

ионов железа в кислой среде при нагревании позволило разработать метод колориметрического определения примеси железа в фосфабензиде на основе реакции с сульфосалициловой кислотой, исключаящую предварительную минерализацию препарата. В образцах фосфабензида оказалось не более 0,005% примеси.

В качестве посторонних примесей в соответствии со схемой синтеза фосфабензида в целевом продукте присутствуют тетрафенилэтилендифосфина диоксид и гидразина гидрохлорид. Для их селективного выявления в фосфабензиде нами разработан метод с использованием хроматографии в тонких слоях сорбента [3]. Сорбент — пластинки Силуфол УФ-254, подвижная фаза — хлороформ—ацетон—спирт этиловый абсолютированный (6:6:1) при хроматографировании в парах аммиака, растворитель фосфабензида — 95% этанол. Реагент для обнаружения тетрафенилэтилендифосфина диоксида — реактив Драгендорфа, модифицированный по Мюнье, а для гидразина гидрохлорида — реактив Эрлиха. На хроматограммах фосфабензид проявляется обоими реактивами. Чувствительность обнаружения тетрафенилэтилендифосфина диоксида — 0,5 мкг, величина R_f — около 0,58. В качестве свидетеля для обнаружения примеси тетрафенилэтилендифосфина диоксида рекомендуем использовать сам фосфабензид в количестве 10 мкг. Величина R_f фосфабензида — около 0,4. На хроматограммах интенсивность окраски пятнамаркера сравнима с таковой пятна от 1,5 мкг примеси тетрафенилэтилендифосфина диоксида, что соответствует

ее содержанию в фосфабензиде около 0,75%.

Для определения примеси гидразина в фосфабензиде рекомендуем использовать 0,1 мкг гидразина гидрохлорида (R_f около 0,65). Чувствительность обнаружения примеси — около 0,02 мкг, что соответствует ее содержанию в фосфабензиде около 0,1%.

На основании полученных данных рекомендован следующий показатель качества — не менее 98,5% $C_{14}H_{15}N_2O_2P$ в фосфабензиде в пересчете на сухое вещество.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заиконникова И. В., Вальдман А. В., Козловская М. М., Ржевская Г. Ф. // Фармакол. и токсикол. — 1980. — № 4. — С. 334—338.
2. Литвиненко А. В., Тарасова Р. И., Пинягин К. В. // Решение актуальных задач фармации на современном этапе — М., 1994.
3. Пинягин К. В., Литвиненко А. В., Тарасова Р. И. Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств. — М., 1991.
4. Разумов А. И., Тарасова Р. И. и др. // Журн. прикл. химии. — 1983. — Т. 56. — С. 342.
5. Тарасова Р. И., Воскресенская О. В. и др. // Журн. общей химии. — 1993. — Вып. II. — С. 2547—2551.

Поступила 08.02.95.

QUALITY CONTROL OF PHOSPHABENZIDE

A. V. Litvinenko, R. I. Tarasova,
K. V. Pinyagin

Summary

The quality control of phosphabenzide (hydrazide of diphenylphosphinylacetic acid) as a pharmacopoeial preparation is estimated by the following indices: specification, solubility, melting temperature, transparency and chrominance of solutions, iron, foreign impurities, quantitative determination on the basis of the complex of physical, physicochemical and chemical methods.

ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКАЯ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ОСТРОЛОДОЧНИКА

С. М. Бахтина, Е. Е. Лесиовская, Е. И. Саканян,
Е. В. Коноплева, К. Э. Кабишев

Кафедра фармакологии (зав.—проф. Л. В. Пастушенков), кафедра аптечной технологии лекарств (зав.—проф. Б. Л. Молдавер) Санкт-Петербургского химико-фармацевтического института

Проблема обезболивания всегда занимала одно из центральных мест в медицине. Среди болеутоляющих средств наибольшее значение имеют наркотические анальгетики, но их применение таит в себе опасность лекар-

ственной зависимости и сопряжено с многочисленными осложнениями. Актуален поиск более эффективных и менее опасных обезболивающих препаратов. Наиболее перспективной следует считать разработку таких аналь-

гезирующих средств, которые обладают обезболивающим и противогипоксическим действиями, поскольку гипоксия существенно усугубляет течение многих патологических процессов [3, 4].

В тибетской медицине в качестве обезболивающих средств используются некоторые виды рода остролодочника, которые в нашей стране произрастают в Забайкалье [5]. Однако в научной медицине растения рода остролодочника до настоящего времени не применяются. Сведения о фармакологических свойствах некоторых видов данного рода носят частный характер. В настоящей работе на различных моделях ноцицептивного воздействия изучено влияние водных и водно-спиртовых извлечений 8 видов остролодочника, а также индивидуальных соединений, выделенных из надземных частей остролодочников остролистного и лесного.

Для сравнительного фармакологического изучения были использованы водные вытяжки из надземных и подземных частей остролодочников шишковидного, лесного, остролистного; из надземных частей остролодочников длинноносого, железистого, тысячелистного, наклоненного; из корней шерстистого. Исследовали вытяжки из надземных частей остролодочников наклоненного и тысячелистного (экстракт — этанол 40%, 70% и 96% концентрации). Изучали также полиэкстракты из надземных частей остролодочников наклоненного, тысячелистного, полученные путем перколяции (экстракт — этанол различных концентраций) с последующей деалкоголизацией и сушкой полученных водно-спиртовых вытяжек. Из надземных частей остролодочников остролистного и лесного выделены и исследованы флавоновые агликоны (рамнетин, изорамнетин, кемпферол), алкалоид наиболее вероятной структуры 2-фенил-изоиндол-1,3-дион, содержащийся исключительно в растениях рода остролодочника, а также олеоноловая кислота, бета-ситостерин, холестерол, тритерпеновый генин.

Опыты выполнены на 1500 белых крысах обоего пола (питомник «Рапполово») массой от 160 до 210 г. Анальгетическое действие препаратов оценивали в тестах отдергивания хвоста (tail flick) и вокализации [6]. Острую гипобарическую гипоксию моделировали в барокамере. Подъем осуществляли до «высоты» 12000 м [2]. Для определения эйфоризирующего потенциала сравнивали вторично подкрепляющие эффекты с таковыми у морфина. Использовали метод условного предпочтения места [1]. Препаратами сравнения служил морфин гидрохлорид в дозе 5 мг/кг и антигипоксикант гутимин в дозе 50 мг/кг. Все исследуемые вещества вводили в диапазоне доз 1/50—1/10 ЛД₅₀ внутривенно за 30 минут до начала опыта. Предварительно определяли ЛД₅₀.

Основные результаты исследования приведены в таблице.

Антигипоксическое и анальгетическое действия водных, водно-спиртовых вытяжек и выделенных из растений рода остролодочника веществ

Препараты	Доза, г/кг	Антигипоксический эффект, усл. ед.	Анальгетический эффект	
			в тесте отдергивания хвоста, усл. ед.	в тесте вокализации, усл. ед.
Контроль	—	—	—	—
Гутамин	0,05	1,0	—	—
Морфина гидрохлорид	0,005	—	1,00	1,00
Водные извлечения				
О. наклоненный, трава	0,65	—	0,48	0,75
О. железистый, трава	0,2	—	0,16	—
О. шерстистый, корни	0,2	—	0,48	0,65
О. длинноносый, трава	0,45	—	0,57	0,37
О. тысячелистный, трава	0,88	—	0,78	0,86
О. остролистный, трава	0,3	0,5	—	—
О. остролистный, корни	0,25	1,5	—	0,37
О. шишковидный, трава	0,5	0,5	0,97	0,24
О. шишковидный, корни	0,5	—	0,2	—
О. лесной, трава	0,17	0,5	0,36	0,23
О. лесной, корни	0,17	0,5	—	—
Водно-спиртовые извлечения				
О. наклоненный, экстрагент 40° этанол	0,13	1,0	0,34	0,37
О. наклоненный, экстрагент 70° этанол	0,24	2,5	1,01	—
О. наклоненный, экстрагент 96° этанол	0,17	2,0	0,8	—
О. наклоненный, полиэкстракт	0,15	1,0	0,52	0,3
О. тысячелистный экстрагент 40° спирт	0,13	1,0	0,2	—
О. тысячелистный, экстрагент 70° спирт	0,16	2,0	0,2	—
О. тысячелистный экстрагент 96° спирт	0,2	2,5	1,09	—
О. тысячелистный, полиэкстракт	0,2	1,0	0,98	—
О. шишковидный, полиэкстракт	0,2	2,5	0,73	0,41
О. лесной, полиэкстракт	0,33	2,5	0,95	10,3
О. остролистный, полиэкстракт	0,38	1,5	0,54	0,16
Вещества, выделенные из надземных частей о. остролистного и лесного				
Алкалоид	0,005	2,0	0,44	0,39
Олеоноловая кислота	0,005	2,0	—	0,13
Сумма агликонов	0,02	2,0	—	—
Рамнетин	0,005	1,0	—	—
Изорамнетин	0,005	1,0	—	—
Кемпферол	0,005	1,5	—	—
Бета-ситостерин	0,005	2,0	1,18	—
Холестерол	0,1	—	0,81	0,18
Тритерпеновый генин	0,001	—	0,39	—

Примечание. (—) — отсутствие эффекта; анальгетическая активность морфина гидрохлорида и антигипоксическая активность гутимины приняты за единицу.

Антигипоксическое действие водных извлечений выражено незначительно.

Исключение составляет отвар корней о. остролистного, антигипоксическая активность которого на 20% превышает активность препарата сравнения. Антигипоксическая активность водно-спиртовых извлечений выше, чем у водных. Эффект вытяжек, полученных путем перколяции (экстракт 40% этанол) сравним с действием гутимины. Наибольший антигипоксический эффект выявлен при введении экстрактов, полученных при использовании этанола высоких концентраций. Все изучаемые полиэкстракты по антигипоксической активности превосходят гутимин. Наиболее значительно эффект выражен у полиэкстрактов о. лесного и шишковидного. Антигипоксическое действие обусловлено комплексом фенольных соединений, к которым относятся фенольные кислоты, флавоноидные соединения, а также алкалоидом и бета-ситостерином.

Значительно удлиняют латентный период отдергивания хвоста отвар о. шерстистого, настои о. длинноносового, лесного, шишковидного, однако активность указанных выше извлечений не превышает активности препарата сравнения. При уменьшении дозы анальгетическая активность значительно снижается или утрачивается. Наибольшая обезболивающая активность в этом тесте выявлена при исследовании водно-спиртовых извлечений при экстракции этанолом высоких концентраций, причем эффект сопоставим с действием морфина гидрохлорида в дозе 5 мг/кг. В тесте вокализации обезболивающее действие значительно меньше, чем у морфина гидрохлорида, и определяется при исследовании водно-спиртовых извлечений при экстракции этанолом низких концентраций и полиэкстрактов.

Таким образом, полиэкстракты исследуемых видов остролодочника сочетают выраженный антигипоксический эффект и анальгезирующее действие, проявляющиеся в обоих тестах. Обезболивающий эффект связан с наличием алкалоидов, бета-ситостерина, холестерина, тритерпенового генина.

При введении полиэкстрактов о. остролистного и лесного не наблюдалось достоверного изменения времени пребывания в заранее непредпочитаемой камере в отличие от крыс, получивших морфин. Следовательно, полиэкстракты о. остролистного и лесного не обладают положительно подкрепляющим действием.

ВЫВОДЫ

1. Водные и водно-спиртовые извлечения остролодочника малотоксичны, обладают антигипоксическим и обезболивающим действиями.
2. Полиэкстракты остролодочника являются препаратами, сочетающими активное антигипоксическое и анальгезирующее действия.
3. Антигипоксическое действие остролодочника связано в основном с комплексом фенольных соединений (фенольные кислоты, флавоновые агликаны и их гликозиды), алкалоидом, бета-ситостерином, обезболивающее — с действием алкалоида, бета-ситостерина, холестерина, тритерпенового генина.
4. Для широкого фармакологического изучения в качестве антигипоксантов с анальгезирующей активностью могут быть рекомендованы полиэкстракты остролодочника лесного, остролистного, шишковидного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Звартау Э. Э., Коваленко В. С. Нейропсихофармакология болеутоляющих средств.— Л., 1986.
2. Пастушенков Л. Б. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний.— М., 1989.
3. Пастушенков Л. В., Лесиовская Е. Е. Растения — антигипоксанты (Фитотерапия)— СПб, 1991.
4. Пастушенков Л. В., Лесиовская Е. Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии. Часть 1.— СПб, 1994.
5. Сакаян Е. И. Фармакогностическое исследование некоторых растений рода остролодочник *Oxytropis* (Pall), применяемых в тибетской медицине: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.— Л., 1988.
6. Хван А. А. // Фармакол. и токсикол.— 1987.— № 2.— С. 26—30.

Поступила 22.02.95.