

PROKAIN HİDROKLORÜR ve ENJEKSİYONLUK ÇÖZELTİLERİNİN YÜKSEK BASINÇLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ İLE MİKTAR TAYİNİ

THE DETERMINATION OF PROCAIN HYDROCHLORID IN ENJECTABLE PREPARATIONS BY HPLC

Ünal YARS* - Solmaz ŞEKERKIRAN

SUMMARY

A high - performance liquid chromatographic procedure was established for the estimation of procaine hydrochloride as a bulk material or in injection. Li Chromart C₁₈ (Merck) column and a mobile phase consisting of 0.02 M sodium acetate containing 0.1% triethylamine and 15% acetonitrile, adjusted with glacial acetic acid to pH 4.5, was used. Detection made at 254 nm with a fixed wavelength absorbance detector. The drug content can be quantitated with or without internal standard when a precision loop injector (Rheodyne 7010) is used.

ÖZET

Bu çalışmada prokain hidroklorürün saf madde ve enjeksiyonluk çözeltilerinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi metodu ile miktar tayini yapılmıştır. Li Chromart C₁₈ (Merck) sütun durgun faz, % 0.1 trietilamin, % 15 asetonitril ihtiva eden glasyal asetik asit ile pH 4.5 a ayarlanmış 0.02 M sodyum asetat hareketli faz olarak kullanılmıştır. Ölçümler sabit dalga boylu UV absorban detektör ile 254 nm de yapılmıştır. Rheodyne 7010 otomatik enjektör kullanıldığında tayin internal standart kullanmadan da yapılabilir.

GİRİŞ

Lokal anestezik tesirdeki ilaçlardan prokain hidroklorür p-amino benzoik asidin dietilaminoetanol esteri olup bu grup ilaçlar arasında en fazla kullanılanlardan biridir.

Prokain hidroklorürün saf madde ve farmasötik şekillerinde miktar tayinleri fotokolorimetrik (1,2) veya serbest amin grubunun diazolanmasından sonra kenetleme (N-naftiletildiamin, timol, α ,

* Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,
Nişantaşı/İSTANBUL.

β naftol) (3) ile meydana gelen renkli madde üzerinden spektrofotometrik olarak yapılmıştır. Yine serbest amin grubunun değişik aldehidlerle (p-dimetilaminobenzaldehid, süksinaldehid, p-dimetilaminosinnamaldehyd, salisilaldehid) (4-9) verdiği Schiff bazları ve benzer şekilde N-sodyum 1,2 naftokinon sulfonat (10) ile oluşan renkli ürünlerden spektrofotometrik miktar tayini gerçekleştirilmiştir.

Bunlardan başka metil oranj (11), bromfenol mavisi (12), bromkresol yeşili (13), dietiloksalat veya tiyobarbutirik asit (14), hidroksilamin ve ferri tuzları (15) gibi reaktiflerle verdiği renkli ürünler üzerinden de spektrofotometrik miktar tayini yapılmıştır.

Prokain hidroklorürün tek madde veya diğer ilaçlarla karışımları halinde, UV alanda spektrofotometrik miktar tayinlerine de rastlanmaktadır (16 - 19).

B₁ ve B₆ vitaminleri içeren preparatlarda spektrofotometrik tayinden sonra absorbans oranı metodu ile iyi sonuçlar alınmıştır (20).

USP XXI (21) e göre prokain hidroklorürün saf maddede nitritometrik, krem ve enjeksiyonlarında spektrofotometrik olarak tayini yapılmaktadır.

Prokain hidroklorürün biyolojik sıvılarda (22), kulak damlalarında (23) ve diğer bazı farmasötik preparatlarında (24-25) tek madde veya karışımları halinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile yapılan miktar tayinlerine yeni olarak rastlanmaktadır.

Bu çalışmada prokain hidroklorürün saf madde ve enjeksiyonluk çözeltisinde HPLC yöntemi ile miktar tayini gerçekleştirilmiştir.

MATERYAL ve METOD

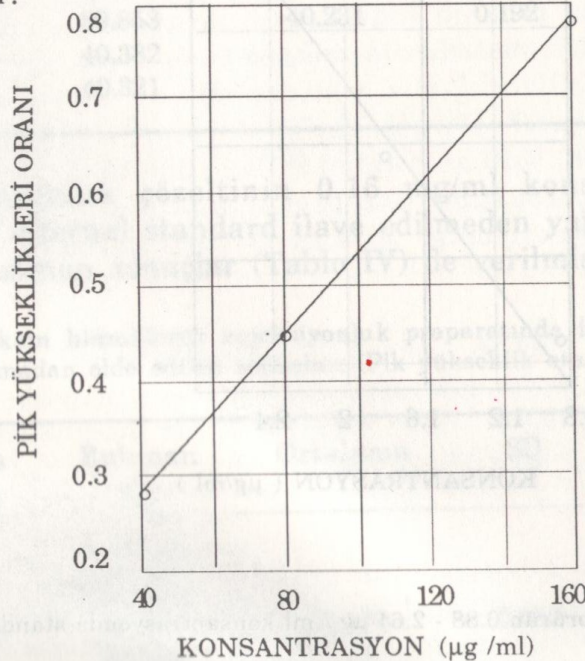
Kimyasal maddeler ve çözeltiler: Prokain hidroklorür ve metil paraben (E.Merck), hareketli fazın hazırlanışında kullanılan sodyum asetat, trietilamin, asetonitril ve glasyal asetik asit HPLC saflığındadır.

Hareketli faz: % 0.1 trietilamin ve % 15 asetonitril ihtiva eden, glasyal asetik asit ile pH 1 önceden 4.5 a ayarlanmış 0.02 M sodyum asetat çözeltisi olup kullanılmadan önce 0.45 μ m organik filtreden süzölmüş, ultrasonik banyoda (Branson 221) gazlarından arındırılmıştır.

Kromatografik koşullar: Model 510 (Waters) yüksek basınç pompası ile hareketli fazın akış hızı 1.0 ml/dak olarak ayarlanmış, bu hızda pompa basıncı 1000 psi de tutulmuştur. Örneğin enjekte edilmesinde Rheodyne 7010 enjektör kullanılmış ve sabit dalga boylu UV absorban detektör (Waters Assoc. Model 440) ile 254 nm'de ölçümler gerçekleştirilmiştir. Aygıtın duyarlılık derecesi (Aufs) 0.2 dir. Sabit faz Merck Li Chrocart C₁₈ (4 x 125 mm) kolondur. Programlanabilen sistem kontrol edicisi (Hewlett Packard 3392 A Model Data Modul) yardımı ile sonuçlar pik yükseklik ve alanlar oranı esasına dayanarak otomatik olarak alınmıştır. Kaydedicinin kağıt hızı 0.3 cm/dak.dır. Ölçümler oda temperaturünde yapılmıştır.

Deneysel kısım: 40.1 mg prokain hidroklorür tartılıp hareketli faz ile 100 ml ye tamamlanarak bir stok çözelti ve 20 mg metil paraben tartılıp hareketli faz ile 50 ml ye tamamlanarak internal standard çözeltisi hazırlanmıştır.

Saf madde miktar tayininde stok çözeltiden 0.04 - 0.16 mg/ml arasındaki konsantrasyonlarda üç prokain hidroklorür çözeltisi hazırlanmış ve her bir konsantrasyon için 20 µl lik enjeksiyonlar yapılmıştır. Her konsantrasyon 0.4 mg/ml konsantrasyonda 10 ml internal standart çözeltisi içerir. Alınan sonuçlardan standard eğri (Şekil I) elde edilmiştir. Neticeler (Tablo I) de verilmiş olup konsantrasyon ile pik yüksekliklerinin oranı arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur.

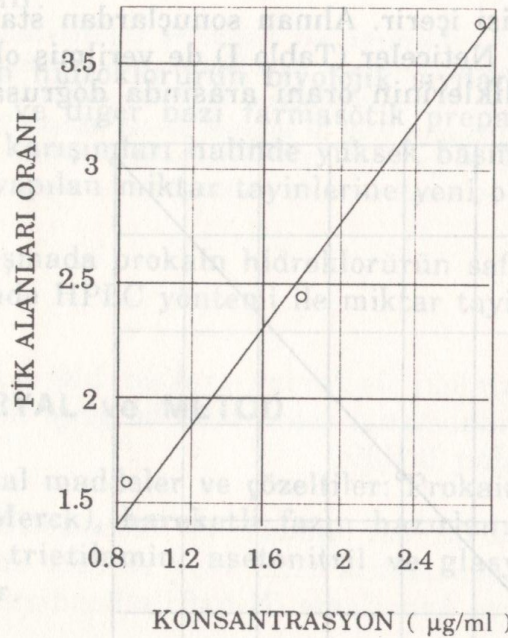


Şekil-1: Prokain hidroklorürün 40 - 160 µg/ml konsantrasyonda standard eğrisi.

Tablo-I: Prokain hidroklorür saf madde sonuçları.

Konsan- trasyon $\mu\text{g/ml}$	Pik yükseklik oranı 4 analiz ortalaması	SD	RSD
40.	0.237	0.00056	0.23
80.	0.443	0.000067	0.015
160.	0.784	0.0031	0.39

Prokain hidroklorür (saf madde) ün stok çözeltisinden 0.00264 – 0.00088 mg/ml arasındaki konsantrasyonlarda hazırlanan diğer bir seri çözelti ile 20 μl enjeksiyonlar yapılmıştır. Her çözelti 0.0024 mg/ml konsantrasyonda metil paraben internal standard çözeltisinden 10 ml içerir. Alınan sonuçlardan standard eğri (Şekil 2) çizilmiştir. Neticeler (Tablo II) de verilmiş olup konsantrasyon ile pik alanlarının oranı arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur.

**Şekil-2:** Prokain hidroklorürün 0.88 - 2.64 $\mu\text{g} / \text{ml}$ konsantrasyonda standard eğrisi.

Tablo -II: Prokain Hidroklorür saf madde sonuçları.

Konsan- trasyon µg/ml	Pik alan oranı 4 analiz ortalaması	SD	RSD
0.88	3.647	0.0131	0.36
1.76	2.42	0.026	1.09
2.64	1.53	0.048	1.81

Prokain hidroklorür'ün %4 konsantrasyondaki enjeksiyonluk çözeltilisinden hazırlanan 0.16 mg/ml lik örnekler ile, aynı koşullarda yapılan ölçümlerin sonuçları (Tablo III) de verilmiş olup bu enjeksiyonlarda pik yükseklik oranı 0.78 bulunmuştur (sonuçlar 1 ml enjeksiyonluk çözeltideki miktar olarak hesaplanmıştır).

Tablo-III: Prokain hidroklorür enjeksiyonluk preparatında internal standard kullanılarak elde edilen sonuçlar. (Pik alan oranına göre)

Konan mg.	Bulunan mg	Ortalama	SD	RSD
	40.336			
	40.264			
40	39.853	40.231	0.192	0.47
	40.382			
	40.321			

Enjeksiyonluk çözeltilinin 0.16 mg/ml konsantrasyonundaki örnekleri ile internal standard ilave edilmeden yapılan 20 µl enjeksiyonlardan alınan sonuçlar (Tablo IV) de verilmiştir.

Tablo-IV: Prokain hidroklorür enjeksiyonluk preparatında internal standard kullanılmadan elde edilen sonuçlar. (Pik yükseklik oranına göre)

Konan mg	Bulunan mg	Ortalama	SD	RSD
	40.199			
	40.236			
40	40.132	40.172	0.050	0.12
	40.096			
	40.199			

Tablo II: Prokain Hidroklorür saf maddeden alınan bir kromatogram

Konan	Bulunan	Ortalama	RSD
mg	mg		
1.78000	1.78000	1.78000	0.0250
1.78000	1.78000	1.78000	0.0250
1.78000	1.78000	1.78000	0.0250
1.78000	1.78000	1.78000	0.0250
1.78000	1.78000	1.78000	0.0250
1.78000	1.78000	1.78000	0.0250
1.78000	1.78000	1.78000	0.0250
1.78000	1.78000	1.78000	0.0250
1.78000	1.78000	1.78000	0.0250

Prokain hidroklorürün saf maddeden alınan bir kromatogram. Grafikte iki pik görülmüştür: Metil paraben (1.57) ve Prokain hidroklorür (3.18). Grafikte iki pik görülmüştür: Metil paraben (1.57) ve Prokain hidroklorür (3.18).

Şekil-3: Prokain hidroklorür saf maddeden alınan bir kromatogram

Prokain hidroklorür	3.18
Metil paraben	1.57

SONUÇ

Bu çalışmada prokain hidroklorür saf madde ve enjeksiyonluk çözeltilerinde HPLC metodu ile miktar tayini için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Kullandığımız yöntem sıvı - sıvı kromatografisi esasına dayanmaktadır. Durgun faz Li Chrocart C₁₈ kolon, hareketli faz %0.1 trietilamin, %15 asetonitril ihtiva eden fosfat tamponlu 0.02 M sodyum asetat çözeltilisidir. Internal standard olarak metil paraben kullanılmıştır. Enjeksiyonlar Rheodyne 7010 otomatik enjektör ile yapılmıştır.

Gerek saf madde, gerekse enjeksiyonluk çözeltiler ile hazırlanan örneklerde pik alanlarının ve pik yüksekliklerinin oranı esasına göre ölçüm yapan elektronik bir integratör yardımı ile sonuçlar alınmıştır. Her iki yöntemin mukayesesinde % 0.13 fark görülmüştür.

Saf madde ve enjeksiyonluk çözeltilerden hazırlanan diğer bir seri örnekte internal standard ilave edilmeden tayinler yapılmış ve sonuçların (Tablo IV) görüldüğü gibi 100.56, 100.42 olduğu ve ancak

%0.14 fark saptanmıştır. Bu bulgular Patel ve arkadaşlarının (26) bulgularına uymaktadır.

Tablo II de görülen konsantrasyonlar ile yapılan tayinlerde teşhis edilebilen minimum miktarın 0.88 µg/ml olduğu saptanmıştır.

HPLC ile prokain hidroklorürün saf madde ve injeksiyonluk çözeltilerinde miktar tayini farmakopelere geçmemiştir.

Yöntem, minimum miktarda kimyasal madde ve çözelti gerektirdiğinden çok ekonomik olup sonuçlar kısa sürede hassas bir şekilde alınmıştır.*

LİTERATÜR

1. Ivakhnenko, P.N., Chigareno, L.S., Kilyakova, G.M.: *Farmatsiya (Moscow)*, **26** (6), 55 (1977); *C.A.*, **88**, 55133 (1978).
2. Ivakhnenko, P.N., Lyasheva, N.N., Kilyakova, G.M., Kruglyak, I.V., Serbina, L.V., Chigareno, L.S., Dorofeenko, G.N.: *Khim. - Farm. Zh.*, **13** (10), 97 (1979).
3. Fayez, M., El - Terras, M., Sheribah, Zeinab: *Anal. Lett.*, **15** (136), 559 (1982).
4. Pham Kim Thinh: *Dang Hanh Khoi (Viet Nam), Rev. Med. (Hanoi)*, **136** (1976); *C.A.*, **88**, 79153 (1978).
5. Nakanishi, Ai: *Eisei Kagaku*, **24** (1), 25 (1978); *C.A.*, **89**, 80284 (1978).
6. Wang, K.: *Yaouxue Tongbao*, **16** (9), 38 (1981); *C.A.*, **96**, 91729 (1982).
7. Luquez de Mucciarelli, S.I., Lucas de Arellano, M.A.: *Rev. Asoc. Bioquim. Argent.*, **41** (226), 179 (1976); *C.A.*, **87**, 90781 (1977).
8. Tan, Henry S.I., Shelton, D.: *J.Pharm. Sci.*, **63**, 916-19 (1974).
9. Yars, Ü.: *Doçentlik Tezi* (1969).
10. Salama, R.B, Omer, H.I.A.: *J. Pharm. Sci.* **69**, 346 (1980).
11. Litvin, A.A., Popov, D.M., Chernova, S.V.: *Khim. - Farm. Zh.*, **15** (5), 107 - 10 (1981); *C.A.*, **95**, 49507 (1981).
12. Buga, I.A., Babilev, F.V.: *Farmatsiya (Moscow)*, **22** (4), 42-6 (1973); *C.A.*, **80**, 19626 (1974).
13. Girgis, E.H., Mahmoud, S.: *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **18** (4), 355 (1977); *C.A.*, **93**, 245570 (1980).
14. Kudymov, G.I., Kiseleva, A.A.: *Tr. Perm. Farm. Inst.*, **No.3**, 129-32 (1969); *C.A.*, **75**, 101340 (1971).
15. Solodova, A.F., Nikol' skaya, E.V.: *Farmatsiya (Moscow)*, **24** (2), 67 - 9 (1975); *C.A.*, **83**, 48273 (1975).
16. Mehta, A.C.: *Proc. Soc. Anal. Chem.* **9** (9), 191-2 (1972); *C.A.*, **82**, 160326 (1975).
17. Kvach, O.S.: *Farm. Zh. (Kiev)*, (4), 79-80 (1976); *C.A.*, **85**, 149193 (1976).

* Bu çalışmanın yapılması sırasında HPLC cihazından ve Laboratuvar imkanlarından yararlandığımız İstanbul Eczacıbaşı İlaç Fabrikası ilgililerine teşekkürü borç biliriz.

18. Pormale, M., Veinberga, E., Kaskina, N.: *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis. Kim. Ser.*, (6), 666-9 (1976); *C.A.*, **86**, 111234 (1977).
19. Sun, Q.: *Yaowu Fenxi Zazhi*, **5** (3), 172-4 (1985); *C.A.*, **103**, 200931 (1985).
20. Yars. Ü.: *Mar. Üniv. Ecz. Fak. Der.*, **3** (2), (1988) (Baskıda).
21. USP XXI. United States Pharmacopoeial Convention. Inc., Rockville (1985).
22. Kaefenstein, H., Sticht, G.: *Beitr. Gerichtl. Med.*, **44**, 253-6 (1986); *C.A.*, **106**, 28572 (1987).
23. Maurich, V., Sciortino, T., Vio, L.: *Farmaco, Ed. Prat.*, **35** (11), 536-43 (1980); *C.A.*, **94**, 53054 (1981).
24. Bernhauer, D., Fuchs, E.F.: *Arch. Kriminol.*, **169** (1-2), 25-30 (1982); *C.A.*, **96**, 194593 (1982).
25. Nachtmann, F., Gstrein, K.: *Journal of Chromatography*, **236**, 461-468 (1982).
26. Patel, B.R., Kirschbaum, J.J., Poet, R.B.: *J. Pharm. Sci.*, **70**, 336 (1981).

LİTERATÜR

1. Ivakhnenko, P.N., Chigarenko, L.S., Kilyakova, G.M.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (6), 55 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
2. Ivakhnenko, P.N., Lyashova, N.N., Kilyakova, G.M., Kilyakova, I.V., Sorbina, L.V., Chigarenko, L.S., Dorosenko, G.N.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977).
3. Fayez, M., El-Terras, M., Shorshah, Zainab, Abd. Latif, Is (1982), 539 (1982).
4. Pham Kim Trinh: *Dong Hong Knoi Viet Nam Rev. Med. (Hanoi)*, **136** (1978); *C.A.*, **88**, 79122 (1978).
5. Nakajishi, Ai: *Eian Kagaku*, **24** (1), 25 (1978); *C.A.*, **88**, 80284 (1978).
6. Wang, K.: *Yaoxue Tongbao*, **16** (9), 38 (1981); *C.A.*, **91**, 9129 (1982).
7. Induez de Mucicetelli, S.I., Lucas de Arifano, M.A.: *Rev. Assoc. Bioprim. Argent.*
8. Hwang, H.: *Yaoxue Tongbao*, **16** (9), 38 (1981); *C.A.*, **91**, 9129 (1982).
9. Yars. Ü.: *Mar. Üniv. Ecz. Fak. Der.*, **3** (2), (1988) (Baskıda).
10. Saitama, R., Omer, H.A.: *J. Pharm. Sci.*, **69**, 341 (1980).
11. Livin, A.A., Poyov, D.M., Gornova, S.V.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977).
12. Gungor, E.H., Mannoud, S.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
13. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
14. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
15. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
16. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
17. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
18. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
19. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
20. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
21. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
22. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
23. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
24. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
25. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
26. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
27. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
28. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
29. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
30. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
31. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
32. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
33. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
34. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
35. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
36. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
37. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
38. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
39. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
40. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
41. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
42. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
43. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
44. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
45. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
46. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
47. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
48. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
49. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).
50. Kuchymov, G.I., Kiselev, A.A.: *Russkaya Farmatsiya (Moscow)*, **28** (12), 57 (1977); *C.A.*, **88**, 28123 (1978).

(Received April 11, 1989)