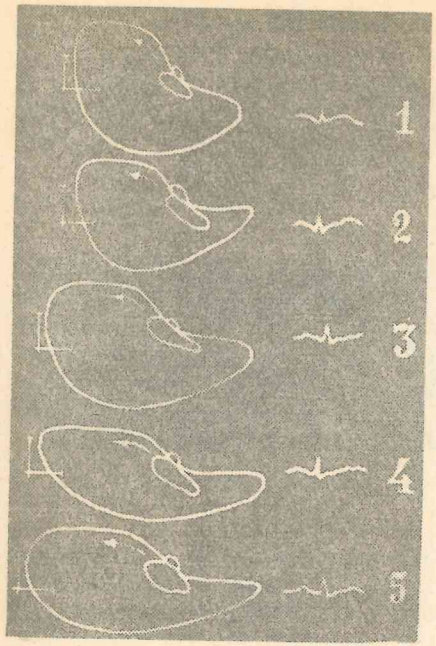


Рис. 3. Влияние аралозидов АВС в дозе 10 мг/кг на векторэлектрокардиографические показатели кролика. 1. Исходное состояние. 2 — через 20 минут. 3 — 30 минут. 4 — 60 минут. 5 — через 90 минут после введения препарата.

50—70% и увеличение интегральных векторов петли QRS и Т, а также площади петель QRS на 25—45% от исходного (рис. 3).

Для выявления механизма кардиотонического эффекта аралозидов АВС было проведено исследование с применением некоторых фармакологических анализаторов и с выключением отдельных звеньев вегетативной нервной системы. Оказалось, что аралозиды АВС не изменяют эффектов, вызываемых ацетилхолином и адреналином, и не влияют на проведение импульсов по n. vagus. Только атропинизация животных и двусторонняя перерезка блуждающих нервов на шее устраняет вышеназванное действие препарата на сердце, которое по нашему мнению осуществляется за счет активизации деятельности центров блуждающих нервов. Аралозиды АВС разрешены под названием «сапарал» для применения в медицинской практике.

Они будут полезны больным в случаях ослабления сердечной деятельности на фоне общего астенического состояния.

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

М. А. АЗИЗОВ

(Проблемная лаборатория, зав. — проф. М. А. Азизов Ташкентского фармацевтического института)

Как известно, недостаток или избыток микроэлементов в организме приводит к разнообразным заболеваниям. Однако большинство исследований в области действия микроэлементов проводилось на растениях и животных. Литературные же данные, касающиеся действия их на человеческий организм, очень скудны. Это объясняется тем, что до наших исследований не было лечебных синтетических препаратов, содержащих микроэлементы, утвержденных и рекомендованных фармакологическим комитетом.

Ряд чрезвычайно важных вопросов, касающихся биологической роли микроэлементов в организме человека, как в норме, так и в патологии совершенно не изучены. По этой причине отстало не только применение микроэлементов в практике, но и медицинская наука в этой области, поэтому создание препаратов микроэлементов имеет чрезвычайно важное как практическое, так и теоретическое значение.

Всесоюзное совещание по микроэлементам, созванное в 1955 г. отделением биологических наук АН СССР и АН Латвийской ССР, отметило большое значение исследований по проблеме микроэлементов для практики здравоохранения.

Наш коллектив с 1949 г. ведет работу по созданию новых лекарственных препаратов, содержащих микроэлементы; кобальт, никель, медь, марганец, цинк и макроэлемент железо.

В нашу задачу входило уменьшить токсичность микроэлемента с одновременным увеличением эффективности. При этом приняли во внимание, что микроэлемент координационно связанный с органическим веществом, содержащим азот, является более биологически активным и обладает сильным каталитическим действием (6, 22, 35).

Перед нами, естественно, встал вопрос о выборе органического вещества. По нашему мнению, оно должно было прежде всего иметь с данным микроэлементом биологическую связь в организме.

С этой точки зрения наиболее подходящим органическим веществом оказались витамины, содержащие гетероциклический или аминный азот, а также аминокислоты. Многими наблюдениями установлена связь микроэлементов с витаминами. Высказывалось предположение, что активность витаминов определяется их связью с металлами (20, 22).

Имеется сообщение, пытающееся объяснить действие микроэлементов в связи с витаминами, особенно с витаминами группы «В» (5).

Одним из многих микроэлементов, необходимых для нормального функционирования организма, является кобальт.

Роль кобальта в организме очень велика, присутствие его значительно повышает активность основного обмена, активизирует синтез мышечных белков и увеличивает количество гемоглобина и форменных элементов крови, а в органах и тканях — количество витаминов и железа.

Эффективное действие кобальта на кровотворение и нахождение его в молекуле витамина B_{12} привлекает к нему внимание исследователей многих стран мира.

А. П. Виноградов в 1950 г. на I Всесоюзной конференции по микроэлементам обосновал необходимость изучения влияния соединений кобальта на человеческий организм при различных заболеваниях органов кровотворения, кровопотерях и проч.

В поисках более доступных и эффективных синтетических препаратов кобальта различными авторами, особенно за последние годы начиная с 1954 г. синтезируются многочисленные его соединения и изучаются их фармакологические и клинические свойства.

Можно перечислить множество таких попыток создания препаратов кобальта, однако многие из них оказались неудачными. Это объясняется тем, что авторы к выбору органической части молекулы подходили эмпирически, не учитывая ее биологической связи с кобальтом.

В проведенных нами исследованиях мы попытались в какой-то мере исходить из этой связи.

Так например, при синтезе коамида — комплексного соединения витамина PP и хлористого кобальта было принято во внимание, что по данным S. Ray, F. Weir, Pope A. и других, при кобальтовой недостаточности в крови у овец снижено содержание витамина PP (36). O. Göbell, H. Lang показали, что введение витамина PP предотвращает возникновение полиглобулии, вызванной у животных повышенной дозой кобальта (34).

Снижение количества витамина PP, вызванное уменьшением содержания кобальта в организме, дало нам право предположить, что он в организме, особенно в печени, находится в связанном состоянии.

Важным критерием в выборе лиганда служили его химические свойства, которые позволяли бы образовать с микроэлементом химическое соединение типа комплексного.

Практика показала, что такой подход к выбору органического лиганда себя оправдал.

Так, предложенные нами кобальтсодержащие препараты такие, как коамид в 1957 г. и кобальт-30 в 1960 г. решением фармакологического комитета Минздрава СССР внедрены в практику здравоохранения и выпускаются Ташкентским химфармзаводом.

Препарат коамид, как уже указывалось, является комплексным соединением хлорида кобальта с витамином PP, получен взаимодействием хлорида кобальта и никотинамида в

спиртовой среде. Представляет собой порошок сиреневого цвета, растворим в воде 1:10 (3).

На основании изучения ИК-спектров поглощения, можно предположить следующее его строение в твердом состоянии (4).

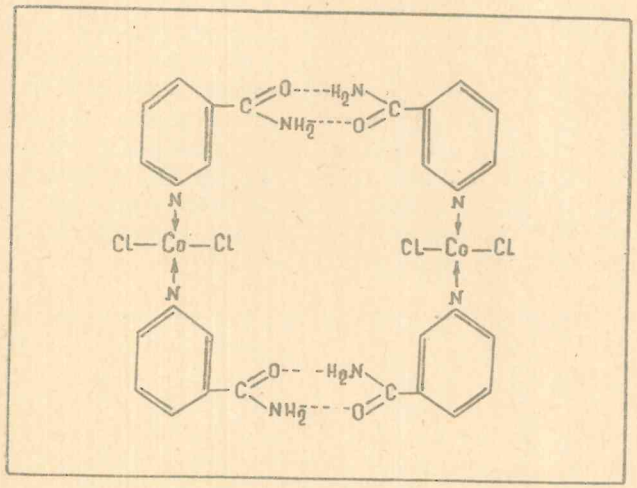


Рис. 1. Схематическое изображение строения препарата коамид.

По данным Института фармакологии и химиотерапии АМН СССР, возглавляемым действительным членом АМН СССР профессором В. В. Закусовым, коамид оказался средством, эффективно действующим на кровотворение при экспериментальной анемии (26).

Клинические исследования, согласно указанию фармакологического комитета Минздрава СССР, велись в следующих клиниках: в III терапевтической клинике 1-го Ленинградского мединститута, руководимой действительным членом АМН СССР М. Д. Тушинским, в московских клиниках, руководимых чл.-корр. АМН СССР проф. П. И. Егоровым и проф. Костом на кафедре пропедевтики внутренних болезней Саратовского мединститута, возглавляемой проф. И. И. Цветковым, а также в ряде ташкентских клиник.

По данным этих клиник коамид является стимулятором кровотворения, эффективно действующим при лечении постгеморрагических, гастрогенных, железодефицитных, ахлоргидрических и других анемий (7, 8, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 21, 30, 33).

Одним из преимуществ коамида является улучшение

субъективного состояния у всех больных, а также отсутствие побочных явлений при его применении.

Биостимулирующее действие коамида также наблюдается при регенерации нервных и костных тканей, так, по данным НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии Минздрава Уз ССР коамид примерно в 2,5 раза сокращает сроки заживления закрытых переломов и нормализует процесс регенерации костной ткани у облученных кроликов, увеличивает выживаемость их, способствует более быстрому восстановлению веса животных и состава периферической крови (27, 28).

Препарат кобальт-30 является комплексным соединением кобальта с метионином (2) получен взаимодействием хлорида кобальта с натриевой солью метионина в водной среде, представляет собой светло-розовый порошок. На основании изучения ИК-спектров поглощения мы ему приписываем следующее строение в твердом состоянии:

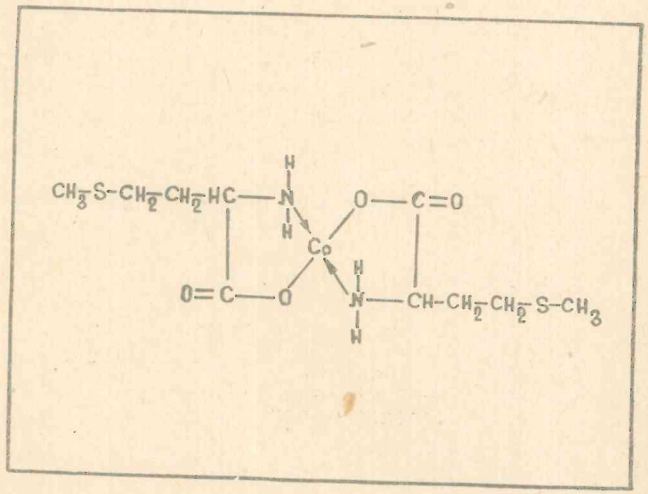


Рис. 2. Схематическое изображение строения препарата кобальт-30.

Фармакологические испытания показали, что препарат активно влияет на лейкопоэз. Было показано, что препарат Со-30 эффективен при лечении лейкопении, в том числе вызванной ионизирующей радиацией у больных, подвергшихся лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований (1, 9, 13, 14).

По данным кафедры пропевдевтики внутренних болезней ТашГосМИ, препарат кобальт-30 является эффективным

средством, стимулирующим костномозговое кроветворение и при хронической лучевой болезни (31, 32). О размахе этих исследований говорят, например, такие цифры: опубликовано более двухсот научных статей, посвященных изучению этих препаратов. По этой тематике защищено и подготовлено более 20 кандидатских диссертаций.

В настоящее время синтезировано около 300 новых комплексных соединений, содержащих различные микроэлементы. Часть из них испытывается в клиниках и лабораториях.

В результате фармакологического изучения выявлены такие препараты, которые, стимулируя кроветворение, не действуют на рост перевиваемых опухолей (25, 29), а также препараты, могущие одновременно заменить как коамид, так и кобальт-30, т. е. действующие как на красную, так и на белую кровь (18, 23, 24).

Показано, что некоторые из наших препаратов усиливают синтез антител.

В последнее время и за границей появился ряд кобальтсодержащих препаратов, представляющих собой комплексные соединения, которые также рекомендуются как стимуляторы кроветворения. Например, в ГДР препарат кобальтил, представляющий собой комплексное соединение двухвалентного кобальта с этилендиаминодиуксусной кислотой. Кобальтамин — соединение трехвалетного кобальта с глицином. Витаферри и Витаферро — препараты кобальта и железа.

В Японии создан препарат кобальта — Копп-кобальтипротопорфирин, рекомендованный к применению в онкологической практике.

Выпускаются также препараты, содержащие ряд микроэлементов в сочетании с макроэлементами и витаминами, таковы супродин, комбионта, биофунгин, элавит, которые обладают общеукрепляющим свойством и применяются при бессоннице, переутомлении, нервозности, отсутствии аппетита и т. д.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

1. В нашей лаборатории осуществлена идея введения микроэлементов в человеческий организм в виде их комплексных соединений с биологически активными веществами.

2. В медицинскую практику внедрено два кобальтсодержащих лечебных препарата.

3. Биостимулирующие фармакологические и клинические свойства комплексных соединений находятся в зависимости не только от количества металла, как это считалось ранее, но и от состава и строения органического адденда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурасулов Д. М., Николаев А. И., Икрамова Г. С. Применение комплексного соединения кобальта (Со-30) при общих лучевых реакциях, сопровождающих лучевую терапию. Медицинская радиология, 1964, № 7, стр. 28.

2. Авторское свидетельство № 166312 Азизову М. А. и Хакимову Х. Х. на изобретение «Способ получения препарата Кобальт-30». 11 ноября 1963 г.

3. Азизов М. А., Герштейн К. М. О соединениях амида никотиновой кислоты с хлористыми солями кобальта и никеля. ДАН УзССР, 1954, 1. стр. 33.

4. Азизов М. А., Рашкес Я. В., Инфракрасные спектры поглощения комплексов кобальта с некоторыми азотосодержащими соединениями. Труды Таш. фарм. ин-та. Том 4, 1966, стр. 549.

5. Берзинь Я. М. Значение солей кобальта и меди в кормлении сельскохозяйственных животных. Рига, Изд. АН ЛатвССР, 1952, стр. 30.

6. Войнар А. О. Биологическая роль микроэлементов в организме человека и животных. Москва, 1960, стр. 198.

7. Егоров П. И., Идельсон Л. И. Некоторые вопросы патогенеза и лечения гипохромных анемий. Терапевтический архив, том. XXXVII, вып. 6, 1965, стр. 79.

8. Значкова А. А. О влиянии витамина B_{12} на регенерацию периферических нервов у крыс. ДАН СССР, т. 109, № 4, 1956.

9. Зухритдинов Э. Применение Со-30 при лечении общих лучевых осложнений. Сб. научн. трудов НИИРР и О УзССР, № 1, Ташкент, 1960, стр. 381.

10. Идельсон Л. И., Щепинова В. В. К вопросу о показаниях к применению препаратов кобальта при анемии. Труды Таш. фарм. ин-та, том. III, 1962, стр. 530.

11. Идельсон Л. И., Кафафова Д. Д., Жуковская Е. Д., Щепинова В. В. К вопросу о показании и применении препаратов кобальта при анемии и лейкопении, о механизме эритропоэтического действия кобальта. Тезисы докладов научн. конф., посвященной XXV-летию Таш. фарм. ин-та. Ташкент, 1962, стр. 58.

12. Идельсон Л. И., Жуковская Е. Д. К вопросу об эритропоэтическом действии кобальта при анемии. Проблемы гематологии и переливания крови, 1965, 1, 3—10.

13. Икрамова Г. С. Применение некоторых комплексных соединений, содержащих микроэлемент кобальт, при лучевых осложнениях. Сб. научн. трудов НИИРРиО УзССР, № 1, Ташкент, 1960, стр. 375.

14. Икрамова Г. С. Применение Кобальта-30 при общих лучевых осложнениях. Тезисы докладов X научн. конф., 1960, стр. 29. г. Ташкент.

15. Исмаилов Н. И., Канзафарова Д. А. Лечение анемии новым препаратом — коамид. ДАН УзССР, 12, 1957, стр. 57.

16. Кадырова А. А. Коамид и феррамид в лечении острых анемий, связанных с кровопотерей при родах. Труды Таш. фарм. ин-та, том. III, 1962, стр. 524.

17. Кан Е. Л., Ярошевський А. Я. Новый кобальтосодержащий стимулятор эритропоэза «КОАМИД». Сборник работ кафедры пропедевтической терапии I-го Л. М. И. им. акад. И. П. Павлова, Ленинград, 1957, стр. 59.

18. Каляева Т. В. Влияние коамида и препаратов Со-9 и Со-35 на гемопоэз облученных кроликов. Труды Таш. фарм. ин-та, том IV, 1966, стр. 739.

19. Кельгинбаев И. С. Сравнительные данные о лечении различных форм анемии. Мед. ж-л Узбекистана, 1963, № 12, стр. 40.

20. Ковальский В. В. Значение микроэлементов в животноводстве. Природа, 1954, № 4, стр. 11.

21. Коканбаева Р. Х., Узилевская П. Ш. Коамид и феррамид при лечении гипохромных анемий. Труды Таш. фарм. ин-та, том IV, стр. 618 (1966).

22. Николаев Л. А. Микроэлементы и их роль в жизни растений и животных. Изд. «Знание», Москва, 1954, стр. 29—31.

23. Пулатов Р. П. Фармакология некоторых комплексных соединений кобальта. Автореф. канд. дисс., Ташкент, 1964.

24. Пулатов Р. П., Камилов И. К. Влияние препарата Со-35 и коамида на показатели периферической крови животных с постгеморрагической анемией. Труды Таш. фарм. ин-та, том 4, стр. 570, 1966.

25. Пулатов Р. П., Абдужамилова С. К. Влияние Со-9, Со-35, их органических компонентов и хлористого кобальта на прививаемость и рост саркомы 180 у мышей. Материалы юбилейн. республ.-научн. конф., посвящ. 50-летию Советской власти (доклады фарм. секции). Ташкент, 1967, стр. 91.

26. Рунова М. Ф. Влияние различных комплексных соединений солей кобальта на картину крови. Фармакология и токсикология, 1959, № 4, стр. 337.

27. Сейфуллин Ф. Х. Влияние комплексных кобальтсодержащих соединений на процессы регенерации костной ткани при лучевой болезни. Автореф. канд. дисс., Ташкент, 1963.

28. Хаитов Р. М. Лечение коамидом переломов в условиях хронической лучевой болезни в эксперименте. Мед. ж-л Узбекистана, 1966, № 12, стр. 39.

29. Хамидов Д. Х., Пулатов Р. П., Абдужамилова С. К. Влияние комплексных соединений кобальта на прививаемость и рост саркомы 45 и на выживаемость мышей с карциномой Эрлиха. Материалы юбилейной республиканской научной конференции, посвященной 50-летию Советской власти (доклады фармацевт. секции), Ташкент, 1967, стр. 89.

30. Цветков И. И., Тарабухина Е. В. Лечение коамидом больных анемией. Советская медицина, 1958, 10, стр. 3.

31. Шамсутдинова Р. К. Лечение Кобальтом-30 хронической лучевой болезни. Тез. докл. X научн. конф., Ташкент, 1960, стр. 29.

32. Шамсутдинова Р. К. Случай хронической лучевой болезни в тяжелой форме. Мед. ж-л Узбекистана, 1960, № 11, стр. 65.

33. Ярошевский А. Я., Кан Е. Л. О лечебном эффекте нового стимулятора эритропоэза — препарата коамид. Мед. ж-л Узбекистана, 1959. № 10, стр. 53.

34. Göbell O., Lang H. Die Wirkung des Nikotinsäureamide auf die durch Kobaltsulfat erzeugte Polyglobulie beim Kaninchen. Naunyn-Schmiedelberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 198, Heft 1, S. 70—73, (1941).

35. Granz W., Schulz F. H. Klinische Beitrag zur Frage der parenteralen Differentialtherapie sekundärer Anämien mit komplexgebundenem Ferrieisen. Ztschr. f. d. ges. Inn. Med. u. ihre Grenzgeb., Jg. 11, N 2, 4, 149, (1956).

36. Ray S., Weir F., Pope A., Phillips P. Journ. Nutrition, 34, 595, 1945. Цит. по Берзинь Я. М. «Значение солей кобальта и меди в кормлении сельскохозяйственных животных». Изд. АН ЛатССР. Рига, 1952, стр. 30.

ФАРМАКОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ВЕРАТРОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

Г. И. ГЕРАЩЕНКО, А. Л. ШИНКАРЕНКО, С. Д. СОКОЛОВ, Н. В. БОНДАРЕНКО

Кафедра органической и биологической химии (зав. кафедрой — проф. Шинкаренко А. Л.), кафедра фармакологии (зав. кафедрой — проф. Соколов С. Д.) Пятигорского фармацевтического института

Весьма эффективным средством, обладающим гипотензивной активностью, являются вератровые алкалоиды (6).

Из чемерицы Лобеля, произрастающей на Северном Кавказе, получена фракция очищенных алкалоидов, названная нами препаратом ловерат. В ее состав входят алкалоиды — основания: протовератрин А, гермидин, алкалоид «У» и «Z» и два неидентифицированных алкалоида. Алкалоид «У» является сложным эфиром протоверина и составляет 50% этой фракции. Алкалоид «Z» является также стероидным сложным эфиром.

По нашим данным LD_{50} препарата по Беренсу при подкожном введении составляет 1,25 мг/кг. В хронических опытах до 40 дней максимально переносимой дозой алкалоидов является 0,25 мг/кг. LD_{100} для собак при внутривенном введении равна 0,5 мг/кг.

Минимально действующие в гипотензивном отношении дозы большинства препаратов вератровых алкалоидов лишь в 4—5 раз меньше доз, вызывающих значительные побочные действия (3, 4, 5, 6).

У предлагаемого нами препарата разница между минимальной гипотензивной дозой по сравнению с токсической значительно больше, по меньшей мере в 12,5 раза, если учесть, что минимальной дозой препарата, вызывающей гипотензивное действие, является 0,002 мг/кг, а доза 0,025 мг/кг не вызывает токсического действия.

Полученный нами препарат обладает не только способностью отчетливо понижать артериальное давление в дозах 0,005 мг/кг и в особенности 0,025 мг/кг но, что самое главное понижение довольно продолжительное. Так, после введения 0,005 мг/кг препарата артериальное давление остается пониженным на 14% в течение 1,5 часов, а после дозы 0,025 мг/кг — на 33% в течение 3,5—4 часов. Эти дозы препарата уменьшают частоту сокращений сердца и вызывают кардиотоническое действие.

В дозах 0,005—0,025 мг/кг при внутривенном введении препарат оказывает угнетающее действие на тонкий кишечник

собак in situ понижая тонус и амплитуду, увеличивая продолжительность отдельных сокращений. Влияние указанных доз препарата на матку in situ незначительно.

Малые разведения препарата ловерат вызывают уменьшение тонуса и амплитуды, увеличивают продолжительность отдельных сокращений изолированных отрезков матки собаки (разведения $1 \cdot 10^{-7}$ и $5 \cdot 10^{-7}$) и тонкого кишечника (разведение $1 \cdot 10^{-8}$), повышая тонус и амплитуду отдельных сокращений в больших разведениях ($1 \cdot 10^{-8}$ для отрезков матки и $2 \cdot 10^{-8}$ для отрезков тонкой кишки).

Совместно с ассистентом Е. В. Фенюк нами изучалось влияние препарата ловерат на некоторые свертывающие и противосвертывающие факторы крови у собак.

В дозе 0,005 мг/кг препарат ловерат при внутривенном введении, вызывая угнетение антисвертывающих факторов крови через 60 и 120 минут, повышал свертываемость крови у собак. При этом наступало: уменьшение свободного гепарина по Сирмаи на 25%, антитромбопластиновой активности сыворотки крови по В. П. Балуда и В. В. Черной на 45%, удлинение времени фибринолиза эуглобулиновым методом Ковальского, Ниверовского и Копек на 42%, увеличение фибриногена В по Лайсу на 54% и тромботеста по М. П. Котовщиковой (через 120 мин.) на 23%. Свертываемость крови по Ли и Уайту, время рекальцификации плазмы по Бергергофу и Рока, протромбиновая активность по В. Н. Туголукову, толерантность плазмы к гепарину по Н. С. Абросимову, содержание фибриногена А весовым методом по Р. А. Рутберг, кальций сыворотки крови трилонометрически — существенно не изменялись.

Нами изучалось и влияние препарата ловерат на некоторые биохимические показатели у белых крыс.

Опыты проводили на белых крысах-самцах весом 180—230 г. с максимально переносимыми в хронических опытах дозами, равными 0,25 мг/кг, вводя их подкожно 1 раз в сутки, ежедневно в течение 7 и 21 дня, в виде растворов соляно-кислых солей на физиологическом растворе (77 крыс). Контрольным крысам (60 крыс) вместо препарата вводили подкожно в таких же количествах стерильный физиологический раствор.

Нами изучались следующие биохимические показатели: сахар крови, гликоген печени, сердца и мышц, аскорбиновая кислота и общий холестерин крови, печени и надпочечников, а также общие липиды печени.

Под влиянием препарата ловерат в дозе 0,25 мг/кг, вводимого белым крысам в течение 7 дней наступило уменьшение:

веса животных на 4,5%, гликогена мышц — на 6,8%, холестерина печени — на 14,8%, а надпочечников — на 27%, аскорбиновой кислоты печени на 28,6%, а надпочечников — на 30,6%, жира печени на 13,7%. Содержание гликогена в этом случае в печени увеличилось на 13,6%, а в сердце — на 20,8%. Наступило также повышение содержания сахара в крови на 25,3%. Существенных изменений в содержании холестерина и аскорбиновой кислоты крови не отмечалось.

При введении препарата в этой же дозе в течение 21 дня отмечалось уменьшение: веса животных на 6%, гликогена мышц — на 15,7%, холестерина печени — на 17,7%, надпочечников на 32,9% и в крови — на 17,1%; аскорбиновой кислоты печени — 28,6%, надпочечников — на 31,7%, жира печени — на 17,7%. Увеличилось при этом содержание гликогена печени на 7,9%, а сахар крови — на 27,1%. Содержание аскорбиновой кислоты крови и гликогена сердца существенно не изменилось.

Характер биохимических сдвигов у белых крыс под действием препарата ловерат указывает на повышение активности надпочечников и увеличение выхода кортикостероидов, в связи с чем нами проведено исследование препарата на противовоспалительную активность (2).

Для изучения противовоспалительной активности мы применили метод подкожной имплантации шерстяных шариков белым крысам (1).

С повышенной активностью надпочечников взаимосвязана выявленная нами значительная противовоспалительная активность препарата ЛОВЕРАТ. Процессы экссудации уменьшаются на 33% при дозе 0,25 мг/кг и на 20% при дозе 0,025 мг/кг. Процессы пролиферации уменьшается соответственно на 30% и 10%.

Все полученные данные обработаны статистически и доказана их достоверность.

ВЫВОДЫ

1. Препарат ловерат обладает выраженной способностью понижать артериальное давление у собак и оказывает кардиотоническое действие.

2. Препарат, вызывая угнетение антисвертывающих факторов, повышает свертываемость крови у собак.

3. При введении препарата белым крысам увеличивалось содержание гликогена печени и сердца и сахара в крови. Уменьшалось содержание холестерина и аскорбиновой кислоты печени и надпочечников.

4. Препарат обладает выраженной противовоспалительной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешинская Э. Е., Алешина Я. А., Бережинская В. В., Трутнева Е. А., К фармакологии препаратов солодки гладкой. Фармакол. и токсикол, 1964, 27, № 2, 217—222.

2. Геращенко Г. И., Шинкаренко В. Л., Соколов С. Д. К биохимическому изучению алкалоидов чемерицы Лобеля. Вопросы курортологии, фармации и фармакологии. Пятигорск, 1967, 85—87.

3. Швец Ф. Фармакодинамика лекарств с экспериментальной точки зрения, 1963. Изд. словацкой А. Н. Братислава, перев. с чехослов. т. 2, 610—617; 639.

4. Goodman L. C., Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2 nd. ed. NY., New York, Macmillan Co., 1955, 747—754.

5. Hoobler S. W., Dontas A. S. Drug treatment of hypertension, Pharmacol. Rev., 1953, 5, 135—174.

6. Krayer O. The pharmacology of the Veratrum alkoloids. Physiol. Rev., 1946, 26, 383—446.

К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ ОПЫТА НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЫ КОСТРОМСКОЙ ОБЛАСТИ

М. Н. ВОРОНИНА

(Каф. фармакологии ЛХФИ; зав. — проф. Т. А. Мельникова)

В решениях XXIII съезда партии отмечается, что важнейшей задачей современной фармакологии является необходимость изыскания новых эффективных лекарственных средств. Одним из наиболее ценных источников новых препаратов является опыт народной медицины. Несмотря на бурное развитие химии и в настоящее время около 45% всех медикаментов изготавливается из растительного сырья или содержит вещества растительного происхождения. А при ряде заболеваний, в том числе при таких, как сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, лекарственные средства растительного происхождения составляют от 70 до 80%.

Эти лекарства, как правило, вошли в научную медицину из народной. В связи с этим очевидна необходимость сбора сохранившихся сведений по народной медицине, необходимость их критического анализа, выявления перспективных растений и их всестороннего изучения.

По предложению проф. А. Ф. Гаммерман нами было предпринято изучение народной медицины Костромской области, т. к. до сих пор никто глубоко этим не занимался.

В настоящем сообщении излагается материал, собранный летом 1962—1964 гг. и обработанный нами в дальнейшем. Ме-

тодика сбора сведений была весьма разнообразной. Изучены рукописные данные, хранящиеся в костромском музее и архиве, также прибегали к помощи райисполкомов, краеведческих музеев, лесничеств. При опросе мы называли себя и говорили о цели приезда, т. к. зачастую при первом знакомстве чувствовалось недоверие. Беседы лучше проходили, если предварительно были собраны растения, на которые местные жители сразу обращали внимание и указывали лекарственные растения. Все сведения о применении записывали только с показанного нами образца, т. к. названия растений среди населения разнообразны и сбивчивы. Даже в одном районе, но в разных населенных пунктах одно и то же растение могло иметь несколько названий. В итоге сделано свыше 700 записей путем непосредственного опроса населения, сделано 147 гербарных образцов. Посещено 37 населенных пунктов, 13 районов.

Всего нами собраны сведения о 126 видах растений. Из них 62 вида разрешены к применению фарм. комитетом СССР. Из 64 остальных растений — 12 применяются в научной медицине Зап. Европы, 11 — в гомеопатии, а остальные имеют сугубо народное применение. Следует отметить, что многие растения широко известны и применяются во всех районах области, но есть и такие, которые используются отдельными лицами. Растения применяются самыми разнообразными способами: внутрь в виде настоев, отваров, настоек на водке. Для наружного применения готовят припарки из растений; прикладывают к больному месту травы в свежем виде, готовят различные мази, используя сок и мелкоизмельченную свежую траву, кроме дикорастущих растений широко применяются и огородные культуры (хрен, редька, лук, чеснок и др.), а также некоторые комнатные (алоэ, и др.). Наряду с отдельными растениями для лечения различных заболеваний часто используются комплексные наборы лекарственных трав — сборы или чаи (Species), включающие от 2 до 11 видов растений. Всего нами было собрано 28 видов сборов.

Наиболее часто в народной медицине области растения применяются для лечения воспалительных заболеваний, затем для лечения сердечно-сосудистой патологии, при желудочно-кишечных заболеваниях и т. д.

Наибольшее количество сборов применяется при различных желудочно-кишечных заболеваниях, заболеваниях мочевыводящих путей и сердечно-сосудистой системы. Сведения об оригинальном применении лек. растений в народной медицине области, были нами критически проанализированы и

сравнены с литературными данными, как по их применению в других районах страны, так и по результатам фармакологических исследований и по химическому составу. Это позволило выделить наиболее перспективные растения для дальнейшего изучения, при этом учитывалась также возможность заготовок лекарственного сырья.

Из 64 видов растений, не применяющихся в научной медицине, некоторые представляют особый интерес в связи с тем, что рациональность их народного применения в известной степени подтверждается литературными данными. В качестве примера можно указать на вороний глаз — Paris guadrifolia L., находящий применение при частичных параличах. Это растение применяется в 3-х весьма удаленных друг от друга районах (Нерехтском, Галичском и Шарьинском). Эти сведения тем более заслуживают внимания, что согласуются с данными Madaus (1938 [8], который указывает на использование Paris guadrifolia так же при поражениях нервной системы.

Другой пример: Прострел луговой — Pulsatilla pratensis L. используются в 3-х районах [Костромском, Нейском и Судиславском] как бактерицидное средство и при фиброме яичка. Указание на применение препаратов прострела при новообразованиях встречаются и у знаменитого русского ученого XIX в. Нелюбина [6]. Действие, возможно, обусловлено присутствием ядовитого вещества — протоанемонина, который по данным Дженкинса с соавт. (1949) [3] и Дагиса с соавт. (1956) [2] обладает угнетающим действием на рост Aspergillus niger и вызывает сильные ожоги здоровой кожи. Не исключено, что протоанемонин оказывает свое угнетающее действие на благостоматозный рост.

Незаслужено «забыта» ветреница дубровная — Anemone nemorosa L., которая во многих районах области используется как сильное кардиотоническое средство. Это согласуется с данными Землинского (1958) [4] и Бичевиной (1962) [1]. Возможно, сердечное действие связано с присутствием в траве ветреницы анемон-камфары, на которую еще в 1929 г. указывал Wehmer [9]. Это растение, очень популярное среди «знахарок» Костромской области, безусловно, заслуживает внимания исследователей.

Весьма интересно народное применение кукушкина цвета — Lychnis flos cuculi L., соком которого кормящие матери смазывают соски, чтобы остановить лактацию. Это можно связать с данными Я. Г. Ивенского (1949) [5] о том, что препарат флоскулен, полученный из кукушкина цвета, оказывает прекрасное действие на послеродовую инволюцию матки. Не-

вольно возникает вопрос — не вызывает ли кукушкин цвет какие-то гормональные сдвиги в организме?

Можно назвать еще пикульник обыкновенный — Galeopsis tetrahit L., народное применение которого при кашле и приступах бронхиальной астмы подтверждается литературными данными. Так Common (1956) [7] указывает, что препараты из растения хорошо очищают дыхательные пути.

Перечень растений, которые могут оказаться весьма перспективными, не ограничиваются, разумеется, 5-ю приведенными примерами. Его можно легко продолжать. Кроме того, безусловный интерес представляет по меньшей мере 8 из 28 записанных нами сборов. Очень популярен при отеках, например, сбор, содержащий:

Цветы пижмы — Tanacetum vulgare L.
Можжевеловые ягоды — Juniperus communis L.
Трава золототысячника — Centaurium umbellatum Gilib.
Трава бедренца — Pimpinella saxifraga.

Обращает на себя внимание, что почти во всех сборах, применяемых при отеках, присутствует практически неизученное растение бедренец камнеломковый — Pimpinella saxifraga. Это растение, по нашему мнению, небезинтересно для исследования.

Таким образом, изучение народной медицины костромской области показало, что она сохранила свою самобытность. На это указывали данные по использованию целого ряда малоизученных растений, а также растений, имеющих оригинальное применение.

В заключение следует отметить, что нами было предпринято подробное фармакологическое изучение 4-х растений (вербейника монетчатого — Lysimachia nummularia L., вьюнка полевого — Convolvulus arvensis L., будры плющевидной — Glechoma hederacea L. и подмаренника настоящего — Galium verum L., используемых в народной медицине области в качестве гипотензивных средств. Наиболее интересным оказался препарат вьюнка полевого, обладающий сильным гипотензивным и спазмолитическим эффектом. В условиях экспериментальной гипертонии у кроликов экстракт вьюнка полевого, как показали наши эксперименты, нормализует уровень артериального давления после 10 инъекций в дозе 10 мг/кг, а введенный перорально в дозе 500 мг/кг после 25—30 введений. Таким образом рациональность народного применения вьюнка полевого можно считать доказанной, что еще раз подтверждает необходимость систематического изучения опыта народной медицины, этой неисчерпаемой кладовой народной мудрости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бичевина В. И. Сравнительное изучение влияния протоанемонина и фенамина на центральную нервную систему. В кн.: «Лекарственные средства из растений». М., 1962, с. 286.
2. Дагис И. К., Путримас А. Д. О динамике накопления и физиологической активности фитонцидов типа анемонола «Труды АН Лит. ССР, 1956, 5, Б, 93—106».
3. Дженкинс Г., Хартунг У. Химия органических лекарственных препаратов М., 1949.
4. Землинский С. Е. Лекарственные растения СССР, М., 1958 г.
5. Ивенский Я. Г. Применение растительных лекарственных средств. М., 1949, 65.
6. Нелюбин А. П. Фармакография. 1842, ч. III, изд. IV, СПб.
7. Common H. Bristlestem Hanprnettle, «The Wealth of India», 1956, IV, 98.
8. Madaus G. «Lehrbuch der biologischen Heilmittel», Leipzig, 1938, Bd. I, II.
9. Wehmer C. «Die Pflanzen stoffe», Jiena, 1929—31, т. 1—2.

К ФАРМАКОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ ХЛОРБЕНЗГИДРИЛАТОВ ДИМЕТИЛАМИНО-ЭТАНОЛА И ХЛОРГИДРАТОВ ДИМЕТИЛАМИНО-ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ БЕНЗГИДРОЛА

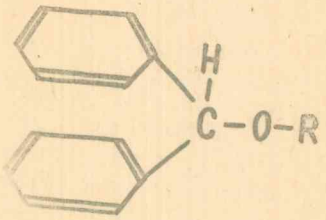
Г. А. МЕДНИКЯН

Фармакологическая лаборатория Института тонкой органической химии АН Арм. ССР (директор АН Арм. ССР — А. Л. Мнджоян).

Установлено, что область применения противогистаминных препаратов не ограничивается так называемыми аллергическими заболеваниями, они весьма эффективны при ряде нервных заболеваний, таких как хорея, паркинсонизмы, подкорковый энцефалит с гиперкинезом, синдром Меньера и др.

Таким образом противогистаминные препараты обладают весьма разносторонней терапевтической активностью.

Активными противогистаминными соединениями являются простые аминоэфиры бензидрола имеющих общую формулу



где R является диалкиламиноалкильным остатком.

Соединения №№ 1, 2, 3 4, 5, 6, 7, 8 (см. таблицу) были синтезированы в институте тонкой органической химии АН Арм. ССР О. Л. Мнджояном и Н. М. Морозовой.

Мы задались целью провести некоторый сравнительный фармакологический анализ указанных соединений.

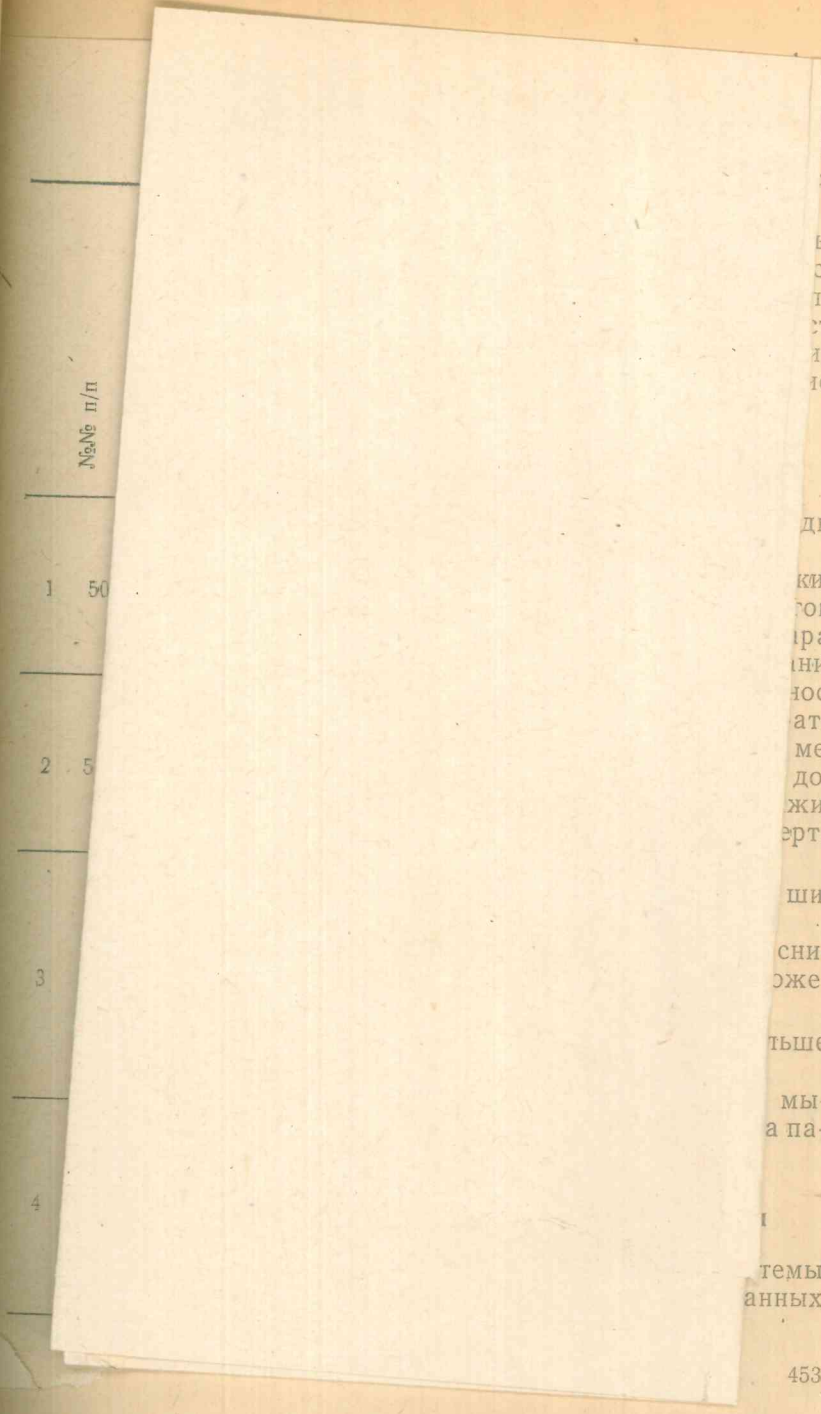
Исследовалась противогистаминная активность на кошках, где показателем служила степень гипотензивного действия гистамина под влиянием исследуемых соединений. После внутривенного введения наркотизированным кошкам исследуемых соединений в дозе 0,5—5 мг/кг веса животного эффект от гистамина, введенного внутривенно в дозе 1—2 γ/кг веса животного в той или другой степени уменьшался. При этом выявилось, что наибольшей противогистаминной активностью обладает хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола. 0,5 мг/кг этого соединения полностью и на продолжительное время снимает гистаминный гипотензивный эффект, вызываемый дозой 1 γ/кг. Через 3 часа гистаминный эффект восстанавливается лишь на 30%.

По противогистаминной активности на кровяном давлении следующее место может занять хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира бензгидрола (бенадрил), который в дозе 0,5 мг/кг снижает гистаминовый гипотензивный эффект от дозы 2 γ/кг лишь на 30%. Хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира ортометилбензгидрола (дисипал) и хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира мета-метилбензгидрола обладают сравнительно еще меньшей противогистаминной активностью. В дозе 1 мг/кг они снижают гистаминную и гипотензию лишь на 20—25%.

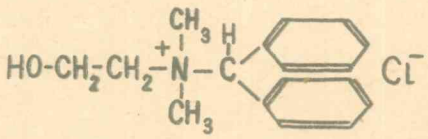
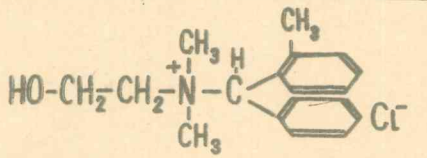
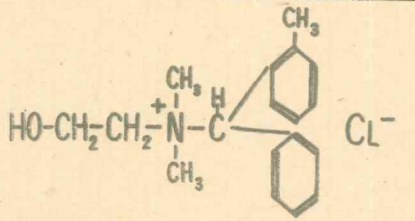
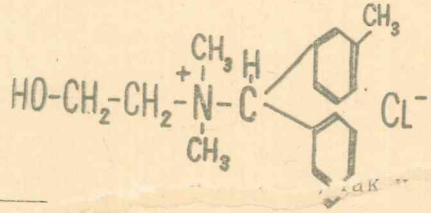
Что же касается хлорбензгидрилата диметиламиноэталона и его метиловых производных, то их противогистаминная активность еще слабее выражена, в особенности у хлорбензгидрилата диметиламиноэтанола; 5 мг/кг этого соединения снижает гистаминную гипотензию лишь на 10% (см. табл.).

Противогистаминное влияние исследуемых соединений обнаружилось и на гладкой мускулатуре изолированных кишечных отрезков морской свинки.

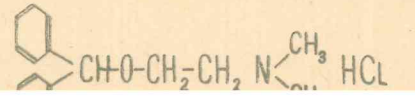
На этом объекте также наибольшая активность выявлена у хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира пара-метилбензгидрола. В концентрации $5 \cdot 10^{-9}$ он снижает гистаминную контрактуру кишечного отрезка, вызванную гистамином в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ на 75%, а $1 \cdot 10^{-8}$ снимает полностью. По своей активности на этом объекте приближается к предыдущему соединению-хлоргидрату диметиламиноэтилового эфира бензгидрола, который в концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ снижает гистаминовую контрактуру на 60% и в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ сни-



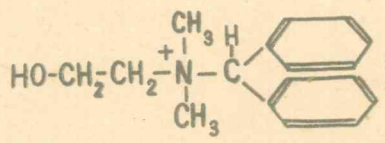
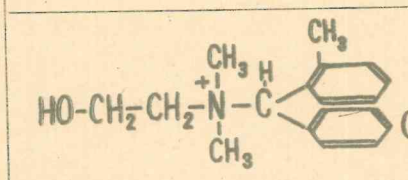
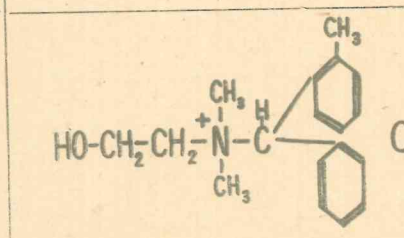
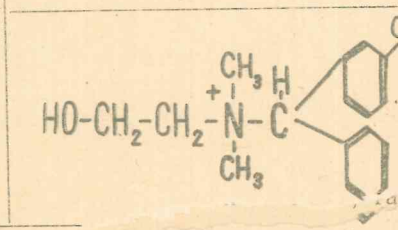
Фармакологические свойства некоторых хлорбензгидрилатов диметиламино-этанола

№№ п/п	Препараты	Влияние минимальных доз в мг/кг (числитель) на эффект, выраженный в % (знаменатель) — от				Влияние миним. доз в мг/кг на эффект от ацетилхолина в % % на прямую мышцу живота лягушки	Влияние минимальных концентраций на эффект, выраженный в % от			Терминальная анестезия в единицах Ренье					LD_{50} мг/кг, п/к
		раздраж. шейного блуждающ. нерва	субехолин (дихолиновый эфир пробков. кислоты).	ацетилхолина	гистамина		ацетилхолина	хлористого бария	гистамина	концентрация в %					
							на гладкую мускулатуру кишки			0,05	0,1	0,25	0,5	1,0	
1	5004		0,25/25	0,25/10	2,0/20	5,10	5.10^{-7}/50	5.10^{-7}/50	1.10^{-6}/100	$1,10^{-7}$/30	—	79	96	290	404	75,4
2	5243		0,25/60	0,5/100	2,0/25	2,0/20	$1,10^{-6}$/30	1.10^{-6}/50	1.10^{-6}/80	5.10^{-7}/25	анестезии		нет			200
3	5130		0,5/47	0,5/10	5,0/25	2,0/60	$1,10^{-6}$/50	1.10^{-6}/50	2.10^{-6}/50	5.10^{-7}/75	анестезии		нет			220
4	5244		0,5/60	0,5/38	5,0/35	2,0/10	1.10^{-6}/50	1.10^{-6}/0	5.10^{-7}/75	5.10^{-7}/40	анестезии		нет			260

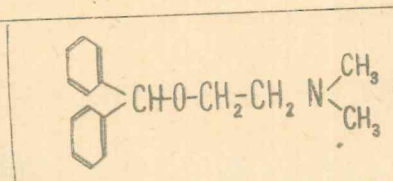
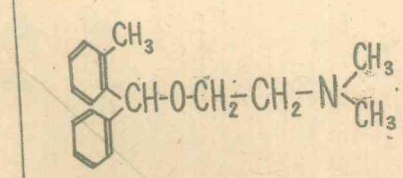
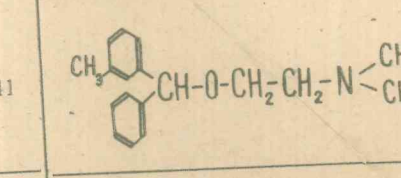
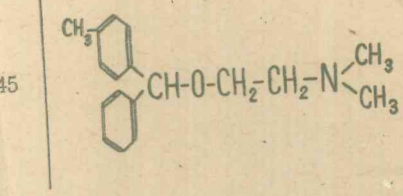
Фармакологические свойства хлоргидратов диметиламиноэтиловых эфиров бензгидрола

5	5135		0,5/90	5,0/20	2,0/20	0,5/30	1.10^{-6}/50	1.10^{-7}/25	1.10^{-6}/100	5.10^{-8}/60	—	—	—	—	432	50

Фармакологические свойства некоторых хлорбензгидрилатов диметиламино-этанола

№№ п/п	Препараты	Влияние минимальных доз в мг/кг (числитель) на эффект, выраженный в % (знаменатель) — от				Влияние миним. доз в мг/кг на эффект от ацетилхолина в % % на прямую мышцу живота лягушки	Влияние минимальных концентраций на эффект, выраженный в % от			Терминальная анестезия в единицах Ренье					
		раздраж. шейного блуждающ. нерва	субехолин (дихолиновый эфир пробков. кислоты).	ацетилхолина	гистамина		ацетилхолина	хлористого бария	гистамина	концентрация в %					
							на гладкую мускулатуру кишки			0,05	0,1	0,25	0,5	1,0	
1	5004		0,25/25	0,25/10	2,0/20	5,10	5.10^{-7}/50	5.10^{-7}/50	1.10^{-6}/100	$1,10^{-7}$/30	—	79	96	290	404
2	5243		0,25/60	0,5/100	2,0/25	2,0/20	$1,10^{-6}$/30	1.10^{-6}/50	1.10^{-6}/80	5.10^{-7}/25	анестезии		нет		
3	5130		0,5/47	0,5/10	5,0/25	2,0/60	$1,10^{-6}$/50	1.10^{-6}/50	2.10^{-6}/50	5.10^{-7}/75	анестезии		нет		
4	5244		0,5/60	0,5/38	5,0/35	2,0/10	1.10^{-6}/30	1.10^{-6}/0	5.10^{-7}/75	5.10^{-7}/40	анестезии		нет		

Фармакологические свойства хлоргидратов диметиламиноэтиловых эфиров бензгидрола

5	5135		0,5/90	5,0/20	2,0/20	0,5/30	1.10^{-6}/50	1.10^{-7}/25	1.10^{-6}/100	5.10^{-9}/60	—	—	—	—	432
6	5242		0,25/70	3,0/100	5,0/25	1,0/25	1.10^{-6}/50	1.10^{-6}/60	2.10^{-6}/50	5.10^{-8}/20	—	—	45	289	964
7	5241		1,0/50	0,5/10	2,0/40	1,0/30	1.10^{-6}/54	1.10^{-6}/75	1.10^{-7}/75	5.10^{-7}/50	—	26	54	301	832
8	5245		1,0/45	0,5/20	1,0/34	0,5/100	1.10^{-6}/34	1.10^{-6}/50	1.10^{-6}/50	5.10^{-9}/75	—	42	366	445	920

мает полностью. Хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира орто-метилбензгидрола в концентрации $5 \cdot 10^{-8}$ снижает гистаминную контрактуру лишь на 20%, а остальные соединения оказались еще менее активными, они в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ снижали гистаминную контрактуру лишь на 25—50% (см. таблицу).

Таким образом было установлено, что из исследованных соединений наиболее активным противогистаминным действием обладает хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбезгидрола. Следующее место по своей активности занимает хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира бензгидрола (бенадрил, димедрол). Остальные соединения оказались более слабыми антигистаминными препаратами.

Общее действие и токсичность

Картина общего действия от исследуемых веществ неодинаково у всех животных.

После подкожного введения белым мышам токсических доз хлорбензгидрилата диметиламиноэтанола и его аналогов, а также хлоргидрата диметиламино-этилового эфира параметилбензгидрола у животных появляются вялость, ограниченность движения, атаксия, в особенности задних конечностей, понижение рефлексов, в то время, как от хлоргидрата диметиламино-этилового эфира бензгидрола и его орто- и метаметильных аналогов, вскоре после введения токсических доз развиваются спонтанные, часто повторяющиеся, продолжительные клонико-тонические и тетанические судороги. Смерть наступает от паралича дыхания.

Степень токсичности исследуемых веществ колеблется в широких пределах, от 50 мг/кг до 600 мг/кг (см. таблицу).

У метильных аналогов токсичность снижается, причем снижение неуклонно прогрессирует по мере изменения положения метилового радикала, от орто-до пара положения.

Токсичность у четвертичных аммониевых солей больше чем у соответствующих аминоэфиров.

Наименее токсичным, при подкожном введении белым мышам, оказался хлоргидрат диметиламино-этилового эфира пара метилбензгидрола, LD_{50} — 600 мг/кг.

Влияние на элементы вегетативной нервной системы

Влияние на элементы парасимпатической нервной системы изучалось, как на целых животных, так и на изолированных органах.

В остром опыте на кошках изучалось влияние исследуемых соединений на проведение возбуждения по системе блуждающего нерва. Показателем служила реакция кровяного давления при раздражении индукционным током шейного ствола блуждающего нерва до и после внутривенного введения веществ. Опыты показали, что исследуемые вещества обладают парасимпатикотропным действием. Наиболее активным оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира орто-метилбензгидрола, который в дозе 0,25 мг/кг снимал реакцию кровяного давления на раздражение блуждающего нерва на 70% и наименее активным оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира пара-метилбензгидрола, который в дозе 1 мг/кг снижал реакцию на 45% (см. табл.).

Через час проводимость возбуждения по блуждающему нерву полностью восстанавливалась.

На целом животном обнаружено также холинолитическое действие, выражающееся в уменьшении гипотензивного эффекта при внутривенном введении ацетилхолина.

Наиболее активным холинолитиком оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола, который в дозе 1 мг/кг снижал ацетилхолиновый гипотензивный эффект (см. табл.).

Холинолитическое действие исследуемых соединений было обнаружено и на изолированных кишечных отрезках кошки и кролика. Следует отметить, что эти вещества оказывают холинолитический эффект в концентрации значительно превышающих те концентрации, которые оказывают отчетливое антигистаминное действие. Так, исследуемые соединения расслабляли ацетилхолиновую контрактуру кишечного отрезка в концентрации 1.10^{-6} в то время, как противогистаминное действие на кишечном отрезке морской свинки проявлялось уже в концентрации 5.10^{-9}.

На кишечном же отрезке было выявлено и миотропное действие исследуемых веществ. Наиболее активным оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира метаметилбензгидрола, который в концентрации 1.10^{-7} снижает контрактуру кишечного отрезка от хлористого бария ($1:10^{-4}$) на 50% в то время как от остальных соединений этот эффект достигался при концентрации 1.10^{-6}.

Таким образом миотропное действие выявляется в концентрациях значительно превышающих концентрации, вызывавшие противогистаминный эффект.

Исследование влияния веществ на чувствительность к ацетилхолину прямой мышцы живота лягушки показали, что после четырехминутного воздействия на мышцу исследуемых

веществ в концентрации 1.10^{-6} чувствительность к ацетилхолину снижалась на 30—50%.

Все указанные исследования выявили холинолитическое действие исследуемых веществ.

Влияние на вегетативные ганглии изучалось на наркотизированных кошках. Исследовалось действие исследуемых соединений на эффект от субехолина (дихолиновый эстер пробковой кислоты). Как известно, субехолин избирательно действует на периферические никотиночувствительные холинореактивные системы и обладает стимулирующим действием на дыхание и кровяное давление. Степень ганглионарного действия исследуемых веществ определялась по уменьшению или снятию этого эффекта.

Исследуемые соединения в разной степени снижали эффект от субехолина. Наименее активными в этом отношении оказались хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира бензгидрола и хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира ортометилбензгидрола, который снижал эффект от субехолина в дозе 3—5 мг/кг. Остальные соединения оказали такой же силы эффект в дозе 0,25—0,5 мг/кг.

Влияние на периферические чувствительные нервные элементы

Исследования терминальной анестезии по методу Ренье показали, что четвертичные аммониевые соли не обладают анестезирующим свойством. Остальные соединения обладают местноанестезирующим свойством различной силы. Наиболее активным оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира пара-метил бензгидрола, анестезирующая сила которого выражается в единицах Ренье 1% раствора 920
0,5% раствора 445
0,25% раствора 366
0,2% раствора 42

Несколько меньше выражена анестезирующая активность у хлоргидрата диметиламино-этилового эфира орто-метил и мета-метил бензгидролов, значительно слабее анестезирующая активность у хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира бензгидрола, где для 1% раствора — 432 ед. Ренье (см. таблицу).

Влияние на периферические сосуды

Опыты, проведенные на сосудах изолированного уха кролика по методу Кравкова и Писемского с перфузией растворов исследуемых соединений в концентрации 1:25.000, 1:50.000 и 1:100.000 показали, что эти вещества в указанных концентрациях не изменяют просвет сосудов изолированного уха.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее активным противогистаминным действием обладает хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира пара-метилбензгидрола, следующее место по активности занимает хлоргидрат диметиламино-этилового эфира бензгидрола, однако токсичность достаточно выражена LD_{50} — 50 мг/кг в то время как токсичность предыдущего препарата слабо выражена LD_{50}—600 мг/кг.

2. Все исследуемые вещества являются холинолитиками. Наиболее активным из них оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира пара-метилбензгидрола. Они же являются достаточно активными ганглиоблокаторами.

3. Исследуемые соединения обладают местоанестезирующими действиями. Наиболее активным анестетиком оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира пара-метил-бензгидрола, анестизирующая активность ее 1% раствора выразилась в 920 единиц Ренье.

4. В ряду исследованных соединений по своей сравнительно высокой противогистаминовой активности, наименьшей токсичности и по другим показателям наивыгодное положение занимает хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира пара-метилбензгидрола.

О СТАНДАРТНЫХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГЛИКОЗИДОСОДЕРЖАЩИХ СЕРДЕЧНЫХ СРЕДСТВ

З. Т. САМОЙЛОВА, Н. Г. ПОЛЯКОВ

(Лаборатория биологической и химической стандартизации лекарств Центрального аптечного научно-исследовательского института; директор — кандидат фарм. наук А. И. Тенцова)

В Советском Союзе препараты, содержащие сердечные гликозиды, контролируются на животных методом биологической стандартизации. Стандартные препараты в большинстве случаев изготовляются из того же растения, что и испытуемые препараты, что находит отражение в ГФ. Это положение основывается на том, что применяемые в опытах животные: лягушки, кошки, голуби — обладают неодинаковой чувствительностью по отношению к разным сердечным гликозидам. Наблюдается разница и в изменении сезонной чувствитель-

Гликозидный состав стандартов и препаратов, подлежащих биостандартизации

Растения и препараты	Действующие вещества препаратов	Стандарт	Действующие вещества стандарта	Соответствие препар. и стандарта
1	2	3	4	5
I. Наперстянка красная крупноцветная				
1. Листья	Дигитоксин	Жидкий спиртовой экстракт листьев красной наперстянки	Дигитоксин	+
2. Таб. из листьев	Гитоксин		Гитоксин	+
3. Конц. из листьев	Дигиталин		Дигиталин	+
	Гиталин		Гиталин	+
	Дигинин			
4. Таб. дигитоксина	Дигитоксин	„	„	—
5. Таб. гитоксина	Гитоксин	„	„	—
II. Наперстянка шерстистая				
1. Лантозид	Дигитоксин	Целанид (крист.)	Дигоксин	—
	Гитоксин			
	Дигоксин			
2. Раствор целанида	Дигоксин	„	„	+
3. Таб. целанида	„	„	„	+
III. Наперстянка ржавая				
1. Листья	Дигитоксин	Жидкий спиртовой экстракт листьев красной наперстянки	Дигитоксин	—
	Гитоксин		Гитоксин	
	Ацетилдигитоксин		Дигиталин	
			Гиталин	
2. Дигален-нео	„	„	„	—
IV. Горицвет				
1. Трава	Адонизид (цимарин)	Цимарин (крист.)	Цимарин	—
2. Экстракт травы	Адонитоксин			—
	Строфантин К-строфантин В			
	Гликозид А			
3. Адонизид	„	„	„	—

1	2	3	4	5
V. Ландыш				
1. Трава, листья, цветки	Конваллятоксин	Жидкий спиртовой экстракт из цветков	Конваллятоксин	+
2. Настойка ландыша	Конваллозид Конваллятоксол		Конваллозид Конваллятоксол	+
3. Коргликон	,,	,,	,,	+
4. Раствор конваллятоксина	Конваллятоксин	,,	,,	—
VI. Строфант Комбе				
1. Семена	К-строфантин К-строфантозид Цимарин Строфантидол Цимарол	Строфантин Г	Уабаин	—
2. Настойка строфанта	,,	,,	,,	—
3. Раствор строфантина К	К-строфантин Цимарин К-строфантозид	,,	,,	—
VII. Желтушник серый				
1. Трава	Эризимин Эризимозид	Эризимин (крист.)	Эризимин	—
2. Раствор эризимина	Эризимин	,,	,,	+
VIII. Олеандр				
1. Листья	Олеандрин	Нериолин (крист.)	Нериолин	—
2. Раствор нериолина	,,	,,	,,	+
IX. Кендырь				
1. Корень	Цимарин К-строфантин	Цимарин (крист.)	Цимарин	—
2. Цимарин (крист.)	Цимарин	,,	,,	+

ности к сердечным гликозидам. К гликозидам ландыша она незначительна, к гликозидам наперстянки, горицвета колебания заметно выражены.

На таблице отражено состояние биологической стандартизации сердечных гликозидов (ГФ IX). Указан состав гликозидов в препаратах различных растений и состав гликозидов стандартов.

На основании сопоставления и анализа гликозидного состава препаратов и стандартов видно, что принятые в Союзе стандарты в ряде случаев значительно отличаются по гликозидному составу от испытуемых препаратов.

Такое положение требует специального изучения, так как в ряде случаев нет достаточно убедительных экспериментальных данных для практического использования существующих стандартов.

Лабораторией биологической и химической стандартизации лекарств начато исследование в данном направлении. Настоящее сообщение содержит данные по препаратам стандартизуемым по жидкому спиртовому экстракту наперстянки красной — дигитоксину, дигален-нео и другим. Работа проводится на травяных лягушках путем подкожного введения препаратов и изучения динамики развития биологического эффекта (до остановки сердца) при последовательном увеличении доз стандартного и испытуемого препарата. Изыскание рациональных стандартов решается на основании сопоставления опытных характеристических кривых — Доза — Действие (Д—А) для стандартов и испытуемых препаратов. Производится статистическая обработка данных.

Установлено, что характеристические кривые жидкого стандарта наперстянки не совпадают с характеристической кривой Доза—Действие дигитоксина и кривой дигален-нео. Увеличение доз препаратов не ведет к совпадающему увеличению эффектов. Обработка данных методом наименьших квадратов показала достоверную разницу изучаемых показателей.

Полученные данные можно объяснить тем, что скорость и сила развития биологического эффекта растительных препаратов связана со всей совокупностью биологически активных веществ, имеющихся в растениях. Известно, что на развитие эффекта сердечных гликозидов оказывают влияние сапонины, хромоны, смолы и другие вещества, находящиеся в растениях.

В работах Famuleher и Lyons (1902) (2), Strom V. Leewen (1911) (4), Focke (1902—1911) (3) и других показано несоответствие биологической активности настоя и экстракта наперстянки и содержащегося в них дигитоксина.

В работе Ziegen bein (1902) (5) также нет соответствия в биологической активности настойки строфанта и гликозида строфантина.

При подкожном введении препаратов большое влияние на развитие эффекта оказывает скорость их всасывания в организм животного. Часть препаратов под кожей разрушается. По данным Д. М. Гедеванишвили (1958) (1) настойка строфанта всасывается только на 24%, в то же время строфантин

всасывается полностью. В этих случаях характеристические кривые пойдут непараллельно.

На основании полученных данных можно сделать предварительное заключение о том, что для стандартизации дигитоксина нельзя применять, как это делается в настоящее время, в качестве стандарта жидкий экстракт из листьев наперстянки, содержащей сумму гликозидов. Необходим соответствующий самостоятельный стандарт раствора чистого кристаллического дигитоксина.

Для оценки дигален-нео также необходим самостоятельный стандарт, полученный из листьев наперстянки ржавой.

Для препаратов ландыша показано, что активность стандартного препарата (жидкого спиртового экстракта из цветков ландыша) отличается от биологической активности чистого гликозида конваллятоксина. Для биологической стандартизации конваллятоксина необходимо применять соответствующий самостоятельный стандартный препарат конваллятоксина.

Работа не является законченной и ведется дальнейшая разработка этого вопроса.

ВЫВОДЫ

Стандартный препарат при биологической стандартизации не только должен оказывать сходное с испытуемым препаратом специфическое действие, но и содержать сходные с ним действующие вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гедеванишвили Д. М. Унификация стандартов сердечных средств. Тбилиси, 1958.
2. Famoulener a. Lyons — Proceedins Americ. Pharmaceut. Association, 1902, 415.
3. Focke — Arch. f. Pharmaz. 1903, **241**, 669; 1907, **245**, 646; 1909, **247**, 545; 1910, **248**, 345; 1911, **249**, 323.
4. Strom v. Leewen — J. of Pharmacol. a. exp. Therap. 1920, **24**, 1.
5. Ziegenbein — Arch. f. Pharmaz. 1902, **240**, 454.

ЗАВИСИМОСТЬ АНТИГИСТАМИННОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛЕНДИАМИНА РЯДА БЕНЗОЛА, ФУРАНА, ТИОФЕНА, СЕЛЕНОФЕНА ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Л. Ф. ЧЕРНЫШЕВА

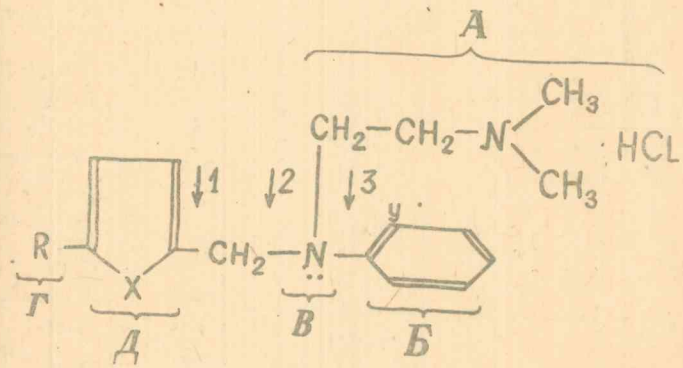
Кафедра фармакологии фармацевтического факультета (зав. каф. — проф. А. Н. Кудрин) I Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени И. М. Сеченова

Ранее нами была выявлена значительная антигистаминная активность органических соединений, содержащих селен, синтезированных в Московском государственном университете кандидатом химических наук М. А. Гальберштамом (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Эти соединения являются селеновыми аналогами соответствующих бензольных, фурановых и тиофеновых производных этилендиамина.

При сравнении производных этилендиамина ряда бензола, фурана, тиофена и селенофена удается установить зависимость антигистаминной активности от химической структуры и физико-химических свойств соединений.

Представим структуру этих соединений в общем виде:



Этилендиаминовая часть молекулы (А) у всех соединений остается неизменной, а заместители Б, Г, Д. изменяются. Если в заместитель (Б) ввести пиридиновое кольцо вместо бензольного, то антигистаминная активность соединений возрастает, в то же время возрастает и их острая токсичность.

При введении в молекулу (положение Д) ароматических радикалов, таких как фуран, тиофен, селенофен, бензол анти-

Таблица 1

Сравнительная характеристика бензольных, фурановых, тиофеновых и селенофеновых производных этилендиамина по антигистаминному действию

Изменение структуры в частях молекулы в направлении	Фармакологические тесты					
	антитоксическое действие		изолированный кишечник	Предупреждение проницаемости сосудов		острая токсичность
	активность	длительность действия	активность	активность	длительность действия	
Б	Увеличивается	увеличивается или остается равной	увеличивается	Увеличивается	увеличивается или остается равной	возрастает
Д	Se>δ=O>S	Se>S>δ=O	Se>δ=O>S	Se>δ>S	Se>δ>S	δ=O>Se=S
Г H→Br, →Cl	Увеличивается	увеличивается или остается равной	сильно увеличивается	Увеличивается	увеличивается или остается равной	уменьшается

гистаминная активность изменяется в следующей убывающей последовательности:

селенофен>бензол-фуран>тиофен.

Острая токсичность при этом изменяется в несколько другом порядке. У бензольных и фурановых производных токсичность приблизительно равна и в то же время больше, чем у селенофеновых и тиофеновых производных.

Таким образом, замена кислорода в фурановом цикле на серу уменьшает токсичность и уменьшает антигистаминную активность. Замена в свою очередь серы в тиофеновом цикле на селен увеличивает антигистаминную активность без нарастания токсичности. При введении в пятое положение (Г) галоидов: хлора и брома антигистаминная активность тиофенов и селенофенов значительно увеличивается, а острая токсичность уменьшается (таблица 1). Вариации химической структуры соединений этого ряда вначале за счет пиридинового кольца, затем за счет введения гетероциклов: фурана, тиофена, селенофена и, наконец, за счет введения в пятое положение галогенов ведет к изменению их физико-химических свойств, которые являются, по всей вероятности, определяющими в изменении антигистаминной активности.

При введении в молекулу соединений этого ряда пиридинового кольца вместо бензольного (Б), основность атома азота (В) уменьшается, в то же время появляется новый центр основности (У). Вследствие этого способность к образованию П-комплексов ароматическими концами молекулы уменьшается.

П-комплексы — это своеобразные связи, образуемые электронными облаками ароматических концов молекулы с электронными облаками рецепторов клеток и тканей.

Подвижность связи 3 под влиянием пиридинового кольца также уменьшается.

Введение в молекулу фуранового, тиофенового, селенофенового и бензольного колец ведет к изменению геометрии молекулы, способствует большей подвижности связей 1 и 2.

Способность к образованию П-комплексов с рецепторами в этом случае также изменяется.

Влияние заместителя (Г) сказывается, вероятнее всего, на превращениях молекул, связанных с разрывом связей 1 и 2, а также с геометрией молекулы (таблица 2).

Таким образом, связывая изменения антигистаминной активности соединений с изменениями в физико-химических свойствах, необходимо отметить, что существенное значение могут иметь: изменения геометрии молекулы, подвижность связей 1, 2, 3, способность к образованию П-комплексов, а также появление нового центра основности.

Таблица 2

Структура и физико-химические свойства производных этилендиамина

Изменение структуры \ Свойства	Основность атома B	Способность к образованию П-комплексов	Появление нового центра основности	Легкость разрыва (подвижность) связей 1, 2, 3	Изменение геометрических размеров молекулы
Б	уменьшается	уменьшается	+	3 уменьшается	нет
А	не меняется	изменяется	—	1 и 2 изменяется	есть
Г H→Br, Cl	не меняется	изменяется	—	1 и 2 изменяется	есть

Увеличение антигистаминной активности селенофенов и их длительности действия по сравнению с сернистыми аналогами может быть поставлено в связь с тем, что селенофеновый цикл более активен в реакциях электрофильного замещения чем тиофеновый.

Электронная плотность у углеродного атома в α-положении селенофенового ядра выше, чем у углеродного атома в α-положении ядра тиофена.

Селенофеновый цикл также намного легче стабилизирует положительный заряд в переходных состояниях, чем тиофеновый. Кроме того, может оказать влияние на антигистаминную активность и длительность действия селенофенов радиус атома селена, который почти в два раза больше, чем у серы. В связи с этим он образует более прочные связи с поверхностью гистаминового рецептора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антигистаминная активность и длительность действия производных этилендиамина ряда бензола, фурана, тиофена, селенофена зависит от общей конфигурации молекулы, ее размеров и комплекса основных физико-химических свойств.

При сравнении антигистаминной активности и структуры аналогичных соединений можно отметить, что нарастание антигистаминной активности при введении элементов 6 группы периодической системы Д. И. Менделеева происходит в следующей убывающей последовательности: Se>O>S, т. е. наиболее активны соединения селена, за ними следуют соединения кислорода, а затем серы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрин А. Н., Чернышева Л. Ф. Гальберштам М. А., Юрьев Ю. К. Антигистаминная активность хлоргидрата N, N-диметил-N′-фенил-N′-(селененил-2)-этилендиамина. Фармакология и токсикология, 1964, № 6, стр. 692—695.

2. Кудрин А. Н., Чернышева Л. Ф., Колюцкая О. Д., Гигаури В. С., Овчинников Г. С. Изучение антигистаминной активности хлоргидрат-N, N диметил-N′ (α-пиридил)-N′-(селененил-2) этилендиамина из нового класса селенофена. В кн.: Вопросы анестезиологии и реанимации, Ставропольское книжное издательство, 1964, стр. 163—166.

3. Кудрин А. Н., Чернышева Л. Ф., Гальберштам М. А. Зависимость антигистаминной активности от физико- химических свойств в ряду селенофена. Тезисы докладов к научной конференции— Связь фармакологической активности лекарственных веществ с их физико-химическими свойствами, Л., 1966, стр. 38.

4. Чернышева Л. Ф. Зависимость антигистаминной активности от структуры тетразамещенных этилендиаминов ряда селенофена. В кн.: Фармакология и химия. Материалы II Всесоюзной конференции фармако-

логов, посвященной 100-летию со дня рождения Н. П. Кравкова. М., 1965.

5. Чернышева Л. Ф. Антигистаминная активность хлоргидрат-N, N диметил-N′-(α-пиридил)-N′-(селененил-2)-этилендиамина. Труды научной конференции аспирантов и ординаторов I Московского мед. института, М., 1964, стр. 162—164.

6. Чернышева Л. Ф. Антигистаминная активность новых веществ из класса селенофена. В кн.: «Фармакология и токсикология препаратов селена». М., 1967, стр. 44.

7. Чернышева Л. Ф., Кудрин А. Н. Фармакологическая активность препаратов класса селенофена. Там же, стр. 50.

8. Юрьев Ю. К., Гальберштам М. А., Садовая Н. К. Химия селенофена. XXXVI. Реакция 2-хлорметилселенофена и его гомологов. Ж.О.Х., 1962, 32, стр. 1301.

9. Юрьев Ю. К., Садовая Н. К., Гальберштам М. А. Химия селенофена. XXXV. Хлорметилирование селенофена и его гомологов. Ж.О.Х., 1962, 32, стр. 259.

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ И ГЛИЦИРРЕТИНОВОЙ КИСЛОТ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ СОЛОДКИ ГОЛОЙ

Э. Е. АЛЕШИНСКАЯ, Я. А. АЛЕШКИНА, В. В. БЕРЕЖИНСКАЯ, Н. В. ДОГЕЛЬ, Г. С. ЗЕФИРОВА, С. Ю. КАГАНОВ, С. С. НИКИТИНА, Б. А. СОМОВ, Е. А. ТРУТНЕВА

(Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений, Всесоюзный институт экспериментальной эндокринологии, Государственный научно-исследовательский педиатрический институт МЗ РСФСР, кафедра кожных болезней 2 Московского медицинского института)

Глицирризиновая кислота ($C_{42}H_{62}O_{16}$) — основное действующее вещество солодки гладкой является тритерпеноидным гликозидом, дающим при гидролизе глицирретиновую кислоту и две молекулы глюкуроновой кислоты (21).

По своей химической структуре глицирретиновая кислота близка к 11-кетостероидам.

Исследованиями ряда авторов (23, 4, 15, 1, 6, 20) было показано, что глицирризиновая и глицирретиновая кислоты обладают дезоксикортикостероноподобным действием и оказывают влияние на обмен воды и солей в организме.

Наряду с этим, рядом экспериментальных исследований (10, 13, 14, 16, 17, 18, 3, 25) было установлено, что оба препарата обладают значительным противовоспалительным действием, подобно глюкокортикоидам.

По данным некоторых авторов (5), глицирретиновая кислота, введенная морским свинкам, предварительно сенсибилизированным яичным белком, предотвращала гибель животных от анафилактического шока.

Большой интерес, проявленный к препаратам солодки за рубежом и отсутствие сведений в отечественной литературе побудили нас заняться их исследованием.

В нашем распоряжении имелись моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам) и натриевая соль глицирретиновой кислоты (глициренат), полученные в Пятигорском фармацевтическом институте из корней солодки голой И. А. Муравьевым и В. Д. Пономаревым (1959).

В задачи экспериментального исследования входило изучение противовоспалительных свойств препаратов и влияния их на функциональную активность коры надпочечников; изучение противоаллергических свойств соединений, а также влияния их на общую фармакодинамику.

Целью клинического исследования являлось определение эффективности глицирризиновой и глицирретиновой кислот при тех показаниях, при которых используются гормональные препараты коры надпочечников.

Результаты экспериментальных исследований

Изучение противовоспалительных свойств глицирама и глицирената показало, что оба они в дозах 10—25—50—100 мг/кг оказывают значительное тормозящее действие на развитие формалинового отека у крыс, а также оказывают противовоспалительное действие у животных в опытах с «ватными шариками». Эти эффекты препаратов представлены в таблицах 1 и 2.

Влияние глицирама и глицирената на «формалиновый артрит» было изучено нами также на крысах с удаленными надпочечниками. Как показали результаты исследования, противовоспалительный эффект обоих препаратов на фоне адреналэктомии снижается (таблица 3).

Полученные результаты свитедельствуют о том, что в противовоспалительном эффекте препаратов солодки определенная роль принадлежит надпочечникам.

В этой связи представляло интерес специально исследовать влияние их на функциональную активность коры надпочечников. При этом нами было установлено, что как глицирам, так и глициренат уменьшают содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках и понижают содержание эозинофилов в периферической крови (таблицы 4 и 5).

Таблица 1

Противовоспалительный эффект глицирризиновой и глицирретиновой кислот в опытах с «формалиновым артритом» у крыс

Препарат	Доза в мг/кг	Число животных	Прирост объема лапок через 3 часа после введения формалина в %	P	Противовоспалительный эффект в %
Глицирам	10	10	68,8±5,6	<0,001	31,4
	25	10	52,0±4,5	<0,001	48,0
	50	10	38,0±3,6	<0,001	62,0
	100	10	50,4±4,55	<0,001	49,6
Глициренат	10	10	85,0±6,73	>0,05	15
	25	10	61,0±6,7	<0,002	39
	50	10	41,0±4,4	<0,001	59
	100	10	47,5±3,4	<0,001	52,5
Физиологический раствор	—	10	100,0±6,1	—	—

Таблица 2

Противовоспалительный эффект глицирризиновой и глицирретиновой кислот в опытах с «Cotton pellet»

Препарат	Доза в мг/кг	Число животных	Средний вес влажных гранул в мг	Разница в весе по сравнению с контролем в %	Средний вес сухих гранул в мг	Разница в весе по сравнению с контролем в %
Глицирам	50	10	43,0±2,9 P<0,05	17,7	11,5±0,52 P<0,001	24,3
Глициренат	50	10	43,1±1,95 P<0,05	17,4	12,4±0,38 P<0,002	18,4
Физиологический раствор	—	10	52,2±2,37	—	15,2±0,65	—

Для выяснения участия гипофиза в механизме влияния препаратов солодки на надпочечники нами была проведена специальная серия опытов по изучению влияния их на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках гипофизэктомированных животных (таблица 6).

Таблица 3

Препарат	Доза в мг/кг	Число животных	Прирост объема лапок через 3 часа после введения формалина в %	P	Противовоспалительный эффект в %
Глицирам	50	10	51,0±9,05	<0,05	39
Глициренат	50	10	47,0±5,3	<0,02	43
Физ. р-р	—	10	90,0±7,6	—	—

Таблица 4

Влияние глицирризиновой и глицирретиновой кислот на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках интактных крыс

Препарат	Доза в мг/кг	Число животных	Среднее содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках		P	Процент снижения аскорбиновой кислоты по отношению к контролю
			в мг%	в %		
Глицирам	50	20	206±7,7	57	<0,001	43
Глициренат	50	20	193±11,3	54,4	<0,001	45,6
Физиологический р-р	—	20	355±10,1	100	—	—

Таблица 5

Влияние глицирризиновой и глицирретиновой кислот на содержание эозинофилов в периферической крови у крыс

Препарат	Доза в мг/кг	Число животных	Среднее количество эозинофилов в мм³		P	Процент уменьшения содержания эозинофилов по сравнению с исходным уровнем
			в норме	после введения препаратов		
Глицирам	50	10	400±91,0	78±48,6	<0,05	80,5
Глициренат	50	10	257±31,6	86±18,1	<0,05	66,5
Физиологический р-р	—	14	252±24,8	236±21,0	>0,05	6

Результаты этих экспериментов показали, что действие глицирама и глицирената на надпочечники после гипофизэктомии несколько уменьшается.

Изучение противоаллергических свойств глицирризиновой и глицирретиновой кислот мы проводили на 95 морских свинках, предварительно сенсибилизированных лошадиной сывороткой.

Таблица 6

Влияние глицирризиновой и глицирретиновой кислот на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках гипофизэктомированных крыс

Препарат	Доза в мг/кг	Число животных	Среднее содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках		P	Процент снижения аскорбиновой кислоты по отношению к контролю
			мг %	%		
Глицирам	50	10	253±7,28	71,1	<0,001	28,9
Глицират	50	10	233±15,6	65,5	<0,001	34,5
Физиологический р-р	—	16	357±15,7	100	—	—

Препараты в дозе 50 мг/кг вводили за полтора-два часа до введения разрешающей дозы антигена. Полученные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7

Влияние глицирризиновой и глицирретиновой кислот на развитие анафилактического шока у морских свинок

Препарат	Доза в мг/кг	% животных		
		легкие явления шока	гяжелые явления шока	отсутствие симптомов шока
Глицирам	50	37,5	47,5	15
Глицират	50	30	20	50
Физ. р-р (контроль)	—	13,7	81,8	4,5

Глицирам и глицират предотвращают гибель животных и облегчают протекание шоковых явлений.

Исследование гипотермических свойств препаратов показало, что в то время как глицирам вызывает некоторое снижение температуры тела как у интактных животных, так и в условиях экспериментальной гипертермии, вызываемой динитрофенолом, глицират в этом направлении активности не обнаруживает.

Аналгезирующего действия препараты не оказывают.

При изучении влияния глицирама и глицирената на общую фармакодинамику было установлено, что оба они в максимально переносимых дозах не вызывают изменения артериального давления, дыхания и электрокардиограммы у подопытных животных, а также не оказывают существенного влияния на элементы вегетативной нервной системы и гладкую мускулатуру.

Оба препарата мало токсичны.

LD_{50} для глицирената при внутрибрюшинном введении составляет при расчете по Керберу 253 мг/кг, для глицирама — 1175 мг/кг.

Результаты клинического изучения

Глицирам и глицират были изучены в 6 лечебных учреждениях на 372 больных.

В эндокринологической клинике оба препарата применяли у больных внутрь (в таблетках) по 0,05 г 3—6 раз в день в течение 2—6 месяцев.

Глицирам и глицират оказали благоприятный лечебный эффект у больных с Аддисоновой болезнью, синдромом Шихена, гипофункцией коры надпочечников, развившейся в результате длительной терапии глюкокортикоидами и гипотоническим синдромом (как конституционального характера, так и на фоне болезни резецированного желудка). Положительное действие препаратов выражалось в повышении (до нормы) артериального давления, исчезновении общей слабости, увеличении выделения с мочой 17-кето- и 17-оксикортикостероидов, нормализации содержания натрия сыворотки.

Таким образом, препараты корня солодки голой оказались эффективными средствами при лечении ряда эндокринных заболеваний, в основе которых лежит поражение коры надпочечников.

В педиатрической клинике препараты были изучены на 140 детях, больных бронхиальной астмой. Из них у 79 больных была тяжелая форма и у 61 ребенка заболевание было средней тяжести. Глицирам назначали внутрь в виде таблеток или в виде инъекций внутримышечно, глицират — внутрь. Препараты солодки применялись как самостоятельно, так и в комплексе со стероидными гормонами.

Анализ эффективности проведенного лечения показал, что у большинства детей при средне-тяжелой форме заболевания на 7—10 день лечения ликвидировались явления бронхоспазма (исчезли сухие хрипы, явления вздутия легких), улучшились функциональные показатели внешнего дыхания, уменьшилось в 2—3 раза число эозинофилов крови. Возникновения приступов затрудненного дыхания не было ни в одном случае. Суточная дозировка препарата у этой группы больных составляла 0,1—0,15 г. Продолжительность курса лечения — 3—6 недель.

У всех детей с тяжелой бронхиальной астмой отчетливое лечебное действие глицирама и глицирената выявилось у 58 больных, получавших гормоны. У этой группы детей на фоне препаратов солодки удается значительно снизить дозу преднизолона и прекратить введение глюкокортикоидов. У этих крайне тяжело больных детей снижение дозы преднизолона до применения глицирризатов до 5—7,5 мг в сутки вызывало возобновление тяжелых приступов затрудненного дыхания, требовавших увеличения количества преднизолона.

При наиболее тяжелых формах заболевания дозировку препаратов доводили до 0,4—0,6 г в сутки при продолжительности курса лечения 1,5—3 месяца.

Таким образом, глицирам и глициренат оказались высокоэффективными препаратами при лечении бронхиальной астмы у детей. Назначение препаратов даже у детей у крайне тяжелыми формами заболевания позволяло провести отмену преднизолонотерапии.

Отмечено положительное действие препаратов при применении их в терапевтической клинике у больных с инфекционным неспецифическим полиартритом с целью устранения «синдрома отмены» при гормонотерапии.

В клинике кожных болезней препараты изучались при смазывании пораженных участков 2% эмульсией и в виде комплексного лечения (аппликации и применение препаратов внутрь в таблетках по 0,05 2—3 раза в сутки). Длительность лечения — 2—7 дней (64 больных) и 8—18 дней—40 больных.

Препараты оказали противовоспалительный и противозудный эффект у больных с экземой, аллергическим дерматитом и нейродермитом.

Таким образом, опыт клинического применения показал высокую терапевтическую активность обоих препаратов.

В настоящее время глицирам разрешен фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР для применения в широкой медицинской практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams A. V. — Pharm. J., 1953, 171, 34.
2. Adamson A. C., Tillman W. G. — Brit. Med. J., 1955, 2, 1501.
3. Best R., Finney R. S. H. — J. Pharm. Pharmacol., 1961, suppl., 107.
4. Borst J., Blomhert G. et al. — Acta clin. belg., 1950, 5, 405.
5. Brown H. M. et al. — Lancet, 1959, 2, 492.
6. Card W. I. et al. — Lancet, 1953, 1, 663.
7. Cohen L. — Brit. Med. J., 1959, 5131, 1243.
8. Colin-Jones E. — Brit. Med., 1956, 2, 1305.
9. Idem — 1957, 1, 161.
10. D'Arcey P. F., Vellet D. N. — Brit. Med. J., 1957, 2, 647.
11. Donaldson E. M., Duthil D. A. — Brit. Med J., 1956, 2, 1161.
12. Evans F. Q. — Austr, J. Pharm., 1959, 40, 121.
13. Finney R. S. H., Somers G. F. — J. Pharm. Pharmacol., 1958, 10, 613.
14. Finney R. S. H., Tarnoky A. Z. — J. Pharm. Pharmacol., 1960, 12, 49.
15. Groen J., Pelser H. E. et al. — New Engl. J. Med., 1951, 244, 471.
16. Kraus S. D. — J. Exp. Med., 1957, 106, 415.
17. Idem. — 1958, 108, 325.
18. Idem. — J. Pharm. Pharmacol., 1960, 12, 300.
19. Logeman W., Lauria F., Gudkowicz G. — Nature, 1960, 187, 607.
20. Lowis L. H., Conn J. W. — J. Lab. Cin. Med., 1957, 47, 20.
21. Lythgae B., Trippet S. — J. Chem. Soc., 1950, 3, 1883.
22. Martin-Scott I. — J. Med. British, 1960, 5178, 1057.
23. Revers F. E. — Nedir. rijdschr. geneesk., 1946, 90, 135.
24. Ruemele T. — Seifen—Öle—Fette—Wachs., 1959, 85, 213.
25. Tangi K. K., Seth P. K. — Biochem. Pharm., 1965, 14, 1277.
26. Warin R. P., Evans C. D. — Brit. Med. J., 1956, 25, 480.
27. Муравьев И. А., Пономарев В. Д. Учен. зап. Пятигорск. фарм. института, 1959, 3, 169.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ГРИБОВ

К. МОНИКОВСКИЙ

Кафедра гигиены питания Лодзинской Медицинской Академии (Польша)

Съедобные грибы принадлежат к наиболее древним продуктам питания, а богатые натуральные ресурсы их доставляют населению надежные резервы пищи в периоды бедствий и голодания.

Существующий в западных странах Совет для Европейского кодекса питания установил в Вене, в 1960 году, список грибов для международной торговли в следующем составе:

Болетус эдулис — боровик, белый гриб

Кантареллюм цибариум — лисичка,
Тубер брюмале — труфель,
Агарикус биспорус — шампиньон,
Моршелля эскулента — сморчки,
Гиромитра эскулента — сторчки.

Так как эти виды грибов, за исключением труфели, имеются в Польше в изобилии, то валовой экспорт грибов из Польши достигает 5000 тонн в год, не включая шампиньонов. Экспорт шампиньонов искусственной разводки достигает 140.000 тонн.

Одним словом, по определению членов Европейского кодекса в Вене, в группу грибов для международной торговли вошли виды, определенные в «Товароведении пищевых продуктов», под редакцией Ф. В. Церевитинова, том 2, стр. 294, 1949 г., как I категории так и по одному виду кат. 2-й и 3-ей.

Экспортируются однако и грибы иных видов.

Я постараюсь доложить о научных трудах фармацевтического отделения Лодзинской Медицинской Академии.

Работы по этим вопросам были развернуты в нескольких направлениях.

Первая тема связана с мало разработанными показателями оценки грибов в виде источника белка и его качества.

Вопрос физиологического воздействия грибов, применяемых в качестве возбудителей для секреции желудочного сока в блюдах, на основании работ И. П. Павлова и И. П. Разенкова, был исследован в работе д-ра Ст. Юраша и д-ра В. Лясота.

Из этих работ вытекало, что основным химическим возбудителем секреции являются имидазоловые соединения, присутствующие в мясных бульонах в виде карнозина, а в водных вытяжках овощей — как гистидин и его производные. Относительно грибов вопрос еще подлежит разработке, однако присутствие имидазоловых соединений в грибах несомненно.

Биологическая ценность грибных белков в настоящее время еще мало исследована. По данным Дюеля, Грубеца, Джонстона, приведенным в русском переводе в книге «Белки и аминокислоты в питании человека и животных», стр. 30, 1952, оценивается ее на около 32% по отношению к ценности казеина и белков сои.

Первым делом была установлена усвояемость белков шампиньона свежего и сушеного, в порошкообразном состоянии, кроме того, вареного 30 минут и жареного с маргарином.

Количество белка в материале учитывалось по разнице между валовым общим азотом, определяемым по Кьельдалю,

и азотом небелковым, определяемым как растворимые азотистые соединения после осаждения белков и хитина сернокислой медью по Белозерскому и Проскурякову. Хитин был определен особо нефелометрическим методом по Поповичу И., Каркоха И. и Млодецкому Г.

Усвояемость была определена in vitro и in vivo. In vitro определено усвояемость путем перевода белкового азота в раствор под влиянием энзиматического протеолиза с помощью пепсина при температуре 45°, pH 2 и времени воздействия 15 часов, а затем под действием трипсина при температуре 35°, pH 8 и времени воздействия 24 часа.

In vivo определение сводилось в испытаниях на белых крысах (20 штук) в течение 10 дней.

Усвояемость определялась по выражению:

$$X = \frac{Ир - (Ик - Им) \times 100}{Ир},$$

где: Ир — азот диеты, съедаемый одной крысой в период эксперимента.
Ик — азот, выделенный с калом одной крысой в период эксперимента.
Им — азот метаболический, выделенный с калом и мочой одной крысой в период эксперимента.

Получены следующие показатели усвояемости в процентах:

Материал	In vivo	In vitro
Шампиньон свежий вареный	61,0	66,8
Шампиньон свежий жареный	64,1	56,9
Шампиньон после сушки вареный	—	64,9
Шампиньон сушеный в порошке	—	62,9
Шампиньон сушеный жареный	—	55,4

В испытаниях in vivo разницы усвояемости для грибов свежих и тех же жареных небольшие, в испытаниях in vitro они значительно разнятся.

Эти наблюдения соответствуют данным усвояемости белка шампиньонов по Линтчелю (Биохем. Цейтшрифт 308, 413, 1941), по которым усвояемость зависит от способа приготовления грибов.

Эта предпосылка соответствует в равной степени заключениям иных авторов, как: Зеелькопф (1957), Каркоха (1961). В общем Финк (1957) и Млодецки (1964) пришли к выводу, что независимо от недочета незаменимых аминокислот (особенно изолейцина и метионина) белки шампиньона отличаются присутствием низкомолярных соединений азота (мочевина, гванин, пуриновые основания, аденин, холин, бетаин, моно- и диэтаноламин и иные).

Надлежало выяснить, в какой степени протеолитические ферменты гриба могут преобразить белковую структуру, отражающуюся на усвояемости и белковой ценности. Надлежало дальше уяснить возможные разницы протеолитических эффектов в связи с сушкой, воздействием температуры при кулинарной обработке шампиньонов.

Для детального обследования физико-химических свойств белков плодовое тело шампиньона было подвергнуто вытравлению следующими растворителями: вода, 10% раствор гидроокиси натрия. 2% раствор соляной кислоты и 70% раствор этанола.

Эта схема вытравливания была заимствована по Нейрату и Бейли позволила сгруба расфракционировать белки на: альбумины, глобулины, проламины и глютелины.

Все полученные фракции были, после тщательного гидролиза смесью муравьиной и соляной кислоты, проанализированы по аминокислотному составу, пользуясь вступительной хроматографией на бумаге.

Количественное определение отдельных аминокислот было установлено фотоколориметрическим анализом по данным экстинкции и пересчитано на сухую массу.

Отдельно схарактеризовано электрофоретические свойства белков, полученных путем высаливания их из водного раствора сернокислым аммонием. Электрофорез был проведен на агаровом желе в буферной среде pH 8,65.

В общем было установлено, что в белках шампиньонов сушеных возрастает количество свободных аминокислот. Это означает, что во время сушки происходит протеолитическое расщепление белка под влиянием собственных ферментов гриба. Электрофорез подтверждает такое заключение, так как и в альбуминах и в глобулинах появляются новые фракции, передвигающиеся к катоду и к аноду.

На это обстоятельство обратили внимание С. Москов и З. Златев и Д. И. Лобанов, С. Ф. Елманова доказав, что в некоторых грибах присутствуют протеолитические ферменты большой активности.

С. Москов и З. Златова предлагают воспользоваться соком шампиньонов для лечебных и диетических целей.

Хмельницкая, Млодецкий и Лэнка воспользовались этими наблюдениями и выполнили работу по определению активности протеаз.

Эти исследования уяснили, что протеолитические энзимы шампиньона обладают высокой активностью по отношению к гемоглобину и к мышечным волокнам. Из изложенного следует, что заключения о возможности использования протеолитических энзимов сока шампиньона для фармацевтических препаратов, способствующих перевариванию белков в желудке больных, вполне основательно.

Присутствие сильно активных протеолитических ферментов в грибах наряду с усиленной динамикой роста плодового тела побудило к предположению, что между ростом гриба и аминокислотным составом белков существует качественная связь.

В грибах определено общий азот по Кьельдалю, небелковый азот — по Белозерскому и Проскурякову, дальше хитиновый азот — по Поповичу.

В общем по мере увеличения плодового тела содержание белка падает и возрастает содержание хитина. Содержание общего азота падает с 6,41 до 4,38, а белкового — с 5,93 до 3,3%.

В выделенных белках из грибов с разным диаметром шляпки уменьшается тоже содержание аминокислот по мере роста диаметра.

Из вышеизложенного отчетливо видно, что плодовые тела шампиньонов при малом диаметре биологически более ценны.

В общем в аминокислотном составе грибных белков входят 18 аминокислот, идентифицированных с помощью хроматографии. В водных вытяжках и в гидролизатах этих белков много аланина, глутаминовой и аспарагиновой кислот.

Если сумма незаменимых аминокислот в яичном белке превышает 50%, то в описанных грибах она значительно меньше — $^1/_5$ и даже $^1/_{27}$ часть этой величины. Это свидетельствует о низкой биологической ценности грибных белков, не могущих служить источником белкового питания человека, за исключением боровика, где сумма незаменимых аминокислот составляет около половины аминокислот яичного белка.

Это не предрешает пригодности грибов в питании, хотя бы ввиду содержания гистидина и недостаточно еще исследованного на содержание гистамина, ввиду влияния на секрецию желудочного сока.

В шампиньоне свежем мы не выявили присутствия гистамина, но он появляется в шампиньоне высушенном.

Что касается иных азотистых соединений, то с помощью бумажной хроматографии удалось определить содержание следующих аминов: холина, бетаина, триэтиламина, гистамина и пуриновое основание — гванин.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ СТОРОН ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭФИРАНОВ

Д. Я. ГУСЕЙНОВ, Г. Б. АЛЛАХВЕРДИБЕКОВ, П. А. ЮЗБАШИНСКАЯ

Кафедра фармакологии (зав. — проф. Г. Б. Аллахвердибеков) Азербайджанского медицинского института им. Н. Нариманова

Изыскание и изучение новых эффективных лекарственных средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы является чрезмерно актуальным вопросом современной медицины.

Успехи синтетической химии в области поисков новых гипотензивных медикаментов огромны. Нашими учеными-химиками и фармакологами создан ряд эффективных средств, успешно применяемых в настоящее время для лечения гипертонической болезни. Так, С. В. Аничковым (1) было подробно изучено синтетическое вещество дибазол как гипотензивное средство. С. Я. Арбузов (2) создал препарат фенатин, представляющий собой продукт конденсации фенамина с никотиновой кислотой, обладающий хорошим гипотензивным свойством. К числу могущественных синтетических гипотензивных средств следует отнести аминазин и апрессин, изученные рядом исследователей в эксперименте и в клинических условиях, нашедшие широкое применение в медицинской практике (С. Я. Арбузов, П. К. Дьяченко, Ю. Н. Шанин (3), Р. И. Золотницкий, Д. А. Брандус (4), М. Д. Машковский (5), Г. Н. Терегулов, А. И. Копылова, А. Г. Хайруллина (8). Синтезированный в лаборатории А. Л. Мнджояна новый препарат ганглерон оказался эффективным гипотензивным и спазмолитическим средством (7). В лаборатории синтеза биологически активных соединений Института нефтехимических процессов Академии Наук Азерб. ССР, руководимой Ш. М. Мамедовым, осуществляется получение из нефтепродуктов ряда ценных химических веществ, к числу которых относятся и эфираны. Эфираны, представленные нам для исследования, были синтезированы и химически изучены в указанной выше лаборатории аспирантом Ю. Я. Гусейновым.

Эфиран — 1008/5i в химическом отношении представляет собой изопентоксиметиловый эфир гамма-диметиламинопропилового спирта с молекулярным весом 179.

Эфиран — 1008/n гексоксиметиловый эфир гамма-диметиламинопропилового спирта с молекулярным весом 151.

Эфиран — 1008/6n гексосиметиловый эфир гамма-диметиламинопропилового спирта с молекулярным весом 193.

Эфиран — 1011 диэтиламинометиловый эфир гамма-диметиламинопропилового спирта с молекулярным весом 184.

Токсичность их изучалась на белых мышах, а также на кошках. Для каждой серии опытов бралось по 5 мышей.

На основании полученных результатов по изучению токсичности эфиранов на белых мышах, было установлено, что для них LD_{50} составляет 1,25 г/кг, а LD_{100} — 5 г/кг веса животного, а токсическая доза для кошек—0,15 г/кг.

Сопоставляя результаты опытов по изучению токсичности исследуемых эфиранов на белых мышах и кошках, можно заключить, что к этим веществам кошки более чувствительны, чем мыши.

Влияние исследуемых эфиранов на сердечную деятельность в целостном организме

Опыты проводились на кошках и кроликах под уретановым наркозом путем прямой кардиографии по методу Данилевского-Приходьковой (6).

Ниже приводятся 2 кимограммы из этих опытов.

Прилагаемая кимограмма (рис. 1) показывает, что под действием исследуемого эфирана значительно повышается

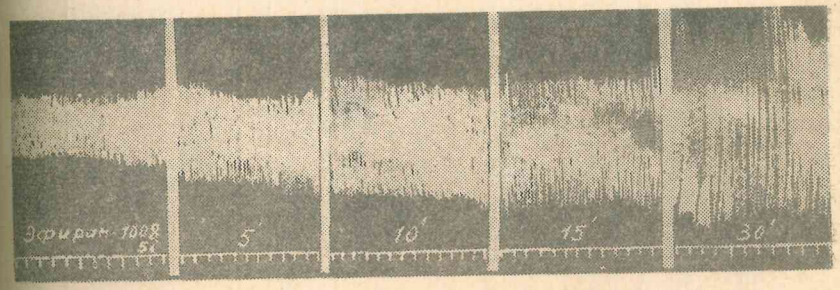


Рис. 1. Влияние эфирана 1008/5i в дозе 0,05 г/кг на сердечную деятельность кролика.

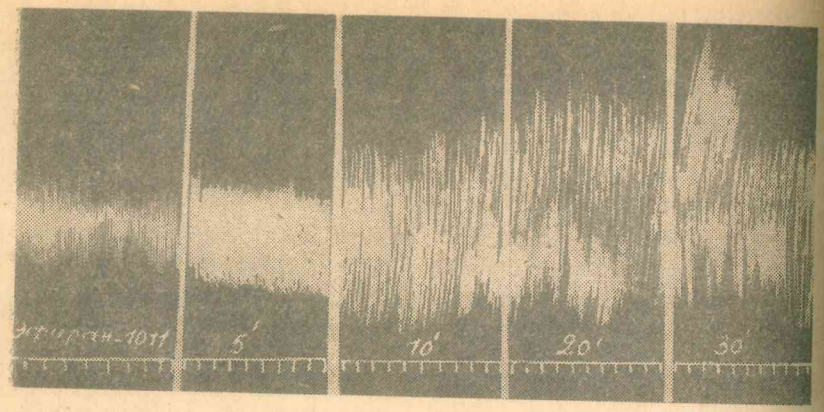


Рис. 2. Влияние эфирана-1011 в дозе 0,05 г/кг на сердечную деятельность кролика.

сердечная деятельность, несколько урежается ритм и значительно увеличивается амплитуда сердечных сокращений.

Как видно из другой кимограммы (рис. 2), исследуемый эфиран резко повышает сердечную деятельность, вызывает заметное урежение ритма сердца и производит выраженное увеличение амплитуды сердечных сокращений.

Влияние исследуемых эфиранов на артериальное давление

Опыты по изучению влияния эфиранов на артериальное давление проводились на кошках под уретановым наркозом. Исследуемые эфираны вводились внутривенно подопытным животным в дозах 0,05—0,08 и 0,1 г/кг. Все испытуемые эфираны в примененных нами дозах оказывали ясно выраженное гипотензивное действие. Влияние эфиранов 1008/5i и 1011 в дозах 0,08—0,1 г/кг на артериальное давление показаны в следующих кимограммах (рис. 3 и 4).

Как показывает кимограмма (рис. 3), исследуемый эфиран в начале своего действия вызывает резкое снижение уровня артериального давления (на 70 мм рт. ст.). Постепенно давление повышается, но, однако, не доходит до исходного уровня. Начиная с 5-ой минуты и до конца (в течение 60 минут) уровень артериального давления снижается на 30 мм рт. ст. по сравнению с нормой. Характерным является то, что в этом

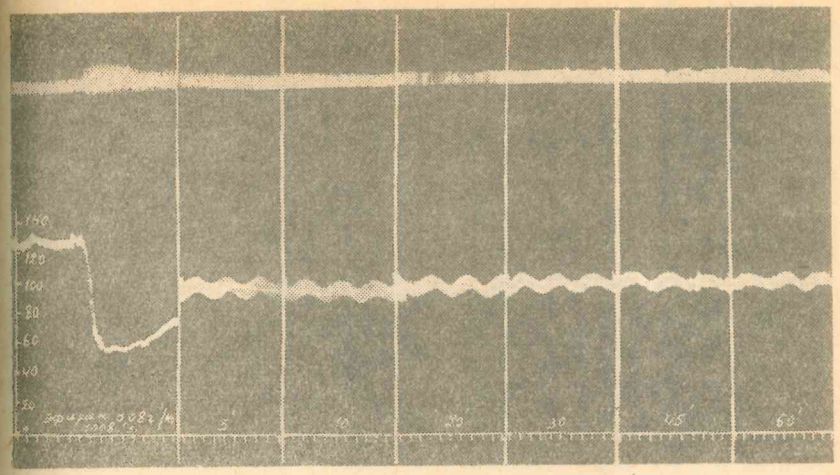


Рис. 3. Влияние эфирана-1008/5i в дозе 0,08 г/кг на артериальное давление кошки, вес — 2650 г) под уретановым наркозом.

опыте амплитуда пульсовой волны увеличивается почти в 3 раза. Положительное инотропное действие изучаемого эфирана продолжается до окончания опыта.

Со стороны дыхательных движений в этом опыте особых изменений не происходит, за исключением того, что ритм дыхания несколько учащается.

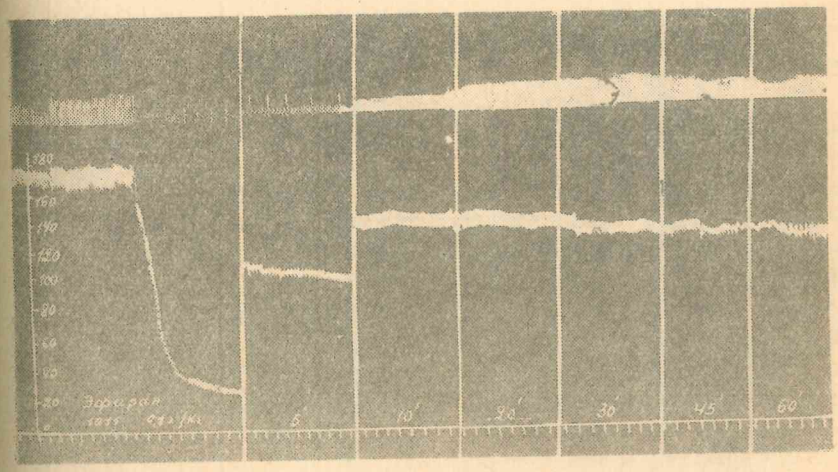


Рис. 4. Влияние эфирана-1011 в дозе 0,1 г/кг на артериальное давление кошки (вес — 3000 г) под уретановым наркозом.

Из данной кимограммы (рис. 4) ясно видно, что при внутривенном введении исследуемого препарата происходит резко выраженное снижение артериального давления (на 140 мм рт. ст.).

На 5-й минуте опыта снижение уровня кровяного давления составляет 60 мм рт. ст. В дальнейшем, хотя артериальное давление и повышается, но, однако, на 10-й и 20-й минутах оно остается сниженным, по сравнению с нормой, на 30 мм рт. ст. К концу опыта, на 60-й минуте, снижение артериального давления составляет 40 мм рт. ст.

Амплитуда пульсовой волны временами уменьшается, а ритм сердечных сокращений учащается. Особые изменения происходят со стороны дыхания. В начале действия препарата дыхание задерживается, делается прерывистым и аритмичным, но, начиная с 10-й минуты, оно заметно учащается и углубляется.

На основании проведенных экспериментов было установлено, что все испытуемые эфираны оказывают выраженное кардиотоническое и гипотензивное действие.

Их картиотонический эффект выражается в положительном иностропном и отрицательном хронотропном влияниях.

Характерным является то, что гипотензивный эффект, наблюдаемый от изучаемых эфиранов, происходит без ослабления сердечной деятельности. В противовес некоторым другим гипотензивным средствам под действием эфиранов почти во всех случаях опытов падение уровня артериального давления сопровождается значительным увеличением амплитуды пульсовой волны и гипотензивный эффект отличается своей продолжительностью.

В целях выяснения механизма гипотензивного действия эфиранов нами были проведены опыты на атропинизированных кошках и кошках с перерезанными блуждающими нервами. Результаты этих опытов показали, что исследуемые эфираны на фоне выключенных химическим и механическим путями блуждающих нервов не вызывают гипотензивного эффекта.

Для иллюстрации приводятся некоторые кимограммы из этих опытов.

Как видно из прилагаемой кимограммы (рис. 5), после внутривенного введения атропина кошке происходит некоторый подъем артериального давления, сопровождающийся возбуждением дыхания. Введенный на фоне действия атропина в организм, эфиран почти не вызывает изменений уровня артериального давления, хотя и оно при этом имеет некото-

рую тенденцию к повышению. В этом опыте, также как и других опытах, отмечается резкое увеличение амплитуды пульсовой волны и усиление дыхательных движений.

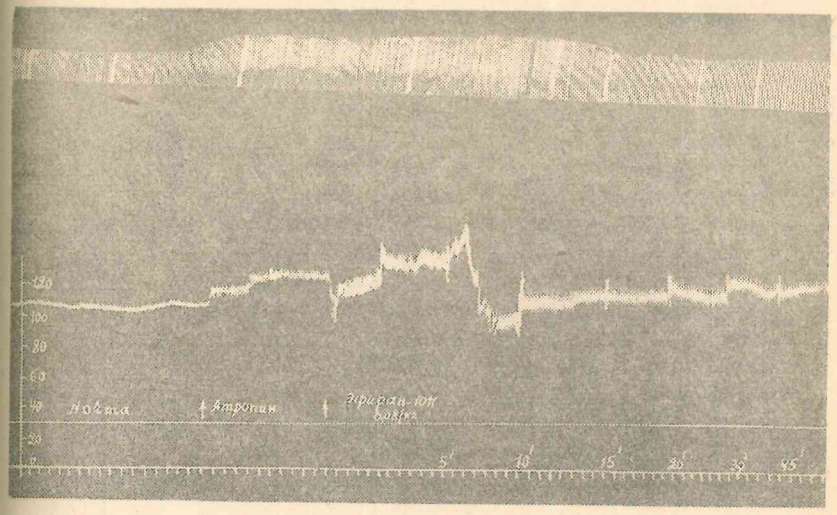


Рис. 5. Влияние эфирана — 1011 в дозе 0,08 г/кг на артериальное давление атропинизированной кошки (вес — 3200 г) под уретановым наркозом

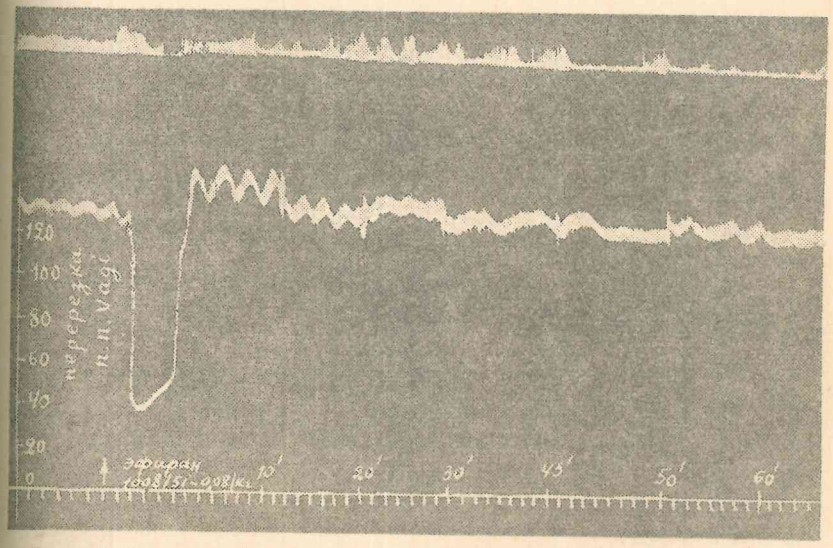


Рис. 6. Влияние эфирана — 1008/5i в дозе 0,08 г/кг на артериальное давление кошки (вес — 2950 г) с перерезкой блуждающих нервов под уретановым наркозом.

Из кимограммы (рис. 6) видно, что введение в вену кошки с перерезанными блуждающими нервами эфирана после резкого и кратковременного снижения артериального давления вызывает его подъем, уровень которого вначале превышает исходное состояние, а затем выравнивается и до конца опыта (в течение 60 минут) не изменяется под влиянием испытуемого эфирана.

Итак, эфираны на фоне выключенных блуждающих нервов не обладают гипотензивным свойством, а в некоторых опытах даже уровень артериального давления под действием эфиранов имеет явную тенденцию к повышению.

Результаты проведенных опытов позволяют придти к следующим выводам:

1. Исследуемые эфираны обладают небольшим токсическим свойством, для которых на белых мышах LD_{50} составляет 1,25 г/кг, а LD_{100} — 5 г/кг, в то время как для кошек токсическая доза эфиранов равна 0,15 г/кг.

2. Изучаемые эфираны оказывают заметное кардиотоническое действие, вызывая положительный инотропный и отрицательный хронотропный эффект.

3. Испытуемые эфираны проявляют резко выраженное гипотензивное влияние на продолжительное время. По гипотензивному действию эфираны 1008/5i и 101i оказались более эффективными, чем эфираны 1008/3п и 1008/6п.

4. Гипотензивное действие эфиранов осуществляется через холинергические структуры. На фоне выключенных химическим и механическим путями блуждающих нервов эфираны не вызывают гипотензивного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков С. Б. Новое в области сосудорасширяющих средств. Новости медицины АМН СССР, 1949 г. в. 12, стр. 1—10.

2. Арбузов С. Я. К фармакологии фенатина. Журнал «Фармакология и токсикология», 1952 г. 15, 6, 46.

3. Арбузов С. Я., Дьяченко П. К., Шанин Ю. Н. Фармакологические средства, примененные при оперативных вмешательствах под общим охлаждением. Вестник хирургии им. И. И. Грекова, 1955 г. 76, 7, 60.

4. Золотницкий Р. И., Брандус Д. А. Лечение аминазином длительно болеющих шизофренией. Журнал «Врачебное дело», 1959 г. 4, 497.

5. Машковский М. Д. Фармакологические свойства аминазина и других препаратов фенотиазинового ряда. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956 г., 56, 2, 81.

6. Приходькова Е. К. Сборник трудов, посвященный профессору В. Я. Данилевскому М., 1925 г.

7. Симонян А. Т., Бунятян В. П., Аветисян А. М. О лечении стенокардии и гипертонической болезни препаратом ганглерон. Журнал «Клиническая медицина», 1958 г. 36, 3, 76.

8. Терегулов Г. Н., Копылова А. И., Хайруллина А. Г. Лечение апрессином больных гипертонической болезнью. Журнал «Клиническая медицина», 1956 г., 34, 5, 74.

КУРАРЕПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДИФЕНИЛЭТАНОВОГО РЯДА

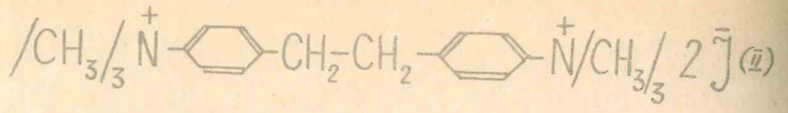
С. Ф. ТОРФ, В. П. ЧЕРЕПАНОВА

Отдел фармакологии (зав. — действ. член АМН СССР, проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР, г. Ленинград.

Изыскание новых курареподобных веществ за последние два десятилетия протекает весьма успешно, потому что в литературе, начиная с конца сороковых годов, опубликовано несколько обстоятельных исследований, установивших некоторые закономерности между строением и действием курареподобных веществ и послуживших важным ориентиром в поисках новых курареподобных веществ. В первую очередь следует отметить исследования Barlow и Ing (8) и Paton и Zaimis (9), изучавших ряд иодистых и бромистых солей полиметилен-бис-триметиламмония. Они установили, что соединения этого ряда, у которых полиметиленовая цепочка между аммониевыми группами содержит не более шести метиленовых групп, обладают преимущественно ганглиолитическим действием. При увеличении количества метиленовых групп в углеродной цепочке проявляется уже курареподобное действие, которое достигает максимума при десяти метиленовых группах между триметиламмониевыми группировками. Это соединение под названием декаметоний (1) вошло в медицинскую практику.

$$/CH_3/_3\overset{+}{N}-/CH_2/_{10}-\overset{+}{N}/CH_3/_3 \quad 2\bar{J} \quad (I)$$

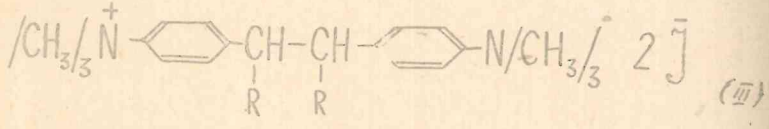
С целью проверки этой закономерности на соединениях другой структуры, мы синтезировали п, п′-бис-триметиламмониевое производное дифенилэтана (2), у которого между аммониевыми группировками также содержится углеродная цепочка из десяти атомов углерода — восемь атомов из двух бензольных колец и два атома углерода из этанового мостика, соединяющего бензольные кольца. Оказалось, что это соединение (II) также обладает курареподобным действием.



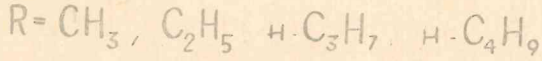
(II)

Таким образом, вышеуказанная закономерность, как одно из условий появления курареподобной активности, была подтверждена в нашем отделе на соединении другой структуры (II).

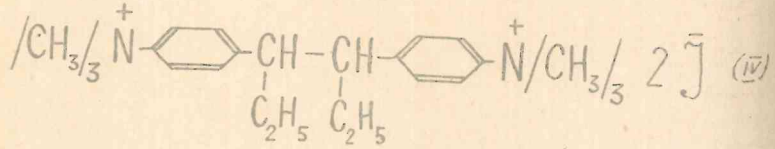
В дальнейшем выяснилось влияние на курареподобную активность различных структурных изменений молекулы п, п′-бис-триметиламмониевого производного дифенилэтана. Был синтезирован гомологический ряд соединений, содержащих в положениях 1 и 2 п, п′-бис-триметиламмониевого производного дифенилэтана алкилы — метил, этил, н-пропил, н-бутил (III).



(III)



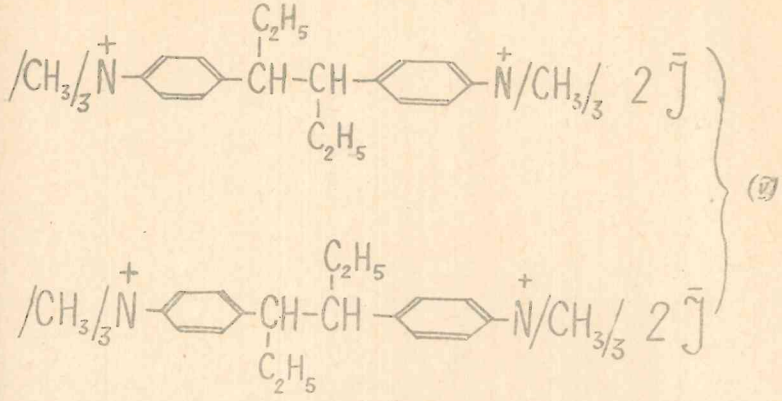
В этих соединениях имеются два асимметрических атома углерода и поэтому (III) существуют в различных стереоизомерных формах — мезо-формы и рацемата. Были синтезированы мезо-формы этих соединений (2, 3). Последние также обнаружили курареподобную активность (4), которая оказалась в 8—10 раз большей, чем у незамещенного производного (II). Наибольшая курареподобная активность среди мезоформ этих соединений обнаружена у соединения, содержащего в положениях 1 и 2 этилы. Это соединение (IV) под названием парамион было внедрено в медицинскую практику (1).



(IV)

Представляло также интерес сравнить курареподобную активность различных стереоизомерных форм в этом ряду производных. Это было проверено на дийодметилате п, п′-бис-

диметиламино-3,4-дифенилгексана. Для этого, кроме мезоформы (парамиона), был синтезирован рацемат этого соединения (V) (2).

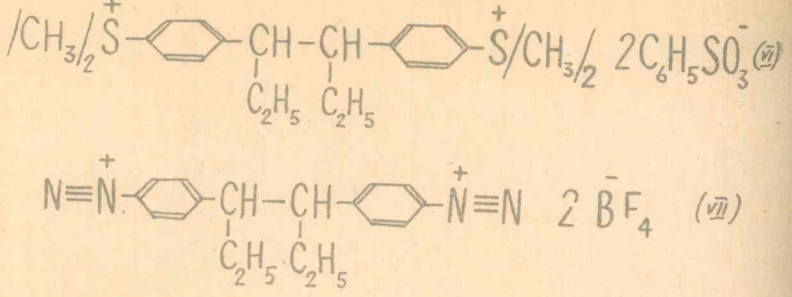


(VI)

Курареподобная активность последнего оказалась примерно в 8—10 раз меньшей, чем у соответствующей ему мезоформы (парамиона) (4). Таким образом, на этом примере установлено, что характер действия у рацемата и мезоформы этого соединения одинаковый, но существенно меняется сила курареподобного действия.

Следующий раздел исследования посвящен выяснению влияния природы катионой группировки на курареподобную активность. По литературным данным, аммониевые группировки бис-аммониевых производных своим положительным зарядом реагирует с анионной частью холинорецептора и тем самым блокируют действие ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, вызывая курарный эффект. В связи с этим представило интерес проверить, как отразится на курареподобную активность замена аммониевых группировок в п, п′-бис-аммониевых производных дифенилэтана на другие катионные группировки, в частности, на сульфониевые и диазониевые, которые, как известно, также содержат положительные заряды. Для этой цели был синтезирован дибензолсульфометилат п, п′-бис-метилмеркапто-мезо-3,4-дифенилгексана (VI) и диборфторид п, п′-бис-диазо-мезо-3,4-дифенилгексана (VII) (5), аналогичные парамиону.

Сульфониевое производное было синтезировано в виде бензолсульфокислой соли, потому что ароматические алкилмеркаптопроизводные не реагируют с иодистым метилом. Бисдиа-



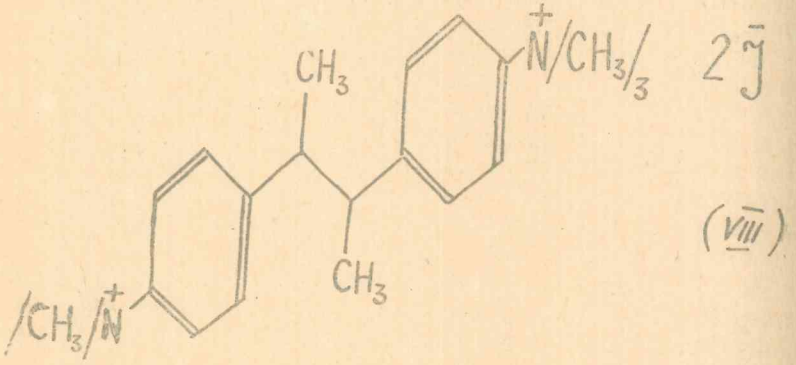
(VII)

зониевое производное синтезировано в виде борфторида, что дало возможность выделить диазониевое производное в кристаллическом виде.

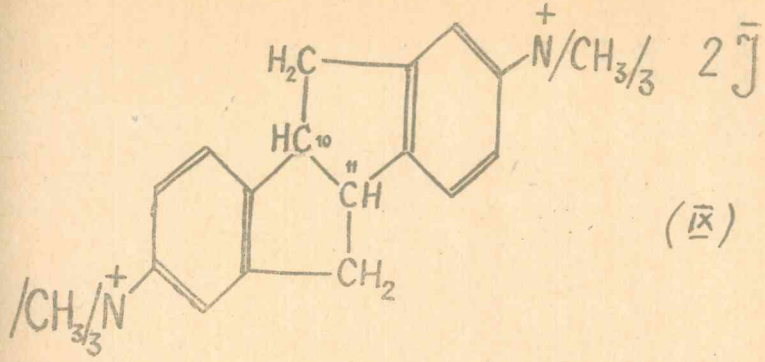
Фармакологическое испытание (3) показало, что сульфониевое производное также обладает курареподобным действием. Таким образом, замена аммониевых группировок в парамионе на сульфониевые не меняет характера действия, а лишь ослабляет его в 5—6 раз. Напротив, диазониевое производное не обнаружило курареподобного действия.

Следующим структурным изменением является переход от дийодметилата п, п′-бис-диметиламино-2,3-дифенилбутана (VIII) к его тетрациклическому аналогу — дийодметилату 2, 6-бис-диметиламинодифенсукциндана (IX), имеющего, как видно, жесткую структуру (3, 6).

Следует указать, что в производном дифенсукциндана содержатся два асимметрических атома углерода и это соединение может существовать в виде транс- и цис-изомеров. В транс-изомере весь скелет молекулы должен быть расположен



(VIII)

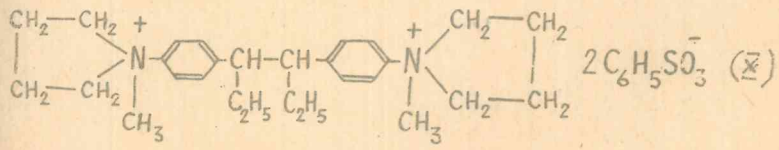


(IX)

в одной плоскости, атомы водорода при C_{10} и C_{11} — в транс-положении относительно связи C_{10}—C_{11} и транс-изомеры не должны обладать дипольным моментом. Цис-изомеры, как, в частности, показывает рассмотрение этой структуры на моделях, расположены в пространстве в виде полураскрытой книги, атомы водорода находятся в цис-положении относительно связи C_{10}—C_{11} и поэтому все соединения цис-ряда должны обладать дипольным моментом. При определении дипольного момента у нескольких производных дифенсукциндана было установлено, что эти соединения обладают дипольным моментом и, следовательно, относятся к цис-ряду. Это обстоятельство и жесткость структуры позволили вычислить графически расстояние между аммониевыми группами в дифенсукцинда-новом производном. Это расстояние оказалось равным 10 · 5 A° (6).

Дийодметилат 2,6-бис-диметиламинодифенсукциндана тоже обладает курареподобным действием, так что переход к тетрациклическому соединению не изменил характера действия, а лишь ослабил его по сравнению с мезо-формой соединения (VIII).

В заключение проведено еще одно структурное изменение в молекуле парамиона: аммониевые группы молекулы включены в гетероцикл. Для этой цели синтезирован дибензолсульфометилат п, п′-бис-N-пирролидинил-мезо-3,4-дифенилгексана (X) (7).



(X)

Это соединение синтезировано из следующих соображений: парамион по механизму курарного действия хотя и близок к d-тубокурарину, но несколько отличается от него. Так как в d-тубокурарине аммониевые группы включены в гетероцикл, предполагалось, что включение аммониевых групп парамиона в гетероцикл приблизит механизм курарного действия у полученного соединения к d-тубокурарину. Как показала А. И. Подлесная, сила курарного действия (X) оказалась такой же, как у парамиона, а механизм более близок к механизму курарного действия d-тубокурарина.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы мезо-формы ряда 1,2-диалкил-п, п′-бис-триметиламмониевых производных дифенилэтана, которые обнаружили высокую курареподобную активность. На примере 1,2-диэтилпроизводного показано, что мезо-форма значительно активнее, чем рацемат этого соединения.

2. При замене в мезо-1,2-диэтилпроизводном триметиламмониевых группировок на диметилсульфониевые сохраняется курареподобная активность, но оказывается меньшей в несколько раз.

3. Включение аммониевых групп молекулы мезо-1,2-диэтил-п, п′-бис-аммониевого производного в гетероцикл приводит к соединению, механизм курарного действия которого в большей степени близок к механизму действия d-тубокурарина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства, изд. 6, Москва, Медицина, 1967, ч. I, 260.

2. Торф С. Ф. и Хромов-Борисов Н. В. Алкилированные диаминопроизводные ряда дифенилэтана. Журнал общей химии, 1954, 24, 2168—2173.

3. Торф С. Ф. и Хромов-Борисов Н. В. Бис-триметиламмониевые и бис-диметилсульфониевые соединения дифенилэтанового ряда как курареподобные вещества. Медицинская промышленность СССР, 1961, № 6, 18—22.

4. Торф С. Ф., Хромов-Борисов Н. В., Бутаев Б. М. и Гребенкина М. А. Зависимость между фармакологическими свойствами и химическим строением в ряду дифенилэтана. Фармакология и токсикология, 1952, 15, № 6, 12—17.

5. Торф С. Ф. и Хромов-Борисов Н. В. Фтор- и серусодержащие производные мезо-3,4-дифенилгексана. Журнал общей химии, 1961, 31, 2102—2106.

6. Торф С. Ф., Хромов-Борисов Н. В., Гурьянова Е. Н. и Гольдштейн И. П. Стереоизомерия соединений ряда дифенсукциндана. Журнал органической химии, 1967, 3, 1506—1509.

7. Торф С. Ф., Черепанова В. П. Гетероциклические бисаммониевые производные дифенилэтана. Химико-фармацевтический журнал, 1967, № 4, 25—27.

8. Barlon R. B., Ing H. R. Curare-like action of polymethylene bis-guarternary ammonium salts, Brit. I. Pharmacol., 1948, 3, 298—304.

9. Paton W. D. M., Zaimis E. J. The pharmacological action of polymethylene bistrimethylammonium salts. Brit. I. Pharmacol., 1949, 4, 381—400.

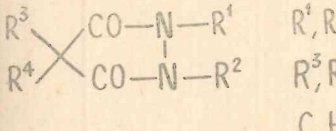
СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫЕ 3,5-ДИОКСОПИРАЗОЛИДИНОВЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А. М. ХАЛЕЦКИЙ, Б. Л. МОЛДАВЕР, Н. А. АНДРЕЕВА, А. В. ТРЕТЬЯКОВ

(Кафедра фармацевтической химии Ленинградского химико-фармацевтического института; зав. кафедрой — проф. А. М. Халецкий. Кафедра фармакологии Ленинградского медицинского педиатрического института; зав. кафедрой — проф. И. В. Маркова)

Недостатки бутадиона (неблагоприятное влияние на кровь и др.) побудили нас к поиску новых, менее токсичных производных 3,5-диоксопиразолидинов (3,5-ДОП). В качестве одного из путей создания таких препаратов, предложенного проф. В. М. Карасиком, был синтез сульфопроизводных этого ряда. Интерес к получению сульфокислот 3,5-ДОП вызывался и тем, что сульфирование β-дикарбонильных соединений исследовано недостаточно, а в ряду 3,5-ДОП — вообще не исследовалось.

Для изучения влияния природы и положения заместителей, а также кето-энольной таутомерии на направление сульфирования 3,5-ДОП нами изучалось сульфирование моно-, ди-, три- и тетразамещенных 3,5-ДОП с различным характером и положением заместителей:



R^1, R^2 = H, C_6H_5, $C_6H_5CH_2$

R^3, R^4 = H, Алкил, $(C_2H_5)_2N\text{-}C_2H_4$, C_6H_5, $C_6H_5CH_2$, Cl, $(CH_3)_2CH=$, $C_6H_5CH=$, $C_6H_5CH=CH\text{-}CH=$, $C_6H_5\text{-}N=N\text{-}$

Молекула замещенного 3,5-ДОП имеет несколько сульфируемых центров с различной степенью нуклеофильности, поэтому в зависимости от активности сульфирующего агента можно получить частично или полностью сульфированные продукты.

Концентрированная серная кислота не сульфирует N-фенильные радикалы на холоде, а повышение температуры реакции приводит к разрушению гетероцикла. Лишь в случае 4-монофенилзамещенных соединений сульфогруппа вступает в C_4-фенильный радикал (2). Поэтому в качестве сульфирующих агентов мы использовали 20%-ный олеум и пиридинсульфотриоксид, реакциями с которыми было получено 26 различных сульфокислот 3,5-ДОП.

Доказательство места положения сульфогрупп в полученных сульфокислотах (положение 4 гетероцикла или фенильные радикалы) основывалось на данных ИК-спектроскопии, изучении некоторых химических свойств сульфокислот и их солей, определении их эквивалента при титровании щелочью, а также на расщеплении полученных соединений при кипячении с соляной кислотой и последующей хроматографической идентификации продуктов гидролиза. Однородность полученных сульфокислот, помимо данных элементарного анализа, доказывалась хроматографированием на бумаге. Все сульфокислоты были идентифицированы как в виде различных солей, так и в свободном состоянии (1, 3, 5).

При действии олеума сульфогруппа вступает в четвертое положение 4-незамещенных 3,5-ДОП, а также в пара- положение фенильных заместителей. Сульфогруппа, находящаяся в положении 4 гетероцикла, в отличие от сульфогрупп, вступивших в фенильное ядро, легко отщепляется при кислотном гидролизе и при действии азотистой кислоты (5).

4-монозамещенные 3,5-ДОП, несмотря на наличие активного атома водорода в β-дикарбонильной части молекулы, не сульфируются в четвертое положение. Это можно объяснить тем, что при растворении энолизирующихся 3,5-ДОП в олеуме происходит сдвиг кето-энольного равновесия в сторону энольной формы, очевидно, за счет образования оксониевой соли энола. Концентрированная серная кислота не вызывает такого сдвига; последний наблюдается лишь в олеуме, в котором присутствует более сильная пиросерная кислота. Эти выводы следует из спектроскопического исследования кето-энольного равновесия 3,5-ДОП в различных растворителях, Так, бутадион в концентрированной серной кислоте не обнаруживает батохромного смещения (максимум поглощения 240 ммк, а в хлороформе — 243 ммк). При растворении же бутадиона в олеуме наблюдается батохромный сдвиг (максимум поглощения равен 265,5 ммк) с одновременным увеличением интенсивности абсорбции. При этом кривая поглощения бутадиона в олеуме очень похожа по форме и положению максимума на

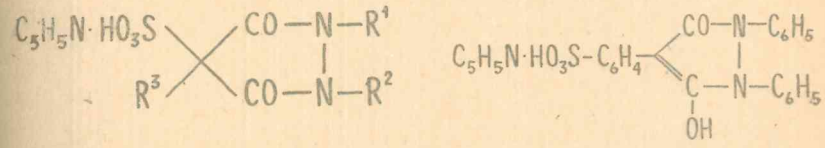
кривую поглощения бутадиона в растворе едкого натра (максимум поглощения равен 265 ммк).

В случае растворения в олеуме 4,4-диэтил-1-фенил-2-бензил-3,5-ДОП, в котором исключена возможность энолизации, наблюдается не батохромное, а гипсохромное смещение максимума поглощения на 20 ммк, т. е. данное соединение ведет себя как алифатический кетон. Воздействие олеума на β-дикарбонильную часть молекулы 3,5-диоксопиразолидинов очень велико. Так, натриевая соль 1,2-дифенил-4-н-бутил-3,5-диоксопиразолидин-4-сульфокислоты имеет β-дикетонное строение; максимум поглощения водного раствора ее равен 237 ммк. При растворении этой соли в 5%-ном олеуме максимум поглощения сдвигается батохромно на 20 ммк, и кривая поглощения по положению максимума и по форме идентична кривой поглощения бутадиона в олеуме.

При выливании раствора этого соединения в олеуме в абсолютный спирт осаждается вещество, ИК-спектр которого идентичен ИК- спектру 1,2-ди-(п-сульфофенил)-4-н-бутил-3,5-диоксопиразолидина.

Полученные данные позволяют предположить, что в олеуме происходит не только енолизация, но и отщепление сульфогруппы из четвертого положения 3,5-диоксопиразолидина вследствие энергетической выгодности образования оксониевой соли енола.

При действии пиридинсульфотриоксида замещаются на сульфогруппу лишь атомы водорода в 4 положении гетероцикла с образованием пиридиниевых солей 4-сульфокислот (3):



Если $R^3 = H$, то при использовании избытка пиридинсульфотриоксида образуется пиридиниевая соль, 4,4-дисульфокислоты:

$$(R^3 = C_5H_5N \cdot HO_3S)$$

Сульфирование 1,2,4-трифенил-3,5-ДОП приводит к пиридиниевой соли енола 1,2-дифенил-4 (п-сульфофенил)-3,5-ДОП, полученного из того же исходного продукта действием концентрированной серной кислоты (2).

Эту особенность сульфирования 1,2,4-трифенил-3,5-ДОП можно объяснить тем, что последний реагирует с сульфирующими агентами в энольной форме, вследствие чего повышается нуклеофильность C_4 фенильного радикала.

Если же энолизация возможна, но сопряжение энольного гидроксила с C_4 фенильным радикалом прервано метиленовой группой, как в случае 4-бензил-1,2-дифенил-3,5-ДОП, то сульфогруппа в тех же условиях вступает в 4 положение гетероцикла.

4-бензилиден- и 4-циннамилиден — производные, где фенильный радикал сопряжен с 3,5-ДОП, но электронно обеднен вследствие С-эффекта последнего, тоже не сульфируются. Аналогично ведут себя 4-алкил-4-фенил-замещенные, неспособные к энолизации.

Активирующее влияние энольного гидроксила передается, по-видимому, и через — N=N — связь в 4-фенилазо-1,2-дифенил-3,5-ДОП. Строение продукта сульфирования 4-сульфофенилазопроизводного подтверждается встречным синтезом и хроматографированием продуктов восстановительного расщепления.

В случае 4-изопропилиденовых производных 3,5-ДОП-С эффект карбонильной группы в сочетании с оп- сопряжением приводит к повышению нуклеофильности метильной группы. Поэтому 4-изопропилиденовые производные 3,5-ДОП легко вступают в реакции электрофильного замещения. При взаимодействии с пиридинсульфотриоксидом замещается на сульфогруппу водород метильной группы; при действии олеума сульфируются также и фенильные радикалы.

Для доказательства строения 3,5-ДОП и их сульфокислот нами изучались ИК-спектры этих веществ в области 1800—1500 $см^{-1}$. Для 3,5-ДОП, находящихся в дикетоформе, характерно наличие дублета в области 1720 $см^{-1}$ и 1750 $см^{-1}$, большая интенсивность низкочастотной полосы и сохранение постоянной разницы максимумов этих полос. Разрыв связи C-N или N-N гетероцикла меняет характер спектра. Свободные сульфокислоты с сульфогруппой в фенильных радикалах, а также их соли находятся в форме энолят-анионов. Для их спектров характерно поглощение в области 1560—1570 $см^{-1}$.

В ИК-спектре 4-диэтиламиноэтил-1,2-дифенил-3,5-ДОП отсутствуют характерные для дикетоформы полосы и наблюдается интенсивное поглощение в области 1568 $см^{-1}$. Это свидетельствует о наличии внутренней соли, образованной энольным гидроксилом и атомом азота боковой цепи. Введение сульфогрупп в фенильные радикалы этого соединения приводят к исчезновению указанной полосы и появлению новых

широких полос с максимумами поглощения при 1680 $см^{-1}$ и 1718 $см^{-1}$, указывающих на наличие энольной, а возможно и дикетонной формы. Эти данные говорят о вытеснении сульфогруппой энольного гидроксила из внутренней соли. Аналогичный сдвиг кето-энольного равновесия в сторону дикетоформы наблюдается при введении сульфогруппы в фенильный радикал 4,4-диэтил-1-фенил-3,5-ДОП.

В опытах на мышах, крысах и кроликах обнаружено, что сульфированные производные 3,5-ДОП мало токсичны для животных, так как они переносят их без видимых явлений интоксикации в дозах, в 10—12 раз превышающих токсические для этих животных дозы бутадиона. Все препараты обладают противовоспалительной активностью. Более детально исследована тринатриевая соль енола 1,2-ди (п-сульфофенил)-4-н-бутил-3,5 диоксопиразолидина — дисульфобутадиона (ДСБ).

При испытании на животных оказалось, что ДСБ вызывает отчетливый противовоспалительный эффект. Он заключается в уменьшении веса лап мышей, получавших под кожу стопы раствор формалина; в задержке прокрашивания трипановым синим ткани ушной раковины мышей и кожи кроликов после нанесения на них ксилола.

При гистологическом исследовании в опытах с асептическим воспалением обнаружено, что: 1) ДСБ яснее, чем бутадион, тормозит развитие отека; 2) меньше задерживает образование лейкоцитарного вала, длительность этой фазы укорачивается; 3) укорачивает период микрофагальной реакции у животных; 4) ускоряется образование соединительно-тканной капсулы.

ДСБ не раздражает ткани, что обнаружено при закапывании его растворов в коньюктивальный мешок кролика и не обладает жаропонижающим, гипотермическим и анальгетическим действием; не изменяет диурез.

Решением Фармакологического Комитета МЗ СССР разрешено клиническое испытание препарата. Наработка дисульфобутадиона для этой цели была проведена на заводе «Акрихин». В настоящее время препарат проходит апробацию в клиниках Москвы, Ленинграда и других городов.

ВЫВОДЫ

1. Изучено сульфирование различно замещенных 3,5-диоксопиразолидинов олеумом, серной кислотой и пиридинсульфотриоксидом и показано влияние кето-энольной таутомерии на направление сульфирования.

2. Получен ряд малотоксичных сульфопроизводных 3,5-диоксопиразолидинов, обладающих противовоспалительной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молдавер Б. Л. Сульфирование 4-н. бутил-1,2-дифенил-3,5-диоксопиразолидина. Труды ЛХФИ, выпуск XVI, 1962 г., стр. 106—110.
2. Молдавер Б. Л., Халецкий А. М. Способ получения 1,2-дифенил-4 (п-сульфофенил)-3,5-диоксопиразолидина. Авторское свидетельство № 166352. Опубликовано 19. XI. 1964. Бюллетень № 22.
3. Молдавер Б. Л., Халецкий А. М. Исследования в области химии пиразолидина. VII, ЖОХ, 1964, 34, стр. 2397—2402.
4. Халецкий А. М., Молдавер Б. Л. Пиразолидины-3,5-дионы; синтезы и фармакологическое значение. Усп. хим., 1963, 32, в. 10, стр. 1201—1232.
5. Халецкий А. М., Молдавер Б. Л. Исследования в области химии пиразолидина. VI, ЖОХ, 1964, 34, стр. 216—224.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В ПИРАЗОЛОВОМ ЦИКЛЕ ПО ВЛИЯНИЮ ИХ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА

Л. Г. ПОЛЕВОЙ

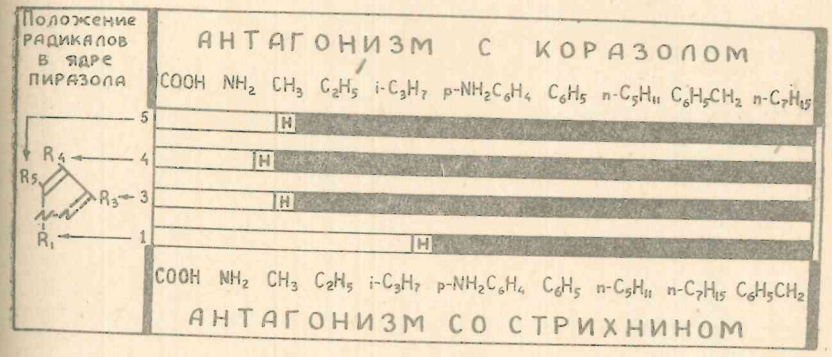
Кафедра фармакологии; зав. — проф. А. Н. Кудрин фармацевтического факультета I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова

В результате систематической поисковой работы, проводившейся на кафедре фармакологии фармфака I ММИ, а также в других лабораториях, в классе аминопиразолов (8) найдены вещества, относящиеся по характеру фармакологического действия на животных к малым транквилизаторам типа метротана (4, 6, 9, 10, 13), к миорелаксантам центрального действия типа мефенезина (1, 5, 10, 12, 16, 17), к противосудорожным средствам (13, 14), к стимуляторам ЦНС умеренного действия (10, 11, 13), а также к психотомиметическим веществам умеренного действия (13).

В настоящей работе на основании собственных экспериментальных данных, а также данных, имеющихся в доступной нам литературе, предпринята попытка найти последовательность радикалов, в которой переход от одного радикала к другому приводил бы к закономерному изменению фармакологической активности и токсичности в ряду производных аминопиразола.

Если способность радикалов изменять фармакологические свойства исходного соединения обозначить термином «фармакологическая индукция», то связанная с закономерными изменениями фармакологических свойств последовательность радикалов может быть названа «рядом фармакологической индукции». Построение рядов фармакологической индукции, дающих представление об относительной способности заместителей усиливать или ослаблять отдельные виды фармакологической активности в спектре действия незамещенного пиразола и его дериватов, может облегчить задачу выбора радикалов, сочетание которых в пиразольном ядре оптимально для изменения его фармакологических свойств в ожидаемом направлении.

Нами изучены 40 аминопиразолов и некоторые другие производные пиразола по широкому ряду фармакологических тестов в опытах на белых мышах. На примере сопоставления ативности веществ по двум тестам — антагонизм с коразолом и антагонизм со стрихнином, которые в числе других экспериментальных методик были использованы для оценки соответственно транквилизирующих (мепробаматоподобных) и центральных миорелаксирующих (мефенезиноподобных) свойств соединений (14), — рассматривается влияние заместителей в пиразольном ядре на фармакологические свойства аминопроизводных пиразола.



Ряды фармакологической индукции.

Способность усиливать противосудорожные свойства возрастает слева направо у радикалов, расположенных над черными участками поперечных полос, обозначенных цифрами 1, 3, 4 и 5 в соответствии с местом введения радикалов в пиразольное ядро, тогда как способность ослаблять противосудорожные свойства возрастает справа налево у радикалов, расположенных над белыми участками поперечных полос.

Знак H обозначает водород. Положение знака H на каждой из четырех поперечных полос соответствует относительному положению водорода в верхнем и нижнем рядах радикалов и меняются в засимости от места введения их в пиразольное ядро — R_1, R_3, R_4 или R_5, соответственно способности радикалов усиливать или ослаблять противосудорожные свойства производных пиразола.

Сравнительное изучение фармакологических свойств незамещенного пиразола и его различных производных позволило выделить радикалы, которые по способности изменять (усиливать или ослаблять) соответствующую активность исходного соединения образуют два ряда. При этом один ряд отражает способность радикалов изменять активность веществ по коразоловому тесту, другой — по стрихниновому тесту, что схематически представлено на рисунке № 1. Оба ряда построены на основе изучения противосудорожной активности преимущественно N-замещенных 4- или 5-аминопиразолов. Однако дополнительный анализ экспериментальных данных, имеющихся в литературе, по соответствующим видам нейротропной активности других пиразольных систем (1, 2, 3, 15, 18) и сопоставление их с нашими данными приводит к выводу, что та же последовательность в расположении радикалов сохраняется в общих чертах и в случае замещений в других положениях аминопиразольного ядра.

Способность заместителей усиливать нейрофармакологическую активность исходного соединения увеличивается в ряду фармакологической индукции слева направо у радикалов, расположенных правее водорода, а способность ослаблять соответствующую активность увеличивается справа налево у радикалов, расположенных левее водорода (рис. № 1). При этом сам водород в зависимости от занимаемого им в пиразоловом гетероцикле места меняет свое относительное положение в ряду фармакологической индукции. Это связано с тем, что влияние радикалов на фармакологическую активность пиразола и его производных зависит от места введения их в пиразольное ядро. 1-е положение в пиразольном ядре оказалось оптимальным для введения радикалов, ослабляющих противосудорожные свойства незамещенного пиразола, тогда как 3-е, 5-е и в еще большей степени 4-е положения пиразольного ядра оказались оптимальными для усиления противосудорожной активности пиразольных соединений путем введения соответствующих радикалов.

Действительно, введение, например, фенильного радикала в 3-е положение 5-аминопиразола (5) лишь незначительно ослабляет по сравнению с 4-фенил-5(3)-аминопиразолом (16) характерные для центральных миорелаксантов нейрофармакологические свойства, тогда как введение фенила в 1-е положение 5-аминопиразола (6, 7, 10) приводит к резкому ослаблению миорелаксирующей и противосудорожной активности.

Радикалы, которые при изменении положения в пиразольном ядре меняют также свое положение относительно водорода (CH_3, C_2H_5, C_3H_7) способны усиливать противосудорожные

свойства, если находятся правее водорода, и ослаблять их, если находятся левее водорода. Так, в 1-м положении пиразольного ядра радикал изо-C_3H_7 находится левее водорода (рис. № 1) и, следовательно, должен ослаблять тормозящие эффекты исходного соединения в отношении ЦНС.

Действительно, соединение, обладающее отчетливым антагонизмом со стрихнином (3-пара-аминофенил-5-аминопиразол), после введения в 1-е положение пиразола изопропильного радикала теряет это свойство, а введение вместо изопропила метильного радикала, который расположен еще левее водорода, не только ослабляет тормозящие нейротропные эффекты, но способствует появлению у соединений стимулирующих свойств (14). В то же время введение в 4-е положение 1-изопропил-3-метил-5-аминопиразола метильного радикала, который занимает место справа от водорода (рис. № 1), с одновременной заменой метила в 3-м положении на расположенный правее этиловый радикал, приводит к появлению отчетливо выраженной противосудорожной активности (14). К появлению противострихниновой активности приводит также замена изопропила в ряду N-алкилзамещенных 3-метил-5-аминопиразолов на более длинный алкильный радикал C_5H_{11}, расположенный правее водорода (14).

Учитывая положение радикалов в ряду фармакологической индукции (рис. № 1), можно ожидать, что замена в 1-изопропил-3-этил-4-метил-5-аминопиразоле, обладающем выраженными противострихниновыми свойствами, изопропильного радикала на более короткие, левее расположенные этиловый и метиловый радикалы, приведет к ослаблению противосудорожной активности.

Аминогруппа и в еще большей степени карбоксигруппа, расположенные левее водорода (рис. № 1), ослабляют тормозящие эффекты пиразольных соединений в отношении ЦНС (6, 10). Поэтому введение этих радикалов в пиразольные системы целесообразно в том случае, когда необходимо ослабить влияние радикалов, расположенных в ряду фармакологической индукции справа от водорода.

Попытка расположить в закономерной последовательности даже сравнительно ограниченное количество радикалов привела к двум неоднозначным рядам фармакологической индукции, один из которых учитывает направление изменения противосудорожной активности дериватов пиразола по коразоловому тесту, другой — по стрихниновому тесту (рис. 1). Одной из вероятных причин этого является качественная неоднородность радикалов, имеющих алифатический и ароматический характер.

Изменение активности в ряду алкилпроизводных пиразола можно объяснить различной, по-видимому, способностью соединений проникать через тканевые барьеры, поскольку изменение относительной активности при увеличении длины алкильного радикала не сопровождается качественными изменениями в спектре нейрофармакологического действия. Это видно на примере сопоставления противосудорожных свойств пиразола и его моноалкипроизводных. Для незамещенного пиразола характерна способность противодействовать судорожному и токсическому действию коразола (10, 18), в то время как в отношении стрихниновых судорог он менее эффективен (10, 14). Индекс, характеризующий избирательность противосудорожного действия по одному из применяемых тестов и представляющий собой отношение эффективной дозы по стрихниновому тесту к эффективной дозе по коразоловому тесту (DE Str/DE Cor), составляет для пиразола 3,2 (14). Это не отличается существенно от индекса DE Str/DE Cor для монозамещенных 4-алкилпиразолов (2,45—2,56), который мы вычислили, используя данные, опубликованные другими авторами для 4-этил- и 4-изопропил-пиразола (15).

Введение в пиразольное ядро ароматического радикала качественно меняет нейрофармакологические свойства соединений, о чем, например, свидетельствует значительное изменение (в 5 раз) индекса избирательности противосудорожного действия DE Str/DE Cor для 3(5)-фенил-пиразола, равного, по нашим данным, 0,6 (14), что совпадает с величиной этого индекса (0,58), вычисленного нами по данным других авторов (2).

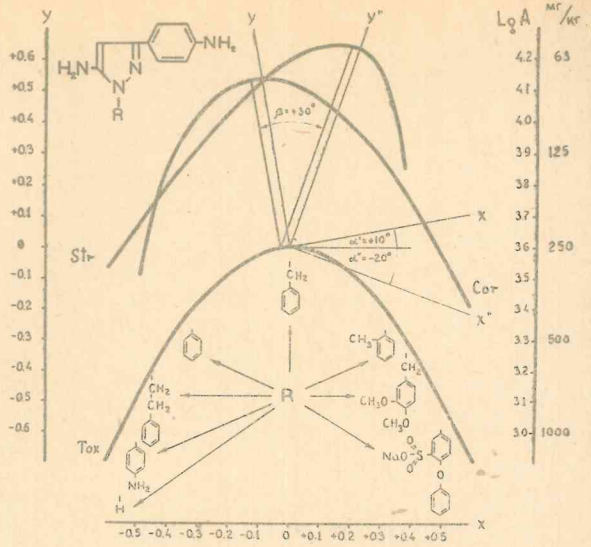
Среди более сложных пиразольных систем имеются соединения с высокой избирательностью противосудорожного действия, обладающие выраженным антагонизмом только с коразолом или только со стрихнином, а также соединения, близкие к незамещенному пиразолу или отличающиеся от него по величине индекса избирательности противосудорожного действия. Указанный индекс позволяет установить, в какой мере нейротропные свойства пиразольных соединений обусловлены их структурной специфичностью и в какой мере изменение противосудорожной активности зависит от таких свойств вещества как, например, растворимость.

При изменении структуры фармакологическая активность веществ может меняться прямым образом, в результате изменения сродства к специфическим рецепторам, а также косвенным образом, в результате изменения способности проникать через тканевые барьеры или изменения устойчивости к дезактивирующим воздействиям ферментных систем организма. Исходя из этого, комплекс физико-химических свойств, связанных со структурой пиразольных систем и обусловливающих изменение их нейротропной активности прямым образом, мы будем называть прямыми факторами, а обусловливающих изменение активности косвенным образом, будем называть косвенными факторами.

Очевидно, что при попытке связать фармакологические свойства с химическим строением веществ путем простого расположения радикалов по величине активности соответствующих соединений, основным препятствием является сложный характер взаимодействия указанных выше прямых и косвенных факторов, определяющих фармакологическую активность веществ. Поэтому при изучении зависимости между структурой и действием сложных пиразольных систем, содержащих в гетероцикле одновременно несколько радикалов, необходимы дополнительные методы, позволяющие произвести более тонкую дифференциацию.

Применение специального метода анализа для подобной дифференциации позволило нам связать однозначным образом изменение химической структуры в ряду N-арилзамещенных-3-пара-аминофенил-5-аминопиразола с изменением активности одновременно по нескольким видам фармакологических эффектов (14). Суть этого метода коротко состоит в следующем. Изотоксические дозы веществ наносятся на вспомогательную кривую токсичности, представляющую собой параболу с произвольно выбранными параметрами (рис. № 2). Выбор формы кривой токсичности основан на том представлении, что зависимость между структурой и действием веществ как интегральный результат изменения соотношения прямых и косвенных факторов, определяющих активность и токсичность, может быть представлена в виде кривой с экстремумом в точке, соответствующей переходу преобладающего влияния от одной группы факторов к другой, противоположно действующей группе факторов. Затем по величинам изоэффективных доз строятся с применением метода наименьших квадратов интегральные кривые, отражающие способность радикалов изменять нейротропные свойства в установленном таким образом ряду фармакологической индукции (рис. № 2). При этом последовательность радикалов оказывается единственной для всех рассматриваемых видов действия.

Применение описанного метода позволило установить, что в ряду производных аминопиразола повышение специфичности по антагонизму со стрихнином приводит к уменьшению избирательности противосудорожного действия по коразоловому тесту (14). На этом основании может быть сделан вы-



Str $y'' = 0.69 - 0.18x'' - 3.68x''^2$

Cor $y' = 0.55 - 0.18x' - 2.59x'^2$

Tox $y = -2x^2$

X, У — исходная система координат, в которой построена кривая токсичности (Tox), описываемая уравнением

$$y = -2x^2$$

X', У' — система координат (повернута относительно исходной на угол $\alpha' = +10°$), в которой построена интегральная кривая противокоразоловой активности (Cor), описываемая уравнением

$$y' = 0{,}55 - 0{,}18x' - 2{,}59x'^2$$

X'', У'' — система координат (повернута относительно исходной на угол $\alpha'' = -20°$), в которой построена интегральная кривая противострихниновой активности (Str), описываемая уравнением

$$y = 0{,}69 - 0{,}18x'' - 3{,}68x''^2$$

На оси ординат (справа):

Lg A — относительная активность в условных единицах.

мг/кг — доза в мг/кг.

вод, что в основе указанных видов противосудорожной активности рассмотренного ряда аминопиразолов лежат различные механизмы.

Относительная независимость различных видов нейрофармакологического действия аминопиразолов, показанная нами на примере противострихниновой и противокоразоловой активности указывает на возможность создания в этом классе соединений веществ с различной направленностью и высокой избирательностью нейротропного действия.

Результаты проводившихся нами в течение ряда лет систематических исследований, в которых основное внимание было направлено на выявление закономерных связей между структурой и действием аминопиразолов открывают возможности для использования этого нового класса фармакологически активных веществ как основы для получения путем целенаправленного синтеза оригинальных лекарственных средств, применяемых в качестве транквилизаторов, центральных миорелаксантов, противосудорожных средств широкого и узкого диапазона действия, а также стимуляторов ЦНС умеренного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батулин Ю. М. Фармакологическая характеристика некоторых производных пиразола как центральных миорелаксантов. Фармакол. и токсикол. 1965, № 6, 670—675.

2. Батулин Ю. М., Грандберг И. И., Кост А. Н. Фармакологические исследования в ряду пиразола. Известия ТСХА, 1967, № 3, 174—188.

3. Вихляев Ю. И., Ильинский В. И., Раевский К. С., Батулин Ю. М., Грандберг И. И., Кост А. Н. К фармакологии 3, 5-дизамещенных пиразолов. Фармакол. и токсикол. 1962, № 1, 27—32.

4. Кудрин А. Н., Полевой Л. Г., Кост А. Н., Грандберг И. И. Зависимость седативного эффекта от строения пиразолов. В сб.: Материалы IX Всесоюзн. фармакологич. конф. Свердловск, 1961, 123—124.

5. Кудрин А. Н., Полевой Л. Г. К фармакологии 3-фенил-5-аминопиразола (фенамизола). В сб.: Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов. Волгоград, 1962, 176—177.

6. Кудрин А. Н., Полевой Л. Г., Грандберг И. И., Кост А. Н. Поиски новых транквилизаторов в ряду аминопиразолов. Фармакол. и токсикол. 1964, № 3, 295—300.

7. Кудрин А. Н., Полевой Л. Г., Ряженов В. В. Изыскание транквилизаторов из ряда пиразолов и комбинированное действие их с веществами, угнетающими центральную нервную систему. В сб.: Материалы Первого Всероссийского съезда фармацевтов. Москва, 1964, 275—280.

8. Kudrin A. N., Polevoy L. G., Cost A. N., Grandberg I. I. Aminopyrazols are a new class of psychothropic and neurothropoc substances. Third National Conference of the Bulgarian Society for physiological sciences, Summaries. Varna, 1967, p. 33.

9. Полевой Л. Г. К фармакологии нового транквилизатора из ряда производных 5-аминопиразола. В сб.: Рефераты докладов научн. конф. аспирантов и ординаторов. I ММИ, Москва, 1962, ч. II, 27—29.

10. Полевой Л. Г. Зависимость между химическим строением и фармакологической активностью аминопиразолов. В сб.: Труды научн. конференц. асп. и ординат. I ММИ, Москва, 1964, 159—161.

11. Полевой Л. Г. К фармакологии 1-(-пиридилэтил)-3-метил-5-аминопиразола. В сб.: Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов. Москва, 1967, ч. III, 326—328.
12. Полевой Л. Г., Кудрин А. Н. Изучение фармакологических свойств 3-фенил-5-аминопиразола. Фармакол. и токсикол. 1964, № 5, 550—555.
13. Полевой Л. Г., Кудрин А. Н. Спектр фармакологической активности аминопиразолов. В сб.: Современные психотропные средства. Диапазон действия и методы оценки. Москва, 1967, 81—85.
14. Полевой Л. Г., Кудрин А. Н., Грандберг А. Н., Кост А. Н. Связь структуры аминопиразолов с их нейротропной активностью. Известия ТСХА, 1968, № 1, 192—207.
15. Раевский К. С., Батулин Ю. М. Об атарактических свойствах в ряду 4-моно- и 1,4-дизамещенных пиразолов. Фармакол. и токсикол., 1963, № 5, 551—556.
16. Anderson E., Casey J. Jr., Greene L., Lafferty J., Reiff H. Synthesis and muscle relaxant properties of 3—amino—4—arylpyrazoles. J. Med. Chem., 1964, 7, N 3, 259—268.
17. Gfeene L. C. Muscle relaxant of 3—amino—4—phenylpyrazole, SK&F, 1572. Fed. Proc., 1962, 21, 332.
18. Owen J. E., Swanson E. E., Meyers D. B. Anticonvulsant activity of pyrazole and of pyrazole with aliphatic substitutions of the three position. J. Amer. Pharmaceutical Ass. Scient. Ed. 1958, 47, 1, 70—72.

ПУТИ СИНТЕЗОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, БЛИЗКИХ ПО СТРОЕНИЮ К ПРОДУКТАМ ЕСТЕСТВЕННОГО МЕТАБОЛИЗМА

С. Я. АРБУЗОВ

Кафедра фармакологии (зав. — проф. С. Я. Арбузов)
Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С. М. Кирова

Использование принципа структурного сходства для изучения новых фармакологических активных веществ явилось весьма перспективным. Так, целый ряд препаратов был получен на основе химической структуры медиаторов и близких к ним веществ, таких как ацетилхолин и др. Изучение фармакологических свойств адреналина, а также близких к нему соединений (эфедрин, фенамин) является традиционным для кафедры фармакологии ВМА.

Значительный вклад в этом отношении был внесен основоположником отечественной фармакологии Н. П. Кравковым, его учениками и последователями. В течение длительного времени на кафедре фармакологии ВМОЛА проводилась работа по синтезу и изучению производных фенилалкиламинов (А. И. Кузнецов, С. Я. Арбузов). При этом был избран путь,

при котором производилось замещение не у азота аминогруппы, а по месту водорода углеводной цепочки. Были синтезированы алкил и арилзамещенные — финилизопропиламина при положении радикала у первого, второго и третьего углеродного атома.

Фармакологическое исследование алкильных производных фенамина при положении радикала у первого, второго и третьего углеродного атома боковой цепи показало, что эти соединения утрачивают некоторые свойства фенамина — уменьшается центральный возбуждающий эффект, а также симпатомиметические свойства и прессорная активность. Наряду с этим возрастает токсичность препаратов. Изменение свойств препарата не зависило от положения радикала у того или иного углеродного атома цепи.

Ослабление основных свойств феномина возрастает по мере увеличения радикала и молекулярного веса аминов. Исключением из общего правила является лишь метильное производное фенамина. Введение фенильного радикала не только изменяет свойства фенамина — усиливает его пробуждающее действие, но и придает ему новые свойства, характерные для судорожного препарата. Токсичность фенильных производных фенамина в 2—2,5 раза больше, чем у исходного продукта.

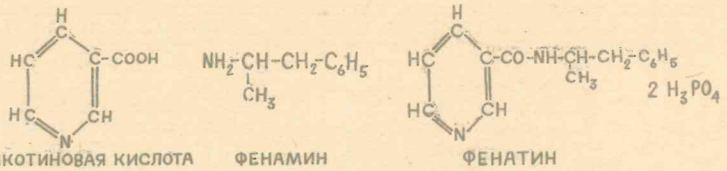
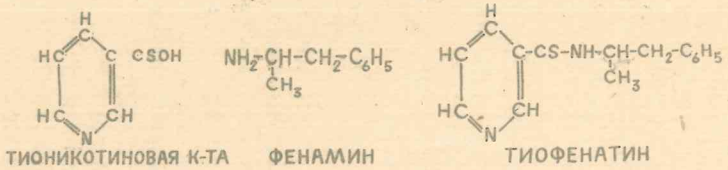
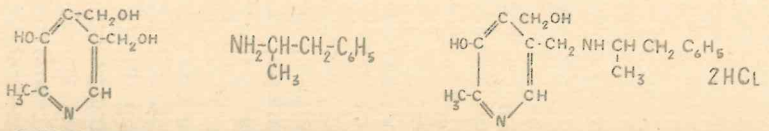
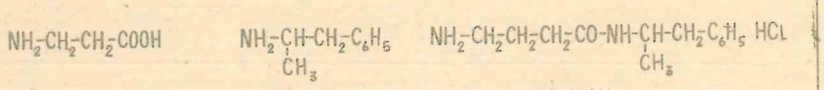
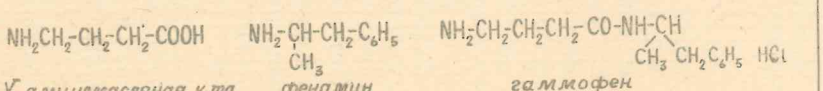
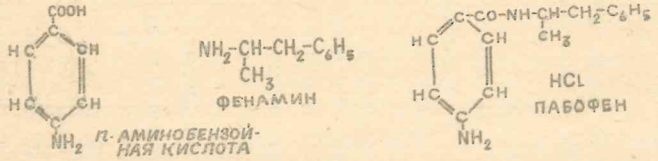
Значительно более интересным и перспективным оказался путь химического соединения фенилалкиламинов с различными веществами, являющимися продуктами естественного метаболизма тканей, что создавало предпосылки для получения новых, качественно отличных соединений с маловыраженными токсическими свойствами.

Конденсацией фенамина и его производных с хлорангидридом никотиновой кислоты были получены соответствующие амиды, хлористоводородные и фосфорнокислые соли, которые хорошо растворимые в воде (С. Я. Арбузов, Ф. Ю. Рачинский, Л. А. Каухова, А. Г. Кузнецов).

Как и предполагалось, все полученные соединения — фенатин и его производные отличались низкой токсичностью. Кроме того, у синтезированных препаратов появились новые качественно отличные свойства, а именно — отчетливый гипотензивный эффект, который при подкожном и внутримышечном введении достигает продолжительности до двух часов. Появление сосудорасширяющего действия связано с уменьшением симпатомиметических свойств, присущих фенамину, причем по отношению к периферическим адренергическим рецепторам это свойство исчезает полностью, хотя отчетливо адренолитического эффекта в опытах не наблюдается. Наряду

Таблица 1

Новые производные фенилалкиламинов, полученные путем конденсации фенамина с продуктами естественного метаболизма тканей (витамины и др.)

		Молек. вес	Темпер. плавл.
1	 никотиновая кислота фенамин фенатин	436	162°
2	 тионикотиновая к-та фенамин тиофенатин	256	137—139°
3	 пиридоксин фенамин пиридоксифен	350	258—260°
4	 β-аланин фенамин алафен	242,5	154—158°
5	 γ-аминомасляная к-та фенамин гаммофен	246,5	132—133°
6	 п-аминобензойная кислота фенамин пабофен	290,5	210—214,5°

с этим, свойство фенамина возбуждать центральную нервную систему у фенамина сохраняется, хотя и выражено более «умеренно», что позволяет отнести фенатин и его производные к новой группе соединений (С. Я. Арбузов). Присоединение метильного радикала не изменяет действия фенатина на центральную нервную систему, но увеличивает гипотензивные свойства препарата (М. М. Гучок).

Из литературных данных известно, что замена атома кислорода на серу в лекарственных веществах сопровождается усилением фармакологического эффекта. В связи с этим были получены соответствующие тиоаналоги фенатина и некоторых его алкилзамещенных.

Введение серы обусловило более выраженный гипотензивный эффект, чем у фенатина, а токсичность препарата оказалась еще меньшей. Новый препарат тиофенатин обладает депримирующим действием на центральную нервную систему (С. Я. Арбузов).

Дальнейшее увеличение боковой цепочки, т. е. замена атома водорода амидогруппы в молекуле фенамина и тиофенатина на бетаоксиэтильную в еще большей степени усиливает гипотензивное действие. Попытки получения новых препаратов, противоположного типа действия, на основании использования фенатина в качестве структурной основы достаточно известно. Однако, при этом возрастали токсические свойства, что делало эти вещества не пригодными к практике.

В связи с этим представлялось интересным дальнейшее получение продуктов фенамина с другими витаминами. Был получен препарат, названный пиридоксифеном и представляющий пиридоксаль, в котором метиленовая группа в положении 5 связана через аминогруппу с бета- фенилизопропиламином (С. Я. Арбузов, Л. А. Петрова).

Характерной особенностью полученного препарата явилось не просто ослабление симпатомиметических свойств фенамина, а наличие прямо противоположного, конкурентного по отношению к фенамину, действия.

Фармакологический анализ механизма действия пиридоксифена показал, что гипотензивный эффект препарата обусловлен прежде всего его адрено- и симпатолитическим действием (С. Я. Арбузов, С. М. Смирнова).

В опытах на кошках и кроликах под уретановым наркозом при предварительном внутривенном введении препарата в дозе 10—20 мг/кг значительно уменьшалась реакция кровяного давления на адреналин, а в ряде опытов реакция на адреналин полностью отсутствовала или извращалась. Реакция

на другие симпатомиметические амины, в том числе и фенамин, также уменьшалась.

Пиридоксифен блокирует рефлекторный подъем кровяного давления и третьего века при разражении симпатического нерва.

Однократное введение пиридоксифена в дозе 10—20 мг/кг уменьшает гипертензивное действие адреналина, мезатона и норадреналина при их внутривенном введении. Препарат блокирует α-адренергические структуры матки, селезенки кролика и защищает белых мышей от токсического действия адреналина. Пиридоксифен не блокирует бета-рецепторы. В опытах на изолированном сердце кролика и лягушки, в острых опытах на кошках с записью ЭКГ не наблюдалось токсического влияния на сердечную мышцу. На фоне пиридоксифена блокируются прессорные рефлекторные реакции при зажатии каротид и электрического раздражения седалищного нерва. В настоящее время препарат проходит клиническую апробацию.

Дальнейшим развитием этого направления явилось создание вещества, в котором молекула фенамина утяжелена бета-аланином. Препарат был назван алафен (С. Я. Арбузов, А. Г. Песина). Так же как и предыдущие соединения, это производное фенамена обладает относительно невысокой токсичностью.

При изучении фармакологических свойств алафена было обнаружено, что наряду с уменьшением симпатомиметических свойств исходного продукта — фенамина, его влияние на серотониновые рецепторы значительно возросло. Так, было установлено на сосудах изолированного уха кролика по методу Кравкова-Писемского, что алафен оказывает отчетливое серотонинолитическое действие, уменьшая реакцию сосудов на серотонин в среднем примерно в 2—3 раза (С. Я. Арбузов, Г. Ф. Масюта).

В опытах на изолированной кишке крысы после 5 минутного воздействия алафена в концентрации 10^{-7} сокращения мускулатуры кишки в ответ на введение серотонина уменьшилось на 8%, после перфузии алафена в концентрации 10^{-6} серотониновый эффект уменьшился на 34%, а в дальнейшем увеличение концентрации алафена привело к полной блокаде серотонинового эффекта. Аналогичное антисеротониновое действие алафена наблюдалось в опытах по методу Вулли, основанной на способности серотонина усиливать пропульсивную активность кишечника белых мышей. В данных опытах активная антисеротониновая доза алафена составляла 10 мг/кг.

Совершенно новыми свойствами обладает следующий пре-

парат — продукт конденсации фенамина с парааминобензойной кислотой, названный пабофен (С. Я. Арбузов, А. Г. Песина).

Пабофен, введенный белым мышам, крысам в дозах 50 и 100 мг/кг повышает продолжительность жизни животных в условиях разреженной атмосферы, соответствующей высоте 11000—12000 метров, которая достигалась «подъемом» животных в барокамере.

В опытах на собаках было подтверждено благоприятное действие пабофена при кислородном голодании. После введения препарата в дозе 50 мг/кг внутримышечной или в дозе 100 мг/кг через рот в желудок у животных отсутствовали судороги, наблюдаемые в контрольных опытах на тех же собаках. Животные позже принимали боковое положение, а после прекращения опыта быстрее принимали обычную позу (С. Я. Арбузов, В. И. Генералов).

Учитывая благоприятное действие пабофена при гипоксии, полученное в опытах, и литературные данные о существенной роли анемии мозга, возникающей при перегрузках направления голова—таз, было изучено действие пабофена на животных, подвергающихся перегрузкам.

Перегрузки воспроизводили на центрифуге радиусом 18 см. В предварительных опытах было установлено, что вращение контрольных мышей в течение 1 минуты со скоростью 650 оборотов в одну минуту вызывает гибель животных в 80—100%. Выживаемость мышей, получавших пабофен, и служила показателем действия препарата в этих опытах.

После введения пабофена в дозах 10, 50 и 100 мг/кг наблюдалось существенное повышение устойчивости белых мышей к перегрузкам. С повышением дозы препарата количество выживших животных увеличивалось. Математическая обработка данных опытов подтвердила их достоверность.

Для выяснения механизма действия пабофена при кислородном голодании изучали влияние препарата на потребление кислорода животными, температуру тела, потребление кислорода мозгом методом электрометрии, напряжение кислорода в головном мозгу методом полярографии и функциональное состояние коры надпочечников (С. Я. Арбузов, В. И. Генералов).

В опытах на белых мышах и крысах были получены статистические достоверные данные о снижении потребления кислорода животными под влиянием пабофена в дозе 10,50 и 100 мг/кг. Наряду с этим снижалась температура тела.

Используя методы электрометрии и полярографии, было

показано, что пабофен повышает потребление кислорода мозгом, но снижает его напряжение.

Совокупность всех полученных данных свидетельствует о том, что препарат способствует изменению окислительных процессов в организме в направлении лучшего обеспечения кислородом мозга животного в условиях недостаточности последнего и, следовательно, являются факторами, способствующими повышению выносливости животных при кислородном голодании. Препарат пабофен разрешен фармакологическим комитетом для клинических испытаний.

Таким образом, наши исследования показали также, что путем изменения молекулы фенамина за счет введения в нее парааминобензойной кислоты, а также бета-аланина, были получены новые вещества с фармакологическими свойствами, противоположными фенамину. Эти данные и упомянутые ранее наблюдения о препаратах фенатин и пиридоксифен показали, что введение в молекулу фенамина вместо одного водорода как при азоте, так и при любом углероде в боковой цепи ослабляет или устраняет полностью сампатомиметические свойства, присущие фенамину и появлению качественно новых или прямо противоположных свойств.

МИОРЕЛАКСАНТЫ С СУЛЬФАМИДНЫМИ ГРУППИРОВКАМИ

Н. В. ХРОМОВ-БОРИСОВ, М. Л. ИНДЕНБОМ

(Отдел фармакологии ИЭМ АМН СССР; зав. отделом — С. В. Аничков)

Изыскание новых высокоактивных курареподобных соединений представляется актуальным с двух точек зрения. Во-первых, медицинская практика нуждается в надежных миорелаксантах, не обладающих неприятными побочными эффектами.

Во-вторых, миорелаксанты, синтезируемые сериями, с систематическими изменениями их структуры могут служить инструментами фармако-химических исследований холинорецепторов (ХР).

В области синтетических миорелаксантов изучение проблемы «структура и действие» чисто эмпирическим путем является пройденным этапом. Современное знание устройства нервно-мышечного синапса и, в частности, точки приложения препарата, вызывающего нарушение передачи нервного им-

пульса, позволяет ставить задачу изучения холинорецептора на молекулярном уровне, т. е., по сути дела, в биохимическом аспекте.

Ясно, что эта теоретическая задача, если она в какой-то степени будет решена, будет иметь большое практическое значение.

В настоящее время можно считать доказанным, что присоединение ацетилхолина (АХ) и ХР происходит как за счет взаимодействия между — $\overset{+}{N}(CH_3)_3$ (катионной головкой АХ) и анионным участком ХР, так и за счет диполь-дипольного взаимодействия между сложноэфирной группой АХ и эстерофильным участком ХР (рис. 1).

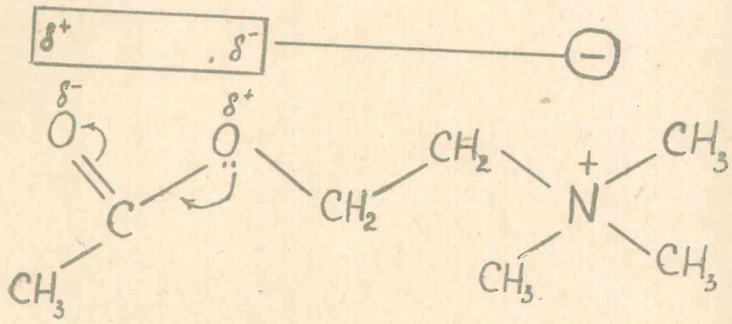
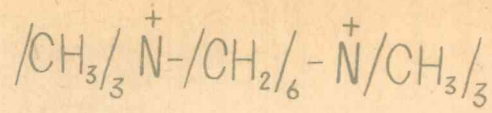


Схема холинорецептора (мономера).

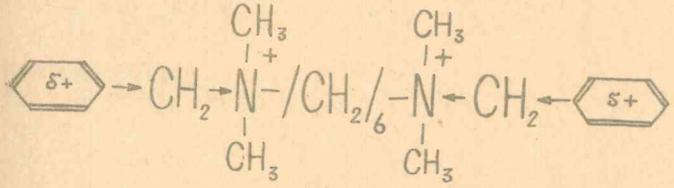
Систематическое исследование бис-четвертичноаммониевых соединений показало, что среди них наиболее активные курареподобные препараты имеют между четвертичными атомами азота расстояние, близкое к 14 Å. Сюда относятся такие препараты, как тубокурарин, декаметоний, дитилин, парамион.

Наши опыты показали, что для взаимодействия с анионными участками ХР на расстоянии 14 Å друг от друга могут находиться не только ониевые группировки, но и дробные положительные заряды δ+, ,возникающие в результате электронных смещений под влиянием индуктивного эффекта, а также эффекта сопряжения.[2]

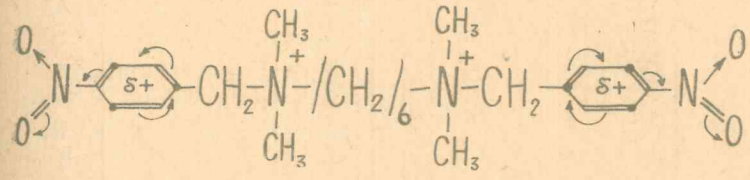
Выше приведены относительно кураризующие дозы гексония, его дифенильного и ди-п-нитрофенильного производных. В последних двух случаях дробные заряды δ+ появляются на расстоянии приблизительно 14 Å друг от друга. Сумма



условная доза 100



2.5



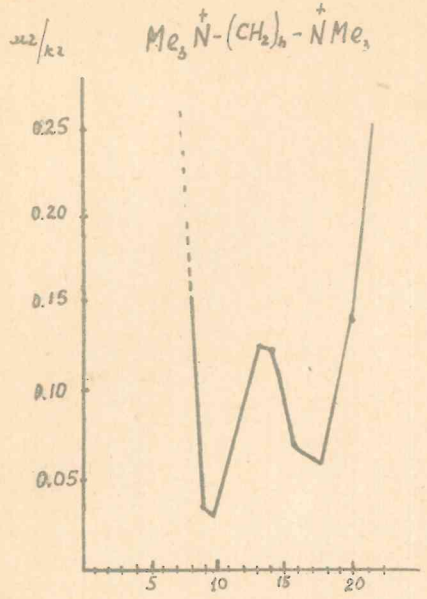
1

этих фактов приводит к выводу о том, что в ХР имеются анионные пункты, расположенные на расстоянии 14 Å друг от друга.

Значительно позднее было показано, что в сравнимых соединениях (полиметилен-бис-триметиламмониевые соли, дихолиновые эфиры алифатических дикарбоновых кислот) имеется второй максимум активности. Он проявляется при расстоянии в 20 Å между положительными зарядами.

На рис. 2 отчетливо видны оба максимума активности для серии полиметилен-бис-триметиламмониевых соединений: первый максимум — в районе 10 С (приблизительно 14 Å) и второй — в районе 16 атомов С (приблизительно 20 Å).

Далее, в ряде примеров было показано, что активность 14-ангстремных миорелаксантов практически не зависит от наличия или отсутствия дипольных группировок, расположенных между положительными зарядами. Это можно проиллюстрировать приведенными ниже дозами дитилина (две дипольные группировки), его аналога с одной сложноэфирной



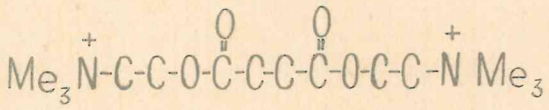
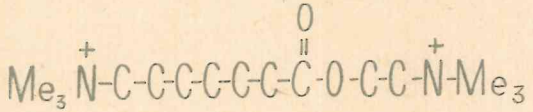
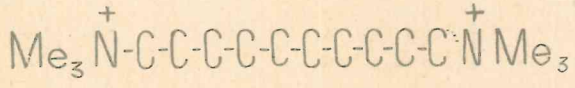
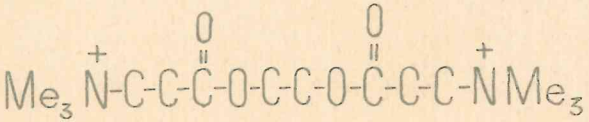
Кураризирующие дозы μM/кг
(m. tibialis кошки)

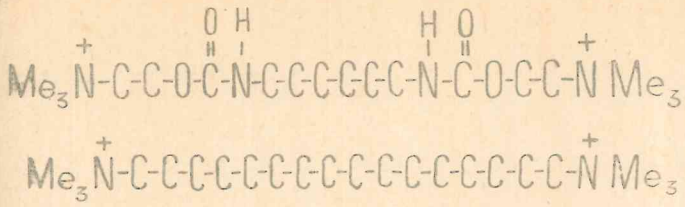
группой, декаметония (без дипольных группировок) и изомера дитилина с измененным направлением дипольных группировок.

Все эти миорелаксанты обладают примерно одинаковой активностью. На основании этих данных можно предположить, что в ХР между анионными пунктами, расположенными на расстоянии 14 Å друг от друга, нет эстерофильных участков.

Аналогичное сопоставление 20-ангстремных миорелаксантов приводит к иному заключению.

По сравнению с имбретилом, гексадекаметоний (у которого нет дипольных группировок) оказывается в 20 раз слабее. Следовательно, эстерофильные участки ХР расположены между теми анионными пунктами, которые находятся на расстоянии 20 Å друг от друга.

вещество	доза
	0.15
	0.15
	0.1
	0.1



0.007

0.13

На основании этого нами была высказана гипотеза о тетрамерном строении холинорецептивного белка[5]. Согласно этой гипотезе, четыре белковых субъединицы холинорецептора соединены в тетрамере таким образом, что анионные центры каждой из них расположены по углам квадрата со стороной 14 Å и диагоналями 20 Å.

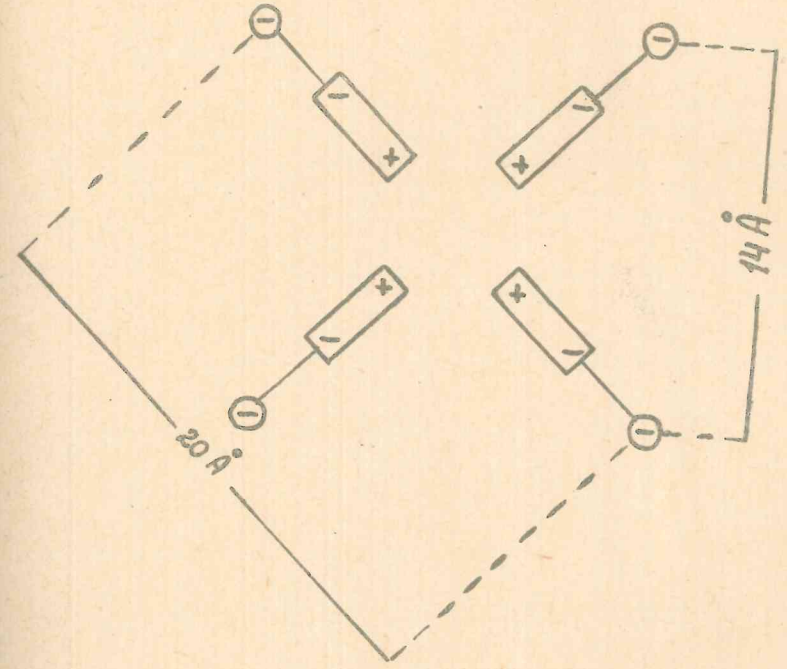
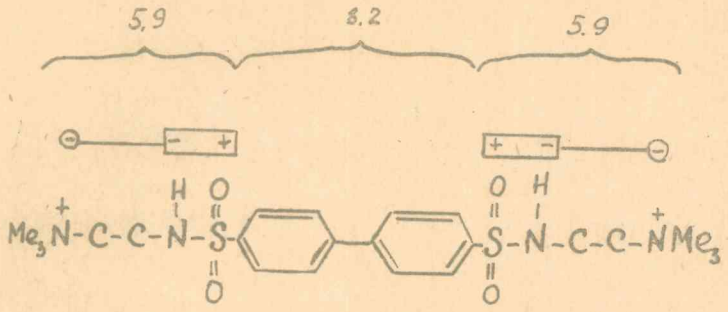


Схема холинорецептора (тетрамера).

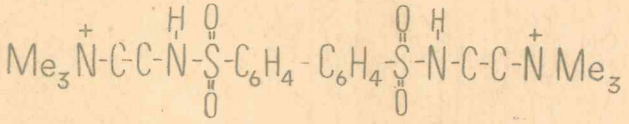
Согласно этой схеме, на диагонали квадрата расположены два анионных пункта и два эстерофильных участка ХР. Расстояние между этими группами можно вычислить, зная длину диагонали (20Å) и геометрические параметры АХ.

Для экспериментальной проверки этой гипотезы нами был синтезирован ряд производных дифенила, содержащих в п-положениях две сульфамидные группы и далее, на расстоянии 20 Å друг от друга, две триалкиламмониевые группы[3].

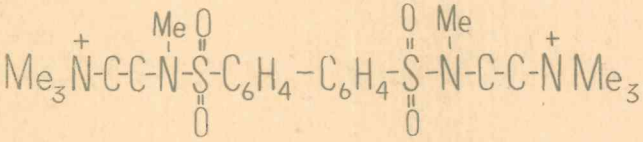


Расположение активных групп в рецепторе и в дисуфене.

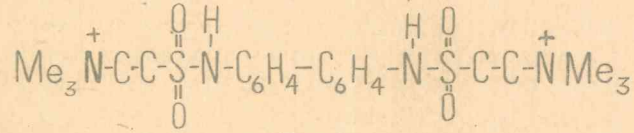
На рис. 4 показано, что в простейшем препарате этого ряда (дисуфене) расположение положительно заряженных атомов азота и дипольных зарядов обеих сульфамидных групп соответствует расположению зарядов противоположного знака на диагонали тетрамера. В качестве дипольных группировок в этих соединениях выбраны сульфамидные группы, которые, как известно, обладают большей величиной дипольного момента, чем сложноэфирные группы. Кроме того, наличие водородного атома в сульфамидной группе дает возможность присоединять к атому азота различные радикалы.



ЕД 50= =0.05μM/кг



ЕД 50= =2.5μM/кг



Неактивен

Фармакологическое исследование дифенилдисульфамидных препаратов на m. gastrocnemius кошки показало следующее: максимальная активность наблюдается при наличии триметиламмониевых групп и при отсутствии алкильных радикалов в сульфамидных группах. Если же в сульфамидных группах имеются алкильные радикалы, то они препятствуют пространственному сближению сульфамидных групп с эстерофильными участками холинорецептора и активность препарата понижается. Наконец, если направление диполя изменить на 180° путем перестановки групп NH_2 и SO_2, то диполь-дипольное притяжение превращается в отталкивание и молекула практически утрачивает курареподобную активность[1,4].

Мы рассматриваем тетрамерную схему ХР как рабочую гипотезу, пользуясь которой можно проектировать различные структуры новых миорелаксантов, учитывая не только расстояние между четвертичными азотами, но и расположение дипольных группировок.

Работа в этом направлении проводится в ИЭМ'е, ИЭФ'е и ВМОЛА им. С. М. Кирова. В ИЭМ'е в ней принимают участие С. Ф. Торф, В. П. Черепанова, В. Е. Гмиро, С. В. Аничков и А. И. Подлесная и авторы настоящего доклада.

В ИЭФ'е наши препараты исследуются фармакологами М. Я. Михельсоном, А. Ф. Даниловым и Л. Г. Магазаником.

В ВМОЛА им. С. М. Кирова — С. Я. Арбузовым и А. Е. Александровой.

ВЫВОДЫ

1. Рассмотрены структурные особенности, расположение электрических зарядов и геометрические параметры дисульфамидных производных дифенила, содержащих две четвертичные аммониевые группировки.

2. Проведено сопоставление этих данных с курареподобной активностью синтезированных дисульфамидных производных дифенила.

3. Полученные результаты подтверждают гипотезу о тетрамерном строении холинорецептора скелетных мышц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов А. Ф., Инденбом М. Л., Михельсон М. Я., Хромов-Борисов Н. В. Курареподобная активность некоторых новых бисчетвертичных соединений, Фармакология и токсикология, 29, 582 (1966).

2. Хромов-Борисов Н. В., Еремичева К. А. Введение фенильных, нитрофенильных и динитрофенильных радикалов в 1,6-гексаметилен-бистриметиламмоний, ЖОрХ, 1, 2002 (1965).

3. Хромов-Борисов Н. В., Инденбом М. Л. Замещенные диамиды дифенил-4,4'-дисульфокислоты с двумя четвертичными аммониевыми группами на расстоянии 20 Å друг от друга, ЖОрХ, 2, 125 (1966).
4. Хромов-Борисов Н. В., Иденбом М. Л. Дийодметилат 4,4'-бис-(β-диметиламиноэтилсульфамидо)-дифенила, ЖОрХ, 3, 1648, (1967).
5. Khromov-Borisov N. V. and Michelson M. J. The mutnal disposition of cholinoreceptors of locomotor muscles. Pharmacolog. Revs. 18, 1051 (1966).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ТИАЗОЛИДИНОВОГО РЯДА-4-ТИАЗОЛИДИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Б. И. ЛЕВШИН

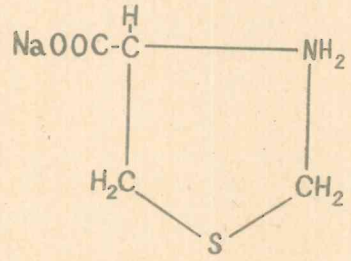
(Пятигорский фармацевтический институт, кафедра физиологии; зав. — доцент Б. И. Левшин)

Настоящее исследование посвящено экспериментальному изучению одного из производных тиазолидинового ряда, синтезируемых в ВМОЛА им. С. М. Кирова Ф. Ю. Рачинским и Н. М. Славачевской (1, 5, 9).

По своей химической структуре 2- и 4-замещенные препараты тиазолидинового ряда близки к некоторым продуктам естественного метаболизма и лекарственным средствам (пенициллин, витамин B_1, сульфаниламиды).

Ранее были обследованы шесть 2-замещенных производных тиазолидинов. Установлено, что фармакологической активностью, выражающейся в защитном противолучевом действии и снижении артериального давления, обладают 2,2-диметилтиазолидин и первичный представитель ряда тиазолидин. Однако оба вещества оказались и наиболее токсичными при малой экспериментально-терапевтической широте (2).

Среди 4-замещенных производных тиазолидинового ряда фармакологически активной оказалась натриевая соль 4-тиазолидинкарбоновой кислоты (4-ТК), наиболее близкая по химическому строению к естественным метаболитам организма.



4-ТК в установленной экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг при подкожном или внутривенном введении не оказывает существенного влияния на кровяное давление, дыхание и характер электрокардиограмм наркотизированных собак и кошек.

В опытах по Магнус-Керреру с изолированным рогом матки и кишки собак и кошек установлено незначительное изменение тонуса и статистически достоверное уменьшение амплитуды сокращений при значительном ускорении продолжительности отдельных сокращений (3).

Влияние 4-ТК на свертывающие и противосвертывающие факторы крови изучено на собаках. Результаты исследований, проводимых совместно с Е. В. Фенюк, на 21 опытной собаке, которым внутривенно вводилась 50 мг/кг 4-ТК, сопоставлены со статистически обработанными показателями при тех же условиях опыта у 31 контрольной собаки, которым в том же объеме вводился физиологический раствор. Функциональное состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови 52 собак обследовано по одиннадцати комплексным показателям современной коагулограммы: времени свертываемости крови по Ли и Уайту, времени рекальцификации плазмы по Бертгергофу и Рока, толерантности плазмы по Абросимову, протромбиновой активности по Туголукову, тромботесту по Катовщиковой, лабильному фибриногену по Лайсу, концентрации устойчивого фибриногена по весовому методу Рутберг, свободному гепарину по Сирмаи, антитромбопластиновой активности крови по Балуда и Черной, фибринолитической активности крови по эуглобулиновому методу Ковальского, Ниверовского и Копек и содержанию кальция в сыворотке трилонометрическим методом.

Как видно из таблицы, 4-ТК статистически достоверно повышает свертываемость крови на 30%, что, по-видимому, связано с повышением фибриноген-образующей функции печени и в результате чего — увеличением лабильного и стабильного фибриногена, а также угнетением антитромбопластиновой активности крови.

Изучено действие 4-ТК на некоторые биохимические показатели у белых крыс, отравленных четыреххлористым углеродом. На 180 животных исследовали активность амилазы экстрактов печени, поджелудочной железы, крови, полостной и пристеночной амилазы кишечника по методу Смит-Роя в модификации А. М. Уголева (совместно с А. Т. Степановой и др.), на содержание сахара крови — по Хагедорну-Иенсену,

Таблица

Показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови у собак после введения 4-ТК и физиологического раствора

Исследуемые показатели	Статистич. значения	Исходные данные	После введения 4-ТК через:		Исходные данные	После введения физ. раствора, через:	
			60 мин.	120 мин.		60 мин.	120 мин.
1. Время свертывания крови (в сек.).	$\bar{X}\pm S\bar{x}$	323±19	197±3	213±23	303±29	261±14	271±15
	P	—	0,01	0,01	—	0,4	0,6
2. Время рекальцификации плазмы (в сек.)	$\bar{X}\pm S\bar{x}$	71±3,6	68±3,8	74±5,3	53±6,0	51±8,2	60±7,0
	P	—	0,6	0,7	—	0,8	0,6
3. Толерантность плазмы к гепарину (в сек.)	$\bar{X}\pm S\bar{x}$	42±8,0	42±9,0	40±1,6	33±5,0	33±5,6	33±5,5
	P	—	—	0,2	—	—	0,6
4. Протромбиновое время (в сек.)	$\bar{X}\pm S\bar{x}$	20±2,7	20±2,9	20±2,8	20±2,5	17±2,0	17±1,6
	P	—	—	—	—	0,5	0,3
5. Тромботест (в степенях)	$И\pm S\bar{x}\%$	14—	14±13%	14±20%	—	6±15%	6±11%
	P	—	0,08	0,4	—	—	0,8
6. Лабильный фибриноген (кресты)	$И\pm S\bar{x}\%$	16—	34±13%	29±9,6%	8—	11±20%	10±5,8%
	P	—	0,004	0,001	—	—	0,1
7. Концентрация фибриногена устойчивого (в мг%)	$\bar{X}\pm S\bar{x}$	13±1,2	15±0,8	17±1,1	14±4,5	14±3,6	15±4,6
	P	—	0,1	0,02	—	—	0,9
8. Свободный гепарин (задержка в сек.).	$\bar{X}\pm S\bar{x}$	14±1,3	14±2,3	13±1,8	10±2,7	12±2,4	10±2,6
	P	—	—	0,6	—	0,7	—
9. Антитромбопластиновая активность (в сек.)	$\bar{X}\pm S\bar{x}$	14±2,8	9±2,8	6±2,0	12±4,5	23±7,3	30±8,4
	P	—	0,2	0,03	—	0,3	0,2
10. Фибринолитическая активность крови (в мин.)	$\bar{X}\pm S\bar{x}$	241±51	239±82	251±64	239±38	261±14	294±64
	P	—	0,3	0,5	—	0,4	0,6
11. Содержание кальция в сыворотке (в мг%)	$\bar{X}\pm S\bar{x}$	9,5±0,6	8,6±0,7	9,4±0,5	9,0±0,7	11,0±0,6	12±0,8
	P	—	0,3	0,2	—	0,2	0,05

гликогена печени — по Пфлюгеру в модификации Гуд, Крамера и Самоги, активность трансаминаз глютамикоаспарагиновой и глютамикоаланиновой и активность альдолазы.

Животные разделялись на четыре группы: отравленные подкожным введением четыреххлористого углерода (0,3 мл на 100 г животного); отравленные и леченные через сутки после отравления в течение двух недель путем подкожного введения 4-ТК; контрольные животные с введением только 4-ТК и интактные животные.

Исследования проводились на 3, 7, 14, 21, 28, 35 и 42 день после отравления животных четыреххлористым углеродом. Установлено стимулирующее и нормализующее влияние 4-ТК на амилолитическую активность поджелудочной железы и печени (особенно выраженное), а также на амилолитическую активность крови и кишечника. Отмечено положительное влияние на содержание гликогена в печени. 4-ТК у отравленных крыс нормализует активность трансаминаз, в условиях повышения активности трансаминаз четыреххлористым углеродом, и стимулирует активность альдолазы крови.

Изучалось влияние 4-ТК на функциональную способность печени 120 белых крыс, отравленных четыреххлористым углеродом. Исследование проводилось с использованием гексеналовой пробы по Мещерской (4), основанной на том, что подкожно вводимый наркотик (100 мг/кг) инактивируется в организме преимущественно печенью. Экспериментальный гепатит, вызванный также четыреххлористым углеродом, нарушает обезвреживающую функцию печени, отчего уменьшается скорость инактивации гексенала и наркоз длится значительно дольше. Установлено, что у крыс, отравленных четыреххлористым углеродом и нелеченных, наркоз продолжается на 14-й день отравления в среднем 54,4 минуты, а у животных, леченных 4-ТК, статистически достоверно уменьшается и составляет в среднем 35 минут, что свидетельствует об улучшении функционального состояния печени. Одновременно отмечается прирост в весе леченных 4-ТК животных и улучшение их общего состояния.

Патологоанатомическое исследование печени, почек и селезенки 180 крыс показало, что при введении четыреххлористого углерода у животных развивается картина паренхиматозного гепатита. Изменения со стороны печеночных клеток проявляются, главным образом, в виде крупно- и мелкокапельного ожирения, паренхиматозной дистрофии и гибели отдельных клеток.

Гистологические изменения подобного характера описаны рядом авторов (6, 7, 8). Наиболее выраженный процесс на-

блюдается на 3 и 14-й дни после отравления четыреххлористым углеродом. На 21 и последующие дни исследования отмечается ослабление дегенеративных изменений и постепенное восстановление печеночной паренхимы. У крыс, леченных 4-ТК, изменение печени на 3 и 14 дни менее выражены, а на 21 и последующие дни исследования только у отдельных животных наблюдается едва заметное мелкокапельное ожирение печеночных клеток.

Морфологические исследования свидетельствуют, что токсический паренхиматозный гепатит при воздействии 4-ТК протекает в более легкой форме. Восстановление паренхимы печени происходит значительно быстрее, чем у животных нелеченных.

Изменений в почках у леченных животных почти не наблюдалось, при наличии слабо выраженной паренхиматозной, иногда жировой дистрофии эпителия извитых канальцев у отравленных и нелеченных крыс, а в селезенке изменений не обнаружено.

При изучении влияния 4-ТК на регенерацию печени у крыс после частичной прижизненной экстирпации печени установлено, что у группы крыс, получавших препарат, как и в предыдущих опытах, в отличие от контрольных групп, 4-ТК также способствует ускорению регенеративных процессов в печени. Об этом свидетельствует статистически достоверное увеличение весового коэффициента печени после 2-недельного лечения животных.

5% эквимолярный раствор 4-ТК имеет pH близкую к pH крови. ЛД-50 4-ТК по Беренсу равна 145 мг/кг при внутрибрюшинном введении белым мышам и 446 мг/кг — белым крысам.

Проведенной в течение месяца проверкой хронической токсичности в дозах 25,50 и 100 мг/кг на кроликах не обнаружено патологических изменений в крови и моче с последующим патологоанатомическим и гистологическим анализом сердца, печени, почек и селезенки изменений во внутренних органах не установлено.

ВЫВОДЫ

1. 4-тиазолидинкарбоновой кислоты натриевая соль повышает свертываемость крови у собак за счет усиления фибриногенобразующей функции печени, а также увеличения лабильного и стабильного фибриногена и угнетения антитромбопластиновой активности крови.

2. Препарат при подкожном введении белым крысам в

дозе 50 мг/кг оказывает стимулирующее и нормализующее влияние на амилолитическую активность поджелудочной железы и печени, содержание гликогена печени, активность глютамикоаспарагиновой и глютамикоаланиновой трансаминаз и альдолазы крови белых крыс, отравленных четыреххлористым углеродом. 4-ТК оказывает положительное влияние на функциональную способность печени белых крыс с экспериментальным токсическим гепатитом и повышает ее регенераторную способность.

3. Данные морфологического исследования показывают, что 4-ТК ослабляет гепатотоксическое действие четыреххлористого углерода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габель Ю. О., Шпейер Л. Ф. Труды НИИХИМ Харьковского университета, 1951, т. 38, № 9, с. 1.
2. Левшин Б. И. Сборник трудов 10 Всесоюзного съезда физиологического общества им. И. П. Павлова, М.-Л., 1964, т. 2, в. 2, с. 16.
3. Левшин Б. И. Материалы XV Научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Юга РСФСР, Махачкала, 1965, с. 178.
4. Мещерская К. А. В кн.: Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований, Л., 1954, с. 49—65.
5. Рачинский Ф. Ю., Кушаковский М. С., Матвеев Б. В., Славачевская Н. М., Танк Л. И. Противолучевое защитное действие тиазолидинов, Радиобиология, 1964, т. 4, с. 266—269.
6. Роман Л. И. Морфологические и функциональные фазы развития экспериментального цирроза печени под влиянием четыреххлористого углерода. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1962, т. 54, 9, с. 110—114.
7. Moon H. D. — The pathology of fatal carbon tetrachloride paisoning with special feference to the gistogenesis of the hepatic and renal lesions. Am. J. Path., 1950, 26, 1041.
8. Muren J. — Injury of liver tissue in mice after single injection of carbon tetrachloride. Acta path. microbiol. Scand. Oslo, 1956, Suppl., 64.
9. Ratner S., Klarke H. T. J. Am. Chem. Sos., 1932, W. 59, 20.

К ФАРМАКОЛОГИИ ВЫСУШЕННОГО СОКА ИЗ ЦВЕТКОВ НОГОТКОВ

В. И. СИЛА, Н. Е. ЧЕРНОВ

Кафедра фармакологии (зав. — проф. В. И. Сила) и кафедра технологии лекарств и галеновых препаратов (зав. — доц. Г. П. Пивненко) Харьковского фармацевтического института

Ноготки лекарственные (Calendula officinalis) — семейства сложноцветных (composita) в СССР распространены как декоративное, а иногда встречается и в диком виде.

В народной медицине это растение с давних времен применяется наружно: для лечения гнойных ран, язв, ожогов, на-

рывов, ссадин; внутрь: при головокружении, лихорадочном состоянии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнях печени, желчных путей и других заболеваниях.

Ноготки (цветки) нашли применение и в гомеопатической практике, как антимикробное, дезодорирующее, противовоспалительное и успокаивающее зуд средство.

Клинические наблюдения над применением небольших доз настойки из цветков ноготков внутрь показали урежение ритма сердечной деятельности и наибольшее снижение кровяного давления. Большие дозы вызывали успокоение и даже сон.

До настоящего времени исходным сырьем для изготовления различных лекарств являются цветки ноготков, которые мало устойчивы, занимают большой объем при незначительном весе, неудобны для длительного хранения и ограничены формы изготовления лекарств из них настои, отвары и настойки.

Один из нас (Н. Е. Чернов) предложил вместо цветков в качестве сырья для приготовления различных лекарственных форм высушенные соки. Они более стабильны, портативны, лишены балластных веществ и из них можно легко и быстро изготовить различные лекарственные формы (настои, растворы, мази, порошки, таблетки и др.), что является практически важным и экономически выгодным.

Сущность методики получения высушенных соков сводилась к тому, что растительное сырье ноготков измельчали на механической мясорубке, затем выжимали на гидравлическом прессе и консервировали этиловым спиртом при содержании его в соке 20%. После этого сок центрифугировали, разливали в специальные склянки по 100 мл и замораживали методом накатывания на фрикционных роликах при (—34) — (—37°С) и высушивали методом сублимации в Чехословацкой камере КС-6 до остаточной влажности 2—3%.

В задачу настоящей работы входило изучение высушенного сока, полученного по описанному выше способу с целью установления его фармакологической активности.

Изучены: токсические свойства, общее действие и действие на сердечно-сосудистую систему.

Токсичность и общее действие высушенного сока из цветков ноготков исследовали на белых мышах в дозах: 0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 1 г на кг веса животного. Опыты проводились на семи мышах, каждой из которых вводили вещество в разных концентрациях под кожу. Дозы от 0,1 до 0,5 г/кг заметных изменений в общем состоянии не вызывали.

При введении 1 г/кг через 10 минут уменьшалась подвижность мышей, отмечалось сонливое состояние и понижение болевой чувствительности. На сильные болевые раздражения мыши не реагировали. Спустя 2—3 часа, все мыши приходили к исходному состоянию: восстанавливались подвижность, бодрость и в дальнейшем (2—3 дня) видимых токсических изменений не наблюдалось. Из всего этого следует, что высушенный сок цветков ноготков не токсичен и в больших дозах оказывает успокаивающее и понижающее болевую чувствительность действие.

Влияние на сердечно-сосудистую систему изучали на изолированном сердце холоднокровных (лягушки) и теплокровных (кролики) животных; кроме того — на изолированных сосудах уха и сердца кроликов и в острых опытах — на кровяное давление кроликов.

На изолированном сердце лягушек (R. esculenta) опыты проводили по методу Штрауба. Были исследованы концентрации 1:100, 1:250; 1:500; 1:1000, каждая на 5—6 сердцах. При концентрации 1:100 увеличивалась амплитуда сердечных сокращений и несколько замедлялся ритм сердца. Тот же эффект наблюдался при концентрации 1:1000. Большие разведения постоянных изменений не вызывали. Концентрация 1:100 останавливала сердце в диастоле. При отмывании раствором Рингера оно быстро восстанавливало свою работу.

Действие сухого сока ноготков лекарственных на изолированное сердце кроликов изучали в тех же концентрациях и, кроме того, в концентрации 1:5000.

Концентрации от 1:100 до 1:1000 сразу же после перфузии вызывали угнетение сердечной деятельности, а через 15—20 минут — остановку сердца в диастоле. Концентрация 1:5000 усиливала работу сердца и увеличивала амплитуду, ритм сердца почти не изменялся.

Сравнивая влияние сухого сока ноготков лекарственных на изолированное сердце холоднокровных животных, можно сказать, что характер действия одинаков, но чувствительность теплокровных животных значительно выше: сердце лягушек повышало свою работу от концентрации 1:1000, тогда как сердце кроликов от этой концентрации быстро угнеталось и прекращало сокращаться.

Действие сухого сока цветков ноготков на сосуды изолированного уха и сердца кроликов испытывали по методу Кравкова-Писемского.

При перфузии раствора 1:500 сосуды расширялись почти в 2 раза по сравнению с нормой. После отмывания раствором Рингера-Локка быстро возвращались к исходному состоянию, а при повторном пропускании той же концентрации опять

расширялись примерно на ту же величину. В 2 опытах из 8 изменения сосудов не наблюдалось.

Коронарные сосуды сердца от концентрации 1:500 не изменялись. Концентрация 1:5000 вызывала расширение сосудов в 2 раза и только в одном случае — на 27%.

Таким образом, сухой сок ноготков лекарственных показал заметное сосудорасширяющее действие.

Действие на кровяное давление изучали на кроликах в дозах 1 и 2 мл/кг веса животного в 10% растворе. Эти дозы несколько снижали кровяное давление.

ВЫВОДЫ

Сухой сок из цветков ноготков лекарственных:

1) Фармакологически активен, мало токсичен, оказывает успокаивающее действие и понижает болевую чувствительность.

2) Повышает работу изолированного сердца теплокровных и холоднокровных животных, расширяет изолированные сосуды уха и сердца кроликов и незначительно понижает кровяное давление.

3) Может быть рекомендован в качестве исходного лекарственного сырья для изготовления разных лекарственных форм как для наружного, так и внутреннего применения.

К ФАРМАКОЛОГИИ БОККОНИИ МЕЛКОПЛОДНОЙ*

В. А. ЧЕЛОМБИТЬКО, Д. А. МУРАВЬЕВА, Б. И. ЛЕВШИН
Кафедра фармакологии (зав. каф. — проф. Д. А. Муравьева; каф. физиологии и анатомии, зав. каф. — доц. Б. И. Левшин)
Пятигорского фармацевтического института

Боккония мелкоплодная — Bocconia microcarpa Maxim [-Macleaya microcarpa Fedde] орнаментальное, пышное, до 2,5 м высотой растение, относящееся к лиственно-декоративным многолетникам. На родине, в Китае и Японии, где она встречается повсеместно, боккония мелкоплодная используется в народной медицине для лечения кожных заболеваний и как глистогонное средство. В СССР встречается в культуре как декоративное растение. Выращивается во многих ботанических садах.

* В сб. «Первый Всесоюзный съезд фармацевтов (Материалы докладов в секциях)», 1967, стр. 82, М. Исследованный нами вид бокконии был ошибочно назван «сердцевиднолистной».

Из литературных данных (3, 4) известно, что спиртовые экстракты из бокконии сердцевиднолистной, которая является ближайшим видом бокконии мелкоплодной, обладают опиеподобным действием, снижают кровяное давление за счет возбуждения М-холинореактивных систем и прямого действия на мускулатуру сосудов.

Нам представляло интерес выявить фармакологическую активность водного настоя и жидкого экстракта из травы бокконии мелкоплодной, т. к. эти исследования еще никем проведены не были, тем более, что из надземной части исследуемого растительного объекта нами были выделены значительные количества холеритрина, сангвинарина и др. алкалоидов.

Для фармакологического исследования было использовано сырье надземной части бокконии мелкоплодной, собранной в ботаническом саду Пятигорского фармацевтического института, где она нами выращивается на значительной территории.

Для изучения общего действия и влияния на некоторые функции вегетативной нервной системы нами были использованы: 1) водный настой (1:10), приготовленный согласно требований ГФ IX из бокконии мелкоплодной и испытаны различные дозы от 0,01 до 0,3 г/кг в пересчете на абсолютно сухое сырье; 2) жидкий экстракт (1:1), приготовленный на 70° спирте, который упариванием освобождался от экстрагента, остаток растворяли в растворе Рингер-Локка и после фильтрования вводился внутривенно животным в дозе 0,1—0,2 г/кг в пересчете на абсолютно сухое сырье.

При проверке общего действия и токсичности на 30 крысах оба препарата вводились подопытным животным внутрибрюшинно и наблюдения за ними велись в течение одних суток.

В острых опытах на 25 собаках обоего пола под уретановым наркозом препараты вводились в бедренную вену. Артериальное давление регистрировали из общей сонной артерии в течение 1—1/2 часов. Дыхание записывалось через капсулу Марея. Статистическая достоверность устанавливалась математической обработкой материалов по методу Фишера-Стюдента и Ойвина.

В результате проведенных исследований установлено, что водный настой и спиртовый экстракт мало токсичны, причем настой менее токсичен, чем экстракт.

У крыс после введения препаратов отмечалось кратковременное возбуждение, которое затем сменялось вялостью, сонливостью, понижением двигательной активности и болевой чувствительности.

В некоторых случаях у собак, которым вводился водный

настой, через некоторое время после введения препарата отмечалась рвота препаратом. Нами также было обращено внимание на то, что после окончания действия наркотика-уретана подопытные собаки продолжали находиться в состоянии обездвиженности, атонии и значительной потерей болевой чувствительности еще в течение сравнительно длительного времени после окончания опыта.

В острых опытах на собаках было установлено, что водный настой (1:10) в дозе 0,2 г/кг обладает кратковременным гипертензивным действием,— артериальное давление повышается до 80—100% от исходной величины, после чего наступает длительный гипотензивный эффект, который удерживается в течение 1—1/2 часа. Максимальный сердечный ритм регистрировался тотчас после введения препарата (на 30—40%), затем постепенно падал и к концу первого часа приближался к исходному.

Амплитуда дыхательных движений в момент введения препарата и затем на протяжении 3—4 минут в среднем увеличивалась на 20—30%, а к концу первого часа опыта количество дыхательных движений падало на 30—35%.

При изучении влияния спиртового экстракта на кровяное давление и дыхание, мы, напротив, обнаружили его выраженное депрессорное влияние на кровяное давление.

При введении подопытным животным препарата в дозе 0,2 г/кг наблюдался кратковременный гипотензивный эффект, после чего артериальное давление незначительно повышалось и наступало его вторичное и более стойкое снижение на 30—35% в течение 30—45 минут.

Снижение артериального давления сопровождалось увеличением сердечного ритма и увеличением амплитуды дыхательных движений, которое после 30—40 минут снижалось ниже нормы до 35%.

Указание об аналогичном действии спиртовых экстрактов из травы чистотела обыкновенного и хохлатки желтой —растений, филогенетически родственных бокконии мелкоплодной, встречается и в литературных данных (1,2).

Повторное введение обоих препаратов в острых опытах на животных не вызывало ни тахифилаксии, ни кумулятивных свойств.

ВЫВОДЫ

1. Путем предварительного фармакологического исследования выявлена высокая фармакологическая активность бокконии мелкоплодной.

2. Установлено, что водный настой и спиртовый экстракт мало токсичны, действуют на центральную нервную систему угнетающе, понижая при этом болевую чувствительность.

3. Водный настой (1:10) в дозе 0,2 г/кг обладает кратковременным гипертензивным эффектом (80—100%), после чего наступает спад кровяного давления.

4. Спиртовый экстракт в дозе 0,2 г/кг обладает выраженным гипотензивным эффектом.

5. Оба препарата не обладают ни тахифилаксией, ни кумулятивными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Поплыко Н. И. К фармокологии экстракта хохлатки желтой, Сборник научных трудов Красноярского медицинского института, 1963, № 7, стр. 90—91.

2. Станец М. П. О лечебных свойствах чистотела обыкновенного (на укр. языке). Изд-во «Здоровье», Киев, 1966.

3. Гьльбов Ас. З., Киряков Хр. Г. Изличане на алкалоиды от Bocconia cordata Wild — съерцевидна боккония «Сб. тр. Высш. мед. ин-т Пловдив», 1959—1960, 13, 31.

4. Пейчев. Экспериментальное изучение действия тотальных экстрактов Bocconia cordata (Willd), Фармация (Бълг.), 1959, 9, № 1, 18 (болг.).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Л. Г. РОДИНА, А. Н. КУДРИН

(Кафедра фармакологии; зав.—проф. А. Н. Кудрин; фармацевтического факультета I ММИ им. И. М. Сеченова)

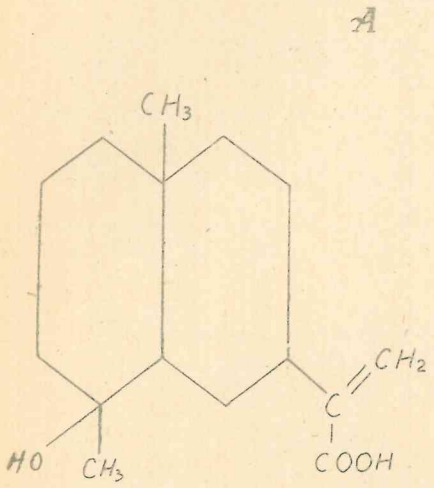
Издавна применяются в качестве седативных и стимулирующих средств галеновые препараты. Как показали результаты исследований, проведенные ранее, экстракт пустырника угнетает нервную систему в 3—4 раза сильнее валерьяны (1). Настойка валерьяны лекарственной оказывает положительное влияние на деятельность головного и спинного мозга в усло виях гипоксии (3).

Данная работа посвящена вопросу выявления и определения нейротропной активности галеновых препаратов и индивидуальных веществ, выделенных из различных растений: валерьяны лекарственной[x], пустырника пятилопастного[y], жень-

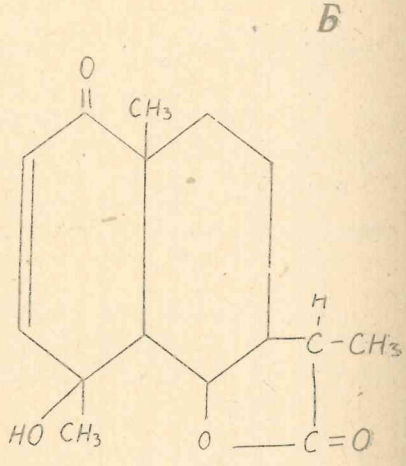
x) Эфирное масло и сапонины валерьяны лекарственной были получены В. М. Ивановой на кафедре аптечной технологии фармацевтического факультета I ММИ.

y) Стахидрин, сумма гликозидов, сумма флавоноидов и нитрат калия выделены из пустырника пятилопастного Л. М. Козловой на кафедре заводской технологии фармацевтического факультета I ММИ.

шеня и элеутерококка[z]. Были исследованы также различные сесквитерпеноиды вахановая кислота — сесквитерпеновая оксикислота из Artemisia vachanica; тауремизин—сесквитерпеновый лактон из Artemisia taurica и акроптилин технический—сесквитерпеновый лактон из Acroptilon repens и арнифолин — сесквитерпеновый лактон из Arnica foliosa. Строение акроптилина и арнифолина пока не установлено. Вахановая кислота (А) и тауремизин (Б) имеют следующее строение:



Вахановая кислота



Тауремизин

В связи с возрастающим применением в лечебной практике сапонинов, представляло интерес их дальнейшее фармакологическое исследование (5). Исследовались сапонины тритерпенового строения: примулы (Primula officinalis), аралии маньчжурской (Aralia mandshurica), фирмы Merck, полученные из растения Saponaria officinalis, а также английские сапонины фирмы Edward Gurr неизвестного химического строения.

---

z) Сумма панаксазидов женьшеня и сумма действующих веществ элеутерококка были выделены в институте биологических активных веществ ДВ филиала АН СССР

) Сесквитерпеноиды были выделены из растений К. С. Рыбалко в ВИЛАРе.

Методика проведения опытов

Для изучения был применен метод, предложенный А.Н. Кудриным (2). Все исследуемые вещества, за исключением сесквитерпеноидов и эфирного масла валерьяны, растворяли в дистиллированной воде. Эфирное масло валерьяны растворяли в персиковом масле, а сесквитерпеноиды, вследствие очень плохой растворимости в воде, приходилось растворять или в глифорали, или в дистиллированной воде с добавлением твина-80. Однако последний метод давал неполное растворение сесквитерпеноидов, за исключением тауремизина, который сам, без твина-80, растворяется в воде в соотношении 1:250. Акроптилин технический, арнифолин и вахановая кислота были растворены в глифорали. Соответственно были поставлены контрольные опыты с глифоралью и твином-80, которые показали, что данные растворители не оказывают сами по себе заметного влияния на лягушку.

Растворенные исследуемые вещества вводили в задний лимфатический мешок лягушкам-самцам Rana temporaria весом в среднем 25—30 г за 30—40 минут до прекращения кровообращения путем наложения лигатуры на дугу аорты. При этом происходило постепенное прекращение функции ЦНС, которое изучалось с помощью определения сроков полного угасания рефлексов. Простые рефлексы проверяли на 0,25% раствор серной кислоты. Сложные рефлексы: прыжок лягушки на щипок лапки пинцетом, переворачивание ее со спинки на живот при спокойном помещении лягушки на спину. Затем, через 50 минут после угасания простых рефлексов (срок относительной биологической смерти ЦНС), снималась с арты лигатура (возобновлялось кровообращение) и определялись сроки восстановления деятельности ЦНС по показателям появления угасших ранее простых и сложных рефлексов.

Исследования указанных веществ производилось в различном диапазоне доз и в разные времена года. Необходимо отметить, что скорость угасания рефлексов у лягушек при прекращении кровообращения зависит от времени года. В связи с этим проводились каждый раз контрольные опыты. Данные опытов обработаны статистически.

Результаты опытов

Положительное действие на деятельность ЦНС лягушки при гипоксии оказывают вещества, представленные на рис. 1. Положительный эффект проявляется в замедлении угасания рефлексов и в ускорении их восстановления. Как видно из

рис. 1, стахидрин только в одной дозе —0,2 мг на лягушку не влияет на скорость угасания рефлексов, но ускоряет восстановление простых рефлексов на 48%, а сложных — на 35%. Другие дозы стахидрина и остальные составные части пустырника: сумма гликозидов, сумма флавоноидов и нитрат калия не оказывают заметного действия на деятельность ЦНС (4).

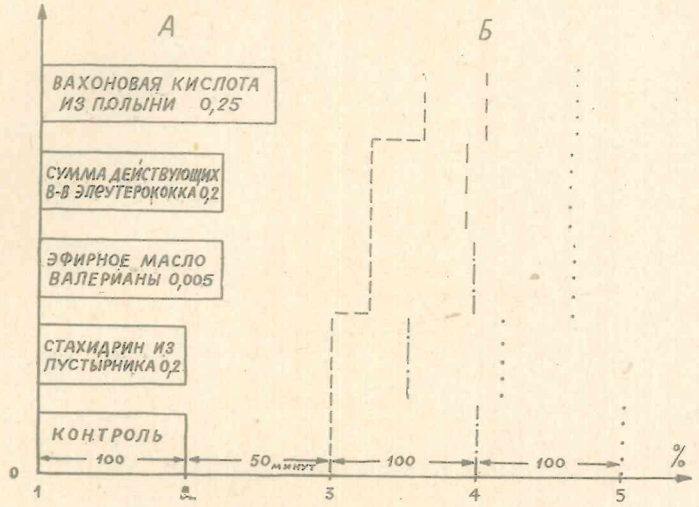


Рис. 1. Замедление угасания рефлексов (А) при прекращении кровообращения и ускорение восстановления их (Б) при возобновлении кровообращения у лягушек (дозы указаны в мг на лягушку весом 25—30 г).

Обозначения к рис. 1: 1 — прекращение кровообращения; 2 — полное угасание простых рефлексов; 3 — возобновление кровообращения; 4 — восстановление простых рефлексов; 5 — восстановление сложных рефлексов.

При исследовании эфирного масла валерьяны получены следующие результаты. Эфирное масло валерьяны в высоких дозах (5,0—10,0 мг на лягушку) задерживает восстановление рефлексов и понижает выживаемость лягушек в условиях гипоксии.

Эфирное масло валерьяны только в малых дозах (0,005—0,02 мг на лягушку) действует положительным образом на ЦНС. Оно в дозе 0,005 мг на лягушку замедляет угасание рефлексов на 24% и ускоряет восстановление простых рефлексов на 28,6%, а сложных — на 32% (рис. 1). Интересно отметить, что настойка валерьяны, лишенная эфирного масла, по данным А. Н. Кудрина и Л. Ф. Чернышевой, также проявляет положительное действие в меньших дозах 0,2—0,6 мл, а в дозах

Таблица 1

Влияние суммы действующих веществ элеутерококка на скорость угасания рефлексов после прекращения кровообращения и восстановления рефлексов после возобновления кровообращения у лягушек (приведены средние арифметические величины с доверительными границами при P = 0,05).

Группа опытов	Кол-во лягушек	Доза в мг на лягушку	Срок угасания простых рефлексов после наложения лигатуры в минутах	Восстановление рефлексов после снятия лигатуры					
				Простые рефлексы			Сложные рефлексы		
				не восст.	восст.	срок восстн. в минутах	не восст.	восст.	срок восстан. в минутах
1.	6	контр.	38 (39,03 ÷ 36,97)	нет	6	50 (60,79 ÷ 39,21)	нет	6	72 (90,19 ÷ 53,81)
2.	6	2,0	45 (46,03 ÷ 43,97)	нет	6	46 (54,22 ÷ 37,78)	нет	6	62 (66,83 ÷ 57,17)
3.	6	0,2	47 (48,28 ÷ 45,72)	нет	6	33 (35,77 ÷ 30,23)	нет	6	52 (56,83 ÷ 47,17)
4.	6	0,02	45 (47,57 ÷ 42,43)	нет	6	48 (61,88 ÷ 34,12)	нет	6	63 (78,93 ÷ 47,07)
5.	6	0,002	40 (42,57 ÷ 37,43)	нет	6	54 (64,28 ÷ 43,72)	нет	6	72 (86,13 ÷ 57,87)

0,8—1,0 мл она ускоряет угасание рефлексов и замедляет их восстановление. Таким образом, положительное действие настойки валерьяны в терапевтических дозах обусловлено эфирным маслом и другими неэфирными веществами.

При исследовании суммы действующих веществ элеутерококка оказалось, что она в очень малой дозе —0,002 мг на лягушку не влияет на скорость угасания и восстановления простых и сложных рефлексов (табл. 1, группа опытов 5).

Сумма действующих веществ элеутерококка в средней дозе 0,2 мг на лягушку замедляет угасание рефлексов на 9 минут и ускоряет восстановление простых рефлексов на 17 минут, а сложных — на 20 минут (табл. 1, группа опытов 3). Подобные показатели свидетельствуют об отчетливом положительном влиянии действующих веществ элеутерококка в этой средней дозе на деятельность ЦНС при гипоксии.

Сумма действующих веществ элеутерококка в дозе 2,0 мг на лягушку не проявляет существенного влияния на скорость угасания и восстановления простых и сложных рефлексов (табл. 1, группа опытов 2).

При исследовании ваховой кислоты в диапазоне доз от 0,0125 до 1,25 мг на лягушку обнаружено, что она в дозах 0,0125—0,125 мг на лягушку практически не влияет на скорость угасания рефлексов (табл. 2, группа опытов 4 и 5). Вахановая кислота в дозе 0,0125 мг на лягушку хотя и не влияет на скорость восстановления простых рефлексов, но зато незначительно ускоряет восстановление сложных рефлексов (табл. 2, группа опытов 5). В дозах 0,125—1,25 мг на лягушку она ускоряет восстановление простых и сложных рефлексов (табл. 2, группы опытов 2, 3, 4).

Вахановая кислота в дозе 0,25 мг на лягушку замедляет угасание рефлексов на 33 минуты и ускоряет их восстановление. Эффективность вахановой кислоты при гипоксии высокая. Ускорение восстановления рефлексов под влиянием вахановой кислоты наступало даже в тех случаях, когда кровообращение отсутствовало в течение 136 минут (рис. 1). В контрольных опытах при этом сроке прекращения кровообращения не наступало восстановления рефлексов.

Наряду с вахановой кислотой, представляющей собой сесквитерпеновую оксикислоту, были исследованы родственные ей сесквитерпеновые лактоны: тауремизин, акроптилин и арнифолин.

С тауремизином были проведены две серии опытов. Первая серия опытов проводилась при комнатной температуре 16°С. Исследовался тауремизин в интервале доз от 0,05 до 5 мг на лягушку. В этих дозах он не оказал статистически достоверно-

Таблица 2

Влияние вахановой кислоты на скорость угасания рефлексов после прекращения кровообращения и восстановления рефлексов после возобновления кровообращения у лягушек (приведены средние арифметические величины с доверительными границами при P=0,05).

Группа опытов	Кол-во лягушек	Доза в мг на лягушку	Срок угасания простых рефлексов после наложения лигатуры в минутах	Восстановление рефлексов после снятия лигатуры					
				Простые рефлексы			Сложные рефлексы		
				не восст.	восст.	срок восстан. в минутах	не восст.	восст.	срок восстан. в минутах
1.	6	контр.	53 (57,88 ÷ 48,12)	нет	6	67 (84,73 ÷ 49,27)	1	5	80 (84,21 ÷ 75,79)
2.	6	1,25	69 (72,44 ÷ 65,56)	нет	6	31 (38,19 ÷ 23,81)	1	5	47 (52,22 ÷ 41,78)
3.	6	0,25	86 (93,45 ÷ 78,55)	нет	6	28 (35,14 ÷ 20,86)	нет	6	50 (63,36 ÷ 36,64)
4.	6	0,125	59 (61,36 ÷ 56,64)	нет	6	50 (56,84 ÷ 43,16)	нет	6	68 (74,53 ÷ 61,47)
5.	6	0,0125	60 (65,91 ÷ 54,09)	нет	6	57 (69,85 ÷ 44,15)	нет	6	67 (74,97 ÷ 59,03)

го влияния. Срок угасания простых рефлексов находился в пределах от 47 до 52 минут, а в контроле он составлял 55 минут. Срок восстановления простых рефлексов колебался от 46 до 65 минут, в контроле он был 52 минуты, сложных — от 58 до 91 минуты, а в контроле он составлял 74 минуты.

Вторая серия опытов была проведена при комнатной температуре 19°С. Исследовались дозы тауремизина от 0,05 до 1,25 мг на лягушку. Тауремизин в указанных дозах также не вызывал статистически значимых изменений: угасание рефлексов происходило через 34—37 минут, а в контроле — через 37 минут. Простые рефлексы восстанавливались через 58—79 минут, а в контроле — через 72 минуты. Сложные рефлексы восстанавливались через 56—74 минуты, а в контроле — через 68 минут.

Сравнение серий опытов при температуре в 16 и 19°С показывает, что изменяются абсолютные сроки угасания рефлексов, но не претерпевают существенных, статистически достоверных изменений относительные сроки угасания в сравнении с соответствующим контролем, поставленным в день проведения опыта.

Акроптилин технический исследовался в диапазоне доз от 0,005 до 5,0 мг на лягушку. Комнатная температура при проведении опытов была 12°С. Срок угасания рефлексов колебался в пределах от 48 до 98 минут, в контроле он составлял 82 минуты. Простые рефлексы у опытных лягушек восстанавливались через 24—59 минут, в контроле — через 37 минут. Сложные рефлексы восстанавливались через 34—59 минут, а в контроле — через 38 минут. Таким образом, акроптилин не оказывает заметного влияния на ЦНС лягушки в условиях гипоксии.

Арнифолин исследовался в интервале доз от 0,05 до 5,0 мг на лягушку при температуре 17,5°С. Срок угасания рефлексов находился в пределах от 40 до 43 минут, в контроле он составлял 42 минуты. Срок восстановления простых рефлексов колебался от 52 до 57 минут, а в контроле он был 53 минуты. Сложные рефлексы у опытных лягушек восстанавливались через 77—89 минут, в контроле — через 80 минут.

Из проведенных серий опытов видно, что тауремизин, акроптилин и арнифолин не оказали ни положительного, ни отрицательного влияния.

В сравнении с ними положительное влияние ваховой кислоты на жизнедеятельность головного и спинного мозга может быть поставлено в связь с ее индивидуальной структурой, а не с общностью в конфигурации молекулы сесквитерпеноидов и наличием в них одинаковых радикалов.

Другой ряд изученных веществ: сапонины и сумма панаксазидов женьшеня не проявил какого-либо влияния на деятельность ЦНС в условиях гипоксии. К таким веществам относятся: сапонины патринии (в дозах от 0,1 до 1,0 мг на лягушку), сапонины Merk (в дозах от 0,02 до 0,2 мг на лягушку), сапонины фирмы Edward Gurr (в дозах от 0,01 до 2,0 мг на лягушку), сапонины примулы (в дозах от 0,002 до 2,0 мг на лягушку) и сумма панаксазидов женьшеня (в дозах от 0,01 до 2,0 мг на лягушку). Все перечисленные вещества в широком диапазоне доз не влияют на скорость прекращения рефлексов головного и спинного мозга лягушки после полного прекращения кровообращения и не изменяют скорости восстановления простых и сложных рефлексов после возобновления кровообращения.

ВЫВОДЫ

1. Положительное влияние на деятельность ЦНС в условиях гипоксии оказывают в средних дозах: стахидрин, сумма действующих веществ элеутерококка и ваховая кислота.

2. Метод изучения скорости угасания рефлексов после прекращения кровообращения и скорости восстановления их после возобновления кровообращения может быть использован для оценки качества валерьяны, элеутерококка и сесквитерпеновых оксикислот при оценке трех показателей: замедление угасания простых рефлексов на 20%, ускорение восстановления простых рефлексов — на 30%, ускорение восстановления сложных рефлексов — на 30% при условии испытания широкого диапазона доз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зверев В. В. «Бюллетень НИХФИ», 1931, № 10—11, с. 281.
2. Кудрин А. Н. «Физиологический журнал СССР», 1953, № 3, с. 309.
3. Кудрин А. Н., Чернышева Л. Ф. «Аптечное дело», 1964, № 2, с. 42.
4. Родина Л. Г. в печати «Фармация».
5. Турова А. Д., Гладких А. С. «Фармакология и токсикология», 1964, № 2, с. 242.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИЗ СОЛОДКИ ГОЛОЙ

С. А. ВИЧКАНОВА, М. А. РУБИНЧИК, Л. В. ГОРЮНОВА

Лаборатория антимикробных средств (рук. — С. А. Вичканова) Всесоюзного научно-исследовательского института лекарственных растений (дир. — П. Т. Кондратенко)

Во Всесоюзном научно-исследовательском институте лекарственных растений (ВИЛР) в течение ряда лет проводится изучение препаратов солодки голой. Предварительные исследования (I) показали, что водно-спиртовые настойки, полученные из корней Glycyrrhiza glabra, и глицеринат — натриевая соль глицирретовой кислоты, выделенной из этого же растения, обладают антимикробным действием, проявляющимся в наиболее значительной степени в отношении Trichomonas vaginalis, Staphylococcus aureus и Myc. tuberculosis (в концентрации 15—62 мкг/мл). Глицирепат в виде 0,5—2% раствора, кроме того, оказывал трихомонацидный эффект, а также проявлял химиотерапевтическое действие при экспериментальном трихомонозе белых мышей в дозах 1,25—5 мг/мышь. Другой препарат из этого же растения — аммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам) оказался неактивным.

В настоящей работе изложены материалы по изучению антимикробных и противовирусных свойств других препаратов, выделенных из Glycyrrhiza glabra,а также дальнейшего изучения глицирепата.

Материал и методика. Были исследованы сухие экстракты, суммы сапонинов и флавонов, глицирризиновая и глицирретовая кислоты, а также некоторые производные этих кислот — продукты соединения их с известными химиотерапевтическими и антисептическими средствами (глицирризаты акрихина, биомицина, дибазола и глицирретинаты биомицина, дибазола, риванола и трипафлавина). Препараты были получены нами от Пятигорского фарминститута (И. А. Муравьев, В. Д. Пономарев).

Изучение антимикробных свойств в опытах in vitro проводили методом серийных разведений препаратов в питательной среде с последующим засевом патогенных микроорганизмов (2). Вирулицидное действие в опытах in vitro исследовали на белых мышах путем интраназального введения смеси вируса гриппа А штамм PR-8 и препарата. Оценку вирулицидного действия препаратов производили по двум показателям: проценту выживаемости и средней продолжительности жизни мышей (в днях).

Таблица 1

Антимикробные свойства производных глицирризиновой и глицирретовой кислот

Название препаратов	Активность (в мкг/мл) в отношении микроорганизмов							
	Staphylococcus aureus	Myc. tuberculosis		Escherichia coli	Microsporon lanosum	Candida albicans	Entamoeba histolytica	Trichomonas vaginalis
		Acad.	$H_{37}Rv$					
1. Глицирризат акрихина	1000	62,5	31,2	1000	31,2	250	250	250
2. « биомицина	б/с 15,6 с/с 125	250	250	3,9	не акт. 1000	не акт. 1000	15,6	125
3. « дибазола	1000	500	не акт. 1000	1000	500	1000	500	не акт 1000
4. Глицирретинат биомицина	б/с 31,2 с/с 31,2	62,5	62,5	7,8	не акт. 1000	1000	15,6	62,5
5. « дибазола	62,5	31,2	не акт. 1000	не акт. 1000	500	не акт. 1000	125	62,5
6. « риванола	не акт. 1000	7,8	1,95	—	31,2	125	62,5	31,2
7. « трипафлавина	б/с 125 с/с 125	7,8	7,8	1,95	б/с 0,98 с/с 1,95	б/с 125 с/с 250	15,6	31,2

Результаты исследования. Сравнительное изучение 8 препаратов из солодки голой по отношению к глицирената показало, что сухие экстракты, суммы сапонинов из травы этого растения, так же как и суммы флавонов, обладали незначительной антимикробной активностью в пределах 1000 мкг/мл), и ни один из изученных препаратов не превосходил глицирената по своим ингибирующим свойствам. Дальнейшее химиотерапевтическое исследование этих препаратов в данном направлении не представлялось целесообразным.

Среди производных глицирризиновой и глицирретовой кислот наибольшую антимикробную активность показал (см. табл. 1) глицирретинат трипафлавина, который задерживал рост E. coli, Myc. tuberculosis, Microsporon lanosum Entamoeba histolytica в концентрации 0,98—31,2 мкг/мл.

Таблица 2

Вирулицидная активность препаратов из солодки голой в опытах in vitro (в концентрации 1000 мкг/мл)

Название препарата	Дозы вируса	Количество животных	Выживаемость в % %
1. Глицирретинат натрия	1	10	60
	10	10	10
	100	100	0
2. Глицирризат аммония	1	20	70
	10	20	35
	100	20	15
3. Глицирретинат трипафлавина	1	5	100
	10	5	40
	100	5	20

При изучении противовирусной активности препаратов в опытах in vitro было установлено (см. таблицу 2), что глицирризат аммония и глицирретинаты натрия и трипафлавина обладают вируснейтрализующим действием, в основном только в отношении I смертельной дозы вируса гриппа штамм PR-8.

Исследование вирулицидного действия сапонинов солодки голой в опытах in vitro было проведено на 300 белых мышах. В результате изучения было установлено (см. табл. 3), что сапонины Gl. glabra в опытах in vitro оказывали высокое вируснейтрализующее действие: в концентрации 1000 и 100 мкг/мл препарат полностью нейтрализовал 1,10 и 100 смертельных доз вируса, в концентрации 10 мкг/мл —1 смертельную дозу вируса, обеспечивая 100% выживаемости животных в опытных группах, в то время как выживаемость в контроле была равна 0. При снижении дозы препарата в 500 раз до 2 мкг/мл выживаемость животных при 1 смертельной дозе вируса остается достаточно высокой —80%. Показатели средней продолжительности жизни животных (в днях) также свидетельствуют о высокой вируснейтрализующей активности сапонинов солодки голой.. Данные статистически достоверны (статистическую обработку проводили по методу Стьюдента).

Таблица 3

Изучение вирулицидной активности сапонинов солодки голой in vitro

Доза препарата в мкг/мл	Доза вируса	Количество мышей	Выживаемость в % %	Средняя продолжительность жизни животных в днях	t	P
1000	1	20	100	15,0±0 (15,0÷15,0)	12,0	<0,001
	10	20	100	15,0±0 (15,0÷15,0)	18,4	<0,001
	100	20	100	15,0±0 (15,0÷15,0)	70,0	<0,001
100	1	20	100	15,0±0 (15,0÷15,0)	12,0	<0,001
	10	20	100	15,0±0 (15,0÷15,0)	18,4	<0,001
	100	20	100	15,0±0 (15,0÷15,0)	70,0	<0,001
10	1	15	100	15,0±0 (15,0÷15,0)	12,0	<0,001
	10	15	60	12,4±2,1 (10,3÷14,5)	3,93	<0,001
	100	15	6,7	6,0±1,5 (4,5÷7,5)	5,76	<0,001
2	1	5	80	14,6±0,9 (13,7÷15,5)	8,9	<0,001
	10	5	40	8,8±5,0 (3,8÷13,8)	1,13	>0,25
	100	5	0	4,6±0,67 (3,93÷ 5,27)	0,36	>0,5
контроль	1	40	0	9,6±0,88 (8,72÷10,48)	—	—
	10	40	0	6,7±0,45 (5,82÷ 7,58)	—	—
	100	40	0	4,5±0,15 (4,21÷ 4,79)	—	—

Вирулицидное действие сапонинов солодки голой, установленное в опытах in vitro, было подтверждено на модели куриных эмбрионов (см. табл. 4). Во всех изученных дозах препарат обладал ингибирующими свойствами, подавляя развитие вируса полностью или в значительной степени при заражении не только 1, но также 10 и даже 100 инфицирующими дозами.

Противовирусное действие глицирената было изучено на трех экспериментальных моделях: на куриных эмбрионах, в опытах in vitro и в опытах in vivo. В опытах на куриных эмбрионах препарат обладал выраженной противовирусной активностью: средний геометрический титр для дозы 0,5 мг/эмбрион у лечебных эмбрионов, зараженных 1,10 и 100 летальными

Таблица 4

Влияние сапонинов солодки голой на РГА при вирусной инфекции куриных эмбрионов

Доза препарата (мг/эмбр.)	Средние геометрические титры РГА при инфекционных дозах вируса		
	1	10	100
0,5	1/33	1/46	1/225
0,25	1/97	1/116	1/565
0,125	1/206	1/231	1/722
Контроль	1/1449	1/2894	1/4306

Примечание: дробью обозначено среднее геометрическое титров реакции гемагглютинации.

дозами вируса, был в 3; 1,9 и 1,2 раза ниже, чем у контрольных (соответственно). При изучении вирулицидной активности in vitro глициренат, как уже было отмечено выше, оказался малоактивным. В опытах in vivo препарат был практически неэффективным.

Кроме того, глициренат был изучен при экспериментальных протозойных инфекциях: на модели лямблиоза белых мышей, вызванного L. muris и трихомониаза белых мышей, зараженных подкожно безбактеральной культурой T. vaginalis. Исследование показало, что противолямблиозное действие препарата было выражено слабо и не представляло практического интереса. Наибольшее внимание заслуживали противотрихомонадные свойства препарата. На основании полученных ранее результатов (1), представлялось целесообразным выявление наиболее оптимальных условий действия глицирената на модели экспериментального трихомониаза.

87 мышей весом 18—25 г заражали безбактериальной культурой вагинальной трихомонады штамм T_{40} в дозе 1.000.000 трихомонад/мышь. Введение препарата проводили местно: внутрь и комбинированно (место+внутрь) в дозах 5; 2,5 и 1,25 мг/мышь один раз в день в течение 8 суток. Учет результатов опытов производили по следующим показателям: количество животных с наличием или отсутствием терапевтического эффекта и средняя продолжительность развития инфильтратов (в днях). Отсутствие развившихся в течение 30 дней инфильтратов у леченых животных или появление их в более поздние по сравнению с контролем сроки оценивали как полный или частичный терапевтический эффект.

В результате проведенного исследования было установлено (см. табл. 5), что наибольшее терапевтическое действие глицирената оказывал при комбинированном применении в дозах 1,25 мг/мышь местно и 2,5 мг/мышь внутрь: лечебный эффект наблюдался у всех подопытных животных, а средняя продолжительность развития инфильтратов почти в 3 раза превышала таковую у контрольных мышей. При местном применении наиболее эффективной была доза 2,5 мг/мышь, а при введении только внутрь препарат был мало активен.

Таблица 5

Химиотерапевтическая активность глицирената при экспериментальном трихомониазе белых мышей

Способ введения	Доза		Количество животных		Развитие инфильтратов (в днях)
	в мг/мышь	в мг/кг	всего	с наличием лечебного эффекта	
Местно	2,5	125	10	10	11,4
„	1,25	62,5	8	7	10,0
Внутрь	5	250	5	1	5,4
„	2,5	125	10	3	5,1
„	1,25	62,5	9	2	4,5
Местно	1,25	62,5			
+			7	7	12,0
внутрь	2,5	125			
Контроль	(без лечения)		9	0	4,3

Обсуждение результатов

Изучение целого ряда препаратов, выделенных из разных органов солодки голой или полученных путем соединения их с другими известными препаратами, показало, что наибольшего внимания заслуживают 2 препарата — сапонины из травы солодки голой и натриевая соль глицирретовой кислоты (глициренат) из корней этого растения.

Сапонины обладают выраженными противовирусными свойствами в отношении вируса гриппа А штамм PR_8, выявленными на двух химиотерапевтических моделях. Безусловно, перспективно дальнейшее изучение сапонинов на других химиотерапевтических моделях вирусного гриппа.

Глициренат оказывает значительный антипротозойный эффект в отношении T. vaginalis, установленных как в опытах in vitro (трихомонастатическое и трихомонацидное дейст-

вие), так и в опытах in vivo на модели трихомонадного абсцесса белых мышей.

Глициренат имеет ряд преимуществ перед известными противотрихомонадными средствами: по силе трихомонастатического и трихомонацидного действия глициренат полностью превосходит аминоакрихин, по трихомонацидной — трихомонацид и трихомицин. Перед лютенурином глициренат имеет преимущество в том, что он оказывает лечебный эффект при экспериментальной трихомонадной инфекции при применении внутрь, особенно при сочетании с местным введением препарата. Основное отличие глицирената от флагила состоит в том, что он обладает, наряду с противотрихомонадным и антибактериальным действием, выраженными противовоспалительными свойствами.

Полученные данные послужили основанием для изучения глицирената в клинике в качестве нового средства для лечения трихомонадных урогенитальных заболеваний человека и эрозий шейки матки, в том числе осложненных грамположительной флорой, при одновременном применении препарата внутрь и местно.

ВЫВОДЫ

1. Изучено антимикробное и противовирусное действие 15 препаратов, полученных из Gl. glabra и представляющих собой производные глицирризиновой и глицирретовой кислот, а также суммы флавонов, сапонинов и другие вещества.

2. Выяснено, что наиболее высокой вируснейтрализующей активностью в опытах in vitro и in vivo обладает сумма сапонинов, которая заслуживает дальнейшего экспериментального изучения на других моделях вирусного гриппа.

3. Установлено, что наиболее высокое противотрихомонадное действие в опытах in vitro и in vivo оказывает глициренат, на основании чего разрешено клиническое изучение препарата при трихомонадных урогенитальных заболеваниях.

4. Gl. glabra является растением, содержащим ряд биологически активных веществ и поэтому перспективным для дальнейшего экспериментального изучения, с целью получения из него новых лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вичканова С. А. и Рубинчик М. А. Сб. «Вопросы изучения и использования солодки в СССР», 1966, с. 176.

2. Вичканова С. А. и Рубинчик М. А. Сб. «Фитонциды, их биологическая роль и значение для медицины и народного хозяйства», 1967, с. 138.

ПОИСКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ

С. А. ВИЧКАНОВА, Л. В. ГОРЮНОВА

Лаборатория антимикробных средств (рук. — С. А. Вичканова) Всесоюзного научно-исследовательского института лекарственных растений (директор — П. Т. Кондратенко), Москва.

В литературе имеются указания на наличие противовирусной активности у веществ растительного происхождения (1—10, 12—13, 19).

Нами были изучены противовирусные свойства 100 веществ растительного происхождения в отношении вируса гриппа А штамм PR-8. Исследованию подвергались вещества, относящиеся к различным химическим группам, а именно: полифенолы (38), терпеноиды (17), сапонины (13), алкалоиды (8), эфирные масла (8), фурокумарины (8), гликозиды (5), хиноны (3).

Вирулицидную активность препаратов in vitro изучали путем интраназального введения белым мышам смеси вируса (1, 10 и 100 смертельных доз) и препарата (в концентрации 1000 мкг/мл и ниже) после их часового контакта. Наблюдение над зараженными и контрольными группами проводили в течение 15 суток. Оценку активности препарата давали на основании двух показателей: проценту выживаемости животных и средней продолжительности жизни. Процент выживаемости высчитывали, исходя из количества животных, выживших до конца опыта, по отношению к числу мышей, взятых в опыт. За сред-

Таблица 1

Вирулицидная активность препаратов in vitro в концентрации 1000 мкг/мл

Химическая группа	Кол-во изученных препаратов	Активность препаратов по % выживаемости животных			
		высокая (100%)	средняя (90—60%)	слабая (60—30%)	неактивн. (30—60%)
полифенолы	38	6	2	9	21
сапонины	13	3	1	2	7
эфирные масла	8	1	2	5	0
фурокумарины	8	0	1	3	4
терпеноиды	17	0	0	3	14
гликозиды	5	0	0	1	4
хиноны	3	0	0	1	2
алкалоиды	8	0	0	0	8
всего	100	10	6	24	60

Примечание: включая госсипол и два его производных.

Препараты, обладающие высокой противовирусной активностью в опытах in vitro

Таблица 2

Препарат в концентрации 1000 мкг/мл	Кол-во сжертельных доз вируса	Кол-во животных	Выживаемость в %		Средняя продолжительность жизни животных			
					контроль	опыт		
			контроль	опыт	кол-во дней	кол-во дней	t	P
Полифенолы госсипол из Gossipium hirsutum L.	1	35	9	100	9,54±0,69	15,0±0	15,6	<0,001
	10	35	1	100	6,82±0,51	15,0±0	31,46	<0,001
	100	35	0	100	4,9 ±0,27	15,0±0	72,1	<0,001
Полифенолы из Pyrus communis L.	1	45	3,3	100	9,4 ±1,04	15,0±0	11,43	<0,001
	10	45	0	100	7,0 ±0,84	15,0±0	19,51	<0,001
	100	45	0	100	5,0 ±0,53	15,0±0	38,46	<0,001
Сапонины из Glycyrrhiza glabra L.	1	60	0	100	9,9 ±0,88	15,0±0	12,0	<0,001
	10	60	0	100	6,7 ±0,45	15,0±0	18,4	<0,001
	100	60	0	100	4,5 ±0,15	15,0±0	70,0	<0,001
Сапонины из Callistephus chinensis (L.) Ness.	1	45	6,6	100	10,0 ±1,02	15,0±0	10,0	<0,001
	10	45	0	100	6,8 ±0,84	15,0±0	20,0	<0,001
	100	45	0	100	4,6 ±0,29	15,0±0	74,28	<0,001
Сапонины из Chenopodium anthelminticum L.	1	30	10	100	9,5 ±0,19	15,0±0	9,64	<0,001
	10	30	0	100	6,7 ±0,63	15,0±0	27,66	<0,001
	100	30	0	90	4,3 ±0,5	14,4±1,4	24,04	<0,001
Флавоноиды из Godetia whitneyi Gray.	1	45	3,3	100	9,6 ±0,96	15,0±0	11,48	<0,001
	10	45	3,3	100	7,1 ±1,11	15,0±0	14,63	<0,001
	100	45	0	100	4,9 ±0,66	15,0±0	3,56	<0,001
Флавоноиды из Rhododendron aureum Georgi.	1	45	3,3	100	9,4 ±1,02	15,0±0	11,2	<0,001
	10	45	0	100	7,0 ±0,84	15,0±0	19,51	<0,001
	100	45	0	100	5,0 ±0,57	15,0±0	35,71	<0,001
Эфирное масло из Peucedanum ruthenicum M. B.	1	30	0	100	7,6 ±1,98	15,0±0	7,79	<0,001
	10	30	0	100	5,45±0,29	15,0±0	68,21	<0,001
	100	30	0	100	4,25±0,63	15,0±0	35,83	<0,001

Примечания: Статистическая обработка таблиц по методу Стьюдента. В графе «кол-во животных» отражено общее количество опытных и контрольных мышей, взятых при изучении данной дозы препарата.

нюю продолжительность жизни брали среднюю арифметическую, вычисленную из суммы мыше-дней, прожитых животными данной группы.

В результате проведенных исследований in vitro было установлено (таблица 1), что из 100 изученных веществ, обеспечивая 100% выживаемости животных; 6 препаратов — средней активностью (90—60% выживаемости); 24 препарата — слабой активностью (60—30% выживаемости). Остальные препараты практически были неактивны.

Как видно из таблицы 2, в которой представлены препараты, обладающие высокой противовирусной активностью в опытах in vitro, процент выживаемости и средняя продолжительность жизни мышей в опытных группах резко отличаются от контрольных. В то время, как почти все опытные животные выжили до конца эксперимента (выживаемость — 90—100%, длительности жизни — 14—15 дней), большинство контрольных мышей пали в результате развития геморрагической пневмонии (выживаемость мышей — 0—10%, средняя продолжительность жизни — 4—10 дней).

Препараты, обладающие высокой вирулицидной активностью, были изучены, кроме того, на модели куриных эмбрионов. В аллантоисную полость 9—11-дневным куриным эмбрионам за 1 час до заражения (1, 10 и 100 инфицирующими дозами вируса) вводили препарат в максимально переносимой и последующих дозах. После 48 часового инкубирования отсасывали аллантоисную жидкость и по реакции гемагглютинации определяли количество вируса в опытных и контрольных группах. Опыты in vivo с каждым препаратом проводили не менее 2—3 раз на большом количестве эмбрионов (не менее 8 эмбрионов в группе) для получения достоверных данных. В таблице 3 отражено по одному из опытов с каждым препаратом, взятым в максимально переносимой дозе. Из таблицы видно, что все препараты с высокой вирулицидной активностью, установленной в опытах in vitro, способны также и в аллантоисной жидкости эмбрионов оказывать значительный вируснейтрализующий эффект.

Один из них — полифенол госсипол, выделенный из Gossipium hirsutum L., был подвергнут дальнейшему изучению при вирусной пневмонии белых мышей. В качестве иллюстрации представлены результаты одного из опытов с 10% масляным раствором госсипола, взятым в максимально переносимой дозе (2 мг/мышь). Как видно из таблицы 4, госсипол обладает значительным противовирусным действием. На основании полученных экспериментальных данных препарат разрешен для клинического изучения.

Таблица 3

Ингибирующая активность препаратов в опытах in vivo

Препарат	Доза препарата мг/эмбр.	Кол-во инфекционных доз вируса	Средний титр РГА	
			опыт	контроль
Полифенол из Gossipium hirsutum L.	1	1	0	1/1037
		10	0	1/2934
		100	1/4	1/4934
полифенолы из Pyrus communis	4	1	0	1/358
		10	0	1/2074
		100	1/10	1/4934
сапонины из Glycyrrhiza glabra	0,5	1	1/36	1/883
		10	1/50	1/1766
		100	1/400	1/2625
сапонины из Callistephus chinensis	2	1	1/159	1/1425
		10	1/991	1/3200
		100	1/1711	1/5381
сапонины из Chenopodium anthelminticum	1	1	1/154	1/1007
		10	1/1270	1/2262
		100	1/1312	1/3900
флавоноиды из Godetia whitneyi	0,5	1	1/9	1/505
		10	1/39	1/1600
		100	1/106	1/3591
флавоноиды из Rhododendron aureum	0,5	1	1/2	1/1444
		10	1/558	1/2153
		100	1/2074	1/4160

Примечание: Дробью обозначено среднее геометрическое титров реакции гемагглютинации, т. е. тех наибольших разведений аллантоисной жидкости эмбрионов, при которых наблюдается положительная реакция гемагглютинации.

Таблица 4

Противовирусное действие госсипола in vivo при интраназальном введении в дозе 2 мг/мышь

Кол-во смертельных доз вируса	Группы	Кол-во животных	Выживаемость в %	Длительность жизни мышей		
				кол-во дней	t	P
1	опыт	35	60	13,6±0,76	8,36	<0,001
	контроль	35	2,8	9,0±0,76	—	—
10	опыт	35	40	11,6±1,08	7,34	<0,001
	контроль	35	2,8	6,8±0,65	—	—
100	опыт	35	14,3	8,4±1,08	11,61	<0,001
	контроль	35	0	4,8±0,20	—	—

Обсуждение результатов

Исследование противовирусного действия 100 препаратов растительного происхождения, принадлежащих к различным химическим группам показало, что наибольшей вируснейтрализующей активностью обладают полифенолы, сапонины и эфирные масла. Наши данные перекликаются с работами многих авторов о том, что некоторые полифенолы (в частности флавоноиды), поверхностно-активные вещества и эфирные масла способны обладать противовирусными свойствами (3—6, 8, 14—20).

Данная работа не претендует на окончательные выводы о перспективности всех химических групп природных соединений для получения противовирусных препаратов в виду того, что исследованные группы содержали разное количество веществ, не все химические группы природных соединений были представлены и т. д. Однако полученные нами результаты по изучению антивирусного действия ряда веществ позволяют уже на данном этапе исследований составить вывод о целесообразности дальнейших поисков противовирусных препаратов, в первую очередь среди таких химических групп природных соединений как полифенолы, сипонины и эфирные масла. Особый интерес на данном этапе исследований представляет полифенол госсипол, который обладает высоким противовирусным эффектом в эксперименте на трех химиотерапевтических моделях вирусного гриппа и в настоящее время находится на клиническом изучении.

Поскольку в настоящее время в арсенале лекарственных средств еще не имеется достаточно эффективных химиотерапевтических антивирусных препаратов, на наш взгляд, большой теоретический и практический интерес представляет вопрос изыскания противовирусных препаратов растительного происхождения.

ВЫВОДЫ

1. При изучении противовирусной активности в опытах in vitro 100 веществ растительного происхождения, принадлежащих к различным химическим группам (полифенолам, терпеноидам, сапонинам, алкалоидам, эфирным маслам, фурокумаринам, гликозидам, хинонам), у 10 препаратов (6 полифенолов, 3 сумм сапонинов и 1 эфирного масла) была выявлена высокая вирулицидная активность в отношении вируса гриппа А штамм PR-8.

2. 7 препаратов (3 сумм сапонинов, 4 полифенола, в том числе два флавоноида) обладали выраженной ингибирующей

способностью в опытах на куриных эмбрионах. Один из них— полифенол госсипол, активность которого подтверджена в опытах in vivo, разрешен для клинического изучения при вирусных инфекциях.

3. Поиски противовирусных препаратов из высших растений перспективны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобырь А. Д. В кн.: Фитонциды. Киев, 1960, 58—59.
2. Вердеревская Т. Д. Там же, 56—57.
3. Дрейзин Р. С., Соколова Н. Н. Вопросы медицинской вирусологии. 1954., № 4, 323—330.
4. Дрейзин Р. С. и др. Вопросы патогенеза и иммунологии вирусных инфекций. Л., 1955, 398—405.
5. Дроботько В. Г. и др. В кн.: Антимикробные вещества высших растений. Киев, 1958, 237—238.
6. Зелепуха С. І. Мікробіологічний журнал, Київ, том. XXI, в. 4, 1959, 58—65.
7. Контуашвили Б. Я., Сваричевский В. С. Вирусный грипп A_2. Ташкент, 1959, 135—138.
8. Короткова В. П. Вопросы патогенеза и иммунологии вирусных инфекций. Л., 1955, 436—440.
9. Коротков В. М. В кн.: Фитонциды. Киев, 1960, 152—154.
10. Нилов Г. И., Чиркина Н. Н. В кн.: Фитонциды. Киев, 1967, 60—63.
11. Першин Г. Н., Богданова Н. С. Фармакол. и токсикол., 1962, № 2, 209—220.
12. Токин Б. П. Фитонциды в народном хозяйстве. Киев, 1964, 14—16.
13. Germer W. D. Deutsche Medizin. Wochenschr., 79, 39, 1954, 1445—1448.
14. Halbeisen Th. Zbl. Bacter. ol. Parasitenkunde Infectionskrank und Hyg., 1955, 164, N 1—5, 220—222.
15. Klein M., Kalter S. J. Immunol., 1945, v. 1, p. 389.
16. Klein M., Stivens D. J. Immunol., 1945, v. 1, p. 265—273.
17. Kruger A. Unit. St. naval med. bull., 1942, v. XI, p. 622—631.
18. Pusztai K., Beladi J. et al. Acta micr. Acad. Sci. hund., 1966. 13, 113—118.
19. Sprössig M., Schabinski-Stepan M. Zt. Hyg. und Infectionskrank, 143, 2, 1956, 215—222.
20. Stock Ch., Francis Th. J. Immunol., 1943, v. XLVII, p. 303—308.

Раздел IV.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБОВ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ И ГАЛЕНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ НЕКОТОРЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ПОСЛЕ ТЕПЛОВОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ

З. И. БУЛЬВАРОВА

Лаборатория технологии лекарственных форм и галеновых препаратов (руководитель — канд. фарм. наук О. И. Белова) Центрального аптечного научно-исследовательского института

Сравнительное изучение стабильности растворов лекарственных препаратов при разной температуре позволяет найти наиболее рациональные режимы тепловой стерилизации их.

Это имеет важное практическое значение, так как от используемого режима стерилизации зависит обеспечение высокого качества препаратов для инъекций и необходимой производительности труда при изготовлении их.

Тепловая стерилизация является достаточно надежным, простым и доступным методом, поэтому его широко применяют как основной производственный метод в аптеках и на фармацевтических предприятиях.

Целью наших исследований было изучение возможности стерилизации растворов глюкозы, атропина сульфата и эфедрина гидрохлорида методом автоклавирования при 119—121°, поскольку он является более надежным и быстрым методом, чем метод стерилизации паром при 100° в течение 60—30 мин., рекомендуемый ГФ IX.

При использовании фармакопейного метода на каждый процесс стерилизации, растворов глюкозы вместе с подготовительными операциями (загрузкой, нагревом, продувкой и выгрузкой, стерилизационных аппаратов) затрачивается около двух часов, а на стерилизацию растворов эфедрина и атропина около полутора часов.

Продолжительность этого метода приводит к затягиванию процесса стерилизации и к снижению производительности труда при изготовлении стерильных растворов лекарственных препаратов.

Как показали наши проведенные ранее исследования (1), а также исследователей из Чехословакии и ГДР (J. Soucek, L. Jezkova, H. Hornauer и др.) продолжительность стерилизации водных растворов лекарственных веществ методом авто-

клавирования при 1,1 атм (119—121°) может быть сокращена до 8—12 мин., поскольку стерильность растворов объемом от 1 до 100 мл даже при обсеменении споровыми микроорганизмами садовой земли обеспечивается на 2—3 мин., а растворов объемом 200—500—1000 мл — на 5 минуте после начала стерилизации.

Относительно устойчивости водных растворов глюкозы, эфедрина гидрохлорида и атропина сульфата к нагреванию до 120° в литературе приводятся противоречивые данные. Одни авторы (4, 5, 6) отмечают, что растворы этих лекарственных препаратов, имеющие pH 3—4, существенно не изменяются при нагревании до 120°. Другие (3, 11, 12, 13) указывают на возможное разложение глюкозы до оксиметилфурфурола, левулиновой и муравьиной кислот, атропина сульфата — до тропина и троповой кислоты.

Нами проведено сравнительное изучение стабильности 18 серий растворов глюкозы 40%, изготовленных по ГФ IX на Московском фармацевтическом заводе им. Н. А. Семашко в ампулах емкостью 20 мл из стекла АБ-1 и НС-1, 14 серий растворов эфедрина гидрохлорида и 16 серий атропина сульфата, изготовленных по ГФ IX в ампулах емкостью 1 мл из стекла НС-1.

Таблица 1

Результаты определения pH растворов

Режим стерилизации	pH до стерилизации M±m	pH после стерилизации M±m	pH после 1½ года M±m	По ГФ IX	Достоверность различий после хранения растворов
ГЛЮКОЗА 40%					
100°—60′	3,58 0,08	3,76 0,10	3,62 0,06	3,0—4,0	t=0,74
120°—5—8′		3,62 0,09	3,51 0,14		p>0,05
ЭФЕДРИН 5%					
100°—30′	5,67 0,009	6,07 0,12	6,0 0,09	4,5—6,0	t=0,17
120°—8—10′		6,16 0,11	6,15 0,08		p>0,05
АТРОПИН 0,1%					
100°—30′	3,10 0,03	3,20 0,03	3,33 0,06	3,0—4,5	t=0,5
120°—8—10′		3,14 0,08	3,28 0,08		p>0,05

Растворы стерилизовали паром при 100° в течение 60 мин. или 30 мин. и при 119—121° в течение 5—8, 10 и 20 мин.

Наши исследования позволили установить, что качественные и количественные показатели, предусмотренные ГФ IX и приведенные нами в таблицах 1 и 2, изменились незначительно у растворов глюкозы 40%, атропина сульфата 0,1% и эфедрина гидрохлорида 5% после стерилизации паром при 100° — 60 мин. и 119—121° — 5—8, 10 мин., а также после полутора и двух лет хранения. Все растворы были прозрачны и бесцветны и удовлетворяли требованиям ГФ IX.

Статистически достоверные различия между средними показателями pH(M), оптической плотности при 395—284 и 225 μм, количественного содержания лекарственных веществ в растворах, стерилизовавшихся при 100° и 119—121°, отсутствовали.

Таблица 2

Результаты определения количественного содержания препаратов в растворах

Режим стерилизации	Содержание препарата (%) до стерилизации	Содержание препарата (%) после стерилизации	Содержание препарата (%) после 1½ года	По ГФ IX	Достоверность различий после хранения растворов
ГЛЮКОЗА 40%					
100°—60′	40,28 0,25	40,02 0,81	40,19 0,29	38,8—	t=0,22
120°—5—8′		40,12 0,76	40,12 0,11	41,2	p>0,005
ЭФЕДРИН 5%					
100°—30′	5,19 0,15	5,03 0,3	5,25 0,14	4,85—	t=0,34
120°—8—10′		5,15 0,14	5,15 0,2	5,15	p>0,05
АТРОПИН 0,1%					
100°—30′		0,0967 0,0018	0,102 0,001	0,095—	t=0,38
120°—8—10′	0,0973 0,0014	0,0965 0,0019	0,101 0,003	0,105	p>0,05

Продукты разложения в водных растворах атропина сульфата 0,1%, стабилизированных 0,1 н HCl, и в растворах эфедрина гидрохлорида 5% после стерилизации при 100° — 30 мин. и при 119—121° — 5—8, 10 и 20 мин., а также после полутора лет хранения в ампулах НС-1 нами не найдены.

Нами обнаружен продукт разрушения эфедрина гидрохлорида (бензальдегид) только в водных растворах, подвергнутых искусственому разложению при нагревании до 170—180° с целью проверки надежности используемого метода определения.

Бензальдегид был определен в искусственно разложившихся растворах эфедрина по образованию фенилгидразона с 2,4 динитрофенил-гидразином и по появлению поглощения в УФ области при 225—230 нм.

Продукт гидролиза атропина сульфата (спирт тропин) был обнаружен нами методом хроматографии в системе Н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5) только в растворах, подвергнутых искусственному разложению при нагревании в щелочной среде, и в растворах, приготовленных без добавления 0,1 н HCl, имеющих pH=7,2 и выше, стерилизовавшихся при 120° в течение 20 мин.

Более чувствительными к нагреванию оказались водные растворы глюкозы. После стерилизации при 100° в течение 60 мин. и при 119—121° в течение 5—8—10—20 мин. в растворах глюкозы можно было обнаружить оксиметилфурфурол по положительной реакции эфирных извлечений из растворов с резорцином и по появлению поглощения в УФ области спектра при 282, 5-284 нМ, а также левулиновую кислоту по положительной реакции в щелочной среде с йодом, приводящей к образованию йодоформа.

Наибольшее изменение оптической плотности наблюдалось у водных растворов глюкозы, приготовленных без добавления 0,1 н соляной кислоты, имеющих показатели pH, близкие к нейтральным.

Наименьшую оптическую плотность имели растворы при pH=3—4, приготовленные по ГФ IX с 0,1 н соляной кислотой. Однако и у этих растворов наблюдалось возрастание оптической плотности при увеличении времени нагрева.

Прибавление к растворам глюкозы 40% метабисульфита и сульфита натрия и др. антиоксидантов, изготовление растворов в токе CO_2 не предотвращало появления указанных продуктов разложения.

После стерилизации при 100° — 60 мин. в растворах глюкозы 40% содержание оксиметилфурфурола достигало 34,71 гаммы/мл, а после автоклавирования при 119—121° — 5—8 мин. — 36,4 гаммы/мл.

После полутора лет хранения оно возрастало в 1,5 раза.

Согласно данным W. Volksen оксиметилфурфурол постоянно содержится в незначительных количествах в инвертном

сахаре, меде, фруктозе и др. сахарах как продукт их разложения.

Данные о фармакологических свойствах оксиметилфурфурола мы в литературе не встретили. J. Soucek, W. Volksen и другие исследователи относят оксиметилфурфурол в тех количествах, в которых он содержится в растворах глюкозы, к нетоксическим веществам.

ВЫВОДЫ

1. Растворы глюкозы, атропина сульфата и эфедрина гидрохлорида, изготовленные по ГФ IX, целесообразно стерилизовать в аптеках и на фармацевтических предприятиях методом автоклавирования паром при 119—121° в течение 8 мин. в объеме от 1 до 100 мл, в течение 10 мин. в объеме 200—500 мл и в течение 12 мин. в объеме 1000 мл.

2. После автоклавирования и полутора лет хранения в ампулах из стекла НС-1 в растворах атропина сульфата 0,1% и эфедрина гидрохлорида 5% продукты разложения не найдены.

3. Растворы глюкозы 40% после стерилизации паром при 119—121° в течение 5—8—10 мин. и полутора лет хранения содержали небольшие количества оксиметилфурфурола и левулиновой кислоты, но соответствовали требованиям ГФ IX и не отличались по качественным и количественным показателям от растворов, стерилизовавшихся паром при 100°.

4. Автоклавирование при указанном режиме позволяет сократить продолжительность процесса стерилизации растворов глюкозы с 2-х часов до 1 часа или 1 часа 17 мин., т. е. в 1,5—2 раза.

5. Продолжительность стерилизации растворов атропина сульфата и эфедрина гидрохлорида сокращается на 25—35 мин. на втором, третьем и последующих циклах стерилизации в автоклавах АВ-1, АВ-2 и других типов, когда в стерилизационных камерах сохраняется часть пара после 1-го цикла стерилизации, благодаря чему на нагрев автоклавов вместо 35—45 мин. требуется 8—12 мин.

6. Разработанные нами режимы стерилизации растворов рекомендуем для включения в X изд. Государственной фармакопеи СССР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бульварова З. И., Никитина Л. И. и др. К проекту общей статьи «Стерилизация», Аптечное дело, 1966, № 5, с. 13.
2. Государственная фармакопея СССР, изд. IX, М., 1961, с. 462.
3. Евстигнеев В. Б., Никифорова В. Н. Изменение ультрафио-

летового спектра поглощения водных растворов глюкозы при нагревании. Биохимия, 1950, т. 15, вып. 1, с. 86.
4. Измайлов Н. А., Безуглый В. Д. и др. Влияние щелочности стекла на растворы глюкозы. Мед пром., 1950., 2, 30—36.
5. Hornawer H. Pharmazie, 1954, 9., 7, s. 574.
6. Кобрин В. А. О некоторых вопросах приготовления инъекционных растворов глюкозы. Учен. записки Пятигорского фармацевтического института, 1959, т. 4, с. 157.
7. Kitzing W. Pharmazie, 1958, 13, 9, 530.
8. Симон І., Шостенко Ю. Прискорення визначення строків зберігання фармацевтичних препаратів. Фармацевтичний ж-л, 1964, № 2, с. 13—17.
9. Soucek Y., Yezkova Z. Zkraceni Sterilizacni doby glukozovychroztoku pri autoklavavani, Čsl. Farm., 1959, 8, 14—15.
10. Struhar M. Beitrag zur Stabilität der Wasserlosungen von Atropinsulfat. Acta fac. pharmac. bohemosl, 1964, 9, 99.
11. Völksen W. Veränderung von Traubenzuckerlosungen bei der Sterilisation. Arch. pharm., 1954. 24, 8, 459—462.
12. Webb E. et al. Astudy of the decomposition of glucose solutions. J. Am. pharm. Ass. sci. Ed., 1958, 47, 2, 101—103.
13. Wolfrom M. L., Schultz R. D. The Conversion of D-glucose to 5 — (Hydroxymethyl) — 2 — furaldehyde. J. Am. Chem. Soc., 1948, v. 70, 2, 514.

О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ КАЧЕСТВА ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

Ю. И. ЗЕЛИКСОН

(Кафедра аптечной технологии лекарственных форм 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова; зав. кафедрой — доц. Т. С. Кондратьева)

Удельный вес глазных капель составляет примерно 9% по отношению ко всем лекарствам, изготовляемым в аптеках СССР, причем имеется тенденция к его увеличению.

В отечественных фармакопеях, включая Государственную фармакопею СССР IX издания (ГФ IX), не было не только специальной общей статьи, но и вообще каких-либо указаний, регламентирующих качество и условия приготовления глазных капель.

В то же время качество глазных капель во многих случаях не соответствует высоким требованиям, которые предъявляют офтальмологи к этой лекарственной форме.

В свете современных достижений офтальмологии и фармации качество глазных капель должно отвечать следующим основным требованиям.

1. Глазные капли должны быть стерильны.
2. Лекарственные вещества в глазных каплях должны проявлять максимум терапевтической активности.
3. Глазные капли не должны обладать раздражающими свойствами и, по возможности, не должны вызывать неприятных ощущений при инстилляции.
4. Глазные капли должны быть устойчивы.
5. В некоторых случаях глазные капли должны обладать пролонгированным действием.

Радикальное совершенствование качества и технологии глазных капель, как и других лекарственных форм, связано с крупносерийным выпуском их в готовом виде. Кроме улучшения качества и ускорения отпуска готовых лекарств, немаловажен экономический аспект проблемы замены экстемпорального изготовления глазных капель в аптеках промышленным выпуском их в готовом виде. По аналогии с инъекционными растворами можно ожидать, что промышленное изготовление глазных капель окажется в 5—15 раз дешевле, чем приготовление в аптеках.

Крупносерийное производство глазных капель в готовом виде требует, чтобы их сроки годности были достаточно продолжительными (не менее года). В этой связи изучение устойчивости глазных капель при стерилизации и длительном хранении являются весьма актуальными.

Мало изучено влияние различных вспомогательных веществ, особенно буферных растворов на стабильность глазных капель при стерилизации и длительном хранении. Мало разработаны также вопросы анализа продуктов и степени разложения медикаментов.

Исходя из вышеизложенного, мы поставили перед собой следующие задачи:

1. Разработать простую методику физико-химического анализа солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований в растворах, позволяющую определить степень разложения этих веществ.

2. Изучить возможность стерилизации и длительного хранения часто применяемых в глазной практике растворов гидрохлорида пилокарпина, сульфата атропина, гидробромида скополамина, дикаина и новокаина в герметической упаковке.

3. Изучить влияние борной кислоты, фосфатного и боратного буферов с pH = 6,6—7,1 на устойчивость растворов тех же лекарственных веществ при стерилизации и длительном хранении.

При изучении устойчивости растворов солей алкалоидов и других азотистых оснований большое значение имеет. приме-

нение адекватных методов анализа. Фармакопейные методы анализа этих веществ основаны, как правило, на определении по кислотному остатку, что не позволяет контролировать степень разложения препаратов.

В этой связи мы задались целью применить известную в органической химии качественную реакцию на сложные эфиры с гидроксиламином для количественного анализа алкалоидов и местных анестетиков, имеющих в молекуле сложноэфирную группу.

Сложные эфиры в щелочной среде, реагируя с гидроксиламином, образуют гидроксамовые кислоты, которые в кислой среде дают красное окрашивание с хлорным железом (гидроксамовая реакция).

В литературе описаны различные методики проведения гидроксамовой реакции. При изучении возможности использования этой реакции для количественного определения алкалоидов и местных анестетиков мы применили методику Vincent и Schwal с небольшими изменениями.

Для получения точных и воспроизводимых результатов при количественном фотоколориметрическом анализе проверке подчинения колориметрируемых растворов закону Бугера-Ламберта-Бера предшествовало выяснение оптимальных условий проведения реакции. Применительно к реакции взаимодействия препаратов — сложных эфиров с гидроксиламином и хлорным железом — такими условиями являлись продолжительность контакта с реагентами, устойчивость окрашенных растворов, в некоторых случаях природа разбавителя, температура и другие факторы.

Разработанные методики фотоколометрического анализа гидрохлорида пилокарпина, сульфата атропина, гидробромида скополамина, новокаина и дикаина отличаются простотой, не требуют применения органических растворителей, используемые реактивы дешевы и доступны.

С целью проверки пригодности способа количественного определения алкалоидов и синтетических азотистых оснований по сложноэфирной (атропин, скополамин, дикаин, новокаин) или лактонной (пилокарпин) группе для изучения степени разложения (омыления) этих препаратов были поставлены специальные опыты. Мы полагали, что обнаружение уменьшения концентрации препаратов в процессе гидролиза (при подщелачивании раствора, нагревании) свидетельствовало бы о пригодности этого способа анализа для изучения устойчивости вышеуказанных лекарственных веществ.

Полученные экспериментальные данные, свидетельствующие об уменьшении концентрации препаратов в процессе гидролиза, позволили сделать вывод о пригодности способа количественного анализа, алкалоидов и местных анестетиков по сложноэфирной и лактонной группе для определения степени их разложения (омыления) в процессе стерилизации и при хранении.

В соответствии с поставленными задачами мы изучили возможность стерилизации и длительного хранения нестабилизированных растворов гидрохлорида пилокарпина (1%), сульфата атропина (1%), гидробромида скополамина (0,25%), дикаина (1%) и новокаина (1%) и растворов этих же лекарственных веществ с добавкой борной кислоты, фосфатного и боратного буферов.

В качестве растворителей для солей алкалоидов использовали 1) дистиллированную воду, 2/1,9% раствор борной кислоты и 0,2% раствор левомицетина, 3/фосфатный буфер с pH=6,6—6,8 и 4/боратный буфер с pH=6,8—7,1. Глазные капли с дикаином и новокаином готовили на дистиллированной воде и 1,9% растворе борной кислоты в комбинации с 0,2% левомицетина.

Приготовленные растворы в герметической упаковке стерилизовали текучим паром в течение 30 минут. Стерилизованные растворы хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте.

Сразу после стерилизации и периодически в процессе хранения определяли количественное содержание препаратов, pH и внешний вид растворов.

Контроль pH проводили с помощью потенциометров. Цвет растворов сравнивали с фармакопейными эталонами окраски. Количественное содержание препаратов определяли по методикам, упомянутым выше.

Глазные капли, приготовленные на дистиллированной воде без стабилизаторов, оказались устойчивыми при стерилизации и хранении в герметически закупоренных флаконах в течение: 1% раствор гидрохлорида пилокарпина и сульфата атропина — около полутора лет (срок наблюдения), 0,25% раствор гидробромида скополамина — одного года (срок наблюдения), 1% раствор новокаина — двух лет (срок наблюдения), 1% раствор дикаина — восьми месяцев.

Разница в концентрации свежеприготовленных растворов препаратов до стерилизации, после стерилизации и через указанные сроки хранения была в пределах ошибки метода анализа и допустимых отклонений содержания лекарственных веществ в растворах для инъекций (±3%).

Обнаруженное в процессе хранения этих растворов снижение pH колеблется от 0,35 до 1,35. В этой связи относительная

устойчивость растворов солей алкалоидов и местных анестетиков, приготовленных без стабилизаторов, может быть объяснена стабилизирующим эффектом кислоты, образующейся в небольшом количестве из сложного эфира в процессе стерилизации и длительного хранения (при степени гидролиза $\leqslant 3\%$).

Глазные капли, приготовленные на 1,9% растворе борной кислоты, содержащем 0,2% левомицетина, были устойчивы при стерилизации и хранении (срок наблюдения): 1% раствор гидрохлорида пилокарпина — 24 месяцев, 1% раствор сульфата атропина — 16 месяцев, 1% растворы дикаина и новокаина — 14 месяцев.

Эти растворы, по сравнению с растворами, приготовленными на дистиллированной воде, показали меньший сдвиг pH (ΔpH от —0,13 до —0,38).

Учитывая стабилизирующие, консервирующие и изотонирующие свойства 1,9% раствора борной кислоты в комбинации с 0,2% левомицетина, целесообразно применять его в качестве растворителя для глазных капель, содержащих соли алкалоидов, синтетических азотистых оснований и другие лекарственные вещества, устойчивые в кислой среде.

Клиническая проверка глазных капель с длительными сроками хранения, сохранивших устойчивость по данным физико-химического и химического методов анализа, показала, что они полностью сохраняют терапевтическую активность, не приобретают в результате хранения раздражающих свойств и могут применяться при тех же показаниях, что и обычные свежеприготовленные глазные капли.

Изучено влияние фосфатного и боратного буферов с pH=6,6—7,1 на устойчивость растворов гидрохлорида пилокарпина, сульфата атропина и гидробромида скополамина при стерилизации и длительном хранении.

Показано, что растворы гидрохлорида пилокарпина, приготовленные на боратном буфере с pH=6,80, а также растворы сульфата атропина и гидробромида, приготовленные на фосфатном и боратном буферах с pH=6,6—7,1, могут быть простерилизованы текучим паром при 100° в течение 30 минут. Но уже через один месяц разложение препаратов в этих растворах составило от 5 до 31%, поэтому изготовлять глазные капли на буферных растворителях с pH 6,6—7,1 следует по указанию врача и только ex temporе.

На основании литературных и полученных экстемпоральных данных составлен проект статьи «Глазные капли» для X издания Государственной фармакопеи СССР.

Предварительные данные изучения устойчивости 1% раствора гидрохлорида пилокарпина переданы Московскому Городскому Аптечному Управлению и Центральной аптеке 4-го Главного Управления Министерства здравоохранения СССР. Московская галено-фармацевтическая фабрика с 1966 г. выпускает глазные капли «стерильный 1% раствор пилокарпина гидрохлорида» в готовом виде.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методики фотоколориметрического анализа солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований по сложно-эфирной группе, позволяющие определить степень разложения (омыления) этих веществ.

2. Изучена возможность стерилизации и длительного хранения часто применяемых в глазной практике растворов пилокарпина гидрохлорида, атропина сульфата, скополамина гидробромида, дикаина и новокаина, приготовленных на дистиллированной воде и 1,9% растворе борной кислоты в комбинации с 0,2% левомицетина в герметической упаковке. Полученные данные свидетельствуют о возможности крупносерийного выпуска глазных капель указанных наименований в готовом виде.

3. Изучено влияние фосфатного и боратного буфера с pH=6,6—7,1 на устойчивость растворов тех же лекарственных веществ при стерилизации и длительном хранении.

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ И КОРРИГИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА АГАРОИДА И СИРОПА С АГАРОИДОМ

Л. А. АНДРЕЕВА

(Кафедра технологии лекарств; зав. каф. — доц. С. С. Ляшенко. Запорожский медицинский институт)

Своеобразные и интересные физико-химические свойства агароида и широкие возможности его производства делают его весьма перспективным для применения в фармацевтической практике (2, 3, 4, 5).

Для более полной характеристики агароида изучены его обволакивающие и корригирующие свойства.

Определение обволакивающего и корригирующего действия агароида проводили в сравнении с широко применяемыми веществами: желатином, абрикосовой камедью, крахмалом, слизью алтейного корня и декстрином по влиянию их на скорость рефлекторной реакции (опыт Тюрка), на скорость всасывания лекарственных веществ и на вкусовые ощущения (8, 9).

Результаты опытов подвергались статистической обработке.

Изучение влияния агароида на скорость рефлекторной реакции проводили на лапках обезглавленных лягушек с использованием 0,25% и 0,5% растворов серной кислоты (табл. 1).

Таблица 1

Влияние обволакивающих веществ на скорость рефлекторной реакции
(Средние данные 8 определений)

Концентрация серной кислоты	Вещество в %	Время в секундах
0,5%	—	1,8±1,08
„	агароид 1%	9,5±3,02
„	настойка алтейного корня 5% (из концентрата)	10,3±4,14
„	настой алтейного корня 5% (из корня)	10,7±2,83
„	желатин 1%	7,8±0,69
„	крахмал 1%	6,9±1,58
0,25%	—	4,8±7,90
„	агароид 1%	27,7±7,90
„	абрикосовая камедь 3%	26,7±7,49
„	крахмал 2%	11,6±1,9

Из таблицы видно, что 1% раствор агароида замедляет время рефлекторной реакции при 0,5% растворе серной кислоты в такой же мере как и официнальный настой алтейного корня и в большей степени, чем 1% раствор крахмала и желатина.

При 0,25% растворе серной кислоты агароид влияет на скорость рефлекторной реакции в значительно большей степени, чем 2% раствор крахмала, но почти в такой же мере как 3% раствор абрикосовой камеди.

Далее определялось влияние агароида на скорость всасывания лекарственных веществ путем погружения лягушек в 200 мл 0,1% раствора стрихнина азотнокислого с добавлением 30 мл воды или растворов агароида, декстрина, абрикосовой камеди и крахмала с содержанием препарата 1,15 г, чтобы в пробе содержалось 0,5% вещества.

Опыты проводили на 6 сериях лягушек самцов весом 38—40 г.

Опыты показали, что судороги возникают при абрикосовой камеди через 34,1±9,38; при агароиде через 28,53±5,42; при декстрине через 20,38±8,34; при крахмале через 19,38±6,54, а в контроле через 17,53±6,43.

Определение вкусовых ощущений проводили путем сравнения вкуса веществ с оценкой их по пятибалльной системе, предложенной А. И. Тенцовой (11).

Сущность метода заключается в следующем: 10—20 человек дают органолептическую оценку испытуемого раствора. При этом проводится определение ощущений и их интенсивности по основному вкусу (горький, соленый и др.), а также оценочного момента вкуса (приятный, неплохой и др.).

Для определения влияния обволакивающих веществ на вкусовые ощущения проводились испытания 3 основных вкусовых воздействий: кислого (0,2% раствор соляной кислоты), соленого (3% раствор натрия хлорида) и горького (0,1% раствор хинина гидрохлорида).

Результаты исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние обволакивающих веществ на вкусовые ощущения
(Средние данные 10 и более определений)

Среда	Значение числового индекса		
	Основной вкус и (вкус)		
	кислота соляная 0,2%	натрия хлорид 3%	хинина гидрохлорид 0,1%
Вода	2,2±0,79 (2,6±0,61)	2,0±0,59 (2,8±0,45)	1,6±0,50 (1,3±0,34)
Агароид 1%	3,9±0,72 (3,5±0,61)	2,5±0,84 (2,3±0,79)	2,1±0,65 (2,1±0,52)
Желатин 1%	3,7±0,34 (3,3±0,45)	1,6±0,50 (2,6±0,50)	2,3±0,95 (2,0±0,59)
Крахмал 2%	3,2±0,45 (3,0±0,34)	2,4±0,70 (2,2±0,45)	2,3±0,61 (2,0±0,34)
Абрикосовая камедь 3%	4,5±0,38 (3,0±0)	2,5±1,07 (1,8±0,45)	1,8±0,50 (1,7±0,50)

Из таблицы 2 видно, что наибольшее корригирующее действие оказывают обволакивающие на ощущение основного кислого вкуса.

По силе действия на основной вкус самым эффективным является 3% раствор абрикосовой камеди, затем 1% растворы агароида и желатина и 2% крахмальный клейстер. Вкус раствора с абрикосовой камедью хуже, чем с агароидом и желатином.

Очень мало маскируют обволакивающие соленый и горький вкус, причем желатин дает ниже значение числового индекса, чем у воды для соленого раствора, а для горького очень низкий числовой индекс основного вкуса у абрикосовой камеди. Вкус соленых растворов все обволакивающие вещества ухудшают и в наибольшей степени это относится к абрикосовой камеди, а вкус горьких веществ они в незначительной степени улучшают.

Агароид оказывает смягчающее действие на все три основные вкусовые ощущения.

В связи с установлением обволакивающего и корригирующего действия агароида представляло практический интерес изучить возможность приготовления сахарного сиропа с агароидом как корригирующего препарата.

С этой целью проведено изучение технологии приготовления сиропа с агароидом, рецептуры, а также некоторых физико-химических свойств сиропов и их корригирующего действия.

При изучении технологии приготовления агароидных сиропов обращено основное внимание рассмотрению вопроса о порядке растворения агароида и сахара в воде, а также на температурный режим.

В литературе имеются указания о приготовлении сахарного сиропа с применением нагрева (7) и без нагрева (1), а также о растворении агароида (6, 10).

Применить метод приготовления сиропов с агароидом без нагревания не представляется возможным, так как агароид не растворяется на холоду.

Все сиропы приготовляли по следующей технологии: агароид замачивают водой в соотношении 1:20 и оставляют для набухания на 30 минут при температуре 17—20°С. Затем набухший агароид с остальным количеством нагретой воды нагревают до его растворения. К раствору агароида добавляют сахар и энергично помешивают.

С целью подбора наилучшей рецептуры изучались сиропы с содержанием сахара 50, 60, 64, 70% и агароида 0,1; 0,5; 1%.

При хранении сиропы с содержанием агароида 0,5 и 1% при температуре 18—20°С превращались в студни, теряли текучесть, в связи с чем они не могут быть рекомендованы для изготовления.

При взбалтывании сиропа с содержанием 0,5% агароида разжижаются, а затем снова в спокойном состоянии застудневают.

Сиропы, содержащие 0,1% агароида при комнатной температуре не застудевают, обладают текучестью, поэтому они были подвергнуты дальнейшему исследованию.

При определении их вязкости в вискозиметре Пинкевича с капилляром 2 мм при температуре 20°С было установлено, что сиропы с содержанием сахара 50, 60% имеют меньшую относительную вязкость, чем сахарный сироп (соответственно 21,9 и 94,81 сантипуаз).

При содержании сахара 64% вязкость равна 198,6 сантипуаз, т. е. почти в 2 раза больше сахарного сиропа — 109,9 сантипуаз.

Таблица 3

Корригирующее действие сиропов на некоторые лекарственные вещества
(Средние данные 10 определений)

Состав	Значение числового индекса	
	Основной вкус и (вкус)	
	сахарный сироп	сироп с агароидом
1. Раствор натрия бензоата 1,0 — 100,0 Сиропа 6,0	4,9±0,23 (4,0±0,47)	4,8±0,29 (4,3±0,52)
2. Раствор норсульфазола 3% — 100,0 Сиропа 10,0	4,6±0,36 (3,7±0,34)	4,9±0,23 (4,0±0,47)
3. Раствор амидопирина 0,5% — 100,0 Сиропа 10,0	4,2±0,56 (3,9±0,23)	4,5±0,50 (3,8±0,29)
4. Раствор кофеина бензоата натрия 1% — 100,0 Сиропа 15,0	4,6±0,38 (3,9±0,52)	4,2±0,56 (3,7±0,34)
5. Раствор натрия салицилата 1% — 150,0 Сиропа 10,0	4,7±0,34 (3,8±0,29)	4,9±0,23 (3,8±0,47)
6. Раствор кальция хлорида 10,0% — 200,0 Сиропа 10,0	2,2±0,29 (2,7±0,34)	2,4±0,31 (2,4±0,33)

В сахарном сиропе с содержанием сахара 70% и агароида 0,1% при хранении наблюдается быстрая кристаллизация сахара, т. е. сироп мало устойчивый.

Сиропы с содержанием сахара 50 и 60% при хранении быстро подвергаются микробной порче.

Установлено, что наиболее приемлемой прописью для сиропа является содержание сахара 64% и агароида 0,1%. Этот сироп был исследован на корригирующее действие.

Для определения корригирующего действия сиропа с агароидом были испытаны 6 встречающихся в аптечной практике лекарственных форм с сахарным сиропом по вышеуказанному методу (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что в 2, 3, 5 прописях сироп с агароидом оказался несколько более эффективным по корригированию основного вкуса лекарства, хотя вкус его имеет равный индекс с сахарным сиропом.

Выписываемое количество сахарного сиропа для 10% раствора кальция хлорида не достаточно для получения корригирующего действия.

Таблица 4

Корригирующее действие сиропов на 10% раствор кальция хлорида
(Средние данные 10 определений)

Содержание сиропа в %	Значение числового индекса	
	Основной вкус и (вкус)	
	2,2±0,45	(2,3±0,59)
0	Сахарный сироп	Сироп с агароидом
10	2,2±0,29 (2,7±0,34)	2,4±0,31 (2,4±0,33)
15	—	2,7±0,34 (2,6±0,34)
20	2,3±0,29 (2,7±0,34)	3,1±0,40 (2,8±0,56)
25	2,6±0,38 (2,7±0,45)	3,3±0,40 (2,7±0,43)
30	2,7±0,47 (2,7±0,47)	2,9±0,44 (2,7±0,23)
35	3,3±0,40 (2,6±0,43)	3,8±0,45 3,0±0,34

С целью определения необходимого количества сиропов для получения более высокого корригирующего действия была проведена апробация вкуса 10% раствора кальция хлорида с различным содержанием сиропов (таблица 4).

По данным таблицы 4 корригирующее действие сахарного сиропа начинает в незначительной степени проявляться только при содержании его в количестве 25%, а сиропа с агароидом при 15%.

ВЫВОДЫ

1. Впервые установлено обволакивающее действие агароида и получены числовые индексы корригирующего действия некоторых обволакивающих веществ (агароид, крахмал, желатин, абрикосовая камедь) по отношению к трем основным вкусовым ощущениям — кислого, соленого и горького.

Обволакивающие вещества проявляют наибольший корригирующий эффект при сочетании с кислым.

2. Разработана рецептура и технология сахарного сиропа с агароидом (64% сахара и 0,1% агароида).

3. Сироп с агароидом показывает несколько больший корригирующий эффект, чем простой сахарный сироп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова Л. Г. Приготовление простого сахарного сиропа холодным способом. Материалы I Всероссийского съезда фармацевтов, М., Изд-во «Медицина», 1964, с. 164—167.
2. Андреєва Л. О. Фізико-хімічна характеристика агароїду. Фарм. ж., 1966, № 3, с. 53—57.
3. Андреева Л. А. Использование агароида как наполнителя при изготовлении сухих экстрактов. Материалы 2-й научной конференции, Запорожье, 1962, с. 5—6.
4. Андреева Л. А. Использование агароида при таблетировании некоторых веществ. Там же, 1962, с. 7—8.
5. Андреєва Л. О., Кацай О. С., Чистякова Л. М. Сумісність лікарських речовин в таблетках, Фарм. ж., 1964, № 3, с. 9—13.
6. Баранов В. С. Исследование некоторых механических свойств пищевых студней желатина и агароида, Автореферат диссертации, М., 1965.
7. Государственная фармакопея СССР IX изд., М., Медгиз, 1961, с. 443.
8. Зилов Г. Н. Руководство к практическим занятиям по физиологии, 1952, с. 199—200.
9. Николаев М. П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии, М., 1941, с. 106—107.
10. Старостина И. А., Хацкевич В. Г., Гильдебрандт Н. А., Грюнер В. С. Улучшенный способ производства желейного мармелада и желеобразных изделий на агароиде М., 1956.
11. Тенцова А. И. Корригирование жидких лекарств сиропами и эфирными маслами, Аптечное дело, 1963, т. XII, № 1, с. 21—26.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИЛИКОНОВЫХ ЖИДКОСТЕЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТОВ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

М. Т. АЛЮШИН

(Лаборатория по применению полимеров в фармации; руководитель — канд. фарм. наук М. Т. Алюшин, Центрального аптечного научно-исследовательского института)

Одной из основных задач технологии лекарств является изыскание новых и совершенствование уже известных лекарственных форм. Совершенствование древнейшей лекарствен-

ной формы «Мази» во многом зависит от наличия достаточно широкого ассортимента вспомогательных веществ, обладающих комплексом необходимых свойств.

В центральном аптечном научно-исследовательском институте в течение 1962—65 гг. изучалась возможность применения полиорганосилоксановых (силиконовых) жидкостей в качестве компонентов мазевых основ (1—6).

В результате этих исследований было установлено, что изученные метил-, этил- и метилфенилпроизводные силиконовых жидкостей различных вязкостей не обладают раздражающим, сенсибилизирующим и параллергическим действием при испытании на коже морских свинок (7), а также не обладают общетоксическими свойствами в опытах на белых мышах. Указанные жидкости так же, как и жиры и жирные масла, оказывают очень незначительное влияние на газообмен и теплообмен через кожу человека, выгодно отличаясь в этом отношении от вазелина и вазелинового масла, которые в значительной степени задерживают газообмен через кожу и нарушают ее теплообмен (8). Исследования показали наилучшую совместимость с другими компонентами мазей этилпроизводных силиконовых жидкостей (1, 2).

По сравнению с метилсиликонами они лучше передают коже примешанные к ним лекарственные вещества (9—11).

Установлена возможность получения ряда лечебных мазей на основе этилсиликонов и показана их высокая устойчивость в процессе хранения (12).

Испытания, проведенные в клиниках на больных с различными кожными заболеваниями, в том числе и в детской практике, показали, что этилсиликоны, а также различные силиконосодержащие основы и мази хорошо переносятся кожей, не вызывая явлений раздражения, не приводя к развитию фолликулитов, и обеспечивая в то же время высокий терапевтический эффект лекарственных веществ, введенных в их состав (13).

В результате всех этих исследований полиэтилсилоксановые жидкости № 4 и 5, выпускаемые отечественной химической промышленностью по ТУ МХП №2416-54, (14) в 1965 г. были разрешены Фармакологическим комитетом для применения в дерматологии в качестве компонентов мазевых основ (15).

Однако, необходимо отметить, что физико-химические константы, приводимые в действующих технических условиях, рассчитаны на применение этих жидкостей в отраслях, не связанных с приготовлением лекарств, и не во всем отражают фармацевтические требования к таким препаратам.

Так некоторые серии исследованных нами полиэтилсилоксановых жидкостей были бесцветными, другие имели желтоватую окраску, допускаемую существующими техническими условиями. Кроме того, они обладали несвойственным силиконовым жидкостям запахом растворителя.

Хотя жидкости, имеющие желтоватую окраску и обладающие запахом растворителя, при лабораторных и клинических испытаниях в наших опытах и не выявили каких-либо отклонений от нормы, тем не менее, по свидетельству доктора мед. наук Н. К. Кулагиной из токсилогической лаборатории института гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, после многократных повторных аппликаций жидкостей, имеющих примесь растворителя, могут появиться признаки раздражения кожи (гиперемия, отек).

В испытываемых нами образцах силиконовых жидкостей механические примеси отсутствовали, но технические условия допускают их наличие, хотя и в незначительных количествах. По нашему мнению, при фармацевтическом применении этих жидкостей, особенно при неуказанном характере природы примесей, это обстоятельство может иногда приводить к нежелательным осложнениям.

Для полиэтилсилоксановой жидкости № 5 по существующим техническим условиям отклонения от среднего показателя вязкости допускаются в пределах ±66,7%. Такой большой процент отклонения показателя вязкости является очень нежелательным с точки зрения стандартности мазей, изготовляемых на этой жидкости.

Наконец, существующие технические условия допускают в полиэтилсилоксановых жидкостях примесь полиэтоксилоксанов (до 0,5% этоксильных групп). Полиэтоксилоксановые жидкости, характеризующиеся наличием эфирных связей, могут вступать в реакции двойного обмена с органическими соединениями с активными функциональными группами:

$$\ldots\!-\!CH_2\!-\!OH + RO\!-\!\underset{\underset{R}{|}}{\overset{\overset{R}{|}}{Si}}\!-\!O\!-\!\left[\begin{array}{c}R\\|\\Si\!-\!O\\|\\R\end{array}\right]_n\!-\!\underset{\underset{R}{|}}{\overset{\overset{R}{|}}{Si}}\!-\!OR + HO\!-\!CH_2\!-\ldots \longrightarrow$$

$$\xrightarrow{-2\,ROH} \ldots\!-\!CH_2\!-\!O\!-\!\left[\begin{array}{c}R\\|\\Si\!-\!O\\|\\R\end{array}\right]_{n+2}\!-\!CH_2\!-\ldots \qquad (16)$$

Так как большинство лекарственных веществ содержит активные функциональные группы, указанные реакции могут означать в некоторых случаях потерю фармакологических свойств лекарственных веществ и поэтому является желательным снижение примеси этоксильных групп в полиэтилсилоксановых жидкостях медицинского назначения.

В связи с этим перед нами была поставлена задача разработать новые повышенные технические требования на силиконовые жидкости медицинского назначения.

Кроме того, необходимо было апробировать существующие методы анализа силиконовых жидкостей с фармацевтической точки зрения.

Нами были собраны статистические данные за 1965 г. качественных показателей 286 партий полиэтилсилоксановых жидкостей № 4 и 5 от предприятий, занимающихся их выпуском.

На основе анализа этих данных были разработаны и апробированы новые повышенные качественные и количественные показатели для силиконовых жидкостей медицинского назначения, применяемых как основы лечебных композиций для наружного применения.

Номенклатурной комиссией Фармакологического комитета указанным жидкостям были присвоены условные наименования «Эсилон 4» и «Эсилон 5».

В таблице 1 приведено сравнение физико-химических показателей полиэтилсилоксановых жидкостей № 4 и 5 по ТУ МХП № 2416-54 и жидкостей марок Эсилон 4 и 5, предложенных нами и включенных в состав нового ГОСТа № 13004-67, который вводится в действие с 1. I. 1968 г. (17).

1. Повышены требования в отношении цвета силиконовых жидкостей медицинского назначения. Они должны быть бесцветными. Желтоватая окраска жидкостей не допускается.

2. Выдвинуто требование отсутствия в жидкостях марок «Эсилон» запаха растворителя.

3. Если в обычных полиэтилсилоксановых жидкостях, применяемых для технических целей, допускается небольшой процент механических примесей, то в жидкостях «Эсилон-4» и «Эсилон 5» механические примеси должны отсутствовать.

4. Если для полиэтилсилоксановой жидкости № 5, выпускаемой для технических целей, допускается разброс вязкости от 200 до 1000 сст., то для жидкости марки «Эсилон 5» этот диапазон сужен от 250 до 300 сст. Это обстоятельство должно иметь большое значение для повышения стандартности выпускаемой продукции.

Таблица 1.

Сравнение физико-химических показателей полиэтилсилоксановых жидкостей № 4 и 5 по ТУ МХП № 2416-54 и жидкостей Эсилон 4 и 5 по новому ГОСТу

№ № п/п	Наименование показателей	Нормы по ТУ: ПЭС № 4	Нормы по ТУ: ПЭС № 5	Нормы по ГОСТу: Эсилон 4	Нормы по ГОСТу: Эсилон 5	Методы испытаний
1	Внешний вид	Прозрачные жидкости от бесцветного до слабожелтого цвета		Прозрачные бесцветные жидкости		ГОСТ 10887-64
2	Запах	Не нормируется		Отсутствие запаха растворителя		Органолептически по эталону
3	Содержание механических примесей в %, не более	0,003	0,003	Отсутствие	Отсутствие	ГОСТ 6370-59
4	Вязкость кинематическая в сст при т-ре 20°С в пределах	32—55	200—1000	42—48	250—300	ГОСТ 33-53
5	Температура вспышки, определяемая в открытом тигле в °С, не ниже	170	250	150	250	ГОСТ 4333-48
6	Содержание этоксильных групп	0,5	0,5	0,1	0,1	ГОСТ 10887-64
7	Концентрация водородных ионов (pH) водной вытяжки, в пределах	6—7	6—7	6—7	6—7	ГОСТ 10887-64
8	Содержание кремния в %, в пределах	26,0—27,1	26,4—28,0	26,0—27,1	26,4—28,0	ГОСТ 10887-64
9	Содержание воды в %, не выше	0,1	0,1	отсутствие	отсутствие	ГОСТ 7822-55

5. Содержание этоксильных групп в обычных полиэтилсилоксановых жидкостях допускается до 0,5%, а в жидкостях «Эсилон» должно быть не больше 0,1%.

6. Содержание воды в обычных полиэтилсилоксановых жидкостях не больше 0,1%, а в жидкостях марок «Эсилон» вода должна отсутствовать.

Из других показателей в жидкостях марок «Эсилон» так же, как и в полиэтилсилоксановых жидкостях для технических целей определяются температура вспышки, концентрация водородных ионов (pH) водной вытяжки и содержание кремния, нормы для которых остались прежними.

В настоящее время промышленность осваивает выпуск полиэтилсилоксановых жидкостей медицинского назначения марок «Эсилон» и их можно будет получать по фондам, выделяемым Министерством химической промышленности.

ВЫВОД

Разработаны новые повышенные технические требования на полиэтилсилоксановые жидкости медицинского назначения «Эсилон 4 и 5», которые включены в состав ГОСТа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алюшин М. Т. Некоторые данные по использованию полиорганосилоксановых жидкостей в качестве компонентов основ мазей и линиментов. Сб. научн. тр. ЦАНИИ, т. 5, М., 1964, стр. 7—14.

2. Алюшин М. Т. Изучение возможности использования отечественных кремнеорганических соединений в фармацевтической практике. Мат-лы 1-го Всероссийского съезда фармацевтов (3—8) IV, 1962 г., Медицина, М., 1964, стр. 135—140.

3. Алюшин М. Т. Силиконы в дерматологии и косметике. Вестн. дерматол., 1964, № 10, стр. 36—39.

4. Алюшин М. Т. Экспериментальное изучение полиметилфенилсилоксановой жидкости как компонента мазевых основ. Сб. научн. тр. ЦАНИИ, т. 6, М., 1964, стр. 60—67.

5. Алюшин М. Т. Применение полиорганосилоксановых жидкостей в качестве компонентов основ мазей и линиментов. Апт. дело, 1965, № 4, стр. 69—73.

6. Алюшин М. Т. и Белова О. И. Силиконовая основа для мазей. Авторское свидетельство № 180 755 (29.1.1966 г.).

7. Алюшин М. Т. и Иевлева Е. А. Экспериментальное изучение влияния полиорганосилоксановых жидкостей на реактивность кожи. Вестн. дерматологии, 1964, 38, № 6, стр. 29—34.

8. Петрунь Н. М. и Алюшин М. Т. Влияние некоторых веществ, применяемых в качестве основ для приготовления мазей, на газообмен и теплообмен через кожу человека. Там же, № 8, стр. 15—20.

9. Алюшин М. Т., Лебедев Б. М. и Сальников Е. Т. Изучение резорбции веществ из силиконосодержащих основ. Сообщ. 1. Резорбция кожей морских свинок радиофосфора (P-32) из эмульсионных силиконосодержащих препаратов. Сб. научн. тр. ЦАНИИ, т. 5, М., 1964, стр. 15—21.

10. Алюшин М. Т. и Сальников Е. Т. Изучение резорбции веществ из силиконосодержащих основ. Сообщ. 2. Влияние носителей на степень резорбции кожей морских свинок йодированного (j^{131}) кукурузного масла. Там же, т. 7—8, М., 1966, стр. 76—82.

11. Алюшин М. Т. Диффузия йода и салициловой кислоты из мазевых основ. Апт. дело, 1965, 14, № 2, стр. 21—25.

12. Алюшин М. Т. Изучение возможности применения полиорганосилоксановых жидкостей в качестве мазевых основ и их компонентов. Дисс. канд. фарм. наук, М., 1965.

13. Скрипкин Ю. К. и Алюшин М. Т. Силиконовые основы для мазей. Вестн. дерматол., 1967, 41, № 5, стр. 80—81.

14. ТУ МХП № 2416-54. Жидкости полисилоксановые №№ 1, 2, 3, 4, 5 и жидкости для вибраторов к осцилографам, 1954.

15. Препараты и лекарственные формы, рассмотренные Фармакологическим комитетом МЗ СССР в июне — августе 1965 г., М., 1965, стр. 40.

16. Крешков А. П. Кремнийорганические соединения в технике. Промстройиздат. М., 1965, стр. 193.

17. ГОСТ 13004-67. Жидкости полиэтилсилоксановые. М., 1967.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДЕЛА ПРОЧНОСТИ НА СДВИГ НЕКОТОРЫХ МАЗЕЙ

О. И. РЯПОСОВА, О. Н. ПОНОМАРЕВА, Л. М. ВЫШЕНСКАЯ

(Пермский фармацевтический институт, кафедра технологии лекарств; зав. — Б. В. Назаров).

Предел прочности на сдвиг как одна из реологических констант имеет немаловажное значение, так как объективно характеризует консистенцию мазей.

Одним из методов, позволяющих определить предел прочности на сдвиг, является метод погружения конуса, разработанный акад. П. А. Ребиндером (6).

В литературе имеются сведения о применении этого метода для исследований реологических свойств кремов, мазей и др. объектов (1, 2, 8).

Метод погружения конуса в исследуемую систему используется в приборах — конических пластометрах. Основные части прибора: шкала, стаканчик с исследуемым объектом и конус. Конуса съемные и в зависимости от характера системы могут быть с гладкой или рифленой поверхностью.

Методика исследования заключается в следующем: Исследуемый объект плотно загружается в стандартный металлический стакан и выдерживается определенный отрезок времени при определенной температуре (в зависимости от условий опыта). Затем в систему в течение 5 сек. погружается конус определенного веса. Глубина погружения измеряется в см.

Расчет величины предельного напряжения сдвига производится по формуле:

$$P = \frac{F_к}{h^2},$$

где: P — предельное напряжение сдвига в г/см²;
F — сила (вес конуса) в г;
к — постоянная конуса;
h — глубина погружения конуса в см.

Объектами исследования служили мази ихтиоловая и с иодидом калия, приготовленные по ГФIX и на растворах метилцеллюлозы (МЦ).

Как известно, растворы метилцеллюлозы рекомендуются в качестве основы для мазей, а также в качестве эмульгатора, стабилизатора, загустителя и т. п. Сотрудники ХНИХФИ М. Х. Глузман, И. Б. Левитская и Г. С. Баруша разработали синтез натрий-карбоксиметилцеллюлозы и метилцеллюлозы и предложили их использовать в качестве мазевой основы (3, 4).

Согласно исследованиям кафедры кожных болезней Пермского мединститута, из растворов метилцеллюлозы лекарственное вещество проникает в кожу значительно глубже, чем из вазелина и ланолина (5).

Целью нашей работы было:

1. Выяснить возможность использования метода погружения конуса для определения предела прочности на сдвиг исследуемых мазей.
2. Выяснисть влияние температуры и времени структурообразования на величину предела прочности на сдвиг указанных объектов. Все опыты производились при температуре +10°С, +20°С и +32°С и времени структурообразования 5 минут, 30 минут и 4 часа.

Результаты определения предела прочности на сдвиг названных мазей представлены в таблице № 1.

Цифровые данные таблицы показывают, что мази ихтиоловая и с иодидом калия, приготовленные по ГФIX, с повышением температуры становятся менее прочными, и величина предельного напряжения сдвига понижается. Например, величина предела прочности на сдвиг мази с иодидом калия при

Таблица 1

Пределы прочности на сдвиг (Р) исследованных мазей в г/см²

		10% ихтиоловая мазь фармакопейная			10% ихтиоловая мазь на 3% растворе метилцеллюлозы		
	время структурообразования	5 мин.	30 мин.	4 часа	5 мин.	30 мин.	4 часа
температура	10°	13,75±0,16	17,15±0,34	23,17±1,18	5,69±0,11	5,88±0,15	6,48±0,16
	20°	6,47±0,14	7,03±0,23	7,23±0,90	5,85±0,07	6,33±0,24	7,34±0,17
	32°	определить нельзя			5,82±0,07	6,70±0,29	7,66±0,22

		мазь с иодидом калия фармакопейная			мазь с иодидом калия на 5% растворе метилцеллюлозы		
	время структурообразования	5 мин.	30 мин.	4 часа	5 мин.	30 мин.	4 часа
температура	10°	5,55±0,10	6,03±0,18	7,64±0,30	3,52±0,16	3,56±0,08	3,80±0,19
	20°	4,48±0,13	5,26±0,07	4,39±0,029	3,44±0,11	3,53±0,16	4,22±0,13
	32°	2,69±0,14	3,26±0,07	2,84±0,31	3,60±0,13	3,79±0,084	4,57±0,19

экспозиции в 4 часа снижается с 7,64 г/см² при 10°С до 2,84 г/см² при 32°С. Ихтиоловая мазь при 32°С разжижается настолько, что конус погружается до дна стаканчика и определение произвести невозможно. Напротив, у тех же мазей, приготовленных на растворах метилцеллюлозы, величина предела прочности на сдвиг с повышением температуры увеличивается. Например, для мази с иодидом калия величина предельного напряжения сдвига с повышением температуры от 10°С до 32°С увеличивается (при экспозиции в 4 часа) с 3,8 г/см² до 4,57 г/см². Это явление, по-видимому, можно объяснить структурой молекулы метилцеллюлозы, а также частичным испарением воды из системы во время опыта и образованием поверхностной плотной пленки, препятствующей погружению конуса.

Аналогичные результаты мы получали и при сравнительном исследовании данных мазей методом тангенциального смещения пластинки (7).

Время структурообразования также по разному влияет на реологические константы данных объектов.

Предельное напряжение сдвига обоих образцов ихтиоловой мази, приготовленных по ГФIX и на растворе МЦ, а также мази с иодидом калия, приготовленной на МЦ, с удлинением срока структурообразования увеличивается (см. табл. 1). Например, для ихтиоловой мази на МУ при 20° предельное напряжение сдвига увеличивалось с 5,85 г/см² при 5 мин. с экспозиции до 7,34 г/см² при 4 часах. Это явление, по-видимому, говорит о том, что при хранении мазей их внутренняя структура становится более прочной.

В тех же условиях мазь с иодидом калия, приготовленная по ГФIX, ведет себя иначе: с удлинением экспозиции опыта с 5 мин. до 30 мин. предел прочности на сдвиг увеличивается, а затем (при экспозиции опыта в 4 часа) падает. Например, при комнатной температуре величины напряжения сдвига 5 мин. — 4,48 г/см²; 30 мин. —5 ,26 г/см²; 4 часа — 4,39 г/см².

В литературе имеются указания на явления такого типа. В эмульсиях, содержащих воду в количестве до 40% (как это имеет место в мази с иодидом калия), наблюдается увеличение прочности с последующим спадом, очевидно, вследствие перекристаллизации отдельных компонентов с образованием термодинамически устойчивой системы (по Ребиндеру) (2). Однако, при = +10°С величина напряжения сдвига находится в прямой зависимости от времени экспозиции, т. е. чем больше время структурообразования, тем больше и предел прочности на сдвиг.

ВЫВОДЫ

1. Метод погружения конуса применим для исследования мазей.

2. Пределы прочности на сдвиг исследуемых мазей, приготовленных на вазелине и растворах МЦ, при комнатной температуре близки по величине.

3. Понижение температуры и удлинение срока структурообразования увеличивает предельное напряжение сдвига ихтиоловой мази и мази с иодидом калия, приготовленных на растворах МЦ.

4. Предельное напряжение сдвига мази с иодидом калия, приготовленной по ГФIX, в зависимости от времени структурообразования, изменяется скачкообразно: сначала повышается, а затем падает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольфензон И. И. Применение смеси различных эмульгаторов для получения эмульсированных кремов типа «вода в масле». Масложировая промышленность, 1966, № 3, стр. 30.

2. Вольфензон И. И. Влияние процентного содержания дисперсной фазы (воды) на структурно-реологические и тиксотропные свойства сложных эмульсионных систем. Коллоидный журнал, 1965, т. XXVII, № 1, стр. 8.

3. Глузман М. Х., Левитская И. Б., Башура Г. С. Метилцеллюлоза как основа для мазей. Медицинская промышленность, 1962, № 1, стр. 21.

4. Глузман М. Х., Башура Г. С. Реологические свойства натрийкарбоксиметилцеллюлозы и метилцеллюлозы. Фармацевтический журнал (Укр.), 1964, № 3, стр. 53.

5. Горбунова Т. В., Горлина Э. Я., Корикова С. А., Сизинцева Н. М., Смолина В. М., Солодянникова В. А., Чеботарев В. Ц. Экспериментальная разработка методов введения веществ в кожу. Материалы XXVI итоговой научной конференции СНО ПМИ. Пермь, октябрь 1966 г., стр. 37.

6. Ребиндер П. А. и Семененко Н. А. О методе погружения конуса для характеристики структурно-механических свойств пластично-вязких тел. ДАН 1949, т. XIV, № 6, стр. 835.

7. Ряпосова О. И. Реологические исследования ихтиоловой мази. Пермский фарминститут. Научные труды, т. II, 1966, с. 107.

8. Благовидова Ю. А., Грецкий В. М. Емулсионни мазилкови основи с пентол и сорбитанолеат и техните реологични свойства. Фармация (болг.), 1955, № 5, стр. 258.

УСКОРЕННЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ СРОКОВ ХРАНЕНИЯ ТАБЛЕТОК С ИСПАРЯЮЩИМИСЯ ИНГРЕДИЕНТАМИ

М. В. ШТЕЙНГАРТ, С. А. НОСОВИЦКАЯ

Лаборатория фармацевтической технологии; руководитель — Носовицкая С. А. Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт

В литературе, посвященной вопросам хранения медикаментов, в последнее время все чаще указывается на необходимость ускоренного определения сроков хранения препаратов. Применение классических кинетических уравнений, начавшееся с 1950 г., позволило разработать методы ускоренного определения стабильности для целого ряда фармацевтических препаратов, преимущественно в форме ампульных растворов.

Обычно это ускорение достигается хранением образцов при повышенных температурах с последующей экстраполяцией на нормальную температуру хранения. Экстраполяция результатов достигается либо графическим путем, либо расчетом энергии активации в уравнении Аррениуса, выражающем зависимость между константой скорости реакции и температурой.

Возможность применения этого метода для таблетированных лекарственных препаратов была показана в последние два года (в 1964—1965 гг.) работами Lachman'a (4), Stelmach'a (6) и др.

Известно, что реакции химического разложения в таблетках протекают гораздо медленнее, чем в растворах, и в номенклатуре таблеток относительно небольшое место занимают таблетируемые препараты, быстрое изменение свойств которых обусловлено химическим разложением действующих веществ.

Между тем, существует большая группа таблетируемых препаратов, изменение свойств которых обусловливается испарением содержащихся в них летучих ингредиентов.

Поэтому представляет интерес изучить применимость кинетических уравнений химической реакции для методов ускоренного хранения среди этой группы таблетированных препаратов.

Скорость испарения вещества с твердых поверхностей определяется несколькими составляющими: скоростью собственно испарения и скоростью диффузии вещества из середины твердой фазы к испаряющейся поверхности. В зависимости от количества неиспаряющихся веществ меняется

величина поверхности испарения и возрастает роль диффузной составляющей.

В связи с этим представляло интерес изучить применимость кинетических уравнений для таблеток с различным содержанием испаряющихся веществ.

Объектами исследования явились таблетки камфоры по 0,25, не содержащие других компонентов; разработанные в ХНИХФИ, таблетки бромкамфоры с папаверином, имеющие следующий состав:

камфара монобром	— 0,25
папаверина гидрохлорид	— 0,02
крахмал	— 0,0468
стеарат кальция	— 0,0032

и таблетки валидола.

Процентное содержание испаряющихся веществ:

в таблетках камфары	— 100%
в таблетках бромкамфары с папаверином	— 78,1%
в таблетках валидола	— 0,5%

В таблетках камфары и бромкамфары с папаверином испарение проходит с обновлением испаряющегося слоя, поэтому диффузионная составляющая практически не влияет на скорость разрушения таблетки. В таблетках валидола следует ожидать, что диффузная составляющая определяет скорость уменьшения содержания валидола в таблетке.

Для выяснения возможных путей разложения в двукомпонентных таблетках бромкамфоры с папаверином необходимо изучить возможность и скорость протекания следующих процессов: химическое разложение компонентов, твердофазное взаимодействие между ними и испарение бромкамфоры.

Возможность твердофазного взаимодействия между компонентами обычно определяется по наличию стехиометрического экстремума на фазовых диаграммах (1).

Нами построена по данным кривым охлаждения диаграмма плавкости системы бромкамфора — папаверин, представленная на рис. 1.

Как видно из графика, кривая плавкости состоит из двух ветвей, пересекающихся в эвтектической точке. Такая форма кривой плавкости дает основание считать, что твердофазного взаимодействия между компонентами не происходит.

Статическим методом ускоренного хранения нами было показано ранее (2), что константа скорости окисления папаверина в таблетках при 20°С равна $2{,}951 \cdot 10^{-6}$ сутки$^{-1}$ и

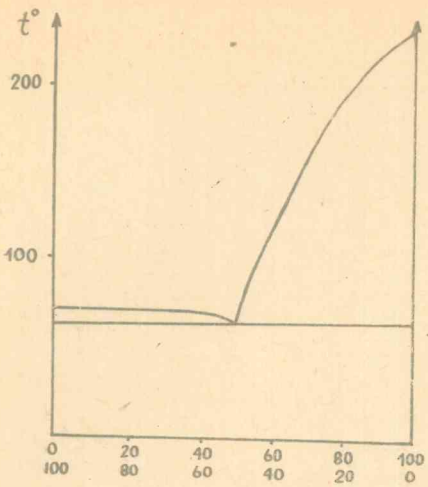


Рис. 1. Диаграмма плавкости системы бромкамфоры — папаверин хлористоводородный.

5 % разложение папаверина достигается за 20 лет (без доступа света).

Работ по химическому разложению бромкамфары в литературе не найдено. С этой целью мы изучили методом ИК-спектрофотометрии и хроматографически образцы бромкамфары, хранившихся при температуре 160° в течение 240 часов и облучавшиеся ртутно-кварцевой лампой в течение 90 часов и установили, что бромкамфара является химически стабильным веществом.

Для изучения кинетики испарения при повышенных температурах были изготовлены партии таблеток. Таблетки камфары и бромкамфары с папаверином были расфасованы в пенициллиновые склянки по 10 шт. Таблетки валидола фасовались по 5 шт. и помещались в стеклянные трубки. Таблетки помещались в термостаты, которые давали возможность поддерживать температуру с точностью до 1°. Таблетки бромкамфары с папаверином хранились при 40°, 50° и 60°. Таблетки камфары — при температуре 40°, 60° и 80°, а таблетки валидола при температуре 40° и 70°.

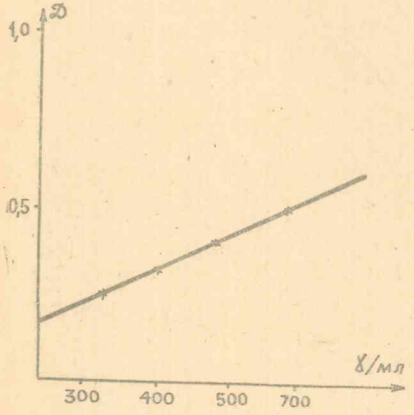


Рис. 2. Оптическая плотность метанольных извлечений из таблеток валидола.

В снятых пробах таблеток камфары и бромкамфары с папаверином определялось весовым методом количественное содержание испаряющихся веществ и уменьшение веса таблетки. Для определения скорости испарения валидола из таблеток нами был разработан спектрофотометрический метод анализа его в таблетке.

Метанольный раствор валидола имеет максимум поглощения при 228 mμ. При этой длине волны нами построена калибровочная кривая для метанольных извлечений валидола из таблеток, представленная на рис. 2.

Как видно из рисунка, оптическая плотность подчиняется закону Ламберта-Бера в интервале концентрации 250—700 γ/мл. С помощью этой кривой определялось количество валидола в снятых пробах таблеток.

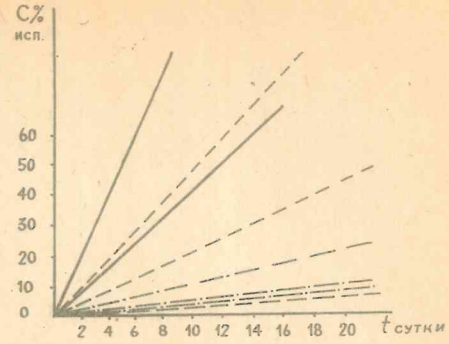


Рис. 3. Кинетика испарения действующих веществ из таблеток.

На рис. 3 представлены кинетические кривые испарения из таблеток для камфары, бромкамфары и валидола.

Как видно из графика, кривые испарения имеют вид, подобный виду кинетических кривых химической реакции 1-го порядка. При 60° испарение бромкамфары идет медленнее, чем при 50°, причем при этой температуре наблюдается иная картина сумблимации. По-видимому, это можно объяснить существованием критической температуры испарения, описанное ранее Langmuir'ом (5).

Расчет константы скорости испарения летучих веществ аналогичен расчету константы скорости обратимой химической реакции 1-го порядка. На этой аналогии основаны выводы Лангмюра для расчета величины адсорбции и количества испарившегося вещества.

Однако, мы можем предполагать, что в нашем случае процесс идет до конца, так как при определении количественного содержания сублимированное на поверхностях таблетки вещество удалялось. Полнота удаления проверялась с помощью бинокулярного стереоскопа МБС-1.

Такие условия эксперимента позволяют рассчитать константу скорости испарения по уравнению необратимой химической реакции 1-го порядка:

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{Co}{Ct} \qquad (I)$$

Расчет по этому уравнению дал следующие результаты:
Для бромкамфары — $K_{40} = 0{,}00118$ сутки$^{-1}$ $1{,}18 \cdot 10^{-3}$
$K_{50} = 0{,}00571$ сутки$^{-1}$ $5{,}71 \cdot 10^{-3}$

Для камфары — $K_{80} = 6{,}932 \cdot 10^{-2}$ сутки$^{-1}$
$K_{60} = 2{,}627 \cdot 10^{-2}$ сутки$^{-1}$
$K_{40} = 3{,}53 \cdot 10^{-3}$ сутки$^{-1}$

Для валидола — $K_{70} = 1{,}114 \cdot 10^{-1}$ сутки$^{-1}$
$K_{40} = 1{,}153 \cdot 10^{-2}$ сутки^{1}

Из уравнения Лангмюра следует, что количество испаряющегося вещества прямо пропорционально $\frac{I}{T}$. Предположив такую же зависимость для константы скорости мы построили график в координатах ($\lg K = \frac{I}{T}$), представленный на рис. 4

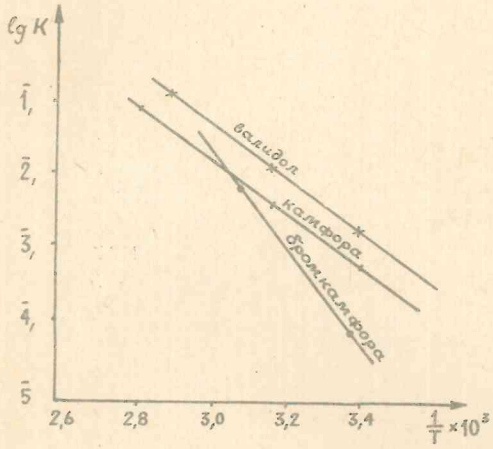


Рис. 4. Зависимость константы скорости испарения от температуры.

Как видно из рисунка, эта зависимость является линейной как и в случае химических реакций, что подтверждает возможность применения уравнения химической кинетики для экстраполяции скорости испарения.

Из такого графика найдены путем экстраполяции костанты скорости испарения бромкамфары с папаверином, камфары и валидола, равные $K_{20} = 3{,}361 \cdot 10^{-5}$ сутки$^{-1}$, $K_{20} = 7{,}993 \cdot 10^{-4}$ сутки$^{-1}$, $K_{20} = 3{,}98 \cdot 10^{-3}$ сутки$^{-1}$ соответственно.

Из этих констант рассчитано время хранения для 5% испарения действующих веществ для бромкамфары с папаверином равное 1,5 года, для камфоры 65 суток, для валидола 14 суток. Данные, полученные для бромкамфары и камфары, находятся в хорошем соответствии с литературными (3) и собственными данными по нормальному хранению.

ВЫВОДЫ

1. Изучена кинетика испарения камфары, бромкамфары и валидола из таблеток при повышенных температурах.

2. Показана возможность применения кинетических уравнений для испарения этих веществ из таблеток.

3. Рассчитан срок хранения таблеток с учетом 5% испарения, равный 1,5 года для бромкамфоры, 65 дней для камфоры и 14 дней для валидола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курнаков Н. С. Введение в физико-химический анализ, 24. Москва, 1940.
2. Штейнгарт М. В., Носовицька С. А. Фармацевтичний журнал, 2, 54, 1966.
3. Eve. J. Am. Ph. Ass., 19, N 10, 1041, 1930.
4. Lachman L. J. Pharm. Sci., 54, N 10, 1519, 1965.
5. Langmuir. Phys. Revs., 4, 397, 1914.
6. Stelmach H., Eriksen S. P. J. Pharm. Sci., 54, N 7, 1029, 1965.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СТРУКТУРНО-РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭМУЛЬСИОННЫХ МАЗЕВЫХ ОСНОВ ТИПА В/М

Г. П. ГРЯДУНОВА

(Кафедра заводской технологии лекарственных форм и галеновых препаратов; зав. — доц. А. С. Прозоровский; I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова)

Увеличение количества и повышение качества готовых лекарственных средств тесно связано с расширением ассортимента вспомогательных веществ для их изготовления. Особенно необходимы вспомогательные вещества для такой лекарственной формы как мази, эффективность действия которой во многом определяется рациональным выбором мазевой основы (1, 3, 4).

Ассортимент имеющихся в настоящее время мазевых основ для мазей, резорбируемых кожей, далеко не полностью соответствует медицинским требованиям, несмотря на включение Государственной фармакопеей СССР IX изд. небольшого числа новых мазевых основ.

Для эндо-и диадермальных мазей наиболее подходящими основами следует считать гидрофильные и эмульсионные типы в/м. Мази, приготовленные на этих основах, имеют мягкую консистенцию, хорошо всасываются и беспрепятственно освобождают введенные в них лекарственные вещества. Эмульсионные основы позволяют вводить лекарственные вещества как в водную, так и масляную фазы и добиваться комбинированного действия лекарств. Нередко мази на

эмульсионной основе оказывают наиболее высокое фармакологическое действие с меньшей дозировкой лекарственного препарата.

Для получения эмульсионных мазевых основ отечественная фармацевтическая промышленность располагает в настоящее время небольшим списком поверхностно-активных веществ.

Целью нашей работы было изучение возможности применения в фармацевтической практике в качестве стабилизаторов эмульсионных мазевых основ типа в/м олеата магния, эмульгатора ВНИИЖ'а и эмульсионных восков.

Металлические мыла (стеараты кальция, цинка, олеат магния и др.) приобрели важное значение в фармацевтической, косметической и парфюмерной промышленности благодаря вяжущим и антисептическим свойствам, способности растворяться в маслах, углеводородах и стабилизировать эмульсии типа в/м (2).

Эмульгатор ВНИИЖ'а — продукт этерификации полимеризованного глицерина и жирных кислот рафинированного подсолнечного или хлопкового масла в виде однородной вязкой массы коричневого цвета, полностью растворимой в 96° спирте, с коэффициентом омыления не более 145.

Эмульсионные воски — калиевая соль фосфорных эфиров высокомолекулярных гидрированных спиртов. Твердая масса типа стеариновой кислоты от белого до кремового цвета.

Гидрофилизирующая способность вышеуказанных эмульгаторов изучалась в сплаве с медицинским вазелином. Подбор оптимальной концентрации эмульгатора, необходимой и достаточной для получения эмульсионной мазевой основы, осуществлялся путем определения «водного числа» (5).

Определение водного числа нами проводилось в широком диапазоне концентраций эмульгатора:

а) от 1% до 25% для олеата магния
б) от 0,5 до 10% для эмульгатора ВНИИЖ'а
в) от 1 до 10% для эмульсионных восков.

Водопоглощающая способность вышеназванных сплавов сравнивалась с водопоглощающей способностью сплавов ланолина с вазелином в тех же концентрациях.

Результаты определений водных чисел представлены в таблице.

Из таблицы видно, что гидрофилизирующая способность изучаемых эмульгаторов различна. Водопоглощающая способность сплавов с увеличением концентрации эмульгатора возрастает (от 50 до 300 с олеатом магния, от 25 до 350

Водные числа сплавов вазелина с олеатом магния, эмульгатором ВНИИЖ'а эмульсионными восками и ланолином

№№ пп	Содержание эмульгатора в сплаве с вазелином в % %		Колич. сплава (г.)	Колич. введенной воды (мл.)	Водное число
1	Олеат магния	1	50,0	25	50
		5		40	80
		15		60	120
		20		120	240
		25		150	300
2	Эмульгатор ВНИИЖ'а	0,5	50,0	12,5	25
		1		20	40
		2		55	110
		5		75	150
3	Эмульсионные воски				
		1	50,0	15	30
		5		30	60
		10		37,5	75
4	Ланолин	1	50,0	35	70
		5		85	170
		20		110	220

с эмульгатором ВНИИЖ'а, от 30 до 75 с эмульсионными восками и от 70 до 220 с ланолином).

Практический интерес представляют сплавы вазелина с 1) 20 и 25% олеата магния (водные числа соответственно 240 и 300); 2) с 2 и 5% эмульгатора ВНИИЖ'а (водные числа соответственно 110 и 150) и 3) с 5% эмульсионных восков (водное число 60). Сплав вазелина с 10% эмульгатора ВНИИЖ'а (водное число 350) с водой образует жидкую эмульсию и может быть использован для линиментов. Сплав вазелина с 10% эмульсионных восков по способности инкорпорировать воду мало отличается от сплава с 5% эмульсионных восков.

Сплавы вазелина с ланолином, принятые нами за стандартные, показывают более высокие водные числа по сравнению со сплавами, содержащими эмульгатор ВНИИЖ'а и эмульсионные воски, но несколько более низкие, чем сплав с олеатом магния.

Известно, что потребительские достоинства мазей и мазевых основ оцениваются вязкостно-прочностными свойствами, которые, в свою очередь зависят от природы и концентрации эмульгатора, от количества заэмульгированной воды, от технологического режима приготовления и т. д. Важно

знать, как будет вести себя эмульгатор в эмульсионной системе, будет ли он структурообразователем, упрочняя структуру или пентизатором разжижая ее. Знание подобных свойств эмульгатора имеет важное практическое значение, т. к. позволяет отказаться от эмперического подбора эмульгатора для придания необходимых консистентных свойств мазевым основам и мазям.

Наши исследования по изучению влияния природы и концентрации эмульгатора проводились на системах, дисперсионную среду которых составлял вазелин. Образцы эмульсионных систем с различным количеством эмульгатора (от 0,5 до 25%) содержали — 10—50% воды (от веса сплава) и испытывались на вискозиметре РВ-4 конструкции проф. М. П. Воларовича на величину предельного напряжения сдвига и пластическую вязкость (по Воларовичу) при температуре 20°С. Все образцы получали в стандартных условиях.

На рис. 1 показано изменение реологических параметров безводных сплавов и эмульсионных систем в зависимости от концентрации эмульгатора. Из. рис. 1 видно, что:

1) увеличение концентрации олеата магния с 2 до 10% существенно не сказывается на величине предельного напряжения сдвига (2%—560 дин/см²; 5% — 586 дин/см²; 10% — 590 дин/см²) — кривая 3, рис. 1.

Величина предельного напряжения сдвига возрастает вдвое лишь при доведении концентрации олеата магния до 25% (1120 дин/см²).

2) С увеличением концентрации эмульгатора ВНИИЖ'а от 1% до 5% величина предельного напряжения сдвига снижается как для безводных сплавов (с 760 дин/см² до 104 дин/см²) (кривая 5), так и для образцов с водой (со 184 дин/см² до 165 дин/см² для образца с 50% воды) (кривая 1).

3) Увеличение концентрации эмульсионных восков с 1% до 5% существенного влияния на величину предельного напряжения сдвига не оказывает и лишь увеличение до 10% приводит к значительному возрастанию этого параметра (с 1064 дин/см² до 1384 дин/см² для безводных сплавов и с 544 дин/см² до 1000 дин/см² для образца с 40% воды (кривая 2, 4).

На реологические параметры большое влияние оказывает природа эмульгатора. Так, все эмульсионные системы с эмульгатором ВНИИЖ'а имеют более низкие значения величины предельного напряжения сдвига и пластической

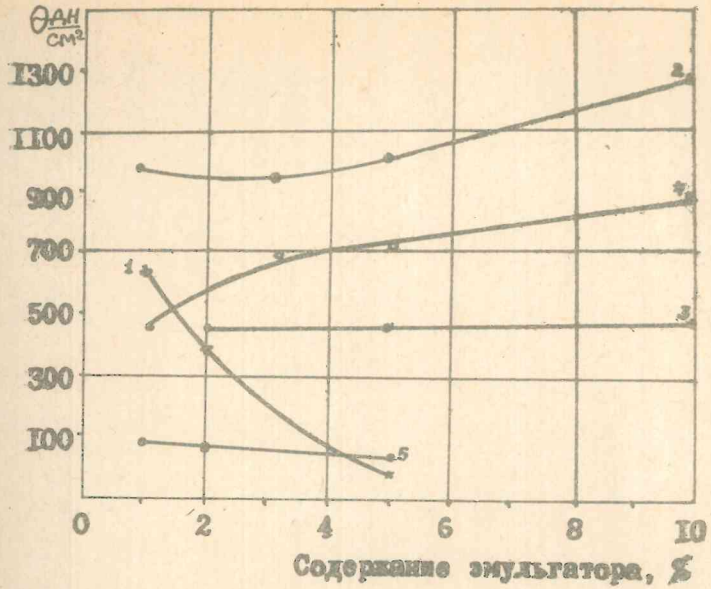


Рис. 1. Изменение величины предельного напряжения сдвига безводных славов и эмульсионных систем в зависимости от содержания эмульгатора. Кривая 1 — сплав вазелина с эмульгатором ВНИИЖ'а и 50% воды. Кривая 2 — сплав вазелина с эмульсионными восками. Кривая 3 — сплав вазелина с олеатом магния. Кривая 4 — сплав вазелина с эмульсионными восками и 40% воды. Кривая 5 — сплав вазелина с эмульгатором ВНИИЖ'а.

вязкости, чем системы с олеатом магния и эмульсионными восками.

Пластическая вязкость безводных сплавов вазелина с эмульгатором ВНИИЖ'а по мере возрастания концентрации эмульгатора увеличивается незначительно (с 20,34 пауз до 23,9 пауз кривая 1, рис. 2) и остается всегда ниже пластической вязкости сплавов вазелина с олеатом магния и эмульсионными восками. Пластическая вязкость вазелинового сплава с 10% эмульсионных восков в 3 раза выше пластической вязкости сплава с 1% эмульсионных восков (кривая 2, рис. 2).

Такое различное поведение эмульгаторов можно объяснить их химическим строением, степенью гидрофильности и концентрацией. Из 3-х эмульгаторов эмульгатор ВНИИЖ'а при адсорбции имеет, вероятно, самую подвижную пленку, обладающую достаточными структурно-механическими

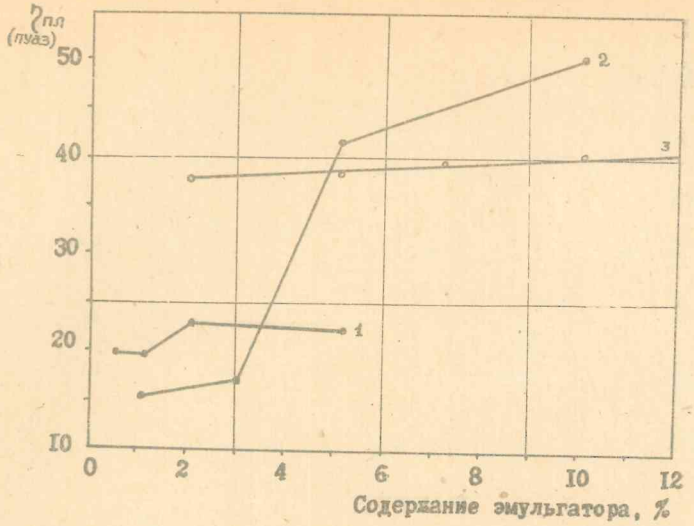


Рис. 2. Изменение пластической вязкости (ηпл) безводных сплавов вазелина с олеатом магния, эмульгатором ВНИИЖ'а и эмульсионными восками в зависимости от содержания их в сплаве. Кривая 1 — сплав вазелина с эмульгатором ВНИИЖ'а. Кривая 2 — сплав вазелина с эмульсионными восками. Кривая 3 — сплав вазелина с олеатом магния.

свойствами при стабилизации эмульсионных систем, поэтому для стабилизации его оказывается достаточным в количестве не более 2%. В концентрации свыше 2% эмульгатор ВНИИЖ'а оказывает сильное пластифицирующее действие, приводящее к разжижению дисперсной системы. Эмульсионные воски ведут себя как структурообразователи, особенно при концентрации свыше 5%. Олеат магния занимает промежуточное положение, приближаясь по свойству к эмульсионным воскам.

Эмульсионные мазевые основы на базе вазелина с олеатом магния эмульгатором ВНИИЖ'а и эмульсионными восками с 30 до 40% воды с апреля 1966 г. по июнь 1967 г. испытывались на 110 больных в клинике кожных болезней 1 Моск. мед. ин-та им. И. М. Сеченова. Испытание показало, что эмульсионные основы не обладают раздражающим действием, обеспечивают быстрое проникновение биологически активных веществ в кожу и могут быть использованы для получения ряда терапевтических мазей с редуцирующими и антисептическими средствами.

ВЫВОДЫ

1. Изучена способность олеата магния, эмульгатора ВНИИЖ'а и эмульсионных восков гидрофилизировать вазелин. Определены водные числа сплавов вазелина с вышеперечисленными эмульгаторами в широком диапазоне концентраций.

2. Показано, что консистентные свойства дисперсных систем с изучаемыми эмульгаторами определяются природой эмульгатора и в меньшей степени зависят от коцентрации эмульгатора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грецкий В. М. Эмульсионные мазевые основы с пентолом и сорбитанолеатом. Автореферат канд. дисс., М., 1965, стр. 14—15.

2. Грядунова Г. П., Прозоровский А. С. Некоторые возможности расширения ассортимента эмульсионных мазевых основ и методов исследования мазей. Аптечное дело, 1957, № 5, стр. 35—41.

3. Chalobala M., Malý S. Pomoche látky v technologii léku. «Farmac. obzor», 1963, 32, N 6, 256—262.

4. Christoff K., Draganova W. Rheologische Charakteristik von Emulsionssalbengrundlagen aus Ziegenfett, Baumwollsamenöl und Lanolin. «Die Pharmazie», 1967, N 4, 208—216.

5. Truter E. V. The activities of some Water-in-oil emulsifying agents. «J. Soc. Cosmetic Chemists», 1962, 13, N 4, 173—187.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАЗЕВЫХ ОСНОВ И МАЗЕЙ

В. М. ГРЕЦКИЙ

Кафедра аптечной технологии лекарственных форм фармацевтического факультета 1 Московского медицинского института имени И. М. Сеченова (зав. кафедрой — доц. Т. С. Кондратьева)

Для оценки качества и свойств мазевых основ и мазей в Государственной фармакопее СССР (IX издание, 1961 г.) и технических условиях до сих пор предусмотрены эмпирические параметры, которые не дают реальной характеристики их в процессе практического использования, при хранении и т. д.

Сравнительно недавно в связи с развитием общей реологии и успехами в реологических исследованиях дисперсных систем для оценки качества и свойств мазевых основ и мазей предложено пользоваться реологическими параметрами: пре-

дельным напряжением сдвига и пластической вязкостью (1, 3, 4, 6).

Мы исследовали реологические свойства эмульсионных мазевых основ, приготовленных с использованием вазелина, воды, пентола, сорбитанолеата, ланолина и смеси моно- и диэфиров полиглицерина с пальмитиновой и стеариновой кислотами (эмульгатора) T_2 (5).

Для определения предельного напряжения сдвига применили метод конического пластометра, пердложенный академиком П. А. Ребиндером (6).

Метод конического пластометра состоит в измерении глубины погружения конуса в исследуемую систему под действием постоянной нагрузки. Это дает реологическую характеристику — зависимость скорости погружения конуса от напряжения сдвига системы.

Хорошая воспроизводимость и достаточная точность результатов, небольшая затрата времени на исследование делают метод конического пластометра П. А. Ребиндера выгодным и надежным.

Метод конического пластометра мы использовали для количественного исследования процессов тиксотропного разрушения и восстановления структуры в получаемых системах. С помощью этого метода по изменению предельного напряжения сдвига мы провели оценку эффекта восстановления структуры систем.

Тиксотропные свойства исследуемых эмульсионных мазевых основ характеризовались кинетикой нарастания напряжения сдвига возникающей в них структуры при первоначальном ее формировании и при восстановлении после механического диспергирования.

Как показали результаты исследования, при хранении дисперсных систем наблюдается увеличение во времени прочности их структуры, что заметно по возрастанию предельного напряжения сдвига (рис. 1).

Как видно из рис. 1, это увеличение прочности структуры происходит в течение определенного (для каждой исследуемой системы) времени до достижения некоторого максимального значения. Нами установлено, ,что процесс структурообразования у всех исследуемых дисперсных систем заканчивается при хранении их в изотермических условиях (20 ± 0,2°С) в течение 15—25 суток.

При дальнейшем наблюдении в течение от 25 до 120 суток значительного увеличения или снижения прочности структуры исследуемых систем не происходит.

Несмотря на различия в абсолютных значениях реологи-

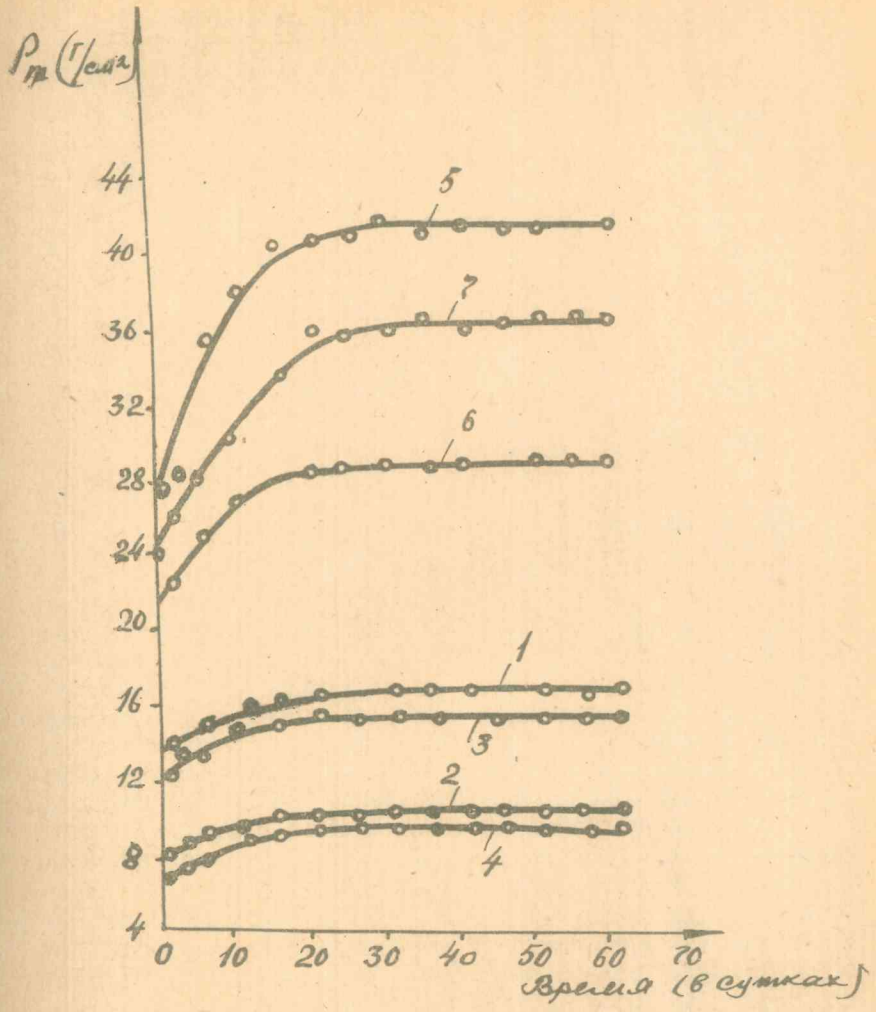


Рис. 1. Тиксотропное восстановление дисперсных систем при температуре 20°С. Пентоловая основа не вальцованная (1), вальцованная (2). Сорбитановая основа не вальцованная (3), вальцованная (4). Ланолиновая основа не вальцованная (5), вальцованная (6). Основа с эмульгатором T_2 вальцованная (7).

ческих параметров исследуемых дисперсных систем и в течение процессов их структурообразования во времени характер кривых, как видно из рис. 1, а, следовательно, и процесс структурообразования у всех систем одинаков.

Тиксотропное восстановление и разрушение дисперсных

Дисперсная система	P_m (первоначальное)	До разрушения		Во время I разрушения		После I разрушения	
		P_m	Кв	P_m остат.	Кр	P_m	Кв
Пентоловая основа							
не вальцов.	10,5	12,6	1,6	1,1	9,5	1,7	2,1
„ вальцов.	4,9	6,2	7,7	1,0	4,9	1,7	2,1
Сорбитановая основа							
не вальцов.	8,4	11,5	12,8	1,4	6,0	2,2	2,4
„ вальцов.	3,3	5,8	6,4	1,0	3,3	1,18	1,3
Ланолиновая основа							
не вальцов.	23,8	37,2	7,4	18,7	1,2	23,4	1,7
„ вальцов.	18,6	24,3	5,0	6,0	3,1	7,6	1,5
Основа с эмульгатором T_2							
не вальцов.	111,0	150,8	38,5	12,5	8,8	21,0	4,6
„ вальцов.	18,6	32,0	6,4	10,3	1,8	18,6	3,7

Для исследования кинетики восстановления структуры дисперсных систем мы применили следующую методику. После того, как прочность структуры достигала своего наибольшего значения, производили механическое диспергирование системы. Затем в изотермических условиях наблюдали за изменением прочности структуры, измеряя ее с помощью конического пластометра П. А. Ребиндера. Каждое повторное разрушение проводилось после окончания процесса восстановления, что обнаруживалось по нарастанию во времени прочности структуры систем.

Механическое разрушение систем при исследовании кинетики восстановления структуры во всех случаях проводили путем двухкратного вальцевания на вальцовке (величина зазора между валками была равна 0,1 мм).

В таблице 1 представлены данные о тиксотропном разрушении и восстановлении эмульсионных мазевых основ. Здесь же приведены значения коэффициентов тиксотропного восстановления и тиксотропного разрушения для каждой из систем, которые указывают на степень восстановления или разрушения структуры системы и тем самым могут служить характеристикой тиксотропных свойств дисперсных систем.

Для всех исследуемых дисперсных систем получены тиксотропные кривые, характеризующие изменение прочности их

Таблица 1

системы при температуре 20°С

Во время II разрушения		После II разрушения		Во время III разрушения		После III разрушения	
P остат.	K_p	P_m	Кв	P_m остат.	Кр	P_m	Кв
0,8	1,3	1,1	1,4	0,8	1,3	1,1	1,4
0,8	6,0	1,1	1,4	0,8	6,0	1,1	1,4
0,9	9,3	1,15	1,3	0,9	9,3	1,15	1,3
1,0	3,3	1,2	1,3	0,9	3,7	1,15	1,3
5,1	4,7	7,2	1,4	5,0	4,7	7,1	1,4
5,3	3,5	7,6	1,5	4,9	3,8	6,9	1,4
6,9	17,6	10,8	2,4	4,5	24,7	6,6	1,5
6,2	3,0	11,0	2,2	5,0	3,7	7,1	1,4

Примечание: Pm — предельное напряжение сдвига (г/см²)
Кв — коэффициент тиксотропного восстановления
Кр — коэффициент тиксотропного разрушения.

структуры при температуре 20°С до и после разрушения. На рис. 2 и 3 изображены такие тиксотропные кривые для эмульсионных основ с пентолом, сорбитанолеатом и ланолином.

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

В процессе охлаждения расплава, представляющего одну из последних стадий приготовления основ, и последующего их хранения в термостате, в дисперсной системе происходит образование одновременно двух структур: конденсационной, образованной в результате взаимодействия ионных сил между дисперсными частицами, и тиксотропной (диспергационной), образованной за счет ван-дер-ваальсовых сил взаимодействия между дисперсными частицами.

Значительное увеличение прочности структуры исследуемых дисперсных систем в первые 15—25 суток (рис. 2, 3 «а» и таблица 1), по-видимому, может быть объяснено преобладающим формированием в них, наряду с диспергационными, конденсационных структур.

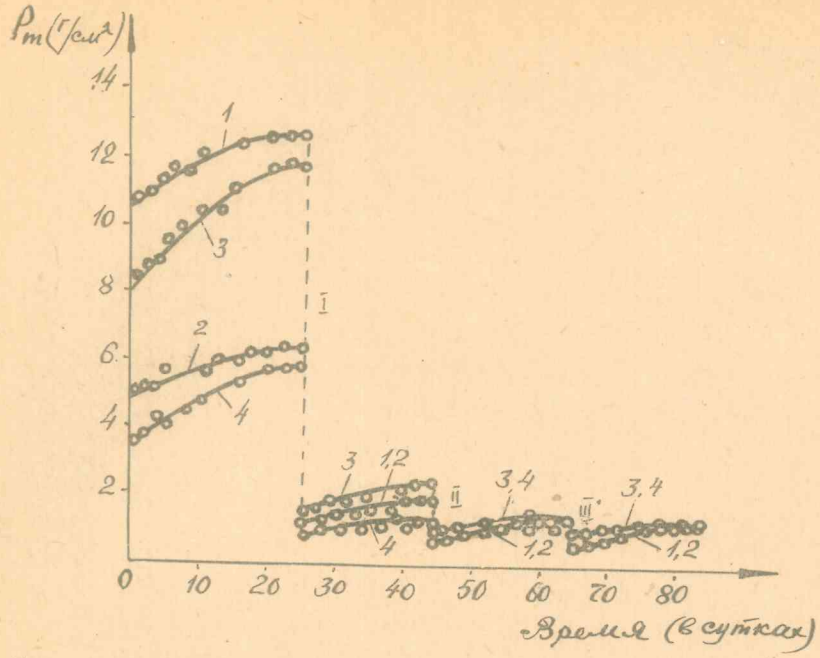


Рис. 2. Тиксотропные кривые пентоловой и сорбитановой основ. Пентоловая основа не вальцованная (1), вальцованная (2). Сорбитановая основная не вальцованная (3), вальцованная (4).

При этом наблюдаются значительные различия между величинами прочности структур дисперсных систем, подвергнутых предварительному вальцеванию и не вальцованных.

Так, свежеприготовленная не вальцованная эмульсионная основа с пентолом при температуре 20±0,2°С имеет предельное напряжение сдвига 10,5 г/см², вальцованная — 4,9 г/см².

При хранении в термостате при той же температуре до первого механического диспергирования предельное напряжение сдвига этой основы, не подвергнутой предварительному вальцеванию, возрастает до 12,6 г/см², вальцованной — 6,2 г/см².

После первой гомогенизации (пунктирные линии на рисунках 2 и 3 показывают разрушение структуры систем) прочность структуры систем значительно падает. Так, для невальцованной эмульсионной основы с пентолом прочность структуры уменьшается от 12,6 г/см² до 1,1 г/см², у вальцованной — от 6,2 г/см² до 1,0 г/см².

После снятия первого механического воздействия наблю-

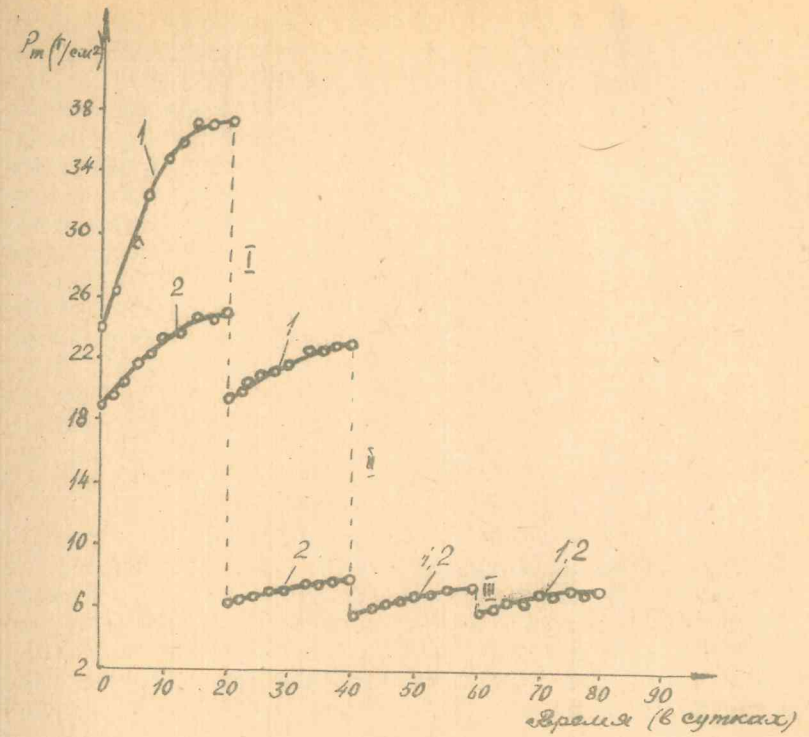


Рис. 3. Тиксотропные кривые ланолиновой основы не вальцованной (1) и вальцованной (2).

дается увеличение прочности структуры всех систем, однако величина прочности структуры не достигает своего первоначального значения.

Это явление может быть объяснено тем, что после первого диспергирования значительная часть конденсационных и диспергационных связей оказывается разрушенной. Прочность структуры при этом значительно падает. Конденсационные связи, разорванные в результате механического воздействия, после его снятия восстанавливаются очень незначительно.

Разрушенные диспергационные связи между дисперсными частицами почти полностью восстанавливаются вновь.

Различия в величинах предельных напряжений сдвига у систем, не вальцованных и подвергнутых предварительному вальцеванию, можно объяснить тем, что при вальцевании у систем частично были разрушены конденсационные связи, обусловливающие высокую прочность структуры.

Явление неполного восстановления прочности структуры систем поставило вопрос о влиянии на степень тиксотропного восстановления дальнейших механических разрушений. Для решения этого вопроса системы подвергались повторным операциям механического разрушения также путем двухкратного вальцевания. Каждое повторное разрушение проводилось после окончания процесса восстановления прочности структуры, т. е. после того, как предельное напряжение сдвига оставалось постоянным после нескольких последовательных измерений.

При этом было установлено, что для большинства исследуемых нами дисперсных систем прочность структуры остается постоянной после второго и третьего разрушения и не зависит от числа последующих разрушений (рис. 2 и 3). Переход кривых (рис. 2 и 3) в горизонтальное положение соответствует равновесию между разрушением и восстановлением связей в системе. Это равновесие обусловлено действием диспергационных сил.

Такое поведение исследуемых дисперсных систем приводит к выводу, что механическую обработку этих систем необходимо проводить до определенного минимального значения ее прочности. Как только такое состояние достигнуто, дальнейшее диспергирование системы можно считать бесполезным.

Анализируя результаты исследования тиксотропных свойств изучаемых нами дисперсных систем, можно сформулировать следующие положения:

1. В структированных дисперсных системах, таких как эмульсионные мазевые основы с пентолом, сорбитанолеатом, ланолином и эмульгатором T_2, основным элементарным актом при всех необратимых деформациях, которые они испытывают в нормальных условиях, является разрушение и восстановление связей в структурной сетке, образуемой дисперсными частицами систем, т. е. тиксотропные превращения, происходящие в системе.

Разрушение связей под действием различных сил, превосходящих прочность структуры связей происходит практически мгновенно, а восстановление разрушенных связей протекает медленно, во времени. В любой данный момент дисперсная система 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.

2. В результате различного рода деформаций, которым подвергаются дисперсные системы, происходит разрушение

хрупкого структурного каркаса — разрушаются отдельные структурные элементы систем, изменяется число первичных частиц и, что не менее важно, их анизодиаметричность. При этом, чем меньше становятся дисперсные частицы, тем они труднее дробятся и тем в меньшей степени проявляется их хрупкость. Следовательно, на обратимый разрыв связей, обусловленных межмолекулярным взаимодействием между дисперсными частицами, налагаются необратимые процессы, качественно изменяющие природу дисперсных систем. Они становятся более пластичными, т. к. связи между частицами, образующиеся за счет ван-дер-ваальсовых сил, весьма подвижны, легко разрываются и восстанавливаются.

3. В зависимости от степени механической обработки можно получить дисперсные системы с различной прочностью структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глузман М. Х., Башура Г. С. Аптечное дело, 1964, № 3, стр. 9—14; 1964, № 4, стр. 20—26.
2. Грецкий В. М. Эмульсионные мазевые основы с пентолом и сорбитанолеатом. Автореферат кандид. диссертации, М., 1965, стр. 1—21.
3. Колташев Н. Г. Аптечное дело, 1959, № 3, стр. 15—18; 1961, № 3, стр. 29.
4. Кутумова Е. Н. Аптечное дело, 1956, № 6, стр. 11—15; 1957, № 2, стр. 10—13.
5. Кутумова Е. Н. Материалы 2-й Всесоюзной конференции фармацевтов, М. 1961, стр. 162—169.
6. Ребиндер П. А., Семененко Н. А. ДАН СССР, 1949, т. 64, № 6, стр. 835.

К ВОПРОСУ ПОЛУЧЕНИЯ УСТОЙЧИВЫХ СУСПЕНЗИЙ ИЗ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н. М. БРЕЖНЕВА, Н. А. КУПРИНА
Кафедра аптечной технологии лекарственных форм 1 ММИ
(зав. кафедрой — доц. Т. С. Кондратьева).

В фармацевтической практике суспензии часто встречаются как при экстемпоральном изготовлении лекарств, так и в официнальных прописях.

Применение суспензий в фармации дает возможность вводить твердые нерастворимые вещества в жидкую среду, обеспечивая при этом большую суммарную поверхность лекарственного вещества и, следовательно, большую терапевтическую

активность, а также позволяет получать препараты пролонгированного действия.

Являясь гетерогенными полидисперсными системами, суспензии характеризуются кинетической и термодинамической неустойчивостью, связанными как со свойствами твердых веществ, с величиной частиц, разностью плотности фаз и вязкостью среды, так и с большой удельной поверхностью и большим запасом свободной поверхностной энергии. Следует подчеркнуть, что понятие «устойчивость суспензии» означает только некоторое относительное постоянство отдельных свойств системы, т. к. ее естественным состоянием является термодинамическая неустойчивость.

В аптечной практике необходимо иметь такие суспензии, седиментационная устойчивость которых позволяла бы равномерно дозировать лекарственное вещество, находящееся в виде твердой фазы.

Нами изучалась возможность получения устойчивых суспензий сульфадимезина и норсульфазола путем увеличения степени дисперсности частиц и применения стабилизаторов.

Оба препарата отвечали требованиям ГФ IX.

Для диспергирования суспензий мы использовали высокопроизводительный гомогенизатор «Elmix III» со скоростью вращения ротора 6000—8000 об/мин. В качестве стабилизаторов применяли твины 60 и 80, метилцеллюлозу и натрийкарбоксиметилцеллюлозу в виде 0,5% и 1% растворов и гель бентонита «гильаби» в концентрации от 1% до 5%.

Качество приготовленных суспензий оценивалось по седиментационной устойчивости и по способности к ресуспендированию при сравнении стабилизированных суспензий с нестабилизированными.

Седиментационная устойчивость определялась по высоте осадка в одинаковых цилиндрах и выражалась величиной седиментационного отношения (10) $S = \frac{H_o}{H_s}$

H_o — высота осадка в мм

H_s — высота всей суспензии в мм

Экспериментальные данные показали, что суспензии сульфадимезина и норсульфазола, приготовленные на дистиллированной воде, очень неустойчивы. В течение первых 3—5-ти минут происходит полное отделение твердой фазы в виде рыхлого, постепенно уплотняющегося и, следовательно, уменьшающегося в объеме осадка. Кривые Ас и Ан на рисунке 1 заметно идут вниз и уже к 10—15 минутам величина осадка практически не изменяется. Различный характер этих кривых

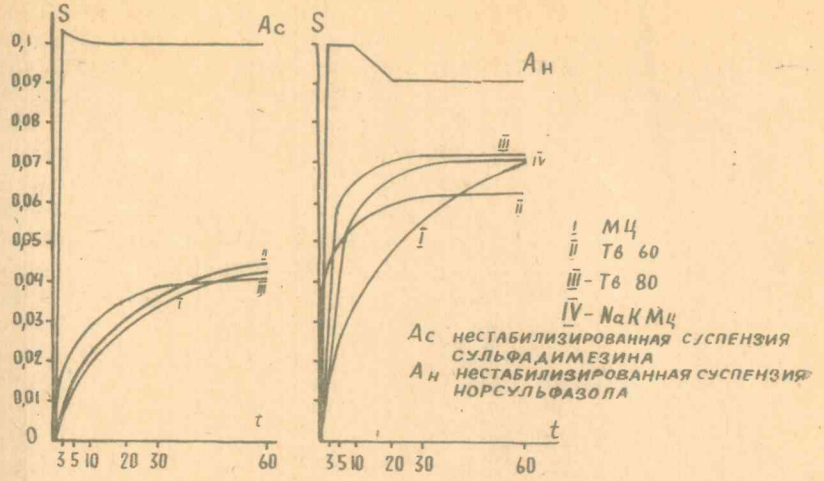


Рис. 1. Седиментационная устойчивость суспензий сульфадимезина и норсульфазола без диспергирования.

вероятно связан с тем, что сульфадемизин является более грубодисперсным и хуже смачивается водой.

Применение стабилизаторов в общем улучшает качество суспензий. Причем следует отдать предпочтение растворам 1% концентрации перед 0,5%, которые оказывают совсем незначительный стабилизирующий эффект.

Использование растворов NaKМЦ дало возможность повысить устойчивость суспензии с норсульфазолом и совсем не улучшило систему с сульфадимезином (4). Очевидно, это связано с различной дисперсностью и смачиваемостью препаратов, а также с природой NaKМЦ.

По характеру кривых можно сказать, что твины 60 и 80 слабо стабилизируют суспензии обоих препаратов (кривые II и III). Практически полное отстаивание наступает через 10—15 минут.

Наиболее значительный стабилизирующий эффект на обе суспензии оказала метилцеллюлоза. Время практически полного отстаивания суспензии достигает 40 и даже 60 минут (у норсульфазола). Кривая идет плавно вверх, что говорит о медленной скорости отстаивания твердых частиц. Довольно высокое расположение этой кривой по сравнению с кривыми других стабилизаторов объясняется, очевидно, более рыхлой упаковкой образовавшегося осадка, что и подтверждается его довольно легкой ресуспендируемостью.

Таким образом, совершенно очевидно, что использование

одних стабилизаторов оказывается недостаточным и возникает необходимость процесса диспергирования, проведенного нами в «Elmix III» в течение 2-х и 5 минут. При этом для нестабилизированных суспензий сульфадимезина и норсульфазола диспергирование не дало желаемых результатов. Несмотря на увеличение степени дисперсности препаратов, седиментационная устойчивость этих суспензий не увеличивается. В систему «вбивается» воздух и гидрофобные сульфадемизин и норсульфазол, адсорбируясь на пузырьках воздуха, частично флокулируют, а частично образуют очень объемистые рыхлые подвижные осадки (крив. Ас, Ан — рис. 2).

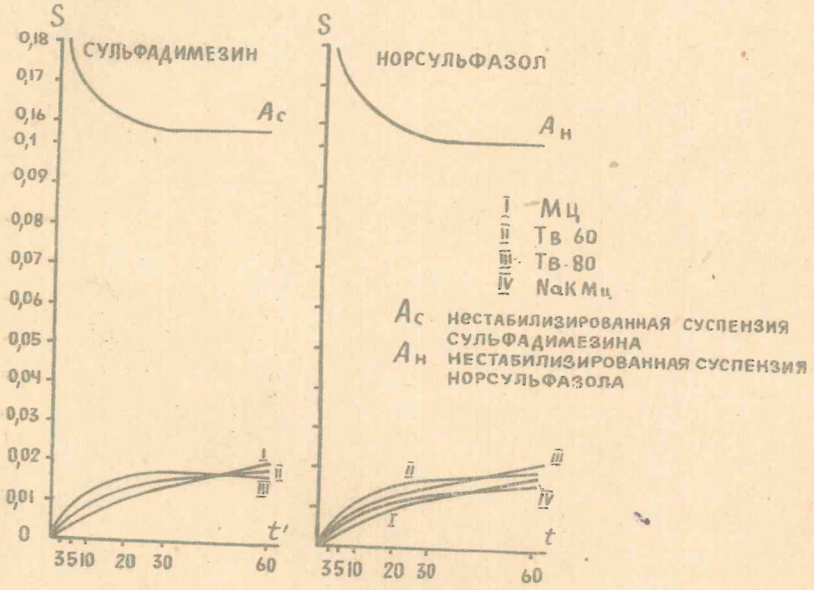


Рис. 2. Седиментационная устойчивость суспензий сульфадимезина и норсульфазола после 5-ти минутного диспергирования.

Диспергирование стабилизированных суспензий в течение 5-ти минут (2 мин. недостаточно) увеличило седиментационную устойчивость сульфадемизина и норсульфазола примерно в 6—8 раз по сравнению с суспензиями нестабилизированными.

Очевидно, в данном случае, согласно положениям Б. В. Дерягина и П. А. Ребиндера (5, 7), поверхностно-активные вещества служат не только стабилизаторами, но и, резко увеличивая «расклинивающее» действие среды, облегчают диспергирующий эффект. При этом увеличение свободной поверхности твердых частиц сопровождается их сольватацией, что и препятствует быстрой седиментации последних.

Увеличение времени диспергирования более 5 минут нецелесообразно, т. к. оно ведет к значительному повышению свободной поверхности.

Из рисунка 2 видно, что стабилизирующее действие указанных стабилизаторов в суспензиях сульфадимезина и норсульфазола после 5-ти минутного диспергирования примерно одинаковое с некоторым преимуществом для 1% раствора метилцеллюлозы.

Однако вместе с седиментационной устойчивостью фармацевтические суспензии должны обладать легкой ресуспендируемостью. С этой целью мы проводили наблюдения всех суспензий после 24-х часового отстаивания. При этом выяснилось, что образовавшиеся осадки хоть и небольшие, но плотно и трудно поддаются ресуспендированию, особенно с твинами 60 и 80 (80—100 встряхиваний) и несколько легче с МЦ (10—20 встряхиваний).

Трудная ресуспендируемость осадков явилась существенным недостатком, который сильно затруднил практическое использование вышеуказанных стабилизаторов.

Из литературы (8, 11) известно, что для стабилизации различных суспензий успешно использовался бентонит туземский, Курцевского, Пыжевского, Черкасского месторождения.

Мы изучали возможность использования бентонита «гильаби» Гекмалинского месторождения.

Бентонит «гильаби» («водная глина»), широко распространенный в Азербайджанской ССР (1), относится к монтмориллонитовой группе и представляет собой алюмогидросиликат. По данным Зульфугарова и Эфендиева (6), бентонит «гильаби» отличается высокой степенью дисперсности (диаметр частиц 0,005—0,001 мм).

Этим, а также катионным составом и объясняется его хорошая набухаемость, высокая адсорбционная способность и наличие тиксотропных свойств.

Тиксотропность бентонитовых суспензий объясняется самопроизвольным диспергированием бентонита в воде вследствие большой гидрофильности по отдельным плоскостям спайности кристаллов. Это приводит к высокому дроблению на твердые анизометрические частички, которые и образуют затем прочный структурный каркас за счет сил межмолекулярного действия (9). Именно тиксотропностью и высокой вязкостью бентонитовых гелей и обусловливается, в основном, их стабилизирующее действие.

По данным Алиева Р. К., Жабрева П. В., Хальфен Э. Ж. (2, 3) «гильаби» не токсичен для организма.

Бентонит «гильаби», отвечающий требованиям МРТУ на «Бентонит, применяющийся в медицинской практике», изучался нами в виде 1%—5% гелей.

Опыты показали, что 1% и 2% гели «гильаби» недостаточно стабилизируют суспензии сульфадимезина и норсульфазола.

Суспензии на 3% геле «гильаби» оказались более устойчивыми. Диспергирование этих суспензий резко увеличивало устойчивость системы. Интересно отметить, что сразу после диспергирования суспензии становились явно агрегативно неустойчивыми: образовывались крупные агрегаты, которые тут же как бы «застывали» во взвешенном состоянии. Очевидно, что в процессе диспергирования, наряду с измельчением частиц твердой фазы, происходило разрушение геля. Но по мере восстановления геля последний фиксировал твердые частицы в том случайном расположении, в котором они оказались. Образовавшаяся при этом рыхлая творожистая масса имела коагуляционную структуру. Одно- или двукратное взбалтывание превращало эту систему в однородную суспензию, устойчивость которой сохранялась не менее 10 дней. Видимо, здесь проявлялось специфическое свойство коагуляционных структур — их способность после разрушения (в результате механического воздействия) самопроизвольно восстанавливаться.

4% и 5% гели бентонита дают слишком плотные гели, затрудняющие их использование в суспензиях.

ВЫВОДЫ

1. Изучалось стабилизирующее действие твинов 60 и 80, МЦ и NaКМЦ в 0,5% и 1% растворах в 3% суспензиях сульфадимезина и норсульфазола.

2. Указанные стабилизаторы увеличивали седиментационную устойчивость 3% суспензий сульфадимезина и норсульфазола. Эффект стабилизации приблизительно одинаковый во всех случаях с некоторым преимуществом на стороне МЦ.

NaКМЦ не оказала стабилизирующего действия на сульфадимезин.

3. Вместе с увеличением седиментационной устойчивости данные стабилизаторы давали хоть и небольшие, но очень плотные осадки, что сильно затрудняло ресуспендирование суспензии.

4. Использование 3% геля бентонита «гильаби» Гекмалинского месторождения с последующим диспергированием в течение 5 минут дало возможность получить 3% суспензии сульфадимезина и норсульфазола, устойчивые в течение 10 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Р. К. Известия А. Н. Азерб. ССР, 1952, 2, стр. 77.
2. Алиев Р. К., Жабрев П. В. Доклады АН Азерб. ССР, 1951, 4.
3. Алиев Р. К., Хальфен Э. Ш. Доклады АН Азерб. ССР, 1950, 6.
4. Брежнева Н. М., Куприна Н. А. Аптечное дело, 1966 г., № 4.
5. Дерягин Б. В., Кусаков М. Изв. АН СССР, 1936, № 5.
6. Зульфугаров З., Эфендиев Р. Известия АН Азерб. ССР, 1948, 2, 70—78.
7. Ребиндер П. А. Вестник АН СССР, 1964, 8, 28—38.
8. Сало Д. П., Чигрин З. Т. Ж. Аптечное дело, 1963, 1, 14—20.
9. Серая Н. И., Зубов П. И., Иванова Л. В. Коллоидный журнал, 1965, т. XXVIII, 2, 259—263.
10. Shivachandra P., Karbe, H., George Dekay, Gilbert S., Banker. J. Pharmaceutical Sciences., 1964, v. 53, N 5, 495—499.
11. Zathurecky L., Pereni F. Bratislavsce lekarske listy, 1957, Rok XXXVII, rv. 1, cis. 5, 271—283.

О МЕТОДИКЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗМЕРА ТВЕРДЫХ ЧАСТИЦ В ЛИНИМЕНТАХ, МАЗЯХ И ПАСТАХ

И. А. МУРАВЬЕВ, В. Д. КОЗЬМИН

Кафедра технологии лекарств (зав. кафедрой — заслуженный деятель науки РСФСР, профессор И. А. Муравьев). Пятигорский фармацевтический институт.

Общеизвестно, что чем мельче частицы твердой фазы в мягких лекарственных формах, тем лучше проявляется терапевтический эффект лекарства. С уменьшением размера частиц резко возрастает удельная поверхность вещества, свободная энергия его частиц, их адсорбционная способность, растворимость и т. п. (12). В настоящее время уже назрела необходимость точно определять размеры твердых частиц в линиментах, мазях и пастах. В последнем издании Фармакопеи ГДР (13) введено требование точного определения размера твердых частиц в обычных и глазных мазях. К сожалению, методы определения размера частиц в Фармакопее СССР IX издания (3) очень субъективны и не точны.

Для осуществления точной оценки качества линиментов,

мазей и паст, являющихся суспензиями, мы поставили перед собой следующие задачи: определить максимально допустимый размер частиц твердой фазы, разработать методику определения количества таких частиц для Фармакопеи СССР X издания и разработать методику полного дисперсологического анализа мягких лекарственных форм.

С лечебной точки зрения размер частиц твердой фазы не должен превышать 50 микрон, так как некоторыми исследователями установлено, что более крупные частицы раздражают слизистые и раневые поверхности. Так, например, F. Müller, H. Seidel (15) доказали, что частицы, больше 60 микрон в диаметре, раздражают слизистую оболочку глаза. Проведенные целым рядом авторов (4, 6, 7, 14, 16) и нами лично исследования доказывают, что получить лекарства с размером частиц твердой фазы меньше 50 микрон вполне возможно для любых прописей, но все же для целого ряда прописей, размер некоторой доли частиц был меньше, но близок к 50 микронам. Таким образом, учитывая современный уровень технологии мягких лекарственных форм и необходимость достижения хорошего терапевтического эффекта, мы считаем, что величина твердых частиц в линиментах, мазях и пастах не должна превышать 50 микрон. Основываясь на положениях статьи «Измельчение и просевание». Фармакопеи СССР IX издания (3), мы приняли условие, что количество частиц, размер которых больше 50 микрон, не должно превышать 5% по отношению ко всей твердой фазе.

Введение максимально допустимой величины твердых частиц в линиментах, мазях и пастах поставило перед нами задачу разработать методику определения размера частиц для Фармакопеи СССР X издания. После изучения большого количества существующих методик (1,9, 10 и др.), мы остановились на методике определения размера твердых частиц под микроскопом, так как эта методика сравнительно проста, доступна, позволяет работать с достаточной точностью, расходуя на анализ незначительное количество лекарств.

При анализе больших количеств лекарств ангро или фасованных, отбирается сначала макропроба общим весом 5—10 грамм, а уже из нее отбирается проба для микроскопии. Метод отбора макропроб разработан нами на основании статьи ГФ-IX (3) «Взятие средней пробы» и соответствующего раздела в руководстве Д. Перри (8). При анализе больших количеств ангро берут пробу обычным путем щупом по всей толще массы сверху вниз до самого дна, эту пробу тщательно перемешивают и из разных мест ее отбирают макропробу общим весом 5—10 г. Пробу паст разбавляют соответствующей

основой до содержания твердой фазы 10%, а пробы мазей и линиментов подвергают микроскопии непосредственно. При анализе фасованных лекарств берут 1% баночек, но не менее трех, содержимое их тщательно перемешивают и отбирают пробы общим весом 5—10 г. При отборе и смешении проб действуют осторожно, чтобы избежать дробления анализируемых частиц. При анализе экстемпоральных лекарств пробы для микроскопии отбираются непосредственно из этих лекарств.

Минимальный размер пробы, подвергающейся микроскопии, определен нами на основании данных работы Д. А. Краснова (5), вычисленный ее вес равен 2,65 мг. Так как удельный вес исследуемых лекарств мало отличается от единицы, объем пробы принят в 3 мм³. Для взятия таких проб нами предложен микрошпатель (рис. 1), представляющий собой проволоку диаметром 0,7—1 мм, изогнутую на одном конце и слегка расплющенную на другом (ширина расплющенной части 1—1,5 мм). Для измерения объема пробы нами предложена пластинка с матрицами (рис. 2). Пластинка имеет размеры 30 на 80 мм, изготовляется из органического стекла, целлулоида или другого материала, не реагирующего с исследуемым лекарством. В пластинке имеется 10 матриц (углублений) объемом 3 мм³ каждая, имеющих диаметр 2,3 мм, а глубину — 0,75 мм.

Рис. 1. Микрошпатель для взятия проб лекарства.

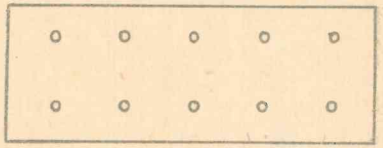


Рис. 2. Пластинка с матрицами для измерения объема пробы лекарства.

Определение размера частиц производят с помощью окулярного микрометра при увеличении окуляра 15 X и объектива 8 X. В этом случае цена одного деления равна 15—17 микрон, что позволяет с достаточной точностью наблюдать частицы, крупнее 50 микрон.

Для упрощения методики мы заранее рассчитали минимальную площадь просмотра и максимально допустимое количество частиц, крупнее 50 микрон на этой площади просмотра. На основании данных Л. З. Украинского (11), по асимптотической формуле Пуассона мы рассчитали, что ста-

тистически достоверные сведения можно получить при наблюдении 40 частиц размером 50 микрон. Эти 40 частиц будут располагаться на площади 20 мм², которая принята нами как минимальная для просмотра.

Из макропробы или непосредственно из экстемпорального лекарства отбираются микрошпателем из разных мест 6 проб, которые помещаются в матрицы пластинки. Пробу лекарства, каждую отдельно, переносят микрошпателем на предметное стекло, покрывают покровным стеклом и путем давления на него и слабого движения распределяют в удобном для просмотра слое. После этого в каждой пробе в 3—5 точках (точка — поле видимости микроскопа) определяют количество частиц твердой фазы, крупнее 50 микрон. Количество точек просмотра зависит от величины площади поля микроскопа — общая площадь просмотра равна 20 мм². Так, например, площадь поля равна 0,84 мм², число просматриваемых точек будет равно 20:0,84 = 23,8 или 24. В каждой пробе в этом случае просматриваются по 4 точки. Найденные количества частиц суммируют и на основании таблицы 1 максимально допустимого количества частиц, крупнее 50 микрон, делают заключение о качестве анализируемого лекарства.

Таблица 1

Максимально допустимые количества частиц, крупнее 50 микрон, на площади просмотра в 20 мм²

Концентрация твердой фазы в лекарстве в %	Максимально допустимое количество частиц, крупнее 50 микрон
10	40
9	36
8	32
7	28
6	24
5	20
4	16
3	12
2	8
1	4

Мы предлагаем также браковать лекарство, если на всей площади просмотра будет обнаружено три или более частиц, крупнее 150 микрон, так как это говорит о некачественном приготовлении лекарства. Сроки переконтроля по величине частиц мы предлагаем принять приведенные в VII издании Фармакопеи ГДР (13). Повторное определение размера частиц твердой фазы производится ежегодно, а в глазных лекарствах — через каждые 6 месяцев.

В тех случаях, когда необходимо провести полный дисперсологический анализ, методика несколько меняется, так как количество точек просмотра зависит от количества наблюдаемых частиц. Согласно ГОСТ 3647-59 (2),

под микроскопом должно быть просмотрено не менее 500 частиц основной и сопутствующих фракций вместе. Цену деления окулярного микрометра каждый исследователь в этом случае выбирает в зависимости от стоящих перед ним задач. В наших исследованиях цена одного деления равнялась 17 микрон. Твердую фазу мы делили на 4 фракции: больше 51 микрона, от 51 до 34, от 34 до 17 и меньше 17 микрон. Особенно важно правильно записать результаты опыта и произвести соответствующие расчеты.

Приводим пример записи анализа 10% стрептоцидной мази:

Наименование показателя	Фракции			
Размер зерна в мк	св. 51 мк	51—34 мк	34—17 мк	меньше 17 мк
Средний размер в мк	70	43	26	8
Средний объем зерна	343000	79507	17576	512
Средний приведенный объем зерна (К)	19, 6	4,5	1,0	0,03
Число зерен микропорошка, найденное в отдельных полях зрения	1, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0.	11, 9, 8, 12, 15, 7, 14, 9, 7 11, 9, 13.	45, 51, 42, 39, 44, 47, 35, 52, 49, 45, 39, 49.	21, 29, 32, 41, 19, 35, 28, 33, 28, 23, 31, 27.
Суммарное число зерен под микроскопом (А)	3	125	537	347
Средний приведенный суммарный объем зерен фракции (КхА)	58,8	562,5	537	10,4
Объем зерен фракции в % к общему объему	5,0	48,2	45,9	0,9

Количество обнаруженных зерен свыше предельного размера нет.

Пользуясь этим методом, мы провели анализ свыше 70 наименований мазей, паст и линиментов, приготовленных как в заводских, так и в аптечных условиях. В качестве примера мы приводим результаты испытаний лекарств, изготовленных в заводских условиях (таблица 2).

Таблица 2

Результаты анализа мягких лекарственных форм заводского изготовления по размеру частиц твердой фазы (данные приведены в %)

Наименование лекарства	Фракции твердой фазы			
	св. 51 мк	51—34 мк	34—17 мк	мен. 17 мк
1. Линимент стрептоцида	—	—	43	57
2. Линимент синтомицина 10%	5	28	36	31
3. Мазь цинковая	3	8	24	65
4. Мазь цинковая	—	9	18	73
5. Мазь стрептоцидовая	5	48	46	1
6. Мазь стрептоцидовая	8	29	47	16
7. Мазь ртутная белая	—	3	33	64
8. Мазь ртутная белая	—	32	39	29
9. Мазь серная простая	6	34	31	29
10. Мазь серная простая	9	32	41	18
11. Мазь дерматоловая	2	17	39	42
12. Мазь ксероформная	12	35	41	12
13. Мазь ртутно-висмутовая	—	—	52	48
14. Мазь биомициновая	5	23	33	39
15. Мазь дибиомициновая	1	15	32	52
16. Мазь тетрациклиновая	2	11	26	61
17. Мазь окситетрациклиновая	—	3	81	16
18. Паста борно-цинково-нафталановая	—	5	16	79
19. Паста цинково-салициловая	—	14	29	57
20. Паста цинково-салициловая	—	11	27	62

Наибольшее количество мягких лекарственных форм было забраковано среди лекарств заводского изготовления. Как видно из таблицы 2, некачественными оказались одна серия мази стрептоцидовой, обе серии мази серной простой и мазь

ксероформная. В то же время из проанализированных нами 44 образцов лекарств, приготовленных непосредственно в аптеках, некачественными оказались только 2 образца, содержащих борную кислоту. По прописям мазей, при анализе содержащих более 5% частиц, крупнее 50 микрон, были приготовлены лекарства в лабораторных условиях. Во всех случаях были получены хорошие мази. Таким образом, отклонения, наблюдавшиеся при анализе лекарств, объясняются недостатками, допущенными в цехах и аптеках при приготовлении этих лекарств. К таким же выводам пришли А. Г. Люкшенков, Ю. А. Благовидова и Г. А. Логинцева (6), которые на большом, очень интересном материале доказали, что «...в условиях аптеки при соблюдении требований ГФ IX можно получить мази, содержащие частицы твердой фазы размером в пределах до 40 микрон».

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика определения размера твердых частиц в линиментах, мазях и пастах с помощью микроскопа. Разработанная методика предложена для включения в Фармакопею СССР X издания.

2. Доказано, что в условиях аптек и заводов, можно получить мягкие лекарственные формы, содержащие меньше 5% частиц, крупнее 50 микрон, при условии соблюдения всех правил приготовления этих лекарств.

3. Для отбора проб предложена специальная пластинка с матрицами и микрошпатель для взятия этих проб.

4. Разработанная методика была проведена на 71 образце различных линиментов, мазей и паст. При использовании этой методики она давала достаточно стабильные, легко воспроизводимые результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ган Ф. В. Дисперсионный анализ, М-Л, 1940. 2. Г.
2. ГОСТ 3647-59.
3. Государственная фармакопея СССР, IX изд., М., 1961.
4. Грядунова Г. П. Материалы о реологических свойствах мазей., Аптечное дело, 1959, № 6, с. 18.
5. Краснов Д. А. Теоретическое определение минимального веса химических проб, Записки Ленинградского горного института им. Г. В. Плеханова М, 1963, т. 42, вып. 3, с. 121.
6. Люкшенков А. Г., Благовидова Ю. А., Логинцева Г. А. Некоторые данные по определению размера частиц в суспензионных мазях, Аптечное дело, 1963, № 4, с. 30.
7. Михайлова Г. С., Куликова А. К., Трофимова З. С. Зависимость качества суспензионных мазей от условий их приготовления, Труды I-го Московского мединститута им. Сеченова, 1962, т. 18, с. 37.

8. Перри Дж. Справочник инженера-химика, М-Л, 1947, т. 2 с. 249.
9. Ромейс Б. Микроскопическая техника, М., 1953.
10. Спурный К., Йех Ч., Седлачек Б., Шторх О. Аэрозоли, М., 1964.
11. Украинский Л. З. О величине пробы для гранулометрического анализа, Заводская лаборатория, 1966, № 4, с. 453.
12. Ходаков Г. С. Влияние тонкого измельчения на физико-химические свойства твердых тел, Успехи химии, 1963, вып. 7, с. 860.
13. Dab VII, Berlin, 1964.
14. Farkas A., Szanto A., Surtea E. Studiul marimii si dispersici particulelor unor substante medicamentoase in anumite baze de unguente, Farmacia (RPR), 1962, N 1, s. 53.
15. Müller F., Seidel H. Untersuchund der Teilchengrö ein Angensallen, Pharmazie, 1963, N 12, s. 803.
16. Schmid I. Untersuchungen über die Teilchengrö e in Agensallen, Pharmazie, 1960, Pharmazie Prax., N 9, s. 185.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЗАГОТОВОК МИКСТУР В АПТЕКАХ

В. А. МАРКОВА, О. И. БЕЛОВА

(Республиканская контрольно-аналитическая лаборатория Главного аптечного управления Минздрава Лит. ССР и Центральный аптечный научно-исследовательский институт)

Важным фактором дальнейшего улучшения медикаментозного обслуживания населения является увеличение удельного веса готовых лекарственных форм в рецептуре аптек. Это достигается как за счет расширения ассортимента готовых лекарственных форм заводского изготовления, так и за счет увеличения внутриаптечных заготовок. В то же время следует отметить, что удельный вес внутриаптечных заготовок микстур является очень незначительным из-за их нестойкости.

Известно, что дистиллированная вода является хорошей питательной средой для развития микрофлоры. Профессор П. Н. Кашкин (4) указывает, что после 7-дневного хранения в микстурах появляется муть, споровые палочки, дрожжи и плесневые грибки. Поэтому по существующей технологии нельзя провести внутриаптечные заготовки микстур на более продолжительный срок, и приказом МЗ СССР за № 219 от 18/V-1957 г. в «Инструкции о внутриаптечном контроле лекарственных форм, изготовляемых аптеками» (8) строго ограничен срок хранения микстур в аптеках: настои и отвары должны храниться 3 дня, все остальные микстуры — 10 дней. Учитывая, что у больного микстуры в среднем находятся

4—5 дней, то общий срок хранения может достичь у настоев и отваров 7—8 дней, у остальных микстур — 14—15 дней. Очевидно, для повышения стойкости микстур целесообразно добавлять к ним консерванты как вещества, способствующие их лучшему сохранению.

Консервирование продукции широко применяется в пищевой промышленности. Из числа антисептиков разрешены и наиболее распространены следующие вещества: сернистый газ, бензойная кислота и ее натриевая соль, этиловый спирт, уксусная кислота, сорбиновая кислота, борная кислота, нипагин и нипазол.

В фармацевтической промышленности консерванты добавляют к ампулированным, неогаленовым препаратам и органопрепаратам, при этом чаще всего используют нипагин (метиловый эфир параоксибензойной кислоты), фенол, трикрезол, хлорбутанол, спирт, метабисульфит натрия.

Вопросы консервации глазных капель и инъекционных растворов в последние годы широко изучаются как советскими авторами (В. А. Мартынова, Ю. И. Зеликсон, Н. А. Кудакова 2, 3, 5, 6, 7), так и зарубежными (Мюллер, Флетчер, Нортон и др. (10—14). Выяснилось важное значение бактериального спектра действия различных веществ, предлагаемых для консервирования глазных капель и инъекционных растворов. Так, например, М. А. Чайковская (9) изучила бактериальную эффективность цетилпиридиния хлорида, этанолмеркурия хлорида, смеси левомицетина с борной кислотой, применяемых в основном для консервирования глазных капель, нипагина и хлорбутанола, используемых в основном для консервирования неогаленовых препаратов.

По данным Вернера (15), степень эффективности консервантов в значительной мере зависит от pH среды. Например, нипагин и его производные, хлорбутанол являются более эффективными в слабокислой среде.

Анализ литературы показывает, что наиболее широко изучаются вопросы консервирования инъекционных растворов и глазных капель. Из работ, посвященных вопросу возможности консервирования микстур можно привести исследование, проведенное сотрудниками кафедры технологии лекарственных форм и галеновых препаратов фармацевтического факультета Софийского университета под руководством профессора Т. Трандафилова (13). Ими изучалась возможность стабилизации настоя первоцвета с бензоатом натрия и нашатырно-анисовыми каплями с помощью твина 80. В результате этой работы пришли к выводу о возможности стабилизации в течение 3-х месяцев двукомпонентных лекарственных систем при добавлении к ним 2% твина 80.

Мы также поставили перед собой задачу изучить возможность консервирования микстур. С этой целью в 1964 году нами была изучена экстемпоральная амбулаторная рецептура аптек г. Вильнюса.

Рецептура лекарственных средств в этих аптеках не одинакова в разные периоды года, что отражается на повторяемости отдельных прописей. Поэтому была изучена экстемпоральная рецептура в некоторых аптеках по четным, а в других по нечётным месяцам. Оказалось, что средний процент микстур в рецептуре аптек равен 30%. В качестве часто повторяющихся прописей были выбраны такие, которые встречались не реже 4 раз на каждые 100 рецептов в день.

Таким образом, были выявлены 14 наиболее часто повторяющихся прописей микстур: растворы новокаина, эфедрина, амидопирина, аскорбиновой кислоты, хлорида кальция, бромидов аммония, калия и натрия, разведенной соляной кислоты с пепсином, микстуры Павлова, микстуры по Бехтереву, настой травы термопсиса с гидрокарбонатом натрия и нашатырно-анисовыми каплями, настой корня валерьяны с кодеином и бромидом натрия, отвары алтейного корня с нашатырно-анисовыми каплями и сахарным сиропом, растворы бромидов калия и натрия с настойкой пустырника.

В 1965 году по 14 вышеуказанным наиболее часто повторяющимся прописям экспериментально были приготовлены микстуры с добавлением консервантов и без них. В качестве консервантов применяли нипагин, хлорбутанол, метабисульфит натрия и твин 80. Все микстуры были приготовлены по по общим правилам технологии жидких лекарственных форм весо-объемным способом, соблюдая инструкцию по санитарному режиму в аптеках. Все исходные препараты отвечали требованиям Государственной фармакопеи IX изд. и технических условий (1).

В течение 8 месяцев ежемесячно производили внешний осмотр микстур, измерение их pH потенциометрическим методом и определение микроорганизмов в 1 мл микстур. В результате этих опытов были выявлены те прописи, которые в течение наблюдаемого периода совсем не изменяются или изменяются незначительно.

Оказалось, что добавление к микстурам 2% твина 80 придает им специфический запах, что не было отмечено в работах кафедры технологии лекарственных форм фармацевтического факультета Софийского университета. Отмечено также, что эффективность его как консерванта оказалась незначительной, что не совпадает с данными профессора Трандафилова. Таким образом, твин 80 для консервации микстур,

с нашей точки зрения, не годится. Поэтому дальнейшая работа с твином 80 не проводилась. На основании этих предварительных экспериментальных данных, полученных в результате наблюдения за период с октября 1965 г. по май 1966 г., были отобраны следующие прописи для дальнейшего исследования:

1. 1% раствор аскорбиновой кислоты;
2. 0,1% раствор эфедрина;
3. 1% раствор амидопирина;
4. Микстура Павлова;
5. 10% раствор хлорида кальция;
6. 0,5% раствор новокаина;
7. микстура Нервини:

Натрия бромид	2,0
Аммония бромид	2,0
Калия бромид	4,0
Вода дистиллированная	100,0

По указанным прописям, в лабораторных условиях были приготовлены микстуры с соблюдением всех требований, предъявляемых к изготовлению микстур.

Микстуры были приготовлены в пятикратной повторности и с учетом их хранения в течение 12 месяцев в лабораторных закрытых шкафах при комнатной температуре, водные растворы консервантов (0,05% раствор нипагина, 0,1% раствор хлорбутанола, 0,1% раствор метабисульфита натрия) в двукратной повторности.

9. Микстуры за исключением 1% раствора амидопирина были приготовлены в 4-х вариантах:

а) без добавления консервантов;
б) с добавлением 0,1% хлорбутанола;
в) с добавлением 0,05% нипагина;
г) с добавлением 0,1% метабисульфита натрия.

10. 1% раствор амидопирина был приготовлен в 3-х вариантах:

а) без добавления консервантов;
б) с добавлением 0,05% нипагина;
в) с добавлением 0,1% хлорбутанола.

При добавлении к раствору амидопирина метабисульфита натрия раствор немедленно желтеет.

При заложении и хранении микстуры и растворы консервантов подвергались ежемесячно химическому и бактериологическому анализу, сюда относились: визуальный осмотр, определение pH, качественная реакция при помощи распределительной восходящей хроматографии на бумаге и бак-анализ.

На основании полученных данных можно сделать следующие краткие выводы:

1. Микстуры, приготовленные с добавлением 0,05% нипагина, имеют такой же внешний вид и физические свойства, как и микстуры, приготовленные по этим же прописям без добавления консервантов.

В микстурах, приготовленных с добавлением 0,1% хлорбутанола, ясно ощущается характерный запах хлорбутанола. В микстурах, приготовленных с добавлением 0,1% метабисульфита натрия, заметен характерный запах сернистого ангидрида, который во время хранения постепенно ослабевает и наконец полностью исчезает.

2. Добавление 0,05% нипагина, 0,1% хлорбутанола и 0,1% метабисульфита натрия предохраняет от развития микроорганизмов следующие микстуры: 10% раствор хлорида кальция, микстура Павлова, микстура Нервини. В образцах микстур, приготовленных по этим же прописям без добавления консервантов, после месячного хранения выросли плесневые грибки.

3. Результаты баканализов показывают, что нипагин и метабисульфит натрия надежно в течение 7-и месяцев предохраняют микстуры от роста микрофлоры. Менее надежным консервантом против микробного загрязнения является хлорбутанол. Так, добавление 0,1% хлорбутанола предохраняет микстуру Павлова, 10% раствор хлорида кальция и микстуру Нервини от развития плесневых грибков — в течение 2-х месяцев, а 0,1% раствор эфедрина — в течение 3-х месяцев.

4. Добавление 0,05% р-ра нипагина и 0,1% раствора хлорбутанола незначительно изменяют pH микстур по сравнению с pH микстур; приготовленных по аналогичным прописям без добавления этих консервантов.

Резкое изменение pH микстур вызывает добавление 0,1% раствора метабисульфита натрия, что в фармакологическом отношении является не всегда желательным.

5. Методом распределительной восходящей хроматографии на бумаге было показано, что при добавлении 0,05% нипагина и 0,1% хлорбутанола к 1% раствору амидопирина и 0,1% раствору эфедрина не происходит химического разложения препаратов.

6. Добавление хлорбутанола в качестве консервантов ко всем вышеуказанным прописям считаем нецелесообразным, так как он придает микстурам свой характерный запах, сохраняющийся в течение всего срока хранения. Вопрос о возможности применения нипагина и метабисульфита натрия в

качестве консервантов для вышеуказанных микстур может быть решен после того, как будет проведена работа по количественному определению входящих ингредиентов микстур при хранении в тех же условиях.

Работа в данном направлении продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея СССР IX изд. М., 1961.
2. Зеликсон Ю. И. «Аптечное дело», 1961 г. № 3, стр. 68—76.
3. Зеликсон Ю. И., Кондратьева Т. С. Ж. «Аптечное дело» 1963 г. № 2, стр. 35—37.
4. Кашкин П. Н. «Микробиология». Медгиз, Л., 1958 г., стр. 135—136.
5. Кудакова Н. А. Ж. «Аптечное дело», 1964 г. № 5, стр. 14—22.
6. Мартынова В. А. «Применение фенил-этилового спирта для консервирования некоторых глазных капель». Сборник научных работ I-го Московского фармацевтического института Минздрава СССР. 1957 г. т. I, стр. 303—310.
7. Мартынова В. А. «Аптечное дело». 1956 г., № 5, стр. 20—24.
8. Приказ Министерства здравоохранения СССР № 219 от 18 мая 1957 г. «Об утверждении инструкции по контролю качества лекарств, изготовленных в аптеках», г. Москва.
9. Чайковська М. А. Фармацевтичний журнал, УРСР, 1964 р. № 4, стор. 34—38.
10. Deutsches Arzneubuch 7 Ausgabe (DABZ), 1964, 3.0.01, XIV Band I (Arzneuzubereitungen) Augentropfen (Ocuboduttac).
11. Müller. Erfahrungen bei der Konservierung von wässerigen Augentropfen I. «Die Pharmazie», 1964 j., N 4, S. 71—73.
12. G. Fletcher und D. A. Norton. Sulfacetamid — Augentropfen. I. «Pharmazeutische Zentralhalle», bd. 103, Heft 6, 1964, S. 440.
13. T. Trandafilov und E. Munkov. — Stabilisierung von Flüssigkeitssystemen mitteis oberflächenaktiver Substanzen. «Die Pharmazie», 1964, N 2, S. 141—146.
14. Vorschlage zur DAB-7- — «Augentropfen» I. «Die Pharmazie», 1964, N 3, S. 231—235.
15. Werner H. J. Herstellung von Augentropfen im Apotheken. In Buch: Apothekenwesen und moderne Arzneimittel, 2. Band, 1962, S. 228—241, Berlin.

НОВЫЕ КОНЦЕНТРАТЫ В АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКЕ

Н. А. САМОРОДСКАЯ, С. С. ЧАУСОВСКИЙ
(Республиканская контрольно-аналитическая лаборатория ГАПУ Минздрава Литовской ССР)

На сегодняшний день вопрос увеличения номенклатуры концентратов является актуальным, т. к. концентрированные растворы в значительной мере облегчают труд ассистента и ускоряют отпуск больному лекарств.

Нами изучена возможность увеличения номенклатуры

концентратов на основании изучения в течение месяца экстемпоральной рецептуры пяти аптек города Вильнюса.

При этом установлено, что в среднем за день эти аптеки изготавливают более 25 лек. форм, содержащих новокаин и более 6 лек. форм, содержащих анальгин.

Низкое число лек. форм с анальгином объясняется тем, что в период изучения рецептуры препарат был в дефектуре, но, как показывают наблюдения, анальгин последнее время часто повторяется в рецептах, и при отсутствии его дефектуры возможность применения концентрированного раствора анальгина была бы перспективной.

Исходя из этого, нами проведена экспериментальная работа с целью выяснения возможности приготовления в аптеках концентратов новокаина и анальгина, их наиболее целесообразной технологии и срока хранения.

Поскольку новокаин в рецептах встречается в концентрации не выше 5%, анальгин не выше 10%, работа проводилась с растворами новокаина 5% и анальгина 10%, приготовленными асептически в соответствии с правилами приготовления концентратов, из препаратов, отвечающих требованиям ГФ IX (1).

Для изучения влияния света на стойкость растворов новокаина и анальгина приготовленные растворы разлили в стерильные склянки оранжевого и бесцветного стекла и укупорили полиэтиленовыми пробками. Растворы хранились на свету и в темном месте, при комнатной температуре. После изготовления растворов была определена pH среды (pH метр типа ЛПУ-01), определена окраска согласно ГФ IX, количественное содержание новокаина аргентометрически (8), анальгина иодометрически (2) и отобрана проба на бактериологический анализ (7). Посевы проводились на сахарном и солевом бульонах.

В дальнейшем аналогичная проверка по вышеуказанным показателям проводилась каждый 3-й день. Кроме того, начиная с третьего дня после изготовления растворов, для установления наличия продуктов разложения новокаина (парааминобензойная кислота, диэтиламиноэтанол) (5) и анальгина (метил-аминоантипирин) (4), применялась восходящая бумажная хроматография (6, 3, 4). Хроматографирование проводилось в системе н-бутанол—вода—уксусная кислота (5:5:1), хроматограммы проявлялись модифицированным реактивом Драгендорфа (4).

Для обнаружения пятен пара-аминобензойной кислоты

применялась смесь 0,6% спиртового раствора пара-диметиламинобензальдегида с уксусной кислотой (4:1), которая окрашивает пятна пара-аминобензойной кислоты в ярко-желтый цвет (5). В качестве «свидетелей» наносили свежеприготовленные растворы новокаина и анальгина, отвечающие требованиям ГФ IX, в соответствующей концентрации (новокаин 5%, анальгин 10%).

Для хроматографирования применялась специальная бумага марки «М», предварительно насыщенная неподвижной фазой. Растворы наносились на бумагу с помощью микропипетки на 0,1 мл с делениями 0,002 мл. Размеры пятен в местах нанесения пробы — 5—6 мм в диаметре (6).

О наличии продуктов разложения новокаина и анальгина в процессе их хранения можно судить по образованию на хроматограмме дополнительных пятен.

Полученные результаты физико-химического и бактериологического анализов растворов новокаина и анальгина сведены в таблицы.

Таблица 1

Результаты физико-химического и бактериологического анализов 5% раствора новокаина

Дата	Показатели	Условия хранения			
		на свету		в темноте	
		в штанглазе бесцветного стекла	в штанглазе оранжевого стекла	в штанглазе бесцветного стекла	в штанглазе оранжевого стекла
I	2	3	4	5	6
I. III.	Физические свойства	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость
	pH	5,62	5,62	5,62	5,62
	Хроматография	Дополнительных пятен нет			
	Количественное содержание	4,85%	4,85%	4,85%	4,85%
	Бактериологический анализ	Роста бактерий не обнаружено			

1	2	3	4	5	6
4.III.	Физические свойства	Бесцветная прозрачная жидкость			
	pH	5,4	5,62	5,4	5,55
	Хроматография	Дополнительных пятен нет			
	Количественное содержание	4,85%	4,85%	4,85%	4,85%
	Бактериологический анализ	Роста бактерий не обнаружено			
7.III.	Физические свойства	Бесцветная прозрачная жидкость			
	pH	5,4	5,[illegible]	5,3	5,5
	Хроматография	Дополнительных пятен нет			
	Количественное содержание	4,85%	4,85%	4,85%	4,85%
	Бактериологический анализ	Роста бактерий не обнаружено			
10.III.	Физические свойства	Бесцветная прозрачная жидкость			
	pH	5,25	5,5	5,2	5,4
	Хроматография	Дополнительных пятен нет			
	Количественное содержание	4,85%	4,85%	4,85%	4,85%
	Бактериологический анализ	Роста бактерий не обнаружено			
14.III.	Физические свойства	Бесцветная прозрачная жидкость			
	pH	5,25	5,2	5,2	5,4
	Хроматография	Дополнительные пятна			
		с Rf 0,75—0,76	с Rf 0,75—0,76	с Rf 0,75—0,76	с Rf 0,75—0,76
	Количественное содержание	4,85%	4,85%	4,85%	4,85%
	Бактериологический анализ	1 микроорганизм в 1 мл	микроорганизмов нет	2 микроорганизм. в 1 мл	микроорганизмов нет

Из таблицы видно, что при хранении растворов новокаина изменений во внешнем виде и окраске не происходит. Однако pH раствора в течение 14 дней хранения изменился от 5,62 до 5,2, причем, как видно из таблицы, более быстрое изменение происходит в растворах новокаина, хранившихся на свету и в темноте в склянках бесцветного стекла, меньшее изменение pH происходит в растворах новокаина, хранившихся в темноте в склянках оранжевого стекла (от 5,62 до 5,4).

Количественное содержание новокаина не изменилось в течение всего времени хранения (14 дней).

При помощи хроматографии были установлены продукты разложения новокаина в виде дополнительных пятен с Rf = = 0,75—0,76 (Rf новокаина, отвечающего требованиям ГФ IX = 0,31—0,32).

Рост микрофлоры наблюдается на 14 день хранения растворов новокаина.

Таблица 2

Результаты физико-химического и бактериологического анализов 10% раствора анальгина

Дата	Показатели	Условия хранения			
		на свету		в темноте	
		в штанглазе бесцветного стекла	в штанглазе оранжевого стекла	в штанглазе бесцветного стекла	в штанглазе оранжевого стекла
1	2	3	4	5	6
1.III.	Физические свойства	Прозрачная жидкость желтоватого цвета			
	Окраска	Не превышает эталон бесцветности			
	pH	7,88	7,88	7,88	7,88
	Хроматография	Дополнительных пятен нет			
	Количественное содержание	9,84%	9,84%	9,84%	9,84%
	Бактериологический анализ	Роста бактерий не обнаружено			

1	2	3	4	5	6
4.III.	Физические свойства	Прозрачная жидкость соломенножелтого цвета			
	Окраска	Не превышает эталон бесцветности			
	pH	6,89	6,85	6,85	6,85
	Хроматография	Дополнительных пятен нет			
	Количественное содержание	9,84%	9,84%	9,84%	9,84%
	Бактериологический анализ	Роста бактерий не обнаружено			
7.III.	Физические свойства	Прозрачная жидкость соломенножелтого цвета			
	Окраска	Между эталонами 4 и 5			
	pH	6,75	6,77	6,85	6,8
	Хроматография	Дополнительных пятен нет			
	Количественное содержание	9,84%	9,84%	9,84%	9,84%
	Бактериологический анализ	Роста бактерий не обнаружено			
10.III.	Физические свойства	Прозрачная жидкость соломенножелтого цвета			
	Окраска	Между эталонами 4 и 5			
	pH	6,65	6,68	6,75	6,7
	Хроматография	Дополнительных пятен нет			
	Количественное содержание	9,84%	9,84%	9,84%	9,84%
	Бактериологический анализ	Роста бактерий не обнаружено			
14.IV	Физические свойства	Прозрачная жидкость соломенножелтого цвета			
	Окраска	Между эталонами 4 и 5			
	pH	6,65	6,7	6,57	6,65
	Хроматография	Дополнительных пятен нет			
	Количественное содержание	9,75%	9,75%	9,75%	9,75%
	Бактериологический анализ	Роста бактерий не обнаружено			

Из таблицы 2 видно, что на 3 день хранения растворов анальгина происходит резкое изменение pH от слабощелочной к нейтральной. В дальнейшем pH среды меняется незначительно.

Окраска раствора меняется на 3 день хранения от бесцветной до соломенножелтой. В дальнейшем, в течение всего времени хранения (14 дней), окраска не меняется и соответствует окраске между эталонами 4 и 5.

Незначительное уменьшение в количественном содержании анальгина наблюдается на 10 день хранения растворов на свету в склянках оранжевого и бесцветного стекла.

Дополнительных пятен, указывающих на частичное разложение анальгина, на полученных хроматограммах нет.

Роста микрофлоры за время хранения не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

1. 5% раствор новокаина сохраняет свои физико-химические свойства в течение 10 дней, при условии асептического приготовления. При более длительном хранении происходит постепенное разложение препарата, обнаруживаемое при помощи хроматографии. Лучшим условием для хранения растворов новокаина является хранение в штанглазах оранжевого стекла.

2. Поскольку 10% растворы анальгина желтеют на 3-й день хранения и происходит резкое изменение pH, их целесообразно готовить на 1—2 дня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по изготовлению лекарств весообъемным методом. Информационные материалы по медицинскому снабжению и сбыту № 2. Москва, 1960 г., стр. 8—9.

2. ВТУ-Ф № 849-62.

3. Фармакопея СССР, IX, стр. 722—727.

4. Кулешова М. И. Идентификация некоторых лекарственных веществ методом распределительной хроматографии на бумаге. «Аптечное дело», № 2, 1961 г., стр. 45—49.

5. Симон И. С., Шостенко Ю. В. Количественное определение новокаина в растворах в присутствии продуктов его гидролиза. «Аптечное дело», № 6, 1964 г., стр. 41—44.

6. Шемякин Ф. М., Карпов А. Н., Брусенцов А. Н. Аналитическая химия, 1965 гг., стр. 151—156; 623—628.

7. Приказ МЗ СССР № 573 от 30.XI.1962 г.

8. Котик Е. М. Ускоренная методика определения новокаина. Аптечное дело, № 6, 1964 г., стр. 67—68.

РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОЦЕССОВ АПТЕЧНОЙ ТЕХНОЛОГИИ

М. Х. ИСЛАМГУЛОВ

(Кафедра технологии лекарственных форм Ташкентского фармацевтического института. Руководитель — зав. кафедрой, заслуженный деятель наук УзССР, доктор фармнаук З. М. Уманский).

Процесс измельчения твердых медикаментов в ступке является трудоемким, малопроизводительным и несовершенным. Вопросы его рационализации и механизации остаются актуальными.

Процесс просеивания, ситовый анализ, определение дисперсности твердой фазы в лекарственных формах являются малоизученными, нет приборов и методов для их эффективного проведения.

С целью механизации процесса измельчения при приготовлении лекарственных форм в нашей стране и за рубежом предложены различные аппараты, например:

1. Лопатин, Москва, 1960 г. Аппарат для приготовления сложных порошков.

2. Schmidt, ГДР, 1960 г. «Пируэтта», предложен как измельчитель.

3. Damm, ГДР, 1960 г. Кухонная машина «Комета». Предложено приспособить как измельчитель.

4. Станчиу и др. Бухарест, 1961 г. Аппарат для измельчения.

5. Ионеску-Стоян и др. Бухарест, 1962 г. Комплексный аппарат F. S.

6. Müller и Seidel, ГДР, 1963 г. «Пируэтта». Предложен как измельчитель.

7. Зотиков, Розенцвейг, Родионов, Ленинград, 1963 г. УАА-1 (универсальный аптечный аппарат).

Однако эти предложенные аппараты не отвечают всем требованиям аптечной технологии, кроме того отсутствует теоретическое обоснование процессов измельчения, что не позволяет широко внедрять их в аптечную практику.

В фармацевтической литературе имеются отдельные сведения об определении дисперсности твердых частиц и лекарственных формах под микроскопом. По нашему мнению, определение дисперсности твердых частиц под микроскопом является трудоемким, неточным (в отношении фракционного состава частиц) и малодоступным в условиях аптеки.

Поскольку без эффективного и объективного способа определения дисперсности продуктов измельчения невозможно

изучать и совершенствовать процессы измельчения, сначала нами были изучены вопросы определения дисперсности твердых частиц. За основу метода определения дисперсности был взят метод ситового анализа, который является довольно точным, доступным, простым, надежным и широко применяется в химической промышленности.

После проведения многочисленных экспериментальных работ и теоретического обоснования вопроса, нами разработаны несколько методов определения дисперсности продуктов измельчения и сконструированы приборы и наборы сит для этой цели, например:

1. Набор сит для анализа фармацевтических препаратов и разработан усовершенствованный метод ситового анализа.

2. Набор полумикросит для определения степени мелкости порошков экспресс-методом.

3. Сито для ускоренного определения степени мелкости продуктов измельчения при определении оптимальных режимов аппаратов для измельчения.

4. Набор сит для определения дисперсности твердой фазы в суспензионных лекарственных формах.

5. Прибор для замера размеров частиц твердой фазы и разработан ключ определения дисперсности, при помощи которых проводится экспресс-метод определения дисперсности твердой фазы в суспензионных лекарственных формах — мази, линименты и суппозитории.

Здесь в практическом отношении новым является то, что сетка сита одновременно используется как объект-микрометр, а в теоретическом отношении установлена определенная закономерность в распределении частиц по фракциям и на основе этого разработан ключ определения дисперсности для каждого вещества.

С помощью вышеописанных разработанных методов и сконструированных приборов, было проведено исследование по рационализации и механизации процесса измельчения.

Для этой цели изготовили 3 опытных образца аппаратов для измельчения, которые были предложены вышеуказанными авторами, работающие по принципу быстровращающихся ударных мельничных ножей. Кроме того, для проведения опытов использовали бытовые электрокофейные мельницы 7-ми различных конструкций, выпускающиеся в серийном производстве и имеющиеся в широкой продаже в магазинах нашей страны.

После проведения многочисленных экспериментов по измельчению и смешению твердых медикаментов мы пришли к выводу, что лучшие результаты дает кофемолка «Универсал»,

о чем нами было сообщено в журнале «Фармация» в 1967 году.

Однако кофемолка «Универсал» также не отвечает всем требованиям аптечной технологии.

В итоге проделанной работы мы сконструировали новый аппарат для измельчения и смешения твердых медикаментов, который отвечает всем требованиям аптечной технологии и является эксплуатационно надежным.

Сконструированный аппарат предлагается применять для приготовления простых и сложных порошков, а также для получения сверхтонкого порошка (40 мк.) при приготовлении мазей суспензии, линиментов, суппозиторий и пилюль. Техника приготовления лекарств при использовании аппарата намного упрощается. Производительность работы увеличивается в 40—50 раз.

В предлагаемом аппарате в конструктивном отношении новым является то, что измельчающая камера регулируется, благодаря чему диапазон оптимального количества вещества для измельчения увеличился и находится в пределах от 0,2 г. до 120 г. (у других аппаратов он находится в пределах 20—30 г).

В теоретическом отношении новым является то, что процесс измельчения происходит в псевдоожиженном слое, т. е измельчаемая сыпучая масса от быстрого вращения мельничных ножей приподнимается, разрыхляется, уменьшается ее объемная плотность и она находится во взвешенном состоянии, образуя профиль воронки и подчиняясь законам аэростатики и гидростатики.

В опытном образце аппарата была установлена зона активного измельчения и способа регулирования циркуляции псевдоожиженного слоя, что позволило резко увеличить качество и скорость измельчения.

Установлены факторы, влияющие на эффективность измельчения и оптимальную производительность аппарата, например: при увеличении скорости вращения мельничных ножей вдвое, сила удара ножей увеличивается в четыре раза, при уменьшении скорости вращения мельничных ножей в 2 раза продолжительность измельчения увеличивается в квадрате, например, если при 10 тысяч об/мин. мельничных ножей, 20 г стрептоцида измельчается до мелкого порошка в течение 400 секунд, то при 20 тысяч об/мин. измельчается в течение 20 секунд.

Разработали формулы расчета производительности аппарата, емкости камеры и продолжительности измельчения.

Многочисленные эксперименты и теоретическое обоснование вопроса измельчения и определения дисперсности твердых медикаментов позволило сконструировать комбинированную установку для получения продуктов измельчения с точно заданной степенью мелкости, с автоматическим регулированием процесса, без применения сит.

Установка состоит из:

1. Аппарата для измельчения и смешения твердых медикаментов (аппарат Исламгулова).
2. Реле времени «Новинка».
3. Регулятора напряжения РНБ-1 0—250 в.

При приготовлении суспензионных мазей, линиментов, суспензий и суппозиторий из сверхтонкого порошка, полученного в нашем аппарате, в качестве гомогенизатора предлагается электромиксер «Метеор», при помощи которого возможно приготовить мази из трудноизмельчаемых медикаментов. При использовании электромиксера максимально крупные частицы имеют размер менее 60 мк, основная масса частиц — 10—30 мк.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С. Е., Товаров В. В. и Перов В. А. Закономерность измельчения и исчисления характеристик гранулометрического состава. Металлургиздат, 1959 г., стр. 19.
2. Андреев С. Е., Зверевич В. В. и Перов В. А. Дробление, измельчение и грохочение полезных ископаемых. Гостехиздат, 1961, стр. 18; 22; 52; 298.
3. Белова О. И., Варенцова К. И. и Панова Г. А. Аптечное дело, 1964 г. № 2, стр. 67.
4. Благовидова Ю. А. и Тенцова А. И. Аптечное дело, 1961, № 6, стр. 64.
5. Зотиков Ю. М., Розенцвейг П. Э., Родионов П. Т. Аптечное дело, 1963 г. № 4, стр. 53.
6. Ионеску-Стоян И., Файт И., Станчиу Н. и др. Аптечное дело, 1962, № 1, стр. 75.
7. Исламгулов М. Х. Фармация, 1967 г. № 2, стр. 68.
8. Исламгулов М. Х. Фармация, 1967 г. № 3, стр. 73.
9. Исламгулов М. Х. Изобретение, промышленные образцы, товарные знаки. М., Бюллетень № 9, 1967 г. стр. 106.
10. Исламгулов М. Х. Там же. Бюллетень № 11, 1967 г., стр. 145.
11. Исламгулов М. Х. Материалы юбилейной Республиканской научной конференции, посвященной 50-летию Советской власти. Ташкент, 1967 г., стр. 67.
12. Лопатин П. В. Аптечное дело, 1960, № 1, стр. 6.
13. Станчиу Н., Кручиану И., Савопол Е. Аптечное дело, 1961, № 1, стр. 85.
14. Дамм К. Pharmazie, 1960, Bd. 15, H. 2, Beilage Pharm. Paris, S. 27.
15. Müller F. und Seidel H. Die Pharmazie, 1963, 18, N 12, 803.
16. Schmidt I. Pharm. Praxis, 1960, 15, N 9, 185.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАСТМАСС В КАЧЕСТВЕ ТАРОУПАКОВОЧНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОВ

А. И. АРТЕМЬЕВ, О. И. БЕЛОВА, Н. С. КОСЫРЕВА

(Центральный аптечный научно-исследовательский институт; директор — доцент А. И. Тенцова).
Лаборатория технологии лекарственных форм и галеновых препаратов; руководитель — кандидат фарм. наук О. И. Белова)

Пластическими массами в настоящее время называют мягкие, упругие и жесткие материалы, изготовляемые на основе синтетических высокомолекулярных полимеров.

Современная химическая наука и промышленность создают пластмассы с таким сочетанием практически ценных свойств, какого не имеет ни один из других материалов (6).

Имеются высокополимерные материалы, отличающиеся от металлов тем, что не загрязняют контактирующие с ними продукты минеральными примесями, обладают высокой стойкостью к корродирующим средам, являются прозрачными материалами, имеют меньшую плотность при удовлетворительной механической прочности, жесткости и поверхностной твердости.

Созданы пластмассы, которые в отличие от дерева, не разрушаются водой и микроорганизмами, устойчивы к растворам кислот, щелочей и окислителей, обладают прозрачностью и могут перерабатываться в изделия более сложной формы.

Пленки и пластины из высокополимеров устойчивы к средам, разрушающим бумагу и картон, менее проницаемы для паров и газов, обладают эластичностью и более высокой механической прочностью, прозрачны и могут герметично соединяться при помощи сварки теплом, ультразвуком, токами высокой частоты и другими способами.

По сравнению со стеклом и керамикой пластмассы имеют меньшую хрупкость или вовсе лишены ее при удовлетворительной механической прочности, жесткости и поверхностной твердости. Плотность высокополимерных материалов меньше плотности стекла и керамики. Многие из пластмасс химически нейтральны и инертны при удовлетворительной стойкости к кислотам, щелочам, окислителям и растворителям.

Физико-механические свойства высокополимерных материалов позволяют создавать из них принципиально новые конструкции тары и упаковки (5).

Однако пластические массы, как и всякий другой материал, имеют не только положительные, но и отрицательные свойства.

С точки зрения фармацевтических требований к сохраняемости медикаментов, основными недостатками высокополимерных материалов являются следующие их свойства (1):

1. Растворение или разрушение под действием некоторых медикаментов;
2. Поглощение жидкостей, паров твердых летучих веществ и газов;
3. Содержание вымывающихся веществ;
4. Термоокисление при нагревании на воздухе с образованием вымываемых продуктов;
5. Проницаемость для жидкостей, паров твердых летучих веществ и газов.

Эти отрицательные свойства присущи всем высокополимерным материалам, но в различной степени.

Проведенная нами работа показывает, что такие свойства пластмасс как поглощение медикаментов, проницаемость и содержание вымывающихся веществ нельзя считать безусловным препятствием к использованию пластмасс. В противном случае нам пришлось бы отказаться от применения высокополимерных материалов в фармации вообще.

Мы нашли, что целесообразно ограничиться допустимыми пределами изменения веса и качества медикаментов за счет «поглощаемости», «проницаемости» и «вымываемости» высокополимерной тары и упаковки.

Совместимость пластмасс с медикаментами необходимо оценивать количественно, в виде коэффициентов, с тем, чтобы можно было не только оценить пригодность изучаемого конкретного образца таро-упаковочного материала для эксплуатации в конкретных изучаемых условиях, но и прогнозировать возможность применения других образцов тары и упаковки (с иными параметрами) из того же высокополимерного материала и для того же медикамента, но в других условиях эксплуатации (температура, влажность, сроки хранения и др.).

Именно в этом плане мы исследовали три высокополимерных материала отечественного производства: полиэтилен низкой плотности (высокого давления), изотактический полипропилен и блочный полистирол.

Для испытания пластмасс на химическую стойкость были взяты этиловый спирт и спиртсодержащие препараты, дистиллированная вода и водные растворы минеральных солей, хлористого водорода, аммиака, перекиси водорода, формальдегида и других веществ. Изучена также устойчивость полимерных материалов к воздействию жирных и эфирных масел, дегтя, фенола, ментола, камфары, хлоралгидрата, хлорамина, эуфиллина, различных кристаллогидратов, диэтилового эфира,

хлороформа, винилина, валидола, метил-салицилата и многих других препаратов.

Как показали опыты, полистирол стоек к растворяющему и разрушающему действию водных, спиртовых и ряда других препаратов, но растворяется во многих органических жидкостях и разрушается некоторыми твердыми летучими веществами. По этой причине полистирол несовместим с альбихтолом, валидолом, дегтем, диэтиловым эфиром, камфарой, карболовой кислотой, метилсалицилатом, скипидаром, фенолом, хлороформом, четыреххлористым углеродом, эфирными маслами (анисовым, кориандровым, лавандовым, мятным, фенхелевым и эвкалиптовым), а также с эуфиллином.

В течение ограниченного периода полистироловая тара выдерживает контакт с некоторыми из перечисленных медикаментов, если они смешаны с сильновязкими, не растворяющими полистирол веществами. Примером являются камфарная и скипидарная мази.

Полиэтилен и полипропилен не растворяются и не разрушаются при контакте с медикаментами. Исключение составляет только эуфиллин, при длительном контакте с которым (6 и более месяцев) поверхность полиэтиленовых и полипропиленовых упаковок становится матовой.

Мы определили коэффициенты поглощения полиэтиленом, полипропиленом и полистиролом 28 жидких фармакопейных препаратов, коэффициенты вымывания в среде 11 препаратов и коэффициенты проницаемости для 76 фармакопейных и неофициальных препаратов. Вымывание токсических продуктов термоокисления высокополимеров изучено в среде 6 препаратов. Объекты исследования были выбраны по групповым признакам с тем, чтобы полученные результаты могли быть использованы для более широкой номенклатуры медикаментов.

Коэффициенты проницаемости, поглощаемости и вымываемости позволяют с удовлетворительной точностью заранее определить возможность использования тары и упаковки из химически устойчивой пластмассы в различных условиях эксплуатации. Оказывается возможным прогнозирование оптимальных условий и гарантийных сроков хранения препаратов в пластмассовой таре и упаковке.

На основе полученных результатов разработаны методы использования полимерных таро-упаковочных материалов и рекомендованы к применению в фармации нестабилизированные полиэтилен, полипропилен и полистирол (2).

В настоящее время указанные материалы внедряются в практику. Так, полиэтиленовые флаконы емкостью 500 мл рекомендованы для спирто-водных препаратов типа галеновых и новогаленовых, а также углеводородных основ типа вазелинового масла (3). Полистироловые баночки на 30 мл рекомендованы для мазей и паст, не содержащих животных жиров и растительных масел (4, 7, 8). Полиэтиленовые флаконы-капельницы 10 и 20 мл рекомендованы для водных и спиртовых препаратов внутреннего и наружного применения (9).

Для той же цели рекомендованы полиэтиленовые пробки-капельницы и полиэтиленовый стаканчик для приема лекарств (10, 11).

Центральным аптечным научно-исследовательским институтом совместно с Всесоюзным научно-исследовательским институтом медицинских полимеров проводится работа по созданию, испытанию и внедрению в практику новых видов полимерной тары и упаковки.

В настоящее время подготовлены медико-технические требования на банки, флаконы, трубки, пеналы и коробки для таблеток; банки и тубы для мазей и паст; тюбики с капельницей для растворов, употребляемых в качестве ушных и глазных капель; банки и флаконы общего назначения, в том числе в качестве материальной тары; тару и упаковку специального назначения — для пергидрола и 5% спиртового раствора иода.

После испытания опытных образцов будет уточнена номенклатура совместимых с ними препаратов и лекарственных форм.

В 1968 г. намечены к внедрению в практику полимерные трубки, пеналы и банки для таблеток, коробки для гранулированных медикаментов и новый вид банки для мазей и паст.

Производство новых видов тары и упаковки предполагается организовать на вновь строящихся предприятиях медицинского назначения.

Для каждого вида новой тары и упаковки разрабатывается инструкция по эксплуатации. Необходимой составной частью этих конструкций является перечень препаратов, в контакте с которыми допускается использовать данное изделие. Инструкции должны поставляться предприятиями-изготовителями вместе с каждой партией изделий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев А. И. Пластмассы как таро-упаковочный материал. Сб. Научный обзор. Аптечное дело за рубежом. М., Всесоюзный научно-исследовательский институт медицинской и медико-технической информации, 1967, вып. 1, 21—56.

2. Артемьев А. И. Пластмассовая тара для медикаментов. М., Центральное бюро медицинской информации МЗ СССР, 1967.

3. Белова О. И., Коромыслов С. И. О применении полиэтиленовых флаконов в качестве тары для жидких медикаментов. Сб. Материалы первого Всероссийского съезда фармацевтов. М., Медицина, 1964, 148—153.
4. Косырева Н. С., Белова О. И. Изучение возможности применения некоторых пластмасс в качестве упаковок для мазевых основ и масел. Сб. научных трудов ЦАНИИ, М., Центральный аптечный научно-исследовательский институт, т. VII—VIII, 1966, 49—58.
5. Мартинек Б. Пластмассы в фармацевтической упаковочной технике. «Аптечное дело», 1964, 13, № 4, 82—86.
6. Николаев А. Ф. Синтетические полимеры и пластические массы на их основе. М.-Л., Химия, 1966.
7. Косырева Н. С., Белова О. И. Изучение возможности применения некоторых пластмасс в качестве упаковок для мазей. Научно-методические материалы ЦАНИИ, 1968, № 2.
8. МРТУ «Банки полистироловые с резьбовой крышкой» для мазей и паст» (проект).
9. МРТУ 42 № 5864-67 «Флаконы-капельницы полиэтиленовые».
10. МРТУ 42 № 5032-63 «Крышки и пробки пластмассовые», ведомость изменений от 2 ноября 1967 г.
11. МРТУ 42 № 5868-67 «Стаканчик для приема лекарств из полиэтилена».

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК

В. Г. ГАНДЕЛЬ

(Кафедра технологии галеновых препаратов; зав.—доц. А. С. Прозоровский; I Московский орденов Ленина и Трудового Красного Знамени медицинский институт им. И. М. Сеченова).

За последние годы произошло резкое увеличение выпуска таблетированных препаратов, в особенности содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества. К концу 1966 года таблетки с ядовитыми и сильнодействующими веществами составляли более 70% наименований всех таблетированных препаратов, производимых в нашей стране.

Можно предположить, что производство таблетированных препаратов, содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества, будет развиваться и далее. В связи с этим приобретает важное значение изыскание методов, гарантирующих получение высококачественных таблетированных препаратов.

Анализ тенденций развития технологии таблетирования показывает, что совершенствование таблеточного производства может идти по пути изыскания и внедрения новых вспомогательных веществ и по пути разработки и использования новых методов осуществления технологических процессов. В

своих исследованиях мы решили пойти параллельно по этим двум направлениям с тем, чтобы на их основе найти такие методы получения таблетированных препаратов, которые не могут быть найдены при разработке какого-либо одного, отдельно взятого направления.

Основная роль в обеспечении высокого качества таблетированных препаратов, содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества, принадлежит вспомогательным веществам, главным образом, разбавителям, которые должны обладать хорошей прессуемостью, устойчивостью при хранении в среде с высокой относительной влажностью воздуха и резкими температурными колебаниями, образовать прочные, быстро распадающиеся таблетки.

Ассортимент используемых в фармации разбавителей невелик и фактически ограничен сахаром и крахмалом. В витаминном производстве в качестве разбавителя используется глюкоза. Все эти соединения являются традиционными веществами, используемыми уже около 70 лет. Основным их недостатком является плохая прессуемость и выраженная способность к поглощению влаги, которая уменьшает механическую прочность таблетки и способствует разложению содержащихся в ней лекарственных веществ. В результате понижается активность препарата и ухудшается его качество. Кроме того, перечисленные обстоятельства в значительной степени снижают конкурентоспособность ряда отечественных препаратов в тропических странах Юго-Восточной Азии, Африки и Латинской Америки, т. е. в тех странах, на которые, по данным ВОЗ и ЮНЕСКО, приходится основное количество тяжелых заболеваний.

Наряду со вспомогательными веществами большое влияние на качество таблетированных препаратов оказывает также грануляция. Используемый в настоящее время для получения гранулята метод влажной грануляции обладает рядом существенных недостатков, основным из которых является длительное воздействие влаги на действующее вещество и низкое качество получаемого гранулята. Кроме того, он создает также ряд сложных проблем при решении вопроса о комплексной механизации и автоматизации таблеточного производства.

Таким образом, переход к новым эффективным вспомогательным веществам и современным методам осуществления важного технологического процесса — грануляции — является в настоящий момент актуальной задачей.

Для исследования в качестве разбавителей нами были отобраны гидрофосфат кальция, основной карбонат магния и

сульфат кальция, причем изучение технологических характеристик этих соединений проводилось в сравнении с соответствующими характеристиками широко применяемых в настоящее время сахара и глюкозы.

Гидрофосфат кальция, сульфат кальция и основной карбонат магния были выбраны потому, что эти соединения полностью соответствуют требованиям, предъявляемым современной медициной к вспомогательным веществам и в пределах предполагаемых дозировок (55—150 мг на прием), практически не оказывают влияния на человеческий организм. Кроме того, по некоторым предварительным данным (4—6, 9, 10), указанные соединения являются удобными носителями лекарственных веществ.

Как показали эксперименты, перечисленные соединения обладают высокими технологическими свойствами — хорошей прессуемостью, быстрой распадаемостью, стабильностью при хранении и, кроме того, они не нарушают устойчивости технологического процесса прессования, что играет решающую роль в современной организации крупного промышленного производства. Так, время распадаемости таблеток, содержащих предлагаемые разбавители и 8% крахмала, находится в пределах от 20 сек. до 1 мин. и не изменяется при хранении в течение 2-х лет. Прочность указанных таблеток на сжатие составляет от 4-х до 9 кгс. Это достаточно высокие показатели, если учесть, что средний вес таблеток составляет 170 мг.

Наряду с перечисленными характеристиками таблетированных препаратов нами были также исследованы и другие зависимости: истираемость таблеток, их поведение в среде с различной относительной влажностью воздуха, совместимость исследуемых разбавителей с ядовитыми и сильнодействующими веществами в процессе приготовления таблеток и при их хранении.

Эксперименты по хранению таблеток с исследуемыми разбавителями в среде с 60 и 80% относительной влажностью воздуха в течение 2-х лет и в среде со 100% относительной влажностью в течение 1 месяца показали высокую устойчивость основного карбоната магния, сульфата кальция и гидрофосфата кальция к действию влажной среды. Сахар и глюкоза оказались неустойчивыми при хранении во влажной среде. Так, при 100% относительной влажности воздуха таблетки с сахаром и глюкозой уже на 3-й день хранения полностью теряли свою первоначальную форму, впитывая соответственно 81 и 57% влаги от первоначального веса, а при 80% влажности их прочность уменьшалась в 2 раза. Следовательно, при необходимости получить таблетки из гигроскопических лекарственных соединений сахар и глюкоза не могут быть использованы как разбавители, т. к. полученные на их основе таблетки не соответствуют стандарту. Основной карбонат магния, сульфат кальция и гидрофосфат кальция, наоборот, способствуют получению устойчивых при хранении во влажной среде таблеток даже из весьма гигроскопических соединений типа хлорида кальция. Полученные в наших экспериментах данные о высокой устойчивости таблеток с сульфатом кальция во влажной среде хорошо согласуются с результатами экспериментов, проведенных в 1965 г. S. Lee, H. G. Dekay, G. S. Banker (8).

Таким образом, проведенные исследования показали, что предлагаемые разбавители обладают положительными технологическими характеристиками и дают возможность получить высококачественные таблетки.

Однако, в процессе массового промышленного производства могут возникнуть различные отклонения от нормального течения процесса, которые в проделанных условиях могут привести к браку. В этой связи нами было проведено изучение влияния разбавителей на процесс прессования таблеток и их качество методом статистического контроля. В своей работе мы использовали наиболее характерный для таблеточного производства метод контрольных точечных диаграмм медиан (3). В качестве контрольного показателя было использовано допустимое по ГФ IX отклонение в весе таблеток от среднего веса. Как показали полученные данные, основной карбонат магния, сульфат кальция и гидрофосфат кальция способны образовывать высококачественные таблетки не только в эксперименте, но и в процессе их массового выпуска, что является важнейшим требованием современного производства.

Что же касается сахара и глюкозы, то расшифровка и анализ их контрольных точечных диаграмм показали, что свойство нарушать устойчивость технологического процесса и объективно способствовать возникновению брака является внутренней сущностью этих соединений. Можно утверждать, что для сахара и глюкозы это сущность второго порядка, ибо сущностью первого порядка является плохая текучесть, а явлениями — неравномерность размера гранул, их прилипаемость друг к другу и т. д.

Другим большим направлением наших исследований явилось изучение возможности использования псевдоожижения, нового перспективного метода осуществления различных технологических процессов для получения таблеточного гранулята (1, 2, 7). Основной задачей этого исследования явилось изучение условий получения гранулята во взвешенном слое с целью устранения ряда существенных недостатков, присущих

методу влажной грануляции. Эксперименты осуществлялись в стеклянном аппарате с рабочей частью диаметром 78 мм. Нижняя часть аппарата была оформлена в виде конусной вставки, имеющей в основании распределительное устройство, выполненное из пористой пластинки и многослойной нейлоновой сетки с диаметром отверстий 50 мк. Верхняя часть аппарата была снабжена пылеуловителем и фильтром, с помощью которого осуществлялось отделение мельчайших частиц из отработанного воздуха.

Процесс грануляции проходил следующим образом. В колонну загружали исходные порошкообразные компоненты, перемешивали их в струе восходящего воздуха в течение 5 или 10 мин., а затем включали распылительное устройство, которое подавало гранулирующий раствор в перемешанную порошкообразную массу в виде мельчайших брызг. При соприкосновении этих брызг с частицами порошка образовывались небольшие, размером 200—500 мк; гранулы, которые далее обкатывались и высушивались в струе теплого воздуха при температуре 40°С.

Аппаратура псевдоожиженного слоя конструировалась таким образом, чтобы в максимальной степени были использованы многочисленные преимущества псевдоожижения. Смешение, грануляция и сушка проводились в одной установке, при чем указанные стадии осуществлялись непрерывно одна из другой, что сократило время получения гранулята приблизительно в 5 раз по сравнению с методом влажной грануляции. Однако такое сокращение времени грануляции явилось хотя и существенным, но все же не главным, по нашему мнению, преимуществом нового метода. Использование псевдоожижения позволило прежде всего получить гранулят с весьма точной концентрацией лекарственного вещества. Анализ однородности состава, полученного в псевдоожиженном слое гранулята, проверяли двумя способами: по методу окрашенного индикатора и количественным спектрофотометрическим определением искомого компонента. Как показали результаты анализа смесей с различными разбавителями, отклонения в содержании лекарственного вещества после 5-минутного перемешивания составляют от 3,9% до 5,3%, что в два раза меньше, чем допустимое по ГФ IX отклонение ±10%, установленное для исследованной дозировки лекарственного соединения.

Другим важным следствием использования псевдоожижения является хорошая сыпучесть полученного гранулята. Сравнение микрофотографий гранулятов, полученных во взвешенном слое и методом влажной грануляции, показало, что

гранулы, полученные в псевдоожиженном слое, имеют округлую форму, приближающуюся к парообразной. А такие частицы, как известно, обладают максимальной сыпучестью, т. к. их суммарная поверхность будет при такой форме минимальной и, следовательно, будет минимальным трение при их движении. Необходимо, однако, отметить, что шарообразная форма частиц является хотя и определяющей, но все же не единственной причиной улучшения текучести; большую роль здесь играют и такие факторы, как прочность гранул и их гладкая поверхность

Новые вспомогательные вещества и методика псевдоожижения были использованы для получения таблетированных препаратов, содержащих промедол, кодеин, фосфат кодеина, гидрохлорид этилморфина, фосфат гидрокодона, дибазол, димедрол, фенобарбитал, гидрохлорид папаверина, хлоридин, кофеин-бензоат натрия, гидротартрат платифиллина, а также таблеток, содержащих гидротартрат платифиллина и гидрохлорид папаверина и таблеток, содержащих фенобарбитал и гидрохлорид папаверина.

Полученные таблетки отличались высоким качеством и по своему внешнему виду, механическим свойствам, точности дозировки соответствовали мировым стандартам и не изменялись при хранении в обычных условиях (температура воздуха 18—25°С, относительная влажность — 30—60%) в течение 2-х лет.

ВЫВОДЫ

1. Гидрофосфат кальция, сульфат кальция и основной карбонат магния как разбавители являются эффективными вспомогательными веществами при производстве таблетированных препаратов, содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества. Таблетки, полученные на их основе, обладают большой прочностью, быстрой распадаемостью и устойчивостью при хранении в течение длительного времени (2 г. исследуемого срока хранения).

2. Применение псевдоожижения для получения гранулята позволяет улучшить качество смещения и в 5 раз сократить время грануляции; полученный в псевдоожиженном слое гранулят обладает более высокой сыпучесью, чем гранулят, приготовленный способом влажной грануляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гандель В. Г. Мед. пром. СССР, 1965, № 7, стр. 33—36.
2. Гельперин Н. И., Вайнберг Ю. П., Айнштейн В. Г. Мед. пром. СССР, 1965, № 10, стр. 27—31.

3. Длин А. М. Математическая статистика в технике. Изд. «Советская наука». М., 1958, стр. 351.
4. Пат. США, № 3175948, 1965.
5. Gold G., Palermo B. T. J. Pharm. Sci., 1965, v. 54, No 2, p. 310—312.
6. Idem, ibid., No 10, p. 1517—1519.
7. Krowczyński L. Nowe postacie leków. Państwowy zakład wydawnictw lekarskich. Warszawa, 1967.
8. Lee S., DeKay H. G., Banker G. S. J. Pharm. Sci., 1965, v. 54, No 8, p. 1153—1158.
9. Lieberman S. V., Wood J. H. J. Pharm. Sci., 1964, v. 53, No 12, p. 1492—1495.
10. Perlman K. P. et al. Drug Cosmet. Ind., 1964, v. 94, No 5 pp. 660, 780, 782, 785.

ОПЫТ МАТЕМАТИЗАЦИИ ПРОЦЕССА НАРАЩИВАНИЯ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ДРАЖЕ

А. Ш. ХАМЗИНА, Н. Г. БЕРЕЗИНА, З. М. УМАНСКИЙ
Кафедра технологии лекарственных форм Ташкентского фармацевтического института; зав. кафедрой — проф. З. М. Уманский.

В последние годы в значительной мере усилилось внимание к лекарственной форме драже.

С выходом в свет Государственной Фармакопеи IX издания драже стало официнальной лекарственной формой. Между тем, по изучению технологии лекарственного драже исследовательских работ очень мало.

Для разработки рациональной технологии лекарственного драже и ее внедрения в аптечную практику, нами предложен малогабаритный дражировочный аппарат для получения драже в небольших количествах.

В дальнейшем нами проводились исследования по сравнительной оценке влияния различных овлажнителей при получении драже.

В результате проведенных исследований разработан ряд прописей для изготовления лекарственных драже, а именно: драже микроиод, микроиод с люминалом и с метилтиоурацилом, а также с рутином.

В технологический процесс был включен принцип математизации. Оказалось, что в предлагаемом аппарате при пофазном проведении технологического процесса следует в течение каждой отдельной фазы прибавлять овлажняющую жидкость в количестве 2—5% и порошкообразных веществ в количестве 20% по отношению к весу дражируемой массы.

При этом вес массы в процессе наращивания для каждой стадии может быть вычислен по формуле возрастающей геометрической прогрессии: $a_n = a_1 \cdot q^{n-1}$;

«a_n»— вес получаемой массы в определенной стадии наращивания,

«a_1»— вес первоначальной массы,

«q»— знаменатель прогрессии,

«n»— определенная стадия наращивания.

В результате многочисленных экспериментов было установлено, что знаменатель q фактически равен 1,200—1,225.

Полученные экспериментальные данные увеличения веса при наращивании также подтвердили достоверность вычисленного нами знаменателя геометрической прогрессии по формуле:

$$q = \frac{a_n + 1}{a_n}$$

В результате этих исследований прибавление вспомогательных веществ будет производиться в строго рассчитанных количествах вместо эмперического добавления, практикуемого в настоящее время.

ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБОВ УДАЛЕНИЯ МИКРОКОЛИЧЕСТВ МЕТАЛЛОВ ИЗ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

Н. А. БУГРИМ, Е. И. ЗАТУЛА
(Лаборатория готовых лекарственных средств; руководитель — Ф. А. Конев. Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт)

Следы тяжелых металлов нередко оказывают значительное влияние на стабильность инъекционных растворов при хранении. Известно, что наиболее реакционными из них являются медь и железо, т. к. они либо катализируют окисление лекарственных веществ, либо приводят, наряду с другими металлами, к образованию новых нерастворимых в воде соединений и к появлению в инъекционных растворах т. н. взвесей.

ГФ IX регламентирует для большинства препаратов только содержание примесей свинца (от 5 до 20 мкг/г), содержание же примесей железа ею ограничивается в пределах 1—20

мкг/г только для четырех препаратов, применяемых для инъекций. При этом статьи на эти препараты не разграничивают допусков на железо в препаратах, применяемых для твердых лекарственных форм и для инъекционных растворов. Для большинства препаратов, легко окисляемых, вообще не предусмотрено требование по содержанию железа. В статьях на растворы лекарственных веществ в ампулах также не выдвинуто в качестве требования на чистоту предельное содержание примесей железа.

В таблице 1 представлены допуски примесей железа в ГФ IX для 11-и препаратов, применяемых для инъекций, и содержание примесей железа, найденное в этих препаратах и их инъекционных растворах, производимых химико-фармацевтическими заводами.

Таблица 1

Содержание примесей железа в лекарственных веществах

№ п. п.	Наименование препарата	Допуски примесей железа по ГФ IX мкг/г	Найдено железа в препарате мкг/г	Найдено железа в инъекционных растворах (мкг/мл)
1	Хлорид натрия	1,0	1,0—1,5	0
2	Сульфат магния	20,0	1,0—1,2	0
3	Кофеин-бензоат натрия	не предусмотрены	—	0,14—0,24
4	Глюконат кальция	не предусмотрены	1,0—3,0	0,1 —0,3
5	Тиосульфат натрия	20,0	0,4	0,2
6	Новокаин	не предусмотрены	3,0—6,0	0,1 —2,8
7	Глюкоза	20,0	3,0—9,0	0,12—6,2
8	Глюкоза с аскорбиновой кислотой	—	—	3,0 —4,0
9	Витамин B_1	не предусмотрены	—	0,42—0,46
10	Папаверин гидрохлорид	не предусмотрены	1,0—9,0	0,4 —0,84
11	Аскорбиновая кислота	не предусмотрены	4,0—6,0	—

Как видно из таблицы 1, содержание примесей железа в препаратах колеблется от 0,4 до 9 мкг/г, в инъекционных растворах — от 0,1 до 6,2 мкг/мл. При этом лекарственные препараты, легко окисляемые (аскорбиновая кислота, витамин B_1 и др.), и их растворы содержат количества железа, превышающие содержание железа в препаратах, сравнительно стойких к кислороду воздуха.

Нами изучалось влияние количества примесей железа на скорость окисления ряда лекарственных веществ. При этом обнаружили, что количество примесей железа, достаточное для ускорения процесса окисления для веществ, в разной степени подвергающихся окислению, колеблется от 0,02 до 2 мкг/мл. Таким образом, найденное в инъекционных растворах количество примесей железа явно превышает допустимые пределы.

В связи с этим нами разрабатывались способы удаления примесей железа из инъекционных растворов. Известно, что в настоящее время для очистки инъекционных растворов применяется активированный осветляющий уголь марки «А». Однако этот уголь не отвечает требованиям, которые предъявляются к веществам, применяемых в производстве инъекционных растворов. Он обладает сравнительно большой щелочностью, зольным остатком, значительным содержанием солей железа (см. таблицу 2). Это вызывает необходимость очистки

Таблица 2

Свойства активированного угля марки «А»

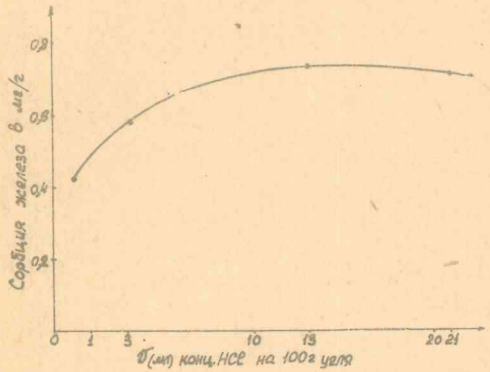
№ п. п.	Свойства угля	Показатели
1	Щелочность	0,44—1,3 мл 0,1 н. HCl
2	Водорастворимая зола	0,86—1,4%
3	Железо, растворимое в воде	0—0,00053%
4	Железо, растворимое в 2% HCl	0,013—0,071%
5	Зола, растворимая в 2% HCl	4,32—6,74%

его. Процесс обработки угля на различных химико-фармацевтических заводах неодинаков: он отличается расходуемым количеством концентрированной соляной кислоты, длительностью обработки, температурным режимом, соотношением уголь : водный раствор соляной кислоты.

Нами было установлено, что получаемый в результате это-

го активированный уголь обладает разными качественными показателями и имеет различную сорбционную способность к железу.

В связи с этим нами разрабатывалась технология приготовления угля, обладающего наибольшей сорбционной способностью к железу. При этом было установлено, что определяющим фактором в этом процессе является количество соляной кислоты, расходуемое на обработку угля.



Зависимость величины сорбции активированного угля от количества соляной кислоты, взятой на его обработку.

Зависимость величины сорбционной способности угля к железу от количества соляной кислоты, расходованной на его обработку, на примере растворов глюкозы приведена на рисунке 1. Из рисунка видно, что наибольшей сорбционной способностью к железу обладают угли, полученные при количестве соляной кислоты свыше 10 мл на 100 г угля. Для угля, обладающего наибольшей сорбционной способностью к железу, разработаны и другие показатели, определяющие его качество.

Кроме угля, сорбента основного характера, для удаления примесей железа из инъекционных растворов были испытаны также слабокислотные сорбены: целлюлоза, окисленная целлюлоза и ее натриевая форма.*

Основные свойства изученных сорбентов и условия их приготовления представлены в таблице 3.

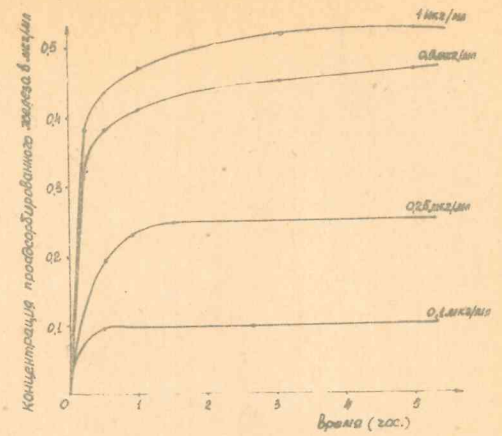
Сорбция железа из инъекционных растворов изучалась в статистических условиях.

В серии опытов изучалась скорость сорбции железа из инъекционных растворов и дистиллированной воды для пяти исходных концентраций железа от 0,1 до 4 мкг/мл. При этом

* Окисленная целлюлоза и ее натриевая форма получены в лаборатории химического синтеза и технологии ХНИХФИ т. т. Ясницким Б. Г. и Дольберг Е. Б.

установлено, что при сорбции на угле в интервале исходных концентраций от 1 до 4 мкг/мл равновесие наступает через 3 часа; при более низких концентрациях железа время наступления равновесия уменьшается (см. рисунок 2).

При сорбции железа целлюлозой, окисленной целлюлозой и ее натриевой формой в интервале изученных ис-

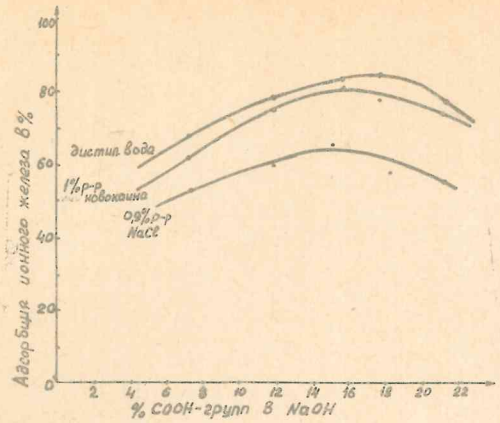


Сорбция железа различной концентрации из дистиллированной воды активированным углем.

Таблица 3

Свойства изученных сорбентов

№ п. п.	Сорбент	Условия приготовления	Свойства
1	Активированный обработанный уголь	13 мл концентрированной HCl на 100 г угля, 20 минут, 70—80°С, 1500 мл дистиллированной воды.	Сорбционная способность К железу не менее 0,7 мг/г, Осветляющая способность не менее 75%, влаги — не более 65%, солей железа — не более 0,003%.
2	Целлюлоза	хроматографическая бумага, 1% раствор трилона Б, 2% HCl, дистиллированная вода	—
3	Окисленная целлюлоза	окислением марли окислами азота	COOH групп —18,1% влаги — 10,6% азота — 0,21%
4	Натриевая форма окисленной целлюлозы	нейтрализацией окисленной целлюлозы	COOH — замещенных 6,6—14,5% COOH — незамещенных 0,6—8% азота — не более 0,5%



Зависимость сорбции железа в растворах от % содержания СООН-групп в натриевой форме окисленной целлюлозы.

ходных концентраций железа равновесная концентрация достигается через 15—30 минут.

Изучалась сорбция железа в зависимости от равновесных концентраций в инъекционных растворах. Результаты этих исследований представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы, сорбция железа из инъекционных растворов активированным углем проходит менее эффективно, чем другими изученными сорбентами. Наибольшей сорбционной способностью к железу из инъекционных растворов обладает натриевая форма окисленной целлюлозы. Однако обработка этим сорбентом солевых растворов вызывает резкое снижение pH этих растворов в связи с одновременной сорбцией катионов этих солей. Величина сорбции железа на натриевой форме окисленной целлюлозы зависит от количества карбоксильных групп в сорбенте (см. рисунок 3). Наибольшей величиной сорбции обладают образцы сорбента, содержащие 14—18% карбоксильных групп; при дальнейшем окислении сорбента его сорбционная способность к железу падает.

ВЫВОДЫ

1. Изучены свойства и условия обработки активированного угля с целью применения его для очистки инъекционных растворов. Разработаны основные показатели, определяющие качество этого угля.

2. Изучена сорбция железа в статистических условиях из ряда инъекционных растворов активированным углем марки «А», целлюлозой, окисленной целлюлозой и натриевой формой окисленной целлюлозы.

3. Показано, что натриевая форма окисленной целлюлозы является перспективным сорбентом для удаления примесей

Таблица 4

Величина сорбции железа из инъекционных растворов различными сорбентами

Сорбент	Наименование инъекционных растворов: дистиллированная вода			40% раствор глюкозы			1% раствор новокаина			2% раствор папаверина			0,9% раствор хлорида натрия		
	1 pH исход-ное	2 pH равно-весное	3 вели-чина сорб. в мг/г	1 pH исход-ное	2 pH равно-весное	3 вели-чина сорб. в мг/г	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Активированный уголь	5,8	5,9	0,28	5,95	5,9	0,71	4,2	4,25	0,047	—	—	—	5,8	6,0	0,2 0,26
Целлюлоза	6,3	5,57	0,57	—	—	—	5,8	5,47	0,52	—	—	—	—	—	—
Окисленная целлюлоза	5,6 6,25 6,8	3,8 4,0 4,5	0,97 0,81 0,81	4,0 —	3,0 —	0,7 —	—	—	—	3,0 4,0	2,52 3,47	0,18 0,27	6,12	3,82	0,39
Натриевая форма окисленной целлюлозы	5,9	6,1	0,68— 0,95	5,2	5,6	1,2	4,08	4,11	0,77	3,0	3,0	0,35	6,23	3,83	0,58

Примечание: Изучение сорбции железа в растворах глюкозы проводилось с использованием мягкого сахара, содержащего 0,9 мг% железа. (Исходная концентрация железа в исследуемых растворах составляла 0,0035 мг/мл).

солей железа из ряда инъекционных растворов. Исключение составляют растворы солевых веществ, в которых сорбент поглощает и катионы лекарственного вещества. Для очистки солевых растворов следует рекомендовать активированный уголь.

ГОТОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ВИДЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИХ ПРОИЗВОДСТВА

Ф. А. КОНЕВ

(Лаборатория готовых лекарственных средств Харьковского научно-исследовательского химико-фармацевтического института).

Заводами, аптеками, лабораториями нашей страны выпускается более 50 тыс. тонн растворов для инъекций в ампулах и флаконах, включающих около 200 наименований лекарственных препаратов. Выпуск ампулированных растворов сосредоточен на 20 крупных специализированных предприятиях. Однако научно-исследовательские работы в этой области ведутся недостаточно. Так, за последние 20 лет по вопросам ампулирования в СССР защищено всего 6 диссертаций.

Научное решение проблем ампулирования связано с изучением закономерностей, протекающих в двух или многокомпонентных системах: жидкость-твердое тело, газ-жидкость, газ-жидкость-твердое тело и др. При этом цели исследований различны и в ряде случаев противоположны. Так, при фильтрации дисперсных систем необходимо максимально извлечь из фильтруемой среды механические включения и осадить их на стенках пор фильтрующего слоя; при мойке ампул наоборот — загрязнения с твердой стенки необходимо перевести в жидкость.

Ампула с раствором представляет сложную систему раствор-газ-твердое тело, которая в зависимости от емкости ампул характеризуется различными физико-химическими параметрами:

— Отношение поверхности стенки к единице объема раствора для ампул емкостью 1—20 мл соответственно составляет 12—3,2. В результате степень перехода щелочных и других элементов стекла в жидкость в ампулах различной емкости неодинакова.

— Содержание кислорода в газовой фазе ампул на единицу объема раствора для 1—20 мл ампул также разное и соответственно составляет 0,16—0,05 мг/мл. При существующей технологии ампулирования растворов с газовой защитой не удаляется аклюдированный на стенках ампул кислород, поэтому не исключена возможность окисления лекарственных веществ в растворах.

— Изучаемые системы нестабильны во времени. Это обуславливается как нежелательными химическими превращениями лекарственных веществ, так и изменением физических параметров жидкой фазы, например, увеличением количества взвешенных частиц. Наши исследования показали, что число взвешенных частиц размером 25—75 микрон в инъекционных растворах при их хранении в течение 2-х лет значительно увеличилось (табл. 1).

Таблица 1

Количество взвешенных частиц в ампульных растворах

Наименование растворов	Емкость ампул мл.	Число частиц в зоне контроля, шт.		
		в начале	при хранении 1 год	при хранении 2 года
Глюкоза 40%	20,0	19	80	109
Новокаин 2%	5,0	23	49	78
Новокаин 0,25%	5,0	5	21	97
Коф. натр. бенз. 10%	1,0	49	93	108
Тиамин хлорид 5%	1,0	61	138	394
Кордиамин	1,0	12	30	106
Питуитрин	1,0	13	442	1000
Стрихнин 0,1%	1,0	11	48	77
Хинин 50%	1,0	10	41	249

С учетом указанных выше факторов нами проведены комплексные исследования по изучению стабильности инъекционных растворов преимущественно легко окисляющихся лекарственных веществ (папаверина, тиаминхлорида, алкалоидов раувольфии и др.) и разработке более совершенных и новых технологических схем для основных процессов ам-

пулирования: фильтрации растворов, мойки, заполнения и запайки ампул.

Показано, что для стабилизации ряда инъекционных растворов, наряду с оптимальным значением pH, отсутствием посторонних примесей, определяющим фактором является инертная среда, которая должна занимать не менее 90% объема газовой фазы в ампуле над раствором. [4, 5].

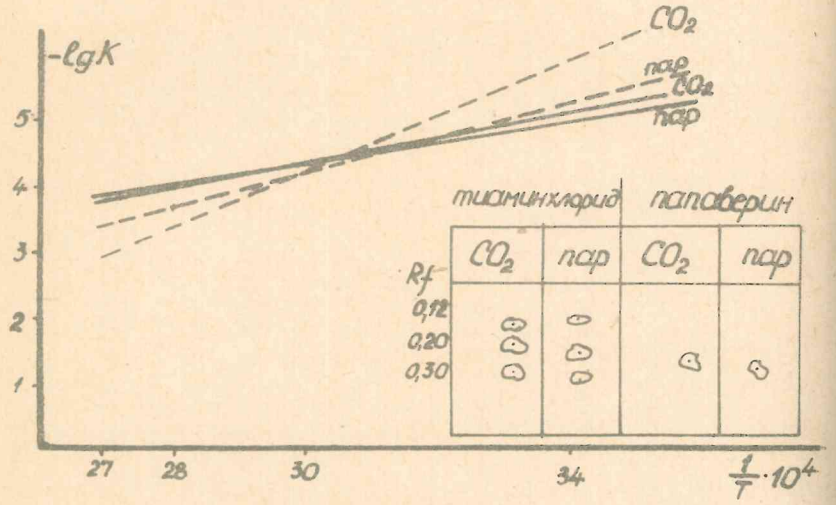


Рис. 1. Константы скорости реакции разложения и хроматограммы растворов папаверина и тиаминхлорида.

Нами впервые разработана технология ампулирования растворов в токе инертного газа с использованием вакуумного способа наполнения ампул раствором, при этом предложен оригинальный принцип запайки ампул, где инертной средой является пар [6]. Из приведенных на рис. 1 хроматограмм и значений констант скорости разложения видно, что ампулирование растворов папаверина и тиамин хлорида в атмосфере CO_2 и пара обеспечивает практически одинаковую стабильность препаратов. Полученные данные подтверждены исследованиями стабильности препаратов при длительном хранении, тем самым доказана эффективность предлагаемого способа ампулирования инъекционных растворов с использованием в качестве инертной среды пара.

Для получения продукции высокого качества ампульные цехи необходимо обеспечить большим количеством тщательно профильтрованных жидкостей и воздуха. Так, потребность ампульного цеха средней мощности в сутки составляет: фильтрованного воздуха свыше 200000 м³, воды и растворов — до 100 тонн.

Нами изучена эффективность более 70 фильтрующих слоев, состоящих из различных материалов (искусственные и естественные волокна, металлокерамика, керамика, уголь и др.) [7] и представляющих широкий диапазон гидродинамических свойств — пористость 25—90%, размеры пор — 2—100 микрон. Доказано, что фильтрация растворов через указанные фильтрующие материалы протекает по закупорочному типу, при этом скорость потока в керамических и металлокерамических фильтрах падает значительно быстрее, чем в волокнистых.

Показано, что поток жидкости в изучаемых пористых средах при оптимальной скорости фильтрации 0,1 см/сек имеет ламинарный характер. Зависимость коэффициента сопротивления от критерия Re Рейнольдса в лагорифмических координатах выражается единым уравнением, весьма близким к уравнению ламинарного потока в трубе $L = \frac{64[3]}{Re}$

Наиболее эффективными из изученных оказались фильтрующие слои, состоящие из волокна хлопка, ткани ФПП-15 и металлокерамики для воды и растворов; ткань ФПП-15 в комбинации со стеклотканью для воздуха. При скорости потока 0,1 см/сек для растворов и 5 см/сек. для воздуха фильтры задерживают частицы размером 1—5 микрон и выше.

Для получения качественного фильтрата необходимо особое внимание обращать на правильность зарядки фильтра, обеспечение постоянного давления на фильтр при его эксплуатации и на обработку фильтрующих материалов от сопутствующих примесей.

Так, при зарядке фильтра в зависимости от плотности укладки волокна хлопка со средним диаметром 25 микрон размеры пор фильтрующего слоя могут колебаться в пределах 20—300 микрон. Оптимальной плотностью фильтрующего слоя из волокна хлопка является 0,3 г/см³, толщина слоя 3 см, при этом диаметр пор в среднем колеблется в пределах 70 микрон.

Фильтрующие материалы не должны загрязнять фильтрат примесями, в частности восстанавливающими веществами. Эксперименты показали (рис. 2), что бельтинг, шелк, капрон в значительно большей степени загрязнены восстанавливающими веществами, чем марля, бязь и мадаполам. Все фильт-

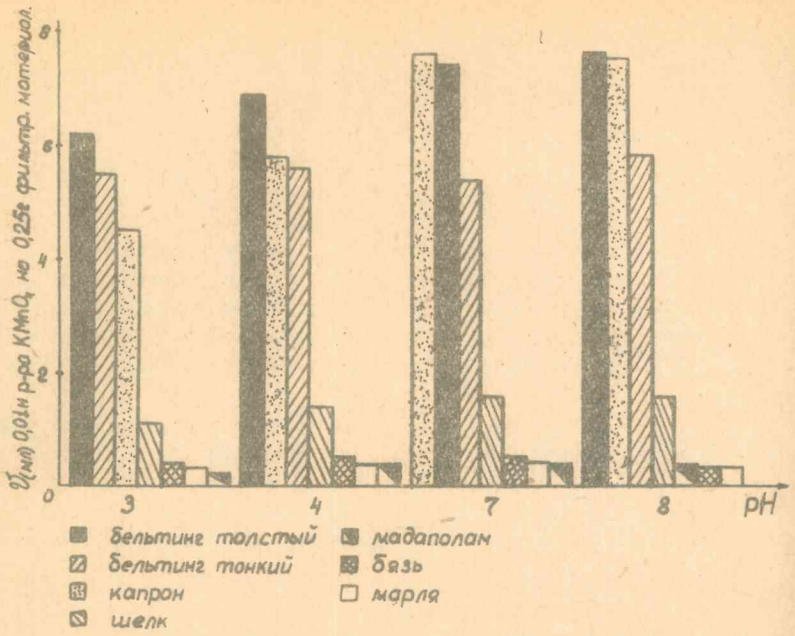


Рис. 2. Загрязненность фильтрующих материалов восстанавливающими веществами (обработка при 100°С).

рующие материалы перед употреблением необходимо обрабатывать кипячением их в слабо подкисленной дистиллированной воде. Восстанавливающие вещества быстрее удаляются из хлопковых материалов, чем из материалов типа капрона, шелка. Для марли и бязи достаточно однократное кипячение их в дистиллированной воде при соотношении 100 мл воды на 0,25 г фильтрующего материала.

На основании полученных данных ХНИХФИ совместно с Ленинградским конструкторским бюро Министерства медицинской промышленности СССР разрабатывает автоматизированные фильтрационные установки для инъекционных растворов производительностью 50—1000 л/час. Установки малой и средней мощности могут с успехом применяться в галеново-фасовочных лабораториях аптекоуправлений и на фармацевтических фабриках.

В мировой практике ампулирования существуют два принципиально разных способа — вакуумный и шприцевой. Основным недостатком указанных способов является их недостаточная эффективность при мойке ампул. Это объясняется

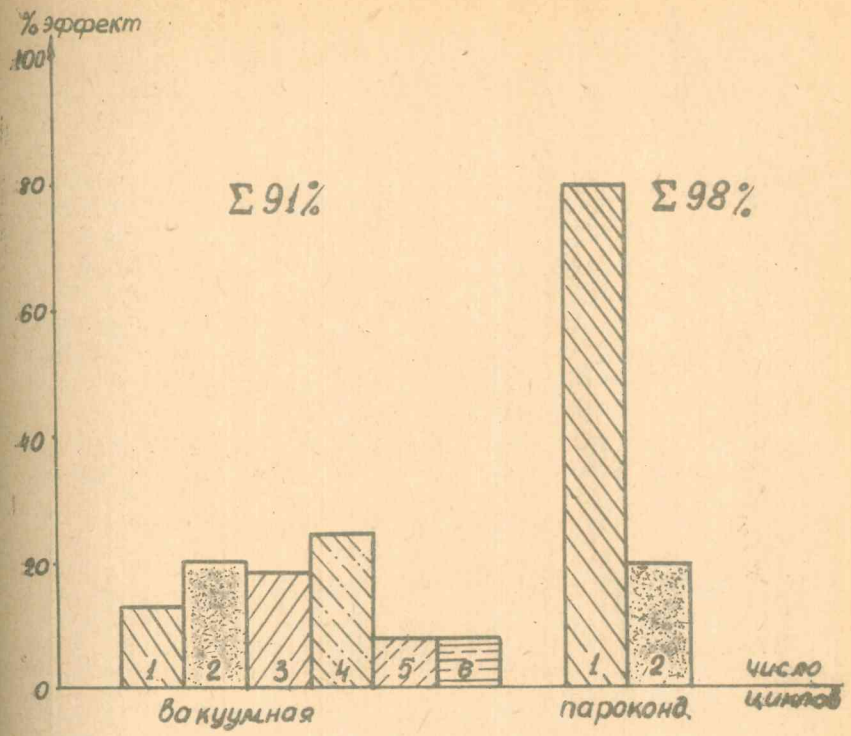


Рис. 3. Эффективность вакуумной и пароконденсационной мойки 1 мл. ампул.

тем, что указанные способы не обеспечивают отрыва от стенок ампул механических частиц, имеющих значительную адгезию к стеклу. Так, для удаления из ампулы частиц стекла размером 50 микрон необходима средняя скорость потока жидкости в пределах 100 см/сек [1, 2]; скорость потока при вакуумной и шприцевой мойки ампул примерно в 5—10 раз меньше. Кроме этого, при мойке ампул указанными способами на стенках ампул остается пленка воды толщиной около 50 микрон, которая препятствует срыву частиц со стенок в поток и выносу их из ампул.

Нами предложен оригинальный так называемый пароконденсационный способ циркуляции жидкости в сосудах [8], основанный на принципе обеспечения перепада давления в системе за счет конденсации и образования пара. Применение указанного способа на стадии мойки ампул позволяет значительно увеличить кавитационный и тепловой эффекты

в пограничном слое жидкость—стенка и уменьшает толщину пленки до 1 микрона. В результате эффективность мойки значительно возрастает. Так, при мойке 1 мл ампул, на которых предварительно была закреплена пленка краски, пароконденсационная мойка, как видно из данных рис. 3, в 3 раза эффективнее вакуумной. Иследования показали, что при 4—5-кратной пароконденсационной мойке ампул брак растворов в ампулах по механическим загрязнениям при визуальном контроле составляет не более 1%. При этом создаются реальные предпосылки для замены сплошного контроля готовой продукции выборочным.

Пароконденсационный способ циркуляции жидкости в сосудах оказался также эффективным и при наполнении ампул раствором, при этом точность дозировки не ниже, чем при применении шприцевого метода.

Проведенные исследования дали возможность начать работы по созданию новой поточной линии ампулирования.

ВЫВОДЫ

Проведены комплексные исследования по совершенствованию существующей разработке новой технологии на основных стадиях процесса ампулирования инъекционных растворов.

Предложены оригинальные технологические принципы: пароконденсационный способ циркуляции жидкости в ампулах, фильтрация дисперсных систем через комбинированные фильтрующие слои, запайка ампул в атмосфере пара, которые позволяют улучшить качество выпускаемой продукции и повысить рентабельность производства.

Проведенные работы положены в основу создания новой линии ампулирования инъекционных растворов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимон А. Д. Адгезия пыли и порошков, М., изд. Химия, 1967, стр. 200.
2. Зимон А. Д. Оценка величины адгезии частиц. Коллоидный журнал, 1967, XXIX, вып. 6, 883—884.
3. Касаткин А. Г. Основные процессы и аппараты химической технологии, М., госхимиздат, 1955, 64.
4. Конев Ф. А., Курченко И. Н. Способ ампулирования растворов нестойких лекарственных веществ, Авторское свидетельство № 145711, 24/I, 1962.
5. Конев Ф. А., Курченко І. Н. Вивчення стійкості розчину ерготалу для ін'єкцій, Фарм. журнал, 1962, № 6, 40—43.
6. Конев Ф. А., Вакушин Б. И., Шалит Л. М., Водяницкая Л. С. Способ ампулирования нестойких препаратов. Авторское свидетельство, 1965, № 170625, класс 30g 605.
7. Конев Ф. А., Тимофеев В. В., Федорченко И. М., Андриевский Р. А. Металло-керамические фильтры для фильтрации воздуха. Порошковая металлургия, 1964, № 6, 85—88.
8. Конев Ф. А. Способ заполнения ампул жидкостью и удаление жидкости из них. Авторское свидетельство, 1961, № 140953, 21/8.

К ТЕХНОЛОГИИ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ НЕКОТОРЫХ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

(сложных эфиров диэтиламиноэтанола и карбоновых кислот)

М. Г. ЧАПЛИНСКАЯ

(Из кафедры технологии лекарств ЛГМИ, зав. кафедрой — проф. В. Т. Позднякова).

Среди новых препаратов холинолитического действия отдельную группу составляют хлоргидраты сложных эфиров диэтиламиноэтанола и карбоновых кислот (дифенил-уксусной, -пропионовой и др.). Из них отечественными препаратами являются: апрофен, тифен, спазмолитин и диамифен. Первые три впервые синтезированы во ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе (синтез спазмолитина повторен), а диамифен — во Львовском мединституте на кафедре фармакохимии под руководством профессора Н. М. Туркевича. Эти препараты, наряду с холинолитическими, спазмолитическими, местноанестезирующими свойствами, обладают и другим фармакологическим действием, а потому назначаются при многих заболеваниях, в ряде случаев — в виде инъекций (9, 10, 12—16).

Являясь сложными эфирами, в водных растворах не исключено гидролитическое расщепление (6, 11, 17). На сколько быстро будет протекать такой процесс в растворах для инъекций этих препаратов, данные в доступной нам литературе отсутствуют, а они необходимы для усовершенствования упомянутых лекарств, чему и посвящено данное сообщение.

Технология инъекционных растворов диамифена впервые разрабатывается на нашей кафедре доцентом И. Р. Гнидец (7, 8, 9). Им была показана быстрая разрушаемость препарата в водных растворах вследствие легкого отщепления хлора в остатке дифенилуксусной кислоты. Стерилизация усиливала разрушаемость, что сопровождалось изменением pH растворов. Отщепление хлора происходит довольно легко даже и в нестерилизованных растворах. Чтобы предупредить такой

процесс, автор вводил в испытуемые растворы ЭДТА. Заметный стабилизирующий эффект был им достигнут при сочетании в растворе 30 мг% диамифена и 15 мг% ЭДТА.

Тифен и апрофен — препараты официнальные, спазмолитин — включен в МРТУ. При приготовлении инъекционного раствора апрофена предусмотрена термическая стерилизация, растворы же тифена рекомендуется приготовлять в асептических условиях и без введения консервантов, хотя данные о наличии самостерилизующих свойств у этого препарата в доступной литературе отсутствуют, как и нет данных о стабильности растворов спазмолитина.

Для решения вопроса стабильности изучаемых нами препаратов в их водных растворах в начале требовалось подобрать методы количественных определений по физиологически активной части их молекул.

В случае тифена нами был избран полярографический метод (1, 4, 18). Исследования проводили с помощью электронного полярографа ПЭ-312, который позволял автоматически получать интегральные и дифференциальные полярограммы (3, 5). В качестве фона применяли 0,1 н. раствор калия хлорида, поскольку растворы тетра-этиламмониевых солей, вследствие взаимодействия с тифеном, быстро желтели. Поскольку потенциал полуволны для тифена не был известным, в начале снимался ряд полярограмм при различном начальном значении потенциала. При этом было зарегистрировано две полярографические волны. Скачок потенциала для первой полуволны: начинался при — 0,45 и заканчивался при — 0,68; для второй — 1,5 — 1,61. Процентное содержание препарата в испытуемых растворах отсчитывалось по предварительно построенному графику зависимости величины потенциала от концентрации (мол.) тифена в растворе.

Данные полярографических исследований 1%-ного раствора тифена представлены в нижеследующей таблице 1.

Выявленное при этом снижение концентрации тифена в хранившемся различный период времени водном растворе указывало на быструю его разрушаемость. Свет на разрушаемость препарата заметного влияния не оказывал; температура стерилизации катализировала процесс разрушения препарата.

Для изучения стабильности апрофена и спазмолитина в растворах был использован метод ионообменной адсорбции на катионитной смоле КУ-1 (2, 17). В случае гидролиза катионитами удерживается диэтиламиноэтанол, тогда как анионы соляной и дифенилпропионовой или дифенилуксусной кислоты вымываются в фильтрат и могут быть легко оттитрованы щелочью, что регистрируется по увеличению цифровых показателей титрования (17). Исследования показали, что с удлинением срока стерилизации гидролитическое расщепление апрофена усиливается, что же касается pH, то хотя показатели его и меняются, все-таки они не выходят за пределы норм, зазначенных в Фармакопее IX-го издания (3,7—4,7). В нестерилизованных растворах апрофен в течение года не изменял свою концентрацию.

Таблица 1

Данные полярографических исследований тифена в нестерилизованном водном растворе

Продолжительность хранения	Смещение напряжения	E	Высота волны
—	—0,4	—0,64	118
	—1,0	—1,52	117
Два часа	—0,4	—0,63	104
	—1,0	—1,52	107
1 сутки	—0,4	—0,62	84
	—1,0	—1,53	96
2 суток	—0,4	—0,63	73
	—1,0	—1,53	93
3 суток	—0,4	—0,63	66
	—1,0	—1,52	88
4 суток	—0,4	—0,63	63
	—1,0	—1,51	87
5 суток	—0,4	—0,62	56
	—1,0	—1,54	84
1 неделя	—0,4	—0,63	47
	—1,0	—1,52	82

Спазмолитин, ввиду гигроскопичности, иногда претерпевает разрушение уже в порошке. Это обстоятельство зачастую препятствует получению прозрачного, а значит и доброкачественного водного его раствора.

Как показали наши исследования, спазмолитин в растворах для инъекций подвергается гидролитическому расщеплению. Стерилизация усиливает этот процесс.

Тщательными микробиологическими испытаниями индивидуальных растворов апрофена, спазмолитина и тифена в аэробных и анаэробных условиях на обыкновенных и специальных средах (МПА, МПБ, МП-бульон, и желатина, сахарный агар и бульон, сывороточный агар и бульон среды: Колодницкого, Кит-Тароцци, Вильсона и Блера, молоко) установлено, что кроме апрофена ни один из этих препаратов не проявляет самостерилизующих свойств. Испытаниями антибактериальной активности апрофена (методом диффузии в агар и методом серийных разведений) выявлены бактериостатичесчие свойства его. Это дало возможность нам приготовлять растворы апрофена для инъекций в строго асепти-

ческих условиях, не прибегая к стерилизации. Такой способ обеспечивает надлежащую стабильность и стерильность указанной лекарственной форме в течение года.

При изготовлении инъекционных растворов спазмолитина, чтобы избежать термическую стерилизацию и введения консервирующих добавок, нами была испытана возможность приготовления комбинированных растворов его с апрофеном, используя самостерилизующие свойства последнего. Удовлетворительные результаты были получены при сочетании их в растворе в 0,5-ных концентрациях. При изготовлении таких растворов требуется обязательное соблюдение строгой асептики.

Учитывая, что при изготовлении инъекционных растворов тифена процесс гидролитического его расщепления начинается уже в первые часы, а также и то, что он не обладает самостерилизующими свойствами, считаем, что для инъекционного введения наиболее рационально в данном случае иметь кристаллический препарат, расфасованный в стерильные ампулы. Это позволило бы экстемпорально приготовлять растворы его для инъекций непосредственно у постели больного.

ВЫВОДЫ

1. Спазмолитин, тифен и апрофен в инъекционных растворах, приготовляемых принятыми для них методами, претерпевают гидролитическое расщепление. Температура стерилизации катализирует этот процесс.

2. Микробиологическими исследованиями упомянутых препаратов установлено, что лишь один из них — апрофен — обладает самостерилизующими свойствами.

3. Разработаны оптимальные условия для приготовления инъекционных растворов вышеперечисленных препаратов, обеспечивающие определенную стабильность их.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваввзоне С. Полярография органических соединений. «Методы анализа органических соединений», Изд. иностр. литературы. М., 1951.
2. Вайсман Г. А., Ямпольская М. М. Применение ионообменных адсорбентов в фармацевтическом анализе, Киев, 1959.
3. Гейровский Я., Я. Кута. Основы полярографии, изд. «Мир», М., 1965.
4. Гейровский Я. Полярографический метод, теория и практическое применение, Химтеорет, Л., ОНТИ, 1937.
5. Гейровский Я. Техника полярографического исследования. Изд. ин. лит., М. 1957.

6. Гнідець І. Р. Дослідження стерильних розчинів складних ефірів — похідних дифенілоцтової кислоти. Фармжурнал, 1965, № 4, с. 8.
7. Гнідець І. Р., Комар Н. Т. Дослідження стерильних розчинів складних ефірів — похідних дифенілоцтової кислоти. Фарм. журнал, 1966, № 5, 26.
8. Гнидец И. Р. Анализ растворов диамифена. Симпозиум Всесоюзного НФО. Синтез и анализ лекарственных веществ, Львов, 1966, стр. 279.
9. Гребенник Л. И., Соболева И. М. Изучение выделения и распределения тифена в организме с помощью изотопного метода. Фармакология и токсикология, 1956, 50, 25.
10. Капылова Н. А. Сб. Материалы по обмену передовым опытом и научн. достижениями в хим-фармпромышл., М., 1958, № 1, с. 1.
11. Кудакова И. А. Вопросы стабилизации лекарств для инъекций. Аптечное дело, 1964, № 5, 14.
12. Либерман С. С. Фармакология и токсикология, 1950, № 1, 43.
13. Либерман М. В. Новые спазмолитики апрофен и дипрофен. Мед. промышленность СССР, 1957, № 6, 43.
14. Либерман С. С. Тифен, БМЭ. Гос. научн. издат. «Сов. энциклопедия», М., т. 32, 1963, стр. 233.
15. Машковский М. Д. Лекарственные средства, изд. «Медицина», М., ч. I, 1967, стр. 207, 208—209, 211, 378.
16. Машковский М. Д., Либерман С. С. Фармакология и токсикология, 1957, № 4, стр. 42.
17. Чаплинская М. Г., Должанская Р. Н. Изучение стабильности растворов апрофена для инъекций, «Фармация», 1967, № 2, с. 20.
18. Шевченко И. Т., Городинский В. И. Полярография в медицине и биологии, Госмедиздат УССР, Киев, 1964.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА МАССОПЕРЕДАЧИ ПРИ МАЦЕРАЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

В. Д. ПОНОМАРЕВ

(Кафедра технологии лекарств; зав. каф. — засл. деятель науки РСФСР, проф. И. А. Муравьев. Пятигорский фармацевтический институт)

Мацерация растительного сырья лежит в основе большинства методом экстрагирования. Ремацерация, перколяция состоят из мацерационных процессов, перколяцию и непрерывное экстрагирование также можно представить как сумму большого количества элементов — мацераций. Исследование закономерностей мацерации в различных условиях является основой изучения всех других методов экстрагирования растительного сырья прежде всего потому, что оно позволяет охарактеризовать процесс массопередачи вещества.

В самом общем случае массопередача при экстрагировании подчиняется второму закону Фика, одним из решений которого является уравнение:

$$\lg \frac{q_i}{q_0} = \lg a - kt \qquad (I)$$

описывающее взаимосвязь между временем экстрагирования и отношением количества вещества, оставшегося в сырье qi; к его исходному количеству q_0 (I).

При мацерации экстрагирование обычно проходит до установления равновесного состояния в системе сырье-экстрагент. Равновесие является пределом мацерационного процесса и характеризуется тем, что значительная доля экстрагируемого вещества остается в растительном сырье. Движущей силой процесса массопередачи при мацерации является разность между концентрацией раствора действующих веществ в экстракте, поглощенном сырьем и равновесной концентрацией. Движущую силу процесса мацерации можно характеризовать также как разность между действительной и равновесной концентрациями вещества в свободном экстрагенте.

Исходя из указанного, более наглядным является представление динамики процесса мацерации в виде кривых, изображающих зависимость между временем и отношением действительной концентрации вещества в экстрагенте к равновесной. Такой подход к процессу мацерации позволяет определить ряд технологических параметров процесса и исходного сырья.

Нами был поставлен эксперимент по мацерации корней солодки голой различной степени измельчения 0,25% раствором аммиака. 50,0 порошка корней солодки, соответствующей степени измельчения, заливали 250 мл 0,25% водного раствора аммиака, настаивали различное время, сливали полученную вытяжку и определяли количество проэкстрагированных веществ по сухому остатку.

Для построения графика и выведения уравнений количество проэкстрагированных веществ выражали в % от равновесного состояния, расчет производили по формуле:

$$C = \frac{M \cdot V \cdot 100}{P \cdot A \cdot Vc} \cdot 100, \qquad II$$

где C — количество проэкстрагированных веществ в % от равновесия;
M — количество проэстрагированных веществ в вытяжке, гр.;
V — объем залитого в сырье экстрагента, мл;
Vc — объем слитой вытяжки, мл;
P — количество сырья, гр.;
A — содержание экстрагируемых веществ в сырье, %.

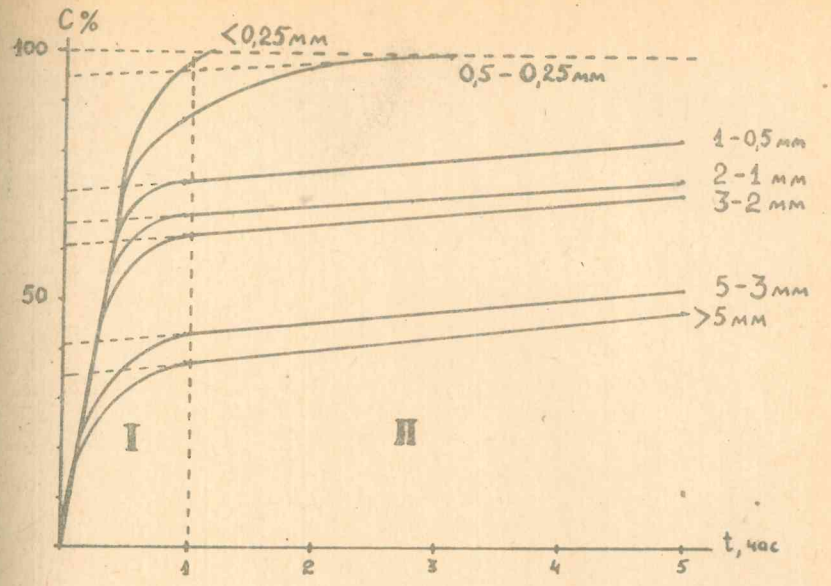


Рис. 1. Влияние степени измельчения сырья на характер зависимости между временем и отношением С действительной концентрации вещества в экстракте к равновесной в % при мацерации корней солодки.

Исходное сырье — корни солодки, имело 37% экстрактивных веществ. Полученные нами результаты (средние из 2-х определений) приведены в табл. 1 и на рис. 1.

Анализ кривых процесса мацерации позволяет сделать ряд заключений. Процесс экстрагирования, как это уже отмечалось ранее (2), складывается из 2-х периодов:

I период. Растворение и вымывание экстрагируемых веществ из разрушенных клеток и с поверхности частиц растительного материала.

2 период. Диффузия веществ из кусочка растительного материала в раствор.

Первый период на графике 1 характеризуется крупными участками кривых, второй — более пологими прямолинейными ветвями кривых.

В течение первых минут после проникновения экстрагента в сырье одновременно начинается 2 процесса — растворение веществ внутри клеток и на поверхности кусочков растительного материала и медленная диффузия вещества из клеток наружу.

Период растворения и вымывания экстрагируемых веществ заканчивается для корней солодки в течение часа и затем про-

Таблица 1

Содержание экстрактивных веществ в вытяжках корней солодки голой в % от равновесия

Время мин.	Содержание экстрактивных веществ в % от равновесия в вытяжках при мацерации сырья степени измельчения						
	>5мм	5—3	3—2	2—1	1—0,5	0,5—0,25	<0,25
20	22,0	28,8	30,5	36,6	57,0	63,0	73,0
40	25,8	42,3	53,0	62,5	69,0	74,5	89,0
60	37,2	42,5	61,0	66,2	73,0	85,5	99,5
120	38,6	43,2	67,8	69,0	75,0	97,2	100,0
180	44,6	49,0	68,5	70,1	79,3	100	100,0
300	47,5	51,6	69,0	71,3	82,0	100	100,0

должается медленное экстрагирование вещества из растительной ткани. Отсюда можно заключить, что растворение и вымывание веществ происходит гораздо быстрее, чем диффузия. Видимо, внутри растительных клеток корня солодки растворение веществ также проходит быстро и не определяет скорость экстрагирования.

Величина участков кривых, характеризующих период растворения и смыва веществ из разорванных клеток и с поверхности кусочков растительного материала, различна для сырья разной степени измельчения. У крупноизмельченного сырья первый участок кривой невелик, чем более мелкое сырье экстрагируется, тем больше относительная величина этого участка кривой. Очевидно, что величина первого участка кривых зависит от количества разрушенных клеток.

Прямолинейные участки кривых легко описываются уравнениями прямой линии

$$У = at + в, \qquad IV$$

где а — коэффициент, учитывающий скорость массопередачи,

t — время,

в — отрезок, отсекаемый на оси ординат.

Указанное уравнение позволяет легко рассчитать время установления равновесия при мацерации сырья различной степени измельчения.

Для составления уравнений использовали точки времени от 1 часа и выше.

Таблица 2

Уравнения прямолинейных участков кривых мацерации

Мелкость	Уравнение	Время установления равновесия
>5 мм	У=3,26t+33,0	28 час
5—3 мм	У=3,08t+38,0	26 «
3—2 мм	У=1,74t+61,9	16 «
2—1 мм	У=1,24t+65,7	14 «
1—0,5 мм	У=2,66t+70,0	12 «

Как видно из таблицы № 2, время установления равновесия для разных степеней мелкости различно.

Для заводской степени мелкости время установления равновесия порядка — 28 часов.

В заключение необходимо отметить возможность экспрессного определения экстрактивных и действующих веществ в растительном сырье с помощью проведения мацерации до равновесного состояния.

При мацерации сырья степени измельчения менее 0,25 мм, в котором разрушены все клетки, равновесное состояние наступает в течение 1—2 часов. Зная общий объем залитого в сырье экстрагента, проведя анализ части вытяжки, полученной после достижения равновесного состояния, легко рассчитать количество экстрактивных и действующих веществ в сырье.

ВЫВОДЫ

1. Исследован процесс мацерации корней солодки голой.
2. Рассчитано время установления равновесия при мацерации корней солодки различной степени измельчения.
3. Процесс мацерации мелкоизмельченного сырья позволяет провести экспрессное определение экстрактивных и действующих веществ в сырье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова Е. И. Исследование процесса экстрагирования из растительных материалов. Канд. диссертация. Харьков, 1966 г.
2. Пелишенко И. И. Исследование кинетики экстрагирования лекарственных веществ из растительного материала. Автореферат канд. диссертации. Харьков, 1965 г.

Из таблицы видно, что для получения настоек вихревым методом требуется значительно меньше времени, но для различных настоек время экстракции различно. Так, для получения настойки красавки вполне достаточно 5 минут, а при экстракции в течение 20 минут наступает равновесие и дальнейшего извлечения действующих веществ не происходит. Настойку зверобоя можно получить за 15 минут, настойку ландыша — за 20 минут, настойку валерьяны и полыни — за 25 минут. Равновесие при экстракции наступает чаще всего менее чем за час. Так, для настойки зверобоя и ландыша — за 25 минут, валерьяны и лапчатки — за 55 минут и т. д.

Все полученные нами настойки удовлетворяли требованиям ГФ-IX и по внешнему виду, и по числовым показателям.

Хроматографический анализ алкалоидсодержащих настоек показал, что настойки полноценны не только по сумме алкалоидов (о чем говорит анализ, проведенный в соответствии с требованиями ГФ-IX), но и составу их.

Для расчета коэффициента К, характеризующего процесс экстрагирования, мы использовали кинетическое уравнение: $K = \frac{2,3}{\tau} \lg \frac{G_н}{G_\tau}$, а также экспериментальные данные.

Средние значения константы К для выбранных нами объектов, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Средние значения констант К для различных видов лекарственного растительного сырья.

№ п/п	Наименование сырья	Средние значения К
6	Корни и корневища валерианы	0,051
1	Корни и корневища лапчатки	0,057
2	Трава зверобоя	0,112
3	Лист красавки	0,118
4	Лист ландыша	0,110
5	Трава полыни	0,070
7	Семена чилибухи	0,018

Из данных таблицы 2 видно, что константа К зависит от анатомического строения исследуемого сырья, действующие же вещества, содержащиеся в сырье, существенного влияния на величину коэффициента К не оказывают.

Кроме того, нами испытана полупроизводственная модель пружинно - лопастного экстрактора непрерывного действия (6, 4). Модель изготовлена ОНИРом ЛХФИ. Испытания проведены в галеновом цехе Ленинградского химфармзавода № 1.

Экстрактор работает по принципу противотока. Измельченное сырье подается через бункер в 1 секцию, где сырье при

помощи лопастей погружается в жидкость, а затем передвигается и перебрасывается во 2 секцию, затем в 3 и т. д.

Извлекатель поступает в последнюю секцию и протекает из секции в секцию навстречу движению растительного сырья.

Экстрактор закрыт герметично, что дает возможность применять для экстракции спирто-водные смеси. Испытуемая модель дает возможность изменять скорость движения сырья по экстрактору (3 варианта) и скорость подачи извлекателя.

В нашу задачу входило получить на испытуемой модели продукцию, отвечающую требованиям ГФ-IX и подобрать для производства каждого из выбранных объектов оптимальный режим работы экстрактора. Как и следовало ожидать, оптимальный режим для различных видов сырья оказался различным.

Мы провели серию экспериментов по выявлению оптимальных условий получения настойки красавки, отвечающей требованиям ГФ-IX. Результаты опытов приведены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты испытаний пружинно-лопастного экстрактора (дается в сокращенном виде).

№ п/п	Загружено: Колич. сырья в кг	Загружено: Колич. извлек. в л	Загружено: Время экстр. в час.	Кол-во извлечения в л	Скорость подачи извлекателя в л/час.	Результаты анализа: Содерж. дейст. в — в	Результаты анализа: Содерж. спирта	Результаты анализа: Выход в %
Настойка красавки								
1	3,5	45,5	17,5	40,0	2,6	0,053	36,2	88,0
2	1,4	40,0	7,0	36,0	5,5	0,025	35,8	98,0
3	1,0	22,0	5,0	19,0	4,4	0,034	35,9	91,0
Настойка валерьяны								
1	1,6	11,6	9,4	8,0	1,23	0,257	—	92,0
2	1,0	7,2	6,0	5,0	1,20	0,270	65,9	93,0
Экстракт адониса								
1	1,0	22,5	4,5	17,0	5,00	2,600	—	59,0
2	0,8	17,5	5,3	16,0	3,30	3,300	—	88,0

В той же таблице представлены результаты опытов при производстве на экстракторе настойки валерьяны, настойки ландыша, экстракта адониса. Из таблицы видно, что оптимальным режимом для получения настойки красавки является скорость подачи извлекателя 4,4—5,1 л/час, при скорости подачи сырья 0,2 кг/час. При подаче извлекателя с меньшей скоростью получены более концентрированные вытяжки, требующие разведения, при большей же скорости подачи извлекателя получается слабая настойка. Выборочные анализы отработанной травы, а также расчеты показывают, что настойку красавки можно получать с хорошим выходом (90—93%). Производительность модели экстрактора — 100—120 л настойки в сутки.

При производстве экстракта адониса только в случае очень разбавленных извлечений из травы извлекается до 88% гликозидов, в случае же получения более концентрированных извлечений в отработанной траве остается до 25% гликозидов. Таким образом, использовать пружинно-лопастной экстрактор для производства экстрактов нецелесообразно, т. к. приготовление разбавленных извлечений нерационально, учитывая, что следующей стадией процесса является выпарка.

Динамика извлечения экстрактивных веществ была изучена нами на примере экстрагирования корней и корневищ валерьяны в режиме опыта № 2 (см. 1,25 л/час). При установившемся рабочем периоде экстрактор был остановлен и из каждой секции была взята проба для определения сухого остатка. Полученные данные подтверждают, что динамика экстрагирования имеет определенную закономерность. Сначала экстрактивные вещества извлекаются весьма интенсивно, начиная с 6-й секции процесс экстракции замедляется, а с 10-й секции экстрагируемые вещества выделяются очень медленно (кривая располагается почти параллельно линии абсцисс).

Проверка фармакологической активности получаемых извлечений была осуществлена на примере различных препаратов из цветов зайцегуба опьяняющего. Экстракт лагохилуса жидкий и настойка лагохилуса были получены вихревым методом и методом периодической экстракции на батарее перколяторов. Фармакологические испытания показали, что оба экстракта равноценны по фармакологическому действию. Водные горячие вытяжки лагохилуса получены на пружинно-лопастном экстракторе и обычным методом. Фармакологические свойства вытяжек равноценны, а выход с применением пружинно-лопастного экстрактора увеличен на 6,5%.

Кроме того, нами выполнены технико-экономические расчеты. Расчеты показали, что при внедрении вихревого и пружинно-лопастного экстрактора снижается себестоимость продукции. Основными статьями снижения себестоимости являются увеличение съема продукции с 1 м³ полезного объема экстрактора, увеличение производительности экстрактора, уменьшение необходимых производственных площадей и некоторая экономия сырья.

Снижение себестоимости продукции — 28—29%.

ВЫВОДЫ

1. С применением вихревого метода экстракции значительно сокращается время процесса экстрагирования.

2. Рассчитаны константы «К» для различных по анатомическому строению видов лекарственного растительного сырья.

3. Выяснено, что пружинно-лопастной экстрактор может быть успешно применен при производстве настоек, причем преимуществом экстрактора является ускорение процесса производства настоек.

4. Проведены технико-экономические расчеты, которые показали, что при внедрении вихревого метода себестоимость продукции снижается на 28%, при внедрении непрерывного метода экстракции на пружинно-лопастном экстракторе — на 29%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волхованский В. М. Непрерывно-действующие диффузионные аппараты, М., 1946.

2. Гавриленко И. В. Оборудование для производства растительных масел, М., 1959.

3. Громова Н. А., Розенцвейг П. Э. Ускорение процесса экстрагирования с применением вихревой экстракции, Медицинская промышленность СССР, 1965, № 2, 42—45.

4. Громова Н. А., Розенцвейг П. Э., Мациевский Г. А. Шишигина Т. И. Об испытаниях модели пружинно-лопастного экстрактора. Медицинская промышленность СССР, 1966, № 8, 31—34.

5. Жура К. Д. Общая технология сахаристых веществ. М., 1951.

6. Мациевский Г. А., Родионов П. Т. Непрерывно-действующий противоточный экстрактор, Медицинская промышленность СССР, 1959, № 10, 38—40.

7. Melichar M. Вихревая экстракция как новый метод экстракции. Pharmazie, 1958, 13, № 6, 325—333.

МЕХАНИЗАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ТРУДОЕМКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ В АПТЕКАХ

Г. Е. МЕЕРКОП

(Отдел конструирования и стандартизации аптечных приборов и оборудования Центрального аптечного научно-исследовательского института; зав. отделом — Г. Е. Меерков)

Вопросы рациональной организации труда и механизации трудоемких процессов приготовления лекарств имеют немаловажное значение в деле повышения производительности труда аптечных работников и улучшения лекарственного обеспечения населения.

Особую актуальность эти вопросы приобрели в последние годы в связи с организацией межбольничных и хозрасчетных аптек, обслуживающих лечебные учреждения. По существу такие аптеки являются специфическими микропроизводствами, которые не только приготавливают лекарства по рецептам, но и частично выполняют функции фармацевтического производственного предприятия, а именно — заготавливают впрок сравнительно крупные партии лекарств.

Известно, что эффективное использование средств механизации определяется, наряду с другими факторами, масштабом предприятия: чем крупнее производство, тем рациональней могут быть использованы в его условиях различные приборы, аппараты и другие средства малой и комплексной механизации.

Рациональное и эффективное использование средств механизации в условиях аптеки определяется прежде всего ее производственной мощностью, то есть категорией, а также характером рецептуры.

В крупных больничных, межбольничных и хозрасчетных аптеках, приготавливающих лекарства большими партиями, могут быть использованы дозаторы жидкостей и порошков, смесители для порошков и мазей, моечные машины для мойки флаконов и банок и другое оборудование.

В условиях небольших аптек, например, 4—6 категории, которые, как правило, приготавливают лекарства только по индивидуальным рецептам, эффективно использовать перечисленные средства механизации невозможно.

Этим аптекам необходимы простейшие приспособления, с помощью которых аптечные работники смогут быстрее и качественнее выполнять трудоемкие операции.

Центральный аптечный научно-исследовательский институт в комплексе с другими проектно-конструкторскими орга-

ВЫВОДЫ

Центральный аптечный научно-исследовательский институт ежегодно проводит работы по созданию и внедрению в серийное производство новых изделий аптечной техники, облегчающих труд аптечных работников и повышающих производительность труда.

В 1966—67 гг. институтом разработаны новые дозаторы жидкостей, приспособления для нанесения паспортных данных и клея на этикетки, ступкодержатели и счетно-фасовочное приспособление для драже и дражированных таблеток.

В 1968—69 гг. планируется разработать и испытать опытные образцы установки для отмеривания жидких лекарств с автоматическим отпуском требуемой дозы, комплекс необходимого оборудования для механизации всех операций по мойке аптечной посуды, малогабаритные фильтры и другие изделия аптечной техники.

При положительных результатах испытаний эти изделия будут рекомендованы к серийному выпуску.

О ДИНАМИКЕ АДСОРБЦИИ АКТИВИРОВАННЫМ УГЛЕМ СКТ ВЕЩЕСТВ КОРНЕЙ СОЛОДКИ УРАЛЬСКОЙ В ПРОЦЕССЕ ОЧИСТКИ СПИРТОВОГО РАСТВОРА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

В. А. МАНЯК, И. А. МУРАВЬЕВ

(Кафедра технологии лекарств и галеновых препаратов и организации фармацевтического дела; зав. — С. Д. Добржинский Иркутского медицинского института и кафедра технологии лекарств и галеновых препаратов; зав. — проф. И. А. Муравьев Пятигорского фармацевтического института).

Адсорбционные методы выделения и очистки веществ в динамических условиях все чаще находят применение в технологических процессах получения медицинских препаратов из лекарственного растительного сырья.

В основе адсорбционных методов очистки и выделения веществ лежит теория, созданная советскими учеными Н. А. Шиловым и М. М. Дубининым для улавливания парообразных и газообразных веществ из воздуха. Основные выводы этой теории, как свидетельствуют работы С. А. Вознесенского (2, 3), Н. А. Измайлова (6, 7) и др. применимы и к адсорбции веществ из растворов. В то же время применение схем, разработанных для динамической адсорбции газов, к

динамической адсорбции веществ из растворов, хотя в некоторых случаях и является весьма плодотворным, все же имеет определенные ограничения.

Большое практическое значение для выделения и очистки биологически активных веществ из растений имеет исследование динамической адсорбции смесей веществ. Этому вопросу посвящены работы М. М. Дубинина (4, 6), А. А. Жуховицкого (5). Авторами установлено, что с момента сформирования работающего слоя адсорбента скорости перемещения фронтов компонентов смеси остаются постоянными. При этом возможно вытеснение менее адсорбирующегося вещества веществом, имеющим больший адсорбционный потенциал.

Вполне очевидно, что ввиду огромного многообразия возможных случаев адсорбции из растворов, как в смысле размеров и свойств адсорбируемых молекул, так и различных их комбинаций с растворителями, вопрос об адсорбции из раствора в динамических условиях смесей веществ нуждается еще в многочисленных исследованиях.

В настоящей работе мы провели изучение динамики адсорбции на активированном угле СКТ смеси веществ, выделенных из корней солодки уральской. Задача исследования заключалась в установлении возможности использования уравнения Шилова для расчета режима работы угольного фильтра в процессе очистки спиртового раствора глицирризиновой кислоты от других сопутствующих ей веществ солодкового корня. Необходимость проведения этих исследований была вызвана тем, что в процессе производства глицирама-препарата чистой глицирризиновой кислоты наиболее сложной и трудоемкой стадией, которой все авторы уделяли особое внимание, является очистка глицирризиновой кислоты от примесей (1, 9).

Нами было установлено, что глицирризиновую кислоту, растворенную в спирте, можно очищать от других сопутствующих ей веществ солодкового корня с помощью активированного угля СКТ. Зависимость адсорбции сопутствующих глицирризиновой кислоте веществ от их равновесной концентрации в растворе выражается изотермой типа Лангмюра.

Изучение динамики адсорбции смеси веществ корней солодки уральской из спиртового раствора мы проводили на слое угля, заключенном в стеклянные трубки с диаметром 1,8 см. В целом слой угля составлялся из отдельных столбиков высотой 3 см.

Уголь марки СКТ измельчали до частиц с диаметром 0,3—0,5 мм, отсеивали от пыли, обрабатывали в течение 24 час. 1 молярным раствором соляной кислоты и промывали

дистиллированной водой. Промытый уголь высушивали при 100—110°.

Спиртовый раствор глицирризиновой кислоты получали посредством экстрагирования 96° спиртом сухого порошка «сырой» глицирризиновой кислоты по разработанному нами способу (8).

Фильтруя полученные указанным способом спиртовые растворы сырой глицирризиновой кислоты (концентрация растворенных веществ по сухому остатку — 70 г/л) через слой угля, мы отмечали, что содержание примесей в растворе по мере продвижения в слое угля уменьшается и, наконец, достигает минимально возможной для регистрации аналитическим путем (фотоэлектроколориметр ФЭК-56). При этом окраска раствора изменяется от темно-бурой до бледно-желтой (почти бесцветная). Осуществив фильтрование спиртовых растворов через слой угля с 5 различными скоростями тока, мы получили соответствующие им значения высоты рабочего слоя (H_0), т. е. слоя, в котором концентрация адсорбируемых веществ снижается от 1 до 0 (табл. 1). Расчеты показали, что найденные опытным путем значения высоты рабочего слоя линейно зависят от квадратного корня из скоростей тока раствора. Это уже указывало на возможность согласования динамики адсорбции смеси веществ солодки с теорией динамической адсорбции.

Таблица 1

Зависимость высоты рабочего слоя от скорости тока раствора

№	Скорость тока раствора в л/час через поперечное сечение угля 1 м²	Высота рабочего слоя в см
1	20,0	20
2	30,0	25
4	40,5	28
3	101,0	42
5	205,0	60

Увеличивая высоту слоя угля до величины H большей, чем Но на величину ΔH, т. е. $H = Но + \Delta H$, и определяя время защитного действия слоя угля взятой высоты, мы получили следующую зависимость времени адсорбционного действия от высоты слоя угля H (табл. 2).

В табл. 2 приведены также теоретические значения времени защитного действия, вычисленные нами по уравнению Шилова. Из сопоставления полученных опытных величин с вычисленными следует, что время адсорбционного действия слоя угля с достаточным приближением определяется уравнением Шилова:

Таблица 2

Зависимость времени адсорбционного действия угля от высоты его слоя Н

Высота слоя угля СКТ в см	Время защитного действия слоя угля в мин. в зависимости от скорости тока раствора через м² сечения							
	I—20,0 л/час		II—40,5 л/час		III—101,0 л/час		IV—205,0 л/час	
	теоретич.	практич.	теоретич.	практич.	теоретич.	практич.	теоретич.	практич.
25	250	244	—	—	—	—	—	—
30	400	403	198	200	—	—	—	—
40	700	692	354	351	—	—	—	—
50	1000	1005	510	503	227,5	222,0	—	—
60	1300	1286	666	670	289,8	283,0	—	—
70	1600	1598	822	824	351,1	356,0	150	150
80	1900	1910	978	971	414,4	420,0	180	177
90	2200	2191	1134	1128	476,7	480,0	210	203
100	2500	2486	1290	1202	539,0	540,0	240	244

$$\Theta = KH - \tau,$$

где: Θ — время адсорбционного действия слоя угля в мин;
H — высота слоя угля в см;

K — коэффициент адсорбционного действия в $\frac{\text{мин.}}{\text{см}}$;

τ — потеря времени адсорбционного действия в мин.

По результатам опытов, приведенным в табл. 2, были построены кривые зависимости времени адсорбционного действия (Θ) от высоты слоя угля (H) для 4 различных скоростей тока (рис. 1).

На рис. 1 видно, что при больших величинах H линия зависимости Θ от H становится прямой, т. е. K и τ при достижении постоянства скорости тока раствора не изменяются.

Найденные в результате динамических опытов значения коэффициентов адсорбционного действия (K) и величины потери времени адсорбционного действия (τ) в зависимости от скорости тока раствора через слой угля приведены в

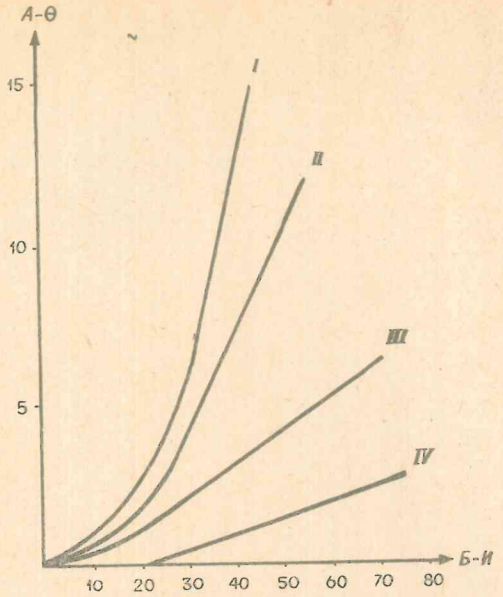


Рис. 1. Зависимость времени адсорбционного действия от высоты слоя угля
Скорость тока: I — 20,0 л/час м²;
II — 40,5 л/час м²;
III — 101,0 л/час м²,
IV — 205,0 л/час м².

табл. 3. Из табл. 3 видно, что для практических расчетов величин K и τ можно с достаточной точностью воспользоваться равенством:

$$KV = Const'; \quad \tau V^n = Const''$$

Таблица 3

Вычисленные значения K и τ для различных скоростей тока раствора через слой угля СКТ

Определение величины	Скорости тока раствора в л/час м² сечения слоя угля			
	I—V=20,0	II—V=40,5	III—V=101,0	IV—V=205,0
K $\frac{\text{мин}}{\text{см}}$	30,0	15,6	6,23	3,0
τ мин	500	270	84	60
KV	600	631	628	615
τV^n	8758	8439	8900	8470

Величина степени n равна 0,93.

В подтверждение применимости теории Шилова для характеристики динамики процесса адсорбции смеси веществ солодкового корня от солодки уральской нами установлено, что существует прямолинейная зависимость значения потери времени адсорбционного действия τ от равновесной концентрации адсорбируемых веществ в растворе Co (рис. 2).

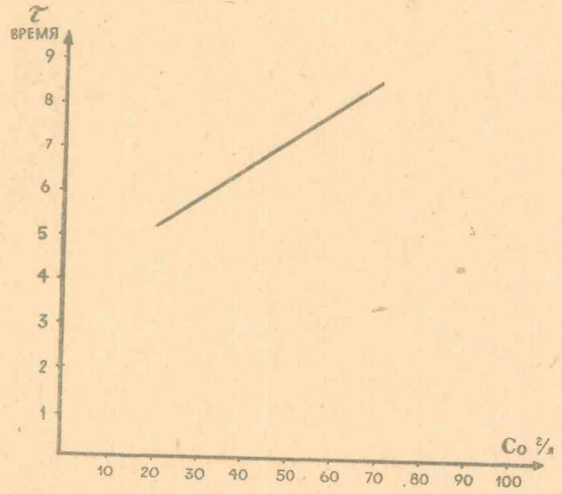


Рис. 2. Зависимость потери времени адсорбционного действия τ от равновесной концентрации Co.

Далее мы определили зависимость времени адсорбционного действия Θ от скорости тока раствора через слой угля СКТ определенной длины (60 см). Оказалось, что с увеличением скорости тока раствора время адсорбционного действия первоначально резко снижается, но в дальнейшем уменьшение времени адсорбционного действия становится менее значительным. На основании этого можно предположить, что при больших скоростях тока извлечения достигается некоторая постоянная величина адсорбции, определяемая уже не внешней, а внутренней диффузией, которая не зависит от скорости протекания раствора.

Таким образом, проведенные нами экспериментальные исследования показали, что динамика процесса адсорбции углем СКТ из спиртового раствора смеси веществ корней солодки уральской отвечает основным положениям теории адсорбции в динамических условиях. Следовательно, для расчета режима работы адсорбционного угольного фильтра в производстве препаратов чистой глицирризиновой кислоты из корней солодки уральской можно пользоваться уравнением Шилова.

ВЫВОДЫ

1. Проведено изучение адсорбции углем СКТ смеси веществ корней солодки уральской в динамических условиях. Установлено, что между временем адсорбционного действия и высотой слоя угля существует прямолинейная зависимость, описываемая уравнением Шилова.

2. Результаты исследований позволяют сделать вывод о возможности использования уравнения Шилова для приблизительного расчета адсорбционного фильтра в технологическом процессе очистки глицирризиновой кислоты от других сопутствующих ей веществ солодкового корня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абубакиров Я. К., Яцын Н. К. Получение глицирризиновой и глицирретиновой кислот из экстракта солодкового корня. Мед. пром. СССР, 1960, № 5, стр. 31.

2. Вознесенский С. А. Физико-химические процессы очистки воды. Госстройиздат, 1934.

3. Вознесенский С. А., Артемова Л. Исследование адсорбции красящих веществ при фильтрации их растворов через шлак и уголь и регенерации фильтра с помощью хлорирования Gesundheits-Ingenieur, 1930, 53, 344.

4. Дубинин М. М. Физико-химические основы сорбционной техники, 2 изд., ОНТИ, 1935.

5. Жуховицкий А. А. Теория адсорбции из растворов. Ж. Физ. химия, 1938, т. 12, в. 1, стр. 11.

6. Измайлов Н. А. Принципы адсорбционной технологии. В кн.: Исследование в области ионообменной хроматографии, М., 1957, стр. 55.

7. Измайлов Н. А., Шостенко Ю. В. Некоторые особенности молекулярной адсорбции из тока раствора. Ж. Прикл. химия, 1952, т. 25, № 6, стр. 602.

8. Маняк В.А. Исследование солодки уральской как источника лекарственных препаратов. Автореф. дисс. на соиск. уч.ст. канд. фарм. наук. Тарту, 1967 г.

9. Муравьев И. А., Пономарев В. Д. О получении в чистом виде глицирризиновой кислоты и некоторых ее солей. Уч. зап. Пятигорского фарминститута, 1959, т. 3, стр. 169.

УСТАНОВЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ КОРНЕЙ СОЛОДКИ МЕТОДОМ РЕПЕРКОЛЯЦИИ С ПОМОЩЬЮ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

В. Д. ПОНОМАРЕВ, И. А. МУРАВЬЕВ

(Кафедра технологии лекарств; зав. каф. — засл. деятель науки РСФСР проф. И. А. Муравьев, Пятигорский фармацевтический институт)

Ранее нами были изучены условия ремацерации корней солодки уральской (2).

Ввиду того, что в настоящее время экстракты солодкового корня получают, в основном, реперколяцией корней солодки голой, представляло интерес изучить этот процесс.

Распространение получили два способа экстрагирования солодкового корня — растворами аммиака и растворами соды. В настоящем сообщении мы касаемся только способа экстрагирования растворами аммиака, так как этот экстрагент является официнальным (1).

Реперколяция — сложный процесс, закономерности которого до настоящего времени не изучены. Отыскание оптимальных условий реперколяции требует большого количества трудоемких экспериментов и производится обычно чисто эмпирическим путем. В связи с указанным для отыскания оптимальных условий реперколяции корней солодки голой нами были использованы идеи и методы математического планирования эксперимента, позволяющие в несколько раз быстрее получать необходимые данные и значительно расширяющие объем информации об изучаемом процессе (3).

Для проведения экспериментов использовали сырье заводского измельчения, ситовой анализ которого показал присутствие 65,9% частиц размером свыше 5 мм, 13% частиц от 3 до 5 мм, 5,9% частиц от 3 до 2 мм, 6,8% частиц от 2 до 1 мм, 7,4% частиц меньше 1 мм. Количество экстрактивных веществ в сырье, при экстракции 1/4% раствором аммиака составило 37% (5).

На первой стадии опытов был применен полный факторный эксперимент, на второй — крутое восхождение по поверхности отклика к области экстремума.

Изучению подвергали влияние 4-х факторов:

x_1 — концентрация водного раствора аммиака в %

x_2 — время настаивания в каждом диффузоре

x_3 — количество дуффузоров в батарее

x_4 — соотношение экстрагента и сырья.

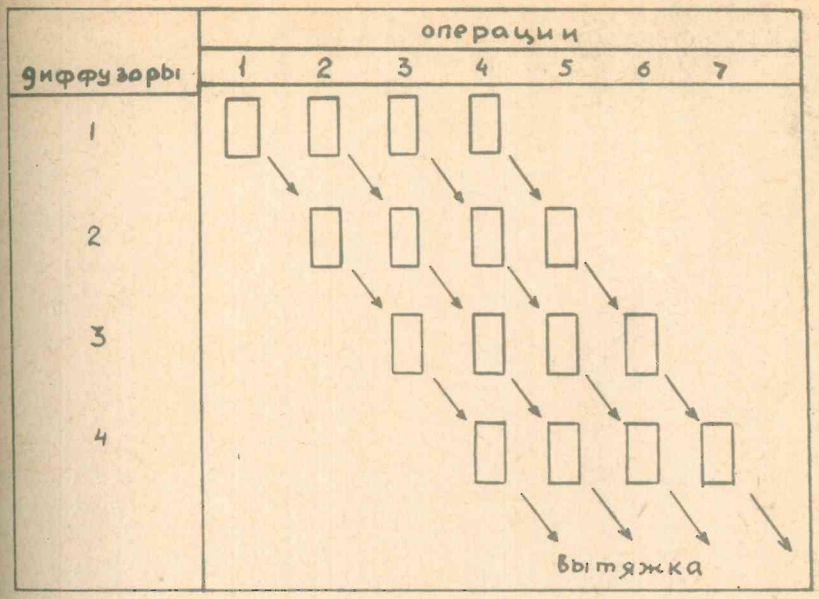


Рис. 1. Реперколяция корней солодки в батарее из 4-х диффузоров.

Параметром оптимизации У было выбрано истощение сырья (в %) по экстрактивным веществам.

На первой стадии опытов был поставлен полный факторный эксперимент типа 2^4, состоящей из 16 опытов. Условия и матрица планирования эксперимента приведены в таблице 1 и 2.

Каждый опыт проводили следующим образом (рис. 1). В определяемое условиями опыта число диффузоров загружали по 25,0 сырья заводского измельчения, заливали сырье в диффузоре № 1 необходимым по соотношению экстрагента и сырья количеством раствора аммиака. Настаивали необходимое время, сливали вытяжку и заливали ее в следующий диффузор. Одновременно в первый диффузор заливали чистый экстрагент, настаивали сырье в первом и втором диффузоре, сливали и затем поступали по обычной схеме реперколяции с законченным циклом, при которой число настаиваний каждого диффузора равно числу диффузоров в батарее. Замеряли объем полученных из последнего диффузора вытяжек и определяли в них сухой остаток рефрактометрическим путем, используя разработанную нами ранее методику определения сухого остатка в водных вытяжках солодкового корня (4). Рассчитывали истощение сырья в %.

Таблица 1

Условия планирования эксперимента

	Факторы			
	x_1 концентрация аммиака %	x_2 время настаивания в каждом перколяторе мин.	x_3 число перколяторов шт	x_4 соотношение экстрагента и сырья
1. Основной уровень	1,5	60	3	5
2. Интервал варьирования	0,5	30	1	1
3. Верхний уровень+	2,0	90	4	6
4. Нижний уровень—	1,0	30	2	4

На основании данных, полученных при выполнении опытов, по матрице планирования были рассчитаны коэффициенты уравнения регрессии, описывающего изучаемую область планирования и ошибки определения коэффициентов регрессии. Расчет коэффициентов регрессии и ошибок производили по формулам, приведенным в табл. 2 (1).

Таблица 2

Матрица планирования и экспериментальные и теоретические результаты первой серии опытов

№ опыта	Уровни факторов					У	
	x_0	x_1	x_2	x_3	x_4	эксперим.	расчетное
Опыт 1	+	+	+	+	+	63,2	61,0
Опыт 2	+	+	—	+	—	45,6	48,5
Опыт 3	+	—	—	+	+	44,2	42,3
Опыт 4	+	—	+	+	—	47,0	49,1
Опыт 5	+	+	+	—	+	51,0	56,0
Опыт 6	+	+	—	—	—	41,3	40,2
Опыт 7	+	—	—	—	+	41,0	45,8
Опыт 8	+	—	+	—	—	45,4	45,1
Опыт 9	+	—	—	—	—	43,5	44,2
Опыт 10	+	+	—	—	+	51,0	46,2
Опыт 11	+	—	+	—	+	57,5	51,1
Опыт 12	+	+	+	—	—	46,0	46,6
Опыт 13	+	—	+	+	+	45,0	48,4
Опыт 14	+	+	—	+	+	49,0	50,4
Опыт 15	+	—	—	+	—	50,5	46,4
Опыт 16	+	+	+	+	—	60,8	57,1

В итоге нами были получены следующие значения коэффициентов регрессии:

$b_0 = 48{,}8$ $b_1 = 2{,}11$ $b_2 = 3{,}12$ $b_3 = 1{,}79$

$b_{1,2} = 1{,}15$ $b_{1,3} = 1{,}87$ $b_{1,4} = 1{,}14$ $b_{2,3} = 0{,}22$

$b_{2,4} = 0{,}88$ $b_{3,4} = -1{,}38$

Рассчитанное уравнение регрессии имеет вид:

$$У = 48{,}8 + 2{,}11\ x_1 + 3{,}12\ x_2 + 1{,}79\ x_3 + 1{,}36\ x_4 + 1{,}15\ x_1x_2 + 1{,}87\ x_1x_3 + 1{,}14\ x_1x_4 + 0{,}22\ x_2x_3 + 0{,}83\ x_2x_4 - 1{,}38\ x_3x_4$$

Ошибка опыта была рассчитана с помощью постановки в центре эксперимента 6 дополнительных опытов, которые дали следующие результаты:

№ опыта	У
1	48,0%
2	47,2%
3	50,5%
4	52,0%
5	53,0%
6	48,8%

Откуда: Уср = 50,73; ошибка эксперимента — S(y) = 2,45; S(bi) = S(bij) = 0,61 разность Уф—во = 50,73—48,8 = 2,07 меньше ошибки опыта, что говорит об адекватности полученного уравнения изучаемому процессу.

Правильность полученного уравнения регрессии была подтверждена теоретическим расчетом значений У, которые удовлетворительно совпали с опытными данными (табл. 2).

Анализ полученного уравнения регрессии приводит к ряду технологических выводов.

Положительные знаки коэффициентов регрессии при линейных членах b_1, b_2, b_3 и b_4 указывают на увеличение выхода экстрактивных веществ при увеличении концентрации аммиака, времени настаивания, количества диффузоров в батарее и соотношение экстрагента и сырья. Большие абсолютные значения указанных коэффициентов, превышающие ошибку их определения, говорят о том, что по изучаемым факторам x_1, x_2, x_3, x_4 мы находимся далеко от области экстремума.

Большими оказались значения всех эффектов взаимодействия, кроме x_2x_3, значением которого можно пренебречь, так как оно меньше ошибки опыта. Анализ значений эффектов взаимодействия показывает, что при увеличении времени настаивания (x_2), количества диффузоров в батарее (x_3) и соотношение экстрагента и сырья (x_4) должна быть соответственно увеличена и концентрация аммиака (x_1). Это легко объяснимо: аммиак улетучивается и поэтому при увеличении времени настаивания его количество должно быть увеличено. При увеличении количества диффузоров увеличивается общая

Таблица 3

Крутое восхождение по поверхности отклика

Характеристика	x_1	x_2	x_3	x_4	У
Основной уровень	1,5%	60 мин.	3 диф.	5	
Единица варьирования	0,5	30	1	1	
Коэффициент bi	0,11	3,12	1,79	1,36	
Единица варьиров. xbi	1,05	93,6	1,79	1,36	
Изменение уровня на 1,0 изменения x_3	0,56	52	1	0,76	
Опыт 1	1,5	60	3	1:5	50,7%
Опыт 2	2,0	110	4	1:5,8	
Опыт 3	2,5	160	5	1:6,6	
Опыт 4	3,0	210	6	1:7,4	73,0%
Опыт 5	3,5	260	7	1:8,2	79,0%
Опыт 6	4,0	310	8	1:9,0	85,5%
Опыт 7	4,5	360	9	1:9,8	92,0%
Опыт 8	5,0	410	10	1:10,6	

масса экстрагируемого сырья, поэтому для сохранения оптимальной концентрации аммиака его концентрация также должна быть увеличена. Немного неясны причины увеличения концентрации аммиака при увеличении соотношения экстрагента и сырья. Видимо, здесь также играет роль улетучивание аммиака и время контакта экстрагента с сырьем.

Вполне объясним эффект взаимодействия x_2x_4 — при увеличении соотношения экстрагента и сырья время настаивания увеличивается, так как увеличивается равновесное содержание действующих веществ в вытяжке и для достижения равновесия требуется большее время.

Характерно, что эффект взаимодействия x_3x_4 имеет отрицательный знак. Это означает, что при увеличении количества диффузоров в батарее соотношение экстрагента и сырья уменьшается (при равном выходе экстрактивных веществ). При увеличении количества диффузоров увеличивается количество настаиваний в каждом диффузоре, в результате чего происходит увеличение выхода экстрактивных веществ и соотношение экстрагента и сырья может быть уменьшено, так как

в этом случае равновесная концентрация экстрактивных веществ понижается, что обеспечивает равенство выхода.

Ввиду того, что мы оказались сравнительно далеко от области экстремума, нами было осуществлено крутое восхождение по поверхности отклика к области экстремума.

Расчет и программа крутого восхождения приведены в таблице 3. Крутое восхождение осуществлялось по всем 4-м факторам. Ввиду того, что фактор x_3 (количество диффузоров) может меняться только на целое число, при расчете крутого восхождения за основу были взяты его изменения.

Из рассчитанных опытов были воспроизведены опыты № 4, 5, 6, 7. Интерполируя дальше результаты 7 опыта можно предполагать, что оптимальная область будет достигнута в условиях не воспроизведенного нами опыта № 8, т. е. концентрация аммиака 5%, время настаивания — 410 м, 10 диффузоров в батарее, соотношение экстрагента и сырья 10,6.

Полученные данные хорошо согласуются с данными, полученными нами при исследовании процесса ремацерации корней солодки уральской (2).

Исследования оптимальной области процесса перколяции корней солодки голой будут изложены в следующем сообщении.

ВЫВОДЫ

1. Для изучения процесса экстрагирования корней солодки голой методом перколяции использован полный факторный эксперимент, в итоге проведения которого получено уравнение регрессии процесса и выявлено влияние отдельных факторов на процесс.

2. Крутое восхождение по поверхности отклика позволило установить границу оптимальной области процесса экстрагирования корней солодки голой методом перколяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, IX издание, М., 1961, с. 173.
2. Маняк В. А., Муравьев И. А., Пономарев В. Д. Изучение условий ремацерации корней солодки уральской. Фармация, 1967, № 4, стр. 20—25.
3. Налимов В. В., Чернова Н. А. Статистические методы планирования экстремальных экспериментов, М., изд. «Наука», 1965.
4. Пономарев В. Д., Пшуков Ю. Г. Рефрактометрический метод определения сухого остатка и влажности в экстрактах солодкового корня. Химико-фармацевтический журнал, 1968, 2, № 1, с. 49—53.
5. Тенцова А. И., Прозоровский А. С. Определение экстрактивных веществ в растительных материалах. Аптечное дело, 1959, 8, № 1, с. 61—64.

ФЕРМЕНТЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ФАРМАЦИИ

П. И. ГВОЗДЯК, Д. Г. КОЛЕСНИКОВ

(Лаборатория изыскания фито-химических препаратов Харьковского научно-исследовательского химико-фармацевтического института).

Ферменты или энзимы — эти очень мощные, строго специфичные биологические катализаторы — использовались человеком с незапамятных времен при приготовлении спиртных напитков, уксуса, хлеба, молочнокислых продуктов, изделий из кожи и так далее.

Основы энзимологии были заложены в конце прошлого века, но особенно бурное развитие она получила в последние десятилетия. Ферменты находят широкое применение в различных отраслях промышленности и сельском хозяйстве (4, 5). Приведенная таблица может дать об этом некоторое представление.

Амилазы. Термин «амилазы» охватывает ферменты, поразному атакующие крахмал. Почти все они расщепляют α-1-4 гликозидную связь с той лишь разницей, что под действием α-амилазы образуются декстрины, β-амилаза отщепляет от невосстанавливающего конца цепи крахмала дисахарид мальтозу, а глюкоамилаза — глюкозу. Есть амилазы, гидролизующие и другие (не 1-4) связи в крахмале. Отдельные ферменты различного происхождения могут несколько отличаться друг от друга. Так, глюкоамилаза грибов рода Aspergillus гидролизует крахмал только на 80%, а рода Rhizopus— на 100%. Последняя как раз и применяется при производстве глюкозы. Некоторые грибные амилазы очень активны при довольно низких значениях pH среды, приближающихся к реакции среды желудка после еды.

Протеазы. Это ферменты, разрушающие белки до пептидов и аминокислот. Различаются они по происхождению, стабильности при различных pH среды, действию на различные белки. К ним относятся такие издавна известные препараты как панкреатин, пепсин, трипсин, химотрипсин, папаин, фибринолизин. В последнее время находят широкое применение протеазы грибного происхождения, оптимум pH которых в некоторых случаях лежит в пределах 2,5—3, и бактериальные протеазы, наиболее активные в нейтральной и слабощелочной среде. Назначение их соответственно разное.

Липазы объединяют десятки ферментов, расщепляющих глицериды и ароматические эфиры. Особое внимание уделяется липопротеидным липазам, играющим важную роль в метаболизме жиров в животном организме. Недавно активная ли-

Таблица

Важнейшие выпускаемые промышленностью ферменты

Ферменты	Применение	Источники получения
Амилазы	Получение декстринов, глюкозы, мальтозы и др.	Бактерии, грибы, солод
	Расшлихтовка тканей	Бактерии
	Осахаривание заторов в производстве спирта, пива и др.	Грибы, бактерии, солод
	Улучшение пищеварения, противовоспалительное средство	Бактерии, грибы, растения
	В кондитерской промышленности, хлебопечении, фармацевтической технологии.	Грибы, бактерии
Протеазы	Противовоспалительные средства, улучшение пищеварения и др.	Грибы, бактерии, растения, животн.
	Производство сыра, мясных и рыбных продуктов	Грибы, бактерии
	Кожевенная промышленность	Бактерии, грибы
	Косметика, фотография, фармацевтическая технология и др.	Грибы, животн.
Пектиназы, целлюлазы, нарингиназа и др. гликозидазы	Осветление соков	Грибы
	Улучшение пищеварения	
	Таблеточное производство	
	Производство гликозидов, фруктозы	
Липазы	Медикаменты	Грибы, животн.
	Улучшение пищеварения	
	Производствво глицеридов, хим. пром.	
Гиалуронидаза	Медикамент (вместе с др. лек. препарат.)	Бактерии
ДНКаза	Медикамент	«
Глюкозооксидаза	Стабилизация пива, масла, молока и др. Медикамент	Грибы
Каталаза	« »	«
Танназа	Расщепление дубильных веществ	«
	Очистка ферментов	
Уриказа	Определение мочевины	«

попротеидная липаза была получена из бактерий рода Pseudomonas.

Целлюлазы, гемицеллюлазы, пектиназы и другие гликозидазы расщепляют гликозидные связи целлюлозы, ксиланов, арабанов, маннанов и др. растительных полисахаридов и гликозидов.

Гиалуронизада деполимеризует гиалуроновую кислоту и гликопротеиновые комплексы в биологических мембранах и соединительных тканях. Резко увеличивает проницаемость мембран и находит широкое применение для ускорения всасывания лекарственных веществ.

ДНКаза (дезоксирибонуклеаза) расщепляет ДНК — ядерное вещество гнойных бактерий и отмерших клеток.

Глюкозооксидаза катализирует окисление глюкозы до глюконовой кислоты кислородом воздуха. При этом образуется также перекись водорода, которая может быть разложена до воды и кислорода **каталазой.**

Налажен промышленный выпуск еще целого ряда ферментов самого разнообразного назначения.

Что касается использования ферментов в медицине, то, если не считать такого продукта ферментации, как этиловый спирт, который применяется в фармации с момента ее зарождения и пользуется неувядаемой популярностью и поныне, первый лекарственный ферментный препарат — пепсин вошел в Британскую фармацию ровно век назад, в 1867 г. В настоящее время в США, Японии и др. странах выпускаются в продажу около 200 ферментов, в том числе ряд кристаллических. В медицинской практике ферментные препараты используются как: 1) терапевтические препараты; 2) ферменты, улучшающие, облегчающие процесс пищеварения; 3) диагностические ферменты. Ферменты применяются в терапии желудочно-кишечного тракта, диабета, нефрозов, при ожогах, для отторжения некротических масс, лизирования эксудатов и сгустков фибрина при тромбозах кровеносных сосудов; для ускорения проникновения лекарств в ткани; как противовоспалительные средства при лечении ушибов, кровоподтеков, растяжений, в клинике туберкулеза, в хирургии, при гнойно-воспалительных процессах, в отоларингологии, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и др. (3). О значении ферментов в этом смысле мы не беремся судить. Однако специалисты считают энзимологию перспективнейшим направлением современной медицины, а одно только применение ферментов в терапевтических целях ставят в ряд с использованием антибиотиков. Развитие молекулярной биологии указывает на то, что все жизненно важные процессы в растительных и животных клетках проходят при активном воздействии ферментов. Последние играют первостепенную роль в обмене веществ, а значит и в физиологических функциях организма. Нарушение четкой, согласованной работы десятков и сотен ферментных систем и ферментов в организме приводит к его заболеванию. Поэтому изучение ферментов, их значения, свойств, методов регуляции их деятельности и путей использования составляет одну из основных задач медицины.

Кроме того, ферменты оказываются не бесполезными в фармацевтической технологии при получении, придании лекарственной формы и сохранении лекарственных препаратов.

Прежде всего, коснемся производства лекарственных ферментных препаратов в наиболее развитых в этом отношении странах. Возьмем Японию. Если общий рост фармацевтической промышленности Японии в 1966 г. составил 11,7%, то производство ферментов достигло головокружительного увеличения — на 50,1% и оценивается в 8750 миллионов иен (7). Только для улучшения пищеварения в Японии выпускается 92 наименования ферментных препаратов (10).

Ферменты получают сейчас в основном из микроорганизмов. Микроорганизмы как источники ферментов имеют целый ряд преимуществ перед растениями или животными: они и развиваются несравненно быстрее и выращивать их можно в неограниченных количествах промышленным методом на доступных и дешевых питательных средах, они легче поддаются направленной изменчивости, имеется возможность индуцировать образование тех или иных ферментов. Например, получены ферментные препараты, обладающие высокой протеолитической и амилолитической способностью при низких значениях pH или липолитические ферменты, активируемые желчью, что важно при использовании их для лечения желудочно-кишечных заболеваний и улучшения пищеварения.

Технологическая схема получения ферментов из микроорганизмов как будто проста. Но если принять во внимание, что ферменты — это белки, очень сложные и очень лабильные соединения, которые не переносят ни повышения температуры, ни изменения реакции среды, которые инактивируются порой ничтожными количествами различных органических и неорганических соединений; если учесть, что каждая стадия должна проходить при строго определенных режимах и требует высокой культуры производства, то оказывается, что дело обстоит гораздо сложнее. Не случайно над поисками соответствующих микроорганизмов и разработкой технологии ферментных препаратов работают многие годы крупные научные коллективы; продуценты и технологические детали производ-

ства держатся фирмами в строгом секрете, а описанные в литературе лабораторные методики громоздки, сложны и для производственных целей мало пригодны.

Ферментативные процессы широко используются при получении ценных лекарственных веществ. Так, еще в конце прошлого века были открыты микробиологические процессы окисления глюкозы в глюконовую кислоту и сорбита до сорбозы. Эти ферментативные реакции широко используются сейчас для получения глюконата кальция и в синтезе витамина С. В Японии вся медицинская глюкоза вот уже на протяжении примерно 15 лет готовится путем энзиматического гидролиза крахмала (6).

Чрезвычайно плодотворным оказалось применение ферментных реакций для получения стероидных гормонов — кортизона, гидрокортизона, преднизолона и др. Одностадийная биологическая реакция с количественным выходом в некоторых случаях заменяет десятки химических стадий, проходимых с низкими выходами. Открыты такие реакции, которые не могут быть осуществлены чисто химическим методом. Широко применяются ферментативное гидроксилирование, дегидрирование, дезацетилирование, отщепление боковых цепей и так далее (1).

Ферментативным (микробиологическим) синтезом получают тысячи тонн антибиотиков, активных аминокислот, витаминов, кровозаменителей (9).

Ферменты, в частности, гидролазы используются также при изучении строения и получения сердечных и флавоноидных гликозидов, полисахаридов и других растительных физиологически активных веществ (2).

Глюкозооксидаза и каталаза способны связывать кислород воздуха и находят применение для стабилизации, консервирования различных фармацевтических препаратов, склонных к аутоксидации (9).

Амилазы, целлюлазы ,гемицеллюлазы, пектиназы и протеазы могут быть использованы при производстве таблеток для улучшения их распадаемости (8).

Большие возможности и широкие перспективы открывает перед медициной и фармацией изыскание веществ, специфически угнетающих те или иные ферменты. Такие ингибиторы могут быть использованы для подавления гиперфункции ферментов, угнетения ферментных систем, отвечающих за разложение лекарственных препаратов в организме с целью пролонгирования воздействия этих веществ. Вызывает интерес ингибирование ферментов, имеющихся в растениях, при производстве из последних физиологически действующих веществ, а возможно и для стимулирования накопления этих веществ в лекарственных растениях.

Производство ферментов ставит ряд вопросов перед фармацевтической технологией. Ферментные препараты могут выпускаться в самых разнообразных формах: в виде таблеток, гранул, капсул, растворов, мазей, аэрозолей (10). Технология приготовления лекарственных препаратов должна учитывать лабильность ферментов и возможное влияние различных вспомогательных веществ на их активность.

В последнее десятилетие Совет Министров СССР принял несколько постановлений об организации, а затем и ускорении развития промышленного производства ферментных препаратов в нашей стране. По пятилетнему плану производство ферментных препаратов возрастет у нас в 7 раз. Не может остаться в стороне и фармацевтическая промышленность. Работы по изысканию ферментных препаратов для нужд медицины ведутся в институтах биохимии АН СССР и УССР, в Московском университете, Ленинградском химфарминституте, в НИИ мясной промышленности, в ХНИХФИ и ряде др. учреждений. Однако ассортимент отечественных ферментных препаратов, используемых как в медицине, так и в фармации, дает основание полагать, что у нас все еще впереди.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахрем А. А., Титов Ю. А. Микробиологические трансформации стероидов. М. «Наука», 1965.
2. Гвоздяк П. И., Колесников Д. Г. Известия АН СССР, сер. биологич., 1966, 5, 667.
3. Покровский А. А. Журнал ВМО, 1966, 648.
4. Яхнина А. А., Токмачева Н. А. Производство и использование ферментных препаратов, М., ЦНИИПП, 1965.
5. Beckhorn E. J., Labbee M. D., Underkofler L. A. J. Agric. food Chem., 1965, 13, 30.
6. Fukumoto J., Japan Med. Gaz., 1967, 4, No. 4, 3.
7. Japan Med. Gaz., 1967, 4, No. 7, 9.
8. Kanig J. L. US Pat. 3181998, 1965.
9. Raderecht H. J. Pharmazie, 1962, 17, H. 10, 580.
10. Sugiura M. Japan Med. Gaz., 1967, 4, No 4, 4.

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДНЫХ ОБМЕННОГО КАТИОНА НА ГИДРОФИЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ГЛИНИСТЫХ МИНЕРАЛОВ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭТОГО ВЛИЯНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГЛИН С ЗАДАННЫМИ СВОЙСТВАМИ

Д. П. САЛО, А. С. ЛЕХАН, Л. С. ПРОКОФЬЕВА, Н. Н. КРУГЛИЦКИЙ

(Харьковский фармацевтический институт Министерства здравоохранения УССР и институт общей и неорганической химии АН УССР)

Советскими учеными впервые в мире были разработаны общие пути управления и регулирования физико-химическими свойствами дисперсных систем, в том числе свойствами глинистых минералов и их дисперсий (1—8). Это позволяет создавать различные препараты на глинистой основе с заранее заданными свойствами.

Одним из основных факторов регулирования свойств глинистых минералов является ионный обмен. В предыдущих работах было показано, что с помощью ионного обмена можно изменять в широких пределах такие свойства глинистых минералов, как набухаемость, гелеобразование, вязкость, эмульгирующую способность pH и др. (9—12).

Ионный обмен позволяет получать глинистые минералы с высокими гидрофильными или же органофильными свойствами. В таблице 1 приведены некоторые данные изменения указанных выше свойств в зависимости от природы обменного катиона.

Таблица 1

Изменение свойств глинистых минералов в зависимости от природы обменного катиона

Среда	Минерал	Форма минерала					
		а	б	в	г	д	е
1	2	3	4	5	6	7	8
Набухаемость в см³ 2 г глинистого минерала в 100 мл.							
Вода	1	4,1	6,4	33,0	44,6	—	3,2
	2	3,6	4,2	7,8	10,3	—	3,0
	3	3,4	4,0	5,6	6,4	—	3,0
	4	3,2	3,8	3,9	4,3	—	3,0
Хлороформ	1	3,8	3,3	4,2	2,8	28,0	16,5
	2	4,1	4,2	4,2	3,4	10,7	12,6
	3	3,8	3,9	4,0	4,0	8,8	12,3
	4	3,5	3,7	3,9	3,7	7,4	12,0
Гелеобразование в см³ 3 г глинистого минерала в 100 мл							
Вода	1	6,2	8,5	100,0	100,0	—	—
	2	5,6	7,0	100,0	100,0	—	—
	3	4,8	6,0	90/2,5	90/2,3	—	—
	4	—	5,8	10,3	9,7	—	—
Хлороформ	1	5,2	5,5	5,9	5,8	90,0	47,0
	2	6,4	6,6	6,3	8,0	32,0	48,0
	3	5,5	5,9	5,8	6,9	100/2,6	100/2,1
	4	4,9	4,8	5,9	5,0	18,0	26,0
Вязкость в сантипуазах 5%-ной суспензии							
Вода	1	1,293	1,094	14,14	68,41	—	—
	2	1,241	1,457	1,652	2,524	—	—
	3	1,201	1,142	1,422	1,505	—	—
	4	1,109	1,134	1,416	1,501	—	—
Хлороформ	1	—	—	—	—	2,650	1,95
	2	—	—	—	—	0,50	1,58
	3	—	—	—	—	0,88	1,44
	4	—	—	—	—	0,63	1,23
pH среды суспензий глинистых минералов при концентрации глины 2%							
Вода	1	4,67	7,22	8,58	7,35	6,8—	6,9—
	2	4,61	7,08	7,48	6,94	6,9	6,95
	3	5,36	7,09	7,22	6,80		
	4	5,53	7,22	7,35	6,98		
pH среды суспензий глинистых минералов при концентрации глины 5%							
Вода	1	4,13	7,16	8,34	7,25	6,9	7,2
	2	4,36	7,05	7,36	6,91		
	3	5,03	7,06	7,14	6,75		
	4	5,43	7,18	7,20	6,95		

1 — бентонит; 2 — палыгорскит; 3 — каолинит; 4 — галлуазит; а — водородная, б — кальциевая, в — натриевая, г — триэтаноламиновая, д — гептадециаламиновая, е д диэтанолаллилгептадециламмониевая формы.

Анализ данных таблицы 1 показывает, что с помощью обменных катионов можно получить глинистые минералы, которые будут иметь большое сродство к воде или органическим жидкостям с самыми разнообразными набухающими, гелеобразующими, вязкостными свойствами и, что очень важно, изменять в широком диапазоне pH среды, от кислой до сильнощелочной. Так, если натриевые формы глинистых минералов, особенно бентонитов имеют pH водных суспензий, близкое к 9, то триэтан оламинобентонит при более высоких набухающих, гелеобразующих и вязкостных свойствах имеет pH водных суспензий, близкое к 7. Это дает возможность предположить, что последний может найти применение в дерматологической практике вместо рекомендуемой в настоящее время натриевой формы бентанита для получения гидрофильных мазевых основ, линиментов и суспензий.

Аминоглины с длинноцепочными аминами при pH=7 имеют сродство к органическим жидкостям и, таким образом, могут быть рекомендованы для получения олеофильных мазевых основ и стабилизации масляных линиментов и суспензий.

Значительный интерес представляют водородная и кальциевая форма глинистых минералов, которые, являясь наиболее дешевыми и доступными формами, имеют pH<7 или pH=7 и обладают относительно высокими адсорбционными свойствами. В таблице 2 приведены данные удельной поверхности ($Sм^2/г$), рассчитанные нами, исходя из теплот смачиваемости по формуле:

$$S = \frac{a}{q};$$

Таблица 2

Зависимость удельной поверхности ($Sм^2/г$) глинистых минералов от природы обменного катиона

Глинистые минералы	Природная	Катионзамещаемые модификации						
		H+	Na+	K+	NH_4+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Al^{3+}
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Каолинит	75,7	28,8	21,6	36,0	—	46,9	137	119
Галлуазит	141	143	138	130	—	147	147	143
Палыгорскит	914	882	770	723	—	903	914	835
Монтмориллонит черкасский	642	523	400	263	—	696	667	559
Монтмориллонит пыжевский	779	649	739	—	479	786	—	869

Аналогичные данные получены А. И. Растренко (13) по сорбционной способности, данные которого приведены в таблице 3.

Таблица 3

Сорбционная способность крымского кила, насыщенного различными катионами (30)

Форма кила	По воде	По бензолу	По гептану
	0,52	0,12	0,12
Ca^{2+}	0,43	0,21	0,25
Ba^{2+}	0,42	0,15	0,18
H+	0,45	0,22	0,25
K+	0,28	0,13	0,1

Такие высокие адсорбционные свойства H и Ca-форм при каждой нейтральной среде дали нам возможность предположить, что они дадут хорошие результаты, как наполнители в различного рода дерматологических присыпок, где требуется создание кислой или, в крайнем случае нейтральной среды. И действительно, проведенные нами опыты присыпок от пота с этими веществами дали хорошие результаты.

Очень важным является и то обстоятельство, что с помощью обменных катионов можно изменять как эмульгирующую способность глинистых минералов, так и эмульсий. В таблице 4 приведены полученные нами данные по эмульгирующей способности катионзамещенных форм глинистых минералов.

Триэтаноламиновые формы глинистых минералов подобны натриевым формам и также способствуют образованию эмульсии типа м/в независимо от соотношения между маслом и водой.

В противоположность этому, аминоглинистые комплексы, несущие амины с длинной цепью, придают глинистым минералам олеофильные свойства и способствуют образованию эмульсий типа м/в независимо от соотношения между маслом и водой.

В противоположность этому, аминоглинистые комплексы, несущие амины с длинной цепью, придают глинистым минералам олеофильные свойства и способствуют образованию эмульсии типа в/м. Таким образом, эмульгирующая способность глинистых минералов также зависит от природы обменного

Таблица 4

Зависимость эмульгирующей способности глинистых минералов от природы обменного катиона

Наименование глинистого минерала	Форма глинистого минерала	Количество глины, способно заэмульгировать 10 гр.		Образующийся тип эмульсии
		Масло	Воды	
1	2	3	4	5
Монтмориллонит	Природная	3,0	4,0	м/в.—в/м.
	Натриевая	1,7	—	в/м.
	Водородная	3,5	4,6	м/в.—в/м.
	Кальциевая	3,3	4,0	м/в.—в/м.
	Кальциевая	2,5	—	м/в
	г	1,0	—	м/в
	д	—	3,0	в/м.
	е	—	0,9	в/м.
	ж	—	0,8	в/м.
	з	—	1,5	в/м
Палыгорскит	Природная	5,0	6,0	м/в.—в/м.
	Натриевая	2,5	—	м/в.
	Водородная	6,5	7,3	м/в.—в/м.
	Кальциевая	5,0	6,0	м/в.—в/м.
	г	2,3	—	м/в.
	д	—	5,0	в/м
	е	—	2,8	в/м

* г — триэтаноламиновая, д — гептадециламиновая, е — диэтаноллаллилгептадециламмониевая, ж — метилгептадециламиновая, з — диметилдитетрадециаммониевая форма глин.

катиона. По эмульгирующей способности масел катионы, будучи адсорбированы на глинах, располагаются в такой ряд:

Триэтаноламин>натрий>калий>кальций>водород. Что касается эмульгирующей способности по отношению к воде, то здесь можно сравнивать только родственные катионы. Неорганические катионы Са и Н хотя и способствуют образованию эмульсии типа в/м, однако такие эмульсии малоустойчивы и быстро расслаиваются.

Органические катионы по своей эмульгирующей способности, как видно из данных таблицы 4, также проявляют определенную закономерность, но ввиду отсутствия достаточного количества фактов, трудно сделать обобщения. Тем не менее, даже из имеющихся данных видно, что длина углеводородной цепи амина оказывает существенную роль на эмульгирующую способность аминоглинистых комплексов. Так, гексодециамин придает глинам большую эмульгирующую способность, чем гептадециламин. Аналогичным образом ведет себя диметилдитетрадециаммоний по отношению к диметилдиоктадециламмонию.

ВЫВОДЫ

1. Получены гомоионные образцы глинистых минералов и изучены их физико-химические свойства.

2. Показано, что с помощью обменных катионов можно придавать глинам высокие как гидрофильные, так и органофильные свойства.

3. Установлено, что с помощью обменных катионов можно получать на основе глинистых минералов препараты нужной вязкости, адсорбционной способности, с определенным pH среды, а также эмульсионные системы как типа масла в воде, так и воды в масле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ребиндер П. А. Физико-химическая механика. Новая область науки. Изд-во «Знание», М., 1958.
2. Ребиндер П. А. Некоторые итоги развития физико-химической механики. Изд-во АН СССР, ОХН № 11, 1957.
3. Ребиндер П. А. На границах наук, Москва. Изд-во «Знание», 1963.
4. Овчаренко Ф. Д. Гидрофильность глин и глинистых минералов, Изд-во АН УССР, Киев, 1961.
5. Овчаренко Ф. Д., Круглицкий Н. И., Ничипоренко С. П., Третинник В. Ю. Исследования в области физико-химической механики дисперсных глинистых минералов, Изд-во «Наукова думка», Киев, 1965.
6. Бентонитовые глины Грузии, сб. статей. Изд. АН Груз. ССР, Тбилиси, 1953 г.
7. Арипов Э. А. Бентониты Узбекистана. Изд-во АН Узбекской ССР, Ташкент. 1963, стр. 76.
8. Куколев Г. В., Мартынова В. М. Физико-химическая механика почв, грунтов, глин и строительных материалов. Сб. статей, Изд-во «ФАН» Узбекской ССР, Ташкент, 1966 г., стр. 278.
9. Сало Д. П., Гриценко Е. Н., Вишневская С. И., Подлесная Т. Б., Труды Харьковского фармацевтического института, вып. 2, 1962, стр. 11.
10. Сало Д. П. Фарм. ж., 1963, 4, 55.
11. Сало Д. П., Чигрин З. Т. Апт. дело, 1963, 1, 14.
12. Пивненко Г. П., Сало Д. П., Чернов М. Ю., Пащенко М. М. Фарм. ж., 1959, 4, 13.
13. Растренко А. И. Бентонитовые глины. Украина. Изд-во АН УССР, Киев, 1959, стр. 35.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОБРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ НА ВЫХОД ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

П. Н. МАКАРЕНКО, Г. К. ГОНЧАРЕНКО, Н. С. ЩЕПИЛОВ, А. С. ЧЕРНЯК

(Харьковский химико-фармацевтический завод «Здоровье трудящимся»). (Директор — П. Н. Макаренко)

В настоящее время примерно каждый третий лечебный препарат приготовляется из растительного сырья или же с участием растительных продуктов. При лечении некоторых тяжелых заболеваний используются почти исключительно препараты из растений. Так, среди средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, препараты из растений составляют 77%, для лечения заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта — 74%. Кроме того, на долю растительных препаратов приходится 80% маточных, 73% отхаркивающих и 72% противоглистных средств. Эти данные свидетельствуют о том, насколько важна в практическом отношении проблема изучения и использования лекарственных растений (3).

В медицинской практике в настоящее время используется свыше 260 препаратов растительного происхождения.

Производством лекарственных препаратов из растений в СССР занимается 19 химико-фармацевтических заводов, без учета галено-фармацевтических лабораторий при областных аптекоуправлениях, которые перерабатывают до 30—35 тыс. тонн растений, вырабатывая около 1500 т лекарственных препаратов.

Всего индивидуальных препаратов из растительного сырья производится около 250 тонн на сумму более 37 млн. рублей, суммарных очищенных и неогаленовых препаратов — более 300 т на сумму 1,5 млн. рублей. Необходимо отметить, что объем производства этих двух групп препаратов будет значительно увеличен ввиду возрастающего спроса на них.

Одной из основных стадий переработки растительного сырья является стадия экстракции, и от того, как решена эта стадия зависит дальнейший ход получения лекарственных препаратов.

Почти на всех химико-фармацевтических заводах Министерства медицинской промышленности экстрагирование лекарственного сырья осуществляют на совмещенной схеме в аппаратах периодического действия, в основном, двумя способами: перколяцией (настаиванием с противоточной обработкой сырья экстрагентом) и мацерацией (настаиванием сырья с экстрагентом). И только на Чимкентском химфармзаводе работают на экстракторах непрерывного действия, а на Тбилисском химико-фармацевтическом заводе внедряется непрерывно действующий горизонтальный шнековый экстрактор, предложенный Харьковским политехническим институтом им. Ленина.

Таким образом, одна из основных стадий — экстракция лекарственного сырья — на заводах производится малоэффективными трудоемкими и очень длительными методами на малопроизводительном и устаревшем оборудовании.

В настоящее время для интенсификации процесса экстракции в химико-фармацевтической промышленности ведутся многочисленные исследования с использованием ультразвука (1, 4, 5, 6).

Предварительные исследования по экстракции, проведенные нами с плодами амми зубной, укропа и моркови (семейства зонтичных) с применением ультразвука показали, что при интенсивном воздействии ультразвуковых колебаний действующие вещества оказались достаточно устойчивыми к упругим механическим колебаниям и физико-химические свойства препаратов и их активность соответствуют МРТУ-42 № 3186-63.

Для определения основных конструктивно-технологических параметров опытно-промышленной установки нами была определена удельная нагрузка на магнитострикторе для каждого вида исследуемого сырья (2).

На основании проведенных экспериментов было установлено, что на производительность установки и выход лекарственных веществ, в разной степени, влияют следующие технологические параметры: время озвучивания, интенсивность ультразвуковых колебаний, удельная нагрузка на магнитострикторе, температура экстрагента, гидродинамика процесса, частота ультразвуковых колебаний и др.

С целью определения одного из основных технологических параметров—времени озвучивания, при непрерывности процесса, нами была изготовлена лабораторная установка (рис. 1).

Установка состоит из ванны, изготовленной из органического стекла, в которую вмонтирован полуволновый магнитострикторе с водяным охлаждением. Ванна представляет собой цилиндр с установленным внутри стаканом, в нижней боковой части которого расположены окна с сетками для слива экстракта.

Для поддержания постоянного расхода экстрагента, поступающего в ультразвуковую ванну, предусмотрена специ-

альная емкость с определенным постоянным уровнем жидкости в ней, который обеспечивается за счет подачи насосом экстрагента в нее и силового устройства. Заданный уровень жидкости в ультразвуковой ванне поддерживался за счет определенного расположения по вертикали сливного патрубка.

С целью равномерного распределения свежего экстрагента по всему сечению ультразвуковой ванны в верхней ее части установлена специальная сетка.

Эксперименты проводились по следующей методике. Навеска сырья засыпалась в ванну, предварительно заполненную экстрагентом. После десятиминутного озвучивания включалась непрерывная система подачи свежего экстрагента. Отбор проб производился через каждые пять минут до полного истощения сырья.

При проведении опытов нами использовался ультразвуковой генератор УЗГ-10М и излучатель титаната бария ПМС-6.

Для записи интенсивности ультразвукового поля служил датчик из титаната бария чувствительностью 1,5 мкв/бар. Датчик присоединялся к ламповому вольтметру ВЗ-6, ,который через делитель напряжения подключался к электронному потенциометру ЭПП-09.

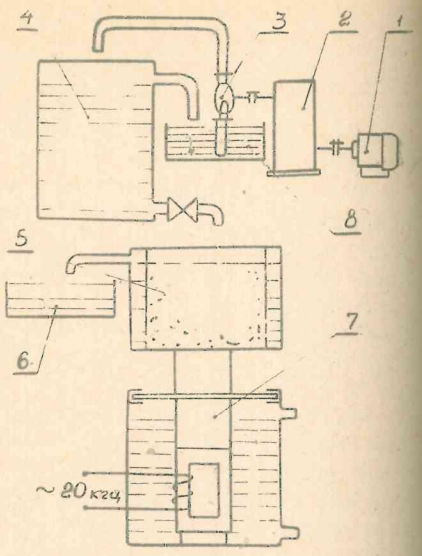


Рис. 1. 1 — электродвигатель; 2 — редуктор; 3 — насос; 4 — емкость для экстрагента; 5 — ультразвуковая ванна; 6 — сборник экстракта; 7 — магнитострикторы; 8 — емкость промежуточная.

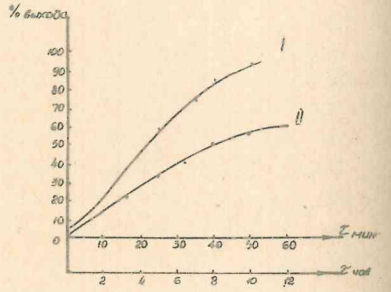


Рис. 2. Зависимость выхода действующих веществ от времени экстракции семян амми зубной. I — с помощью ультразвука (I = 2,1 вт/см²; Н = 20 кгц); II — по заводскому регламенту.

Результаты опытов по определению оптимального времени озвучивания и данные экстракции в цеховых условиях приведены на рис. 2.

Как видно из приведенного графика, процесс экстракции при воздействии ультразвуковых колебаний ускоряется в несколько раз по сравнению с существующим методом экстракции, причем выход лекарственных веществ увеличивается на 25—30%. Продолжительность озвучивания более 40 мин. нецелесообразна, так как выход при этом увеличивается незначительно, в то время, как резко падает производительность установки и увеличивается расход энергии.

ВЫВОДЫ

1. При интенсивном воздействии ультразвуковых колебаний на растительное сырье семейства зонтичных действующие вещества оказались устойчивыми к упругим механическим колебаниям, при этом их физико-химические свойства и активность соответствуют МРТУ-42 № 3186-63.

2. Процесс экстракции из сырья семейства зонтичных при воздействии ультразвуковых колебаний ускоряется в несколько раз по сравнению с существующими методами экстракции, причем выход лекарственных веществ увеличивается на 25—30%.

3. Продолжительность озвучивания более 40 мин. нецелесообразна, т. к. выход действующих веществ увеличивается незначительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайсман Г. А., Гуревич М. И., Сквирская Е. С. Применение ультразвука для получения настоек и экстрактов из алкалоидосодержащего растительного сырья. Ж. «Аптечное дело», 1962, т. 11, № 6, стр. 17.

2. Гончаренко Г. К., доцент Макаренко П. Н., Щепилов Н. С., доцент Черняк А. С. Исследование некоторых технологических параметров ультразвуковой установки для экстрагирования лекарственных веществ из растительного сырья. Юбилейная научно-практическая конференция фармацевтов Харьковщины, посвященная 50-летию Великого Октября, 1967.

3. Кондратенко П. Т., Губанов И. А. Состояние и перспективы научно-исследовательских работ по лекарственным растениям в СССР. Ж. «Растительные ресурсы», 1965, т. 1, выпуск 1, стр. 19.

4. Стекольников Л. И., Литвинова Т. П. «О возможности использования ультразвука в фармацевтической практике». Ж. «Аптечное дело», 1962, т. 11, № 3, стр. 70.

5. Эльпинер И. Е., Стекольников Л. И. Действие ультразвуковых волн на алкалоиды. ДАН СССР, 1961, т. 141, № 1, стр. 219.

6. Harvey E. N., Loomis A. L. «High Speed Photomicrography on Living cells Subjected to the Supersonic Vibrations». «J. Gen. Physiol», 1932, 147, 15.

Раздел V.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

СТАНОВЛЕНИЕ АНАЛИТИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

П. Л. СЕНОВ

(Кафедра фармацевтической химии I Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. И. М. Сеченова. Зав. кафедрой — засл. деятель науки проф. П. Л. Сенов).

Советский провизор, работающий в аптечных учреждениях, обязан повседневно заботиться о том, чтобы население нашей Родины получало (для своих нужд) высокоэффективные и высококачественные фармацевтические препараты и лекарственные формы, изготовленные строго по соответствующим прописям.

До революции, по самой сущности государственной системы России, не могло быть и речи о плановом, систематическом наблюдении в аптеках за качеством лекарств, изготовляемых ими. И к тому же, кроме единичных случаев (исключении), не была развернута хотя бы самая примитивная научная работа в области фармацевтического анализа.

С первых же шагов зарождавшейся Советской власти Наркомздрав РСФСР, а также и наркомздравы других (тогда существовавших) Советских республик, осуществили ряд необходимейших для молодой Советской страны и советского здравоохранения мероприятий, направленных на улучшение качества лекарств, изготовляемых в аптеках. Позже, в конце 20-х годов, постепенно начала организовываться та система, которая ныне получила наименование — контрольно-аналитическая служба аптечных учреждений.

За 50 лет существования Советской власти в нашей стране было принято не мало различных решений и постановлений, имеющих прямое отношение к развитию фармацевтической химии, как науки в целом и как прикладной дисциплины, изучающей химию лекарственных веществ, по одному из главнейших ее направлений,— фармацевтическому анализу.

Как известно, в решениях XX, XXII и XXIII съездов КПСС, а также майского (1958 г.) и декабрьского (1963 г.) пленумов ЦК КПСС нашли широкое отражение вопросы развития химической науки и химической промышленности всех разделов химии и, в частности, производства и контроля качества медикаментов.

В дни юбилея нашего государства следует особо подчеркнуть, что развитие химии (всех ее отраслей) в нашей стране существенно отличается от ее состояния в капиталистических странах.

Фармацевтический анализ, как самостоятельное и важное государственное мероприятие, стал развиваться и совершенствоваться в СССР лишь в послевоенный период. В этом отношении большое значение имела целеустремленная деятельность Центрального аптечного научно-исследовательского института (ЦАНИИ) и ряда кафедр фармацевтической химии фармацевтических вузов, например, деятельность: а) кафедры фармацевтической химии Московского фармацевтического института, ныне фармацевтического факультета I ММИ за последние 15 лет; б) кафедры фармацевтической химии Пятигорского и др. фарм. институтов). В особенности, развитие научных работ в области фармацевтического анализа стало наблюдаться после создания (в 1958 г.) единого планирующего органа по фармацевтическим наукам — Проблемной комиссии союзного значения — «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарств и методов их исследования». За истекший после этого период времени наблюдается плановое развитие и совершенствование отдельных разделов аналитической химии, например, физико-химического анализа, в применение к анализу лекарств и фармацевтических препаратов, разработка новых методов анализа для внесения в предстоящие (новые) издания Государственной фармакопеи СССР и т. д.

Основными требованиями, предъявляемыми к фармацевтическому анализу, как известно, являются: 1) фармацевтический анализ должен быть точен и, в особенности, по отношению к требованиям Гос. фармакопеи СССР; 2) фармацевтический анализ должен выполняться в наиболее короткие промежутки времени и 3) для выполнения фармацевтического анализа надлежит расходовать минимальное количество испытуемого вещества и реактивов. Этого следует всегда придерживаться при обсуждении вопросов и тем, связанных с фармацевтическим анализом.

Контрольно-аналитическая служба в аптечных учреждениях за последние 20 лет претерпела существенные изменения. Во-первых, из-за все более и более увеличивающегося количества готовых лекарственных средств, во-вторых, из-за появления все новых и новых групп лекарственных препаратов и их (новых) лекарственных форм.

Исходя из того, что объекты наших исследований крайне разнообразны (и по форме, и по содержанию), на вооружении фармацевтического анализа состоят весьма разнообразные и многочисленные методы, методики, способы и варианты исследований.

Основываясь на этом, напрашивается определенный вывод,

что первостепенное значение для фармацевтического анализа—точность, время, экономика. Что касается, например, весового метода анализа, то он, конечно, в настоящее время не может иметь превалирующего значения и почти не используется в Фармакопее. Если обратиться к методам объемного анализа, то эти методы не теряли своего значения для фармацевтического анализа, однако, фактор времени и расходы веществ и реактивов нередко уступают методам физико-химического анализа. Хотя не лишены интереса отдельные научные исследования и по методам объемного анализа в применение к анализу лекарств (например, в последнее время исследования Л. Н. Гусевой — наш аспирант из ЦАНИИ — по нитритометрии и т. д.).

Нет необходимости здесь распространяться и освещать теоретические положения отдельных методов физико-химического анализа, т. к. они общеизвестны и достаточно хорошо описаны, рассмотрим их лишь кратко в отношении наших требований. В основе этих методов лежит изучение соотношений между составом и свойствами разновесных химических систем, состоящих из нескольких веществ. Это как раз очень необходимо для фармацевтического анализа, который обязан исследовать многокомпонентные системы лекарств. Укажем, что наиболее перспективными для нас могут быть (и уже являются) оптические и некоторые другие методы. Среди групп этих особенно привлекают наше внимание те, которые основываются не на субъективных показателях, а на показателях объективных. То есть, например, из оптических методов — фотоэлектролориметрия, спектрофотометрия (в УФ и ИК областях), пламенная фотометрия и т. д. Вот методы, которые имеют большие перспективы в анализе лекарств, но мы еще очень мало сделали, чтобы широко применять их в нашем анализе. Используя объективные оптические методы, можно быстро и с большой точностью определять индивидуальные вещества и в особенности смеси веществ, а результаты определении, зарегистрированные автоматически, позволяют избежать ошибок. То же можно сказать и о других, выше перечисленных методах. Так, например, электрохимические методы также автоматизированы, они обладают высокой чувствительностью и т. д.

Мы думаем, что следует обязательно упомянуть еще и экстракционно-фотометрический метод, который в последние годы успешно применяется для анализа лекарственных веществ, например, в работах фармацевтического факультета Витебского медицинского института — С. Г. Дуксина заканчивала свою кандидатскую диссертацию под нашим руководством).

Что касается радиометрического метода в применении к фармацевтическим препаратам, то он еще не нашел своего применения в нашем анализе, но обязательно должен будет войти в него, как очень точный метод исследования препаратов из группы изотопов.

Сюда же следует отнести и масспектрометрию, которая используется не только для анализа изотопов, но и позволяет определять микропримеси, она также пока еще не нашла у нас широкого применения, но должна быть рекомендована.

Хроматографические методы представляют особый интерес, поскольку они используются с большим успехом для разделений смесей, что, как мы уже неоднократно подчеркивали, для фармацевтического анализа представляет особое значение по разделу многокомпонентных лекарственных смесей. Здесь стоит заметить, что до сих пор все еще уделяется недостаточное внимание данному разделу нашей работы, но это должно быть решено в самом ближайшем будущем.

Назовем некоторые способы и направления хроматографического анализа, например, сорбционная хроматография, осадочная, распределительная и др. виды. В свою очередь, сорбционная может подразделяться на молекулярную и ионообменную и т. д. Из форм хроматографии можно назвать бумажную хроматографию и хроматографию в тонком слое адсорбента (закрепленном и незакрепленном). Отдельно развивается и совершенствуется газо-жидкостная хроматография, представляющая для нас особый интерес, но мало еще распространенная. Многие из отдельных способов и видов хроматографии нуждаются в совершенствовании аппаратуры, в чем могут оказать действенную помощь практике аптечного анализа.

С помощью хроматографии очень хорошо решаются многие вопросы качественного анализа лекарств, однако, и количественные исследования все более и более используют отдельные варианты хроматографии в сочетании с другими методами анализа. Во всяком случае, применение хроматографии во всех ее видах и формах является весьма перспективным в нашем деле.

Несколько слов следует сказать о возможностях использования реакций комплексообразования в фармацевтическом анализе. Мы знаем, что уже в ныне действующей Фармакопее СССР комплексонометрия нашла себе применение. Интересные данные появились недавно на страницах наших журналов о дальнейшем развитии этого метода исследования. Во-первых, было показано, что довольно сложно установление строения комплексонов при наличии современной техники эта

трудность во многом уже уменьшается; во-вторых, нередко наблюдается сложность в подборе металлохромных индикаторов, в особенности, учитывая «цветовые» свойства индикаторов. Предложены новые методики практического применения ЭДТУ, обсуждаются оптимальные значения величины pH и т. д. Но при всех условиях несомненно, что следует всемерно развивать работы по применению комплексонометрии в фармацевтическом анализе. Это особенно относится к тем случаям, когда в настоящее время методы определения того или иного препарата оставляют лишь желать много лучшего, а по характеру своему вещество может иметь реакции комплексообразования.

Что касается использования неводного титрования в фармацевтическом анализе, то этот метод уже введен в Фармакопею СССР, но используется в практике еще далеко недостаточно. Известно, что особое значение этого метода анализа заключается в том, что в этом случае возможно количественное определение препаратов, веществ и т. д. простым объемным методом в неводных растворителях тогда, когда эти объекты не растворяются в воде или образуют с водой стойкие эмульсии, или не дают четких переходов и т. д. В журналах опубликован ряд статей по применению этого метода в фармацевтическом анализе, расширяющие его возможности.

Кислотно-основное титрование в неводных средах, так, между прочим, правильнее именовать данный метод, требуют к себе большого внимания. Из наиболее оригинальных исследований, позволяющих предполагать о дальнейших (новых) путях развития этого метода, стоит отметить работы, трактующие о возможности сочетания кислотно-основного титрования с ионным обменом в неводной среде, что для нашей работы имеет определенное значение. Так, смесь солей различных кислот в органическом растворителе обрабатывают катионитом в Н-форме. В результате ионного обмена образуются свободные кислоты. Затем используется возможность титровать близкие по свойствам кислоты в органическом растворителе. Таким образом, удается определять такие смеси солей, как цинка сульфата + натрия нитрат или смеси салицилата и бензоата цинка (Ю. Ю. Лурье, 1964 г. «Завод. лаборатория»). Указанное может иметь значение, например, при определении примесей в природном цинке сульфате и т. д.

Итак, метод кислотно-основного титрования в неводных средах надлежит всемерно развивать, разрабатывать новые методики, способы и варианты для анализа фармацевтических препаратов и лекарств. Опять же (как и говорилось только что выше), этот метод стоит разрабатывать для применения в

тех случаях, когда методы исследования, существующие для данного препарата, не отвечают современным требованиям.

Есть предпосылки к использованию в нашем анализе микрокристаллоскопии, но они еще недостаточно хорошо отработаны и носят пока единичных характер.

В кратком сообщении, конечно, нельзя охватить все стороны разнообразного и разнохарактерного исследования многообразных лекарственных форм и многочисленных фармацевтических препаратов, поэтому мы и осветили здесь только то, что, действительно, имеет очень существенное значение на современном этапе жизни и деятельности фармацевтического анализа.

В текущем пятилетии (1966—1970 гг.) предстоит увеличение выпуска препаратов в 1,7 раза против 1965 г. В плане научно-исследовательских работ на пятилетку в первую очередь уделено внимание созданию и внедрению в производство лекарственных препаратов для лечения болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований, туберкулеза, нервно-психических, инфекционно-вирусных и грибковых заболеваний, а также разработке новой технологии производства медицинских препаратов и совершенствованию существующих процессов.

В проблеме «Основы развития фармации...» имеется специальное направление исследований, посвященное фармацевтическому анализу, оно носит название: «Разработка новых, совершенствование и унификация существующих методов исследования лекарственных веществ». Тематика этого направления исследований преследует следующие цели: разработку новых методик исследования лекарственных веществ, изыскание специфических качественных и количественных реакций на фармацевтические препараты, лекарственные формы, лекарственно-растительное сырье, новые и импортные препараты; разработку методик качественного и количественного анализа смесей лекарственных веществ; разработку микро- и полумикрометодов анализа лекарств, содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества, и исследование этих видов веществ в растительном материале; разработку и совершенствование химических и физико-химических методов анализа лекарств, в том числе и в первую очередь анализируемых в настоящее время только биологическим путем; изучение физико-химических свойств как ядовитых, так и сложных по составу лекарств; исследование сохраняемости химико-фармацевтических препаратов, готовых лекарственных средств, лекарственно-растительного сырья и экстемпоральных лекарственных форм в различных географических зонах страны.

Мы не касаемся здесь тематики, относящейся к области токсикологической химии.

И еще одно направление связано с фармацевтическим анализом и его следует назвать: «Разработка новых и усовершенствование (и приспособление) существующих приборов и аппаратов для исследования лекарств и фармацевтических препаратов». Едва ли есть необходимость говорить о значимости вышеназванных направлений, которые, кстати сказать, кроме работников фармацевтического анализа, никто выполнять и не будет из-за незнакомства с профилем нашей деятельности.

Результаты нашей деятельности, прежде всего, будут использованы для подготовки новых изданий Гос. фармакопеи СССР, а также и в нашей повседневной практике.

Однако, справедливости ради, следует сказать, что в области использования физико-химических и других современных методов анализа мы еще пока отстаем от ряда зарубежных и социалистических стран. На что мы и обращаем Ваше внимание и просим Вас все свои знания и силы отдать делу дальнейшего развития и совершенствования фармацевтического анализа. Дело чести работников контрольно-аналитической службы аптечных учреждений — как можно быстрее и лучше приспособить современные методы исследования к нуждам и требованиям аптечного экспресс-анализа и фармацевтического анализа вообще.

Сложность фармацевтического анализа (в том числе и экспресс-анализа) заключается не только в многообразии объектов исследования, но и, главным образом, в том, что объекты эти очень часто изменяются — новые препараты сотнями приходят к нам взамен старых. Нередко эти новые препараты, как летние мотыльки, существуют очень короткий промежуток времени и снимаются с применения, а труд на разработку методов их анализа затрачивается большой.

Сложность фармацевтического анализа состоит также в том, что нам необходимо количественно и качественно исследовать лекарственные прописи (и готовые лекарства), состоящие из двух, трех, четырех и больше компонентов, причем нередко — это новейшие и импортные препараты. Всем понятно, что анализ многокомпонентных систем — дело особенно сложное, трудоемкое и ответственное, однако нас никто не освобождает от этой работы, и мы должны с честью с ней справляться.

Многочисленные воспитанники советских фармацевтических вузов упорно и повседневно трудятся на поприще фармацевтического анализа, совершенствуя, расширяя и углубляя его, благодаря своим знаниям и навыкам, которые время

от времени обновляются и углубляются на факультетах усовершенствования провизоров, функционирующих при наших институтах уже более 10 лет.

И в заключение мы с гордостью считаем своим приятным долгом назвать несколько имен — лиц, положивших много труда в разработке фармацевтического анализа в целях улучшения качества аптечной продукции, что является постоянной заботой нашей Партии и Правительства по разделу здравоохранения. Прежде всего следует назвать имена ушедших от нас профессоров, докторов наук: Н. А. Валяшко, А. С. Гинсберга, И. Г. Кутателадзе, И. А. Обергарда, Н. П. Красовского; докторов фармацевтических наук: Б. А. Бродского, М. А. Вольпе, В. А. Скворцова, Я. А. Фиалкова и ныне здравствующего доктора фармацевтических наук А. Е. Мшвидобадзе, молодых докторов наук А. Алиева, Н. П. Яворского, Р. М. Пиняжко и др. Много знаний и труда вложили в развитие фармацевтического анализа ныне ушедшие от нас кандидаты фарм. наук, имена которых мы также с большой признательностью за их труд называем здесь — это товарищи С. А. Болотников, Б. А. Клячкина, Я. М. Перельман и ныне здравствующие — Н. С. Горяинова, Д. З. Яскина, В. Е. Чичиро, А. А. Семенычева, М. И. Кулешова, С. Ф. Митрягина, М. Н. Бушкова, Л. И. Рапапорт, директор ЦКАЛ Мос. гор. АПУ тов. М. В. Буслаева и многие другие.

Мы должны приложить все усилия, чтобы ряды работников фармацевтического анализа и аптечной контрольно-аналитической службы все время пополнялись за счет выпускников фармацевтических вузов страны.

Будем стараться воспитывать талантливую советскую молодежь — нашу смену, в духе любви и преданности великой Родине, советскому здравоохранению и фармации.

К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МИКРОКРИСТАЛЛОСКОПИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, ПРОВОДИМЫХ НА ОСНОВЕ КРИСТАЛЛООПТИКИ В АНАЛИЗЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В. Т. ПОЗДНЯКОВА

(Кафедра технологии лекарств. Зав. кафедрой — проф. В. Т. Позднякова Львовского медицинского института).

Учитывая все возрастающее количество новых лекарственных веществ и их смесей и отсутствие для многих препаратов характерных цветных реакций, мы предлагаем использовать в практике исследований химиков-аналитиков микро-

кристаллоскопические реакции, проводимые на основе кристаллооптики. Если рассмотреть реакции подлинности сильнодействующих препаратов, рекомендуемые Государственной фармакопеей IX изд. (I), то мы увидим, что многие из них основаны на идентификации веществ не по физиологически активной части молекулы, а по кислоте, связанной с органическим основанием. Эти реакции могут служить лишь для установления наличия той или иной соли препарата. К ним относятся реакции с нитратом серебра (карбохолин, сальсолидин, саркализин, новэмбихин, промедол); с хлоридом бария (прозерин, фенамин и др.). Нельзя считать специфичной также и широко распространенную реакцию на фенольную группу с хлоридом окисного железа, так как аналогичное фиолетовое окрашивание образуют многие вещества: морфин, мезатон, сальсолин, омнопон, физостигмин, хинозол и др.; громоздка реакция Витали-Морена на атропин, скополамин и дикаин.

Между тем, имеются более специфичные и легко выполнимые микрокристаллоскопические реакции, как на перечисленные выше вещества, так и на целый ряд новых фармацевтических препаратов.

В последние годы большинство микрокристаллоскопических реакций усовершенствовано путем введения дополнительных признаков идентификации, кристаллооптических констант: показателей преломления, величины двупреломления, плеохроизма, угла погасания, основности и др. Только сотрудниками кафедры технологии лекарств Львовского медицинского института (В. Т. Позднякова, В. А. Головкин, А. В. Знаевская, Э. В. Денисова, К. У. Ушбаев, Н. П. Ревяцкая) разработано и опубликовано более 200 микрокристаллоскопических реакций, проводимых в сочетании с кристаллооптическим анализом. Предложены схемы микрокристаллоскопического анализа ряда сложных лекарственных композиций.

По нашим данным, с помощью микрокристаллоскопии, проводимой на основе кристаллооптики, можно успешно идентифицировать в лекарственных смесях, например, следующие препараты: гидрокодона фосфат (12), диколин и тетамон (2), кодеина фосфат (8), кондельфин (7), кордиамин и фенатин (9), папаверина гидрохлорид (10), пахикарпина гидройодид (4), сальсолина гидрохлорид и сальсолидина гидрохлорид (20), элатин и мелликтин (5), федрина гидрохлорид (13), и холин-хлорида (19) и др. Показана возможность одновременной идентификации одним реактивом двух препаратов, находящихся в одной лекарственной смеси, например: саль-

солина гидрохлорид нередко встречается в порошковой смеси натрия с теобромином + натрия салицилат (диуретин). Оба препарата с 10% раствором платинохлористоводородной кислоты образуют характерные по форме и оптическим свойствам кристаллы. При добавлении указанного реактива к капле раствора, содержащего смесь данных веществ, через 10—15 минут под микроскопом видны кристаллы двух форм: хлороплатината сальсолина (крупные многогранники, показатели преломления: $n_g = 1{,}718$, $n_p = 1{,}678$, величина двупреломления: $n_g - n_p = 0{,}04$, угол погасания прямой, знак удлинения отрицательный) и продукта реакции теобромина натрия с платинохлористоводной кислотой (иглы, $n_g = 1{,}733$, $n_p = 1{,}449$, $n_g - n_p = 0{,}284$, двуосные, угол погасания прямой).

В настоящее время для проведения микрокристаллоскопического анализа известно более 100 реактивов, среди которых по значению не последнее место занимают и так называемые общие реактивы на алколоиды (р. Драгендорфа, р. Бушарда, сулема, пикриновая кислота и др.) и для многих продуктов реакций описаны кристаллооптические константы.

На наш взгляд, в условиях контрольно-аналитических лабораторий на первом этапе работы в области микрокристаллоскопии азотсодержащих лекарственных препаратов следует использовать названные выше реактивы. Как известно, при взаимодействии целого ряда фармацевтических препаратов с общими реактивами на азотистосодержащие вещества выделяются осадки, по которым фармакопея рекомендует судить о наличии искомого вещества в исследуемой капле раствора. Для того, чтобы данные реакции были более доказательными, мы предлагаем продолжить эти исследования, — рассмотреть выделенные кристаллы под микроскопом и определить их оптические константы: показатели преломления, величину двупреломления, осность, знак удлинения и др., а полученные данные о константах кристаллов сверить с таковыми, описанными в литературе (II и др.).

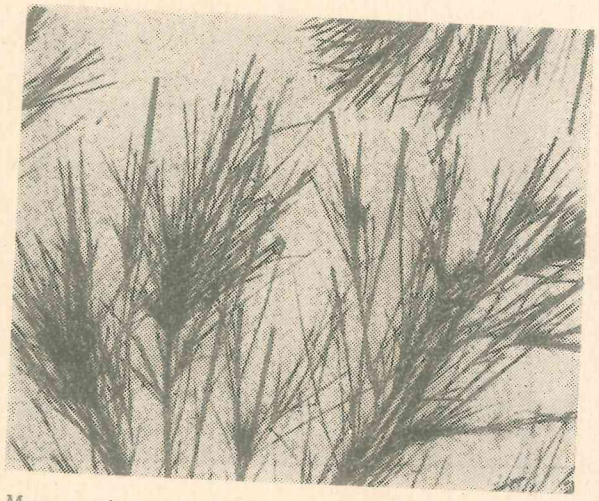
Например, фармакопея СССР IX изд. рекомендует для установления подлинности пентамина, сферофизина, пахикарпина, амидопирина и др. использовать реакцию образования желтого осадка с раствором пикриновой кислоты. Аналогичные осадки с пикриновой кислотой выделяют и многие другие препараты, поэтому, применяя данную реакцию, весьма трудно решить вопрос о наличии определенного вещества в исследуемой пробе. А если рассмотреть эти осадки под микроскопом, то мы увидим их характерную кристаллическую структуру (рис. 1, 2, 3).

Кристаллооптическая характеристика пикратов фармацевтических препаратов.

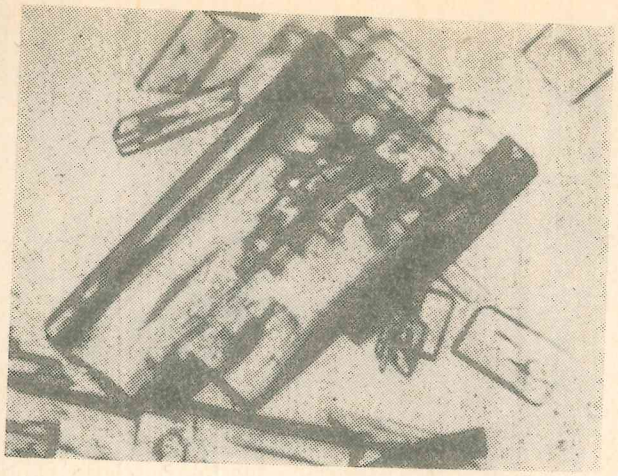
№ пп	Пикрат (в скобках литературный источник)	Кристаллооптические константы					Примечание
		показатели преломлен.		двупреломление $n_g - n_p$	угол погасания	знак удлинения	
		n_p	n_g				
1	Анестезина (18)	1,510	1,730	0,220	0°	—	
2	Амидопирина	1,558	1,782	0,174	14°	—	
3	Атропина (15)	1,564	1,710	0,146	0°	—	
4	Бензогексония (16)	1,477	1,780	0,303	0°	—	
5	Бензамона (17)	1,468	1,780	0,312	7°—8°	—	(—) 2V = 74°—76°
6	Гиосцинамина	1,549	1,706	0,157			двуосные кристаллы
7	Дибазола	1,649	1,737	0,088	0°	—	одноосные кристаллы
8	Дикекаллина	1,482	1,775	0,292	0°	—	(+) 2V = 82°
9	Пахикарпина (4)	1,709	1,767	0,058	0°	—	двуосные кристаллы
10	Парамиона	1,545	1,768	0,223	23°—30°	—	двуосные кристаллы
11	Пилокарпина (11)	1,576	1,624	0,048	0° и 15°	+	двуосные кристаллы
12	Пентамина (3)	1,600	1,698	0,098	0°	—	(+) 2V = 68°
13	Сфеолфизина (6)	1,628	1,729	0,101	27°—34°	+	
14	Тиокаина (14)	1,539	1,780	0,241	15°	—	
15	Фурокаина (14)	1,515	1,712	0,174	14°	—	

Последующее определение оптических констант кристаллов позволит химику-аналитику представить более достоверные результаты анализа. В таблице 1 приведены кристаллооптические константы пикратов некоторых фармацевтических препаратов.

Микрофото 1. Кристаллы пикрата амидопирина (ув. 60×).



Микрофото 2. Кристаллы пикрата сферофизина (ув. 60×).



Микрофото 3. Кристаллы пикрата пентамина (ув. 60×).

Показатели преломления, двупреломления, углы оптических осей (2U) различных пикратов отличаются по своей величине, а поэтому эти константы могут быть использованы для целей идентификации указанных в таблице веществ.

ВЫВОДЫ

1. Применение микрокристаллоскопии в сочетании с кристаллооптическим анализом основано на высоких аналитических качествах метода и необходимо широко внедрять его в анализ фармацевтических препаратов и их смесей.

2. Необходимо изучение в фармацевтических вузах предмета, который можно было бы назвать «Микрокристаллоскопия с элементами кристаллооптики». Познания в этой области принесут немалую пользу фармацевтам при осуществлении контроля качества лекарств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, 9 издание, 1961.
2. Головкін В. А. Реакції ідентифікації диколіну і тетамону та їх застосування при дослідженні лікарських форм, Фармацевтичний журнал, 1965, 5, 45.
3. Головкін В. А., Позднякова В. Т. Реакції ідентифікації пентаміну і їх застосування в судовохімічному аналізі, Фармацевтичний журнал, 1965, 2, 41.
4. Головкин В. А. Изучение реакции идентификации пахикарпина и их применение в фармацевтическом анализе. Итоговая научная конференция ЛГМИ, 1966, 127.

5. Головкин В. А. Новые реакции на элатин и мелликтин и их применение в анализе лекарственных форм. Итоговая научная конференция ЛГМИ, 1965, 147.
6. Головкин В. А. Микрокристаллоскопические реакции идентификации сферофизина и изоверина, проводимые на основе кристаллооптики, Тезисы Всесоюзного Симпозиума НФО, Львов, 1966, 267.
7. Головкін В. А. Мікрокристалоскопічні реакції на кондельфін і їх застосування для аналізу лікарських форм. Фармацевтичний журнал, 1967, 3, 29.
8. Знаевская А. В. Микрокристаллоскопический анализ кодеина в сложных лекарственных формах. Итоговая научная конференция ЛГМИ, 1966, 116.
9. Позднякова В. Т., Новикевич А. М. Мікрокристалоскопічні реакції на кордіамін і фенатін та їх застосування при дослідженні лікарських сумішей. Фармацевтичний журнал, 1967, 1, 33.
10. Позднякова В. Т., Телятьева С. А. Микрокристаллоскопическое исследование папаверина в лекарственных смесях. Фармация, 1967, 2, 58.
11. Позднякова В. Т. Микрокристаллоскопические реакции на алкалоиды. Госмедиздат УССР, Киев, 1960.
12. Позднякова В. Т., Знаєвська А. В. Мікрокристалоскопічні реакції на гідрокодон та їх застосування при дослідженні лікарських сумішей. Фармацевтичний журнал, 1967, 2, 21.
13. Позднякова В. Т., Денисова Є. В. Реакції ідентифікації ефедрину гідрохлориду та їх застосування при дослідженні лікарських сумішей, Фармацевтичний журнал, 1967, 1, 46.
14. Позднякова В. Т., Роговский Д. Ю. Идентификация тиокаина и фурокаина на основе кристаллооптики, Итоговая научная конференция ЛГМИ, 1966, 97.
15. Позднякова В. Т. Кристаллооптическая характеристика пикратов и нитранилатов алкалоидов. Труды Львовского мединститута, 1957, 12, 3.
16. Позднякова В. Т., Роговський Д. Ю., Головкін В. А. Ідентифікація гексонію з допомогою кристалооптики і мікрокристалоскопії. Фармацевтичний журнал, 1965, 3, 33.
17. Позднякова В. Т., Головкин В. А. Идентификация бензамона при помощи микрокристаллоскопии и кристаллооптики, Аптечное дело, 1965, 5, 60.
18. Позднякова В. Т., Роговський Д. Ю. Мікрокристалоскопічні реакції анестезину, які проводяться на основі кристалооптики. Фармацевтичний журнал, 1963, 6, 53.
19. Ревяцька Н. П., Позднякова В. Т. Реакції ідентифікації холіну та їх застосування в аналізі лікарських форм. Фармацевтичний журнал, 1964, 6, 28.
20. Ушбаев К. У. Микрокристаллоскопические реакции на сальсолидин и их применение в фармацевтическом анализе. Здравоохранение Казахстана, 1967, 8, 27.

МИКРОКРИСТАЛЛОСКОПИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА НЕКОТОРЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

В. А. ЛОПКОВ

(Кафедра физической и коллоидной химии 1-го ММИ; зав. — доц. В. П. Мишин)

Производные гидразида изоникотиновой кислоты обладают ярко выраженным туберкулезостатическим действием. Качественный анализ перечисленных препаратов базируется либо на определении пиридинового ядра, либо на цветных и осадочных реакциях с общеалкалоидными реактивами (1, 2, 3, 4). Многие из используемых реакций недостаточно специфичны.

Данные о микрокристаллоскопическом определении противотуберкулезных препаратов, за исключением изониазида, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

Изониазид микрокристаллоскопически рекомендуют определять по форме кристаллов осадков, которые он образует при взаимодействии с различными альдегидами (5, 6); с модифицированным реактивом Драгендорфа (6, 7); с растворами хлорида ртути (II), иодида платины (IV), нитрата свинца в иодиде калия (7); с растворами пикриновой кислоты в присутствии ацетона и иода в иодиде калия в присутствии ацетона (8). Некоторые из указанных реакций недостаточно специфичны и обладают малой чувствительностью (реакции с хлоридом ртути, иодом в иодиде калия, нитратом свинца и иодиде калия). Для выполнения других требуются дефицитные и дорогие реактивы (иодид платины, некоторые альдегиды). По нашим данным, с таким же успехом для идентификации изониазида может быть применен реактив Драгендорфа, приготовленный по прописи А. В. Степанова (9).

В настоящем сообщении приводятся данные, указывающие на возможность микрокристаллоскопического определения противотуберкулезных препаратов в порошках, таблетках, свечах и ампульном растворе (салюзид растворимый).

Для проведения анализа готовили 1% растворы исследуемых веществ в воде (изониазид, салюзид растворимый), в 0,1 н. HCl (салюзид, ларусан, метазид) и в ледяной уксусной кислоте (фтивазид). В случае определения указанных веществ в таблетках и свечах растворы фильтровались. Техника выполнения микрокристаллоскопических реакций общепринятая (10).

В качестве реактивов для микрокристаллоскопического

определения названных препаратов было обследовано свыше 50 неорганических и органических соединений и их смесей.

I. **Определение изониазида.** 1. Реакция с 1% раствором соли Рейнеке. К капле раствора исследуемого вещества, нанесенной на предметное стекло и подкисленной 0,1 н. HCl, прибавляют каплю свежеприготовленного реагента. Тотчас же образуется осадок сиреневого цвета, состоящий из характерных пластинчатых кристаллов и их сростков с прямым погасанием и положительным знаком удлинения. Открываемый минимум — 1,5 мкг. Предельное разбавление — 1:3250.

2. Реакция с реактивом Драгендорфа (по прописи А. В. Степанова). Каплю раствора изониазида, нанесенную на предметное стекло, соединяют с каплей реагента. Через 2—3 минуты образуется кристаллический осадок, который состоит из четырехугольных пластинок, игольчатых кристаллов и их сростков. Цвет кристаллов — от оранжево-красного до темно-красного. Открываемый минимум — 0,21 мкг. Предельное разбавление — 1:23400.

3. Реакция с раствором иода в иодистом калии и в соляной кислоте (J_2 — 1,0; KJ — 3,0; HCl — 25% — 1,0; H_2O — до 10,0). На предметном стекле соединяют капли растворов исследуемого вещества и реагента. Образующийся тотчас же осадок состоит из узкопластинчатых и пластинчатых кристаллов и их сростков. Открываемый минимум — 3,4 мкг. Предельное разбавление — 1:1440.

II. Определение фтивазида. 1. Реакция с насыщенным раствором стифниновой кислоты. К капле раствора фтивазида в ледяной уксусной кислоте, нанесенной на предметное стекло, прибавляют каплю раствора реагента. Через 2—3 минуты образуется осадок, состоящий из узких линзовидных кристаллов и их сростков с прямым погасанием и положительным знаком удлинения. Открываемый минимум — 4,4 мкг. Предельное разбавление — 1:1150.

2. Кристаллизация фтивазида при замене растворителя нейтрализацией. Каплю раствора исследуемого вещества в ледяной уксусной кислоте, нанесенную на предметное стекло, соединяют с каплей 10% раствора карбоната натрия. Образующийся при этом осадок состоит из узкопластинчатых кристаллов с кососрезанными концевыми гранями, угол погасания — 5°—8°, знак удлинения положительный. Открываемый минимум — 3,2 мкг. Предельное разбавление — 1:1600.

III. Определение салюзида. 1. Реакция с 0,5% раствором пикриновой кислоты. На предметном стекле соединяют каплю раствора салюзида в 0,1 н HCl с каплей реагента. Через 2—3 минуты образуется осадок, состоящий из темных сферолитов, оптические свойства которых исследовать невозможно. Открываемый минимум — 5,5 мкг. Предельное разбавление — 1:920.

2. Реакция с насыщенным раствором стифниновой кислоты. При смешивании капель растворов исследуемого вещества и реагента, нанесенных на предметное стекло, образуется осадок, состоящий из сростков мелких игольчатых кристаллов с прямым погасанием и положительным знаком удлинения. Открываемый минимум — 6,4 мкг. Предельное разбавление — 1:800.

3. Реакция с 1% раствором соли Рейнеке. К капле раствора салюзида в 0,1 н HCl, нанесенной на предметное стекло, прибавляют каплю свежеприготовленного реагента. Тотчас же образуется осадок из сростков игольчатых кристаллов в виде розеток, погасание прямое, знак удлинения положительный. Открываемый минимум — 4,5 мкг. Предельное разбавление — 1:1100.

IV. Определение салюзида растворимого. 1. Реакция с 0,3 н раствором уксусной кислоты. Каплю раствора салюзида растворимого, нанесенную на предметное стекло, смешивают с каплей раствора реагента. Образующийся при этом осадок состоит из пластинчатых и игольчатых кристаллов, а также из сростков игольчатых кристаллов. Игольчатые кристаллы — с прямым погасанием и положительным знаком удлинения, у пластинчатых кристаллов угол погасания 11°—14°, удлинение положительное. Открываемый минимум — 6,4 мкг. Предельное разбавление — 1:800.

2. Реакция с 0,5% раствором пикриновой кислоты. На предметном стекле смешивают каплю растворов исследуемого вещества и реагента. Тотчас же образуется кристаллический осадок, форма кристаллов которого зависит от количественного соотношения реагирующих веществ. В случае избытка салюзида растворимого выделяются пластинчатые и игольчатые кристаллы, также сростки игольчатых кристаллов. При избытке же реагента выделяется осадок, состоящий из сферолитов. Пластинчатые кристаллы имеют угол погасания в 11°—14° и положительное удлинение, у игольчатых кристаллов погасание прямое, удлинение положительное. Оптические свойства сферолитов из-за их темной окраски исследовать не удалось. Открываемый минимум — 5,0 мкг. Предельное разбавление — 1:1000.

3. Реакция с насыщенным раствором стифниновой кислоты. При смешивании капли раствора ис-

следуемого вещества, нанесенной на предметное стекло, с каплей раствора реагента тотчас же образуется кристаллический осадок, как и в случае реакции с пикриновой кислотой. Форма образующихся кристаллов зависит от соотношения реагирующих веществ. При избытке салюзида растворимого образуются пластинчатые и игольчатые кристаллы, а также сростки игольчатых кристаллов, при избытке реагента образуются сростки мелких игольчатых кристаллов. Пластинчатые кристаллы — с углом погасания в 11°—14° и положительным знаком удлинения, игольчатые кристаллы имеют прямое погасание и положительное удлинение. Открываемый минимум — 4,55 мкг. Предельное разбавление — 1:1100.

4. Реакция с 1% раствором соли Рейнеке. К капле раствора салюзида растворимого, нанесенной на предметное стекло, прибавляют каплю свежеприготовленного раствора реагента. Тотчас же образуется осадок, состоящий из сростков игольчатых кристаллов в виде розеток, погасание прямое, знак удлинения отрицательный. Открываемый минимум — 4,5 мкг. Предельное разбавление — 1:1100.

V. Определение ларусана. 1. Реакция с 20% раствором ферроцианида калия. Каплю раствора ларусана в 0,1 н HCl, нанесенную на предметное стекло, смешивают с каплей раствора реагента. Через 1—2 минуты образуется осадок из сростков игольчатых кристаллов с прямым погасанием и отрицательным удлинением. Открываемый минимум — 14,3 мкг. Предельное разбавление — 1:650.

2. Кристаллизация ларусана при замене растворителя нейтрализацией. На предметном стекле смешивают каплю раствора исследуемого вещества в 0,1 н. HCl с каплей 10% раствора карбоната натрия. Тотчас же выделяется осадок, состоящий из игольчатых и пластинчатых кристалллов, пластинчатые кристаллы — ромбы с углами в 77° и 103° и с симметричным погасанием, игольчатые кристаллы — с прямым погасанием. Открываемый минимумом — 11,9 мкг. Предельное разбавление — 1:720.

VI. Определение метазида. 1. Реакция с 0,2% раствором ализаринового красного. При смешивании капли раствора метазида в 0,1 н HCl, нанесенной на предметное стекло, с каплей раствора реагента образуется аморфный осадок, который после растворения в капле раствора ацетона и потирания стеклянной палочкой переходит в кристаллический, состоящий из пластинчатых кристаллов и их сростков. Открываемый минимум — 5,2 мкг. Предельное разбавление — 1:940.

2. Кристаллизация метазида при замене растворителя нейтрализацией. К капле раствора исследуемого вещества в 0,1 н HC, нанесенный на предметное стекло, прибавляют каплю 10% раствора карбоната натрия. Через 3—4 минуты образуется осадок, состоящий из игольчатых, узкопластинчатых, пластинчатых кристаллов, их сростков и сферолитов, игольчатые и узкопластинчатые кристаллы имеют прямое погасание и отрицательное удлинение, сферолиты оптически изотропны. Открываемый минимум — 4,0 мкг. Предельное разбавление — 1:1250.

ВЫВОДЫ

1. Показана возможность идентификации микрокристаллоскопическим методом 6 производных гидразида изоникотиновой кислоты, как в чистом виде, так и в различных лекарственных формах.

2. Все рекомендуемые реакции специфичны. Другие лекарственные вещества, производные пиридина, которые применяются в настоящее время в СССР, с указанными реагентами кристаллов аналогичной формы не образуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, изд. IX, М., 1961, ст. 269, 381; МРТУ-42, ст. 344—62, 534—62, 802—65, ВТУ 1958—55.
2. Шилов Ю. И., Чичиро В. Е., Байкалова Н. М. Пособие по химическому анализу лекарств в условиях аптеки. М., 1962.
3. Перельман Я. М. Анализ лекарственных форм. М., 1962.
4. Вайсман Г. А., Рапапорт Л. И. и др. Специфические реакции на некоторые новые фармпрепараты. Киев, 1960.
5. Nenzil E., Segonne I., Nonvelles reactions del isonicotinylhydrazide Boll. Soc. Pharmac. Bordeaux, 1955, 93, 1, 3—17.
6. Ludy-Tenger F., Versuche über mikrochemische und mikrophysikalische Prüfungsmoglichkeiten an medizinischen wichtigen Pyridin-Derivaten. Mikrochimica acta, 1956, 1—3, 104—107.
7. Wegen van der Th. P. A., Kristalreacties op een aantal alkaloiden barbitallen sulfonamiden en einige andere Stoffen. Pharm. Weekblad, 1959, Dell III, 94, 717—733.
8. Wachsmuth H. Reactions de l'isonicotinylhydrazide J. Pharm. Belgique. 1953, 8, 11—12, 561—568.
9. Швайкова М. Д. Судебная химия. М., 1965.
10. Коренман И. М. Микрокристаллоскопия. М., 1955.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СПАЗМОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

В. Г. БЕЛИКОВ, И. Я. КУЛЬ

(Кафедра фармацевтической химии Пятигорского фармацевтического института, зав. каф. — доц. В. Н. Бернштейн)

Широко известно применение спектрофотометрии в ультрафиолетовой области для анализа фармацевтических препаратов. Нами была изучена возможность использования этого метода для анализа некоторых сложных эфиров арилалифатических кислот: апрофена, бензацина, амизила, ганглерона, кватерона и спазмолитина.

В литературе описаны объемные, весовые и фотометрические методы анализа указанных препаратов. Один из объемных методов основан на продолжительном омылении препаратов в щелочной среде, извлечении и титровании образовавшихся кислот или аминов (3, 5, 7, 8, 21).

Предложены различные методики неводного титрования спазмолитина (9, 28), бензацина (10) и амизила (4, 15, 16, 17, 22, 26). Методом обратного аргентометрического титрования определяют ганглерон, кватерон и амизил (7), а также бензацин (1).

Весовым методом определяют спазмолитин в виде пикрата (28), а амизил — после осаждения кремневольфрамовой кислотой (15) или нейнекатом аммония (27). Имеются сведения об использовании хлорйодометрического метода для анализа апрофена и спазмолитина (12).

Разработаны условия фотоэлектроколориметрического определения бензацина (13) и амизила (14) по окрашенным продуктам их взаимодействия с гексаметилентетрамином и конц. серной кислотой; спазмолитина (20, 29) и амизила (30) с конц. азотной кислотой; амизила с рейнекатом аммония (27, 31), реактивом Драгендорфа (19), фосфорномолибденовой кислотой (18, 20), бензацина с реактивом Фреде (25) и с концентрированной серной кислотой (6, 24). Экстракционно-фотометрический метод анализа апрофена (11) и спазмолитина (2, 11) основан на получении окрашенных продуктов с эозином, а амизила — с тропеолином 00 (23).

Данных по использованию ультрафиолетовой спектрофотометрии для анализа апрофена, спазмолитина, бензацина, кватерона и ганглерона в доступной нам литературе мы не встретили. Литературные данные о характере кривых светопоглощения амизила в ультрафиолетовой области разноречивы

Jefferis u Phillips (21) обнаружили три максимума при 251,5 258 и 263 ммк, а Krocmar u Sladkova (22) — четыре максимума при 220, 252, 258 и 264 ммк. Ими разработаны методики спектрофотометрического определения лекарственных форм амизила в виде этанольных растворов при 258,5 ммк (21) и в водной среде при 220 ммк (22).

Экспериментальная часть

При изучении спектральных характеристик водных растворов исследуемых препаратов установлено, что (рис. 1) спазмолитин и апрофен имеют максимумы поглощения в об-

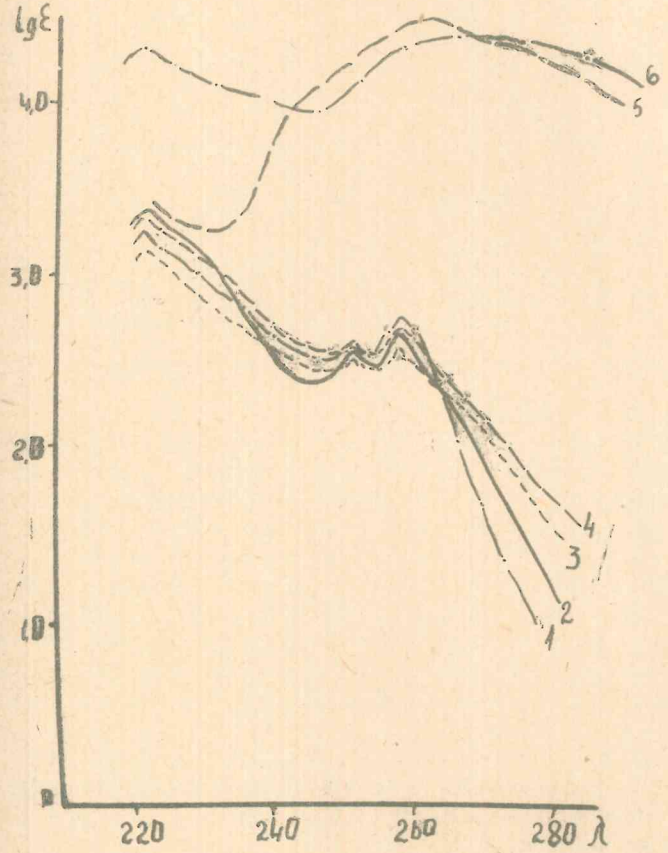


Рис. 1. Абсорбционные спектры:
1 — бензацина, 2 — спазмолитина, 3 — амизила, 4 — апрофена, 5 — ганглерона, 6 — кватерона.

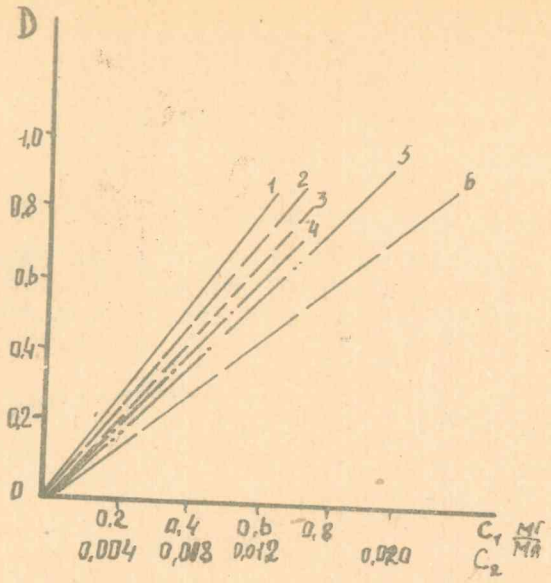


Рис. 2. Калибровочные графики:
1 — бензацина, 2 — спазмолитина, 3 — амизила, 4 — апрофена, 5 — ганглерона, 6 — кватерона.
c_1 — концентрация бензацина, спазмолитина, амизила, апрофена.
C_2 — концентрация ганглерона и кватерона.

ласти 220, 252, 258 ммк, амизил и бензацин — при 220, 251 и 257 ммк, ганглерон — 262 ммк, кватерон — 219 и 260 ммк. Спектрофотометрическое определение апрофена и спазмолитина выполняли при длине волны 258 ммк, бензацина и амизила — при 257 ммк, ганглерона и кватерона — соответственно при 262 и 260 ммк в кювете с рабочей длиной 9,99 мм на спектрофотометре СФ-4А. Для построения калибровочных графиков (рис. 2) спазмолитина, апрофена, бензацина и амизила использовали точно 0,2% растворы, из которых готовили растворы, содержащие 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6 мг/мл препарата.

В случае ганглерона и кватерона использовали 0,1% растворы, из которых готовили растворы, содержащие 0,002; 0,004; 0,006; 0,008; 0,010; 0,012; 0,014; 0,016; 0,018; 0,020 мг/мл препарата.

Для установления точности и воспроизводимости спектрофотометрического определения выполнялась серия опытов из 8 анализов каждого препарата. Расчет концентрации производили по калибровочному графику. Статистически обработанные результаты анализа и величины удельного показателя поглощения приведена относительная погрешность метода в таблице 1.

Таблица 1

Препарат	n	$\bar{x}$	$\Sigma(x_1-\bar{x})^2$	S	$S\bar{x}$	$\frac{t \cdot S}{\sqrt{n}}$	$\frac{E \cdot 100}{\bar{x}}$	$E^{1\%}_{1\text{ см}}$
Спазмолитин	8	100,71	12,054	1,314	0,464	1,099	1,09	12,15±0,18
Апрофен	8	100,97	5,170	0,859	0,304	0,719	0,71	11,65±0,18
Бензацин	8	101,43	14,672	1,448	0,512	1,212	1,19	12,65±0,31
Амизил	8	101,61	14,830	1,456	0,515	1,218	1,19	11,8 ±0,27
Ганглерон	8	99,75	4,516	0,803	0,284	0,672	0,67	484±5,2
Кватерон	8	98,72	8,459	1,099	0,389	0,919	0,93	364±1,7

Полученные данные свидетельствуют о том, что относительная погрешность метода анализа указанных препаратов находится в пределах от ±0,67 до ±1,2%.

Разработаны методики анализа лекарственных форм препаратов (таблица 2).

Таблица 2

Лекарственная форма	Максимальная относительная ошибка в%		Допустимые нормы отклонения в %
	по $E^{1\%}_{1\text{ см}}$	по графику	
Спазмолитин 0,5% раствор	+3,2 — —3,8	+2,5 — —3,75	±10
Апрофен 1% раствор	+2,8 — —1,3	+2,5 — —2,5	±3
Бензацин 0,1% раст.	+4,2 — —4,0	+5 — —4,8	±5
Бензацин таблетки по 0,002	+1,4 — —4,9	+2,1 — —4,4	±10
Амизил 1% раствор	+1,6 — —2,5	+2,5 — —0,5	±3
Ганглерон 1,5% раствор	+2,8 — —2,9	+1,0 — —3,0	±3
Раствор кватерона 0,6—100,0	+1,6 — —3,8	+3,0 — —3,0	±7
Кватерона 0,02 Сахара 0,3	+2,1 — —1,0	+3,8 — —0,6	±15

Анализ растворов апрофена, спазмолитина, амизила и бензацина. Для анализа брали 1 мл 1% раствора апрофена или амизила, 2 мл 0,5% раствора спазмолитина или 4 мл 0,1% раствора бензацина.

Указанные количества каждой лекарственной формы разводили дистиллированной водой в мерной колбе на 25 мл (для приготовления раствора бензацина использовалась мерная колба на 10 мл). Величину оптической плотности измеряли при указанных выше длинах волн.

Анализ таблеток бензацина. Точную навеску порошка пяти растертых таблеток растворяли в делительной воронке в 20 мл 2,5% раствора гидрокарбоната натрия. Выделявшееся основание препарата извлекали хлороформом (трижды по 10 мл). Хлороформные извлечения фильтровали через сухой фильтр в делительную воронку и извлекали препарат 0,1 н раствором соляной кислоты три раза (по 10, 10 и 5 мл). Водные кислые извлечения собирали в мерную колбу на 25 мл и измеряли величину светопоглощения при длине волны 257 ммк.

Анализ лекарственных форм кватерона. 1 мл раствора кватерона разводили водой в мерной колбе на 30 мл или точную навеску одного порошка (около 0,32 г) растворяли в воде в мерной колбе на 100 мл (раствор А). 2,5 мл раствора А разводили в мерной колбе на 50 мл водой и определяли величину оптической плотности.

Анализ лекарственных форм ганглерона. 2 мл 1,5% раствора в мерной колбе на 30 мл доводили до метки дистиллированной водой. 1 мл полученного раствора разводили водой в мерной колбе на 100 мл и измеряли величину светопоглощения полученного раствора.

При анализе кватерона присутствие наполнителя — сахара — не мешает определению (при таком разведении оптическая плотность раствора сахара практически равна нулю). Измерения во всех случаях производили в кювете с рабочей длиной 9,99 мм, раствором сравнения служила дистиллированная вода (в случае таблеток бензацина — 0,1 н раствор соляной кислоты).

Расчет количественного содержания препаратов производили по калибровочному графику и по удельному коэффициенту поглощения.

В таблице 2 приведены максимальные ошибки, полученные в результате выполнения 10 анализов каждой лекарственной формы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что отклонения не превышают допустимых норм.

ВЫВОДЫ

1. Исследовались спектры поглощения спазмолитина, апрофена, амизила, бензацина, ганглерона и кватерона. Установлено, что препараты имеют по три максимума поглощения: спазмолитин и апрофен — при 220, 252 и 258 ммк; бензацин и амизил — при 220, 251 и 257 ммк; ганглерон — один при 262 ммк; кватерон — два при 219 и 260 ммк.

2. Разработаны условия спектрофотометрического определения в ультрафиолетовой области спазмолитина и апрофена при 258 ммк, амизила и бензацина — при 257 ммк, ганглерона — при 262 ммк и кватерона — при 260 ммк. Относительная погрешность анализа препаратов не превышает ±1,2%.

3. Предложены методики спектрофотометрического определения указанных препаратов в лекарственных формах. Относительная ошибка не превышает ±5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барташевич О. А. Количественное определение бензацина в растворе и таблетках. Аптечное дело, 1960, № 6, стр. 26.
2. Бернштейн В. Н., Чуйко И. В. Ученые записки Пятигорского фармацевтического института, 1961, т. 5, стр. 193.
3. Государственная фармакопея СССР, IX изд., М., 1961.
4. Евстратова К. И., Перельман Я. М. Количественное определение хлоридина, динезина, метацина, амизила и хиноцида. Мед. пром. СССР, 962, № 10, стр. 49.
5. Коган А. М. Кількісне визначення деяких синтетичних замінників алкалоїдів у препаратах та в сумішках. Київ, Фармацевтич. ж., 1963, № 1, стор. 37.
6. Крамаренко В. Ф., Бензар Т. П. Фотоэлектроколориметрический метод определения бензацина в ампульных растворах. Апт. дело, 1966, № 1, стр. 58.
7. МРТУ-42, №№ 378-62, 281-62, 578-62, 3223-64.
8. Перельман Я. М. Анализ лекарственных форм, Л., 1961.
9. Перельман Я. М., Евстратова К. И. Потенциометрическое титрование солей органических оснований в неводных растворителях. Апт. дело, 1960, № 5, стр. 16.
10. Перельман Я. М., Евстратова К. И. Количественное определение бензацина в таблетках. Мед. пром. СССР, 1960, № 10, стр. 35.
11. Чуйко И. В., Бернштейн В. Н. Сборник «Передовые методы хим. технологии и контроля производства». Ростов-на-Дону, 1964, стр. 264.
12. Шах Ц. И., Коган Ф. Ю. Взаимодействие йодхлорида и йодтрихлорида с некоторыми аминами. Київ, Фармацевтичн. ж., 1960, № 6, стр. 18.
13. Яворский Н. П. Новый фотоколориметрический метод определения бензацина в лекарственных формах. Апт. дело, 1963, № 2, стр. 56.
14. Яворский Н. П., Старущенко В. И. Фотоколориметрический метод определения амизила в лекарственных формах. Київ, Фармацевтич. ж., 1965, № 3, стор. 28.

15. Ariesan V., Danciu F., Ban C., Chemical control of Nervatil. Farmacia (Bucharest), 1963, II/7, 385.
16. Bermudes D. N., Meier G. N., Briva A., Aplication de los metods quimicas de valoraeion del meprobamato a sus asociaciones. J. Anales Real. Acad. Farm., 1963, 24, 35.
17. British Pharmaceutical Codex, 1959, London, s. 76.
18. Chiti W., Colorimetric dosaggio della benactizina. Farmaco (Pavia), 1960, 15, 759.
19. Floderer I., Horvathi V. Organicus bazisok kolorimetriac merese jodbizmutatjuk alapjan. Acta Pharm. hung,1960, 30, 110.
20. Kakac B., Vejdelek Z. I. Handbuch der Kolorimetrie. Jena, 1963, Bd. 11, s. 256, 261.
21. Jefferis J. P., Phillips J. I., Determination of benactizine. J. Pharm. Pharmacolog., 1956, 8, 907.
22. Kracmar J., Sladkova J. Analytische Studien über Anticholinergica aus der Gruppe der Carbonsaureester Pharmazie, 1963, N 2, 115.
23. Mohrschulz W., Beitrag zur Mikrobestimmung von Alkaloiden und alkaloidahnlichen Wirkstoffen. Deut. Apoth. Ztg., 1960, 100, 36.
24. Siedlanowska H. Oznaczanie chlorowodorku estru dwu — metyloaminoetylowego kwasu dwufenylohydroksyoctowego i N'N'-anhydro (bis (B-hydroksyetylo) bigunidu w. tabletkach. Acta polon. pharmac., 1964, N 1, 33.
25. Siedlanowska H. Kolorimetryczne oznaczanie malych ilości estru dwumetyloaminoetylowego kwasu dwufenylohydroksyoctowego w tabletkach w obecności o-etoksybenzamidu i piramidonu. Farmac. polska, 1964, 20, 160.
26. Simonvi J., Toth Z., Szabo D., Vizsgalatok kismennyisecii sosavas benzilsavdietilaminoetileszter meghatarozasara vizmetes. Kozegben. Acta pharmac. hung., 1960, 30, 129.
27. Sterescu M., Keim N., Aftalion H. O noua metoda de dozarea chlorhydratului esteru lui dietilaminoetilic al acidului benzilic. Rev. chim. (R. P. R.), 1959, 10, 535.
28. Taraszka A. J., Marcus A. D. Isolation and determination of Trasentine in solutions. Am. Pharm. Assoc., 1958, 47, 99.
29. Canback T. Studies on the Reaction between aromatic Nitro Compounds and active methylene groups. Farm. Revj., 1946, 45, 617.
30. Vachek I. Polorograficke a fotometricke stanoveni benactyzin hydrochloridu. Ceskl. farm., 1961, 10, 187.
31. Vitali M., Pancrazio C. Dosaggio della benactizina. Bull. chim. farm., 1956, 95, 285.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИЭТИЛСТИЛЬБЭСТРОЛА

Л. И. КОВАЛЕНКО

(Кафедра фармацевтической химии 1-го ММИ; зав. кафедрой — заслуженный деятель науки РСФСР проф. П. Л. Сенов).

По государственной фармакопее СССР IX изд. (1) для количественного определения диэтилстильбэстрола в порошке применяется длительный трудоемкий метод ацетилирования, а для количественного определения диэтилстильбэстрола в таблетках применяется визуальный колориметрический метод, основанный на нитровании диэтилстильбэстрола.

В. Г. Беликов и Н. В. Соловей (2) предложили метод УФ спектрофотометрии для количественного определения диэтилстильбэстрола в порошке и таблетках. В качестве растворителя они применяли 95° этиловый спирт, оптическую плотность измеряли при 242 ммк, удельный показатель поглощения равен 614.

Поскольку 95° этиловый спирт является сравнительно дорогим растворителем, мы поставили перед собой задачу заменить его дешевым и общедоступным растворителем — 0,1 н водным раствором едкого натра, определить величину удельного показателя поглощения для растворов диэтилстильбэстрола в 0,1 н растворе едкого натра, пределы концентраций, в которых наблюдаются подчинение светопоглощения растворов закону Бугера-Ламберта-Бера и на основании полученных данных разработать методики количественного определения диэтилстильбэстрола в порошке и таблетках.

Нами было найдено, что оптическая плотность растворов диэтилстильбэстрола в растворах едкого натра не зависит от концентрации щелочи в пределах от 0,05 н до 0,3 н. В качестве растворителя для диэтилстильбэстрола и для извлечения его из таблеток мы предлагаем 0,1 н раствор едкого натра. Мы установили, что растворы диэтилстильбэстрола в 0,1 н растворе едкого натра подчиняются основному закону светопоглощения при концентрации диэтилстильбэстрола от 2 до 10 мкг/мл при максимальном светопоглощении 260 ммк, удельный показатель поглощения равен 800.

Методика количественного определения диэтилстильбэстрола в порошке около 25 мг препарата (точная навеска) растворяют в 25—30 мл 0,1 н раствора едкого натра в мерной колбе емкостью 50 мл, доводят до метки 0,1 н раствором едкого натра и перемешивают (раствор А). 5 мл раствора А вносят пипеткой в мерную колбу емкостью 50 мл, доводят до метки 0,1 н раствором едкого натра и перемешивают (раствор Б). 5 мл раствора Б вносят в мерную колбу емкостью 50 мл, доводят до метки 0,1 н раствором едкого натра, перемешивают и определяют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре СФ-4А при длине волны 260 ммк в кювете с толщиной слоя 1 см. Количественное содержание в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D \cdot в}{E^{1\%}_{1см} \cdot a}, \text{ где}$$

D — оптическая плотность испытуемого раствора;
в — разведение;
E — удельный показатель поглощения;
а — навеска в г.

Таблица 1

Определение удельного показателя поглощения раствора диэтилстильбэстрола в 0,1 н растворе едкого натра.

Концентрация диэтилстильбэстрола	Оптическая плотность	Удельный показатель поглощения
2	0,162	810
3	0,242	806
4	0,322	805
5	0,400	800
6	0,477	795
7	0,557	796
8	0,635	793
9	0,726	806
10	0,790	790

Для определения удельного показателя поглощения из специально отобранных нами образцов диэтилстильбэстрола с количественным содержанием 99,9—100,0%, были приготовлены растворы диэтилстильбэстрола в 0,1 н растворе едкого натра различных концентраций (от 2 до 10 мкг/мл), измерены оптические плотности каждого из растворов и рассчитаны удельные показатели поглощения. Полученные результаты представлены в таблице № 1.

Результаты количественного определения диэтилстильбэстрола в порошке представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количественное определение диэтилстильбэстрола в порошке

Навеска г	Взято мкг/мл	Оптическая плотность	Найдено мкг/мл	Найдено % %	Среднее арифметическое $\bar{x}$	$x - \bar{x}$	$(x-\bar{x})^2$
0,0250	5,00	0,396	4,95	99,00	99,01	—0,01	0,0001
0,0253	5,06	0,405	5,01	100,04		±1,03	1,0609
0,0248	4,96	0,391	4,89	98,53		—0,48	0,2304
0,0240	4,80	0,378	4,73	98,48		—0,53	0,2809

$S = 1{,}37$; $S_{\bar{x}} = 0{,}685$; $\bar{x} \pm I_p = 99{,}01 \pm 2{,}18$

Вероятная относительная погрешность метода $\frac{I_p \cdot 100\%}{\bar{x}} = \pm 2{,}20\%$.

Методика количественного определения диэтилстильбэстрола в таблетках около 0,05—0,06 г растертых в порошок таблеток (точная навеска) помещали в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляли 70—80 мл 0,1 н раствора едкого натра, перемешивали, доводили 0,1 н раствором едкого натра до метки и встряхивали в течение 5—6 минут. Затем фильтровали через сухой фильтр в сухую колбу, отбросив первые 10—15 мл фильтрата и определяли оптическую плотность фильтрата, как указано выше.

Содержание диэтилстильбэстрола рассчитывали по формуле:

$$A = \frac{D \cdot в \cdot c}{E^{1\%}_{1\ см} \cdot a}, \text{ где}$$

A — содержание диэтилстильбэстрола в граммах, считая на средний вес одной таблетки;
D — оптическая плотность фильтрата;
в — разведение;
с — средний вес таблетки;
$E^{1\%}_{1\ см}$ — удельный показатель поглощения;
а — навеска (в граммах).

Результаты количественного определения диэтилстильбэстрола в таблетках представлены в таблице № 3.

Таблица 3

Количественное определение диэтилстильбэстрола в таблетках

Навеска г	Взято в 1 табл. г	Оптическая плотность	Найдено в 1 таблетке г	Среднее арифметическое $\bar{x}$	$x - \bar{x}$	$(x-\bar{x})^2 \cdot 10^{-12}$
0,0584	0,001	0,465	0,00099		—0,000005	25
0,0616	0,001	0,486	0,00098	0,000995	—0,000015	225
0,0588	0,001	0,470	0,00099		—0,000005	25
0,0548	0,001	0,451	0,00102		+0,000025	625

$S = 0{,}000015$; $S_{\bar{x}} = 0{,}0000075$; $\bar{x} \pm I_p = 0{,}000995 \pm 0{,}000024$;

$\frac{I_p \cdot 100\%}{x} = \pm 2{,}4\%$

Разработанные нами методики количественного определения проверены на трех сериях порошка и трех сериях таблеток диэтилстильбэстрола, представленных нами Московским химико-фармацевтическим заводом № 1.

ВЫВОДЫ

Разработаны методики количественного определения диэтилстильбэстрола в порошке и таблетках, основанные на применении метода УФ-спектрофотометрии. В качестве растворителя для порошка и для извлечения из таблеток применен 0,1 н раствор едкого натра, удельный показатель поглощения равен 800 при 260 ммк.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР IX изд., М., 1961, с. 147, 543.
2. Беликов В. Г., Соловей Н. В. Спектрофотометрическое определение синэстрола, октэстрола и диэтилстильбэстрола. Тезисы докладов на симпозиуме Всесоюзного научного фармацевтического общества «Синтез и анализ лекарственных веществ», Львов, 1966, 137—139.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ И БЫСТРЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

Г. М. ПИСИЧЕНКО, Н. И. КРИКОВА

(Кафедра неорганической химии Пятигорского фармацевтического института; зав. кафедрой — доц. Н. И. Крикова).

При изучении строения сульфаниламидных препаратов рядом авторов (1—4) рассматривались УФ-спектры ряда сульфаниламидов в 0,1 н растворе HCl и 0,1 н растворе NaOH, но не исследовалось их состояние в растворе в широком интервале pH. Однако этот вопрос интересен как с теоретической, так и с практической точек зрения.

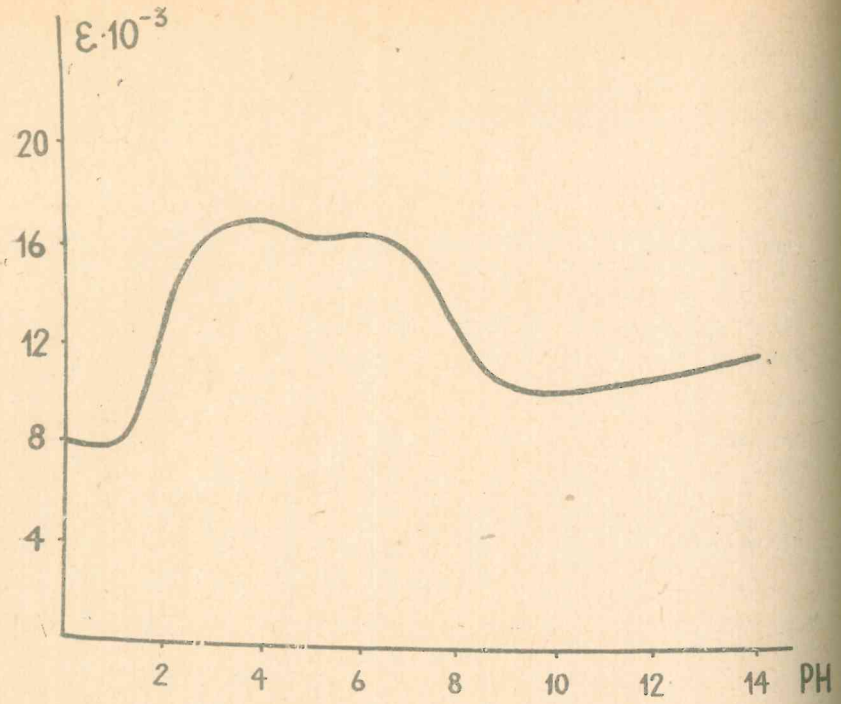
Мы провели спектрофотометрическое изучение состояния ряда сульфаниламидных препаратов в интервале pH от 0 до 14 в водных растворах. УФ-спектры поглощения были получены с помощью спектрофотометра СФ-4А в кювете с толщиной слоя 10 мм с соответствующим нулевым раствором. Необходимое значение pH раствора поддерживалось с помощью буферных растворов, за исключением сильно-кислых и сильно-щелочных и контролировалось pH-метром ЛПУ-01 со стеклянным электродом. Ионная сила оставалась постоянной и равной 0,1 (KCl). Некоторые СФ-метрические характеристики изучаемых препаратов помещены в таблице № 1.

Таблица 1

Спектрофотометрические характеристики некоторых сульфаниламидов

Препарат	Форма соединения в растворе	Интервал pH существования формы	λ макс.	ε·10⁻³
Стрептоцид белый	H_2R^+	0,0— 3,4	264	2,1
	HR	3,4—13,0	258	17,68
Сульфацил растворимый	H_2R^+	1,0— 3,0	270	5,4
	R^-	6,5—13,0	257	15,3
	HR	4,0— 6,0	256—258	14,7
Норсульфазол	H_3R^{2+}	0,0— 3,0	280	16,4
	H_2R^+	3,0— 7,1	258	16,6
	HR		282—284	19,1
	R^-	7,1—13,0	256	19,35
Этазол	H_3R^{2+}	0,0— 2,4	268	12,8
	H_2R^+	2,4— 6,3	258—260	13,8
			278—280	15,5
	HR			
	R^-	6,3—13,5	258—260	14,7
Сульфадемизин	H_3R^{2+}	0,0— 2,3	244 и 300	14,34 7,4
	H_2R^+ и HR	2,3— 8,1	240 и 262	17,0 18,5
	R^-	8,1—13,0	258	19,1
Сульгин	H_3R^{2+}	0,0— 1,5	263	2,4
	H_2R^+ и HR	2,0—11,0	259	19,0
	R^-	11,0	258	18,8

Диаграмма зависимости молярного коэффициента погашения от pH для норсульфазола четко указывает на существование четырех форм в растворе в изучаемом интервале pH (см. рис.).



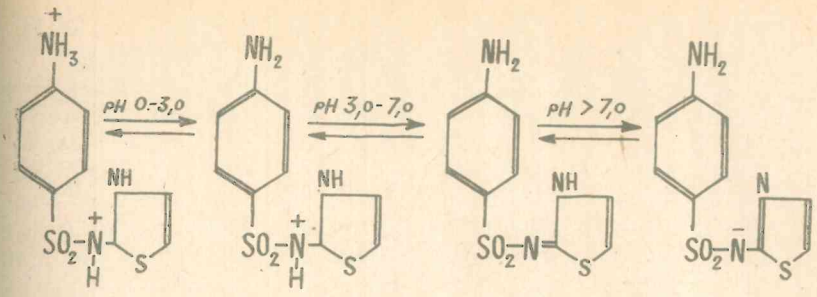
Зависимость молярного коэффициента погашения от pH (норсульфазол).

При pH<1 в растворе существует только один продукт — H_3R^{2+}, оптическая плотность которого мало зависит от H^+.

При дальнейшем повышении pH раствора начинается диссоциация этого продукта с образованием H_2R^+, имеющего больший коэффициент поглощения, чем продукт H_3R^{2+}. Вследствие этого кривая зависимости ε от pH повышается с ростом pH, достигая максимума. Далее кривая понижается вследствие того, что начинается диссоциация продукта H_2R^+, причем, образующийся продукт HR обладает меньшим коэффициентом поглощения, чем H_2R^+. При значениях pH 6,5—8,5 наступает полная диссоциация продукта HR с образованием R^-, в результате чего кривая ε — pH становится почти горизонтальной и параллельна оси абсцисс.

Исходя из представлений об имидостроении норсульфазола (3), нам представляется следующая схема солеобразования молекулы:

Присоединение протона в кислой среде к молекуле норсульфазола проходит как по атому азота аминогруппы, так и



по имидному атому азота. В щелочной среде (до pH 8,5) идет отщепление протона с образованием соответствующего аниона. Отщепление протона, исходя из представлений об имидостроении норсульфазола, происходит от азота в положении «3» тиазольного кольца.

Пользуясь описанной выше методикой, мы установили присутствие в различных областях pH: четырех равновесных форм — для норсульфазола, этазола, сульфадимезина и сульфина; трех равновесных форм — для сульфацила растворимого и двух форм — для стрептоцида белого. Константы диссоциации всех изучаемых сульфаниламидов, найденные четырьмя методами, помещены в таблице 2.

Таблица 2

Константы диссоциации некоторых сульфаниламидов

Препарат	Графический метод			Метод Тамера и Фойгта		Метод Комаря	Метод изобестических точек
	pK_1	pK_2	pK_3	pK_1	pK_2	pK_1	
Стрептоцид белый	2,25± ±0,1	—	—	—	—	2,23± ±0,06	—
Сульфацил растворимый	1,7± ±0,1	4,9± ±0,1	—	—	—	1,70± ±0,15	—
Сульгин	2,4± ±0,05	—	—	—	—	2,2± ±0,15	—
Норсульфазол	2,0± ±0,1	4,6	7,55± ±0,05	1,86± ±0,12	4,46	1,96	7,9
Этазол	2,05± ±0,05	4,7	—	2,14± ±0,07	4,63± ±0,12	2,1± ±0,1	—
Сульфадимезин	2,3	4,6± ±0,1	8,9± ±0,1	2,37± ±0,1	5,07± ±0,7	2,0± ±0,1	8,92± ±0,15

Как видно из таблицы, константы диссоциации, найденные различными методами, удовлетворительно совпадают.

На основе изучения поглощения сульфаниламидами в УФ-области разработаны методы количественного определения изучаемого ряда препаратов. У всех рассмотренных веществ в кислой среде наблюдается значительно меньше светопоглощения, чем в нейтральной среде. Например, у норсульфазола коэффициент молярного светопоглощения в 0,1 н. HCl в 1,5 раза ниже по сравнению с раствором при pH=7,0. Кроме того, устойчивость второй формы препарата (H_2R+) имеет большее значение, чем первой (H_3R^2+) ($pK_1 = 2{,}0 \pm 0{,}1$ $pK_2 = 4{,}6$). С этой точки зрения нельзя считать удачным метод спектрофотометрического определения сульфаниламидов в 0,1 н HCl, описанный в литературе. Однако, поскольку в нейтральной среде растворимость сульфаниламидов в воде уменьшается, мы готовили водно-спиртовые растворы, добавляли этиловый спирт в количестве, достаточном для растворения (для норсульфазола — 24° этанол, для этазола — 50°). Как показали экспериментальные данные, молярный коэффициент светопоглощения норсульфазола в водно-спиртовом растворе несколько ниже молярного коэффициента светопоглощения последнего в водном растворе с pH 6—7. Молярный коэффициент светопоглощения этазола в водно-этанольном растворе больше, чем в водных растворах при всех значениях pH.

При исследовании подчинения закону Бугера-Ламберта-Бера изучаемых сульфаниламидов оказалось, что водно-спиртовые растворы норсульфазола подчиняются закону в большем интервале концентраций, чем водные (pH 6—7). Кроме того, водно-спиртовые растворы норсульфазола и этазола более устойчивы, чем водные.

Для стрептоцида белого наиболее широкий интервал, в котором имеет место подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера, наблюдается у водных растворов с pH = 3,5. При этом же значении pH отмечается и значительно большая устойчивость растворов. Исходя из этого, нами выбраны оптимальные условия их определения.

Условия количественного определения и максимальная погрешность определения помещены в таблице 3.

Погрешность определения стрептоцида белого, сульгина, норсульфазола в таблетках в этих же условиях не превышает ±3,5%. Время проведения одного анализа составляет 5—7 минут.

Таблица 3

Оптимальные условия СФ-метрического определения препаратов и максимальная погрешность определений

Препарат	Растворитель	Используемая длина волны	К уд.	Погрешность определения, %
Стрептоцид белый	$5 \cdot 10^{-4}$ н HCl	258	786	±2,0
Сульфацил растворимый	вода	260	568	±1,6
Сульгин	$5 \cdot 10^{-4}$ н HCl	259	612	±1,8
Уросульфан	вода	256	561	±1,9
Норсульфазол	24° этанол	286	625	±1,5
Этазол	50° этанол	280	586	±1,4

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучены спектры поглощения растворов ряда сульфаниламидов в воде в широком интервале pH. Для каждого препарата установлено число форм, в зависимости от pH среды. Определены границы существования каждой из форм препаратов, определены их спектрофотометрические характеристики.

2. Определены константы диссоциации изучаемых препаратов различными методами, в растворах с различным значением pH.

3. На основе изучения спектров поглощения указанного ряда препаратов в УФ области предложены СФ-метрические методы их определения, что имеет преимущество перед ранее описанными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдфарб Я. Л., Данюшевский Я. Л. Зависимость между строением некоторых органических оснований и их способностью к образованию продуктов присоединения с углекислотой (сообщение II), Изв. АН СССР, ОХН, 1953, № 1, 154.

2. Шейнкер Ю. Н., Кушкин В. В., Постовский И. Я. О таутометрии некоторых производных гетероциклических соединений (сообщение II). Журнал физическ. хим. (Ж. ф. х.), 1957, 31, ,214.

3. Шейнкер Ю. Н., Постовский И. Я., Воронина Н. М., Кушкин В. В., О таутомерии некоторых производных гетероциклических соединений (сообщение IV), ЖФХ, 1957, 31, 1745.

4. Vandenbelt I. M., Doub L., Characterizabion of the Ultraviolet Absorption Spectra of Some Substibuted Benzenesulfonamides, J. Amer. chem., Soc., 1944, 66, 1633.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИДОПИРИНА, КОФЕИНА И ФЕНОБАРБИТАЛА В ТАБЛЕТКАХ

В. И. НЕКРАСОВ

(Кафедра фармацевтической химии 1 ММИ; зав. кафедрой — заслуженный деятель науки проф. П. Л. Сенов)

Современные физико-химические методы, и, в частности, спектрофотометрия в УФ области, отличается быстротой выполнения, точностью (ошибка метода не превышает 1—2%), чувствительностью, минимальной затратой исследуемого вещества и реактивов.

УФ спектрофотометрия, как метод количественного анализа, имеет ряд преимуществ перед фотоэлектроколориметрией, т. к. она не требует перевода исследуемого вещества в окрашенное состояние, что значительно сокращает время проведения анализа; обладает высокой избирательной способностью и поэтому дает возможность в ряде случаев анализировать смеси веществ без их предварительного разделения.

Методы, основанные на поглощении в УФ области спектра, включены в ГФ СССР IX издания и фармакопеи ряда зарубежных стран.

Приступая к анализу таблеток данной прописи, мы старались разработать такую методику анализа, которая бы позволяла количественно определять два из трех компонентов без их предварительного разделения и в одной навеске.

Методика: навеску порошка трех компонентов растворяют в хлороформе, амидопирин экстрагируют 1 н раствором серной кислоты и после соответствующего разведения определяют при длине волны 255 ммк. Хлороформный раствор, содержащий кофеин и фенобарбитал, упаривают, остаток растворяют в 0,01 н растворе гидроокиси аммония и определяют спектрофотометрически при двух длинах волн при 273 и 240 ммк. Спектр поглощения фенобарбитала довольно широко представлен в литературе (1, 2), он имеет максимум при 240 ммк в 0,01 н растворе гидроокиси аммония; для кофеина максимальное поглощение в том же растворителе имеет место при 273 ммк. Амидопирин максимально поглощает в 0,1 н растворе серной кислоты при 255 ммк.

Для установления величины удельного показателя поглощения и концентрации, в пределах которых наблюдается подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера готовили серию стандартных растворов для каждого компонента.

Определение удельного показателя поглощения амидопирина: точную навеску (0,025 г.) порошка амидопирина, отвечающего требованиям ГФ IX, помещают в мерную колбу емкостью 50 мл и растворяют в 0,1 н растворе серной кислоты, раствор перемешивают и доводят до метки, тем же растворителем (раствор А). 10 мл полученного раствора А переносят в мерную колбу емкостью 50 мл и доводят до метки 0,1н раствором серной кислоты (раствор Б). В ряд конических колб отмеривают соответственно 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 и 2,5 мл раствора Б и доводят объем в каждой колбе до 10 мл 0,1 н раствором серной кислоты. Оптическую плотность серии растворов измеряют при длине волны 255 ммк против соответственно разведенного раствора серной кислоты. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание амидопирина мкг/мл	D_{225}	$E^{1\%}_{1\,см}$
5	0,194	388
10	0,390	390
15	0,587	391
20	0,785	392
25	0,978	391

Как видно из таблицы 1, удельный показатель поглощения амидопирина при длине волны 255 ммк в 0,1 н. растворе серной кислоты равен 390; подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера наблюдается при концентрациях от 5 до 25 мкг/мл амидопирина.

Определение удельного показателя поглощения кофеина: точную навеску (0,025 г) порошка кофеина, дважды перекристаллизованного из этилового спирта и высушенного при 105°С в течение 2 часов, помещают в мерную колбу емкостью 50 мл, растворяют в небольшом количестве (20—25 мл) 0,01 н растворе гидроокиси аммония и доводят до метки тем же растворителем (раствор А). 10 мл полученного раствора А переносят в мерную колбу емкостью 50 мл и доводят до метки 0,01 н раствором гидроокиси аммония (раствор Б). В ряд конических колб отмеривают соответственно 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 и 1,2 мл раствора Б и объем в каждой колбе доводят до 10 мл 0,01 н раствором гидроокиси аммония. Оптическую плотность серии растворов измеряют при длине волны 273 ммк против чистого растворителя. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание кофеина (безводного) мкг/мл	D_{273}	$E^{1\,см}_{1\%}$
4	0,198	495
6	0,299	498
8	0,405	506
10	0,500	500
12	0,602	501

Из таблицы 2 видно, что удельный вес показателя поглощения кофеина в 0,01 н растворе гидроокиси аммония при длине волны 273 ммк равен 500; подчинение закону Бугера-Ламберта-Бера наблюдается в пределах от 4 до 12 мкг/мл кофеина.

Определение удельного показателя поглощения фенобарбитала: точную навеску (0,025 г) порошка фенобарбитала, отвечающего требованиям ГФ IX, помещают в мерную колбу емкостью 50 мл, растворяют в 0,01 н растворе гидроокиси аммония, доводят до метки тем же растворителем и тщательно перемешивают (раствор А). В ряд конических колб отмеривают соответственно 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 и 10 мл раствора Б и доводят объем в каждой колбе до 10 мл 0,01 н раствором гидроокиси аммония. Оптическую плотность серии растворов измеряют при длине волны 240 ммк против чистого растворителя. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Содержание фенобарбитала мкг/мл	D_{240}	$E^{1\%}_{1\,см}$
2	0,094	470
4	0,189	472
6	0,285	475
8	0,377	471
10	0,472	472

Как видно из таблицы 3, удельный показатель поглощения фенобарбитала в 0,01 н растворе гидроокиси аммония равен 472 при длине волны 240 ммк; в пределах от 2 до 10 мкг/мл растворы фенобарбитала подчиняются объединенному закону светопоглощения.

Методика количественного определения амидопирина, кофеина и фенобарбитала в таблетках. Для анализа были взяты таблетки, содержащие 0,25 г амидопирина, 0,03 г кофеина и 0,02 г фенобарбитала со средним весом 0,3347 г.

Около 0,16 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в сухую мерную колбу емкостью 50 мл и обрабатывают 20—25 мл теплого хлороформа; после охлаждения доводят до метки хлороформом, перемешивают и фильтруют в коническую колбу. Первую порцию фильтрата (15—20 мл) отбрасывают, из следующей порции 2 мл переносят в делительную воронку и промывают 2 раза 1н раствором

серной кислоты порциями по 5 мл, взбалтывая каждый раз в течение 2 мин. После расслоения хлороформный раствор переносят в мерную колбу емкостью 50 мл, сернокислое извлечение промывают хлороформом 2×5 мл, присоединяя его к основному раствору в мерной колбе. Хлороформ отгоняют, остаток растворяют в 0,1 н растворе гидроокиси аммония, оптическую плотность раствора определяют при 240 и 273 ммк против 0,01 н раствора гидроокиси аммония. Вес найденного безводного кофеина умножали на 1,093 для пересчета на водный. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Навеска г	Оптическая плотность при 240 ммк	Оптическая плотность при 273 ммк	Содержание кофеина в 1 табл. г	Содержание кофеина в 1 табл. %	Содержание фенобарбитала в 1 табл. г	Содержание фенобарбитала в 1 табл. %
0,1665	0,536	0,558	0,0297	99,06	0,0195	97,95
0,1668	0,540	0,560	0,0298	99,71	0,0197	98,60
0,1667	0,545	0,575	0,0305	101,66	0,0196	98,20
0,1670	0,538	0,565	0,0300	100,00	0,0195	97,60
0,1674	0,540	0,566	0,0299	99,80	0,0195	97,60
0,1683	0,549	0,582	0,0307	102,33	0,0196	98,20

$\sigma\% = 1,26$ $\sigma\bar{x}\% = 0,51$ $\sigma\% = 0,51$ $\sigma\bar{x}\% = 0,21$ $E_{0,95} = 0,54$
$E_{0,95} = 1,31$ $\bar{x} = 100,44$ $\bar{x} = 97,92$ $\alpha = 97,92 \pm 0,54$
$\alpha = 100,44 \pm 1,31$ $A = \pm 1,30$ $A = \pm 0,50$

Содержание кофеина и фенобарбитала в граммах в пересчете на средний вес таблетки рассчитывали по формулам:

$$X_к = \frac{D_{273} \cdot E_{240\,(ф)} - D_{240} \cdot E_{273\,(ф)} \cdot b \cdot c \cdot 1,093}{E_{273\,(к)} \cdot E_{240\,(ф)} - E_{240\,(к)} \cdot E_{273\,(ф)} \cdot 100 \cdot a \cdot 1}$$

$$X_ф = \frac{D_{240} \cdot E_{273\,(к)} - D_{273} \cdot E_{240\,(к)} \cdot b \cdot c}{E_{273\,(к)} \cdot E_{240\,(ф)} - E_{240\,(к)} \cdot E_{273\,(ф)} \cdot 100 \cdot a \cdot 1}$$

где: $X_к$ и $X_ф$ — содержание кофеина и фенобарбитала в 1 таблетке в г соответственно.

D_{240} и D_{273} — оптическая плотность раствора при 240 и 273 ммк,

$E_{273\,(к)}$ и $E_{240\,(к)}$ — удельный показатель поглощения кофеина при 273 и 240 ммк,

$E_{240\,(ф)}$ и $E_{273\,(ф)}$ — удельный показатель поглощения фенобарбитала при 240 и 273 ммк,

a — навеска в г,

b — средний вес таблетки в г,

c — разведение,

l — толщина поглощающего слоя в см.

Сернокислое извлечение переносят в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят до метки дистиллированной водой; 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу емкостью 50 мл и доводят до метки 0,1 н раствором серной кислоты. Оптическую плотность раствора измеряют при 255 ммк. Результаты определения амидопирина в таблетках представлены в таблице 5.

Таблица 5

Навеска	D_{255}	Содержание амидопирина в 1 табл.	
		г	%
0,1665	0,395	0,2544	101,76
0,1668	0,390	0,2507	100,28
0,1667	0,398	0,2546	101,84
0,1670	0,395	0,2537	101,48
0,1674	0,396	0,2537	101,48
0,1683	0,400	0,2549	101,96

$\sigma\% = 0{,}86$ $\sigma\bar{x}\% = 0{,}35$ $E_{0,95}\% = 0{,}99$
$\alpha = 101{,}46 \pm 0{,}99$ $A = \pm 0{,}97$

Для определения точности предлагаемой методики были проанализированы искусственно приготовленные смеси, содержащие амидопирин, кофеин и фенобарбитал (таблица 6).

ВЫВОДЫ

1. Разработана и предложена методика количественного определения амидопирина, кофеина и фенобарбитала в таблетках.

2. Кофеин и фенобарбитал определяют спектрофотометрически без предварительного разделения в 0,01 н растворе гидроокиси аммония при длинах волн 273 и 240 ммк; амидопирин в 0,1 н растворе серной кислоты при длине волны 255 ммк в одной навеске.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеева Н. Г. Определение барбитуратов. Апт. дело, 1964, № 5, 73—76.

2. Mattsan L. N. The Ultraviolet Spectrophotometric Determination of Official Phenobarbital Preparations. I. Am. Pharmac. Assoc. Sci., 1954, 43, N 1, 22—24.

Таблица 6

Результаты количественного определения амидопирина, кофеина и фенобарбитала в искусственных смесях

D_{240}	D_{273}	Кофеина			Фенобарбитала			D_{255}	Амидопирина		
		взято	найдено		взято	найдено			взято	найдено	
		г	г	%	г	г	%		г	г	%
0,553	0,576	0,0154	0,0152	99,09	0,01002	0,01002	100,00	0,392	0,1248	0,1255	100,5
0,546	0,568	0,0152	0,0150	98,68	0,00990	0,00991	100,10	0,390	0,1233	0,1249	101,3
0,556	0,580	0,0155	0,0154	99,87	0,01008	0,01010	100,19	0,396	0,1256	0,1269	100,9
0,550	0,581	0,0153	0,0151	99,01	0,00995	0,00997	100,20	0,389	0,1238	0,1247	100,7

$\sigma\% = 0{,}50$ $\sigma\bar{x}\% = 0{,}25$
$E_{0,95}\% = 0{,}79$ $\bar{x} = 99{,}16$
$\alpha = 99{,}16 \pm 0{,}79$
$A = \pm 0{,}79$

$\sigma\% = 0{,}46$ $\sigma\bar{x}\% = 0{,}23$
$E_{0,95}\% = 0{,}73$ $\bar{x} = 100{,}12$
$\alpha = 100{,}12 \pm 0{,}73$
$A = \pm 0{,}72$

$\sigma\% = 0{,}38$ $\sigma\bar{x}\% = 0{,}19$ $E_{0,95}\% = 0{,}60$
$\bar{x} = 100{,}88$ $\alpha = 100{,}88 \pm 0{,}60$
$A = \pm 0{,}59$

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ, СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ В УФ-ОБЛАСТИ СПЕКТРА ТРИЙОТРАСТА И БИЛИГНОСТА В АМПУЛАХ

М. А. КРАСНОВА, Ф. М. ШЕМЯКИН

(Кафедра аналитической химии, I ММИ; зав. кафедрой — проф. Ф. М. Шемякин)

Широкое применение в медицинской практике находят рентгеноконтрастные средства. К их числу относятся трийотраст и билигност.

Оба препарата применяются на основании, утвержденных фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения СССР межреспубликанских технических условий (1, 2). Билигност предполагается к включению в ГФ X.

Количественное определение трийотраста и билигноста в растворах, согласно требованиям МРТУ, характеризуется достаточной точностью и воспроизводимостью, но трудоемок и длителен в выполнении.

Представляет интерес разработка прямого спектрофотометрического определения в ультрафиолетовой области растворов трийотраста и билигноста без предварительного разрушения органической части молекулы. Метод УФ-спектрофотометрии отличается простой методикой, быстротой выполнения, высокой чувствительностью, необходимой точностью и воспроизводимостью.

На возможность спектрофотометрического определения урокона (трийотраста) в плазме и моче указывают A. A. Porporis с сотр. (7). Измерения проводились при 238 нм и толщине слоя 1 см. Данные о точности и воспроизводимости метода не сообщаются. В работах (4, 5) наряду с физическими и химическими свойствами трийотраста и билигноста представлены данные по УФ-спектрам поглощения. Оба вещества имеют в метаноле по одному максимуму поглощения при 238 нм. В каталоге видимых, УФ- и ИК-спектров, опубликованных A. L. Hayden с сотр. (3), для йодипамида (билигност) указано максимальное поглощение в 96° этаноле при 238 нм. A. Pomasańska и W. Zyzyński (6) проводили определение адипиодона (билигност) в метаноле и 0,1 н растворе гидроокиси калия при λмакс. 239 и 237 нм, соответственно. Удельный коэффициент поглощения ($E^{1\%}_{1\ см}$) при 237 нм равен 635.

В литературе не описаны методы количественного спектрофотометрического определения в УФ-области растворов трийотраста и билигноста в ампулах.

Нами разработаны достаточно точные методики спектрофотометрического определения в УФ-области растворов трийотраста и билигноста в ампулах на спектрофотометре СФ-4А в односантиметровых кюветах.

Как исходные вещества использовали порошки трийотраста и билигноста, полученные с завода и перекристаллизованные из щелочных растворов и ацетона. Температура плавления кислотной формы трийотраста 268°, кислотной формы билигноста 298°. Содержание йода в кислотной форме трийотраста, определенное по методу Шенигера, составляло 68,26% (теоретическое 68,36%), в кислотной форме билигноста — 66,65% (теоретическое 66,80%). Оба препарата показали полную однородность при хроматографировании в тонком слое силикагеля, закрепленном крахмалом, в нескольких системах растворителей.

В процессе работы были сняты УФ-спектры растворов трийотраста и билигноста в 96° этаноле, метаноле и гидроокиси натрия.

УФ-спектры (рис. 1) обоих веществ во всех растворителях имеют один максимум поглощения при 238 нм. Наиболее интенсивное поглощение отмечено для растворов трийотраста

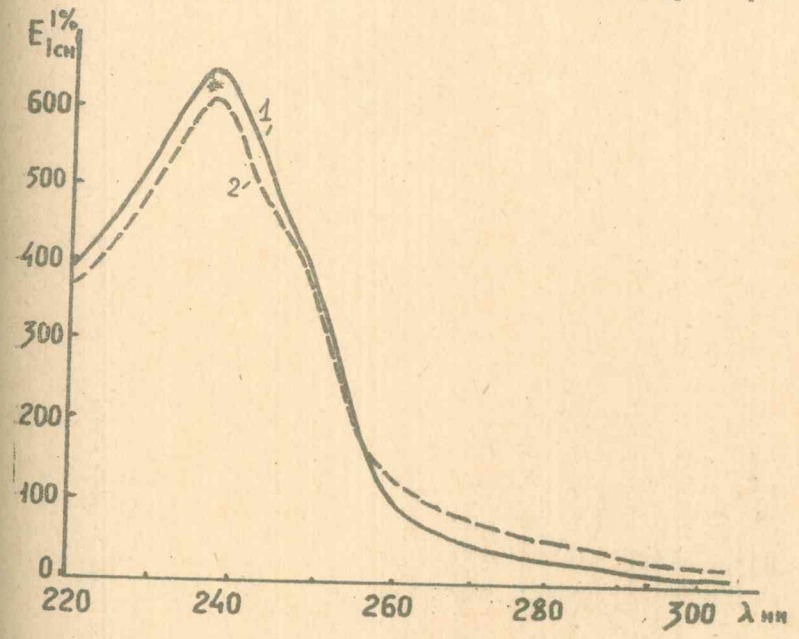


Рис. 1. УФ-спектры поглощения в 0,05N растворе гидроокиси натрия: 1 — трийотраста, 2 — билигноста.

и билигноста в гидроокиси натрия: молярный коэффициент погашения трийотраста — 36642, для билигноста — 69534.

Нами изучено также влияние величины pH на характер абсорбционных кривых исследуемых препаратов. Установлено, что изменение величины pH в пределах 1,0—13,0 практически не влияет на положение максимумов поглощения (238 нм) и величину оптической плотности 0,001% растворов трийотраста и билигноста. Для работы использовали буферные смеси: 0,2 М раствор двузамещенного фосфата натрия и 0,1 М раствор лимонной кислоты для pH 3,0—8,0; 0,1М раствор борной кислоты и 0,1 М раствор карбоната натрия для pH 8,0—11,0; а также растворы гидроокиси натрия и хлористоводородной кислоты для pH 13,0 и 1,0. Величину pH исследуемых растворов контролировали с помощью pH-метра ЛПУ-01 с датчиком ДЛ-01.

Количественное определение трийотраста и билигноста мы проводили в водном растворе гидроокиси натрия при λ макс 238 нм. Положение максимума поглощения обоих веществ остается постоянным при различных концентрациях трийотраста и билигноста в растворе гидроокиси натрия (pH 7,0—9,0).

Таблица 1

Оптические плотности и удельные показатели поглощения растворов трийотраста

№ п/п	C %	D	$E^{1\%}_{1\ см}$	$\bar{X}$	$X-\bar{X}$	$(X-\bar{X})^2$	$\sum(X-\bar{X})^2$
1	0,0002	0,128	640,0	640,0	0,0	0,00	61,53
2	0,0004	0,256	640,0		0,0	0,00	
3	0,0006	0,388	646,7		6,7	44,89	
4	0,0008	0,512	640,0		0,0	0,00	
5	0,0010	0,641	641,0		1,0	1,00	
6	0,0012	0,766	638,3		—1,7	2,89	
7	0,0014	0,895	639,3		—0,7	0,49	
8	0,0016	1,022	639,0		—2,5	6,25	
9	0,0018	1,151	639,5		—0,5	0,25	
10	0,0020	1,276	637,9		—2,4	5,76	

$S = \pm 2{,}6$; $S_{\bar{X}} = \pm 0{,}8$; $\bar{X} \pm 1P = 640{,}0 \pm 1{,}9$.

Вероятная относительная погрешность метода ±0,29%.

Построение калибровочного графика и определение удельного коэффициента поглощения. Около 0,1 г очищенного образца препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл 0,1 н раствора гидроокиси натрия в мерной колбе емкостью 100 мл (раствор А). 2 мл раствора А переносят в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят до метки водой (раствор В). Затем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 мл раствора В разбавляют водой до 10 мл. Измеряют оптическую плотность полученных растворов при 238 нм относительно воды в качестве нулевого раствора.

Полученные данные (средние из 10-ти определений) представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 2

Оптическая плотность и удельный показатель поглощения растворов билигноста

№ п/п	C %	D	$E^{1\%}_{1\ см}$	$\bar{X}$	$X-\bar{X}$	$(X-\bar{X})^2$	$\sum(X-\bar{X})^2$
1	0,0002	0,123	615,5	610,3	5,2	27,04	96,02
2	0,0004	0,246	615,0		4,7	22,09	
3	0,0006	0,366	610,0		—0,3	0,09	
4	0,0008	0,486	607,5		—2,8	7,84	
5	0,0010	0,608	608,0		—2,3	5,29	
6	0,0012	0,734	611,7		1,4	1,96	
7	0,0014	0,825	608,6		—1,7	2,89	
8	0,0016	0,977	610,6		0,3	0,09	
9	0,0018	1,100	611,1		0,8	0,64	
10	0,0020	1,210	605,0		—5,3	28,09	

$S = \pm 3{,}3$ $S_{\bar{X}} = \pm 1{,}0$; $\bar{X} \pm 1P = 610{,}3 \pm 2{,}3$.

Вероятная относительная погрешность метода ±0,38%.

Как видно из таблиц 1 и 2, в максимуме поглощения при 238 нм наблюдается линейная зависимость оптической плотности растворов трийотраста и билигноста от их концентрации в интервале 2,0—20,0 мкг/мл. Поэтому концентрацию испытуемого раствора можно вычислять по формуле: $C = \frac{D}{E^{1\%}_{1\ см} \cdot l}$, где C — концентрация вещества в про-

центах, D — оптическая плотность в максимуме поглощения. $E^{1\%}_{1см}$ — удельный показатель поглощения (в наших исследованиях он равен для трийотраста 640,0±1,9, для билигноста — 610,3±2,3).

Точность спектрофотометрических методик проверялась на тех же образцах трийотраста и билигноста. Относительная ошибка анализа не превышает ±0,4%.

Экспериментально установлено, что присутствие стабилизирующих веществ (дигидрофосфат натрия и тетацин-кальция) в ампульных растворах трийотраста и билигноста не мешают определению основного вещества.

Методика количественного определения растворов трийотраста и билигноста в ампулах. Готовят точные разведения 20% раствора билигноста 1:20.000 (1 мл исходного раствора разбавляют водой в мерной колбе емкостью 200 мл до метки — раствор А; 1 мл раствора А разбавляют в мерной колбе емкостью 100 мл водой до метки — раствор В, 30% раствор трийотраста ≈ 1 : 33.300 (3 мл исходного раствора разбавляют водой в мерной колбе до 1 л — раствор А; 1 мл раствора А разбавляют водой в мерной колбе до 100 мл — раствор В).

Таблица 3

Количественное определение в УФ-области спектра 20% растворов билигноста в ампулах

№ п/п	D (при разведении)	Найдено вещества в одном мл, г	$\bar{X}$ г	(X—$\bar{X}$) г	(X—$\bar{X}$)² · 10⁻⁵	Сумма (X—$\bar{X}$)² · 10⁻⁵
1	0,618	0,202	0,197	0,005	2,50	8,00
2	0,604	0,198		0,001	0,10	
3	0,584	0,191		—0,006	3,60	
4	0,602	0,197		0,000	0,00	
5	0,610	0,200		0,003	0,90	
6	0,604	0,198		0,001	0,10	
7	0,596	0,195		—0,002	0,40	
8	0,608	0,199		0,002	0,40	

$S = \pm 3{,}4 \cdot 10^{-3}$г; $S_{\bar{X}} = \pm 1{,}2 \cdot 10^{-3}$г; $\bar{X} \pm 1P = 0{,}197 \pm 0{,}003$.

Вероятная относительная погрешность метода ±1,43%.

70% раствор трийотраста 1:100.000 (1 мл исходного раствора разбавляют водой в мерной колбе до 1 л — раствор А; 1 мл раствора А разбавляют водой в мерной колбе до 100 мл — раствор В). Затем измеряют оптическую плотность растворов В, используя в качестве нулевого раствора воду.

Содержание препарата в 1 мл рассчитывают по формуле: $X = \frac{D \cdot V}{E^{1\%}_{1\,см} \cdot a \cdot 100}$, где X — содержание препарата в 1 мл в г, a — навеска в мл, V — разведение в мл.

Результаты анализов (средние из трех определений) представлены в таблицах 3, 4, 5.

Таблица 4

Количественное определение в УФ-области 30% растворов трийотраста

№ п/п	D (при разведении 1 : 20.000)	Найдено вещества в одном мл, г	$\bar{X}$ г	(X—$\bar{X}$) г	(X—$\bar{X}$)² · 10⁻⁵	Сумма (X—$\bar{X}$)² · 10⁻⁵
1	0,574	0,299	0,292	0,007	4,90	31,40
2	0,550	0,286		0,005	2,50	
3	0,547	0,285		—0,006	3,60	
4	0,571	0,297		—0,003	0,90	
5	0,555	0,289		—0,007	4,90	
6	0,544	0,283		—0,009	8,10	
7	0,575	0,299		0,007	4,90	
8	0,569	0,296		0,004	1,60	

$S = \pm 6{,}7 \cdot 10^{-3}$г; $S_{\bar{X}} = \pm 2{,}4 \cdot 10^{-3}$г, $\bar{X} \pm 1P = 0{,}292 \pm 0{,}006$г.

Вероятная относительная погрешность метода ±1,92%.

Как видно из таблиц 3, 4, 5, относительная ошибка определения трийотраста и билигноста в лекарственных формах не превышает ±2,0%. Методика проста по выполнению, характеризуется высокой чувствительностью, необходимой точностью и воспроизводимостью и может с успехом применяться при проведении серийных анализов.

Таблица 5

Количественное определение в УФ-области 70% растворов трийотраста

№ п/п	D (при разведении 1 : 100.000)	Найдено вещества в одном мл, г	$\overline{X}$ г	$(X-\overline{X})$ г	$(X-\overline{X})^2 \cdot 10^{-5}$	Сумма $(X-\overline{X})^2 \cdot 10^{-5}$
1	0,574	0,299	0,684	0,006	3,60	33,90
2	0,440	0,686		0,002	0,40	
3	0,434	0,677		—0,007	4,90	
4	0,441	0,688		0,004	1,60	
5	0,434	0,677		—0,007	4,90	
6	0,433	0,675		—0,009	8,10	
7	0,437	0,682		—0,002	0,40	
8	0,445	0,694		0,010	10,00	

$S = \pm 7{,}0 \cdot 10^{-3}$ г; $S_{\overline{X}} = \pm 2{,}5 \cdot 10^{-3}$ г; $\overline{X} \pm 1P = 0{,}684 \pm 0{,}006$;

$\frac{1P \cdot 100}{\overline{X}} = \pm 0{,}85\%$.

ВЫВОДЫ

1. Сняты УФ-спектры трийотраста и билигноста в диапазоне длин волн 210—400 нм. Растворители: 96° этанол, метанол, растворы гидроокиси натрия. Спектры поглощения обоих препаратов в указанных растворителях имеют одну широкую ассиметричную полосу поглощения с максимумом при 238 нм.

2. Характер абсорбционной кривой, положение максимума поглощения и его интенсивность практически не зависит от pH в диапазоне 1,0—13,0.

3. Установлено, что при λ макс 238 нм основной закон светопоглощения для водных растворов трийотраста и билигноста соблюдается в пределах концентраций 2,0—20,0 мкг/мл. Найдены удельные показатели поглощения: трийотраста $640{,}0 \pm 1{,}9$, билигноста $610{,}3 \pm 2{,}3$.

4. Разработаны методики количественного определения в УФ-области растворов трийотраста и билигноста в ампулах. Относительные ошибки определения не превышают $\pm 2{,}0\%$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Межреспубликанские технические условия, «Раствор трийотраста 30%, 50%, 70% в ампулах». № 560—62.

2. Межреспубликанские технические условия, «Раствор билигноста 20% в ампулах». № 370—62.

3. Hayden A. L., Sammul O. R., Selzer G. B., Carol J., Infrared, ultraviolet and visible absorption spectra of some USP and NF reference standards and their derivatives, J. Ass of Off Anall Chem., 1962, **45**, 4, 797—900.

4. Kuhnert-Brandstaetter M., Kofer A., Hoffmann R., Rhi H. C., Microscopic characterization and identification of pharmaceuticals using ultraviolet spectrophotometry, VI, Scientia pharm., 165, **33**, 4, 205—230.

5. Neudert W., Röpke H., Über das physikalisch-chemische Verhalten des Dinatriumsalzes des Adipinsäure-bis-(2, 4, 6, — Trijod-3-Carboxy-anilids) und anderer Triyodbenzolderivate, Chem. Ber., 1954, **87**, 5, 659—667.

6. Pomazańska T., Żyżyński W., Oznaczanie adipiodonu w preparatach kontrastowych, 1965, **17**, 3, 319—321.

7. Porporis A. A., Elliot G. V., Fischer G. L., The mechanism of urokon excretion, J. of roentgenology and radium therapy, 1954, 72, 6, 995—1003.

ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧЕСКОЕ И СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИЛИТРАСТА И ДИЙОДТИРОЗИНА

Г. М. ПИСИЧЕНКО, Н. И. КРИКОВА, В. И. ГРОШЕВ

(Кафедра неорганической химии, Пятигорский фармацевтический институт; зав. кафедрой — доц. Н. И. Крикова)

Существующие методы количественного определения билитраста и дийодтирозина, основанные на разрушении препаратов, с последующим титрованием иодид-иона, — весьма трудоемки (1).

Мы нашли, что билитраст способен вступать в реакцию азосочетания, которое может происходить, вероятно, в параположение по отношению к активирующей гидроксильной группе, с вытеснением азогруппой достаточно подвижной замещающей группы. Возможность же азосочетания в ортоположении к ОН-группе исключена из-за прочности связи галогена с ароматическим ядром.

При азосочетании билитраста с диазотированным стрептоцидом в щелочной среде образуется азокраситель красно-оранжевого цвета. Выбор стрептоцида белого, как диазосоставляющей, основан на том, что диазотирование его прохо-

дит быстро и заканчивается при активном перемешивании и температуре 20±1°С в течение 3 минут (2, 3, 4).

Предварительные исследования позволили остановиться на следующих концентрациях компонентов реакции: 0,1 н HCl, 0,1 М $NaNO_2$, 0,1% раствор стрептодица белого. Однако реакция азосочетания препаратов с указанной солью диазония в щелочной среде протекает при обычных условиях в течение 40—45 минут. С целью ускорения реакции раствор полученного азосоединения нагревали при 60—70°С в течение 4—5 минут, после чего раствор охлаждали до комнатной температуры. Оптическая плотность определялась путем фотометрирования раствора в кювете с рабочей длиной 3,05 мм (синий светофильтр, ФЭК-м). Отсчеты снимались по левому барабану. Точность предлагаемого метода проверялась путем определения по калибровочной кривой растворов с известной концентрацией (табл. 1).

Предлагаемый метод количественного определения билитраста прост и занимает 12—15 мин. Так как в результате реакции образуются яркоокрашенные соединения, то реакция может быть использована для испытания на подлинность. Открываемый минимум билитраста — 0,5 мкг.

Поскольку в практике фармацевтического анализа расширяется применение спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, имеющий ряд преимуществ перед фотоколориметрией, мы исследовали и установили возможность применения УФ-спектрофотометрии для количественного определения билитраста и дийодтирозина. Мы нашли, что λ макс для водных растворов при pH 9,0 исследуемых препаратов равна 309 нм (для билитраста) и 308 нм (для дийодтирозина).

При концентрациях билитраста от 2,5 мкг/мл до 25 мкг/мл и при концентрациях дийодтирозина от 1 до 10 мкг/мл растворы подчиняются закону Бугера-Ламберта-Бера. Удельные показатели поглощения для водных растворов билитраста и дийодтирозина равны соответственно 113,5 и 107,4.

Примеры количественного определения билитраста и дийодтирозина представлены в табл. 2 и 3.

Время проведения одного анализа чистого препарата составляет 6—8 минут.

Предлагается следующий метод определения дийодтирозина в таблетках (по 0,05 г): точную навеску растертых в порошок таблеток помещают в мерную колбу на 100 мл, добавляют 1 мл 5% раствора аммиака, встряхивают в течение 5—7 мин., доводят водой до метки и перемешивают. Отфильтрованный раствор анализируют как порошки. Ошибка определения при анализе таблеток лежит в пределах ±3%.

Таблица 1

Фотоколориметрическое определение билитраста

Взято билитраста, г	Найдено билитраста г	$\bar{X}$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	S	$S_{\bar{X}}$	$\xi a = t a_{1к} \cdot S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm \xi a$	$\frac{\xi a \cdot 100}{\bar{X}}$ %
0,1510	0,1515	0,1497	0,0018	$3,24 \cdot 10^{-6}$	$3,993 \cdot 10^{-3}$	$1,7849 \cdot 10^{-3}$	4,9549 · 10^{-3}	0,1497 ± 0,0049	3,31
0,1510	0,1545		0,0048	$23,04 \cdot 10^{-6}$					
0,1510	0,1446		—0,0051	$26,01 \cdot 10^{-6}$					
0,1510	0,1463		—0,0034	$11,46 \cdot 10^{-6}$					
0,1510	0,1496		—0,0001	$0,01 \cdot 10^{-6}$					

Таблица 2

Спектрофотометрическое определение билитраста

Взято билитраста, г	Найдено билитраста г	$\bar{X}$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	S	$S_{\bar{X}}$	$\xi a = t a_{1к} \cdot S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm \xi a$	$\frac{\xi a \cdot 100}{\bar{X}}$ %
0,01298	0,01300	0,01295	0,00005	$25 \cdot 10^{-10}$	$25,24 \cdot 10^{-5}$	$11,283 \cdot 10^{-5}$	31,322 · 10^{-5}	0,0129 ± 0,0002	2,42
0,01298	0,01273		—0,00022	$484 \cdot 10^{-10}$					
0,01298	0,01295		0,0	0,0					
0,01298	0,01303		0,00008	$64 \cdot 10^{-10}$					
0,01298	0,01303		0,00008	$64 \cdot 10^{-10}$					
				$\Sigma = 637 \cdot 10^{-10}$					

Таблица 3

Спектрофотометрическое определение дийодтирозина

Взято дийодтирозина, г	Найдено дийодтирозина г	$\bar{X}$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	S	$S_{\bar{X}}$	$\xi a = t a_{1к} \cdot S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm \xi a$	$\frac{\xi a \cdot 100}{\bar{X}}$ %
0,0107	0,0106	0,0106	-0,0	0,0	$2,828 \cdot 10^{-4}$	$1,414 \cdot 10^{-4}$	4,4993 · 10^{-4}	0,0106 ± 0,0004	4,24
0,0107	0,0104		—0,0002	$4 \cdot 10^{-8}$					
0,0107	0,0104		—0,0002	$4 \cdot 10^{-8}$					
0,0107	0,0110		0,0004	$16 \cdot 10^{-8}$					
				$\Sigma = 24 \cdot 10^{-8}$					

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика фотоколориметрического определения билитраста, основанная на реакции азосочетания с диазотированным стрептоцидом белым.

2. Разработана методика спектрофотометрического определения в УФ-области билитраста и дийодтирозина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, изд. IX, М., 1961.

2. Крикова Н. И. Фотоколориметрическое определение белого стрептоцида, натрий-сульфацила и новокаина. Мед. пром. СССР, 1956, № 1, 41.

3. Крикова Н. И. Использование реакции азосочетания для фотоколориметрического определения некоторых лекарственных веществ. Автореферат дисс. канд. хим. наук, 1959.

4. Хон Ен. О колориметрическом определении сульфаниламидных препаратов. Аптечное дело, 1958, № 2, 22—26.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СМОЛИСТЫХ ВЫДЕЛЕНИЙ КОНОПЛИ

Е. А. КЕЧАТОВ

(Кафедра технологии лекарств, зав. кафедрой — засл. деятель науки РСФСР проф. И. А. Муравьев; Пятигорского фармацевтического института)

Смолистые выделения конопли, как известно, содержат целый ряд веществ, которые объединяют собирательным названием — соединения каннабинола (формулы).

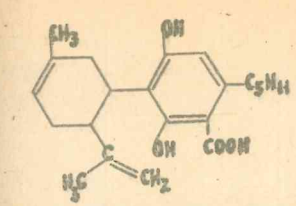
В зависимости от состава каннабинольных соединений смолистые выделения отдельных разновидностей конопли, например, Cannabis indica Lam., оказывают наркотическое действие. Это действие связывают с наличием в смолистых веществах тетрагидроканнабинола.

Анализ состава смолистых выделений производят следующими путями:

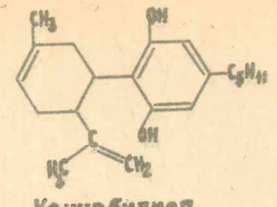
а) выделение соединений каннабинола в чистом виде. При этом исследователь должен располагать большим количеством сырья и анализ длителен по времени;

б) путем биологической оценки смолистых выделений на животных.

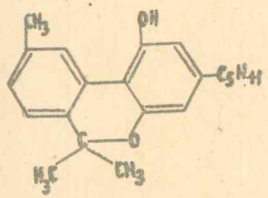
В настоящее время для решения вопроса о составе смо-



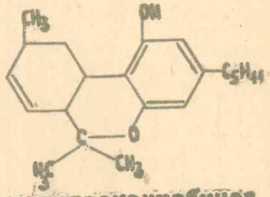
Каннабидиоловая кислота



Каннабидиол



Каннабинол



Тетрагидроканнабинол

листых выделений конопли применяют спектрофотометрию в ультрафиолетовой области. При этом заключение о составе смолистых выделений выводится на основании исследований спиртовых растворов смолистых веществ.

В своей работе мы воспользовались методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области с целью выяснения состава каннабинольных соединений конопли посевной, конопли сорной, произрастающих в Советском Союзе. Одновременно устанавливалось соответствие результатов спектрофотометрии с результатами биологической оценки смолистых выделений.

Материалом исследования служили образцы конопли посевной и конопли сорной, собранные в разных районах Советского Союза. Всего исследовалось 150 образцов.

Из образцов с помощью петролейного эфира (т. кип. 40—60°) получили извлечение смолистых веществ, затем экстрагенат удаляли. Полученные смолистые остатки испытывались биологической пробой на кроликах по методу Г. Н. Першина (1). С этой целью из смолистых веществ готовили эмульсии с водой (эмульгатор абрикосовая камедь), которые вводили внутривенно кроликам и наблюдали за изменением чувствительности роговицы путем вызывания обычного рефлекса при раздражении.

Результаты, полученные от биологической пробы, позволили нам все исследуемые образцы разделить на две группы:

I группа. К ней мы отнесли образцы сортов конопли посевной и конопли сорной, которые вызывали общую анестезию и утрату роговичного рефлекса у кроликов и, следовательно, не содержали тетрагидроканнабинола, оказывающего наркотическое действие. Таким действием обладало большинство исследуемых образцов.

II группа. В эту группу мы отнесли образцы сортов конопли посевной, конопли сорной, которые вызывали утрату роговичного рефлекса у кролика и, следовательно, содержали тетрогидроканнабинол.

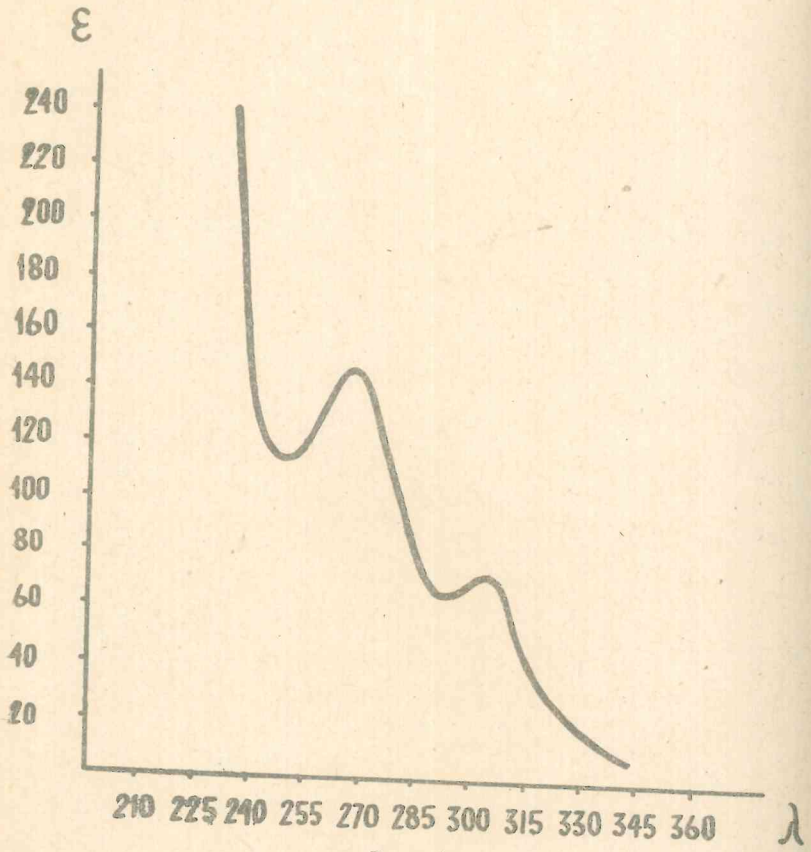


Рис 1.

Смолистые остатки, полученные извлечением с помощью петролейного эфира, были подвергнуты затем спектрофотометрическому изучению в ультрафиолетовой области по методам, описанным A. I. Biggs и C. L. Farmilo (3, 4).

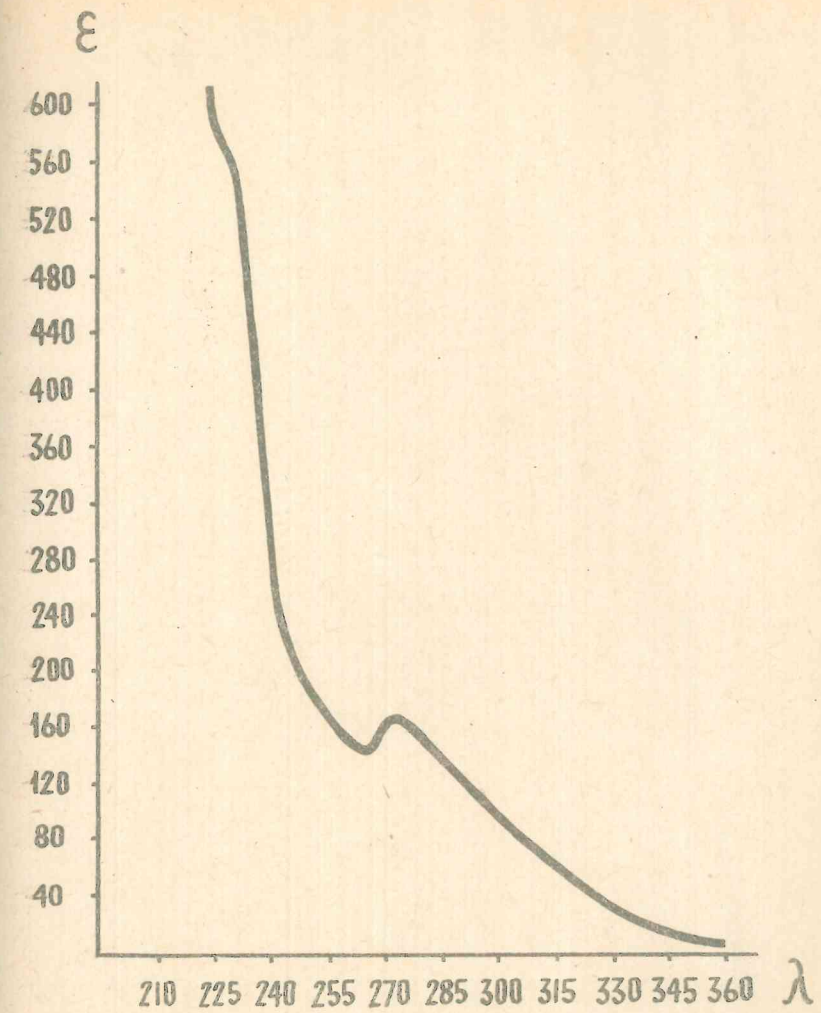


Рис 2.

С этой целью 50 мг смолистых веществ (точная навеска) растворяли в этиловом спирте (96°), доводили объем до 25 мл., фильтровали через складочный фильтр. Первые порции фильтра (около 5 мл) отбрасывали. Из последующих порций брали такое количество фильтра, чтобы при разведении этиловым спиртом получить раствор с концентрацией 0,005% смолистых веществ. Полученный раствор подвергался

спектрофотометрическому исследованию на спектрофотометре СФ-4А в пределах длин волн от 210 ммк до 350 ммк. Толщина кюветы 1 см.

Образцы, отнесенные нами к первой группе, при исследовании в ультрафиолетовой области давали два максимума поглощения в пределах длины волны от 265 до 280 ммк (один максимум) и 300—305 ммк (второй максимум)—рис. 1.

Образцы из второй группы при исследовании в ультрафиолетовой области давали один максимум поглощения в пределах длины волны от 265 до 280 ммк (рис. 2).

Результаты спектрофотометрии в ультрафиолетовой области показывают различие в содержании коннабинольным соединений в смолистых веществах образцов. Наличие двух максимумов светопоглощения связано с преобладанием в смолистых веществах каннабидиоловой кислоты, не оказывающей наркотического действия. Наличие одного максимума светопоглощения свидетельствует о наличии в смолистых веществах тетрагидроканнабинола и каннабинола (2, 4, 5, 6).

ВЫВОДЫ

Спектрофотометрический способ исследования смолистых выделений конопли в ультрафиолетовой области подтверждается биологической пробой на кроликах и может быть рекомендован для решения вопроса о содержании наркотических веществ в смолистых выделениях конопли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Першин Н. Г. К вопросу о фармакологии индийской конопли. Фармакология и токсикология, 1949, 4, 37.
2. Рабинович А. С., Айзенман Б. И., Зеленуха С. И. Одержання та вивчення антимікробних препаратів з диких конопель (C. ruderalis), зростаючих на Україні. Мікробіологічний журнал АН УРСР, 1959, XXI, 2, 40—47.
3. Biggs A. I. The spectrophotometric detection of Cannabis sativa resin. J. Pharm. Pharmacol., 1953, 5, 18—25.
4. Farmilo Ch. G. «Collaborative project for the study of Methods of identification of Cannabis sativa L.». United Nations. Economic social council. E (CN 7), 373, 15 April 1959.
5. Novak J., Haznagy A., Szendrei K. Beitrage zur UV-spektrophtometrischen Untersuchung und zu den «Beam-Chlorwerten» des ungarischen und indischen Hanfes. Die Pharmazie, 1962, 5, 295.
6. Schultz O. E., Haffner G. Zur Frage der Biosynthese der Cannabinole III. Mitteilung. Arch. Pharmazie, 1960, 293/65, 1, 1—8.

ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ РОДАНИДА КОБАЛЬТА С ДИМЕДРОЛОМ И ПАХИКАРПИНОМ ГИДРОИОДИДОМ

В. Е. ГОДЯЦКИЙ, А. И. СИЧКО

(Кафедра фармацевтической химии, Пятигорский фармацевтический институт; зав. кафедрой — доц. В. Н. Бернштейн)

В настоящей работе экспериментально показано, что димедрол и пахикарпин гидроиодид образуют окрашенные продукты реакции с роданидным комплексом кобальта.

Спектрофотометрическим способом определены максимумы поглощения получаемых соединений. Установлены соотношения, в которых реагируют компоненты в реакции. Найдены молярные коэффициенты погашения и константы нестойкости продуктов реакции. Полученные данные позволили выявить возможность использования данной реакции для количественного определения этих препаратов.

Использованные в работе димедрол и пахикарпин гидроиодид отвечали требованиям Государственной фармакопеи СССР, IX изд. Роданидный комплекс кобальта готовили смешением равных объемов 0,05 М раствора нитрата кобальта с 1,0 М раствором роданида аммония, последний брали в двадцатикратном избытке с целью подавления диссоциации комплекса, константа диссоциации которого равна $K=1{,}0 \cdot 10^{-3}$.

Продукт реакции димедрола и пахикарпина гидроиодида с роданидным комплексом кобальта трудно растворим в воде, но хорошо растворим в дихлорэтане и хлороформе. В этих растворителях не растворяется реактив. Таким образом, имеется возможность добавления избыточного количества реактива, что улучшает условия прохождения реакции, повышая ее чувствительность.

В работе мы использовали спектрофотометр СФ-4А, фотоэлектроколориметр ФЭК-М и потенциометр ЛПУ-01.

По спектру поглощения водного раствора роданидного комплекса кобальта видно, что в видимой области спектра (при pH=5,5) максимум поглощения находится при длине волны λмакс = 540 ммк (рис. 1). Спектры поглощения продуктов реакции были сняты в среде дихлорэтана. Максимумы поглощения наблюдаются при реакции с димедролом при длине волны λмакс = 610 ммк (рис. 1б), с пахикарпином гидроиодом при длине волны λмакс = 612 ммк (рис. 1в).

Изучение влияния pH на ход реакции показало, что при

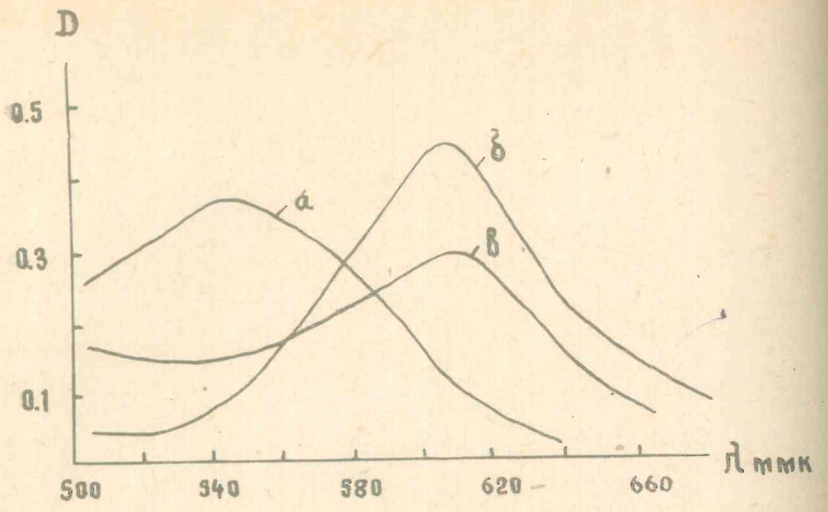


Рис. 1. Кривые светопоглощения:
а) водного раствора роданидного комплекса кобальта;
б) дихлорэтанового раствора димедрол-роданидного комплекса кобальта;
в) дихлорэтанового раствора пахикарпин-роданидного комплекса кобальта.

постоянной концентрации реагирующих компонентов в интервале pH от 1 до 6 оптическая плотность максимальна и не меняется с изменением концентрации водородных ионов. Дальнейшее повышение или понижение концентрации водородных ионов ведет к уменьшению оптической плотности. Реакционная смесь, получающаяся при сливании водных растворов димедрола и пахикарпина гидроиодида с реактивом имеет pH=5,3—5,8. В этих условиях оптическая плотность будет максимальной. Следовательно, нет необходимости использовать буферные растворы для создания определенной pH среды.

Продукт реакции дважды извлекали дихлорэтаном по 5 мл и определяли оптическую плотность извлечения. Определение ее проводили на фотоэлектроколориметре ФЭК-М при красном светофильтре, так как эффективная длина волны его приходится на участок спектральной кривой, близкой к максимальной величине.

Состав комплекса устанавливается методом изомолярных серий.

При определении продуктов реакции с димедролом концентрации димедрола и роданидного комплекса кобальта бы-

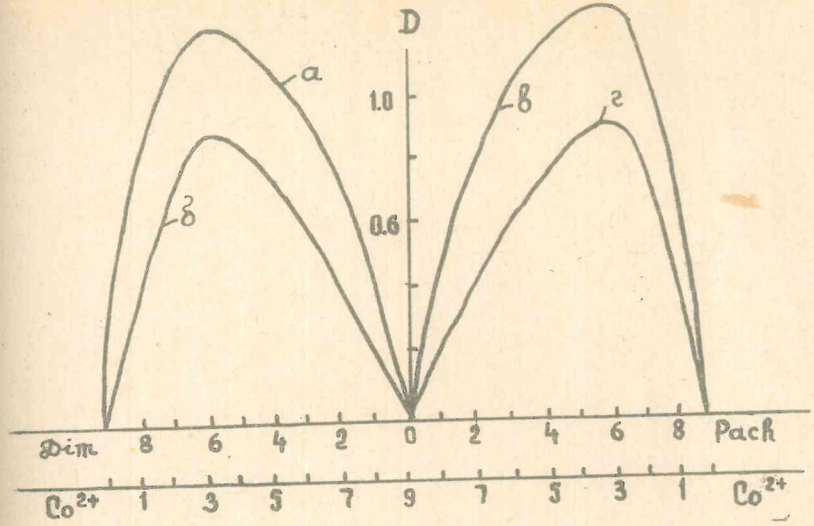


Рис. 2. Изомолярная серия кобальт (Co^{2+}) – димедрол (Dim.) и кобальт (Co^{2+}) – пахикарпин (Pach) при двадцатикратном избытке ионов родана

Исходные концентрации растворов:

а. $C_{Dim} = C_{Co(NO_3)_2} = 0{,}05$ м/л
б. $C_{Dim} = C_{Co(NO_3)_2} = 0{,}025$ м/л
в. $C_{Pach} = C_{Co(NO_3)_2} = 0{,}025$ м/л
г. $C_{Pach} = C_{Co(NO_3)_2} = 0{,}0125$ м/л

Общий объем смеси 9 мл

ли равны 0,050 моль/литр и 0,025 моль/литр, а при определении их с пахикарпином гидроиодидом — 0,0250 моль/литр и 0,0125 моль/литр. Общий объем реакционной смеси был равен 9 мл. Оптическая плотность раствора измерялась при красном светофильтре в кюветах с толщиной слоя 10,0 мм. Изомолярные серии приведены на рис. 2. Как видно, соотношения количеств димедрола и пахикарпина гидроиодида с количеством роданидного комплекса кобальта в реакции равно соответственно 2:1.

Отсутствие резкого перегиба кривой при максимуме поглощения показывает, что продукты реакции сравнительно

легко диссоциируют. Об этом же говорят найденные нами константы нестойкости и молярные коэффициенты погашения. Обе эти величины рассчитаны по формуле, предложенной Н. М. Комарем (1). Было определено, что при

реакции с пахикарпином:

$K_н = 4{,}9 \cdot 10^{-4}$ $E_{макс} = 250$

реакции с димедролом:

$K_н = 9{,}7 \cdot 10^{-5}$ $E_{макс} = 380$

Получение окрашенного продукта реакции использовано нами для количественного определения димедрола и пахикарпина гидроиодида фотоколориметрическим способом.

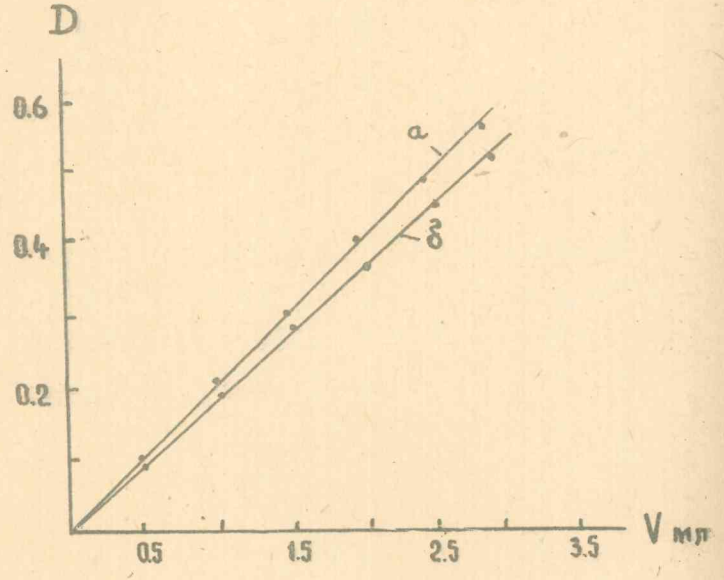


Рис. 3. Калибровочные графики:
а) димедрола;
б) пахикарпина.
V — объем 0,05 м раствора димедрола и 0,005 м раствора пахикарпина.

На рис. 3 показаны калибровочные графики зависимости оптической плотности от концентрации препарата. Как видно из графика, интенсивность окраски растворов подчиняется закону Ламберта-Бера при концентрациях от 23 до 700 мкг/мл для димедрола и от 20 до 1000 мкг/мл пахикарпина гидроиодида. Расчет точности методики приведен по результатам шести определений в таблице 1.

Таблица 1

Димедрол				Пахикарпин			
Взято мг	Найдено мг	$X-\bar{X}$ 10^{-2}	$(X-\bar{X})^2$ 10^{-4}	Взято мг	Найдено мг	$X-\bar{X}$ 10^{-2}	$(X-\bar{X})^2$ 10^{-4}
5,84	5,91	+7	49	3,62	3,71	+9	81
5,84	5,84	—	—	3,62	3,53	—9	81
5,84	5,69	—15	225	3,62	3,69	+7	49
5,84	5,91	+7	49	3,62	3,62	—	—
5,84	5,85	+1	1	3,62	3,56	—6	36
5,84	5,84	—	—	3,62	3,56	—6	36

$S\bar{x} = 3{,}28 \cdot 10^{-2}$ $\varepsilon = 8{,}43 \cdot 10^{-2}$ $\varepsilon_{отн} = 1{,}5\%$

$S\bar{x} = 3{,}07 \cdot 10^{-2}$ $\varepsilon = 9{,}89 \cdot 10^{-2}$ $\varepsilon_{отн} = 3{,}5\%$

Из таблицы видно, что относительная погрешность методики с надежностью 0,95 равна для димедрола ±1,5%, для пахикарпина гидроиодида — 3,5%.

Таким образом, при достаточной точности определения для анализа требуются незначительные количества препаратов порядка 0,01—0,02 г. При этом определяется содержание фармакологически сильнодействующей части препарата-основания пахикарпина и диметиламиноэтилового эфира бензгидрола.

ВЫВОДЫ

1. Изучено взаимодействие димедрола и пахикарпина гидроиодида фотометрическим способом с роданидным комплексом кобальта. Оптимальные условия комплексообразования наблюдаются при pH = 1—6. Методом изомолярных серий показано, что продукты реакции имеют соотношение компонентов препаратов и реактива соответственно 2:1. Сняты спектры поглощения продуктов реакции. Найдены их молярные коэффициенты погашения и константы нестойкости.

2. Определен интервал концентраций растворов, в котором интенсивность окраски подчиняется закону Ламберта-Бера. Рекомендован способ фотоколориметрического определения димедрола и пахикарпина гидроиодида. Рассчитана относительная погрешность методики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комарь Н. П. Спектрофотометрия как метод анализа многокомпонентных смесей. Журнал аналит. химии, 1950 г., 3, стр. 139—144.

ПОВТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ НЕКОТОРЫХ ГЛИКОЗИДОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ КОЛОРИМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

О. К. СИВИЦКАЯ

(Лаборатория фармацевтического анализа ЦАНИИ; руководитель — канд. фарм. наук М. И. Кулешова)

Как известно, препараты, содержащие сердечные гликозиды, могут постепенно снижать свою первоначальную активность, что обусловлено недостаточной стабильностью молекул гликозидов. В связи с этим Государственная фармакопея СССР IX изд. (сокр. ГФ IX) (4) предусматривает проведение повторного контроля биологической активности таких препаратов, в основном, по истечении года хранения.

По данным Л. И. Физер и Н. К. Абубакирова (1, 10), снижение биологической активности связано с химическими изменениями в молекулах гликозидов, которые могут происходить в основном в двух направлениях: 1) изомеризация и гидрирование ненасыщенного лактонного кольца агликона молекулы гликозида; 2) гидролиз, связанный с отщеплением сахарного остатка от молекулы гликозида.

Рядом авторов изучалась стабильность препаратов сердечной группы при хранении на основании биологической оценки их качества (2, 3). Данные по применению химического метода анализа для контроля гликозидосодержащих препаратов по истечении установленных сроков хранения почти отсутствуют. По литературным данным, предложено несколько методов химической стандартизации препаратов, содержащих сердечные гликозиды с применением различных реагентов, в частности, некоторых нитросоединений (5, 11).

Ранее проведенными нами исследованиями была показана возможность использования колориметрического метода анализа с применением реагента пикрата натрия и стандарта—раствора сульфита натрия для контроля качества ряда свежеприготовленных гликозидосодержащих препаратов (7, 8, 9). Разработанные методики были апробированы и получили положительную оценку практических работников контрольно-аналитических лабораторий.

Известно, что колориметрический метод анализа гликозидов по пикрату натрия основан на окислении гликозида по ненасыщенной лактонной группировке агликона (5). При изменении молекул гликозидов по этой группировке химический контроль так же, как и биологический, покажет заниженную активность. В случае же отщепления только сахарной части результаты химического анализа, надо полагать, будут несколько выше по сравнению с данными биологического анализа.

В связи с этим нами изучалась возможность применения колориметрического метода по пикрату натрия для установления качества некоторых препаратов сердечного действия по истечении различных сроков хранения в сравнении с биологическим методом.

Для проведения этих исследований с целью получения большего количества экспериментальных данных были привлечены Омская (6), Ивановская, Рижская контрольно-аналитические лаборатории, в которых организованы пункты биоконтроля.

В процессе хранения изучались образцы четырех препаратов: настойка ландыша, настойка строфанта, жидкий концентрат горицвета 1:2 на 25% спирте и адонизид.

Образцы настойки ландыша и жидкого концентрата горицвета 1:2 на 25% спирте были поставлены на хранение в темном месте при различной температуре. Одни образцы хранили при температуре 18—22°, другие — при температуре 13—15°.

Активность образцов проверялась как химическим (точность метода — 4,5%, воспроизводимость — 1%) (7, 8, 9), так и биологическим (4) методами анализа три—четыре раза в год. Колориметрирование проводилось с применением фотоэлектроколориметра и визуально.

Образцы препаратов настойки строфанта и адонизида с различными сроками хранения, присылаемые контрольно-аналитическими лабораториями аптечных управлений в лабораторию биологической стандартизации лекарств института для повторного контроля параллельно проверялись нами колориметрическим методом.

Сравнительные результаты двух методов определения активности настойки ландыша (таблица 1) показывают, что активность этого препарата в течение 1 года 6 месяцев хранения при температуре 13—15° и 3 лет хранения при температуре 18—22° осталась в пределах норм, допустимых ГФ IX издания. Результаты химического анализа подтверждают данные биологического анализа. Расхождения укладываются

Таблица 1

№№ серии	Температура хранения сред.	Активность в ЛЕД: первоначальн. биолог.	первоначальн. колор.	1 год биолог.	1 год колор.	1 год 6 мес. биолог.	1 год 6 мес. колор.	2 года биолог.	2 года колор.	3 года биолог.	3 года колор.	Расхождения в ЛЕД среднее
25964	20°	12,0	10,9	13,3	13,0	12,6	12,07	13,3	11,04	13,2	11,6	1,16
25464	20°	12,0	11,1	13,3	12,02	11,9	11,68	12,0	11,1	13,2	10,8	1,14
32064	20°	13,2	12,0	13,3	12,35	12,0	11,26	13,3	11,6	13,2	12,3	1,10
26263*	14°	11,3		13,2		13,2	12,6	13,2	11,25	13,4	12,6	1,12
15165*	14°	13,2	11,25	13,4	12,6	11,4	11,4					0,9
12165*	14°	12,2	11,25	13,4	12,6	13,2	11,4					1,18

* По данным Ивановской контрольно-аналитической лаборатории.

в допустимый средний % отклонения биологического анализа (12%).

Одной из причин устойчивости активности настойки ландыша в процессе хранения, по-видимому, является достаточная стабилизация гликозидов спиртом (70%), на котором приготовляется этот препарат.

Аналогичные результаты были получены также при проверке активности настойки строфанта с различными сроками хранения (табл. 2).

Таблица 2

№№ серий	Сроки хранения (год)	Активность в ЛЕД: колорим. метод	биологич. метод	Расхождения в ЛЕД
40863	1	212	216	4,0
162		205	200	5,0
с—2	2	220	200	20,0
161		200	200	0,0
157	6	200	200	0,0
156	7	220	200	20,0
т.м.456		200	180	20,0
с—456		225	216	9,0
355	8	185	181	4,0
855		200	200	0,0
755		200	200	0,0
1452	11	205	200	5,0

Даже при длительном хранении настойки строфанта (до 11 лет) активность ее почти не снижается и не выходит за пределы норм по ГФ IX, что обнаруживается обоими методами контроля.

Из сравнительных результатов колориметрического и биологического методов определения активности жидкого концентрата горицвета 1:2 на 25% спирте (таблица 3) следует, что активность образцов препарата по истечении первых 6 месяцев хранения при температуре 18—22° уже постепенно начинает снижаться, что обнаруживается обоими методами анализа. Результаты двух методов контроля почти совпадают, расхождения незначительны.

Рассматривая полученные результаты по сериям, можно отметить, что одни образцы (сер. 26064, 34564, 92164) по истечении 6 месяцев хранения еще удовлетворяют требованию

Таблица 3

№ № сер.	Темп. хранен. средняя в градусах	Активность в ЛЕД: первонач. биол.	первонач. колор.	6 месяцев биол.	6 месяцев колор.	9 месяцев биол.	9 месяцев колор.	1 год 3 мес. биол.	1 год 3 мес. колор.	1 год 6 мес. биол.	1 год 6 мес. колор.	2 года биол.	2 года колор.	2 года 6 мес. биол.	2 года 6 мес. колор.	Расхождения в ЛЕД средние
330	20	23,0	25,7	21,0	21,0	21,0	20,0	20,0	20,2	23,0	20,2	21,0	20,0			1,3
26064	20	26,6	27,0	23,0	22,8	19,5	21,6	21,3	21,4	19,0	20,9	19,0	21,0			1,1
34564	20	26,6	27,0	23,0	24,0	19,5	21,2	19,1	21,5	19,0	21,1	19,3	21,3	18,5	20,0	1,6
92164	20	26,6	27,0	23,0	24,0	23,1	24,2	23,1	24,6	23,0	24,1	23,0	23,2	23,2	23,0	0,8
30364*	14	27,2	27,0	26,4	27,0	26,4	27,0	22,8	27,0	26,4	27,0	26,4	27,0	24,0	24,6	1,0
34464*	14	26,6	27,0	24,0	27,0	26,4	27,0	26,4	27,0	22,8	25,8	26,4	27,0	26,4	27,0	1,4
6165*	14	26,6	27,0	26,4	27,0	26,4	27,0	26,4	27,0	26,4	27,0					0,5
14865*	14	26,4	27,0	23,2	24,6	26,4	24,6	26,4	27,0	26,4	24,6					0,9

* По данным Ивановской контрольно-аналитической лаборатории.

ТУ № 216-52 (допустимые нормы 23—27 ЛЕД), хотя и произошло уменьшение их активности; другие — как сер. 330, уже после 6 месяцев хранения стали непригодны к применению, поскольку их активность стала ниже минимального предела. Такое различие, с нашей точки зрения, можно объяснить тем, что первоначальная активность образцов сер. 26064, 34564, 92164 была максимальная — 27 ЛЕД, в то время, как сер. 330 имела уже минимальную активность — 23 ЛЕД. В последующие 1 год 6 месяцев хранения активность образца сер. 330 не изменилась.

Активность образцов сер. 26064 и 34564 через 9 месяцев хранения еще снизилась и они стали уже не удовлетворять требованиям ТУ. При дальнейшем хранении этих образцов, а также сер. 92164, до 2 лет 6 месяцев, как химической, так и биологической проверкой установлено, что активность препарата почти не изменяется.

Несколько другие результаты были получены при хранении образцов препарата при температуре 13—15° (таблица 3). В течение 2 лет 6 месяцев хранения активность образцов почти не изменилась, что подтверждается как химической, так и биологической оценками. По-видимому, более низкая температура хранения способствует сохранению активности жидкого концентрата горицвета 1:2 на 25% спирте.

Сравнительные результаты двух методов контроля активности адонизида с различными сроками хранения показывают, что этот препарат, как и жидкий концентрат горицвета 1:2 на 25% спирте при хранении сравнительно быстро теряет свою первоначальную активность (таблица 4).

Из таблицы 4 видно, что при повторном контроле адонизида после года хранения данные анализов как биологического, так и химического не выходят за пределы установленных норм активности по ГФ IX.

В последующие 4 года хранения наблюдается постепенное снижение активности адонизида, что обнаруживается обоими методами контроля. Расхождения результатов колориметрического и биологического видов контроля в течение 2 лет хранения остаются в пределах норм отклонений, допустимых при биологическом анализе. И только при повторном анализе образцов адонизида со сроками хранения 4—5 лет наблюдаются расхождения между результатами этих методов до 4—6 ЛЕД, однако, хотя и данные химического контроля не совпадают с результатами биологического анализа в числовых обозначениях (в ЛЕД), но оба вида контроля свидетельствуют о пониженной активности, т. е. о не-

Таблица 4

№№ серий	Сроки хранения, годы	Активность в ЛЕД		Расхождения в ЛЕД
		колориметрический метод	биологический метод	
4862	1	24,7	23	1,7
912		27,0	25	2,0
4761		22,5	21,0	1,5
1761		27,0	25,0	2,0
1559*	2	22,8	25,0	2,2
"		27,0	25,0	2,0
1259*		22,8	20,7	2,1
1159*		22,8	23,0	0,2
2659*		22,8	23,2	0,4
660		20,0	18,0	2,0
2360		24,7	23,0	1,7
1360		20,0	18,0	2,0
460	3	20,0	18,0	2,0
3160		24,7	25,0	0,3
460(а)		20,0	18,0	2,0
2058*		18,0	18,0	0,0
М—158*		22,5	23,3	0,8
9759		19,0	13,0	6,0
359		20,7	16,1	4,6
б/с	4	17,3	16,1	1,2
1659		20,9	17,5	3,4
М—159*		22,5	23,0	0,5
1758	5	15,7	10,0	5,7
1458		15,7	11,0	4,7

* По данным Ивановской контрольно-аналитической лаборатории.

пригодности препарата к применению, следовательно, и в этом случае целесообразность химического метода анализа, мы полагаем, не отпадает.

ВЫВОДЫ

1. На основании полученных результатов исследований считаем возможным применение колориметрического метода наряду с биологическим для повторного контроля настойки ландыша, настойки строфанта, жидкого концентрата горицвета 1:2 на 25% спирте и адонизида по истечении сроков хранения, установленных ГФ IX и ТУ.

2. Активность настойки ландыша и настойки строфанта стабильна при хранении и повторный контроль этих препаратов можно проводить через 2—3 года.

3. Активность жидкого концентрата горицвета 1:2 на 25% спирте и адонизида нестабильна при хранении и повторный контроль их следует проводить ежегодно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абубакиров Н. К. К вопросу о колориметрическом определении сердечных гликозидов. «Мед. пром. СССР», 1961, XV, № 8, 14.

2. Брякова И. Н., Кострова Т. А., Поляков Н. Г. Исследование биологической активности гликозидосодержащих препаратов при различной температуре их хранения. Сб. Изучение и использование лекарств, растительных ресурсов СССР», М., «Медицина», 1964, 379—382.

3. Генералов В. И. О стойкости некоторых препаратов черногорки и ландыша. «Аптечное дело», 1964, № 5, 63.

4. Государственная фармакопея СССР, IX издание, М, 1961.

5. Ермаков А. И. Метод определения гликозидов сердечного действия в растениях. Труды ВИЛАР'а, 1950, вып. X, 127.

6. Желтовский А. К., Спирина М. С. Сравнительные данные биологического и колориметрического методов при контроле активности препаратов, содержащих сердечные гликозиды. Аптечное дело, 1965, 6, 70.

7. Сивицкая О. К. Колориметрическое определение настойки строфанта, Аптечное дело, 1961, № 2, 50.

8. Сивицкая О. К. Колориметрическое определение суммы гликозидов в настойке ландыша. Аптечное дело, 1962, № 3, 38.

9. Сивицкая О. К. Колориметрическое определение цимарина в жидком концентрате горицвета 1:2 на 25% спирте. Сб. научных трудов ЦАНИИ, 1963, т. IV, 123.

10. Физер Л., Физер М. Химия природных соединений фенантренового ряда, под редакцией акад. В. М. Родионова, М—Л, 1953 и 1954.

11. Tattja D. H. E. Colorimetrische bepaling van Digitalis-glycosiden met methyl-3.5-dinitrobenzoat. Pharmac. Weekbl, 1956, 91, 23, 841.

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ АГЛИКОНОВ СТЕРОИДНЫХ ГЛИКОАЛКАЛОИДОВ

Е. А. ТУКАЛО, Г. Н. ЦАРИК

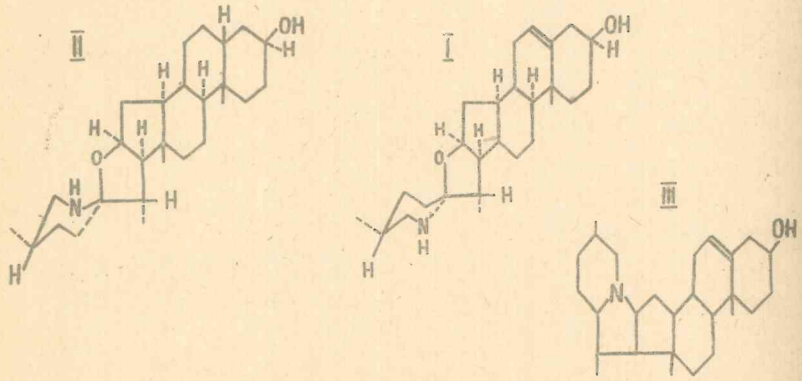
(Кафедра фармацевтической химии Витебского медицинского института; зав. кафедрой — доц. Е. А. Тукало).

Благодаря работам ряда авторов (2, 8, 9), возникла возможность промышленного производства стероидных гормонов на основе соласодина (I) — агликона гликоалкалоидов паслена дольчатого. Показана возможность использования томатидина (II) — агликона гликоалкалоида томатов для синтеза прогестерона и других стероидных гормонов (8, 12, 14, 15). Проведенные ранее исследования (6, 10, 12), а также проводимые работы в настоящее время (22, 23) по выявлению высокотоматинных видов и сортов томатов должны привести в конечном итоге к использованию томатидина для про-

мышленного получения лекарственных веществ стероидной структуры.

В последние годы в нашей стране и за рубежом усиленно ведутся работы по изучению фармакологических свойств и других аспектов биологического действия соланидина (III) — агликона гликоалкалоидов картофеля, соласодина, томатидина как в чистом виде, так и в виде различных препаратов (1, 7).

Все вышеизложенное вызывает необходимость разработать простые, быстрые и надежные методики качественного и количественного анализа агликонов гликоалкалоидов в изолированном виде и в форме их производных.



Качественный анализ соласодина, соланидина и томатидина. При качественном анализе агликонов гликоалкалоидов необходимо учитывать одновременное присутствие в пасленовых растениях и другой группы стероидных соединений — стероидных сапогенинов (15, 17—20). По данным О. С. Мадаевой и Л. Ф. Степановой (4), получающийся при гидролизе гликоалкалоидов соласодин содержит примеси диосгенина. Эти особенности учитывались в нашей работе при разработке методик идентификации агликонов, а именно: хроматографическое исследование агликонов мы проводили параллельно с образцами чистых стероидных сапогенинов*.

Ряд авторов (3, 5, 11, 13, 20) с целью идентификации гликоалкалоидов и их агликонов применяли хроматографию

* Выражаем глубокую благодарность сотруднику Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. С. Орджоникидзе В. В. Паниной за предоставленные нам образцы стероидных сапогенинов.

на бумаге. Нами разработана методика восходящей бумажной хроматографии. Бумага Нидершлаг FN-11, пропитанная смесью формамида и ацетона в соотношении 1 : 4. В смеси н-бутанол-бутилацетат-муравьиная кислота (5:25:1), проявитель — реактив Драгендорфа, нам удалось четко идентифицировать соласодин, соланидин и томатидин. Rf соласодина — 0,60; Rf соланидина — 0,33; Rf томатидина — 0,55.

Следует отметить, что по анализу агликонов многие работы (4, 11, 18, 19) относятся к применению хроматографии в тонких слоях адсорбента.

В качестве сорбентов для определения агликонов рекомендуется окись алюминия в закрепленном и незакрепленном слое, силикагели в закрепленном слое, кремневая кислота в закрепленном слое, закрепленный слой целлюлозы; предлагаются различные системы растворителей и различные проявители. Нами было испытано большинство из предлагаемых систем, а также несколько проявителей. Наилучшие результаты получены при хроматографии исследуемых веществ в закрепленном слое окиси алюминия, растворитель — хлороформ, проявитель — реактив Драгендорфа. Rf соласодина — 0,33; Rf соланидина — 0,39; Rf томатидина — 0,44.

Для разработки ускоренной методики определения агликонов мы применили метод хроматографии в незакрепленном слое окиси алюминия. Предварительно условия разделения были подобраны на чистых веществах. Образцы соласодина, соланидина и томатидина получены нами из растительного сырья, перекристаллизованы из метанола и проверены по температуре плавления и удельному вращению. При хроматографии в незакрепленном слое окиси алюминия в различных растворителях нам удалось добиться идентификации агликонов. Практически более удобно проводить определение агликонов в тонком слое окиси алюминия (проще приготовление пластинок, меньше срок хроматографии). Оптимальные условия разделения агликонов достигнуты при применении в качестве растворителя хлороформа, проявитель — 0,5% метаноловый раствор формалин-серной кислоты.

Методика определения. Хлороформные растворы агликонов наносят на линию старта стеклянной пластинки размером 9×12 см с окисью алюминия II степени активности. Пластинку с пробами помещают в камеру с хлороформом и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителя дойдет до 10 см пластинки, ее осторожно вынимают из камеры и влажные хроматограммы проявляют 0,5% метаноловым раствором формалин-серной кислоты с последующим нагреванием пластинок при 100° в течение 30 минут.

При этом пятна агликонов и стероидных сапогенинов окрашиваются: соласодина — в слабозеленый цвет, соланидина — желтый, томатидина — фиолетовый, диосгенина — зеленый, тигогенина — лиловый. Rf соласодина — 0,12; Rf соланидина — 0,20; Rf томатидина — 0,23; Rf диосгенина — 0,34; Rf тигогенина — 0,44.

Количественное определение агликонов. По литературным данным (16), неводное титрование было применено для количественного определения гликоалкалоидов томатина и соласонина. Предварительные данные по подбору условий количественного определения агликонов позволили предложить следующую методику определения. Около 0,1 г (точная навеска) растворяли в мерной колбе на 100 мл в безводной уксусной кислоте и определенный объем титровали из полумикробюретки 0,01 н раствором хлорной кислоты в безводной уксусной кислоте с индикатором кристаллическим фиолетовым до перехода окраски от фиолетовой до зеленой. Результаты количественного определения агликонов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Аглико	Навеска, *мг*	Найдено		Метрологическая характеристика
		мг	%	
Соласодин	0,953	0,957	100,40	$\bar{x}$ =99,72
	1,906	1,903	99,80	σ =0,51
	4,765	4,757	99,84	$\sigma\bar{x}$=0,22
	9,530	9,432	98,97	Ip=0,61
	14,295	14,232	99,59	A =±0,61%
				M от 99,11 до 100,33
Томатидин	0,961	0,905	99,97	$\bar{x}$ =100,3
	1,922	1,954	101,60	σ =0,88
	4,805	4,810	100,10	$\sigma\bar{x}$=0,39
	9,610	9,660	100,60	Ip=1,08
	14,415	14,300	99,22	A =±1%
				M от 99,22 до 101,38
Соланидин	0,960	0,954	99,36	$\bar{x}$ =99,46
	1,920	1,884	98,13	σ =0,87
	4,800	4,819	100,40	$\sigma\bar{x}$=0,39
	9,600	9,560	99,59	Ip=1,08
	14,400	14,380	99,84	A =±1,086%
				M от 98,36 до 100,54

Как видно из таблицы 1, результаты анализа агликонов являются достаточно точными, ошибки определения не превышают ±1,1%.

ВЫВОДЫ

1. Разработана простая и надежная методика тонкослойной хроматографии для определения агликонов и стероидных сапогенинов — диосгенина и тигогенина.

2. Разработана методика количественного определения чистых агликонов с применением неводного титрования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданович Л. И., Тукало Е. А., Климович И. А., Царик Г. Н. Изучение действия спиртовых экстрактов из листьев томатов и картофеля на эпидермофитон Кауфман-Вольф в эксперименте и клинике. Материалы XXV научной сессии Витебского мед. ин-та, 1967, с. 219.

2. Герасименко И. И., Муравьева В. И. Изучение источников стероидных соединений. Мед. пром. СССР, 1964, № 4, с. 22.

3. Гусева А. Р., Пасешниченко В. А. Ферментативное расщепление гликоалкалоидов картофеля. Биохимия, 1957, т. 22, с. 843.

4. Мадаева О. С., Степанова Л. Ф. О примеси стероидных сапогенинов в соласодине. Мед. пром. СССР, 1965, № 3, с. 49.

5. Пасешниченко В. А., Гусева А. Р. Количественное определение гликоалкалоидов картофеля и препаративное их разделение. Биохимия, 1956, т. 21, с. 585.

6. Прокошев С. М., Петроченко Е. И., Баранова В. З. Изменчивость содержания томатина в листьях томатов. Доклады АН СССР, 1952, т. 33, № 2, с. 261.

7. Росквас О. Н., Тукало Е. А. Приготовление и исследование препаратов противогрибкового действия из томатов. Сб. научн. трудов Днепропетровского мед. института, 1958, т. 10, с. 88.

8. Суворов Н. Н. К вопросу промышленного синтеза кортизона. Мед. пром. СССР, 1956, № 3, с. 22.

9. Суворов Н. Н., Ярославцева З. А., Соколова Л. В. и др. Синтез кортизона из соласодина. Мед. пром. СССР, 1958, № 2, с. 7.

10. Тукало Е. А. Материалы к исследованию гликоалкалоида томатина и динамика накопления его в томатах. Дисс. на канд. фармацевтических наук, Днепропетровск, 1959.

11. Тукало Е. А. Хроматографический анализ томатина и томатидина. Материалы 1-го съезда фармацевтов Белорусской ССР. Минск, «Беларусь», 1966, с. 166.

12. Bite P., Jokey L., Pongraczne S. Ujabb eredmenyek a Solanum laciniatum szteroidvazas anyagoirol. Magyar kem. folyoirat., 1962, 68, N 12, s. 355.

13. Bognar R., u. S. Makleit Untersuchung der Alkaloidglycosids aus Lycopersicon Humboldtii Dun. Gewinnung und Identifizierung von Tomatin. Die Pharmacie, 1956, N 6, s. 376.

14. Bognar R., Makleit S. «Steroidalkaloidglycoside. 8 Mitt. Zusammenfassung der eigenen bisherinen Untersuchungsergebnisse über das Vorkommen von Steroidalkaloidglycosiden in Pflanzen der Gattung Solanum. Die Pharmacie, 1965, N 1, S. 40.
15. Boll P. and Andersen B. Alkaloidalglycosides from Solanum dulcamara. III. Differentiation of geographical strains by means of thin-layer chromatography. Planta medica, 1962, 10, 3, 427.
16. Camerino B. Untersuchung über Vorkommen und Gewinnung von Tomatidin und seinen Abbau in Pregnanverbindungen. Tagungsberichte, 1959—1961, b. 27, DAL, 183.
17. Chemie und Biochemie der Solanum-Alkaloide. Vortrage Internat. Sympos. Dtsch. Akad. Landwirt. zu Berlin. Red. K. Scheiber, Berlin, 1961.
18. Fontaine T., Irving G., et al. Isolation and Partial characterization of cristalline Tomatine, an Antibiotic Agent from the Tomato Plant. Arch. Biochem., 1948, B. 18, 467.
19. Gyenes I. Über die quantitative Bestimmung einiger Glykoalkaloide in wasserfreiem Milieu. Chemie und Biochemie der Solanum-Alkaloide, 1961, S. 177.
20. Kuhn R., Löw J. und Gauhe A. Über das Alkaloid-Glykosid von Lykopersicum esculentum var. pruniforme und seine Wirkung auf die Larven des Kartoffelkafers. Chem. Ber., 1950, 83, (5), S. 448.
21. Sander H. Über die Tomatinbildung in Tomatenkeimlingen. 2. Isolierung yon Neotigogenin aus etiolierten Keimlingen. Z. Naturforsch., 1961, 16 b, p. 144.
22. Scheiber K., Rönsch H. Die Steroidalkaloide und Sapogenine chemisch unterschiedlicher Sippen von Solanum dulcamara L. LIII Mitt. Solanum Alkaloide. Arch. Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges., 1965, 298, N 5, s. 285.
23. Schreiber K., Aurich O., Osske G. Solanum Alkaloide. XVIII. Dünnschichtchromatographie von Solanum-Steroidalkaloiden und Steroidsapogeninen, J. of chromatography, 1963, 12, N 1, p. 63.
24. Tuzson J. Papierchromatographische Trennung der Solanum-Alkaloidaglycone. Die Naturwissenschaftliche, 1956, 49, N 9, s. 198.
25. Wolters B. Der Anteil der Steroidsaponine an der antibiotischen Wirkung von. S. dulcamara. Planta medica, 1965, 13, s. 189.
26. Wolters B. Die antibiotische Wirkung von Solanum dulcamara Lin. Pharmaz. Ztg. verein. Apotheker Ztg., 1965, 110, s. 1718.

О ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЕ ПРИМЕСИ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ КОФЕИНА И ЕЕ СОРБЦИИ ПОЛИМЕРИЗАЦИОННЫМИ АНИОНИТАМИ

В. Ю. ВАЧНАДЗЕ, К. М. САЛДАДЗЕ, К. С. МУДЖИРИ

(Лаборатория химии и анализа ин-та фармакохимии им. И. Кутателадзе АН ГССР; зав. отделом — доц. К. С. Муджири)

Среди многочисленных исследований, посвященных изучению кинетики и статики ионообменных процессов, протекающих на синтетических смолах, лишь небольшая часть работ связана с изучением сорбции органических ионов.

Поэтому каждое исследование, связанное с изучением сорбции новой химической группы органических соединений синтетическими смолами представляет безусловный научный и практический интерес.

Наша работа преследовала цель изучить природу поглощения из водных растворов кофеина синтетическими полимеризационными анионитами таких полифенолов, как кофейная кислота и продукт конденсации дикатехина и аминокислоты (последние всегда сопутствуют кофеину, получаемому из формовочного материала чайных плантаций, после проведения экстракции органическим растворителем).

Исследование процесса сорбции кофейной кислоты и продукта конденсации из водных растворов кофеина различными типами полимеризационных анионитов показало, что указанные соединения способны поглощать те смолы, которые содержат в качестве активных групп замещенные амины (как АН-18 и АВ-17). Последнее нельзя сказать о пиридино-содержащих смолах типа АН-23 (4% ДВБ) и АН-25.

Согласно тем же исследованиям, статическая обменная емкость (СОЕ) по органическому иону в момент равновесия при $\tau = 100$ (τ — коэффициент пропускания во внешнем растворе) оставалось намного ниже СОЕ по неорганическому иону.

При сопоставлении между собой данных СОЕ по органическому иону для сильноосновного анионита АВ-17 с различной степенью сшивки стало очевидным, что величина СОЕ зависит не только от основности смолы, но и от содержания в ней кросс-агента. В результате, увеличение содержания ДВБ (дивинилбензола) до 6% приводило хотя и к небольшому, но все же снижению СОЕ по органическому иону в момент равновесия при $\tau = 100\%$.

Изучено влияние начального pH и концентрации минеральной кислоты на полноту сорбции полифенолов гидроксильной формой анионитов и установлено, что оба фактора отрицательно сказываются на величину коэффициента пропускания в момент равновесия. Причем «пороговая концентрация» минеральной кислоты, влияющая на степень очистки от полифенолов и равновесия в системе, зависит от основности смолы и содержания кросс-агента в ней.

Что касается влияния начального pH во внешнем растворе на сорбцию полифенолов и степень очистки, то в данном случае с увеличением pH выше нейтрального, показания коэффициента пропускания падают. Причем, если для слабоосновного анионита указанный предел лежит сразу после pH 7, то для сильноосновного анионита он смещается в область более высоких показаний, порядка 9—10.

Следует отметить, что в данном случае для сорбции полифенолов отмечается та же закономерность, что и для сорбции оксикарбоновых кислот гидроксильной формой анионообменных смол.

Особый интерес представили исследования механизма процесса одновременной сорбции окисленных полифенолов и кофейной кислоты из водных растворов кофеина полимеризационными анионитами в гидроксильной форме (см. рисунок 1).

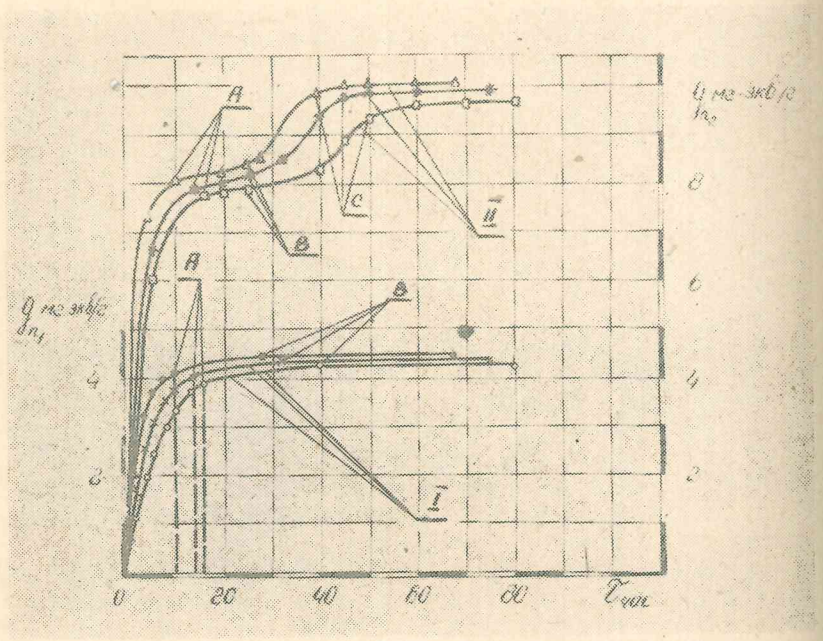


Рис. 1. I — кривые поглощения кофейной кислоты (АВ-17 2, 4, 6% ДВБ). II — кривые поглощения продукта конденсации (АВ-17 2, 4, 6% ДВБ).

Как следует из представленных графических зависимостей, после установления в системе ложного равновесия (т.т. А), то есть равновесия при $\tau = 100\%$, смола способна еще, хотя и медленно, поглощать полифенолы. При этом некоторое время наблюдается почти равномерный рост обоих типов полифенолов на ионите (участок АВ кривых I, II),

затем сорбция кофейной кислоты практически прекращается (В). С этого момента анионитом поглощаются практически только продукты конденсации катехина.

Согласно тем же данным, в момент прекращения сорбции кофейной кислоты, количество поглощенных смолой полифенолов, титруемых потенциометрически, близко подходит к величине СОЕ по неорганическому иону, в то время как в момент установления равновесия общая сумма полифенолов, контролируемая методом Левенталя, несколько превышает СОЕ смолы по неорганическому иону.

В литературе известны случаи молекулярной адсорбции органических веществ на синтетических ионообменниках в количествах, намного превышающих емкость смолы по неорганическому иону; в частности, для ряда алифатических кислот на смоле Дауэкс-2, ароматических кислот на некоторых типах сильноосновных смол, производных фенола на монофункциональных анионитах и целый ряд других.

Наблюдаемые явления позволили ряду авторов сделать вывод о том, что важную роль в процессах молекулярной адсорбции играет химическое сродство адсорбируемого вещества к составу смолы.

По аналогии с вышеизложенным можно предполагать, что и в нашем случае имеет место молекулярная адсорбция полифенолов.

Проведение исследований в динамических условиях позволили установить основные рабочие характеристики, необходимые для окончательной отработки метода очистки кофеина от примеси, которыми служили кофейная кислота и продукт конденсации дикатехина и аминокислоты.

Метод очистки водных растворов. Предварительно обработанные и переведенные в гидроксильную форму образцы смол АН-18 или АВ-17 (6% ДВБ), с размером зерна 1—0,5 мм (мокрый рассев) вносили в колонки диаметром 30 мм в количествах, соответствующих соотношению Д : Н = 1 : 8. После этого в колонки подавали водные растворы кофеина, содержащие полифенолы, и устанавливали скорость истечения жидкости из колонки, равной для смолы АН-18 1 мл/мин. см^2, для смолы АВ-17 (6% ДВБ) — 1,5 мл/мин. см^2.

По мере прохождения водных растворов кофеина через слой ионита отбирали фильтраты с показанием коэффициента пропускания, равным 100%. Отобранные фильтраты сгущали на водяной бане с целью повышения концентрации кофеина в них до 10—12% и ставили на кристаллизацию. Выкристаллизовавшийся кофеин отсасывали, промывали небольшим количеством охлажденной дистиллированной воды и высушивали.

После использования ДОЕ (динамической обменной емкости) до проскока проводили обратное промывание смолы дистиллированной водой до удаления механических примесей, а затем приступали к десорбции полифенолов 2% раствором серной кислоты в 85° этиловом спирте.

Регенерацию смолы проводили 2% раствором щелочи.

ВЫВОДЫ

1. Синтетические полимеризационные смолы, содержащие в качестве активных групп замещенные амины (типа АН-18, АВ-17), могут быть использованы для цели сорбции из водных растворов кофейной кислоты и продукта конденсации дикатехина и аминокислоты в присутствии кофеина.

2. Разработан и предложен метод очистки водных растворов кофеина полимеризационными анионообменными смолами.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ РУТИНА В ТАБЛЕТКАХ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ НА БУМАГЕ

Н. Г. ЮРОВА

(Кафедра фармацевтической химии I ММИ им. И. М. Сеченова. Зав. кафедрой — засл. деятель науки проф. П. Л. Сенов).

Метод хроматографии на бумаге в настоящее время нашел большое применение в области фармации. Этот метод используют при разделении веществ, близких по своим химическим и фармакологическим свойствам, в процессе извлечения последних из лекарственного растительного сырья. Хроматографию на бумаге применяют также для разделения и идентификации компонентов лекарственных смесей и для определения чистоты веществ. Используя бумажную хроматографию, можно провести полуколичественное и количественное определение.

Мы решили применить этот метод для определения рутина в таблетках. Реакции идентификации рутина, описанные в литературе (1), не специфичны. Реакцию с магниевой стружкой в кислой среде дают такие препараты, как фламин и витамин К. Реакция с раствором хлорида окисного железа применяется для идентификации не только рутина, но и многих других препаратов фенольного характера. Рутин восстанавливает металлическое серебро из раствора нитрата серебра так же, как и другие препараты, обладающие восстановительными свойствами.

Для определения рутина в таблетках методом хроматографии на бумаге были использованы, известные по литературным данным (2, 3), растворители и системы растворителей: уксусная кислота 5%, 15%, 30%, 60%, этиловый спирт-уксусная кислота—вода (3:6:1), метиловый спирт—уксусная кислота—вода (4:2:4), бутиловый спирт—уксусная кислота—вода (4:1:5), бутиловый спирт—соляная кислота—вода (4:1:5). Наиболее быстро проходило хроматографирование при использовании уксусной кислоты 5%, 15%, 30%. В течение 4 часов растворитель передвигался на 25—30 см. При применении уксусной кислоты 60% фронт растворителя проходил указанное выше расстояние за 6 часов. Перечисленные выше системы растворителей позволяли проводить хроматографирование за 13—15 часов, в течение которых фронт растворителя достигал 25—30 см. Используя указанные выше растворители и системы растворителей, мы получали для рутина различные величины.

На хроматограмме рутин давал зону бледножелтого цвета. Для проявления вещества использовались следующие химические реагенты: раствор хлорида окисного железа 3%, раствор едкого натра — 10%, раствор аммиака — 10%, диазотированный раствор сульфацила растворимого* (4). Применяя указанные реактивы, мы получали зоны рутина различного цвета, причем чувствительность реакций также была различной. Наиболее чувствительными оказались реактивы: раствор хлорида окисного железа 3% и диазотированный раствор сульфацила растворимого, которые позволяли открыть 25 мкг рутина. Растворы едкого натра 10% и аммиака 10% оказались менее чувствительные, рутин проявлялся в количестве, взятом не менее 100 мкг.

Для хроматографирования мы использовали фильтровальную бумагу марки «Б». Одну таблетку растворяли в 5 мл метилового спирта и отфильтровывали от наполнителей. Раствор наносили на бумагу пипеткой, градуированной на 1 мл в количестве 0,02 мл. Определение проводили нисходящим способом со свидетелем в герметически закрытых камерах, используя вышеуказанные растворители и системы растворителей. Хроматографирование заканчивали, когда фронт растворителя достигал 25—30 см. На хроматограмме в местах нахождения рутина обнаруживалась зона бледно-желтого цвета и появлялись яркоокрашенные зоны в зависимости от применяемого реактива. Положение зон на бумаге определяли вычислением величины Rf (см. таблицу 1).

---

* Приготовление реактива: 25 мл 1% раствора сульфацила растворимого смешивают с равным объемом 1% раствора натрия нитрата. К полученной смеси добавляют 5 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 15 мл раствора едкого натра и смешивают, применяют свежеприготовленный реактив.

Таблица 1

Растворители и системы растворителей	Рутина	Время хроматографирования (час.)	Окраска от реактивов для проявления (числитель) и чувствительность в мкг (знаменатель)					
			без проявления	10% раствор едкого натра	10% раствор аммиака	3% раствор окисного хлорида железа	диазотир. раствор сульфаниловой кислоты	
Уксусная кислота 5%	0,45	4	желтая / 100	интенсивно желтая / 100	интенсивно желтая / 100	темно-зеленая / 25	желто-оранжевая / 25	
Уксусная кислота 15%	0,62	„	„	„	„	„	„	
Уксусная кислота 30%	0,72	„	„	„	„	„	„	
Уксусная кислота 60%	0,73	6	„	„	„	„	„	
Этиловый спирт — — укс. к-та — вода (3:6:1)	0,59	13—15	„	„	„	„	„	
Метиловый спирт — — укс. к-та — вода (4:2:4)	0,81	„	„	„	„	„	„	
Бутиловый спирт — — укс. к-та — вода (4:1:5)	0,4	„	„	„	„	„	„	
Бутиловый спирт — — соляная к-та — вода (4:1:5)	0,68	„	„	„	„	„	„	

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика идентификации рутина в таблетках методом бумажной хроматографии в 8 растворителях и системах растворителей.

2. Установлены величины Rf и время хроматографирования в зависимости от применяемых растворителей.

3. Для проявления рутина был применен ряд реактивов и установлена чувствительность реакции при использовании последних.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, IX изд. М., 1961 г., стр. 414.

2. Федорова Г. А. Хроматография на бумаге некоторых веществ, относимых к витамину Р. Тр. Всес. науч. исслед. витам. ин-та, М., 1959 г. 6 стр. 256—260.

3. Хайс И. М., Мацек К. Хроматография на бумаге. И. Л. 1962 г., стр. 317, 320.

4. Юрова Н. Г. Определение некоторых лекарственных смесей методом хроматографии на бумаге. Аптечное дело, 1966 г., № 2, стр. 70—72.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕНТРОБЕЖНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ НА БУМАГЕ ДЛЯ РАДЕЛЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ ИЗ СЕВЕРО-КАВКАЗСКИХ ВИДОВ ЖИВОКОСТИ

Я. С. САВЧЕНКО, Д. А. МУРАВЬЕВА

(Кафедра фармакогнозии; зав. каф. — проф. Д. М. Муравьева; Пятигорского фармацевтического института)

Отличительной особенностью центробежной хроматографии на бумаге является ускоренное перемещение растворителя по капиллярам бумаги за счет ее вращения. Техника выполнения ее очень проста. На полосу или круглый лист хроматографической бумаги, в 3—4 см от центра, наносят несколько пятен исследуемой суммы веществ. Бумагу помещают на диск, закрепленный на роторе электродвигателя, и в центр листа подают растворитель (подвижную фазу). В результате вращения развивается центробежная сила, за счет которой перемещение растворителя значительно ускоряется.

Существующие приборы для центробежной хроматографии отличаются по своей конструкции незначительно. Так, в аппарате Caroppa (1) питательным устройством служит плексигласовая трубка с внутренним диаметром 1—4 мм. В

аппаратах, предложенных H. J. Mc Donald и M. Pavlicёk с сотрудниками (2, 3), растворитель подается сверху из микробюретки. Pavlicёk с сотрудниками (4, 5) предложил позднее аппарат, где питательным устройством служит цилиндр, заполненный стеклянной ватой, пропитываемой подвижной фазой. Некоторые авторы (6, 7) предлагают прибор, где питательным устройством служит сосуд, в который вкладываются бумажные диски, диаметром до 7 мм, обильно пропитываемые подвижной фазой.

Несмотря на различия в конструкции, необходимым условием в работе аппарата для центробежной бумажной хроматографии является равномерная подача растворителя, причем установлено (8), что оптимальной скоростью подачи растворителя является 1, 15 мл/мин при скорости вращения больше 250 об/мин. Время проявления (которое зависит от сорта бумаги) бумажной хроматограммы в этом случае сокращается до 20 мин.

В настоящее время центробежную бумажную хроматографию используют в сочетании с электрофорезом на бумаге не только для разделения смесей веществ, но и для препаративного выделения отдельных компонентов, причем время для одного анализа сокращается до 10—15 мин. (9, 10).

В отечественной литературе имеется описание приборов для центробежной бумажной хроматографии, предложенных И. Т. Шевцович (11) и П. Я. Вертебным (7). В приборе Шевцович для подачи растворителя используется микробюретка, время разделения веществ 30—40 мин. Что касается прибора, предложенного Вертебным, то он выполнен из стек-

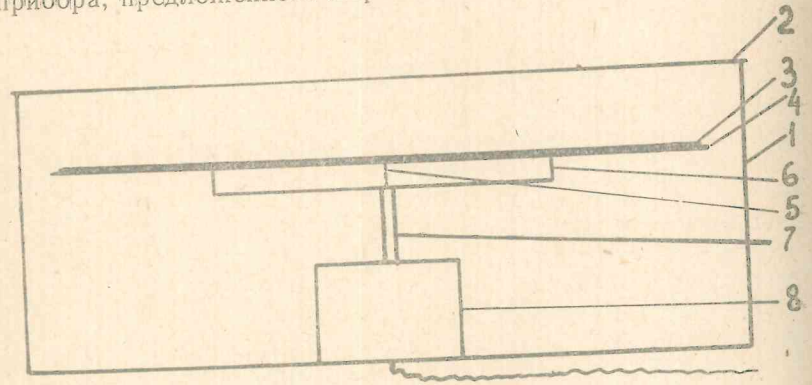


Рис. 1. Прибор для центробежной бумажной хроматографии.
1 — камера (110×350×350 мм), 2 — крышка,
3 — хроматографическая бумага, 4 — диск, 5 — фитиль,
6 — питающий сосуд, 7 — ротор, 8 — электромотор.

лянных трубок разного диаметра; продолжительность хроматографирования также 30—40 мин.

Для разделения и идентификации сумм алкалоидов, выделенных из некоторых видов живокости, нами применялся видоизмененный прибор, предложенный Шевцович. Ввиду того, что в названном приборе имеется довольно сложная система подачи растворителя, мы предложили свою конструкцию, которая значительно проще.

Видоизмененный нами прибор приведен на рис. 1. На этом приборе работу проводили в следующем порядке: вырезали лист хроматографической бумаги и проделывали в центре его отверстие диаметром 1,5—2 мм.; наносили спиртовые растворы исследуемых веществ радиально в 3 см от

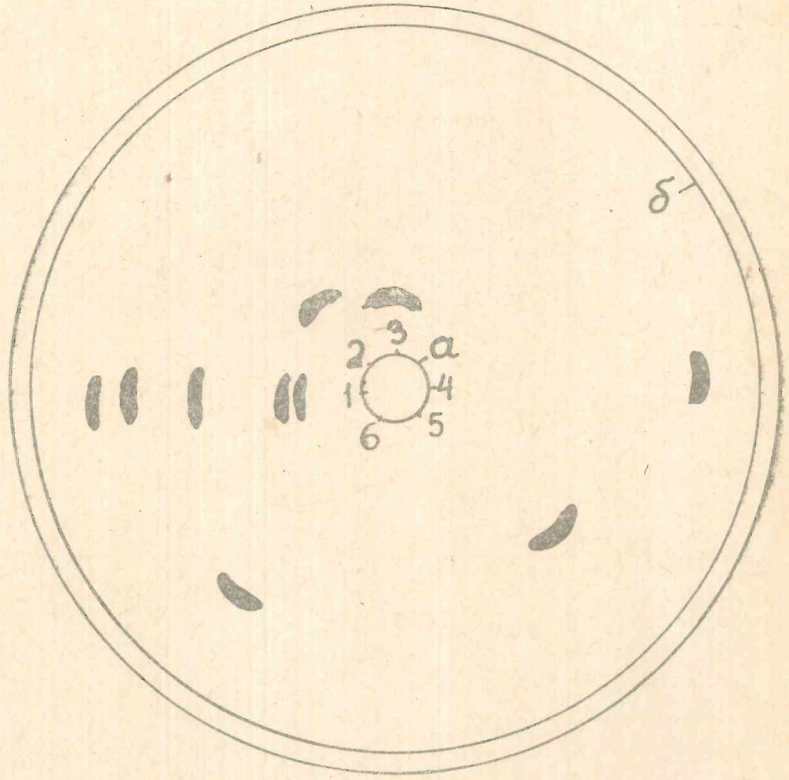


Рис. 2. Центробежная бумажная хроматограмма суммы алкалоидов живокости опушенноплодной.
1 — сумма алкалоидов, 2 — ликоктонин, 3 — дельпирин,
4 — основание А, 5 — метилликаконитин, 6 — антраноилликоктонин.

центра и накладывали на диск прибора, закрепляли лист зажимами и включали электромотор. Предварительно хроматографическую бумагу насыщали подвижной фазой. За ходом работы наблюдали через верхнюю крышку камеры. Как только подвижная фаза достигала краев бумаги (через 45—50 мин.), хроматограмму снимали, высушивали и проявляли реактивом Драгендорфа. Нами были разделены методом центробежной бумажной хроматографии суммы алкалоидов, выделенные из надземных органов различных видов живокости.

В качестве примера приводим здесь центробежную бумажную хроматограмму суммы алкалоидов живокости опушеннoплодной (рис. 2). Нами идентифицировано 5 оснований метилликаконитин (Rf 0,51), ликоктонин (Rf 0,24), дельпирин (Rf 0,18), основание А (Rf 0,81) и антраноилликоктонин (Rf 0,71).

ВЫВОДЫ

1. Применение центробежной бумажной хроматографии значительно сокращает время разделения сумм алкалоидов (до 40—55 мин.), на обычной восходящей бумажной хроматограмме в той же системе.

2. Примененный нами прибор позволяет получать хроматограммы с четким разделением отдельных компонентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caronn A. Chromatografia su carta a disco rotante. Chimica e industria, 1955, 37, N 2, 113—114.
2. Mc. Donald H. J., Bermes E. W., Spepherd H. G. J. Paper chromatography in a centrifugal field. Naturwissenschaften, 1957, 44, N 1, 9—10.
3. Pavlicek M., Rosmus J., Deyl Z. Apressureles apparatus with centralspot development for centrifugal chromatography. J. Chromatogr., 1962, 7, N 1, 92—95.
4. Pavlicek M., Rosmus J., Deyl Z. Centrifugal chromatography IV. A simple distributor for centrifugal chromatogr., 1962, 9, N 1, 92—95.
5. Pavlicek M., Rosmus J., Deyl Z. Centrifugal chromatography V. Apparatus for preparativescale paper chromatography in the centrifugal field. J. Chromatogr., 1963, 10, N 4, 497—501.
6. Tata J. R., Hemmings A. W., Apparatus for centrifugal acceleration of paper chromatography. J. Chromatography., 1960, 3, N 3, 225—229.
7. Вертебный П. Я. Хроматофуга из стекла. Заводская лаборатория, 12, 1519, 1964.
8. Mc. Donald H. J., Mc. Kendell L. N., Bermes E. W. H Some fundamenthae aspects of centrifugally accelerated paper chromatography. J. Chromatography, 1958, N 3, 259—265.
9. Mc. Donald H. J., Bermes E. W. Jr., Shepherd H. J. Jr. Centrifugaly accelerated paper chromatography and continuons electrophoresis. Chromatogr. Methods, 1957, 2, N 1, 1—5.

10. Mc. Donald H. J., Ribeiro L. P., Benaszun L. J. Centrifugal force in paper chromatography and electrophoresis, Annalit. Chem., 1959, 31, N 5, 825—829.
11. Шевцович И. П. Прибор для центробежной бумажной хроматографии. Завод. лабор. 29, 4, 50, 1963.

НОВЫЙ МЕТАЛЛ-ИНДИКАТОР ДЛЯ КОМПЛЕКСОНОМЕТРИИ — МЕРКУРИОН

А. М. АЛИЕВ

(Кафедра фармацевтической химии Азербайджанского государственного медицинского института им. Н. Нариманова; зав. — проф. А. М. Алиев

В обширной литературе по комплексонометрии (включая и классические работы основоположников этого способа Г. Шварценбах и Р. Пршибил), нам не удалось найти сведений о специфическом металл-индикаторе для ионов ртути. Следует отметить, что для комплексонометрического определения соединений ртути предложены способы с использованием эрихрома черного (7, 12), ксиленолового оранжевого и метилтимолового синего (15), конго красного (16). Однако до настоящего времени они не нашли широкого применения ввиду неспецифичности и помех при титровании.

Обычно комплексонометрические определения фармацевтических препаратов ртути производятся косвенным путем: обратным титрованием или методом вытеснения.

Нами было установлено, что азокраситель пиридоксина (пиридоксол или витамин B_6) при pH=6,5—7,0 обладает свойством связываться с ионами некоторых металлов: меди, цинка, кадмия, ртути (II), таллия (III).

Исследование природы этой реакции показало, что она протекает с образованием глубокоокрашенных комплексных или координационных соединений. Применению этой реакции для анализа витаминов группы B_6 посвящены опубликованные ранее работы (1, 2, 3). Указанная реакция представляет интерес для комплексонометрического определения этих металлов. Проведенные нами исследования показывают, что азокраситель пиридоксина может быть с успехом использован для комплексонометрического определения различных соединений цинка, меди, ртути и таллия.

Взаимодействие азокрасителя пиридоксина с ионами указанных металлов изучалось спектрофотометрически и устанавливались некоторые показатели — коэффициент моляр-

ного поглощения и константы нестойкости металлкомплексов. Наиболее интенсивно окрашенный и стойкий в водной среде комплекс образуется с ионами ртути. Комплексы с другими металлами, указанными выше, возникают в водноспиртовой или в спиртовой среде. Поэтому мы предлагаем для этого металл-индикатора название — меркурион.

Методом изомолярных серий: pH=6,7—6,9 и при общей молярности концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ мол/л для ртути, $2 \cdot 10^{-3}$ мол/л для цинка и таллия, для меди $2 \cdot 10^{-4}$ мол/л, для кадмия $1 \cdot 10^{-4}$ мол/л установлено, что ионы металлов реагируют с меркурионом в соотношении 1:1.

На основании серии растворов с постоянной концентрацией металлов и переменной — индикатора рассчитаны значения коэффициента молярного поглощения ε и константа нестойкости комплексов (K). Эти данные представлены в таблице 1, где также даны константы нестойкости комплексов этих металлов с трилоном Б по литературным данным (13).

Таблица 1

Некоторые показатели металл-комплексов меркуриона

Металлы	λ мак.	ε	K		Растворитель	Примечание
			с меркурионом	с трилоном		
Hg^{2+}	520	17500	$2{,}22 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-21{,}8}$	вода	pH=6,7; фосфатный буфер
Cu^{2+}	510	3000	$7{,}7 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-18{,}8}$	вода спирт (1:1)	pH=6,9; 10% ацетат натрия
Zn^{2+}	510	750	$5{,}22 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-16{,}5}$	тоже	„
Tl^{3+}	515	500	$7{,}2 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-5{,}8}$	тоже	тоже
Cd^{2+}	510	15000	$1{,}82 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-16{,}5}$	спирт вода (9:1)	pH=6,7; фосфатный буфер

Данные таблицы показывают, что ионы ртути (II) в отличие от других металлов в водной среде образуют глубокоокрашенный, наиболее стойкий комплекс с меркурионом. Константа нестойкости металло-комплексов меркуриона имеют большее значение, чем таковые с трилоном Б, что является важным показателем металл-индикаторов.

Следует указать, что изменение pH среды вызывает обратимое разрушение окрашенных металл-комплексов меркуриона. Это подтверждается спектрофотометрическими измерениями.

На рис. 1 представлен спектр поглощения меркуриона (R) и его ртуть-комплекса (RHg) при различных значениях pH.

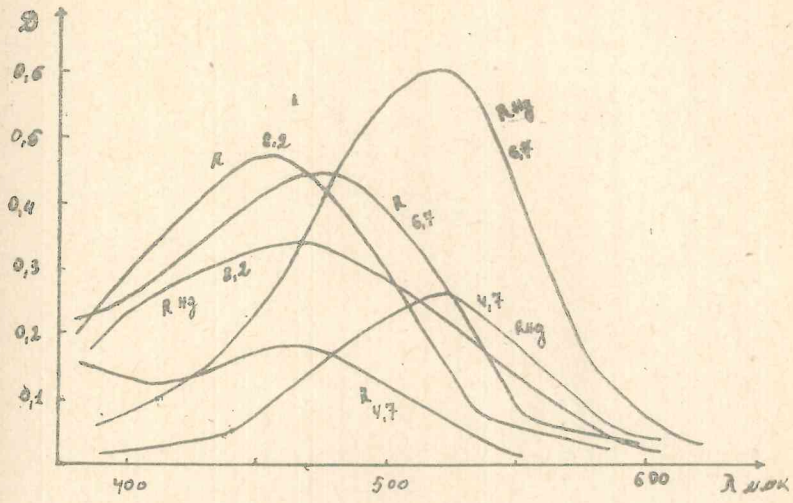


Рис. 1. Спектры поглощения меркуриона (R) и его ртуть-комплекса (RHg) при различных величинах pH.

Из рисунка 1 видно, что значение pH сильно влияет на спектр поглощения ртуть-комплекса и нейтральная среда (pH 6,7) соответствует максимальному комплексообразованию меркуриона с ионами ртути. В связи с этим титрование раствором трилона Б нужно производить в присутствии буферного раствора. Наши определения показали, что 10% раствор ацетата натрия является подходящим для этих целей.

Трилонометрическим титрованием установлено, что меркурион отвечает всем требованиям предъявляемым к металл-индикаторам, а также требованиям, указанным в Государственной фармакопее СССР, а именно: его взаимодействие с металлом является обратимым и устойчивость его комплекса с металлом меньше устойчивости комплекса металла с трилоном Б.

Проведенные многочисленные комплексонометрические титрования соединений ртути, цинка, меди и таллия с применением меркуриона показали, что в точке эквивалентности отмечается резкое изменение окраски титруемого раствора и конец титрования фиксируется четко. Это подтверждается

спектральной характеристикой процесса трилонометрического титрования соединений ртути, цинка, меди и таллия, представленной на рис. 2.

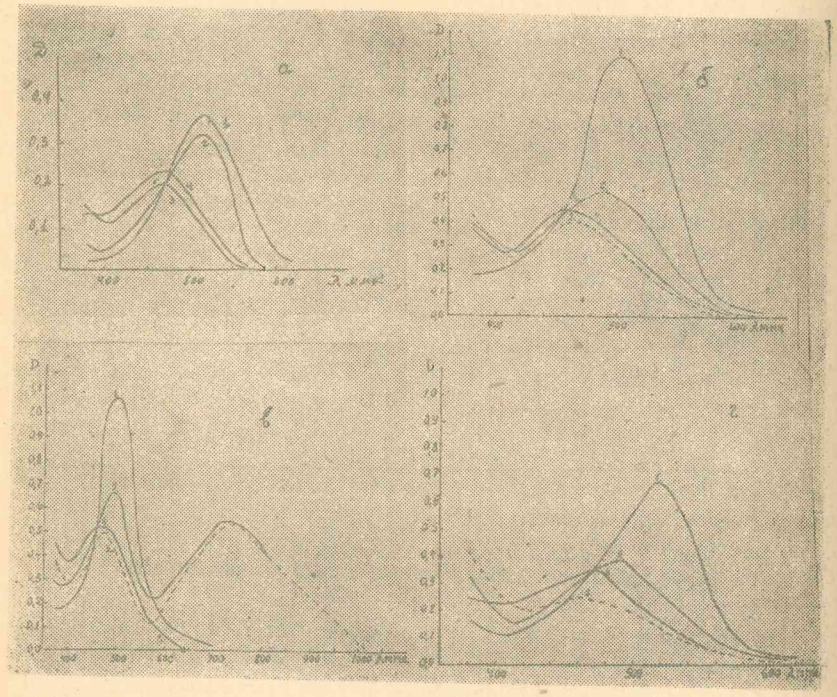
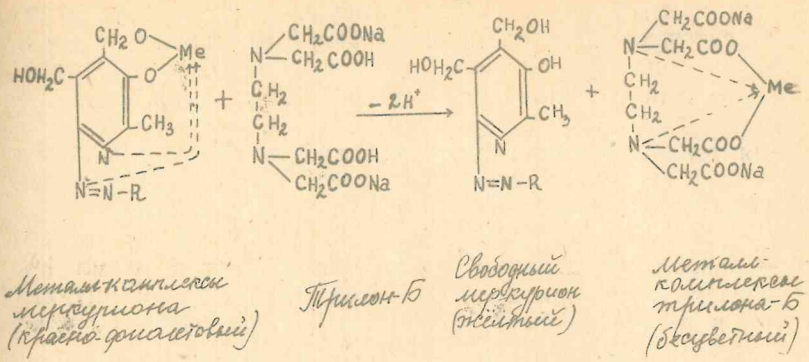


Рис. 2. Спектральная характеристика процесса титрования ртути (а), цинка (б), меди (в) и таллия (г). Титруемые растворы: 1) до начала титрования, 2) перед наступлением эквивалентной точки (после прибавления 2—3 капель 0,05 мол. раствора трилона Б — конец титрования), 3) после наступления эквивалентной точки, 4) раствор металл-индикатора.

Как показывают данные, представленные на рис. 2, резкое гипсохромное смещение спектра поглощения титруемых растворов происходит только в эквивалентной точке, что соответствует полному разрушению меркурион-металл комплекса.

Химизм процесса титрования соединений ртути, а также соединений указанных выше металлов в присутствии меркурионa можно представить следующими схемами:

Применению меркурионa для комплексонометрического определения фармацевтических препаратов ртути, в том чис-



ле ртуть-органических соединений описано в литературе (4, 10, 11).

Меркурион также может быть использован для трилонометрического определения фармацевтических препаратов цинка, меди и таллия и их различных лекарственных смесей.

Известно, что из соединений таллия в медицинской практике применяется таллия (1) ацетат, входящий в состав таллиевого пластыря. Для трилонометрического определения в присутствии меркурионa таллий (I) переводится в таллий (III) путем обработки смесью, состоящей из соляной и азотной кислот (3:1).

Результаты применения меркурионa для определения соединений цинка, меди и таллия приведены в ряде работ (5, 8, 9).

Меркурион в виде порошка может быть легко синтезирован из доступных веществ или же приготовлен в виде растворов в условиях контрольно-аналитических лабораторий, заводских лабораторий, а также аптеки.

Синтез меркурионa — 0,1 г стрептоцида белого (или норсульфазола) растворяют в 5 мл 3% раствора соляной кислоты, приливают 3 мл 2% раствора нитрита натрия, через 3 минуты добавляют мочевину и встряхивают до полного удаления пузырьков газа (раствор А).

В стаканчик емкостью 100 мл помещают раствор 0,1 г пиридоксина гидрохлорида в 5 мл воды. К этому раствору приливают при постоянном перемешивании раствор А и 20 мл 10% раствора ацетата натрия и 10 мл этилового спирта 95°. При этом образовывается осадок желтого цвета. Реакционную смесь перемешивают в течение 5—10 минут и оставляют на 1 час. По истечении указанного времени осадок отделяют на воронке Бюхнера и 2—3 раза промывают небольши-

ми порциями воды (по 2 мл). Отделенный осадок, представляющий собой меркурион, далее высушивают в вакуум-эксикаторе в течение 48 часов и растирают в порошок.

Меркурион стоек в течение длительного времени и сохраняет свойства металл-индикатора на протяжении более 5 лет.

Для трилонометрических титрований можно пользоваться 0,005—0,01% водными растворами меркуриона. Для этих же целей можно приготовить меркурион в виде раствора.

Приготовление меркуриона в виде раствора — 0,025 г стрептоцида белого растворяют в 10 мл 1% соляной кислоты, прибавляют 10 мл 1% раствора нитрита натрия и взбалтывают 2—3 минуты. Затем прибавляют по каплям 40% раствор мочевины до прекращения выделения пузырьков газа (для удаления избытка азотистой кислоты). Полученный раствор соли диазония смешивают с 12 мл. 0,01% водного раствора пиридоксина гидрохлорида и взбалтывают.

Этот раствор меркуриона-азокрасителя пиридоксина желтого цвета и стоек в течение длительного времени (более 3—4 месяцев). Для каждого титрования достаточно 2—3 мл раствора меркуриона.

ВЫВОДЫ

1. Исследовано комплексообразование азокрасителя пиридоксина, названного нами меркурион, с ионами ртути, цинка, кадмия, меди и таллия (III) в целях использования для комплексонометрического титрования.

2. Меркурион отвечает всем требованиям, предъявляемым к металлиндикаторам, а также требованиям, указанным в Государственной фармакопее СССР.

3. Меркурион является новым, доступным и специфическим индикатором, пригодным для комплексонометрического титрования фармацевтических препаратов соединений ртути, а также меди, цинка и таллия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев А. М. Аптечн. дело, 1964, № 4, с. 40; № 6, с. 61.
2. Алиев А. М. Докл. АН Азерб. ССР, 1964, № 8, с. 49.
3. Алиев А. М. Симпозиум ВНФО «Синтез и анализ лекарств. веществ», Львов, 1966, с. 197.
4. Алиев А. М., Оганесян А. Т. Исследование в области комплексонометрического определения фармацевтических препаратов ртути. Сообщ. 1, 2, 3. Ж. Фармация (в печати).
5. Алиев А. М., Мустафаева Л. И. Фармация, 1968, № 4.
6. Басоло Ф., Джонсон Р. Химия координационных соединений. Пер. с англ. под ред. проф. К. В. Астахова, М., 1966.

7. Комплексонометрия. Сб. переводов под ред. Н. И. Спутникова, М., 1958.
8. Мустафаева Л. И. Материалы юбилейной конференции молодых научных работников Азгосмединститута им. Н. Нариманова, вып. 5, г. Баку, с. 73.
9. Мустафаева Л. И., Алиев А. М. Ученые записки Азгосмединститута им. Н. Нариманова г. Баку, том XXIII, 1966, с. 89.
10. Оганесян А. Т. Ученые записки Азгосмединститута им. Н. Нариманова, том XXV, 1967, с. 186.
11. Оганесян А. Т. Материалы юбилейной конференции молодых научных работников Азгосмединститута им. Н. Нариманова, вып. 5, г. Баку, 1967, с. 85.
12. Пршибил Р. Комплексоны в химическом анализе. Пер. с чешского под ред. Лурье Ю. Ю., М., 1960.
13. Шарло Г. Методы аналитической химии. Пер. с франц. под ред. Ю. Ю. Лурье, М.-Л., 1965.
14. Химия координационных соединений. Пер. с англ., под ред. акад. И. И. Черняева, М., 1960.
15. Přibil R. et al. — Pharm. Lentralh., 1961, Bd. 100, N 10, S. 522.
16. Tandon K. N. — Talanta, 1966, v. 13, N 1, p. 161, (РКХ, 1966, 12, Т. 82).

ПРЯМОЕ КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РТУТИ

А. Т. ОГАНЕСЯН

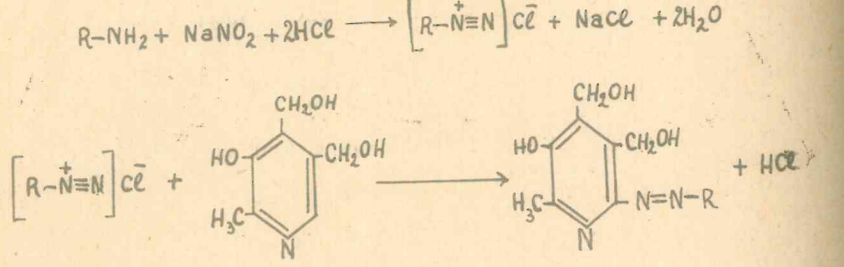
(Кафедра фармацевтической химии Азгосмединститута им. Н. Нариманова; зав. кафедрой — проф. А. М. Алиев)

С целью упрощения существующих фармакопейных методов определения соединений ртути, которые очень сложны, трудоемки и неспецифичны для ионов ртути, нами разработан новый комплексонометрический метод определения фармацевтических препаратов соединений ртути и некоторых препаратов, осаждаемых ионами ртути прямым титрованием, используя в качестве металл-индикатора «меркурион» — азокраситель пиридоксина.

А. М. Алиевым (1—5) установлено, что азокраситель пиридоксина, названный им «меркурион», благодаря селективности по отношению ионов ртути, с успехом может быть использован как металл-индикатор для комплексонометрического определения соединений ртути прямым титрованием.

Растворы азокрасителя пиридоксина приготовляют из доступных для лабораторной практики веществ. Вместе с тем, представляет практический интерес получение азокрасителя пиридоксина в твердом состоянии. С этой целью, нами были синтезированы азопроизводные пиридоксина с использованием доступных для аналитической практики веществ, содержащие ароматическую аминогруппу: стрептоцида белого,

сулфацила растворимого, сульгина, уросульфана, норсульфазола, этазола, сульфадимезина, сульфаниловой кислоты и анестезина. Синтез этих азокрасителей был проведен по схеме:



Диазотирование ароматических аминов проводили на холоде не выше 5°, при pH < 2. Для получения азокрасителя, растворы солей диазония (после полного удаления избытка азотистой кислоты 40% раствором мочевины) сочетали с эквивалентным количеством пиридоксина гидрохлорида и через несколько минут нейтрализовали 5% раствором едкого натра до образования осадка. Выделившийся осадок отделяли фильтрованием, промывали и высушивали. Придерживаясь указанной схемы, нам удалось обеспечить значительный выход чистых азокрасителей (в пределах 80—90%).

Оценка степени чистоты и индивидуальности полученных азокрасителей осуществляли методом хроматографии на бумаге. В качестве растворителей — подвижной фазы применяли сравнительно универсальные системы, пригодные в хроматографии, как для азокрасителей, так и для исходных веществ. По литературным данным (6) и нашим наблюдениям такими системами оказались:

н—бутанол—уксусная кислота—вода (10:1:5), н—бутанол—соляная кислота (100:1) — вода до насыщения, н—бутанол—вода до насыщения.

Хроматограммы на бумаге, синтезированных веществ, приведены на рис. 1.

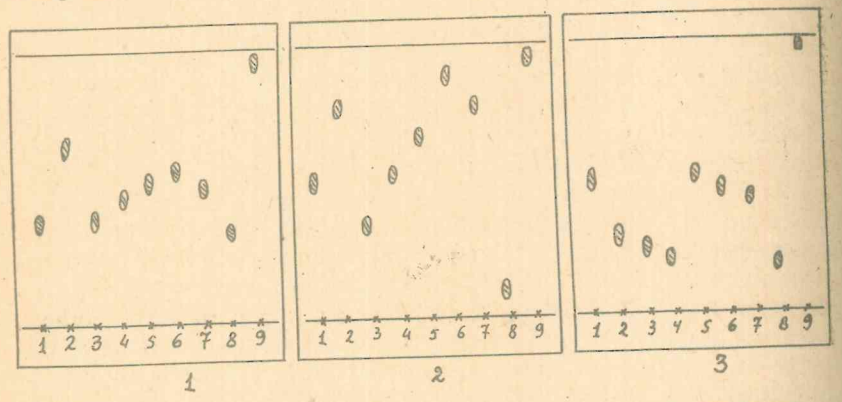


Рис. 1. Хроматограммы азокрасителей пиридоксина при различных растворителях:

1. н-бутанол — соляная кислота — вода. 2. н-бутанол — уксусная кислота — вода. 3. н-бутанол — вода.

Нумерация проб азокрасителей соответствует нумерации в таблице 1.

Как показывают эти хроматограммы, все азокрасители характеризуются одним пятном, что доказывает достаточную чистоту и индивидуальность синтезированных веществ, Rf каждого продукта при различных растворителях приведены в таблице 1.

Таблица 1

Rf азокрасителей пиридоксина при различных растворителях

№ п/п	Азокрасители пиридоксина, полученные из:	Растворитель		
		Н-бутанол-соляная кислота—вода	Н-бутанол-уксусная кислота—вода	Н-бутанол-вода
1	Стрептоцида белого	0,38	0,51	0,50
2	Сульфацила растворимого	0,66	0,89	0,28
3	Сульгина	0,29	0,35	0,24
4	Уросульфана	0,46	0,53	0,21
5	Норсульфазола	0,53	0,66	0,51
6	Этазола	0,57	0,91	0,47
7	Сульфадимезина	0,51	0,79	0,45
8	Сульфаниловой кислоты	0,32	0,11	0,19
9	Анестезина	0,96	0,95	0,98

Индикаторные свойства синтезированных веществ были проверены титриметрическим путем (7, 8).

Методика комплексонометрического определения неорганических соединений ртути: около 0,3—0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 100 мл воды, из этого раствора берут 3 мл, прибавляют 1—2 мл 0,005% раствора азокрасителя пиридоксина, 2—3 мл спирта этилового 95°, 3—4 мл 10% раствора ацетата натрия. При этом образуется красно-фиолетовое окрашивание. Окрашенный раствор титруют 0,05 м раствором трилона Б до перехода красно-фиолетовой окраски в желтое. При определении цианида ртути в титруемый раствор перед титрованием прибавляют 3—4 мл форма-

лина и нагревают 2—3 минуты (блокировка циан иона). Нерастворимые в воде препараты ртути перед определением (точная навеска) растворяют в 4—5 мл 5% раствора соляной кислоты, нейтрализуют и далее поступают, как указано выше.

Количественное определение ртутьорганических препаратов предложенным методом, осуществляется после предварительного разрушения органической части молекулы. Разрушение органической части молекулы можно провести известными методами, описанными в литературе.

Методика определения ртутьорганических препаратов: около 0,3 г или 5—6 мл (точная навеска или объем) препарата помещают в коническую колбу, емкостью 50 мл, прибавляют 10 мл 10% раствора соляной кислоты и кипятят в течение 7—10 минут. После охлаждения раствор нейтрализуют 10% раствором едкого натра и доводят водой до определенного объема (50 мл). (Нейтрализацию можно проводить в присутствии 1—2 мл раствора азокрасителя пиридоксина, при достижении pH 5—6, последний окрашивает раствор в розовый цвет). Из этого раствора берут 3 мл, прибавляют 1—2 мл 0,005% раствора азокрасителя пиридоксина, 3—4 мл 10% раствора ацетата натрия и титруют 0,05 м раствором трилона Б до перехода красно-фиолетовой окраски раствора в желтое.

Известно, что многие гетероциклические соединения способны образовать с солями ртути комплексные соединения. Это свойство гетероциклических соединений часто используется для их определения. Так, например, испытание на подлинность коразола по ГФ IX изд. (9) основано на образовании с концентрированными растворами ртути дихлорида комплексного соединения в виде белого кристаллического осадка. В виду малой устойчивости образовавшегося осадка это свойство коразола не было использовано для его количественного определения.

Принятой ГФ-IX метод количественного определения сложен, требует много времени (около 4 часов) и различных реактивов. После тщательного изучения свойств комплекса, характера и соотношения компонентов, нами был разработан косвенный комплексонометрический метод определения коразола. Этот метод основывается на образовании комплексного соединения, в виде белого кристаллического осадка, с концентрированными растворами ртути дихлорида и титрования избытка ртути дихлорида, используя в качестве металл-индикатора раствор азокрасителя пиридоксина.

Разработанный метод выгодно отличается от существующего фармакопейного метода своей специфичностью, доступностью и быстротой выполнения.

Состав комплекса и соотношение компонентов в процессе комплексообразования, нами определялись химическим путем, следующим образом: к 3 мл 10% раствора коразола прибавляли 12 мл 6% раствора ртути дихлорида. Образовавшийся обильный осадок фильтровали, промывали водой (по 2—3 мл 4—5 раза) и высушивали в сушильном шкафу при температуре 110°. Далее, точную навеску высушенного осадка растворяли в 5 мл 10% раствора соляной кислоты в мерной колбе, емкостью 20 мл, разбавляли, нейтрализовали и доводили водой до метки. Из этого раствора брали 3—5 мл (точный объем) и титровали 0,05 м. раствором трилона Б в присутствии азокрасителя пиридоксина, как описан при определении неорганических соединений ртути. Таким образом, устанавливали количество ртути в комплексе. Результаты определения приведены в таблице 2.

Таблица 2

Состав комплекса коразола с дихлоридом ртути

Взята навеска комплекса г	Расход трилона Б (0,05 мол) мл	Найдено ртути дихлорида в комплексе		Найдено коразола в комплексе по разности		Соотношение компонентов
		г	%	г	%	
0,0510	2,44	0,03372	66,12	0,0173	33,78	1:1
0,0334	1,51	0,0222	66,35	0,0113	33,65	1:1
0,0422	2,04	0,0278	65,99	0,0144	34,01	1:1

Как видно из данных таблицы 2, коразол образует с ртутью дихлорида комплекс в соотношении 1:1.

После установления соотношения компонентов в комплексе мы приступили к изучению оптимальных условий для полного комплексообразования. После многочисленных опытов было показано, что полное образование комплекса происходит при добавлении 6—7-кратного избытка ртути дихлорида, причем в виде 0,4—0,5 н или 6—7% раствора дихлорида ртути.

Методика для определения коразола: около 0,25 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл воды. Из этого раствора берут 1 мл, прибавляют 3 мл 6% раствора ртути дихлорида, перемешивают и через 2—3 минуты фильтруют. Из фильтрата берут 1 мл (точный объем), прибавляют 5—6

Таблица 3

Комплексонометрическое определение ртути дихлорида. меркузала, коразола

Метод определения	Взята навеска в г	Найдено препарата в г	Найдено препарата в % x	Среднее в % $\bar{x}$	Отклонение от ср. знач. $\pm$ в % $x-\bar{x}$	Сред. квад. ошибка отд. определения в % σ	Ср. кв. ош. сред. арифметич. в %	Относ. макс. ошиб. в % E_0
			Ртути дихлорид					
Предлагаемый метод	0,4942	0,4940	99,97		0,01			
	0,4846	0,4843	99,95		0,01			
	0,5024	0,5023	99,98		0,02			
	0,3964	0,3963	99,97		0,01			
	0,3970	0,3968	99,97	99,96	0,01	0,014	0,006	0,012
Метод ГФ-IX изд.	0,4946	0,4943	99,95		0,00			
	0,4942	0,4940	99,97		0,02			
	0,2912	0,2909	99,96		0,01			
	0,4101	0,4099	99,96		0,01			
	0,3991	0,3987	99,92	99,95	0,03	0,019	0,008	0,016
			Меркузал					
Предлагаемый метод	4,0 мл	0,3988	9,97		0,00			
	4,2 мл	0,4183	9,96		0,01			
	3,5 мл	0,3483	9,95		0,02			
	5,0 мл	0,4990	9,98		0,01			
	5,3 мл	0,4310	10,02	9,97	0,03	0,019	0,008	0,17
Метод ГФ-IX изд.	5,0 мл	0,5000	10,00		0,04			
	5,4 мл	0,5380	9,97		0,01			
	4,5 мл	0,4477	9,95		0,01			
	4,0 мл	0,3976	9,94		0,02			
	4,3 мл	0,4287	9,97	9,96	0,01	0,023	0,010	0,21
			Коразол					
Предлагаемый метод	0,2528	0,2501	98,94		0,03			
	0,2584	0,2557	98,96		0,01			
	0,2526	0,2503	99,10		0,03			
	0,2488	0,2460	98,88		0,09			
	0,2468	0,2443	99,01	98,97	0,04	0,083	0,037	0,075
Метод ГФ-IX изд.	0,2482	0,2460	99,12		0,17			
	0,2464	0,2433	98,74		0,21			
	0,2456	0,2431	99,02		0,07			
	0,2684	0,2656	98,96		0,01			
	0,2578	0,2550	99,94	98,95	0,01	0,137	0,061	0,123

мл воды, 2—3 мл 0,005% раствора азокрасителя пиридоксина, 2—3 мл спирта этилового 95° и 4—5 мл 10% раствора ацетата натрия. При этом образуется краснофиолетовое окрашивание. Окрашенный раствор титруют 0,05 м раствором трилона Б до перехода красно-фиолетовой окраски в желтое.

Параллельно, в тех же условиях, ставится контрольный опыт. Разность между контрольным титрованием и титрованием испытуемого раствора расчитывают на коразол (учитывая общий объем раствора). 1 мл 0,05 мол раствора трилона Б соответствует 0,0069 г коразола.

Результаты определения по предлагаемому методу неорганических, ртутьорганических препаратов и коразола обработаны статистически, приведены в таблице 3, — как видно, предлагаемый комплексонометрический метод определения неорганических, ртутьорганических препаратов и коразола хорошо согласуются с результатами по методу ГФ-IX. Относительная максимальная ошибка определения не превышает $\pm 0{,}075\%$.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы комплексонометрического определения фармацевтических препаратов ртути (неорганические и элементоорганические соединения) прямым титрованием, используя в качестве металл-индикатора азокраситель пиридоксина — меркурион.

2. Изучено условие осаждения коразола ионами ртути и на основе этого разработан комплексонометрический метод определения коразола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев А. М. 1-й съезд фармацевтов РСФСР. Тезисы докладов. М., 1962, с. 91.
2. Алиев А. М. Аптечное дело, 1964, № 4, с. 40.
3. Алиев А. М. Аптечное дело, 1964, № 6, с. 31.
4. Алиев А. М. Симпозиум Всесоюзного научно-фармацевтического общества Синтез и анализ лекарственных веществ. Львов, 1966, с. 197.
5. Алиев А. М. 1-й Всесоюзный съезд фармацевтов. Материалы докладов в секциях. Пятигорск, 1967, с. 149.
6. Хроматография на бумаге. Сборник, М., Ц.Л., 1962.
7. Оганесян А. Т. Ученые записки Азгосмединститута. Баку, 1967 г., т. 25, с. 186.
8. Оганесян А. Т. Материалы юбилейной конференции молодых научных работников Азгосмединститута. Баку, 1967 г. № 5, с. 85.
9. Государственная фармакопея СССР, М., 1961, IX изд.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИАМИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЯХ

М. Б. КАРАПЕТЯН, А. М. АЛИЕВ

(Кафедра фармацевтической химии Азгосмединститута им. Н. Нариманова и Центральная контрольно-аналитическая лаборатория ГАПУ Минздрава Азерб. ССР).

Наибольшее распространение из физико-химических методов исследования в фармацевтическом анализе получила фотометрия, особенно при анализе малых количеств физиологически активных веществ: стероидов, витаминов, некоторых алкалоидов и др.

Учитывая, что тиамин выписывается в лекарственных смесях в малых количествах (0,05—0,001 г), мы обратили внимание на фотометрические методы количественного определения.

Предложен ряд методов колориметрического определения тиамина, основанных на цветной реакции с 2,6-дибромхинонхлоримидом, 6-аминотимолом. Широкое распространение нашли методы, основанные на образовании азокрасителя при сочетании тиамина в щелочной среде с солями диазония (1).

Образование азокрасителя происходит при низких температурах, что усложняет метод определения, длительность протекания реакции, может создать определенную неточность.

Для определения тиамина в некоторых лекарственных смесях А. М. Алиевым предложена стабилизированная соль диазотированного норсульфазола (2).

Ю. М. Островский и М. А. Гвоздева (5) предложили метод количественного определения тиамина с нингидрином в чистом препарате, при этом тиамин в слабокислой среде (pH = 6,8) с нингидрином образует желтое окрашивание. Наличие желтой окраски препаратов: рибофлавин, фолевая кислота и др., входящих в поливитаминные смеси, будет мешать количественному определению тиамина.

Е. Ф. Козловой и И. М. Кустанович (4) предложено дифференциальное спектрофотометрическое определение тиаминбромида в чистом препарате.

Наибольшее применение для определения тиамина в лекарственных смесях имеют методы, основанные на реакции образования азокрасителя и осаждении рейнекатом аммония.

Во многих исследованных нами лекарственных смесях тиамин выписан в сочетании с аскорбиновой кислотой, которая мешает образованию азокрасителя, что связано с восстановительными свойствами кислоты по отношению к соли диазония. Удаление аскорбиновой кислоты из анализируемой смеси обычными путями (окислением растворами перманганата калия, перекиси водорода, йодом и др.) представляет большую трудность.

В связи с этим мы для дальнейших определений выбрали метод осаждения рейнекатом аммония. При pH = 4,5 тиамин количественно осаждается в том случае, если в растворе имеется избыток соли Рейнеке не менее, чем в двухкратном количестве (3).

Анализируемые нами смеси, кроме тиамина, содержали: цистеин, кальция хлорид, натрия хлорид, калия хлорид, рибофлавин, аскорбиновую кислоту, никотиновую кислоту, кальция глицерофосфат, анестезин, экстракт красавки, калия йодид, глюкозу, пиридоксин, витамин Р из листьев чая, фолевую кислоту, кофеин бензойно-натриевую соль, раствор цитраля (1:1000).

Определение тиамина в лекарственных смесях проводили после составления калибровочной кривой по следующей методике.

Навеску лекарственной смеси растворяли в определенном объеме ацетатного буферного раствора (pH = 4,5), в случае необходимости фильтровали (например, при наличии рибофлавина) и объем доводили буферным раствором в мерной колбе на 50 мл до метки. Затем, точный объем раствора, содержащий 1—10 мг тиамина, помещали в химический стакан, доливали соответствующее количество ацетатного буферного раствора до 10 мл и осаждали раствором рейнеката аммония (раствор рейнеката аммония готовят путем смешивания 10 мл 2% раствора рейнеката аммония в безводном метаноле и 40 мл дистиллированной воды). Смесь перемешивали 2—3 минуты и оставляли на 30 минут при частом перемешивании, после чего осадок отфильтровывали через стеклянный фильтр № 3 при слабом вакууме. После 2—3-кратного промывания стакана и осадка маточным раствором, а затем дважды 2—3 мл дистиллированной водой, содержащей следы рейнеката аммония (3—4 капли 2% метанолового раствора рейнеката аммония в 100 мл воды), осадок растворяли в ацетоне. Колбу и фильтр промывали 96° этиловым спиртом и объем доводили этиловым спиртом до 10 мл и измеряли экстинкцию на фотоколориметре марки ФЭК-М, пользуясь сине-зеленым светофильтром.

В качестве контроля пользовались смесью ацетона и 96° спирта (в соотношении 1:1).

Проведенные исследования показали, что встречаемые в

Таблица 1

Количественное определение тиамина в поливитаминных смесях

№№ пп	Пропись		Найдено г	Найдено % x	$\bar{X}$ %	$X-\bar{X}$ %	σ %	S %	E %	Максимальная относительная погрешность %	Допустимые нормы отклонения
1	2		3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Тиамин-бромид	0,003	0,00305	101,66	98,99	+2,67	2,4470	0,0943	2,1886	2,2109	
	К-та аскорбин.	0,025	0,00304	101,33		+2,34					
	К-та никотин.	0,02	0,00289	96,33		—2,66					
	Рибофлавин	0,003	0,00299	99,66		+0,67					
	Глюкоза	0,3	0,00303	101,00		+2,01					
2	Тиамин-бромид	0,02	0,0190	95,0	94,9	+0,1	0.547	0,244	0,488	0,514	±20%
	К-та аскорбин.	0,07	0,0188	94,0		—0,9					
	К-та никотин.	0,02	0,0190	95,0		+0,1					
	Глюкоза	0,2	0,0191	95,5		+0,6					
			0,0190	95,0		+0,1					
3	Тиамин-бромид	0,02	0,0191	95,5	95,4	+0,1	0,2236	0,1	0,2	0,209	±20%
	К-та аскорбин.	0,1	0,0190	95,0		—0,4					
	Глюкоза	0,3	0,0191	95,5		+0,1					
			0,0191	95,5		+0,1					
			0,0191	95,5		+0,1					
4	Тиамин-бромид	0,011	0,00110	110	107,0	+3	3,464	2,5491	3,0982	1,009	±20%
	К-та аскорбин.	0,1	0,00108	108		+1					
	К-та никотин.	0,01	0,00098	98		—5					
	Глюкоза	0,3	0,00109	109		+2					
			0,00110	110		+3					

1	2		3	4	5	6	7	8	9	10	11
5	Тиамин-бромид	0,01	0,0092	92	91,6	+0,4	0,547	0,244	0,488	0,532	±20%
	К-та аскорбин.	0,2	0,0092	92		+0,4					
	К-та никотиновая	0,01	0,0091	91		—0,6					
	Пиридоксина гидрохлорид	0,01	0,0091	91		—0,6					
	Рутин	0,01	0,0092	92		+0,4					
	Рибофлавин	0,002									
	К-та фолевая	0,01									
6	Тиамин-бромид	0,01	0,0092	92	92,2	—0,2	1,095	0,4897	0,9794	1,032	±20%
	К-та аскорбин.	0,3	0,0091	91		—1,2					
	Глюкоза	0,5	0,0094	94		+1,8					
			0,0092	92		—0,2					
			0,0092	92		—0,2					
7	Тиамин-бромид	0,01	0,010	100	102	—2	4,472	2,0	4	3,921	±20%
	К-та аскорбин.	0,1	0,011	110		+8					
	Рибофлавин	0,01	0,010	100		—2					
	Сахар	0,2	0,010	100		—2					
			0,010	100		—2					
8	Тиамин-бромид	0,02	0,0194	96,5	97,1	—0,6	0,547	0,244	0,488	0,502	±20%
	Пиридоксина гидрохлорид	0,02	0,0195	97,5		+0,4					
	К-та аскорбиновая	0,01	0,0195	97,5		+0,4					
	Глюкоза	0,3	0,0195	97,5		+0,4					
			0,0194	96,5		—0,6					
9	Тиамин-бромид	0,01	0,0101	101	101,2	—0,2	0,447	0,199	0,398	0,393	±20%
	К-та аскорбин.	0,1	0,0101	101		—0,2					
	К-та никотиновая	0,01	0,0102	102		+0,8					
	Пиридоксина гидрохлорид	0,01	0,0101	101		—0,2					
	Рутин	0,01	0,0101	101		—0,2					
	Рибофлавин	0,01									
	К-та фолевая	0,01									
	Глюкоза	0,2									

Количественное определение тиамина в лекарственных смесях *Таблица 2*

№№ пп	Пропись	Найдено г	Найдено % x	$\bar{X}$ %	$X-\bar{X}$ %	σ %	S %	E %	Максимальная относительная погрешность %	Допустимые нормы отклонения
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Тиамин-бромид 0,01 К-та аскорбиновая 0,2 Кальция глицерофосфат 0,15 Глюкоза 0,5	0,00983 0,0099 0,0099 0,01 0,01	98,3 99 99 100 100	99,26	—0,96 —0,26 —0,26 +0,74 +0,74	0,7335	0,328	0,656	0,6608	±20%
2	Тиамин бромид 0,01 Анестезин 0,2 Рибофлавин 0,01 Экстракт красавки густ. 0,015	0,0110 0,0108 0,0109 0,0109 0,0110	110 108 109 109 110	109,2	+0,8 —1,2 —0,2 —0,2 +0,8	0,8367	0,378	0,756	0,691	±20%
3	Тиамин-бромид 0,03 Кальция хлорид Натрия хлорид Калия хлорид по 0,2 Цистеин 0,03 Рибофлавин 0,0025 Вода дистиллирован. 10,0	0,0310 0,0311 0,0310 0,0312 0,0310	103,3 103,66 103,3 104 103,3	103,51	—0,21 +0,15 —0,21 +0,49 —0,21	0,3143	0,14	0,28	0,27	±15%
4	Тиамин-бромид 0,03 Цистеин 0,03 Вода дистиллирован. 10,0	0,0285 0,0286 0,0285 0,0285 0,0286	95 95,3 95 95 95,3	95,12	—0,12 +0,18 —0,12 —0,12 +0,18	0,1643	0,073	0,146	0,153	±15%

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
5	Тиамин-бромид 0,03 К-та аскорбиновая 0,1 Кофеин бенз. натр. соль 0,05 Глюкоза 0,5	0,0295 0,0295 0,0296 0,0295 0,0296	98,3 98,3 98,68 98,3 98,68	98,43	—0,13 —0,13 +0,25 —0,13 +0,25	0,2095	0,093	0,186	0,188	±15%
6	Калия йодид 0,4 Тиамин бромид 0,02 К-та никотиновая 0,02 Рибофлавин 0,0025 Кальция хлорид 0,03 Вода дистиллиров. 10,0	0,0188 0,0188 0,0189 0,0188 0,0190	94 94 94,5 94 95	94,3	—0,3 —0,3 +0,2 —0,3 +0,7	0,4472	0,2	0,4	0,424	±20%
7	Тиамин-бромид 0,01 Калия йодид 0,4 К-та аскорбинов. 0,02 Рибофлавин 0,004 Р-р цитраля (1:1000) 20,0	0,011 0,0109 0,0109 0,011 0,011	110 109 109 110 110	109,6	+0,4 —0,6 —0,6 +0,4 +0,4	0,547	0,244	0,488	0,445	±20%
8	Тиамин-бромид 0,002 К-та аскорбин. 0,01 Калия йодид 0,2 К-та никотинов. 0,01 Р-р глюкозы 2% 10,0	0,00188 0,00189 0,00189 0,00190 0,00188	94 94,5 94,5 94 94,0	94,5	—0,5 0 0 +0,5 —0,5	0,4359	0,194	0,388	0,41	
9	Тиамин-бромид 0,02 Калия йодид 0,4 К-та аскорбиновая 0,02 Рибофлавин 0,002 Вода дистиллирован. 10,0	0,0195 0,0196 0,0195 0,0196 0,0197	97,5 98 97,5 98 98,5	97,9	—0,4 +0,1 —0,4 +0,1 +0,6	0,4183	0,187	0,374	0,382	±20%

лекарственных смесях вышеуказанные ингредиенты в аналогичных условиях не осаждаются рейнекатом аммония.

Результаты количественных определений различных лекарственных смесей приведены в двух таблицах: количественное определение тиамина в поливитаминных смесях (таблица 1) и количественное определение тиамина в лекарственных смесях (таблица 2).

Как видно из приведенных в таблицах 1 и 2 данных, полученные результаты не превышают нормы отклонений.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что рейнекатный метод пригоден для определения тиамина в поливитаминных и других лекарственных смесях. Присутствие цистеина, кальция хлорида, натрия хлорида, калия хлорида, рибофлавина, кислот аскорбиновой и никотиновой, кальция глицерофосфата, анестезина, экстракта красавки, калия иодида, глюкозы, пиридоксина, витамина Р из листьев чая, фолевой кислоты, кофеин бензойно-натриевой соли, раствора цитраля (1:1000) не мешают определению тиамина.

2. Максимальная относительная погрешность, в среднем во всех определениях составляет ±0,08%, что вполне допустимо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев А. М. Фармация, 1967, № 3, с. 80; № 6, с. 66.
2. Алиев А. М. Аптечное дело, 1963, № 2, с. 50.
3. Алиев А. М. Аптечное дело, 1963, № 5, с. 31.
4. Козлова Е. Ф., Кустанович И. М. Химикофармацевтический журнал, 1967, № 5, с. 34.
5. Островский Ю. М., Гвоздева М. А. Аптечное дело, 1960, № 2, с. 52.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ АМИДОПИРИН-АНАЛЬГИН

М. В. ШТЕЙНГАРТ, И. Д. ОСИПОВА, С. А. НОСОВИЦКАЯ

(Лаборатория фармацевтической технологии Харьковского научно-исследовательского химико-фармацевтического института; руководитель — С. А. Носовицкая).

Отечественная фармацевтическая промышленность выпускает в настоящее время около 20 препаратов, содержащих амидопирин и анальгин в различных сочетаниях и дозировках с другими лекарственными веществами.

Ряд авторов (12, 14) отмечает значительное потенцирование анальгетического действия при образовании молекулярных соединений между компонентами.

На этом основании Н. Д. Стрельниковой с сотрудниками (6) предложено для ряда анальгетических таблеток изменение состава и технологии изготовления с учетом образования молекулярных комплексов.

В литературе есть сведения (7) о наличии молекулярного взаимодействия между амидопирином и анальгином в молекулярном соотношении между компонентами 1:1.

Фирма «Фарбениндустри» производила препарат под торговым названием «Гардан», который, по литературным данным, представлял собою молекулярное соединение амидопирина и анальгина (1:1).

Фармакологическое исследование «Гардана» дает противоречивые результаты (8, 9, 11, 13).

В связи с необходимостью выяснить причины ухудшения распадаемости при получении таблеток с этими компонентами представляло интерес изучить характер протекающего взаимодействия.

Исследование взаимодействия в твердой фазе. При изучении взаимодействия компонентов в твердой фазе представляется возможным использование общепринятых методов физико-химического анализа (изменение температур эвтектик, диаграмма плавкости, термический анализ).

Взаимодействие между компонентами системы приводит, как известно, к появлению дополнительных эвтектических точек на диаграмме плавкости. На этом свойстве основан, предложенный Koffler (10) и усовершенствованный М. Х. Глузманом (2), метод определения возможности молекулярного взаимодействия, заключающийся в определении эвтектических температур при плавлении вещества А на подкладке вещества В и обратно. Изучение микроскопической картины плавления системы амидопирин-анальгин по указанному

методу с помощью микроскопа МБС-1 с нагревательным столиком показало наличие в системе трех эвтектических температур: 94°, 103° и 110°, что позволило предположить возможность образования двух соединений в системе.

Разработанный акад. Н. С. Курнаковым с сотрудниками (5) метод физико-химического анализа дает возможность изучения состава и свойств образующихся в системе соединений по характеру экстремальных точек, которые появляются на диаграммах состава — свойство при наличии взаимодействия между компонентами.

Чаще всего при изучении твердофазного взаимодействия между компонентами пользуются диаграммой плавкости и термическим анализом.

При построении диаграммы плавкости системы используют данные кривых нагревания или охлаждения системы, которые, в основном, следует считать равноценными. Однако, т. к. система содержит анальгин, разлагающийся при длительном нахождении в плаве, предпочтительнее пользоваться кривыми нагревания, чтобы устранить ошибки, связанные с разложением компонента.

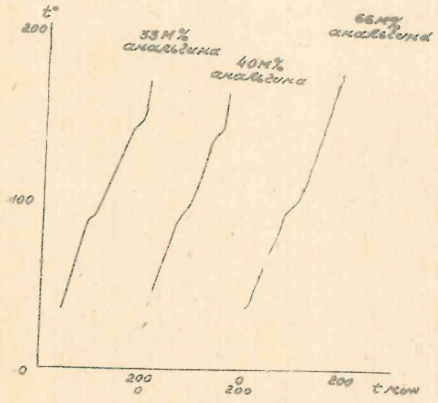


Рис. 1. Интегральные кривые нагревания системы амидопирин—анальгин.

Образование молекулярных соединений сопровождается тепловыми эффектами, которые в свою очередь приводят к изменению температурного хода кривых нагревания смесей.

Изучение интегральных кривых нагревания проводилось с помощью ртутного термометра с ценой деления 0,5° при скорости нагревания 1°± ±0,2° в минуту.

Таким образом, погрешность измерения составила 0,5°. Изученные кривые представлены на рис. 1.

Как следует из графика температурных скачков на кривых нагревания не происходит.

Отсутствие температурного скачка на кривых нагревания, по нашему мнению, подтверждает образование в системе нестабильных соединений, т. к. практика термического ана-

лиза показывает, что тепловые эффекты, возникающие при образовании легко диссоциирующих соединений значительно слабее, чем при образовании недиссоциированных соединений и зачастую лежат в пределах ошибок эксперимента.

Диаграмма плавкости системы амидопирин—анальгин, построенная по данным кривых нагревания представлена в нижней части рис. 2.

Из рисунка видно, что система имеет два максимума и две перитектические точки с температурами плавления 160° и 181°. Состав экстремальных точек указывает на образование соединений следующего состава: амидопирин—анальгин 2:1 и амидопирин—анальгин 1:2. Система имеет также три температуры таяния: в области 0—40 Мол/% % анальгина — 94°, 40—46 Мол/% % — 103° и 66—90 Мол/% % анальгина — 110°. Эти температуры обозначались нами при использовании метода изменения температур эвтектик как эвтектические температуры. Однако, представляется маловероятным одновременное наличие в системе эвтектических и перитектических точек для одних и тех же смесей. Наличие эвтектических температур при одновременном присутствии в системе перитектик может быть объяснено потерей кристаллогидратной воды анальгином, которая в чистом анальгине теряется при температуре 105°. Образование молекулярных соединений с амидопирином, по-видимому, изменяет температуру потери кристаллизационной воды.

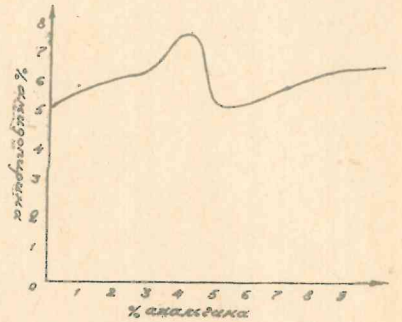


Рис. 2. Диаграмма состав — свойство в системе анальгин — амидопирин.
—.—.—.—.—.— диаграмма плавкости системы;
— — — — — — диаграмма вязкости;
———— диаграмма показателя преломления.
— вязкость, — показатель преломления, — температура.

Как следует из диаграммы, образующиеся максимумы иррациональны. Температуры перитектических переходов незначительно отличаются от температур плавления комплексов. Это дает основание предположить образование в системе нестабильных комплексов.

Исследование взаимодействия в жидкой фазе. Наиболее чувствительными свойствами к протекающему в системе взаимодействию принято считать термодинамические свой-

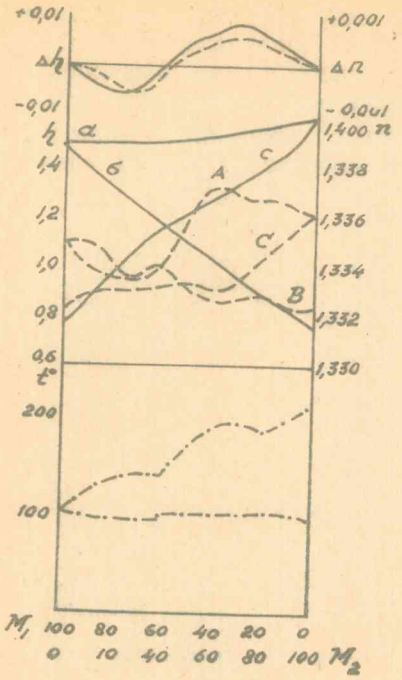


Рис. 3. Растворимость амидопирина в водных растворах анальгина.

ства: растворимость, понижение температуры замерзания растворов и др.

Однако, построение кривой растворимости для этой системы значительно усложняется резко отличающейся растворимостью компонентов в воде: насыщенный раствор амидопирина содержит 5% амидопирина, а насыщение раствора анальгина достигается при 73% анальгина. В связи с этим не представляется целесообразным построение кривой растворимости в общепринятом смысле. Между тем, данные по совместной растворимости имеют большое значение для объяснения потенцирования действия препаратов. Поэтому, нами изучалось влияние растворенного в воде анальгина на растворимость амидопирина. Концентрация определялась экстракцией его из раствора диэтиловым эфиром, упариванием эфира и последующим определением концентрации амидопирина в остатке после упаривания согласно Фармакопее СССР IX изд. (3).

Данные, являющиеся средними из трех измерений, представлены на рис. 3.

Как видно из графика растворимости амидопирина имеет два экстремальных значения при концентрациях анальгина в растворе 4% и 5%. Наличие экстремумов, по нашему мнению, может быть объяснено взаимодействием компонентов в растворе.

Изучение этой системы по понижению температуры замерзания не представляется возможным, т. к. анальгин нерастворим в инертных растворителях, а применение для этой цели водных растворов приводит к значительным ошибкам опыта.

Одним из свойств наиболее полно передающих взаимодействие в жидкой фазе принято считать вязкость (1). Нами

исследовалась вязкость 0,1 М водных растворов системы. Вязкость определялась с помощью термостатированного вискозиметра Оствальда. Вязкость водных растворов компонентов и смесей изменяется со временем, что, по-видимому, является следствием гидратации компонентов. Однако, через некоторое время (3—4 мин.) вязкость достигает равновесного значения. Представленные данные являются среднеарифметическими значениями равновесной вязкости. Изотерма вязкости показана пунктирными линиями в средней части рис. 2. Значения вязкости приведены на левой оси ординат диаграммы.

Как видно из рисунка система имеет три экстремальных точки при 66,6, 50 и 10 мол.% анальгина в смеси. С целью учета влияния разведения на компоненты системы была изучена вязкость водных растворов чистых компонентов в концентрациях соответствующих концентрациям смеси (кривые В и С на рис. 2). Как видно из рисунка вода гидратирует компоненты, что проявляется в виде экстремумом на кривых вязкости.

По методу Н. А. Измайлова (4) влияние гидратации компонентов на взаимодействие можно исключить, если судить о взаимодействии по отклонениям от аддитивности, рассчитанным как разница между экстремальными значениями свойства и свойства системы до реакции, но после смешения растворов компонентов. Отклонения от аддитивности для вязкости представлены пунктирной линией в верхней части рис. 2. Интервалы отклонений от аддитивности для вязкости приведены на левой оси ординат диаграммы. Как видно из рисунка, отклонения от аддитивности имеют два минимума, соответствующих молекулярным соотношениям амидопирина и анальгина 1:2 и 2:1.

Метод Н. А. Измайлова был использован нами также при изучении взаимодействия по данным показателя преломления света в системе. Изучались показатели преломления 0,1 М водных растворов смесей и чистых компонентов с помощью рефрактометра Аббе.

Данные показаны сплошной линией в средней части рис. 2. Значения показателя преломления показаны на правой оси ординат диаграммы.

Как видно из рисунка, диаграмма показателя преломления имеет две точки перегиба при молярных соотношениях амидопирина—анальгина 2:1 и 1:2. Влияние растворителя учитывалось при расчете отклонений от аддитивности, представленных прямой линией в верхней части рис. 2. Значения отклонений от аддитивности показателя преломления показаны на правой оси ординат диаграммы.

Как видно из рисунка, отклонения от аддитивности имеет максимум при 33 молярных процентах амидопирина и минимум при 66 молярных процентах, что характеризует образование моллекулярных комплексов с соотношением компонентов 1:2 и 2:1.

ВЫВОДЫ

1. Изучена возможность твердофазного взаимодействия между амидопирином и анальгином и показано наличие в системе двух нестабильных молекулярных компонентов с соотношением компонентов 1:2 и 2:1.

2. Изучено взаимодействие компонентов в водных растворах и показано, что в разведенных растворах образуются молекулярные комплексы с соотношением компонентов 1:2 и 2:1.

3. Нестабильность образующихся комплексов дает основание полагать, что физико-химическое взаимодействие не является причиной увеличения времени распадаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гатчек Э. Вязкость жидкостей. Перевод с анг., II изд. М-Л., 1935.
2. Глузман М. Х., Гергиунс А. Л., Гегузин Я. Е. Журнал прикладной химии, 1953, 26, 1223.
3. Государственная фармакопея, IX изд., 1961.
4. Измайлов Н. А. Электрохимия растворов. Изд. ХГУ, Харьков, 1959, 422.
5. Курнаков Н. С. Введение в физико-химический анализ. Изд. АН СССР, М., 1940.
6. Стрельникова Н. Д., Гаврилин Г. Ф., Желнов А. А., Куличкова Р. В. Новые лекарственные растения Сибири, их лечебные препараты и применение. Труды Томского университета, 1959, вып. 5, 68—71.
7. Archiv die Farmazie, 1926, 63, 261.
8. Adamantis etc., Prace komis. farm. Poznań. towarz. przyjaciół, nauk, 1965, 3, 41—51.
9. Fischer K., Salzen H. Arch. exp. Path. u. Pharmaz, 1955, 179, 327.
10. Koffler L. Mikrochimica Acta, 1951, 36/37, 283—290.
11. Langer, Wien. Med. Wchschr., 1929, 79, 728.
12. Pfeifer P. Organische Nolekülverbindungen, Stuttgart, 1927.
13. Staub W., Friendl F., Archiv exp. Path. u. Pharmac., 1955, 179, 327.
14. Wagner I., Dtsch. Apoth. Ztug, 1957, 97, 1.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕВОМИЦЕТИНА СТЕАРАТА ГИДРОКСИЛАМИНОВЫМ МЕТОДОМ

А. Ф. СОЛОДОВА

(Кафедра фармацевтической химии 1-го Ммн; зав. кафедрой — заслуженный деятель науки, проф. П. Л. Сенов).

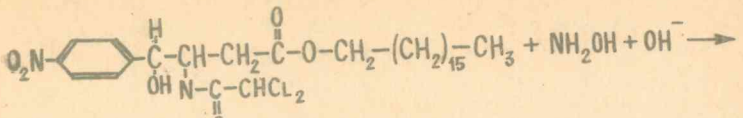
Анализ левомицетина стеарата по Государственной фармакопее СССР, IX изд. (сокр. ГФ, IX) производится трудоемким методом, основанным на определении стеариновой кислоты (в случае, когда препарат представлен в виде порошка или таблеток) по хлорциону, после спекания.

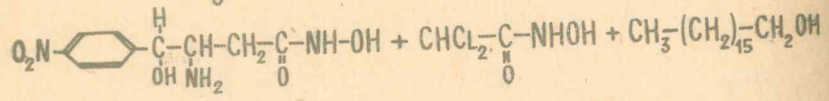
В ГФХ будет включен спектрофотометрический метод количественного определения левомицетина стеарата, который, как известно, во многих случаях отличается простотой, точностью и быстротой выполнения. Однако, учитывая, что в настоящее время еще не все контрольно-аналитические лаборатории оснащены спектрофотометрами, мы сочли целесообразным разработать методику для фотоколориметрического определения левомицетина стеарата, которая бы давала возможность определять левомицетин стеарат в порошке и лекарственных формах с достаточной быстротой и точностью.

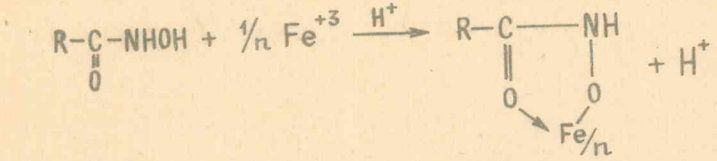
Известно, что цепь аминопропандиола является в биологическом отношении наиболее специфической частью молекулы левомицетина. Учитывая высокую специфичность строения этой цепи, мы разработали методику для количественного определения левомицетина стеарата по этой части молекулы.

Метод количественного определения левомицетина, описанный в работе A. Tamotsu (1), основан на том, что в результате щелочного гидролиза левомицетина в присутствии гидроксиламина образуется натриевая соль гидроксамовой кислоты, которая в кислой среде дает окрашенный комплекс с хлоридом окисного железа. По предлагаемой методике нам не удалось получить устойчивой окраски соединения, получающегося в результате реакции, и колориметрирование окрашенного раствора оказалось затруднительным. В то же время, как показал эксперимент, условия выполнения реакции образования гидроксамовой кислоты для левомицетина стеарата несколько иные, чем для левомицетина.

Образование гидроксамовой кислоты и дальнейшее сочетание последней с катионами трехвалентного железа для левомицетина стеарата идет по следующей схеме:







Полученный продукт реакции колориметрируют.

При разработке методики количественного определения левомицетина стеарата гидроксиламиновым методом в порошке и таблетках мы определили:

а) концентрации гидроксиламина солянокислого и гидроокиси натрия, необходимые для образования гидроксамовой кислоты в процессе гидролиза. Было выяснено, что оптимальными концентрациями являются 2,5 н раствор гидроокиси натрия и 2 н раствор гидроксиламина солянокислого, взятые в определенных количествах (см. методику построения калибровочной кривой);

б) оптимальную температуру, необходимую для проведения гидролиза, которая оказалась равной 65° (±2°); оптимальное время гидролиза — 10 минут. При соблюдении данных условий продукт реакции после сочетания с катионами трехвалентного железа подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера;

в) окрашенный комплекс с катионами трехвалентного железа образуется при pH=0,8—0,9.

Предложена методика для приготовления раствора железоаммониевых квасцов, как более устойчивого реактива по сравнению с раствором хлорида окисного железа, чаще всего рекомендуемого в литературе: 30,0 г железоаммониевых квасцов квалификации «чистый» растворялись в 100,0 мл дистиллированной воды. К полученному раствору добавлялось 45,0 мл азотной кислоты уд. веса 1,072. К 60,0 мл полученного раствора добавлялось 20 мл азотной кислоты уд. веса 1,052.

Измерение оптической плотности окрашенных растворов, содержащих от 80 до 400 мкг/мл, проводили на ФЭК-56-2 в

кювете с рабочей длиной 10, 103 мм при зеленом светофильтре № 5.

Методика построения калибровочной кривой: 0,1 г левомицетина стеарата (точная навеска), отвечающего требованиям ГФ IX, помещали в мерную колбу на 100 мл и в нее же приливали 10 мл этилового спирта 95°. Содержимое колбы нагревали до 40—50° на водяной бане, затем охлаждали до 20° и объем доводили до метки этиловым спиртом 95°. 0,40, 0,80, 1,20, 1,60,, 2,00, 2,400, 2,8006, 3,20, 3,60, 4,00 мл полученного раствора помещали в конические колбы на 25 мл., и объем в каждой колбе доводили этиловым спиртом до 5,20 мл. Затем ,в каждую колбу вносили по 2 мл смеси растворов гидроокиси натрия и гидроксиламина солянокислого (взятых в равных количествах). Колбы помещали в нагретую до 65° водяную баню и нагревали при этой температуре в течение 10 минут. В горячий раствор приливали 1 мл 2,5 н раствора хлористоводородной кислоты, и содержимое охлаждали до 15°. После охлаждения растворов во все колбы добавляли по 0,8 мл раствора железоаммониевых квасцов и по 1,0 мл 95° этилового спирта. В качестве раствора для сравнения брали раствор, состоящий из 0,8 мл раствора железоаммониевых квасцов и 9,2 мл дистиллированной воды. Калибровочная кривая представлена на рисунке:

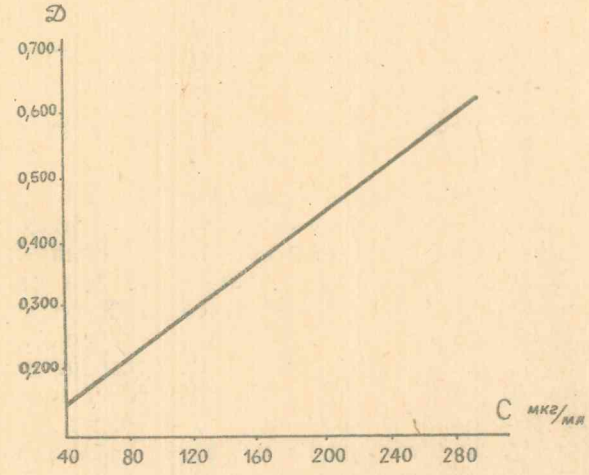


Рис. 1. Калибровочная кривая для левомицетина стеарата.

Для количественного определения левомицетина стеарата в порошке точную навеску препарата (около 50 мг), помещали в коническую колбу на 25 мл и растворяли в 10 мл 95° этилового спирта при нагревании на водяной бане при температуре 40—50°. Затем содержимое колбы охлаждали до 20° и количественно переносили в мерную колбу, объемом 50 мл и доводили этиловым спиртом до метки. 2 мл полученного раствора помещали в коническую колбу на 25 мл и далее определения производили, как при построении калибровочной кривой. Результаты опытов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Определение левомицетина стеарата в порошке фотоколориметрическим методом

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено %	$X-\bar{X}$	$(X-\bar{X})^2$
0,0554	0,465	98,4	—0,64	0,410
0,0473	0,410	99,9	+0,86	0,740
0,0520	0,454	96,9	—2,14	4,580
0,5000	0,427	99,5	+0,44	0,190
0,0500	0,433	100,5	+1,46	2,130
$\bar{X}$=99,04	σ=1,41	$\sigma_{\bar{x}}$=0,634	$\bar{X}\pm$Ip=99,04	±1,76

Вероятная относительная погрешность метода ±1,78%.

Для количественного определения левомицетина стеарата в таблетках точную навеску (около 0,05 г) растертых таблеток помещали в коническую колбу на 25 мл и растворяли в 10 мл этилового спирта 95° при нагревании на водяной бане до 40—50°. Затем содержимое колбы охлаждали до 20°, количественно переносили в мерную колбу, объемом 50 мл и доводили этиловым спиртом до метки. Полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр, первые порции фильтрата отбрасывали. 3 мл фильтрата помещали в коническую колбу на 25 мл, в нее добавляли 2,2 мл этилового спирта 95° и далее определение проводили, как при построении калибровочной кривой. Результаты опытов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Определение левомицетина стеарата в таблетках по 0,250 фотоколориметрическим методом

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено в 1 табл., г	$(X-\bar{X})\times10^{-3}$	$(X-\bar{X})^2\times10^{-6}$
0,0502	0,417	0,253	+1,0	1,0
0,0480	0,414	0,258	+6,0	36,0
0,5440	0,443	0,252	0,0	0,0
0,0476	0,386	0,246	—6,0	36,0
$\bar{X}$=0,252	$\sigma=4{,}4\cdot10^{-3}$	$\sigma_{\bar{x}}=2{,}2\cdot10^{-3}$	$\bar{X}\pm$Ip=0,252	±0,007

Вероятная относительная погрешность метода ±2,77%.

ВЫВОДЫ

1. Предложена методика фотоколориметрического определения левомицетина стеарата в порошке и таблетках.
2. Методика основана на образовании гидроксамата железа при реакции гидроксамовых кислот с катионами трехвалентного железа в кислой среде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tamotsu A. и др. Coloririmetric determination of chloramphenicol with hydroxylamine hydrochloride and ferric chloride. «Gakugaku Zasshi», 1957, 77, 1381—21.

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ СУДЕБНОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

О. А. АЛИМХАНОВ, Л. Т. ИКРАМОВ, А. Ю. ТАШПУЛАТОВ, Х. Ф. КАРИЕВА

(Кафедра токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института; зав. — доц. Л. Т. Икрамов)

В настоящее время для борьбы с сельскохозяйственными вредителями и болезнями хлопчатника, а также для дефолиации его листьев широкое применение нашли из фосфорорганических соединений — октометил, метилмеркаптофос, фосфамид и бутифос (2, 3).

Для количественного определения левомицетина стеарата в порошке точную навеску препарата (около 50 мг), помещали в коническую колбу на 25 мл и растворяли в 10 мл 95° этилового спирта при нагревании на водяной бане при температуре 40—50°. Затем содержимое колбы охлаждали до 20° и количественно переносили в мерную колбу, объемом 50 мл и доводили этиловым спиртом до метки. 2 мл полученного раствора помещали в коническую колбу на 25 мл и далее определения производили, как при построении калибровочной кривой. Результаты опытов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Определение левомицетина стеарата в порошке фотоколориметрическим методом

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено %	$X-\bar{X}$	$(X-\bar{X})^2$
0,0554	0,465	98,4	—0,64	0,410
0,0473	0,410	99,9	+0,86	0,740
0,0520	0,454	96,9	—2,14	4,580
0,5000	0,427	99,5	+0,44	0,190
0,0500	0,433	100,5	+1,46	2,130
$\bar{X}$=99,04	σ=1,41	$\sigma_{\bar{x}}$=0,634	$\bar{X}\pm$Ip=99,04	±1,76

Вероятная относительная погрешность метода ±1,78%.

Для количественного определения левомицетина стеарата в таблетках точную навеску (около 0,05 г) растертых таблеток помещали в коническую колбу на 25 мл и растворяли в 10 мл этилового спирта 95° при нагревании на водяной бане до 40—50°. Затем содержимое колбы охлаждали до 20°, количественно переносили в мерную колбу, объемом 50 мл и доводили этиловым спиртом до метки. Полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр, первые порции фильтрата отбрасывали. 3 мл фильтрата помещали в коническую колбу на 25 мл, в нее добавляли 2,2 мл этилового спирта 95° и далее определение проводили, как при построении калибровочной кривой. Результаты опытов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Определение левомицетина стеарата в таблетках по 0,250 фотоколориметрическим методом

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено в 1 табл., г	$(X-\bar{X})\times10^{-3}$	$(X-\bar{X})^2\times10^{-6}$
0,0502	0,417	0,253	+1,0	1,0
0,0480	0,414	0,258	+6,0	36,0
0,5440	0,443	0,252	0,0	0,0
0,0476	0,386	0,246	—6,0	36,0
$\bar{X}$=0,252	$\sigma=4{,}4\cdot10^{-3}$	$\sigma_{\bar{x}}=2{,}2\cdot10^{-3}$	$\bar{X}\pm$Ip=0,252	±0,007

Вероятная относительная погрешность метода ±2,77%.

ВЫВОДЫ

1. Предложена методика фотоколориметрического определения левомицетина стеарата в порошке и таблетках.
2. Методика основана на образовании гидроксамата железа при реакции гидроксамовых кислот с катионами трехвалентного железа в кислой среде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tamotsu A. и др. Coloririmetric determination of chloramphenicol with hydroxylamine hydrochloride and ferric chloride. «Gakugaku Zasshi», 1957, 77, 1381—21.

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ СУДЕБНОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

О. А. АЛИМХАНОВ, Л. Т. ИКРАМОВ, А. Ю. ТАШПУЛАТОВ, Х. Ф. КАРИЕВА

(Кафедра токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института; зав. — доц. Л. Т. Икрамов)

В настоящее время для борьбы с сельскохозяйственными вредителями и болезнями хлопчатника, а также для дефолиации его листьев широкое применение нашли из фосфорорганических соединений — октометил, метилмеркаптофос, фосфамид и бутифос (2, 3).

Эти ядохимикаты не безразличны для теплокровных животных и человека, она обладает явно выраженной токсичностью. Средняя смертельная доза фосвамида составляет 135 мг, бутифоса — 177 мг, октометила — 14,5 мг и метилмеркаптофоса 65 мг на кг веса (1, 5, 6).

Учитывая широкое применение вышеназванных препаратов в сельском хозяйстве, их доступность широким слоям населения и высокая ядовитость, мы поставили перед собой задачу, заключающуюся в разработке оптимальных условий изоляции бутифоса, фосфамида, октаметила и метилмеркаптофоса из вещественных доказательств.

Критическое изучение литературных данных, касающиеся методов количественного определения этих фосфорорганических веществ показало, что титрационно-энзиматические (4) и спектрофотометрические (7, 11) методы определения малых количеств бутифоса имеют серьезные недостатки, они довольно сложны, трудоемки и т. д. Хроматографические (10), колориметрические (9), криоскопические (8) методы количественного определения фосфамида, также имеют существенные недостатки, выражающиеся в сложности и неспецифичности их по отношению к исследуемому химикату.

Среди способов количественного определения фосфорорганических соединений наиболее простым, несложным, достаточно точным и сравнительно быстрым является колориметрический метод, основанный на переведении их молибдатом аммония в синюю фосфорномолибденовую гетерополикислоту. После подбора метода количественного определения этих фосфорорганических ядохимикатов, мы приступили к разработке более подходящих способов изолирования их из различных объектов. Учитывая физико-химические свойства этих ядов, нами были испытаны по отношению к ним широко применяемые в химико-токсикологическом анализе методы изолирования ядовитых сильнодействующих веществ подкисленным спиртом и подкисленной водой, а также метод перегонки с водяным паром.

При изолировании бутифоса перегонкой с водяным паром выход бутифоса в среднем составляет 2,29%, а подкисленным спиртом выход достигался до 3,49%. В то же время выход фосфамида при изолировании его подкисленным спиртом составлял 10,65%, а подкисленной водой — 23,31%.

После получения таких низких результатов от применения методов изолирования (перегонки с водяным паром, подкисленным спиртом и подкисленной водой), нами были применены другие методы отделения их из биологического объекта.

Так как эти органические соединения фосфора хорошо растворяются в органических растворах, дальнейшие этапы нашей работы были направлены на возможность изолирования их непосредственно при помощи настаивания биологического объекта органическими растворителями и нахождение оптимальных условий.

1. **Выбор органического растворителя.** Отсутствие в литературе сведений, касающихся их растворимости в различных органических растворителях, побудило нас изучить экстрагирующую способность различных органических растворителей по отношению к бутифосу, октаметилу, фосфамиду и метилмеркаптофосу.

Для осуществления этой задачи 100 г измельченного биологического объекта (печень трупа человека) смешивали в колбе с известным количеством этих ядов и содержимое колбы оставляли при комнатной температуре на сутки. С истечением времени изолирование проводили двухчасовым настаиванием биологического объекта со 100 мл органического растворителя. Органический растворитель фильтровали через сухой двойной фильтр в сухую колбу Эрленмейнера, растворитель выпаривали на водяной бане при температуре не выше 40—50°С. Остаток минерализовали при помощи 5 мл концентрированной серной, 15 мл конц. азотной кислоты. Нагревали до выделения густых белых паров серного ангидрида и после охлаждения минерализат количественно переносили в мерную колбу емкостью 500 мл. Для анализа брали 10 мл в другую мерную колбу емкостью 100 мл, затем добавляли туда же 40 мл воды, 5 мл восстанавливающего раствора, 10 мл раствора молибдата аммония и спустя 10 минут 20 мл 34% раствора ацетата натрия. Объем окрашенного раствора доводили водой до метки и колориметрировали на ФЭК-М с применением красного световильтра в кювете с рабочей длиной 10 мл.

Результаты исследования приведены в табл. 1 и 2.

Как видно из данных таблиц 1 и 2, наилучшим органическим растворителем для изолирования бутифоса оказался дихлорэтан и диэтиловый эфир, а для фосфамида — хлороформ. Извлекающая способность диэтилового эфира немного уступает дихлорэтану, последний позволяет извлечь бутифос около 0,96% больше, чем диэтиловый. Но учитывая то обстоятельство, что эфир является недефицитным реактивом и легко летучим соединением, дальнейшую работу для изолирования бутифоса мы и проводили при помощи эфира.

Изучение природы органических растворителей по отношению к октаметилу и метилмеркаптофосу показало, что на-

Таблица 1

Результаты определения бутифоса, после изолирования его различными органическими растворителями

№№	Органический растворитель	Добавлено бутифоса к 100 г печени, мг	Найдено	
			мг	%
1	Дихлорэтан	352,2	146,7	41,67
2	Эфир диэтиловый	349,2	142,2	40,71
3	Н-бутиловый спирт	357,2	136,1	38,11
4	Бензол	342,5	94,79	27,68
5	Хлороформ	328,5	87,12	26,52
6	Толуол	355,2	89,95	25,33

Таблица 2

Результаты определения фосфамида, после изолирования его различными органическими растворителями

№№	Органический растворитель	Добавлено фосфамида к 100 г печени, мг	Найдено	
			мг	%
1	Хлороформ	205,4	77,18	37,58
2	Дихлорэтан	209,4	70,42	33,65
3	Н-бутиловый спирт	195,5	65,48	33,50
4	Бензол	215,2	68,23	31,71
5	Эфир диэтиловый	200,2	54,81	27,38
6	Толуол	201,3	52,10	25,88

илучшим органическим растворителем для их изолирования оказался хлороформ.

II. Влияние кислотности среды на степень изолирования. Для этого измельченный, затравленный соответствующими соединениями биологический объект оставляли при комнатной температуре на сутки. Затем объект обрабатывали водой до кашицеобразного состояния и концентрацию водородных ионов доводили до различных величин при помощи 5% раст-

вора соляной кислоты или 5% раствора аммиака. При этом значение pH устанавливали универсальной индикаторной бумагой. Затем изолирование производили настаиванием в течение двух часов со 100 мл соответствующего органического растворителя.

При этом опыты показали, что наиболее подходящим условием для изолирования бутифоса из биологического материала является pH=7, для фосфамида pH=5, для октаметила pH=5 для метилмеркаптофоса pH=3—5. Увеличение или уменьшение этой величины pH могут привести к значительным потерям препарата.

III. Влияние кратности извлечения на изолирование их из биологического объекта. Для этого затравленный биологический объект с бутифосом заливали 50 мл эфира, а объекты с фосфамидом, октаметилом, метилмеркаптофосом заливали 50 мл хлороформа и время от времени взбалтывая, оставляли в течение получаса, затем растворитель фильтровали и к объекту снова добавляли 50 мл растворителя и так процесс повторяли в одном случае один раз, в другом — два раза и т. д.

Результаты анализа, касающиеся бутифоса и фосфамида, приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Влияние кратности настаивания объекта эфиром на извлекаемость бутифоса

№№ пп.	Добавлено бутифоса к 100 кг печени, мг	Кратность извлечения	Найдено	
			мг	% %
1	350,8	1	139,4	39,74
2	288,5	2	151,9	52,66
3	270,7	3	163,0	60,22
4	279,9	4	192,2	68,66
5	286,7	5	203,8	71,08
6	284,2	6	202,8	71,39
7	312,3	7	223,1	71,45
8	309,5	8	219,9	70,95
9	Контрольная	1—8	—	—

Таблица 4

Влияние кратности настаивания объекта хлороформом на извлекаемость фосфамида

№№	Добавлено фосфамида к 100 г печени, мг	Кратность извлечения	Найдено	
			мл	%
1	246,2	1	34,10	13,86
2	216,1	2	45,00	20,82
3	210,1	3	75,50	35,93
4	245,0	4	119,3	48,68
5	225,5	5	128,3	56,89
6	236,9	6	141,5	59,73
7	220,5	7	131,8	59,78
8	221,9	8	133,4	60,10
9	243,2	9	146,3	60,16
10	Контрольная	1—9	—	—

Как видно из данных таблицы, пятикратная обработка биологического объекта эфиром позволяет извлечь бутифос до 71%, в то же время шестикратная обработка объекта хлороформом позволяет изолировать около 60% фосфамида, 62,5% октаметила и более 22% метилмеркаптофоса.

Дальнейшая обработка объекта исследования органическими растворителями дает незначительное повышение результатов.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что наилучшим органическим растворителем для изолирования из биологического объекта бутифоса является диэтиловый эфир; для фосфамида, метилмеркаптофоса и октометила, — хлороформ.

2. Изучено влияние концентрации водородных ионов на извлекаемость из биологического объекта и выяснено, что pH = 7 для бутифоса, и pH = 3—5 для фосфамида, октометила и метилмеркаптофоса является оптимальным.

3. Для максимального извлечения бутифоса из 100 г биологического объекта достаточным является пятикратная обработка диэтиловым эфиром по 50 мл, позволяющая извлечь до 71% яда; шестикратная обработка объекта хлороформом в тех же объемах позволяет изолировать около 60% фосфамида, 62,5% октометила и более 22% метилмеркаптофоса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова Р. А. Токсикология бутифоса и гигиена труда при его применении в хлопководстве. Автореферат диссертации уч. ст. канд. мед. наук. Ташкент, 1966.

2. Гиринг А. Внутрирастительные инсектициды. Новые инсектифунгициды и гербициды. М. 1960, стр. 24—32.

3. Закиров Т. С., Раковская М. В. Бутифосновый эффективный дефолиант хлопчатника. Сельское хозяйство Узбекистана, 1962, № 9, стр. 12—15.

4. Коблов Р. К. К вопросу о судьбе некоторых дефолиантов в растении. Вопросы биологии и краевой медицины. Ташкент, вып. 4, стр. 63—67.

5. Паньшина Т. Н. Экспериментальные данные к токсикологии нового фосфорорганического инсектицида фосфамида (рогора, диметоата). Фармакология и токсикология, 1963, № 4, стр. 476—483.

6. Шредер Г. Новые фосфорорганические инсектициды. М., 1965, стр. 455—464.

7. Boyd G. R., Burber M. A., Analisis of cotton seed for residues of tributyl phosphorotrithioite. J. Agri and Food Chem., 1962, V. 10, N 3, pp. 196—198.

8. Best R. I., Hersch N. R., Cryscopic anal sis for ocganic phosphate pesticides — malathion, dimethoute, o,o-diethyl-o-pyrazinyl phosphorothioate and phorate. J. Agri. and Food Chem., 1964, V. 12, N 6, pp. 546—549.

9. Diang P. A., Schechter M. S., Colorimetric method for the estimation of dimethoate residues. J. Agri. and Food. Chem., 1963, V. 11, N 1, pp. 63—66.

10. Mc. Rae H. F., Mckinley W. P., Chromatographic identification of some organophosphate insecticides. J. Assoc. Offic Agri. Chem., 1961, V. 44, N 2, pp. 207—211.

11. Slivinski R. A., Doty D. M., Determination of microguantities of methyl mircaptan in gamma irradiated meat. J. Agri. and Food. Chem., 1958, V. 6, N 1, pp. 41—44.

ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ СОРБЕНТА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ В НАСТОЙКЕ И ЭКСТРАКТАХ КРАСАВКИ

В. Е. ЧИЧИРО, Э. П. КОСТЕННИКОВА

(Лаборатория физической химии Центрального аптечного научно-исследовательского института Министерства здравоохранения СССР).

Тонкослойная хроматография в сочетании с другими физико-химическими методами анализа успешно используется для количественного определения лекарственных веществ. Вещества на хроматограммах определяют путем визуального сравнения площадей зон исследуемых веществ с зонами эталонов или измерением площадей зон веществ с помощью планиметра. В последнее время используются объективные методы количественной оценки веществ непосредственно на хроматограммах — денситометрия и радиометрия, успешно применяемые при анализе аминнокислот и стероидов.

Количественное определение веществ, элюированных с хроматограмм, проводят спектрофотометрически, колориметрически, весовым или другими методами анализа.

Самый простой способ количественной оценки веществ на хроматограммах основан на линейной зависимости веса веществ от площади зоны, которую оно образует независимо от интенсивности и окраски. Хроматографирование неизвестных и серии стандартных растворов проводят одновременно на одной пластинке. Площади зон веществ определяют с помощью планиметра. Содержание веществ вычисляют графически. Этот метод был предложен A. Seher (2, 3).

S. J. Purdy, E. V. Truter (4,5) установили, что квадратный корень площади пятна является линейной функцией логарифма веса вещества в зоне. Количественное определение веществ по рекомендованному методу авторы проводили после построения графика зависимости корня квадратного площади пятна от логарифма веса нанесенного вещества или вычисляли алгебраически, после хроматографирования серии разбавленных растворов.

В 1960 г. F. W. Hefendehl (6) установил линейную зависимость между «экстинкцией площади» пятна денситометрического следа на хроматограмме и весом вещества на пятне.

W. Poethke, W. Kinze (7), используя денситометр ERI-10 фирмы Цейс, разработали методику количественного определения главных алкалоидов опия, после их разделения в тонком слое сорбента.

Целью наших исследований было изучение возможности и разработка методик количественного определения алкалоидов, входящих в состав настоек и экстрактов, с помощью тонкослойной хроматографии. Количественную оценку алкалоидов проводили непосредственно на хроматограммах по площади зон (пятен) и денситометрически.

Количественному определению алкалоидов по площади конечных зон на хроматограммах предшествовала работа по выбору оптимальных условий хроматографирования и изучения факторов, влияющих на величину конечных зон веществ. Установлено, что на величину конечных зон влияет толщина слоя сорбента, его активность, высота подъема фронта растворителя, в то время как величина пятна на старте (в пределах до 10 мм) и способ нанесения веществ на хроматограмму имеют лишь незначительное влияние.

Хроматографирование проводили в слое силикагеля марки КСК в подобранной нами системе растворителей: метанол-хлороформ — 25% раствор аммиака (20:10:1). Слой сорбента получали с помощью прибора для тонкослойной хроматографии фирмы «Дезага». Экспериментально установлено, что прямая зависимость между количеством нанесенного атропина и конечной зоной на хроматограмме наблюдается в основном в пределах от 20 до 100 мкг. На слой сорбента пластинки (20×20 см) наносили 0,1% раствор атропина в объемах, содержащих 20, 40, 60 и 80 мкг атропина основания и исследуемые вещества: 0,1 и 0,2 мл настойки красавки или 0,1 и 0,2 мл 2% растворов (на 40° спирте) сухого или густого экстрактов красавки 0,5 мл капель Зеленина. После хроматографирования и обработки хроматограмм реактивом Драгендорфа окрашенные зоны обкалывали острием иглы и переносили на пергаментную бумагу или кальку.

Измерение площадей зон проводили с помощью отечественного полярного планиметра ПП-2К или по радиусам конечных зон веществ по формуле $A = \Pi ab$, где A — площадь пятна ($мм^2$), a и b — наименьший и наибольший радиусы.

Строили графики зависимости площади зон стандартов от веса нанесенного вещества или корня квадратного площади зоны от логарифма веса нанесенного вещества (рис. 1 и 2), графически находили содержание атропина в исследуемых объектах.

Результаты определений представлены в таблицах.

Из таблицы 1 видно, что относительная погрешность среднего результата с доверительной вероятностью 0,95 при определении атропина в настойке красавки на хроматограммах по площади пятен, измеренных с помощью планиметра

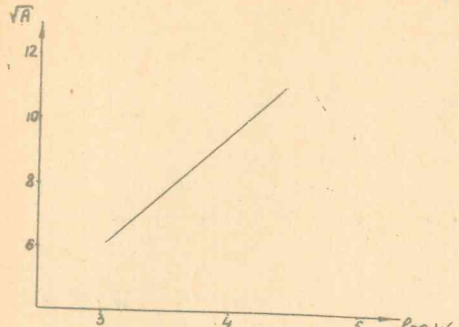


Рис. 1. График зависимости площади пятна от количества нанесенного атропина:
1 — площадь пятна, измеренная планиметром; 2 — площадь пятна, измеренная по радиусам.

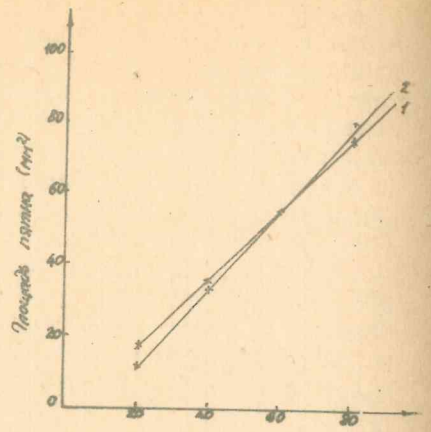


Рис. 2. График зависимости корня квадратного площади пятна от логарифма веса нанесенного атропина.

и построении графика зависимости площади пятна (А) от веса нанесенного вещества (W) составляет 3,92% при вычислении площади пятна по радиусам 5,62%, а при построении графиков зависимости $\sqrt{A}$ от log W относительные погрешности среднего результата — 2,23%.

Количественное определение алкалоидов в тонком слое сорбента с помощью денситометра проводили на автоматическом регистрирующем денситометре ДИ-3, действие которого основано на компенсационной схеме с двумя фотоэлементами. Одновременно с кривой поглощения измеряемых на хроматограмме веществ прибор дает цифровые показания значений площадей, ограниченных кривой и осью абсцисс, которые отсчитываются по счетчику импульсов. Измерения проводились с интерференционным светофильтром с максимумом пропускания в данной области ($\lambda_{мак} = 530$ ммк). Спектральные характеристики прибора проверялись на спектрофотометре СФ-10 (1).

Экспериментально установлено, что наилучшая толщина слоя сорбента для проведения денситометрических измерений — 0,5 мм содержанием 10% гипса в качестве связующего; денситометрические измерения необходимо проводить через 30 минут после обработки хроматограмм реактивом Драгендорфа. Выцветание пятен наблюдалось через 2 часа.

Таблица 1

Результаты количественного определения алкалоидов в настойке красавки, (%)

Найдено атропина и скополамина денситометрически	Найдено атропина по площади пятен на хроматограммах								Найдено по ГФ IX	
	Площадь измерена планиметром				Площадь вычислена по радиусам					
	вычислено по графику зависимости A* от W**		вычислено по графику зависимости $\sqrt{A}$ от log W		вычислено по графику зависимости A от W		вычислено по графику зависимости $\sqrt{A}$ от log W			
%	%	относительная погрешность	%	относительная погрешность	%	относительная погрешность	%	относительная погрешность	%	относительная погрешность
0,0290	0,029		0,029		0,030		0,030		0,028	
0,0285	0,031		0,030		0,030		0,031		0,027	
0,0280	0,031		0,030		0,027		0,031		0,028	
0,0280	0,03		0,029		0,029		0,030			
0,0280	0,031	1,96	0,029	3,92	0,028	5,62	0,030	2,23		2,68

* A — площадь пятна, мм²
** W — количество нанесенного вещества, мкг.

Таблица 2

Сравнительные данные количественного определения алкалоидов в настойке и экстрактах красавки (%)

Наименование препарата, номер серии	Содержание атропина, найденное на площади пятен на хроматограммах				Найдено денситометрически			Найдено по ГФ IX
	планиметрически		по радиусам					
	A от W	$\sqrt{A}$ от log W	A от W	$\sqrt{A}$ от log W	атропина	скополамина	содержание атропина и скополамина	
Настойка красавки сер. 63865	0,03	0,03	0,029	0,029	0,0276	0,0007	0,0283	0,028
Настойка красавки сер. 93065	0,031	0,027	0,031	0,031	0,0247	0,0007	0,0281	0,028
Экстракт красавки сухой сер. 4064	1,5	1,5	1,5	1,5	1,286	0,154	1,44	1,37
Экстракт красавки сухой сер. 1165	1,55	1,5	1,5	1,5	1,295	0,16	1,455	1,48
Экстракт красавки густой сер. 2865	1,5	1,39	1,5	1,42	1,289	0,16	1,449	1,43
Экстракт красавки густой сер. 3065	1,45	1,42	1,55	1,42	1,292	0,148	1,44	1,48
Капли Зеленина сер. 070267	0,032	0,03	0,029	0,026	0,026	—	0,026	—
Капли Зеленина (настойка красавки) сер. 93065	0,029	0,03	0,027	0,03	0,027	—	0,027	0,028

A — площадь пятна, мм²

W — количество нанесенного вещества, мкг

В таблице приведены данные среднего из 5 определений.

Построение калибровочных кривых. На слой сорбента пластинки (20×4 см) наносили 0,05% растворы атропина (гиосциамина) или скополамина в различных концентрациях от 10 до 100 мкг. Для каждой концентрации приготавливали 6 серий хроматограмм, которые подвергали трехкратному измерению на денситометре. Калибровочные кривые строили по средним значениям из 18 измерений для каждой точки. Прямо пропорциональная зависимость между концентрацией атропина (гиосциамина) и скополамина и их оптической плотностью наблюдается в пределах от 10 до 80 мкг (рис. 3).

При определении алкалоидов в настойке и экстрактах красавки на слой сорбента наносили 0,1 и 0,2 мл настойки красавки или 0,1 и 0,2 мл 2%-ных растворов экстрактов красавки на 40° спирте и 0,5 мл капель Зеленина.

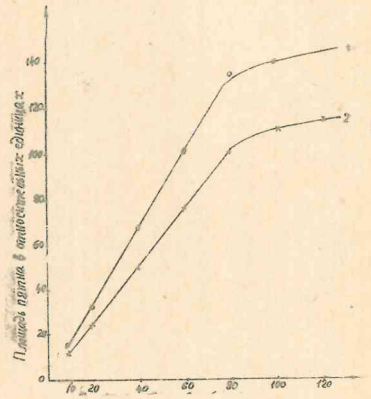


Рис. 3. Калибровочные кривые для денситометрического определения смесей:
1 — скополамина;
2 — атропина (гиосциамина).

Поскольку методики количественного определения алкалоидов в настойке красавки, входящей в состав капель Зеленина по технической документации нет, мы приготавливали контрольную смесь с известным содержанием алкалоидов в настойке красавки (см. табл. 2).

Для определения скополамина в исследуемых препаратах использовали метод «добавок». На сорбент наносили раствор скополамина, а затем настойку красавки, при обратном порядке нанесения веществ на хроматограмме образуются конечные пятна в форме полумесяца, что затрудняет их измерение.

По колибровочным кривым (рис. 3) определяли количественное содержание алкалоидов в настойке и сухом экстрактах красавки и в каплях Зеленина (см. таблицы 1 и 2).

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методики количественного определения алкалоидов в настойке, экстрактах красавки и в каплях Зеленина методом тонкослойной хроматографии по площади

пятен, измеренных планиметром, вычисленных по радиусам и с помощью денситометра ДИ-3. Приведены сравнительные данные результатов количественного определения алкалоидов указанными методами.

2. Установлено, что относительная погрешность среднего результата при определении алколоидов в настойке красавки с помощью денситометра меньше, чем при определении алкалоидов по методике ГФ IX и составляет 1,96%.

3. Относительная погрешность среднего результата при определении алкалоидов в настойке красавки по площади пятен на хроматограммах, вычисленных планиметром и по радиусам с построением графика зависимости A от W или $\sqrt{A}$ от log W не превышает 6% и значительно меньше допустимых норм отклонений. Эти методики могут быть использованы в практике контрольно-аналитических лабораторий, особенно в тех случаях, когда определение веществ другими методами анализа затруднительно или невозможно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шипалов М. С., Шилов Ю. М., Мехтиханов С. Д. «Прикладная биохимия и микробиология», 1966, т. 2, вып. 6, стр. 707—713.
2. Seher A., Nahrung, 1960, 4, 466—478.
3. Seher A., Mikrochim. Acta, 1961, 308—313.
4. Purdy S. J., Truter E. V., Analyst, 1962, v. 87, 1039, p. 802—809.
5. Purdy S. J., Truter E. V., Lab. Pract., 1964, v. 13, p. 500—504.
6. Hefendehl F. W., Planta Medica, 1960, 8, 65—70.
7. Poetke W., Kinze W., Pharm. Zentralhalle. Dtsch, 1964, Bd. 103, S. 577—583.

ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ АЗОПРОИЗВОДНЫХ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ B_6 ДЛЯ АНАЛИЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

А. Ю. ОНОВ

(Кафедра фармацевтической химии Азербайджанского государственного медицинского института им. Н. Нариманова; зав. — проф. А. М. Алиев).

Фармакопейным (ГФ IX) препаратом витаминов группы B_6 является пиридоксина гидрохлорид. Наиболее распространенными методами определения пиридоксина гидрохлорида являются фотоколориметрические, основанные на образовании индофенолового красителя с 2,6-дихлорхинонхлоримидом (4, 10) и диэтил-п-фенилендиамином (5, 9). Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином (12) и тиофеном (11) были использованы для определения пиридоксаля и фосфопиридоксаля.

Для раздельного определения витаминов группы B_6 применялись реакции с диазотированной сульфаниловой кислотой (6) и хлоридом окисного железа (13).

Недостатком указанных реакций является их неспецифичность и нестабильность окрашенных продуктов.

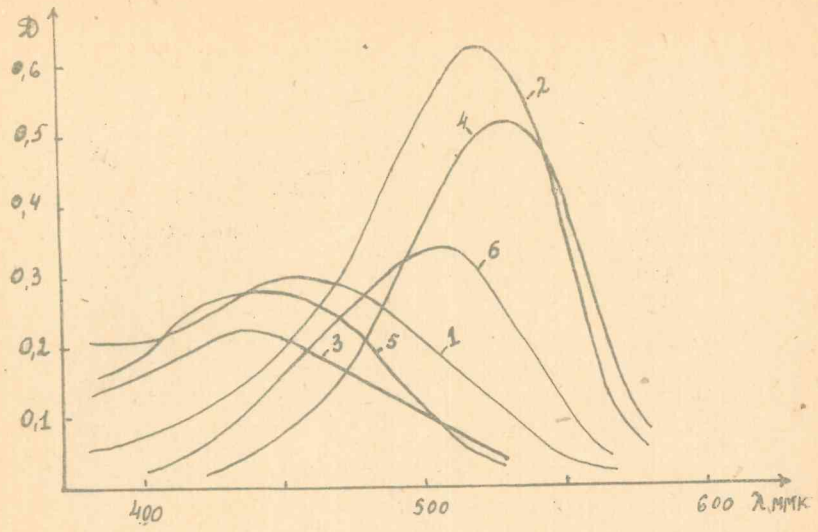
А. М. Алиевым (1) было установлено, что азопроизводные витаминов группы B_6 при pH 6,5—7,0 в спирто-водной среде обладают способностью связываться с ионами некоторых металлов (Hg^{2+}, Cu^{2+}, Zn, Tl^{3+} и Cd) с образованием глубокоокрашенных комплексных соединений. Реакция образования цинк-комплекса с применением соли диазония стабилизированной хлоридом цинка была использована для определения пиридоксина гидрохлорида в фармацевтических препаратах (2). Предложены комплексонометрические методы определения фармацевтических препаратов соединений цинка, меди, таллия (7) и ртути (8) с применением в качестве металлиндикатора азокрасителя пиридоксина.

В настоящей работе приводятся некоторые материалы по изучению комплексообразующих свойств азопроизводных витаминов группы B_6 и использования их для анализа фармацевтических препаратов.

Спектрофотометрическое изучение ртуть-комплексов азокрасителей различных форм витамина B_6, показало, что эти комплексы отличаются друг от друга по характеру светопоглощения (рис. 1). При этом реакция получения ртуть-комплексов, была проведена в спирто-водной среде, при pH 6,5—7,0 (в присутствии 10% раствора ацетата натрия) с избыточным количеством ионов ртути. В аналогичных условиях, мы изучали спектры поглощения свободных азопроизводных пиридоксина, пиридоксамина и пиридоксаля, полученных с помощью свежеприготовленного раствора диазотированного стрептоцида.

Как видно из рис. 1 максимальное светопоглощение ртуть-комплекса пиридоксина находится при длине волны 520 ммк (азопроизводное — 450—460 ммк), пиридоксамина — 525—530 ммк (азопроизводное 435—440 ммк), а пиридоксаля — 505—510 ммк (азопроизводное — 440 ммк).

Далее мы изучали влияние соотношения реагирующих компонентов на характер светопоглощения комплекса. На рис. 2 представлены кривые, характеризующие спектры поглощения ртуть-комплекса азокрасителя пиридоксамина при различных соотношениях компонентов; видно, что максимальное комплексообразование имеет место при соотношении



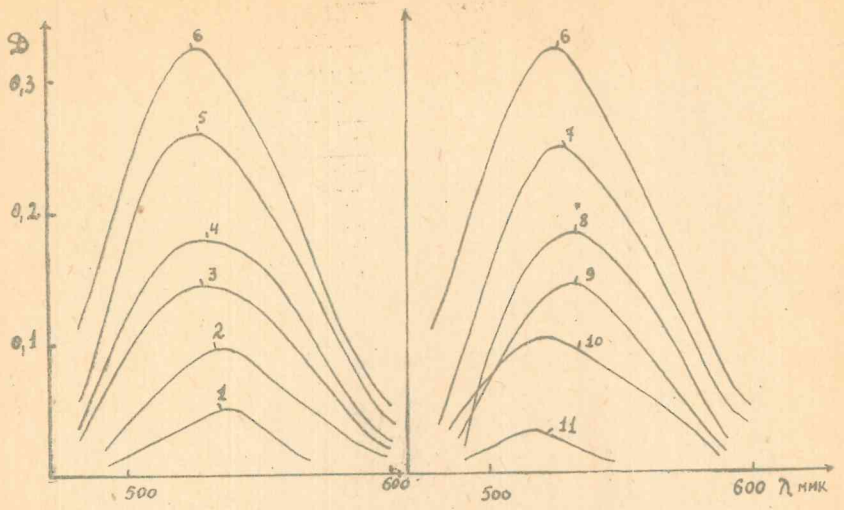
Р и с. 1. Спектры поглощения азопроизводных витаминов группы B_6 и их ртуть-комплексов: азокраситель пиридоксина (1) и его ртуть-комплекс (2), азокраситель пиридоксина (3) и его ртуть-комплекс (4), азокраситель пиридоксаля (5) и его ртуть-комплекс (6).

азокрасителя пиридоксамина и ионов ртути 1:1. При избытке ионов ртути наблюдается батохромное перемещение в длинноволновую область, а при избытке азокрасителя пиридоксамина — гипсохромное перемещение.

На основе измерения оптической плотности D серии растворов с переменной концентрацией азокрасителя пиридоксамина R и постоянной концентрацией ионов ртути, нами рассчитано значение коэффициента молярного поглощения по формуле: $\varepsilon = \frac{D}{c \cdot l}$ и константы нестойкости: $K = \frac{[Hg^{2+}] \cdot [R]}{[HgR]}$ ртуть — комплекса азокрасителя пиридоксамина [HgR]. Результаты этих определений представлены в табл. 1, $[Hg^{2+}]_{общ.} = 4{,}0 \cdot 10^{-5}$.

Таким образом установлено, что ртуть-комплекс азокрасителя пиридоксина имеет константу нестойкости: $K = 1{,}15 \cdot 10^{-6}$ и коэффициент молярного поглощения: $\varepsilon = 8000$.

Реакция образования ртуть-комплекса азокрасителя пиридоксина с применением свежеприготовленного раствора диазотированного стрептоцида и дихлорида ртути, нами использована для разработки нового метода фотоколориметри-



Р и с. 2. Спектры поглощения ртуть-комплекса азокрасителя пиридоксамина при различных соотношениях компонентов:

1.	азокраситель:	ртуть —	1:11	7.	азокраситель:	ртуть —	1,5:1
2.	„	„	1:5	8.	„	„	2:1
3.	„	„	1:3	9.	„	„	3:1
4.	„	„	1:2	10.	„	„	5:1
5.	„	„	1:1,5	11.	„	„	11:1
6.	„	„	1:1				

Таблица 1

№№ пп	Д	[R]общ. 10^{-5} мол/л	$[Hg^{2+}]$общ. 10^{-5} мол/л	$[Hg^{2+}]$своб. 10^{-5} мол/л	[R]своб. 10^{-5} мол/л	$K \cdot 10^{-6}$
1	0,100	1,33	1,25	2,75	0,08	2,40
2	0,153	2,00	1,90	2,10	0,10	1,11
3	0,200	2,66	2,50	1,50	0,16	0,96
4	0,263	3,33	3,28	0,72	0,05	0,11

$K_{сред.} = 1{,}15 \cdot 10^{-6}$

ческого определения пиридоксина гидрохлорида в фармацевтических препаратах (3). Разработанный метод отличается доступностью, простотой выполнения и может применяться для определения пиридоксина гидрохлорида в чистом препарате, таблетках, ампулированных растворах и поливитаминных смесях. Результаты некоторых определений приводятся в таблице 2.

Таблица 2

Взято	Найдено		Метрологические данные	Примечание
г	г	%	%	
0,0114	0,01120	98,25	$\bar{X} = 98,78$	Контрольными определениями по методу ГФ IX найдено в среднем 98,93%
0,0148	0,01490	100,67	$X-\bar{X}$ = —0,53; +1,89;	
0,0162	0,01577	97,35	+1,75; —1,43; —1,65.	
0,0186	0,01870	100,53	Отн. ошиб. = 1,46	
0,0202	0,01962	97,13	σ = 1,71, S = 0,76	
			E = 1,52.	
0,5 мл; соответственно — 0,0125 г	2,5% раствор в ампулах			
	0,01216	97,3	$\bar{X} = 98,26$	По ГФ IX должно быть 0,01170—0,01285 г. найдено 0,01267 г или 101,36% (в среднем)
	0,01221	97,7	$X-\bar{X}$ = —0,96; —0,56;	
	0,01230	98,4	+0,14; —0,76; +2,14.	
	0,01218	97,5	Отн.ошиб. = 0,92	
	0,01255	100,4	σ = 1,27, S = 0,56	
			E = 1,12	
Содержание по прописи — — 0,01 г	Поливитаминная смесь			
	0,01010	101,0	$\bar{X} = 99,64$	
	0,00988	98,8	$X-\bar{X}$ = +1,36; —0,84;	
	0,01014	101,4	+1,76; —0,84; —1,44.	
	0,00988	98,8	Отн. ошиб. = 1,25.	
	0,00982	98,2	σ = 1,45, S = 0,64	
			E = 1,28.	

ВЫВОДЫ

1. Изучено комплексообразование азопроизводных витаминов группы B_6 с ионами ртути с использованием спектрофотометрии.

2. Установлено соотношение азокрасителя пиридоксамина и ионов ртути для полного комплексообразования. Коэффициент молярного поглощения ε для ртуть-комплекса азокрасителя пиридоксамина составляет 8000, а константа нестойкости $K = 1,15 \cdot 10^{-6}$.

3. Реакция образования ртуть-комплекса азокрасителя пиридоксина с применением свежеприготовленного раствора диазотированного стрептоцида и дихлорида ртути, использована для фотоколориметрического определения пиридоксина гидрохлорида в фармацевтических препаратах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев А. М. Аптечное дело, 1964, № 6, с. 31.
2. Алиев А. М. Аптечное дело, 1964, № 4, с. 40.
3. Алиев А. М., Онов А. О. Химико- фармацевтический журнал, 1968, № 4.
4. Богданова Е. В. Труды ВНИВИ, 1959, т. 6, 249.
5. Лушевская Г. М., Титков Ю. Б. Материалы VI научной сессии ВНИИВ МЗ СССР, 1967, с. 210.
6. Методы определения витаминов. Сборник, М., 1951, № 4, с. 94.
7. Мустафаева Л. И., Алиев А. М. Уч. записки Азгосмединститута, 1966, т. 23, с. 89.
8. Оганесян А. Т. Материалы юбилейной конференции молодых научных работников Азгосмединститута, 1967, вып. 5, с. 85.
9. Hrdy O., Urbanova Z., Csl. Farm., 1957, t. 6, N 9, c. 510.
10. Zeurquin J. Z., Herman J. C., J. pharmac. Belg., 1962, V. 17, N 3—4, p. III.
11. Levine V. E., Hansen W. L., Biochim. et biophys. acta, 1959, V. 31, N 1, p. 248.
12. Riggio B. L., Alti Accad. liqure sil. elettere, 1959 (1960), V. 16, p. 155, (Р. Ж. Х.), 1961, 17D144.
13. Singh Ch., Kannon L., J. Scient. and Industr. Res., 1959, BC18, N 8, C144—C145, (РЖХ, 1960, 70619).

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВ ИЗ ГРУППЫ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА В УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ОБЛАСТИ

И. БЛАЖЕК, И. КРАЧМАР

(Государственный контрольный институт лекарственных средств — СУКЛ — Прага, Чехословакия).

В последние годы мы все чаще встречаемся в практике и в литературе с рядом относительно новых лекарств, производных фенотиазина. Они применяются в качестве атарактических средств. Мы занимались спектрофотометрическим изучением 28 производных фенотиазина в ультрафиолетовой области, с целью установления влияния заместителей на характер спектральных кривых, по сравнению с кривой спектра фенотиазина.

Ниже мы приводим фенотиазиновое кольцо с нумерацией углеродов и таблицу, показывающие структуру препаратов производных фенотиазина.

Эти лекарственные вещества являются замещенными в трех положениях: — у азота в положении 10 (R_1), у углерода в положении 1 (R_3) и 3 (R_2).

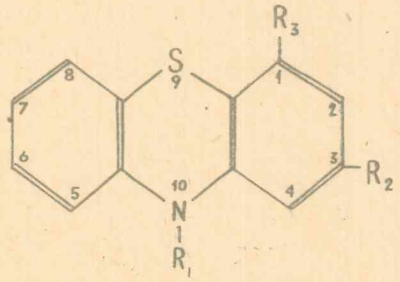
В положении R_1 находятся заместители алифатические N — алкиламино (или гетероциклические) N — пиперидил, или N — пиперазинил).

В положении R_2 находятся заместители — Cl (хлор), — CF_3 (трифторметил): — CN (циано), — OCH_3 (метокси), — SCH_3 (метилмеркапто), — SC_2H_5 (этилмеркапто) — $SO_2N(CH_3)_2$ (диметилсульфонамидо), — $CO\text{-}CH_3$ (ацетил), — $CO\text{-}C_2H_5$ (пропионол), — $CO\text{-}H_3H_7$ (бутирил), — В положении R_3 бывает замещение — Cl (хлор). УФ-спектры фенотиазина, имеет 3 полосы поглощения, с максимумами при 210, 254 и 317,5 ммк.

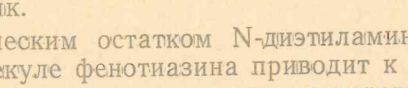
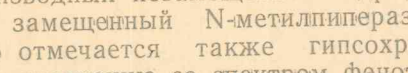
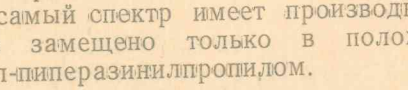
Замещение алифатическим остатком N-диэтиламиноэтилом в положении 10/молекуле фенотиазина приводит к образованию диэтазина, спектропоглощение которого по форме напоминает спектры других препаратов — замещенных алкиламином в положении 10/прометазина, профенамина, промазина, аминопромазина, алимемазина и пеказина, который замещен N-метилпиперидилэтилом. У этого типа производных по сравнению со спектром незамещенного фенотиазина наблюдаются небольшое гипсохромное смещение максимумов и минимумов поглощения, приблизительно на 2—5 ммк.

Перазин, как производный незамещенного ядра, но в положении 10 (у азота) замещенный N-метилпиперазинилпропилом, в спектре его отмечается также гипсохромное смещение максимумов по сравнению со спектром фенотиозина. Практически тот же самый спектр имеет производное — диксиразин, которое замещено только в положении 10 N-гидроксиэтокси-этил-пиперазинилпропилом.

Из вышесказанного можно сделать заключение, что замещение радикалов в положение 10 молекулы феноктизина имеет лишь незначительное влияние на характер спектральной кривой исследуемых препаратов.



Перечень графиков № 1—8

№ графика и название производного	R_1	R_2	R_3
1. Фенотиазин (основной тип)	—H	—H	—H
2. Диэтазин (Динезин)	$-CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	—H	—H
3. Перазин (таксилан)		—H	—H
4. Хлорпромазин (Аминазин)	$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	—Cl	—H
5. Дихлорпромазин	$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	—Cl	—Cl
6. Ацепромазин (Плежицил)	$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	$-CO-CH_3$	—H
7. Тиэтилперазин (Торэкан)		$-S-C_2H_5$	—H
8. Бутирилперазин (Рандолектил)		$-CO-C_3H_7$	—H

В сравнении с фенотиазином замещение в положение 10 вызывает в большинстве случаев гипсохромное смещение максимумов поглощения. У отдельных производных фенотиазина, с замещением в положении 10, было установлено, что батохромный и гиперхромный эффекты зависят от длины и разветвления алифатической цепи замещенного алкиламина и от присутствия насыщенного гетероцикла.

Далее, мы изучали влияние замещения в положении R_2 и R_3. Данные исследования показали, что спектр хлорпромазина (замещенный хлором при R_2), а в положении 10 замещен алифатическим радикалом, N-диметиламинопропилом) по сравнению с фенотиазином имеет гипсохромное смещение. У первого максимума и батохромное у второго

максимума. Аналогическая форма спектральных кривых наблюдалась также у прохлорперазина, перфеназина, тиопропазата и метофеназата, которые замещены хлором при R_2, а в положении R_1 замещены N-алкилпиперазинил-пропилом.

Дихлорпромазин в отличие от фенотиазина имеет атомы водорода в положениях R_2 и R_3 замещены хлором, а в положении 10, (R_1) он имеет тот самый радикал, как и хлорпромазин. При сравнении спектра дихлорпромазина со спектром фенотиазина проявляется выразительное батохромное смещение максимумов у всех трех полосах поглощения.

Замещение R_2 группой CN у препарата проперициазин (в положении 10 замещен N-гидроксипиперидинопропилом) проявляется образование трех полос поглощения, с максимумами при 232,5, 271,5 и 316 ммк. Это явление имеет место также при замещении группой $SO_2N(CH_3)_2$ атома водорода при R_2 у препарата тиопроперазина (в положении 10 находится замещение N-метилпиперазинилпропил), где наблюдается также три полосы поглощения с максимумами при 236,5, 267 и 317 ммк.

Тиэтилперазин при замещении в молекуле фенотиазина R_2 группой — SC_2H_5 (этилмеркапто), а в положении R_1 (у азота) имеется замещение N-метилпиперазинилпропила, это приводит к образованию препарата тиэтилперазина, который имеет три полосы поглощения, с максимумами при 216, 265 и 317 ммк. Аналогичное явление также наблюдается у препарата тиоридазина, где замещение имеется в R_2 — группой SCH_3 (метилмеркапто), а у азота тоже самое замещение, как у тиэтилперазина.

Спектральная кривая ацепромазина, т. е. препарата типа промазина с замещением у R_2 группой $CO—CH_3$ (ацетил) характеризуется тремя полосами поглощения, с максимумами при 243,5, 278 и 370 ммк. Аналогичную форму имеет кривая спектра прокетазина, который у R_2 имеет замещение $CO—C_2H_5$ (пропионил), а в положении 1 0, — N — гидроксиэтилпиперазинил-пропил.

Бутирилперазина, т. е. производное фенодиазина замещенного у R_2 группой — $CO—C_3H_7$ (бутирил), а в положении 10 замещенное тем же радикалом, что у перазина имеет аналогичный спектр как у ацепромазина.

На основании изложенного выше можем сделать заключение, что у производных фенотиазина, замещенных в ядре, выразительно проявляется влияние этих заместителей на характер кривой спектра в следующем порядке:

— $O—CH_3$ (метокси),
— CF_3 (трифторметил),
— Cl (моно- и дихлор),
— CN (циано),
— $SO_2N(CH_3)_2$ (диметилсульфонамидо),
— SCH_3 (метилмеркапто),
— $CO—CH_3$ (ацетил),
— COC_2H_5 (проционил),
— $CO—C_3H_7$ (бутирил),
— SC_2H_5 (этилмеркапто).

Замещение в положении R_3 вызывало батохромное смещение и гиперхромный эффект основных замещений в положениях R_1 и R_2. Влияние замещения в приведенных положениях изучалось в растворах метанола.

Нами изучалось также влияние других растворителей, причем было установлено, что этанол практически имеет то же самое влияние как и метанол. В растворах дистиллированной воды и в 0,1 М, растворе хлористоводной кислоты наблюдалось в сравнении с метанолом незначительное батохромное смещение и гиперхромный эффект во всех установленных нами максимумах и минимумах поглощения.

Кроме того, при максимумах поглощения мы изучали выполнимость основного запаса светопоглощения, а полученные результаты были использованы для количественного определения 28 лекарств, в различных готовых лекарственных формах, отечественного и заграничного происхождения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛКАЛОИДОВ В НАСТОЙКЕ ОПИЯ

ШАНДОР ФАРКАШ
(Медицинский университет, г. Будапешт)

В специальной литературе чрезвычайно много статей посвящено определению опия и содержанию морфина в растении.

Многосторонность тонкослойной хроматографии позволяет ряду исследователей использовать этот сравнительно простой метод для аналитического разделения алкалоидов опия.

Недостатком большинства методов разделения морфина, кодеина и тебаина, описанных в литературе, является то, что еще два основных алкалоида — папаверин и наркотин — либо вовсе не разделяются, либо их разделение затрудни-

тельно, так как весьма незначительны разности их величин Rf. А в тех системах растворителей, в которых папаверин и наркотин хорошо разделяются, разделение морфина, кодеина и тебаина недостаточно резкое. Здесь надо указать на работу В. Е. Чичиро, в которой описана методика разделения пяти алкалоидов, достаточная для качественной идентификации их.

В литературе описано несколько методов использования тонкослойной хроматографии для изучения, разделения и определения алкалоидов опия.

Камп и сотрудники, далее, Петке и Кинце в двух различных системах растворителей безупречно разделяли пять алкалоидов опиума методом тонкослойной хроматографии.

Ввиду различных недостатков, присущих методу тонкослойной хроматографии в двух измерениях, мы попытались решить вопрос использовать тонкослойную хроматографию в одном измерении. Удалось разработать систему растворителей, пригодную для резкого разделения пяти важнейших алкалоидов опия при достаточной разности величин.

Полученные величины Rf были следующими: морфин 0,12; кодеин 0,26; тебаин 0 ,45; папаверин 0,59 и наркотин 0,74.

Разделение проводили, с одной стороны, с отдельно нанесенными каплями, с другой стороны, с раствором смесей алкалоидов. Разности величин служили основой для наших дальнейших количественных измерений.

Для того, чтобы за разделением могло последовать количественное измерение, нами разработан метод вытеснения отдельных алкалоидов из хроматограммы, а также метод фотометрического определения кодеина, тебаина, наркотина и папаверина в количествах порядка микрограмм.

Для количественных опытов фотометрическое измерение проводили следующим образом: с целью определения максимумов были сняты спектры растворов оснований алкалоидов в метаноле, содержащих в каждом миллилитре 5 мкг основного вещества.

Мы нашли, что раствор кодеина в метаноле при 212 ммк показывает определенный максимум; максимум тебаина находится при 206 ммк, определенный максимум наркотина наблюдается при 209 ммк; наконец, максимум основания папаверина находится при 238 ммк.

Из спектров также видно, что раствор, содержащий в 100 мл всего 0,5 мг вещества, дает высокую величину экстинкции, что позволяет вести определение указанных алкалоидов в микроколичествах.

При знании спектров нами сняты калибровочные кривые при максимумах следующим образом. Из оснований алкалоидов готовили 2% раствор в метаноле, затем из раствора кодеина и тебаина готовили серию разбавления с повышающейся концентрацией, которая в каждом миллилитре содержала 2, 4, 6, 8, 10 мкг вещества. Из раствора папаверина и наркотина — ввиду того, что их светопоглощение при максимумах примерно в два раза сильнее, приготовили серию разбавления, содержащую в каждом миллилитре 1, 2, 3, 4, 5 мкг вещества. Затем при длине волн, определенных по спектрам максимумов, измеряли экстинкции в 1 см кварцевой кювете. Все растворы подчиняются закону Бера, следовательно, концентрация пропорциональна экстинкции.

При наличии калибровочных кривых можно было приступать к определению вычисленных и точно взвешенных количеств алкалоидов методами хроматографии или фотометрии.

Разделение проводили на силикагеле фирмы Мерк. В качестве смеси растворителей применяли смесь ксилола, метилэтилкетона, метанола и диэтиламина в соотношении — 20:20:3:1. Затем на шесть точек стартовой линии наносили применявшиеся при снятии калибровочной кривой количества, то есть из раствора кодеина и тебаина — 2—10 мкг, а из растворов папаверина и наркотина — 1—5 мкг. Затем одну из крайних полос проявляли реактивом Драгендорфа, определив тем самым место пятен и величины Rf. Попытались также определить положение разделенных алкалоидов в ультрафиолетовом свете. При этом обнаружено, что при свете кварцевой лампы длиной волн 366 ммк пятна кодеина и тебаина не проявляются.

В качестве следующего шага мы выбрали растворитель, который количественно растворяет алкалоид, зафиксированный в виде пятна, но по возможности не действует на силикагель, обладающий собственной экстинкцией. Наконец, растворитель при данных длинах волн не должен обладать слишком большой собственной экстинкцией.

Растворение алкалоидов, сконцентрированных в пятнах, попытались проводить метанолом, обладающим довольно низкой экстинкцией при необходимых длинах волн. Указанный опыт не увенчался успехом, потому что метанол растворяет силикагель.

После опробования ряда органических растворителей наиболее приемлемой оказалась смесь хлороформа с изопропаном в соотношении 8:2. Растворимость силикагеля в указанной смеси минимальна, величины экстинкции находятся в

пределах 0,005—0,010, что позволяет устранение ошибки путем выполнения холостого опыта. Недостатком смеси растворителей является то, что собственное светопоглощение в области длин волн, в которой алкалоиды обладают максимумом, бесконечно.

Возник вопрос и о том, что применяемый для извлечения алкалоидов диэтиламин не испаряется полностью из высушенных листьев, при растворении переходит в раствор и при измеренных длинах волн добавляется к экстинкции, то есть искажает разультаты. Для обеспечения требуемых условий после ряда серии опытов мы выбрали следующее окончательное решение.

После проявления и сушки хроматограмм с мест пятен соскабливали равные части силикагеля, собирали количественно на стеклянный фильтр; алкалоиды вымывали смесью хлороформа с изопропанолом, затем после сушки и выпаривания досуха растворяли остаток в известном объеме метанола.

Этим методом удалось полностью освободить измеряемые растворы от диэтиламина и он испарялся вместе с элуирующей смесью.

Метанол же имеет достаточно низкую собственную экстинкцию, чтобы использовать его в качестве растворителя при необходимых для нас длинах волн. Измерение проводили против сравнительного раствора, приготовленного холостым опытом, затем после указанных операций осуществляли фотометрическое измерение и сравнивали полученные величины экстинкции по калибрационной кривой.

Попытались также проводить фотометрическое определение находящихся в настойке алкалоидов после их разделения, но опыты до сих пор не увенчались успехом. Хотя пятна резко разделялись и реактив Драгендорфа проявил только пять пятен, в ультрафиолетовом свете появились пятна примесей, мешающих фотометрическому определению.

В настоящее время наши работы направлены на изыскание хорошего способа разделения интересующих нас пяти алкалоидов настойки опия еще до хроматографирования.

ВЫВОДЫ

Разработан метод разделения встречающихся в настойке опия алкалоидов — морфина, папаверина, наркотина, кодеина и тебаина — методом тонкослойной хроматографии в одном измерении, а затем для количественного определения

первых четырех методом фотометрии. Метод дает основу для раздельного количественного определения встречающихся в природных веществах алкалоидов в микроразмерах точностью ±4%.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ ПИРОГЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ В ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРАХ

Э. ЧИОНГА

(Институт контроля качества медикаментов. Бухарест, С.Р.Р.)

Контроль пирогенности растворов для инъекций в настоящее время во всем мире осуществляется примерно одинаковыми методами, принципиально мало отличающимися между собой.

Применяемые экспериментальные методики со временем совершенствовались и позволили получить глубокие знания относительно природы пирогенных веществ.

Однако даже в этих работах не были хорошо исследованы некоторые факторы, как индивидуальные вариации кроликов относительно чувствительности к действию пирогенных веществ, что может повлиять на интерпретацию результатов при контроле пирогенности. Из литературы известно, что эти вариации очень большие. Поэтому специалисты давно ищут стандартные пирогенные вещества.

В этом направлении были использованы и исследованы различные формы бактерий, продукты их жизнедеятельности, а также очищенные бактерийные пирогенные вещества. Одним из этих веществ является антиген из Shigella disenteriae, предложенный Возом, и который является стандартом пирогенности. Эти бактерийные пирогены могут быть антигенными или непостоянными. Работы, проведенные в этом направлении в отделе биологии Института контроля качества медикаментов г. Бухареста, позволили применить стандарт с помощью нуклеината натрия. Гипертермическое действие нуклеината натрия известно было еще в 1944 году, однако это действие недостаточно было исследовано.

В нашем институте было показано:

1. гипертермическое действие нуклеината натрия, полученного из пивных дрожжей, присуще именно очищенному препарату, а не каким-то пирогенным примесям, бактериальной природы как об этом свидетельствуют некоторые литературные данные;

2. гипертермическое действие нуклеината натрия является постоянным. Экспериментально было показано, что гипертермическое действие свежеприготовленных проб нуклеината натрия одинаковое с действием проб, приготовленных 25 лет назад. Инъекционные растворы нуклеината натрия сохраняют долгое время гипертермическое действие;

3. гипертермическая активность нуклеината натрия сохраняется после стерилизации в течение 20 мин. при 120°С;

4. термическая реакция различных животных одинакова, как при введении нуклеината натрия, так и при введении бактериальных пирогенных веществ. Самым удобным для этих опытов животным оказались кролики. При введении кроликам 50 мг/1 кг веса нуклеината натрия можно получить уже заметное повышение температуры (до 2°С);

5. как и в случае бактериальных пирогенных веществ, после введения определенных доз нуклеината натрия вместо гипертермической реакции получается гипотермическая реакция.

6. гипертермическая реакция была постоянной при исследовании всех образцов нуклеината натрия. Таким образом, повышение температуры при введении от 10 мг/1 кг до 20 мг/1 кг нуклеината натрия начинается после нескольких минут введения; максимум повышения температуры достигается в интервале от 60 до 120 минут, наиболее часто — после 90 минут. Восстановление первоначальной температуры достигается после трех часов;

7. полученный результат после введения нуклеината натрия прямо пропорционален с полученными результатами после введения различных пирогенных веществ. Таким образом, существуют параллели между нуклеинатом натрия и антигеном, полученным из Shigella disenteriae (препарат ВОЗ);

8. экспериментальные данные показали, что 65% животных могут быть использованы с воспроизводимыми результатами для определения пирогенности, остальные выходят из допустимых пределов в сторону гипер- и гипореакции (±2°);

9. экспериментальные данные показали, что 93% обследованных животных имеют нормальную температуру в интервале 38,8—39,8°. Мы предлагаем использовать для определения пирогенности тех животных, которые имеют температуру в указанном интервале;

10. чувствительность одного животного к нуклеинату натрия постоянна в течение долгого времени; после 4—5 месяцев изменение температуры не превышает ±0,2°С;

11. нуклеинат натрия не толерантен. Результаты не меняются даже после ежедневного введения в течение 10 дней;

12. нуклеинат натрия не приводит к появлению аллергии, не является антигенным.

На основании вышеизложенного нами введено в фармакопею С. Р. Р., VIII изд. стандарт выбора животных и определение пирогенности на этих животных с помощью нуклеината натрия. Стандартный раствор нуклеината натрия представляет собой раствор, приготовленный на дистиллированной, апирогенной воде, содержащий 10 мг в 1 кл.

НОВЫЕ КОМПЛЕКСОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В АНАЛИЗЕ МЕДИКАМЕНТОВ

Г. ЧОГОЛЯ

(Фармацевтический факультет Бухарестского университета. Румыния).

Преимущества, которыми обладает комплексонометрия (хелатеметрия, трилонометрия) по отношению к классическим методам анализа, привлекают к ней внимание аналитиков, работающих в различных сферах деятельности, где они предложили многочисленные методы анализа, в равной степени пригодные как для неорганических, так и для органических веществ.

Этот метод нашел многочисленное применение в фармацевтическом анализе.

В настоящее время, наряду со стремлением расширить применение новых методов комплексонометрии, активизированы исследования, касающиеся механизма комплексных реакций, изысканий, касающиеся получения новых высококачественных комплексонов (например, этилентриаминопентауксусная кислота ДТРА, этиленгликобис β-аминоэтиловый эфир N, N′ тетрауксусной кислоты ЕУТА (1) и также факторов разложения комплексов, например, сульфонат натрия, 2, 3--димеркаптопропан (2), тиогликолевая кислота и т. д.

K. L. Cheng разработал математическое выражение ($[PMp]^2$ pMm), достаточно хорошо объясняющее соотношение между фактором комплексообразования и ионом металла (Mp) и фактором разложения и ионом металла (Mm), а также между константами комплексообразования.

В практику комплексонометрических методов введены новые индикаторы. В лаборатории аналитической химии фармацевтического факультета в Бухаресте изучают применение комплексонометрии для разделения многочисленных неорганических и органических веществ на основе теории и практики комплексонометрии в безводных растворителях.

Установлены также новые методы комплексонометрического определения различных барбитуратов (4), щелочных гипофосфатов (5), различных сочетаний свинца (6), солей цезия (7), различных органических производных мышьяка (8), гидразидов изоникотиновой кислоты (9), теофиллина и нескольких препаратов с теофиллином (10), витамина B_1 (11), нескольких препаратов с висмутом (12), щелочных бензоатов и нескольких сульфаниламидов (14).

В некоторых работах, которые мы выполним, были использованы свойства двухвалентного иона меди — давать при некоторых состояниях pH осадки, нерастворимые практически. Используя избыток реактива и определяя комплексонометрически этот избыток, можно легко узнать количество определяемого вещества в анализируемой пробе.

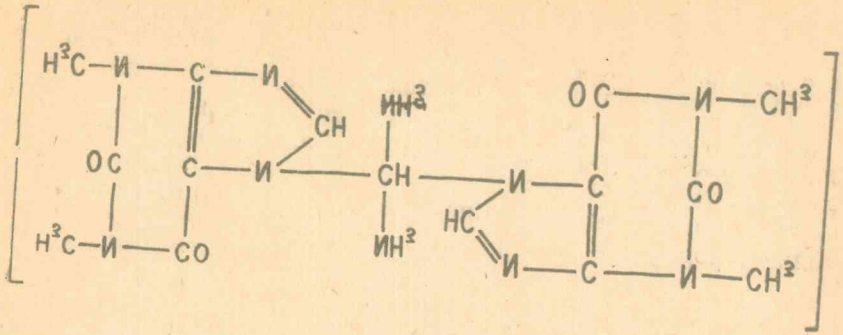
Мы установили, что иону меди (II), имеющему на последней орбите 17 электронов, присущ ряд характерных аналитических признаков. Следовательно, он обладает поляризующим эффектом по отношению к некоторым функциональным группам. Этот эффект избирателен по отношению к другим катионам (случай теофиллина). Иногда использование других реактивов неуместно, так как они могут затруднять комплексонометрическое определение (например, для гидрозида изоникотиновой кислоты). Более того, комплексон III — комплексонообразователь, который мы использовали в виде титрованного раствора, — дает с ионом меди (II) очень прочные комплексы (Kinst) — $1{,}38 \cdot 10^{-19}$), в то время совершенно отличные от тех, которые образуются с различными индикаторами (например, с мурексидом, пирокатехиновым фиолетовым, PAN и т. д.). Переход окраски индикаторов в этих определениях ярко выражен.

Используя этот ион-реактив, мы также успешно определяли теофиллин в чистом виде и в препаратах таких, как: эуфиллин, глюкофиллин и в смесях, содержащих кофеин.

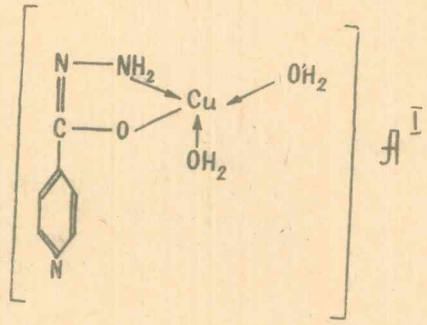
В щелочной среде (pH 8—9) ион меди (11) с теофиллином дает следующий комплекс:

Этот осадок ярко-синего цвета, практически нерастворим.

Определяют теофиллин, используя избыток иона меди (11) ($CuSO_4$) и определяя затем этот избыток. Этот же ион с



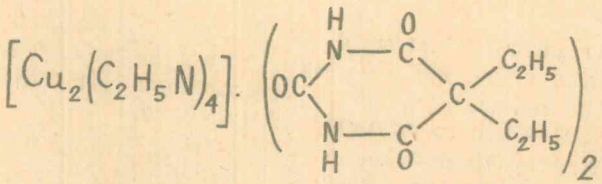
гидрозидом изоникотиновой кислоты HIN образуют соединения, которые можно выразить:



(осадок сине-зеленого цвета)

С метиларсенатом натрия, образуется метиларсенат меди, очень малорастворимый, зеленого цвета.

С барбиталом в пиридиновой среде образуется осадок фиолетового цвета с формулой:

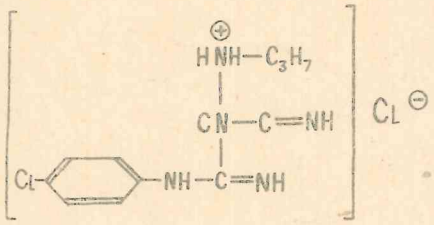


Кроме этого, нами использован катион висмута (III) при определении гипофосфитов; ртути (II) — при определении некоторых сульфаниламидов; железа (III) — при количе-

ственном определении щелочных бензоатов, а также различные сложные анионы с большим объемным диаметром при количественном определении витамина B_1, цезия и т. д.).

Продолжая наши исследования, мы добились хороших результатов, введя новый метод комплексонометрического определения палюдрина.

Палюдрин (пладмим, бигумаль, прогюанил) или бигуанидин с формулой:



Это общеизвестный противомалярийный препарат, менее токсичный, чем хинин и атебрин.

При определении этого вещества используют ряд особенностей, возникающих вследствие основного характера гуанидина. Эти свойства обусловлены высокой основностью гуанидина (pKb = 0,35), которая объясняется равновесием между резонансными структурами, соответствующими иону гуанидина и структурами, не сходными с гуанидином.

Равновесие между этими структурами объясняет устойчивость гуанидина.

Кроме того, присутствие нескольких пар свободных электронов в атомах азота, придает этому веществу способность образовать очень малорастворимые сочетания и т. д.

В специальной литературе описывается целый ряд химических и физико-химических методов (объемные и гравиметрические).

В гравиметрических методах анализа используют способность палюдрина образовывать малорастворимые осадки с ионом никеля (II) (16—17), с ионом меди (II) (18), с солью Рейнеке (19—20), с пикролововой кислотой.

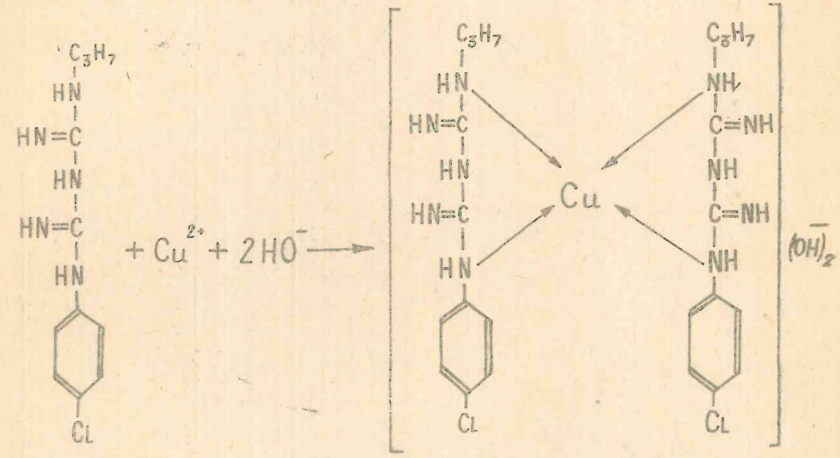
При объемных методах количественного определения палюдрина используется то, что в безводной среде (22—23) ему присущи окислительно-восстановительные свойства (24—25).

M. I. Pecenii (26) проводил количественное определение палюдрина меркурометрически, используя при этом в качестве индикатора дифенилкарбазон или аргентолитически в присутствии бромфенола.

Большее число методов, которыми количественно определяется палюдрин, являются методами физико-химическими. В специальной литературе освещены адсорбционные методы (16—20, 27—30), методы хроматографические и ионообменные (31—33) и т. д.

Мы остановились на способности палюдрина образовывать с ионом меди (II) в аммиачной среде при pH 9—10, осадок фиолетового цвета.

Вероятен следующий ход реакции:



Образующееся при этом соединение малорастворимо в воде, растворимо в спирте, ацетоне и т. д.

Используя эти особенности палюдрина, мы выявили сущность нового комплексонометрического метода, который состоит в следующем: взятую пробу переносят количественно в мерную колбу с дистиллированной водой. Осаждают палюдрин избытком раствора сульфата меди в аммиачной среде, производят разведение в мерной колбе, после чего отделяют осадок фильтрованием. В определенной порции фильтрата производят количественное комплексонометрическое определение избытка иона меди (II), используя в качестве индикатора мурексид. Необходимы для этой цели реактивы: раствор сульфата меди 0,2 г, аммиак 25%, раствор комплексона III 0,05 г, индикатор 0,1% раствор хлорида натрия.

Описание метода. Точную навеску 0,04—0,6 г па-

Количество палюдрина, взятое для опыта, г	Палюдрин, г	Найденные, %	Погрешность
0,4066	0,4061	99,89	+0,07
0,5035	0,5027	99,85	+0,03
0,8067	0,8049	99,78	—0,04
0,9748	0,9729	99,90	+0,08
0,4572	0,4562	99,78	—0,04
0,5376	0,5366	99,81	—0,01
0,6534	0,5620	99,75	—0,07
0,5885	0,5874	99,82	0,00
0,6042	0,6030	99,80	—0,02
0,6580	0,6370	99,85 / 99,82	+0,03
M=99,82; n=10			

$$A = 99{,}82 \pm 0{,}034$$

людрина переносят количественно в мерную колбу на 100 мл. Прибавляют 20—25 мл раствора сульфата меди и 4 мл аммиака; доводят водой до метки и взбалтывают; образуется осадок. Спустя 10—15 минут отфильтровывают осадок на сухой фильтр. Первые 10—15 мл фильтрата отбрасывают Затем точно отмеривают 10—15 мл фильтрата и прибавляют к нему несколько мг индикатора. Титруют раствором комплексона III до зеленого окрашивания. Прибавив затем 1 мл аммиака, продолжают титрование до перехода окраски от зеленой в фиолетовую. Отмечают, что А мл раствора комплексона ушло на титрование. Параллельно проводят контрольный опыт с теми же количествами реактивов, но уже без палюдрина, и определяют медь при тех же условиях. Отмечают, какое количество (В) раствора комплексона III ушло на определение количества меди.

Разницу между объемами В и А делят на объем мерной колбы $\left(\frac{B-A}{100}\right)$ и определяют тем самым, какое количество

комплексона эквивалентно ионам меди (II), связанным с палюдрином. 1 мл раствора комплексона III 0,05 м соответствует 0,02902 г палюдрина.

В таблице приведены результаты, полученные при определении палюдрина.

ВЫВОДЫ

1. Найден новый объемный комплексонометрический метод определения палюдрина. Использовано свойство этого вещества давать с ионом меди (II) в аммиачной среде при избытке реактива очень слаборастворимый осадок. Избыток меди оттитровывается комплексоном III в присутствии мурексида в качестве индикатора.
2. Метод прост, быстр и дает точные результаты.
3. Этот метод может быть применен для определения палюдрина в различных фармацевтических препаратах или других лекарственных смесях.

ЛИТЕРАТУРА

1. West F. S., Anal. Chem., 25, 301, 1961.
2. Volf L. A., Zavod. Lab., 26, 1353, 1960.
3. Cheng K. L., Anal. Chem., 33, 761, 1961.
4. Ciogolea Gh., Morait Ch., Baloescu C., Teodorescu N., Creanga S., Tudor M., Petroniu L., Jonescu G. — Farmacia, nr. 5, p. 257, 1962, Bucuresti.
5. Ciogolea Ch., Morait Ch., Nguyai-Huu-Bay, Farmacia, v. X, nr. 6, p. 331, 1962, Bucuresti.
6. Ciogolea Gh., Morait Ch., Teodorescu N., Creanga S., Nicoara N. — Farmacia, v. X, nr. 8, p. 457, 1962, Bucuresti.
7. Ciogolea Gh., Morait Gh., Teodorescu N. — Farmacia, nr. 2, p. 105, 1960, Bucuresti.
8. Ciogolea Gh., Morait Gh., Creanga S., Petroniu L. — Arch. Union. Medicale Balkanique, T. 11, nr. 1, p. 68, 1964.
9. Ciogolea Gh., Morait Gh., Teodorescu N., Petroniu L. — Farmacia, v. XII, nr. 7, p. 401, 1964, Bucuresti.
10. Morait Gh., Coada M., Turculet V., Ciogole, Farmacia, v. XII, nr. 9, p. 521, 1964, Bucuresti.
11. Ciogolea Gh. et colab. — Travaux de la Conf. Nationale le Pharmacie, 1964, Bucuresti.
12. Morait Gh., Coada M., Petronium L. — Farmacia, v. XV, nr. 3, p. 155, 1967, Bucuresti.
13. Ciogolea Gh., Teodorescu N., Baloescu C., Creanga S. — Farmacia, nr. 5, 1965, Bucuresti.
14. Teodorescu N., Petroniu L., Ciogolea Gh., Farmacia, v. XV, nr. 1, p. 13, 1967, Bucuresti.
15. Pauling L. — Nature of the Chemical Bond, 2nd, ed., Cornell Univ. Press, Ithaca, N.Y., 1948, p. 218.
16. Spacu P., Albescu I. — Stud. Cercet. Chim. Acad. R. Rom., VIII, nr. 1, p. 91, 1960.
17. Spacu P., Gheorghiu C., Albescu I. — Stud. Cercet. Chim. Acad. R.S. Rom., IX, nr. 1, p. 159, 1961.

18. Spacu P., Gheorghiu C., Cristureanu El. — Anal. Univ. Buc. seria St. Naturii-chimie vol., 12, p. 79, 1963.
19. Spacu P., Gheorghiu C., Cristureanu El. — Stud. Cercet. Chimie, Acad. R. S. Rom., vol., 12, nr. 4, p. 265, 1964.
20. Stagg H. E., J. Pharm. Pharmacol. 1, p. 391, 1949, (Chem. Abstr., v. 43, 63—64, 1949).
21. Duquenois P., Faller E., Bull. Soc. Chem. Pharm., 6, p. 998, 1939.
22. Solomon I., Madgearu M., Prodescu M., Farmacia 3, p. 167, 1961, Bucuresti.
23. Grecu I., Barbu S. Farmacia 1, p. 1, 1967, Bucuresti.
24. Anastasi A., Gallo V., Novacic L. Boll. Chim. Farm., 94, p. 85, 1955.
25. Vaisman G. A., Apt. Delo, 2, nr. 6, p. 25, 1953.
26. Pecenii M. I., Apt. Delo, 5, nr. 4, p. 41, 1956.
27. Vaduva Oprea, Pretorian, Rappoot privee, 1963, Fac. Farm. Bucuresti.
28. Gase J. C., Rose F. L., Chem. Abstr., 6364 h, 1949.
29. Schultz R. C., J. Am. Pharm. Assoc., 38, 84, 1949.
30. Spinks A., Tottey N., Ann. Trop. Med. Parasit., nr. 40, p. 101, 1946 (Chem. Abstr., 4187, 1947).
31. Masayoshi Tahimoto, Masaru Sawada, J. Chem. Soc. Japan. Ind. Chem. Sect., 63 (5), 799, 1960, (Anal. Abstr., 1961, 4704).
32. Iamposkaia I. Apt. Delo, 1, p. 1721, 1953.
33. Masayoshi T., Kikuo K., J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. 63, (5), 797, 1960, (Anal. Abstr., 1961, 4704).
34. Cincotta J. J., Feinland R., Anal. Chem., 34 (7), 774, 1962 (Anal. Abstr., 1963, 188).
35. Flaschka H., Mikrochemie, 39, 38, 1952.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Агалакова И. К., Агалаков Н. А. — О номенклатуре лекарственных средств товарного норматива аптечных учреждений. — 158.
Агалаков Н. А. — см. Агалакова И. К.
Азизов М. А. — Новые лекарственные препараты, содержащие микроэлементы. — 436.
Алешинская Э. Е., Алешкина Я. А., Бережинская В. В., Догель Н. В., Зефирова Г. С., Каганов С. Ю., Никитина С. С., Сомов Б. А., Трутнева Е. А. — Противоаллергические и гормональные свойства глицирризиновой и глицирретиновой кислоты, выделенных из солодки голой. — 466.
Алёшкина Я. А. — см. Алешинская Э. Е.
Алиев А. М. — Новый металлиндикатор для комплексонометрии — меркурион. — 789.
Алиев А. М. — см. Карапетян М. Б.
Алимбаева П. К., Матвеева А. В., Холодков С. Т., Султанова Б. — Обследование растений, произрастающих в Киргизии на содержание сапонинов. — 221.
Алимханов О. А., Икрамов Л. Т., Ташпулатов А. Т., Кариева Х. Ф. — Изучение некоторых фосфорорганических веществ при судебно-химических исследованиях. — 819.
Аллахвердибеков Г. Б. — см. Гусейнов Д. А.
Алюшин М. Т. — Физико-химические показатели силиконовых жидкостей, применяемых в качестве компонентов мазевых основ. — 569.
Андреева Л. А. — Обволакивающие и корригирующие свойства агароида и сиропа с агароидом. — 563.
Андреева Н. А. — см. Халецкий А. М.
Арбузов С. Я. — Пути синтезов и результаты фармакологических исследований новых лекарственных веществ близких по строению к продуктам естественного метаболизма. — 504.
Аронова Б. Н. — К фитохимии чистеца буквицецветного-буквицы олиственной и биологическая оценка его препаратов. — 305.
Артемьев А. И., Белова О. И., Косырева Н. С. — Применение пластмасс в качестве тароупаковочного материала для медикаментов. — 628.
Ахмедов С. Г. — Химические исследования некоторых видов норичника, произрастающих в Азербайджане. — 336.
Ахмедов У. А., Халматов Х. Х., — Сравнительное фитохимическое изучение различных сортов унаби обыкновенного, произрастающего дико и культивируемого в Узбекистане. — 316.
Бабаев Н. А. — Исследование алколоидов барвинка травянистого из флоры Азербайджанской ССР. — 412.
Бакина Л. А. — см. Керимов Ю. Б.

Бандюкова В. А., Джумырко С. Ф., Сергеева Н. В., Шинкаренко А. Л. — Иследование флавоноидов некоторых видов растений семейства сложноцветных, бурачниковых и бересклетовых. — 253.

Батюк В. С., Прокопенко А. П., Колесников Д. Г. — Флавоноиды некоторых видов боярышника. — 233.

Безукладникова Н. Ф. — см. Либизов Н. И.

Беликов В. Г., Куль И. Я. — Определение некоторых спазмолитических средств методом непосредственной спектрофотометрии. — 724.

Белова О. И. — см. Маркова В. А.

Бережинская В. В. — см. Алешинская Э. Е.

Березина Н. Г. — см. Хамзина А. Ш.

Березовская Т. П. — Биологически активные вещества сибирских видов полыни — 273.

Блажек И., Крачмар И. — Спектрофотометрическое изучение лекарств из группы производных фенотиазина (в ультрафиолетовой области). — 837.

Бондаренко Н. В. — См. Геращенко Г. И.

Брежнева Н. М., Куприна Н. А. — К вопросу получения устойчивых суспензий из сульфаниламидных препаратов. — 599.

Брылева Н. И., Литвиненко М. Н. — Об обращаемости населения в аптечную сеть Украинской ССР. — 179.

Бугрим Н. А., Затула Е. М. — Изучение способов удаления микроколичества металлов из инъекционных растворов. — 639.

Бугрим Н. А., Затула Е. И. —

Бульварова З. И. — Сравнительное изучение стабильности некоторых растворов для инъекций после тепловой стерилизации. — 553.

Бучнев Б. П. — О рационализации и механизации производственных процессов в аптеках. — 25.

Бучнев Б. П. — см. Криков В. И.

Вагнер Г. — Цели и организация аптечного дела и системы высшего фармацевтичекого образования в период построения развернутой общественной системы социализма в ГДР. — 77.

Валевко С. А., Радченко Л. Г. — Влияние различных факторов на количественные изменения медикаментов при хранении их на аптечных складах. — 151.

Вандышев В. В., Никонов Г. К., Пименов М. Г. — Обследование зонтичных Кавказа на содержание кумаринов. — 225.

Васильева Л. К., Тольцман Т. И. — О регламентации отпуска лекарств населению из аптек. — 108.

Васильченко А. Г. — Планирование и учет на фармацевтических производственных предприятиях. — 34.

Вачнадзе Ю. В., Салдадзе К. М., Муджири К. С. — О полифенольной природе примеси в водных растворах кофеина и ее сорбции полимеризационными анионитами. — 778.

Винокуров Г. А. — Основные этапы развития аптечного дела в Ульяновской области. — 163.

Вичканова С. А., Горюнова Л. В. — Поиски противовирусных препаратов из высших растений. — 545.

Вичканова С. А., Рубинчик М. А., Горюнова Л. В. — Изучение антимикробной и противовирусной активности препаратов из солодки голой. — 538.

Власова Г. Ф. — см. Либизов Н. И.

Воронина М. Н. — К вопросу изучения опыта народной медицины Костромской области. — 447.

Гаммерман А. Ф. — Основные этапы развития научной работы в области фармакогнозии за 50 лет и перспективы на 1966—1970 гг. — 187.

Гаммерман А. Ф., Кузнецова М. А. — Народные лекарственные растения Ярославской области и их использование в других областях лесной зоны — 368.

Гандель В. Г. — Пути совершенствования производства таблеток. — 632.

Гвоздяк П. И., Колесников Д. Г. — Ферменты и их значение в фармации. — 686.

Гелбахиани П. Г., Мивидобадзе А. Е. — Исследование в области фармакологически-активных природных веществ, производимых в Грузинской ССР. — 424.

Геращенко Г. И., Шинкаренко А. Л., Соколов С. Д., Бондаренко Н. В. — Фармакология и биохимия вератровых алкалоидов. — 444.

Герштейн Г. Е. — см. Королёва М. Г.

Гладких А. С. — см. Турова А. Д.

Годяцкий В. Е., Сичко А. И. — Фотометрическое изучение комплексов роданида кобальта с димедролом и пахикарпином гидройодидом. — 761.

Гончаренко Г. К. — см. Макаренко П. Н.

Горюнова Л. В. — см. Вичканова С. А.

Горюнова Л. В. — см. Вичканова С. А.

Гореньков В. Ф., Хоронько А. Т., — Изучение амбулаторной рецептуры аптек Белорусской ССР. — 123.

Грецкий В. М. — Исследование реологических свойств мазевых основ и мазей. — 591.

Гринберг З. А. — Об изучении спроса на медикаменты. — 93.

Гришина А. Г. — см. Кузнецова М. А.

Громова Н. А., Розенцвейг Т. Э. — Сравнительное изучение некоторых методов экстрагирования растительного лекарственного сырья. — 662.

Грошев В. И. — см. Писиченко Г. М.

Грядунова Г. П. — Влияние некоторых поверхностно-активных веществ на структурно-реологические свойства эмульсионных мазевых основ типа В/М. — 585.

Губанов И. А. — см. Либизов Н. И.

Губанов И. А. — см. Шретер А. И.

Гусейнов М. С. — *Об увеличении* готовых лекарств в Азербайджане. — 129.

Гусейнов Д. Я., Аллахвердибеков Г. Б., Юзбашинская П. А. — Исследование некоторых сторон фармакологического действия эфиранов. — 478.

Дамиров И. А. — Изучение некорых видов дубровника из флоры Азербайджана. — 285.

Дармограй В. Н. — см. Кривенчук П. К.

Дерюгина Л. И. — см. Кривенчук П. К.

Джумырко С. Ф. — см. Бандюкова В. А.

Догель Н. В. — см. Алешинская Э. Е.

Долгих В. К., Криков В. И. — Экономическая характеристика работы некоторых областных фармацевтических производственных предприятий. — 41.

Дощинская Н. В. — Влияние и использование запасов дикорастущих лекарственных растений Томской области. — 396.

Есенова Л. А. — см. Гореньков В. Ф.

Закржевская Т. Н. — О необходимости организации межсанаторных аптек. — 113.

Затула Е. И. — см. Бугрим. Н. А.

Зеликсон Ю. И. — О совершенствовании качества глазных капель. — 558.

Земцова Г. Н. — Химическое изучение скабиозы бледножёлтой. — 302.

ЗефироваГ. С. — см. Алешинская Э. Е.

Зияев Р. — Изучение сохранности растительного лекарственного сырья в условиях жаркого климата. — 140.

Иванов Н. А. — см. Турецкий Э. Г.

Икрамов Л. Т. — см. Алимханов О. А.

Инашвили А. Д., Молодожников М. М., Рабинович И. М., Сванидзе Н. В. — Некоторые итоги интродукции лекарственных расте-

ний в условиях субтропиков СССР. — 378.
Инденбом М. Л. — см. Хромов-Борисов Н. В.
Искандеров Г. Б. — Стероидные сапонины. — 310.
Исламгулов М. Х. — Рационализация некоторых процессов аптечной технологии. — 624.
Кариева Х. Ю. — см. Алимхаская Э. Е.
Карпетян М. Б., Алиев А. М. — Количественное определение тиамина в лекарственных смесях. — 802.
Кариева Х. Ф. — см. Алимханов А. О.
Каррыев М. О. — Изучение эфирномасличных растений из флоры Турмении. — 350.
Качухашвили Т. Н. — см. Пхеидзе Т. А.
Кемертелидзе Э. П. — см. Пхеидзе Т. А.
Кереселидзе Е. В. — см. Пхеидзе Т. А.
Керимов Ю. Б., Бакина Л. А. — Химическое исследование состава эфирного масла из плодов можжевельника многоплодного и тяжелопахучего. — 327.
Кечатов Е. А. — Спектрофотометрическое определение смолистых выделений конопли. — 756.
Кислаев В. М. — см. Турецкий Э. Г.
Клейман М. Б. — см. Прокопишин В. И.
Коваленко Л. И. — Спектрофотометрическое определение диэтилстильбестрола. — 730.
Коган А. П., Коробова З. Н. — Проект штатных нормативов производственного персонала хозрасчетных аптек. — 86.
Козлова Л. М. — К фитохимии пустырника пятилопастного (гликозиды пустырника). — 295.
Козьмин В. Д. — см. Муравьев И. А.
Колесников Д. Г. — см. Батюк В. С.
Колесников Д. Г. — см. Гвоздяк П. И.
Колтан М. — см. Новак И.
Конев Ф. А. — Готовые лекарственные средства в виде растворов для инъекций и совершенствование технологии их производства. — 646.
Корещук К. Е. — О роли среды в образовании и накоплении действующих веществ в органах лекарственных растений. — 384.
Коробова З. Н. — см. Коган А. П.
Королёва М. Г., Трунякова Р. В., Узденников А. Н., Герштейн Г. Е. — Механизированный количественный учет медикаментов, как первый этап в научно-обоснованном определении потребности в медикаментах. — 81.
Костенникова З. П. — см. Чичиро В. Е.
Косырева Н. С. — см. Артемьев А. И.
Кошелева Л. И., Никонов Г. К. — Динамика накопления и распределения оксикумаринов в волчеягоднике. — 245.
Краснова М. А., Шемякин Ф. М. — Количественное спектрофотометрическое определение в УФ-области спектра трийотраста и билигноста в ампулах. — 746.
Крачмар И. — см. Блажек И.
Кривенчук П. Е., Литвиненко В. И., Прокопчук А. Д., Дерюгина Л. И., Тихонов А. И., Дармограй В. Н., Фурса Н. С. — Флавоноиды астрагалов, ряски и качимов. — 238.
Криков В. И., Бучнев Б. П., Метельская Л. И., Чичкун А. Д. — Сравнительный анализ основных экономических показателей работы некоторых областных аптечных складов. — 64.
Криков В. И. — см. Долгих В. К.
Крикова Н. И. — см. Писиченко Г. М.
Крикова Н. И. — см. Писиченко Г. М.
Круглицкий Н. М. — см. Сало Д. П.
Кудрин А. Н. — Основные направления в изыскании новых лекарственных средств. — 419.
Кудрин А. Н. — см. Родина Л. Г.
Кузнецова М. А., Гришина А. Г., Семенова Н. М., Савельева О. Л. — Ресурсы дикорастущего лекарственного сырья Чувашской АССР. — 391.
Кузнецова М. А. — см. Гаммерман А. Ф.
Куль И. Я. — см. Беликов В. Г.
Куприна И. А. — см. Брежнева Н. М.
Кучеренко В. Д. — Лекарственная помощь на железнодорожном транспорте СССР. — 102.
Ладыгина Е. Я. — Применение люминисцентного метода в исследовании лекарственного растительного сырья. — 355.
Лакоза Г. Н. — см. Турова А. Д.
Левшин Б. И. — Фармакологическое изучение производного тиозолидинового ряда — 4-тиазолидин-карбоновой кислоты. — 518.
Левшин Б. И. — см. Челомбитько В. А.
Леонович М. В. — см. Панченко Е. И.
Лесков А. И. — см. Турова А. Д.
Лехан А. С. — см. Сало Д. П.
Либизов Н. И. Власова Г. Ф., Безукладникова Н. Ф., Губанов И. А., Смирнова Н. Д., Либизов А. Н., Лошкарев П. М. — Изучение некоторых растений, содержащих сердечные гликозиды. — 209.
Либизов А. Н. — см. Либизов Н. И.
Линченко Н. А. — Заготовка и ресурсы лекарственных растений в Краснодарском крае. — 134.
Литвиненко М. Н. — см. Брылева Н. И.
Литвиненко В. И. — см. Кривенчук П. Г.
Литвиненко М. Н. — см. Сало В. П.
Лопатин П. В. — Меры по обеззараживанию воздуха в асептических блоках. — 28.
Лошкарев П. М. — см. Либизов Н. И.
Макаренко П. Н., Гончаренко Г. К. Щепилов Н. С., Черняк А. С. — Влияние длительности ультразвуковой обработки лекарственного растительного сырья на выход действующих веществ. — 698.
Макарова Г. В. — см. Павлий А. И.
Маняк В. А., Муравьев И. А. — О динамике адсорбции активированным углем СКТ веществ корней солодки уральской в процессе очистки спиртового раствора глицирризиновой кислоты. — 673.
Маркова В. А., Белова О. И. — Изучение возможности проведения заготовок микстур в аптеках. — 612.
Матвеева А. В. — см. Алимбаева П. К.
Медникян Г. А. — К фармакологии некоторых хлорбензгидрилатов диметиламина — эталона и хлоргидратов диаметиламиноэтиловых эфиров бензгидрола. — 451.
Меерков Г. Е. — Механизация некоторых трудоемких процессов приготовления лекарств в аптеках. — 668.
Метельская Л. И. — см. Криков В. И.
Минкер Е. — см. Новак И.
Молдавер Б. Л. — см. Халецкий А. М.
Молодожников М. М. — см. Инаишвили А. Д.
Мониковский К. — Биологическая ценность грибов. — 473.
Муджири К. С. — см. Вачнадзе В. Ю.
Муравьев И. А., Козьмин В. Д., — О методике определения размера твердых частиц в линиментах, мазях и в пастах. — 605.
Муравьева Д. А. — Влияние способов сушки на выход алкалоидов промышленных видов крестовника. — 404.
Муравьев И. А. — см. Маняк В. А.
Муравьев И. А. — см. Пономарев В. Д.
Муравьева Д. А. — см. Савченко Я. С.
Муравьева Д. А. — см. Челомбитько В. А.
Мшвидобадзе А. Е. — см. Гельбахиани П. Г.
Натанзон Д. И. — Организация сбора дикорастущих лекарственных растений аптекой № 71 поселка Купянск-Узловой. — 147.

Некрасов В. И. — Спектрофотометрическое количественное определение амидопирина, кофеина и фенабарбитала в таблетках. — 740.

Никитина С. С. — см. Алешинская Э. Г.

Никонов Г. К. — см. Вандышев В. В.

Никонов Г. К. — см. Кошелева Л. И.

Новак И., Реши И., Сендреи К., Минкер Е., Бузаш Г., Колтаи М. — Рута пахучая и ее действующие вещества. — 343.

Носовицкая С. А. — см. Штейнгарт М. В.

Ноновицкая С. А. — Штейнгарт М. В.

Оганесян А. Т. — Прямое комплексонометрическое определение фармацевтических препаратов ртути. — 795.

Онов А. О. — Изучение комплексообразующих свойств азопроизводных витаминов группы B_6 для анализа фармацевтических препаратов. — 832.

Осипова И. Д. — см. Штейнгарт М. В.

Павлий А. И., Макарова Г. В. — Флавоноиды рябины плакучей. — 259.

Панченко Е. И., Сабина Л. Н., Леонович М. В. — Рациональная организация труда и рабочих мест в аптеках. — 13.

Писиченко Г. М., Крикова Н. И. — Спектрофотометрическое изучение водных растворов и быстрый метод определения некоторых сульфаниламидов. — 734.

Писиченко Г. М., Крикова Н. И., Грошев В. И. — Фотоколориметрическое и спектрофотометрическое определение билитраста и дийодтирозина. — 753.

Позднякова В. Т. — К использованию микрокристаллоскопических реакций, проводимых на основе кристаллооптики в анализе фармацевтических препаратов. — 712.

Полевой Л. Г. — Характеристика заместителей в пиразоловом цикле по влиянию их на фармакологическую активность аминопроизводных пиразола. — 496.

Поляков Н. Г. — см. Самойлова З. Т.

Пономарев В. Д. — Изучение процесса массопередачи при мацерации растительного сырья. — 657.

Пономарев В. Д., Муравьев И. А. — Установление оптимальных условий процесса экстрагирования корней солодки методом реперколяции с помощью статистических методов планирования эксперимента. — 680.

Пономарева О. Н. — см. Ряпосова О. И.

Попков В. А. — Микрокристаллоскопические реакции на некоторые производные гидрозида изоникотиновой кислоты. — 719.

Прокопенко А. П. — см. Батюк В. С.

Прокопишин В. И., Клейман М. Б. — Некоторые вопросы совершенствования организации работы в аппарате ГАПУ МЗ МССР. — 169.

Прокопчук А. Д. — см. Кривенчук П. К.

Прокофьева Л. С. — см. Сало Д. П.

Пхеидзе Т. А., Кереселидзе Е. В., Качухашвили Т. Н., Кемертелидзе Э. П. — О стероидных сапогенинах некоторых растений Грузии. — 215.

Рабинович И. М. — см. Инаишвили А. Д.

Радченко Л. Г. — Основные принципы организации аптечных складов. — 57.

Радченко Л. Г. — см. Валевко С. А.

Рейши И. — см. Новак И.

Родина Л. Г., Кудрин А. Н. — Определение нейротропной активности галеновых препаратов и индивидуальных веществ. — 529.

Розенцвейг П. Э. — см. Громова Н. А.

Рубинчик М. А. — см. Винканова С. А.

Ряпосова О. И., Пономарева О. Н., Вышенская Л. М. — Определение предела прочности на сдвиг некоторых мазей. — 575.

Сабина Л. Н. — см. Панченко Е. И.

Савельев О. Л. — см. Кузнецова М. А.

Савченко Я. С. — Сравнительное анатоморфологическое изучение видов живокости флоры Северного Кавказа. — 331.

Савченко Я. С., Муравьева Д. А. — Применение центробежной хроматографии на бумаге для разделения алколоидов из северокавказских видов живокости. — 785.

Салдадзе К. М. — см. Вачнадзе В. Ю.

Сало В. П., Литвиненко М. Н. — Изучение спроса на некоторые ходкие медикаменты по амбулаторной рецептуре районной аптеки № 82 гор. Барвенково Харьковской области. — 99.

Сало Д. П., Лехан А. С., Прокофьева Л. С., Круглицкий Н. Н. — Влияние природы обменного катиона на гидрофильные свойства глинистых минералов и использование этого влияния для получения глин с заданными свойствами. — 692.

Самойлова З. Т., Поляков Н. Г. — О стандартных препаратах для биологической оценки качества лекарственных гликозидосодержащих сердечных средств. — 456.

Самородская Н. А., Чаусовский С. С. — Новые концентраты в аптечной практике. — 617.

Сахатов Э. Д. — Исследование биоты восточной и кипариса пирамидального, как источников лекарственных средств — 321.

Сбоева С. Г., Тольцман Т. И. — Об экономическом подходе к использованию лекарственных растительных ресурсов. — 48.

Сванидзе Н. В. — см. Инаишвили А. Д.

Сендреи К. — см. Новак И.

Селаври Т. В. — см. Турова А. Д.

Семенова Н. М. — см. Кузнецова М. А.

Сенов П. Л. — Становление аналитического направления в фармацевтической химии. — 705.

Сергеева Н. В. — см. Бандюкова В. А.

Сивицкая О. К. — Повторный контроль некоторых гликозидосодержащих препаратов колориметрическим методом. — 766.

Сила В. И., Чернов Н. Е. — К фармакологии высушенного сока из цветков ноготков. — 523.

Сичко А. И. — см. Годяцкий В. Е.

Скулкова Р. С. — Об улучшении руководства аптеками промышленных центров. — 20.

Смирнова Н. Д. — см. Либизов Н. И.

Соколов С. Д. — см. Геращенко Г. И.

Соколова Л. Н. — см. Турова А. Д.

Солодова А. Ф. — Определение левомицетина стеарата гидроксиламиновым методом. — 815.

Сомов Б. А. — см. Алешинская Э. Е.

Султанова Б. — см. Алимбаева П. К.

Ташпулатов А. Ю. — см. Алимханов О. А.

Тегисбаев Е. — Химическое исследование нового тритерпенового сапонина — силеназида в растениях рода смолевка, произрастающих и культивируемых в Казахстане. — 400.

Теслов С. В. — Применение люминесцентной хроматографии при исследовании лекарственных растений. — 361.

Тихонов А. И. — см. Кривенчук П. К.

Тольцман Т. И. — Состояние и перспективы научных исследований в области организации и экономики аптечного дела. — 7.

Тольцман Т. И. — см. Васильева Л. К.

Тольцман Т. И. — см. Сбоева С. Г.

Тольцман Т. И. — см. Черномашенцева Н. П.

Третьяков А. В. — см. Халецкий А. М.

Трунякова Р. В. — см. Королева М. Г.

Трутнева Е. А. — см. Алешинская Э. Е.

Торф С. Ф., Черепанова В. П.— Кураре подобные вещества дифенилэтанового ряда. — 485.

Тукало Е. А., Царик Г. Н. — Качественный и количественный анализ агликонов стероидных гликоалколоидов. — 773.

Туревский Э. Г., Иванов Н. А., Кислаев В. М. — Рациональное устройство рабочих мест и эскизные проекты нового оборудования для залов обслуживания населения аптек I—V категорий. — 174.

Турова А. Д., Соколова Л. Н., Лесков А. И., Селаври Т. В., Гладких А. С. Лакоза Г. Н. — Новые лекарственные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. — 429.

Узденников А. Н. — см. Королева М. Г.

Уманский З. М. — см. Хамзина А. Ш.

Фаркаш Шандор — Методы исследования алколоидов в настойке опия. 841.

Фурин А. И. — Экономическая эффективность централизованной доставки товаров в аптечную сеть. — 70.

Фурса Н. С. — см. Кривенчук П. К.

Халецкий А. М., Молдавер Б. Л., Андреева Н. А., Третьяков А. В. — Сульфопроизводные 3,5 — диоксопиразолидинов — новые противовоспалительные препараты. — 491.

Халматов Х. Х. — Изучение растений, применяемых в народной медицине Узбекистана.' — 265.

Халматов Х. Х. — см Ахмедов У. А.

Хамзина А. Ш., Березина Н. Г., Уманский З. М. — Опыт матимтизации процесса наращивания при получении лекарственного драже. — 658.

Холодков С. Т. — см. Алимбаева П. К.

Хромов-Борисов Н. В., Инденбом М. Л. — Миорелаксанты с сульфамидными группировками. — 511

Царик Г. Н. — см. Тукало Е. А.

Чаплинская М. Г. — К технологии инъекционных растворов некоторых холинолитических препаратов. — 653.

Чаусовский С. С. — см. Самородская Н. А.

Челомбитько В. А., Муравьева Д. А., Левшин Б. И. — К фармакологии бокконии мелкоплодной. — 526.

Черепанова В. П. — см. Торф С. Ф.

Чернов Н. Е. — см. Сила В. И.

Черномашенцева Н. П., Тольцман Т. И. — Организация лекарственного обеспечения детей. — 118.

Черняк А. С. — см. Макаренко П. Н.

Чернышева Л. Ф. — Зависимость антигистаминной активности производных этилендиамина ряда бензола, фурана, тиофена, селенофена, от химической структуры и физикохимических свойств. — 461.

Чионга Э. — Стандартизация контроля пирогенных примесей в инъекционных растворах. — 845.

Чичиро В. Е., Костенникова З. П. — Применение хромотографии в тонком слое сорбента для количественного определения алколоидов в настойке и екстрактах красавки. — 826.

Чичкун А. Д. — см. Криков В. И.

Чоголя Г. — Новые комплексометрические методы в анализе медикаментов. — 847.

Шинкаренко А. Л. — см. Бандюкова В. А.

Шинкаренко А. Л. — см. Геращенко Г. И.

Шишко Э. Э. — Организация контроля медикаментов в Польше. — 73.

Шретер А. И., Губанов И. А.,— Некоторые итоги изучения ресурсов дикорастущих лекарственных растений экспедициями ВИЛР. — 195.

Шретер А. И. — см. Яунсила В. А.

Штейнгард М. В., Носовицкая С. А. — Ускоренный метод определения сроков хранения таблеток с испаряющимися ингредиентами. — 580.

Штейнгарт М. В., Осипова И. Д., Носовицкая С. А. — Физико-химическое исследование системы амидопирин-анальгин. — 809.

Штокмане А. П., — см. Яунсила В. А.

Шукюров Д. З. — Фармако-химическое исследование бирючины овальнолистной и бирючины китайской, культивируемых в Азербайджане. — 290.

Щепилов И. С. — см. Макаренко П. Н.

Эристави Л. И. — Материалы обследования лилиецветных растений Грузии на содержание сапонинов. — 202.

Юзбашинская П. А. — см. Гусейнов Д. Я.

Юрова Н. Г. — Идентификация рутина в таблетках методом хроматографии на бумаге. — 782.

Яунсила В. А., Штокмане А. П., Шретер А. И. — Предварительные результаты фармако-химического изучения некоторых папоротников советского Дальнего Востока. — 279.

БИБЛИОТЕКА
ГОСУДАРСТВЕННОГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА
36021

Сдано в набор 25. XII. 1968 г. Подписано к печати 25. I. 1970 г.
Формат 60×90¹/₁₆. Печ. листов 54,75 + 2 вклейки.
БГ 09224. Зак. 1120. Тираж 3000. Цена 3 руб.
Типография издательства «Вільна Україна»
Львовского ОК КП Украины, Львов, Спартака, 10.