

**Министерство здравоохранения Украины
Национальный фармацевтический университет**

**П.А. Безуглый, В.А. Георгиянц, И.С. Гриценко,
И.В. Украинец, С.Г. Таран, Л.А. Перехода, Н.Ю. Бевз, С.Г.
Леонова,
Н.В. Гарная, В.А. Грудько, З.Г. Еремина, И.А. Сыч, Л.В.
Сидоренко, О.В. Горохова, О.С. Головченко**

Фармацевтическая химия

**Под общей редакцией
профессора П.А. Безуглого**

***Рекомендовано Министерством образования и науки Украины
как учебник для студентов высших учебных заведений***

**Винница
НОВА КНИГА
2017**

УДК 615.014(075)
ББК 35 66/1
Ф24

*Рекомендовано Министерством образования и науки Украины
как учебник для студентов высших учебных заведений
Лист №*

Рецензенты:

Р. Б. ЛЕСИК, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической, органической и биоорганической химии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого.

В. О. ГЕЛЬМБОЛЬДТ, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии Одесского государственного медицинского университета.

Л. І. КУЧЕРЕНКО, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии Запорожского медицинского университета.

Фармацевтическая химия: Учебник для студ. высш. фармац. уч. завед. и фармац. ф-тов высш. мед. уч. завед. III—IV уровней аккредитации / П. А. Безуглый, И.С. Гриценко, И. В. Украинец, и др.; Под общ. ред. П. О. Безуглого.— Х., 2017.— 552 с.

В учебнике охарактеризованы предмет и задачи фармацевтической химии, рассмотрены классические методы установления чистоты и идентификации лекарственных средств, приведены примеры получения лекарственных веществ и приведены методы их количественного определения. Материал рассмотрен на примере наиболее характерных представителей отдельных групп лекарственных веществ.

Учебник предназначен для изучения фармацевтической химии студентами фармацевтических вузов и факультетов.

УДК 615.014(075)
ББК 35 66/1

Безуглый П.А., Георгиянц В.А., Гриценко И.С., Украинец И.В., Таран С.Г., Перехода Л.А., Бевз Н.Ю., Леонова С.Г., Гарная Н.В., Грудько В.А., Еремина З.Г., Сыч И.А., Сидоренко Л.В., Горохова О.В., Головченко О.С., 2015

ISBN 966-615-082-4
ISBN 966-95981-2-5

Содержание

Предисловие

Часть первая

ОБЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Предмет и содержание фармацевтической химии.....	
Основные источники и способы получения лекарственных средств	
Пути создания новых лекарственных средств.....	
Фармацевтический анализ	
Государственная фармакопея Украины.....	
Качественный элементный анализ веществ органической природы.....	
Определение углерода и водорода.....	
Определение кислорода.....	
Определение азота.....	
Определение серы.....	
Определение галогенов.....	
Определение функциональных групп.....	
Спиртовой гидроксил.....	
Фенольный гидроксил.....	
Альдегидная группа.....	
Карбоксильная группа	
Сложноэфирная группа.....	
Амидная группа.....	
Первичная ароматическая аминогруппа.....	

Часть вторая

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Лекарственные вещества – производные элементов VII и VI групп периодической системы Д.И. Менделеева

Лекарственные средства – производные соединений галогенов с

водородом.....

 Кислота хлористоводородная концентрированная.....

 Кислота хлористоводородная разведенная.....

Лекарственные средства солей гипохлоритной и хлористоводородной кислот.....

 Хлорная известь.....

Галогениды щелочных металлов

.....

Натрия хлорид	
Калия хлорид	
Натрия бромид	
Калия бромид	
Натрия йодид	
Калия йодид	

Лекарственные средства

йода.....

Йод	
Раствор йода спиртовой 5%-ный.....	
Раствор йода спиртовой 10%-ный	
Йодиол	

Лекарственные средства, содержащие марганец.....

Калия перманганат	

Лекарственные средства водорода пероксида и его производные.....

Водорода пероксида раствор 3%.....	
Гидроперит	
Магния пероксид	

Лекарственные средства, содержащие серу

.....

Натрия тиосульфат	
Натрия сульфат декагидрат.....	
Сера для наружного применения.....	

Лекарственные вещества – производные элементов V, IV и III групп периодической системы Д.И. Менделеева.....

Лекарственные средства, содержащие азот

.....

Азота закись (азота (I) оксид)	
Натрия нитрит	
Аммиака раствор концентрированный	

Лекарственные средства, содержащие мышьяк и висмут

.....

Мышьяковистый ангидрид (мышьяка (III) оксид).....	
Висмута нитрат основной	

Лекарственные средства, содержащие углерод.....

Уголь активированный.....
Натрия гидрокарбонат

Лекарственные вещества, содержащие бор

.....

Кислота борная

Натрия тетраборат

Лекарственные средства, содержащие алюминий

.....

Алюминия гидроксид

Лекарственные вещества - производные элементов II группы периодической системы Д.И. Менделеева.....

Лекарственные вещества, содержащие магний

.....

Магния оксид легкий

Магния оксид тяжелый

Магния сульфат гептагидрат

Магния карбонат легкий

Магния карбонат тяжелый

Лекарственные вещества, содержащие кальций

.....

Кальция хлорид дигидрат.....

Кальция хлорид гексагидрат.....

Лекарственные вещества, содержащие барий

.....

Бария сульфат

Лекарственные вещества, содержащие цинк

.....

Цинка оксид

Цинка сульфат гептагидрат

Лекарственные вещества, содержащие ртуть

.....

Ртути хлорид

Ртути оксид желтый

Ртутти окисианид	
Лекарственные вещества производные элементов I и VIII групп периодической системы Д.И. Менделеева	
Лекарственные вещества меди и серебра	
Меди сульфат пентагидрат	
Серебра нитрат	
Коллоидные средства серебра (колларгол, протаргол)	
Колларгол	
Протаргол	

Лекарственные средства железа

.....	
Железа сульфат гептагидрат	
Лекарственные средства с радиоактивными изотопами (радиофармацевтические лекарственные средства)	
Раствор натрия фосфата, меченого фосфором-32, для инъекций	
Раствор натрия о-йодгипурата, меченого йодом-131, для инъекций...	

Часть третья ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Классификация лекарственных веществ органической природы.....	
Алифатические и алициклические соединения.....	
Лекарственные вещества группы галогенпроизводных насыщенных углеводородов и спиртов алифатического ряда.....	
Лекарственные вещества группы галогенпроизводных насыщенных углеводородов алифатического ряда.....	
Хлороформ	
Йодоформ	
Этилхлорид	
Фторотан	
Лекарственные вещества группы спиртов алифатического ряда	
Этанол 96%	
Глицерин.....	
Глицерин (85%)	
Лекарственные вещества производные альдегидов и карбоновых	

кислот алифатического ряда	
Лекарственные вещества – производные альдегидов алифатического ряда.....	
Формальдегида раствор 35%.....	
Гексаметилентетрамин	
Хлоралгидрат	
Лекарственные вещества – производные карбоновых кислот	
Калия ацетат	
Кальция лактат пентагидрат	
Кальция глюконат	
Натрия цитрат	
Натрия гидроцитрат	
Лекарственные вещества производные аминокислот алифатического ряда	
Кислота глутаминовая	
Метионин	
Аминалон	
Цистеин	
Аланин	
Динатрия эдетат	
Раствор тетагин-кальция 10% для инъекций	
Лекарственные вещества - производных простых и сложных эфиров	
Лекарственные вещества – производные алифатических и ариалифатических простых эфиров	
Эфир медицинский	
Дифенгидрамина гидрохлорид.....	
Лекарственные вещества – производные сложных эфиров неорганических кислот	
Глицерина тринитрата раствор	
Эринит	
Кальция глицерофосфат	
Фитин	
Миелосан	
Лекарственные вещества – производных сложных эфиров ариалифатических кислот	
Апрофен	
Спазмолитин	
Лекарственные вещества амидированные производные угольной кислоты и производные бис-(β-хлорэтил)амин.....	

Лекарственные вещества – амидированные производные угольной кислоты

Уретаны. Мепротан.....

Уреиды. Бромизовал

Лекарственные вещества – производные бис-(β -хлорэтил)амин

Новэмбихин

Циклофосфамид

Сарколизин

Хлорбутин

Лекарственные вещества производные алициклических соединений (циклоалканов) и терпеноидов

Лекарственные вещества – производные циклоалканов

Циклопропан

Мидантан

Ремантадин

Глудантан

Лекарственные вещества – производные терпеноидов

Лекарственные средства моноциклических терпеноидов

Ментол рацемический.....

Валидол

Терпингидрат

Лекарственные средства бициклических терпеноидов

Камфора рацемическая.....

Бромкамфора

Кислота сульфокамфорная.....

Ароматические соединения

Лекарственные вещества производные фенолов

Фенол

Тимол

Резорцин

Фенолфталеин

Ксероформ

Оксолин

Лекарственные вещества производные ароматических аминов.....

Парацетамол

Лидокаина гидрохлорид.....

Тримекаин

Лекарственные вещества – производные ароматических кислот

Лекарственные вещества – производные бензойной кислоты.....

Кислота бензойная.....	
Натрия бензоат	
Лекарственные вещества – производные салициловой кислоты.....	
Кислота салициловая	
Натрия салицилат	
Кислота ацетилсалициловая	
Фенилсалицилат	
Салициламид	
Оксафенамид	
Дерматол	
Лекарственные вещества – производные ароматических аминокислот.....	
.....	
Общая характеристика производных <i>p</i>-аминобензойной кислоты	
Бензокаин	
Прокаина гидрохлорид.....	
Прокаинамида гидрохлорид.....	
Дикаин	
Производные <i>p</i>-аминосалициловой кислоты	
Натрия <i>p</i> -аминосалицилат	
Бепаск	
Производные <i>o</i>-аминобензойной (антраниловой) кислоты	
Кислота мефенаминовая	
Мефенамина натриевая соль	
Производные фенилуксусной кислоты	
Натрия диклофенак	
Амидированные производные сульфокислот ароматического ряда	
Лекарственные средства хлорпроизводных амидов сульфокислот ...	
Хлорамин	
Пантоцид	
Лекарственные средства - производные алкилуреидов сульфокислот	
Бутамид	
Хлорпропамид	
Букарбан	
Глибенкламид	
Предиан	
Лекарственные вещества – производные амидов сульфаниловой кислоты (сульфаниламидные лекарственные средства)	
Сульфаниламид	
Стрептоцид растворимый	
Сульфацетамид натрий	
Сульгин	

Уросульфан	
Норсульфазол	
Норсульфазол-натрий	
Этазол	
Этазол-натрий	
Сульфадимезин	
Фталилсульфатиазол	
Сульфадиметоксин	
Сульфален	
Сульфазин	
Сульфаметоксазол.....	
Бактрим.....	
Сульфапиридазин	
Сульфапиридазин-натрий	
Фтазин	
Салазопиридазин	
Салазодиметоксин	
Гетероциклические соединения.....	
Лекарственные вещества – производные пятичленных гетероциклов.....	
.....	
<i>Лекарственные вещества – производные фурана.....</i>	
Нитрофурал.....	
Нитрофурантоин.....	
Фуразолидон	
Фуросемид	
<i>Лекарственные вещества – производные пиррола.....</i>	
Пирацетам	
Повидон.....	
Повидон-йод.....	
<i>Лекарственные вещества – производные пиразола.....</i>	
Феназон	
Метамизола натриевая соль.....	
Бутадион.....	
<i>Лекарственные вещества – производные имидазола</i>	
Тиамазол	
Метронидазол	
<i>Лекарственные вещества – производные триазола</i>	
Тиотриазолин.....	
<i>Лекарственные вещества – производные имидазолина</i>	
Клонидина гидрохлорид.....	

**Лекарственные вещества – производные шестичленных
гетероциклов с одним гетероатомом**

.....

Лекарственные вещества – производные пиридина

Диэтиламид никотиновой кислоты

Кордиамин

Никодин

Изониазид

Фтивазид

Лекарственные вещества – производные пиперидина

Промедол

Лекарственные вещества – производные хинуклидина

Ацеклидин

Оксилидин

Фенкарол

Лекарственные вещества – производные шестичленных гетероциклов с
двумя гетероатомами: производные пиримидина....

Лекарственные вещества – производные барбитуровой кислоты

Лекарственные вещества – производные гексагидропиримидиндиона...

Гексамидин

Лекарственные вещества – производные урацила.....

Метилурацил

Калия оротат

Фторафур

Фторурацил.....

Триметоприм.....

Лекарственные вещества – производные конденсированных
гетероциклов.....

Лекарственные вещества производные бензопирона

Неодикумарин

Лекарственные вещества производные бензимидазола

Дибазол

Омепразол.....

Лекарственные вещества производные индола.....

Индометацин

Лекарственные вещества производные хинолина

Нитроксилин

Хингамин

Хиноцид

Фторхинолоны.....

Офлоксацин

Норфлоксацин

Ломефлоксацин	
Ципрофлоксацина гидрохлорид.....	
Лекарственные вещества производные акридина	
Этакридина лактат	
Лекарственные вещества производные фенотиазина	
Лекарственные средства производные бенздиазепина	
Диазепам	
Оксазепам	
Нитразепам	
Хлозепид	
Феназепам	
Лекарственные вещества производные бензотиадиазина.....	
Гидрохлортиазид.....	
Лекарственные вещества - нуклеозиды пурина	
Ацикловир.....	
Меркаптопурин.....	
Кислота аденозинтрифосфорная	
Рибоксин	
Лекарственные средства природного происхождения и их синтетические аналоги.....	
Лекарственные вещества из группы алкалоидов.....	
Алкалоиды производные хинолизина и хинолизидина	
Цитизин	
Пахикарпина гидройодид	
Алкалоиды производные тропана	
Тропановые алкалоиды группы тропина.....	
Атропина сульфат	
Скополамина гидробромид	
Синтетические аналоги атропина	
Гоматропина гидробромид	
Тропацин	
Тропановые алкалоиды группы экгонина.....	
Кокаина гидрохлорид	
Алкалоиды производные пиролизидина	
Платифиллина гидротартрат	
Алкалоиды производные хинолина	
Хинина сульфат	
Хинина гидрохлорид	
Хинина дигидрохлорид	
Алкалоиды производные бензилизохинолина	

Папаверина гидрохлорид	
Дротаверина гидрохлорид	
<i>Алкалоиды производные фенантренизохинолина</i>	
Морфина гидрохлорид	
Кодеин	
Кодеина фосфат	
Этилморфина гидрохлорид	
Лекарственные средства производные апорфина	
Апоморфина гидрохлорид	
Глауцина гидрохлорид	
Алкалоиды производные пурина	
Кофеин	
Теofilлин	
Теобромин	
Кофеин-бензоат натрия	
Теofilлин - этилендиамин	
Дипрофиллин	
Ксантинола никотинат	
<i>Алкалоиды производные индола и их синтетические аналоги.....</i>	
Физостигмина салицилат	
Прозерин.....	
<i>Алкалоиды производные имидазола.....</i>	
Пилокарпина гидрохлорид	
Алкалоиды, содержащие экзоциклический азот	
Эфедрина гидрохлорид	
Лекарственные вещества группы углеводов и гликозидов	
Лекарственные вещества группы углеводов	
Глюкоза безводная.....	
Сахароза	
Сахар молочный (лактоза)	
<i>Лекарственные вещества группы гликозидов.....</i>	
<i>Сердечные гликозиды.....</i>	
<i>Дубильные вещества, или танины.....</i>	
Танин.....	
Лекарственные вещества группы витаминов	
<i>Витамины алифатического ряда</i>	
Кислота аскорбиновая	
Кальция пангамат	
Кальция пантотенат	
Витамины алициклического ряда	
Ретинола ацетат	

Эргокальциферол	
Витамины ароматического ряда и их синтетические аналоги	
Викасол	
<i>Витамины гетероциклического ряда</i>	
<i>Производные хромана</i>	
Токоферола ацетат	
Рутин	
<i>Производные пиридина.....</i>	
Кислота никотиновая	
Никотинамид	
Пиридоксина гидрохлорид	
<i>Производные пиримидина и тиазола.....</i>	
Тиамин гидробромид	
Тиамин гидрохлорид	
Кокарбоксилаза.....	
<i>Производные изоалоксазина.....</i>	
Рибофлавин	
<i>Производные птерина.....</i>	
Кислота фолиевая	
<i>Производные коррина.....</i>	
Цианокобаламин	
Лекарственные вещества группы гормонов и их полусинтетические и синтетические аналоги.....	
<i>Гормоны щитовидной железы</i>	
Тиреоидин	
<i>Гормоны мозгового слоя надпочечников и их синтетические аналоги .</i>	
Адреналина тартрат	
Норадреналина тартрат	
Фенилэфрина гидрохлорид	
<i>Стероидные гормоны и их полусинтетические и синтетические аналоги</i>	
<i>Кортикостероиды и их синтетические аналоги</i>	
Дезоксикортикостерона ацетат	
Кортизона ацетат	
Гидрокортизона ацетат	
Преднизолон	
Дексаметазон	
Триамцинолон	
Флюоцинолона ацетонид	
Флюометазона пивалат	
<i>Гестагенные гормоны</i>	
Прогестерон	

Прегнин	
<i>Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические вещества ...</i>	
Тестостерона пропионат	
Метилтестостерон	
Метандростенолон	
Метиландростендиол	
Феноболин	
<i>Эстрогенные гормоны и их аналоги</i>	
Эстрадиола дипропионат	
Этинилэстрадиол	
<i>Синтетические соединения эстрогенного действия</i>	
Синэстрол	
Диэтилстильбестрол	
Простагландины.....	

Лекарственные вещества группы антибиотиков и их полусинтетические аналоги.....

Антибиотики алициклического строения и их полусинтетические аналоги (тетрациклины)

<i>Природные тетрациклины</i>	
Тетрациклина гидрохлорид.....	

Полусинтетические

тетрациклины.....

Доксициклина хиклат.....	

Метациклина

гидрохлорид.....

Антибиотики ароматического ряда.....

Хлорамфеникол	
Хлорамфеникола стеарат	
Хлорамфеникола натрия сукцинат.....	

Антибиотики гетероциклической структуры и ингибиторы β -лактамаз

Пенициллины	
Цефалоспорины.....	
Другие антибиотики гетероциклической структуры.....	

Антибиотики-гликозиды.....

Стрептомицины	
Стрептомицина сульфат	

Антибиотики-аминогликозиды.....

Линкомицины.....	
Линкомицина гидрохлорид.....	
Антибиотики-макролиды.....	

<i>Антибиотики-ансамбицины</i>	
<i>Полиеновые антибиотики</i>	
<i>Антибиотики-полипептиды</i>	
<i>Противоопухолевые антибиотики</i>	
<i>Литература</i>	

Предисловие

Уважаемый читатель! Дорогие наши студенты и глубокоуважаемые коллеги! Вашему вниманию предлагается учебник по фармацевтической химии, созданный совместным трудом коллективов кафедр фармацевтической и медицинской химии Национального фармацевтического университета и издательства «Новая книга». Учебник предназначен в первую очередь для студентов высших фармацевтических заведений и фармацевтических факультетов высших медицинских заведений образования III-IV уровней аккредитации. В основу учебника положена программа по фармацевтической химии, утвержденная Министерством здравоохранения Украины и Центральным методическим кабинетом по высшему медицинскому образованию. В нем сделана попытка сравнительно доступно изложить программный материал в соответствии с современным состоянием развития фармацевтической химии.

Фармацевтическая химия – наука, которая бурно развивается. Каждый год на рынке появляются все новые и новые лекарственные средства, разрабатываются новые, усовершенствованные методы синтеза и анализа давно известных лекарств (так называемых “дженериков”). Вот поэтому авторы не ставили целью охватить абсолютно все методы получения или исследования лекарственных веществ, а считали необходимым сделать их обобщение и привести конкретный материал на примере наиболее характерных представителей отдельных групп лекарственных веществ, что даст возможность студентам более творчески подойти к усвоению программного материала.

Учебник состоит из трех частей. В первой части “Общая фармацевтическая химия” приведены основные источники и способы получения лекарственных средств, пути создания новых лекарств. В рамках ознакомления со структурой и содержанием Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) приведена химическая сущность тестов по идентификации и испытания на чистоту и допустимые пределы примесей, описано определение элементного состава и функциональных групп веществ органической природы.

Во второй и третьей частях рассматриваются особенности фармацевтического анализа лекарственных веществ по группам в соответствии с составом и химическим строением: неорганические вещества – по группам Периодической системы, органические – соответственно по наличию функциональных групп, природные биологически активные соединения – по химическому строению и биологическому действию (алкалоиды, гликозиды, витамины, гормональные лекарственные средства, антибиотики и др.).

Каждая группа лекарственных средств изложена в отдельном разделе по единому плану: сначала приводится общая характеристика, способы получения, физико-химические свойства, реакции и методы идентификации, испытания на чистоту, наиболее широко используемые

методы количественного определения, особенности условий хранения, фармакологическое действие и применение в медицинской практике. При этом наибольшее внимание уделено современным лекарственным средствам и методам их исследования.

Авторы надеются, что предложенный учебник поможет студентам глубоко усвоить теоретический материал, осмысленно и творчески подойти к выполнению практической работы по анализу лекарственных средств, сформироваться эрудированными, всесторонне образованными специалистами, которые в каждом деле понимают его суть.

В разделах «Идентификация» и «Определение примесей», где изложено о определении определенных ионов (когда противоположный ион неизвестный или не назван) взаимодействием с конкретно приведенным в методике веществом (веществами), считаем целесообразно приводить уравнения реакций в ионно-молекулярном виде. В других разделах уравнения реакций приведены в основном в молекулярном виде. Некоторые сложные реакции органических веществ приведены схематически и не уравнены.

Хотелось бы обсудить также состояние дел с химической и фармакопейной номенклатурами. Казалось бы, существуют достаточно простые правила, по которым названия элементов происходят от их латинских названий, названия простых веществ остаются тривиальными, названия кислот происходят от названий их анионов. В нашем случае дело усложняется тем, что в Государственной Фармакопее Украины встречается тривиальная номенклатура. Особенно это видно, когда речь идет о названиях неорганических лекарственных средств. Есть два выхода: или использовать фармакопейную терминологию и законсервировать эту ситуацию, или использовать современную терминологию параллельно с фармакопейной (что авторы пытались сделать), и готовить специалиста, который бы свободно ориентировался и переходил с одной системы номенклатур на другую.

Авторы будут благодарны за критические замечания и пожелания, которые будут учтены в дальнейшей работе над учебником по фармацевтической химии.

Часть I

**ОБЩАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ХИМИЯ**

ПРЕДМЕТ И СОДЕРЖАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Фармацевтическая химия — наука, которая изучает строение, физические и химические свойства лекарственных веществ, способы их получения; взаимосвязь между их химическим строением и действием на организм; методы контроля качества и условия хранения лекарств; а также применение их в медицине.

Задача фармацевтической химии решается с помощью физических, химических, физико-химических и биологических методов, которые используются как для синтеза, так и для анализа лекарственных средств.

Фармацевтическая химия — наука прикладная. Она базируется на знании таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая, коллоидная, биологическая химии.

В тесной связи с неорганической и органической химией, фармацевтическая химия исследует способы синтеза лекарственных веществ.

Поскольку их действие на организм зависит как от химической структуры, так и от физико-химических свойств, фармацевтическая химия использует законы физической химии.

При осуществлении контроля качества лекарственных средств применяют методы аналитической химии, реакции и процессы органической химии и учитывают свойства неорганических веществ. Последнее время ведущую роль в подтверждении доброкачественности лекарств играют физико-химические методы анализа, применение которых требует фундаментальных знаний физики, химии, математики. Потребность гарантировать достоверность полученных результатов количественного определения требует валидации аналитических методик и применение законов математической статистики.

Именно интегрируя законы и методы многих наук, фармацевтическая химия стоит на страже качества лекарственных средств, а значит, и здоровья народа.

Основные источники и способы получения лекарственных средств

По своей природе все лекарственные вещества разделяются на две большие, хотя и не равнозначные группы — неорганические и органические. Источником получения неорганических лекарств являются залежи горных пород и полезных ископаемых, минеральные воды лиманов, озер и источников, буровые воды, морская вода. С этой ж целью могут быть использованы зольные остатки сжигания различных видов органического топлива, отходы некоторых химических производств.

Наблюдая за животными, человечество с давних времен использовало для лечения разнообразных заболеваний пепел, глину, грязи, воду из минеральных, особенно термальных источников. Еще большего развития идея применения неорганических химических средств для лечения болезней

приобрела во времена средневековья в работах алхимиков, которые с этой целью широко применяли соединения ртути, олова, меди, цинка, мышьяка, железа. Ведь алхимики искали “философский камень” не только как средство для превращения неблагородных металлов в золото, но и как эликсир вечной молодости и здоровья. Во время этих поисков они разработали основные методы получения и очистки веществ, такие как перегонка, сублимация, кристаллизация, осаждение, фильтрация. В процессе поисков алхимики получили такие важные вещества как неорганические и органические кислоты, соли, спирт, эфир.

Натрия и калия хлориды для медицинских целей получают из природных залежей этих солей, после чего подвергают тщательной очистке для удаления примесей и достижения необходимой степени чистоты. Большинство лекарственных средств неорганической природы получают путем неорганического синтеза из природных минералов и продуктов крупнотоннажной химической промышленности. Например, так получают натрия гидрокарбонат, натрия тиосульфат, натрия нитрит, соли висмута, мышьяка, щелочноземельных металлов. Особенностью их получения для медицинских целей является использование чистых исходных веществ и тщательная очистка продуктов реакции.

Важным источником лекарственных веществ является разнообразное растительное сырье: плоды, семена, цветки, листья, кора, корни и корневища, которые сами по себе могут быть лекарственными средствами. Из них выделяют эфирные или жирные масла, смолы, белки, углеводы, которые или непосредственно используют как лекарственные средства, или являются исходными веществами для их получения. Растительное сырье является источником получения природных биологически активных веществ, таких как алкалоиды, гликозиды, флавоноиды, терпеноиды, витамины и т.д.

На протяжении тысячелетий человечество с лечебной целью применяло лекарственные растения для нанесения на раны, употребления внутрь. Идея, что лекарственное растение состоит из основной массы-балласта и “действующего начала” принадлежит древнеримскому врачу Клавдию Галену (II ст.). Он рекомендовал лекарственное растительное сырье сначала высушить, а уже потом готовить из него настои и отвары, экстрагируя “действующее начало”. Гален описал свыше 300 лекарственных средств; большинство из этих галеновых препаратов не утратили своего значения и в настоящее время. Швейцарский врач и химик Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, известный под псевдонимом Парацельс, впервые выдвинул идею, что все процессы в организме являются сложными химическими превращениями и исследовал влияние на организм большинства веществ растительного и минерального происхождения. В отличие от Галена, Парацельс считал, что для выделения действующих начал лекарственных растений необходима более интенсивная и многоразовая обработка сырья различными растворителями. В результате такой обработки образуется вытяжка – эссенция, но только пятая вытяжка

«квинтесенция» (от латинского quinta – пять) содержит необходимые вещества и является лекарственным средством.

На современном этапе лекарственное растительное сырье применяют для приготовления чаев, настоев, отваров, галеновых препаратов, таких как настойки и экстракты, выделяют из него сумму биологически активных веществ, которую употребляют непосредственно как лекарственное средство или разделяют на отдельные компоненты, являющиеся лекарственными веществами или сырьем для получения на их основе полусинтетических лекарственных средств с улучшенными свойствами.

В некоторых случаях, когда природные запасы растительного сырья не могут удовлетворить потребность, а выращивание растений является невозможным или экономически нецелесообразным применяют метод выращивания изолированных культур тканей на искусственных питательных средах. Экспериментально доказано, что в этих условиях растительные клетки способны синтезировать разнообразные биологически активные вещества подобно тому, как это происходит при выращивании целого растения. Их выделяют из высушенной или сырой биомассы так же, как и из растительного сырья. Наиболее перспективной такая технология является для эндемических видов, многих тропических и субтропических растений, выращивание которых в нашей стране в силу климатических условий является невозможным.

Отходы мясоперерабатывающей промышленности, такие как органы, ткани, железы убитых животных являются сырьем для получения лекарственных средств животного происхождения. Например, переработкой поджелудочных желез свиней получают инсулин, из щитовидной железы производят тиреоидин и т.д. Из крови специально гипериммунизированных животных получают иммунные лечебно-профилактические сыворотки, которые содержат антитела против бактерий, вирусов, эндотоксинов, яда змей, пауков и др.

В современном мире важным источником получения лекарственных средств является продукция микробиологической, биотехнологической промышленности. Таким образом получают аминокислоты, полипептиды, белки, ферменты, антибиотики, витамины и другую продукцию. К много тоннажным продуктам принадлежит этиловый спирт и органические кислоты, например, уксусная.

Основными источниками получения органических лекарственных веществ являются природный газ и нефть, каменный уголь, горючие сланцы. Природный газ очищают и фракционируют, выделяя газовый конденсат. Газ является сырьем для получения метанола, формальдегида, этилена, ацетилен, пропилен, которые, в свою очередь, являются сырьем для многих химических производств. Состав сырой нефти очень разнообразен и зависит от месторождения. Ее подвергают фракционной перегонке, во время которой, как правило, выделяют такие фракции – петролейный эфир ($t_{\text{кип.}} 20-60^{\circ}\text{C}$), бензин (прямогонный бензин; $t_{\text{кип.}} 40-$

200°C), керосин (t кип. 175-275°C), дизельное топливо, мазут (t кип. 250-400 °C), смазочные масла (t кип. более 300 °C), нелетучий остаток (парафин, петролатум, нефтяная смола, асфальт). Соответствующей переработкой из нефти получают такие лекарственные средства как вазелин, вазелиновое масло, парафин. Дальнейшее фракционирование и крекинг дают сырье для многих химических, особенно фармацевтических производств.

Для получения различных органических веществ используют продукты сухой перегонки каменного угля, дерева, горючих сланцев. Во время коксования каменного угля на коксохимических производствах получают также каменноугольную смолу, которая является сложной смесью более 400 разных ароматических и гетероциклических соединений. С помощью ректификационных колонок смолу разгоняют на такие фракции: легкое масло (t кип. до 170°C; содержит бензол, толуол, ксилол, тιοфен, сероуглерод, пиридин и т.д.), фенольная фракция (t кип. 170-210°C; содержит фенол, крезолы, нафталин, азотистые и сернистые соединения и т.д.), нафталиновая фракция (t кип. 210-230°C; содержит нафталин, метилнафталин, тионафтен, индол и т.д.), поглотительная фракция (t кип. 230-270°C; содержит производные нафталина, аценафтен, флюорен, индол и т.д.), антраценовая фракция (t кип. 270-360°C; содержит антрацен, фенантрен, карбазол, парафины и т.д.), пек каменноугольный (t кип. более 360 °C; содержит парафины, пирен, хризени т.д.). Потом каждую фракцию дополнительно перегоняют в более узком интервале температур и подвергают дополнительной очистке, которая включает адсорбцию, обработку кислотой серной концентрированной или щелочами и т.д. В результате выделяют отдельные вещества, которые могут служить лекарственными веществами (например, фенол) или исходными веществами для синтеза различных органических, в частности лекарственных веществ.

Во время пиролиза древесины получают древесный уголь и две фракции жидкости – подсмольную воду, которая содержит метиловый спирт, ацетон, уксусную кислоту и деготь, являющийся сложной смесью многих веществ, например, фенолов.

Сухой перегонкой горючих сланцев, которые содержат много серы, получают такие лекарственные вещества, как ихтиол и некоторые гетероциклические соединения.

Выделенные из продуктов нефтехимической, коксохимической, лесохимической промышленности органические вещества дальше являются исходными веществами или реагентами полного химического синтеза лекарственных веществ. Бурное развитие органической химии во второй половине XIX века привело к появлению синтетических лекарственных средств, таких как хлораль, салициловая кислота. К концу столетия синтез лекарственных веществ достиг уже промышленных масштабов. Например, фирма Баер (Bayer) выпустила такие лекарственные средства, как фенацетин (1888 г.), аспирин (1899 г.).

С того времени состояние развития фармацевтической промышленности кардинально изменилось. Были созданы, внедрены в производство, а потом заменены новыми, более эффективными тысячи синтетических лекарств. В современном мире главным требованием к лекарственным средствам является не только высокая эффективность, но и безопасность применения. Перед фармацевтической промышленностью Украины стоит задание полностью перейти к гарантированному качеству лекарственных средств путем внедрения и соблюдения при их производстве международных обязательных норм и правил, известных как “Good manufacturing practice” (GMP) – “Надлежащая производственная практика”, а также к регулярному независимому контролю (инспектированию) предприятий-производителей с целью доказательства того, что GMP ими соблюдается.

Правила GMP были разработаны в США в 1963 г. На протяжении 60-70-х годов XX ст., благодаря усилиям экспертов ВОЗ принципы GMP получили широкое распространение по всему миру. Правила GMP регламентируют такие положения:

- организационную структуру предприятия;
- обязанности отдела контроля качества;
- квалификацию персонала;
- характеристики сооружений, помещений, оборудования;
- особенности проведения контроля компонентов и упаковочных материалов;
- организацию технологического процесса;
- критерии оценки упаковочных и маркирующих материалов, операции по упаковке и маркировке;
- сроки годности, условия отгрузки и хранения;
- регистрацию, лабораторный контроль (анализ физико-химических параметров, определение стабильности, хранения стандартных образцов, содержание лабораторных животных) и отчетность.

В правилах GMP особое значение уделяется валидации фармацевтического производства: документированному подтверждению соответствия условий производства, оборудования, технологического процесса, качества промежуточных и готовых фармацевтических продуктов требованиям действующей нормативной документации.

Внедрение правил GMP, которые носят системный и профилактический характер, а также последующее инспектирование действующих предприятий государственными органами направлено на **предотвращение** возникновения дефектов, способных негативно повлиять на качество готовых лекарственных средств в процессе их производства.

Пути создания новых лекарственных средств

Фармакопеи различных стран насчитывают по разным данным от 2 до 15 тысяч лекарственных средств. Каждый год в мире регистрируется 50-70

новых, действительно оригинальных лекарственных средств, и работы по созданию новых не останавливаются.

Чем же обусловлена необходимость создания все новых и новых лекарств? В первую очередь появлением новых болезней. По данным ВОЗ с 1975 по 1996 г.г. зарегистрировано более трех десятков новых заболеваний. Среди заболеваний, которые вызывают наибольшее беспокойство, необходимо отметить ВИЧ-СПИД, лихорадку Эбола, атипичную пневмонию, прионовые инфекции, такие как губчатая энцефалопатия, и т.д. В последнее время человечество внимательно следит за мутацией опасного вируса птичьего гриппа H_5N_1 , которая может привести к возникновению пандемии.

Не менее опасным является и появление все новых штаммов микроорганизмов, резистентных к лекарственным средствам, которые широко используются в медицинской практике. В 1963 г. впервые описаны случаи воспаления легких, которые не поддавались лечению тетрациклиновыми антибиотиками. Позднее возбудители этого заболевания приобрели резистентность к эритромицину и линкомицину, а сейчас мультирезистентные штаммы повсюду распространились в Европе и США. Особенно опасным является распространение заболеваемости туберкулезом, в последнее время вызванным штаммами стойкими к наиболее распространённым противотуберкулезным средствам, которое носит характер эпидемии.

Еще одним фактором, который побуждает к созданию новых лекарств, является развитие медицинской науки. Появление новых медицинских технологий требует соответственного фармакологического сопровождения. Итак, с развитием трансплантологии возникла необходимость поиска новых, высокоэффективных иммунодепрессантов, которые могли бы предотвратить отторжение пересаженного органа. Вживление искусственных клапанов сердца требует фармакологической регуляции свертываемости крови.

Общее повышение уровня жизни делает еще более актуальным вопрос повышения не только продолжительности, но и качества жизни, что, в свою очередь, требует создания новых, эффективных, удобных, менее токсичных лекарств.

Одним из факторов, который обуславливает поиск новых лекарств, является социально-экономический. Известно, что Украина принадлежит к странам с низким средним уровнем жизни населения. Больные в Украине, странах СНГ, странах “третьего мира” не могут позволить себе покупать высокоэффективные, но дорогие лекарства производства ведущих западных фирм, поэтому поиск новых, эффективных, безопасных, но недорогих лекарств остается актуальным.

Оригинальные, впервые запатентованные фирмой-разработчиком и выпущенные на рынок лекарственные средства в США, а, следовательно, за ними и во всем мире, принято называть “брендами” (от First Brand – первая фабричная марка). Срок действия патентной защиты в США составляет 17

лет, в странах Европы – 20. В это время другие компании могут выпускать это лекарственное средство только после получения лицензии. После окончания срока действия патента любая фармацевтическая компания может выпускать то же самое лекарственное средство по своей технологии и под своим торговым названием. Такие лекарственные средства называют “дженериками”. Преобладающее большинство лекарств, которые выпускают сейчас на рынок фармацевтические компании Украины, является именно дженериками. В США жесткие условия стандартов внутреннего законодательства вынуждают фирму-производителя дженериков достигать минимум 92-98% эффективности по отношению к бренду, после чего к названию препарата добавляется аббревиатура NBE (National Brand Equivalent), что означает равнозначность марке. Широко распространенные лекарственные средства могут по заявке фирмы-производителя получить в ВОЗ международное непатентованное название (INN – International Nonproprietary Names), которое рекомендуется приводить при маркировке лекарственного средства и в информационных материалах рядом с фирменным названием. Это позволяет проще разбираться в разнообразии наименований.

Одним из преимуществ лекарств-дженериков является то, что во время их использования (около 20 лет) становятся известны особенности их фармакологического действия, все плюсы и минусы. С этим связан еще один путь создания новых лекарств – новое применение уже известных лекарственных веществ. В процессе применения антигельминтного лекарственного средства левамизола (декариса) было установлено, что он может выступать в роле иммуномодулятора – усиливать слабую реакцию клеточного иммунитета, ослаблять сильную и не влиять на нормальную. Мидантан, предложенный вначале как противовирусное средство, сейчас используется для лечения паркинсонизма. Наиболее удачным в этом отношении является силденафила цитрат, который вначале использовался как сердечно-сосудистое средство, а сейчас известный всему миру как “Виагра”.

Одним из традиционных, но до сих пор не исчерпанных источников поиска новых лекарственных веществ является растительное сырье. Исследования еще не изученных лекарственных растений, которые применяются в народной медицине, а так же видов растений, близких к тем, что уже применяются в медицинской практике, углубленное изучение недостаточно изученных видов растительного сырья позволяет выявить и разделить на отдельные компоненты суммы биологически активных веществ с ценным фармакологическим действием. В некоторых случаях, когда структура выделенных веществ является достаточно простой, в дальнейшем переходят к их синтезу, который в большинстве случаев экономически целесообразен. Так, уже сейчас синтезируют некоторые алкалоиды, витамины, антибиотики, компоненты эфирных масел.

Очень перспективным источником биологически активных веществ обещает стать только начатое исследование гидробионтов – организмов,

которые живут в водной стихии (водорослей, кораллов, моллюсков, рыб и т.п.). Их исследования уже дали первые многообещающие результаты: так из тканей некоторых видов акул выделен новый антибиотик скваламин, а из определенных видов австралийских кораллов выделены вещества с высокой противоопухолевой активностью.

Одним из путей создания новых лекарственных веществ является модификация структуры природных биологически активных соединений. Начались такие работы давно и шли параллельно с выделением, установлением структуры и внедрением в медицинскую практику лекарственных веществ природного происхождения. Так бромированием известного аналептического лекарственного средства камфоры по аналогии с неорганическими бромидами получили успокаивающее лекарственное вещество бромкамфору. Этилирование морфина гидрохлорида позволило получить этилморфина гидрохлорид – противокашлевое и офтальмологическое средство. Модификация структуры атропина – этерификация спирта тропина другими кислотами привела к появлению таких лекарственных средств, как гомотропин, тропацин, тропafen. Алкилированием пуриновых алкалоидов теofilлина и теобромина получены дипрофиллин, ксантинола никотинат, пентоксифиллин. Введением гидроксиэтильных групп в биофлавоноид рутин синтезирован известный ангиопротектор троксевазин. Особенно масштабные работы по модификации природных структур проводятся в двух группах лекарственных веществ – гормонах и антибиотиках.

Сразу после обнаружения первых стероидных гормонов выяснилось, что их содержание в животном сырье очень низкое, а выделение имеет значительные трудности, поэтому сейчас их получают синтетически. В качестве сырья используют природные соединения, имеющий стероидный цикл – холестерин, алкалоид соласодин и сапонин диосген. В процессе медицинского применения глюкокортикостероидов в качестве противовоспалительных, противоаллергических, десенсибилизирующих средств обнаружилось, что их влияние на углеводный и жировой обмен сопровождается вредным побочным действием. Модификация структуры кортикостероидов позволила получить соединения, активность которых в десятки и сотни раз превышает кортизон, при практически полном отсутствии влияния на углеводный обмен; к ним принадлежат, например, фторированные производные. Параллельно модификация структуры стероидных гормонов позволила получить анаболики, не имеющие андрогенного эффекта, но значительно более активные, чем гестагены и эстрогены, используемые в противозачаточных таблетках.

Широкое применение антибиотиков очень быстро привело к появлению штаммов микроорганизмов, стойких к их воздействию. Это, в свою очередь побудило ученых модифицировать структуру природных антибиотиков в поисках более стойких веществ с широким спектром действия, активных в отношении резистентных форм. Среди β -лактамных

антибиотиков природные соединения уже почти не применяются, их заменили лекарственные средства третьего и четвертого поколений.

Одним из направлений модификации природных соединений является создание синтетических средств, близких по структуре к природным веществам. Например, аналогом природного алкалоида папаверина, обладающего спазмолитическим действием, является синтетический дротаверина гидрохлорид (НО-ШПА). Аналогом не стойкого к окислению адреналина – синтетический фенилэфрина гидрохлорид и целый ряд β -адреностимуляторов (изадрин, орципреналин, сальбутамол и др.). Выделение фармакофора в структуре кокаина позволило создать ряд местных анестетиков – бензокаин, прокаина гидрохлорид, дикаин и т.д.

Наиболее распространенным является эмпирический поиск новых лекарственных средств, который осуществляется методом проб и ошибок (метод “научного тыка”). Исходя из определенных эмпирически установленных закономерностей и представлений о влиянии на биологическую активность тех или других функциональных групп, синтезируется большое количество новых соединений, которые подвергают скринингу («просеиванию»), то есть проверяют биологическую активность по нескольким (желательно как можно больше) тестам с целью выявления наиболее активных. Впервые скрининг в создании лекарственных средств применил П. Эрлих в начале XX века, когда занимался поиском противосифилитических средств в ряду органических соединений мышьяка. Как известно, соединение 606 было внедрено в медицинскую практику под названием “сальварсан”. Сейчас статистика свидетельствует, что только приблизительно одно из 50-70 тысяч синтезированных соединений при условии затрат в пределах 300–500 миллионов долларов имеет шанс стать брендом.

В современном мире разработан так называемый *тотальный, текущий* или *сплошной скрининг* (*High Throughput Screening*), который заключается в массовой проверке биологической активности всех синтезированных с любой целью (например, как пестицид или стабилизатор пластмасс) химических соединений. Во многих фармацевтических центрах вещество тестируют по 30–70 и больше видам специфической биологической активности. В этих испытаниях отбрасываются неактивные, малоактивные, токсичные, слишком дорогие или трудоемкие соединения. При обнаружении терапевтического эффекта отбирают соединение–лидер (*lead compound*) и подвергают углубленному изучению. Параллельно синтезируют родственные соединения (аналоги) для выявления в этом ряду наиболее активного и безопасного вещества.

Развитие методов сплошного скрининга привело к появлению такого направления как синтез “комбинаторных библиотек” – большого ряда (иногда очень большого) соединений, синтезированных однотипным методом с использованием серий однотипных реакций. Эти соединения дальше подвергают сплошному скринингу.

Иногда в роли соединения-лидера выступает лекарственное вещество, уже выпущенное на рынок. Полученные структуры, как правило, достаточно похожи на свой прототип (терапевтические копии).

В процессе поиска структурных аналогов соединения-лидера используют определенные эмпирически установленные закономерности – разветвление цепи, введение ненасыщенных связей повышает активность; удлинение цепи в гомологическом ряду имеет определенный оптимум, после чего активность снижается; введение гидроксильных групп повышает активность; введение карбоксильной группы также повышает активность и растворимость. Придать соединению растворимость в воде можно с помощью введения в аминогруппу метансульфонатной группы (метамизол-натрий, стрептоцид растворимый) или этерификацией спиртового гидроксила остатком дикарбоновой кислоты (хлорамфеникола натрия сукцинат) и последующим образованием солей. Этерификация спиртовых гидроксильных групп приводит к пролонгации действия.

Сейчас в процессе поиска структурных аналогов соединения-лидера используют компьютерное моделирование на основе QSAR (*Quantitative Structure – Activity Relationship*) количественного соотношения «структура – активность». С помощью компьютерного моделирования метод *расчетного скрининга* позволяет не только отсеять малоперспективные соединения, но и дать рекомендации по целенаправленному синтезу.

Одним из путей поиска новых лекарств является изучение продуктов биотрансформации уже существующих лекарственных средств в организме. В рамках поиска жаропонижающих средств был исследован анилин, который проявил соответствующий эффект, но оказался очень токсичным. Ацетилирование анилина позволило снизить токсичность и ацетанилид под названием “антифибрин” долгое время применялся как жаропонижающее средство. Исследования биотрансформации ацетанилида показало, что в организме он сначала гидролизует, а потом гидроксилируется до *пара*-аминофенола. Исследование биологической активности синтезированного *пара*-аминофенола и его ацетильного производного показало высокую активность, но из-за недостаточной очистки – высокую токсичность. Тогда были синтезированы “пролекарства” – этилированное производное *пара*-ацетаминифенола – фенацетин и ацилированное производное *пара*-аминофенола – парацетамол, который в организме гидролизует до *пара*-аминофенола. Фенацетин длительное время применялся в медицинской практике. Дальнейшие исследования фенацетина, дополнительная очистка позволили установить, что именно примеси, даже в незначительном количестве, придавали токсичность препарату, и в медицинской практике стал широко применяется один из наиболее тоннажных лекарственных средств современности – парацетамол.

Еще один яркий пример роли изучения продуктов биотрансформации в разработке новых лекарственных средств является история создания сульфаниламидов. В 1932 г. немецкий ученый Герхард Домагк установил, что синтезированный им путем азосочетания диазотированного 4-

аминобензолсульфида с 1,3-диаминобензолом азокраситель сульфамидохризоидин спасает от гибели мышей, зараженных смертельной дозой гемолитического стрептококка. Лекарственное средство было введено в медицинскую практику под названием “пронтозил”, а позднее, в Советском Союзе – “красный стрептоцид”. В 1935 г. сотрудниками института Луи Пастера было установлено, что в организме животных пронтозил расщепляется с образованием двух продуктов – терапевтически активного сульфаниламида и неактивного и токсичного 1,2,4-триаминобензола. Так был внедрен в медицинскую практику белый стрептоцид, а следом за ним – целый ряд сульфаниламидных средств. Позднее путем азосочетания диазотированных сульфаниламидных средств с салициловой кислотой были синтезированы лекарственные соединения салазоряда – сульфосалазин, салазопиридазин, салазодиметоксин, которые используются для лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Биохимические исследования показали, что в организме соединения салазоряда восстанавливаются с образованием двух компонентов – сульфаниламидного и 5-аминосалициловой кислоты. Именно 5-аминосалициловая кислота, которая проявляет специфическое противовоспалительное действие, была введена в медицинскую практику под названием “месалазин”.

Принцип создания “пролекарств” (*pro-drugs*) – соединений, которые не имеют выраженной биологической активности, но в организме превращаются в активные соединения, впервые был сформулирован М.В. Ненцким в 1886 г. Чтобы уменьшить раздражающее действие салициловой кислоты и токсичность фенола, он получил феноловый эфир салициловой кислоты, который в неизменном виде проходит через желудок, а в щелочной среде кишечника гидролизуетсся с образованием салициловой кислоты и фенола, проявляющих антисептическое действие. Фенилсалицилат и сейчас применяется для лечения колитов, энтероколитов и других подобных заболеваний.

Одним из последних достижений в области технологий на фармацевтическом рынке является создание оптически чистых хиральных лекарственных веществ. Природный хлорамфеникол отвечает D(–)трео-изомеру. Синтетическая смесь D (–) и L (+) треоизомеров (рацемат) имеет вдвое меньшую активность при значительно большей токсичности и используется наружно в составе лекарственного средства “линимент синтомицина”. Для изготовления других препаратов проводят разделение оптических изомеров и используют D (–) трео-изомер – хлорамфеникол. Известно также, что D(–) изопреналин по бронхорасширяющему эффекту в 800 раз активнее L (+) изомера. Правовращающий изомер известного противомаларийного левовращающего алкалоида хинина проявляет выраженное антиаритмическое действие и является родоначальником антиаритмических препаратов I класса.

Интересным направлением в создании лекарственных препаратов является комбинирование двух молекул, направленных на решение одной

проблемы на разных этапах. В состав комбинированного лекарственного средства “амоксиклав” входит клавулановая кислота, блокирующая бактериальный фермент β -лактамазу, и β -лактамный антибиотик амоксициллин, который после этого уничтожает микроорганизм. Лекарственное средство “ко-тримоксазол” проявляет бактерицидный эффект за счет двойного блокирующего действия на метаболизм бактерий: вещество ряда сульфаниламидов сульфаметоксазол препятствует биосинтезу дигидрофолиевой кислоты, а триметоприм нарушает следующую стадию метаболизма – восстановление дигидрофолиевой кислоты до необходимой для развития микроорганизмов тетрагидрофолиевой. Объединение двух подобных фармакофорных групп в одну молекулу ковалентными связями дает новое направление в создании лекарств – создание “двойных лекарств” (*twindrugs*).

Фармацевтический анализ

К качеству лекарственных средств предъявляются особые требования, поскольку они вызваны гарантировать эффективность и безопасность препарата, а следовательно, и здоровье каждого отдельного пациента и общества в целом.

Важной составляющей обеспечения качества лекарственных средств является фармацевтический анализ – совокупность методов, которые позволяют оценить параметры качества биологически активных веществ на всех этапах существования лекарств – от разработки и производства до реализации.

Фармацевтический анализ имеет свои особенности, отличающие его от других видов аналитических исследований. Эти отличия связаны с большим разнообразием объектов исследования, поскольку лекарственные средства имеют разную природу: они могут быть неорганическими, органическими (начиная с самых простых алифатических веществ до наиболее сложных макромолекулярных структур), синтетического и природного происхождения, могут представлять собой индивидуальные вещества или многокомпонентные смеси и др. Широким так же является диапазон концентраций анализируемых лекарственных веществ. К фармацевтическому анализу предъявляют особые требования, среди которых – правильность, точность, специфичность, чувствительность, а также экономичность. Среди методов фармацевтического анализа можно выделить химические, физические и физико-химические.

Ассортимент лекарственных средств постоянно обновляется. Появление принципиально новых научных концепций при их разработке вызывает необходимость постоянного усовершенствования методов анализа. В последнее время особенно возросло значение инструментальных методов анализа, что связано с общим научно-техническим прогрессом.

Фармацевтический анализ в зависимости от поставленных задач включает разные формы контроля качества лекарств: фармакопейный

анализ, постадийный контроль в процессе производства, анализ лекарственных форм индивидуального изготовления, экспресс-анализ в условиях аптеки и биофармацевтический анализ.

Составной частью фармацевтического анализа является фармакопейный анализ.

Государственная Фармакопея Украины

В каждой стране вся продукция, которая производится фармацевтической промышленностью, должна соответствовать определенным стандартам качества. Основным документом, регламентирующим стандарты качества лекарственных средств, является Государственная Фармакопея (национальная).

Кроме национальных, существуют региональные фармакопеи, которые способствуют унификации номенклатуры и требований к качеству лекарственных средств, производимых в разных странах региона.

Например, в Европейском содружестве функционирует фармакопейная комиссия, которая подготовила и в 1969 году выпустила первый, а в 1971-м – второй том фармакопеи ЕС.

Европейская фармакопея (ЕФ) имеет законодательный характер для стран Европейского содружества, но не заменяет национальные фармакопеи.

Идея создания Международной Фармакопеи вызвана необходимостью унификации номенклатуры и требований к качеству лекарственных средств во всех странах мира. В отличие от национальных фармакопей, требования Международной Фармакопеи имеют не законодательный, а рекомендательный характер.

В России первая фармакопея появилась в 1866 году, а всего вышло двенадцать изданий фармакопеи России и СССР. Развитые страны пересматривают действующие фармакопеи каждые пять лет.

Согласно Постановлению Кабинета Министров Украины № 244 от 19.03.97 г. Украина взяла курс на интеграцию к Европейскому содружеству. Это предусматривает и постепенный переход на европейские стандарты качества, в частности в лекарственном обеспечении. С февраля 1998 года Украина стала наблюдателем в Европейской Фармакопее и начала создание собственной Государственной фармакопеи, гармонизированной с Европейской Фармакопеей. Вместе с тем Государственная Фармакопея Украины (ГФУ) должна учитывать уровень развития отечественной фармацевтической промышленности, ее традиции и национальные особенности.

Указом Министра здравоохранения Украины № 95 от 12 марта 2001 года первое издание ГФУ утверждено и введено в действие с 2001 года.

Государственная Фармакопея Украины – это правовой акт, содержащий общие требования к лекарственным средствам, фармакопейные

статьи (монографии), а также методики контроля качества лекарственных средств.

ГФУ носит законодательный характер. Ее требования, предъявляемые к лекарственным средствам, обязательны для всех предприятий и учреждений Украины, которые производят, хранят, контролируют, реализуют и применяют лекарственные средства, независимо от форм собственности.

Европейская Фармакопея регламентирует качество лекарственных средств, производство которых осуществляется в соответствии требованиям надлежащей производственной практики (GMP). До настоящего времени в Украине еще не созданы условия для полного перехода производства на обязательное выполнение этих требований. Это приходится в какой-то мере компенсировать жесткостью требований к качеству конечного продукта.

При разработке Государственной Фармакопеи Украины соответствующие статьи Европейской Фармакопеи были дополнены требованиями, учитывающими специфику современного состояния фармацевтического производства Украины. Общие и отдельные статьи (монографии) состоят из основной части – идентичной соответствующей статье Европейской Фармакопеи (адаптированный перевод материала), которая иногда дополняется национальной, обозначенной буквой N, отражающая национальную специфику Украины (дополнительные испытания, информационный и другие материалы).

Национальная часть не противоречит европейской, а содержит дополнительные требования (уже действующие в Украине) для лекарственных средств, выпускаемых в условиях, не соответствующих GMP. Это, прежде всего, требования ГФ СССР XI и межгосударственных документов, подписанных в рамках Межгосударственной комиссии СНГ, в том случае, если они дополняют европейские. Соответствие Государственной Фармакопеи Украины автоматически означает соответствие указанным документам. В то же время, соответствие межгосударственным документам СНГ не всегда может означать автоматическое соответствие Государственной Фармакопее Украины, поскольку она включает в себя также и требования Европейской Фармакопеи. Требования национальной части не применяются к лекарственным средствам, выпускаемым в условиях GMP, признанных в Европейском Содружестве.

Концепция построения Государственной Фармакопеи Украины была согласована Фармакопейным центром с Европейской Фармакопеей. Все формулы, буквенные обозначения, цифровой материал, единицы измерения, нумерация разделов и т.д. приводятся в редакции Европейской Фармакопеи. Химические названия даны в редакции, максимально приближенной к европейской. Это связано с тем, что большая часть субстанций, которые сейчас импортируются в Украину, а также сопроводительная документация соответствуют требованиям Европейской Фармакопеи. Максимально приближены к Европейской Фармакопее и названия монографий и

реактивов. При этом приводятся также соответствующие отечественные синонимы.

Государственная фармакопея Украины состоит из таких разделов:

ОБЩИЕ СТАТЬИ

1. Общие замечания
2. Методы анализа
3. Материалы и контейнеры
4. Реактивы
5. Общие тексты

МОНОГРАФИИ

ОБЩИЕ СТАТЬИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СУБСТАНЦИИ

1. Общие замечания

Общие положения и другие положения, распространяющиеся на общие статьи и монографии, включенные в фармакопею.

2. Методы анализа

Этот раздел содержит подразделы:

2.1. Оборудование (например, сита; сравнительная характеристика пористости стеклянных фильтров).

2.2. Физические и физико-химические методы – охарактеризованы методы и приведены методики проведения испытаний. Впервые в фармакопею включена статья “Валидация аналитических методик и испытаний [№]” (экспериментальное доказательство того, что методика пригодна к решению поставленных задач).

2.2.1. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей. Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют сравнением с растворителем или эталоном. Для исследования используют одинаковые пробирки из бесцветного стекла с плоским дном и внутренним диаметром от 15 до 25 мм.

40-миллиметровый слой исследуемой жидкости сравнивают с 40-миллиметровым слоем воды или растворителя, или соответствующего эталона. Наблюдения проводят в рассеянном свете через 5 минут после приготовления эталона вдоль вертикальной оси пробирок на черном фоне.

Для приготовления эталона используют растворы гидразина сульфата и гексаметилентетрамина, при взаимодействии которых образуется исходная суспензия, стабильная в течение двух месяцев хранения в стеклянной посуде, не имеющей дефектов поверхности.

Разведением исходной суспензии водой получают основную суспензию, из которой, в свою очередь, готовят эталоны.

Жидкость считают прозрачной, если она выдерживает сравнение с водой или растворителем, использованным для приготовления жидкости, или ее мутность не превышает мутность эталона I.

2.2.2. Определение степени окраски жидкости. Определение степени окраски жидкостей в ряду «коричневый – желтый – красный» проводят визуально путем сравнения с соответствующими эталонами одним из двух методов, указанных в отдельной монографии. Эталонные растворы готовят из основных, которые, в свою очередь, получают смешиванием исходных растворов.

Окраска исследуемого образца по интенсивности не должна превышать окраску эталона.

Раствор считают бесцветным, если он окрашен не интенсивнее воды Р, или растворителя, или эталона В₉.

Исходные растворы:

- *Желтый* – раствор железа (III) хлорида в растворе кислоты хлористоводородной;
- *красный* – раствор кобальта хлорида в растворе кислоты хлористоводородной;
- *голубой* – раствор меди (II) сульфата в растворе кислоты хлористоводородной.

Основные растворы получают смешиванием исходных растворов. Всего их существует пять: В (коричневый), ВУ (коричнево-желтый), У (желтый), ГУ (зеленовато-желтый), Р (красный).

Срок хранения исходных и основных растворов – 1 год.

Эталонные растворы.

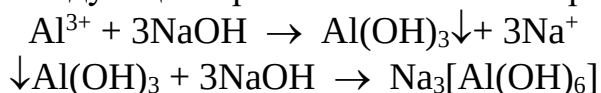
Эталоны готовят из основных растворов разбавлением их раствором кислоты хлористоводородной.

Интенсивность окрашивания исследуемого образца не должна превышать интенсивность окрашивания соответственного эталона. Цвет эталона должен быть максимально приближен к цвету исследуемого образца.

2.3. Идентификация (приведены общеизвестные аналитические методики проведения реакций идентификации ионов и функциональных групп).

Алкалоиды – определяют реакцией с раствором калия иодвисмутата (K[BiI₄]) в кислой среде по образованию оранжево-красного осадка.

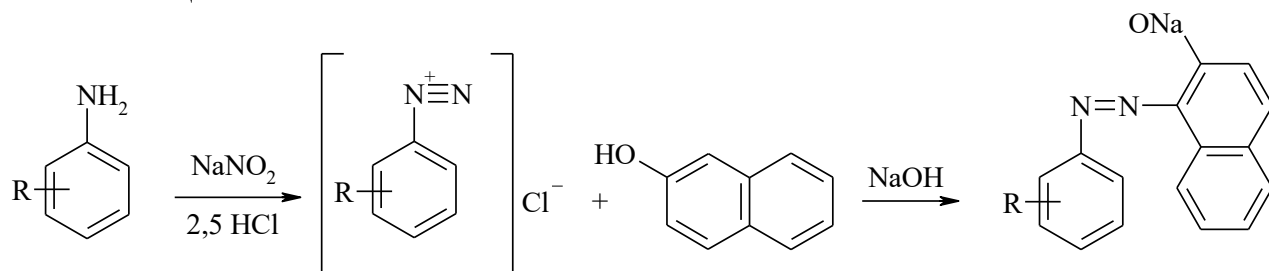
Алюминий. К водному раствору, содержащему катион алюминия, прибавляют кислоту хлористоводородную разведенную и тиацетамидный реактив; не должен образовываться осадок (исследование на отсутствие примесей тяжелых металлов). Потом прибавляют раствор натрия гидроксида разведенного – образуется гелеобразный белый осадок, растворимый при последующем прибавлении избытка реактива:



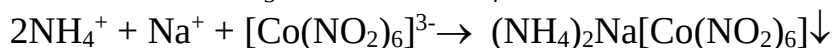
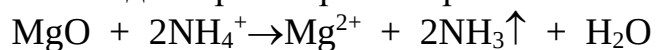
К полученному раствору постепенно прибавляют раствор аммония хлорида – снова образуется гелеобразный белый осадок:



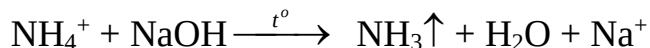
Амины ароматические первичные – по реакции с раствором натрия нитрита в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной и дальнейшему прибавлению раствора β -нафтола - появляется интенсивное оранжевое или красное окрашивание и, как правило, образуется осадок такого же цвета:



Аммония соли. К раствору субстанции прибавляют магния оксид. Образующийся аммиак пропускают через смесь 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и раствора метилового красного; окраска индикатора переходит в желтую. Полученный ион аммония идентифицируют по образованию желтого осадка с раствором натрия кобальтинитрита:

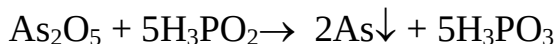
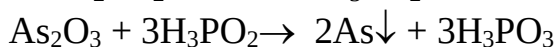
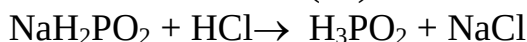


Аммония соли и соли летучих оснований. При нагревании солей аммония и солей летучих оснований с раствором натрия гидроксида выделяются пары аммиака или летучих оснований, которые определяют по запаху и щелочной реакции (красный лакмус окрашивается в синий цвет):

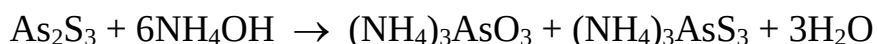
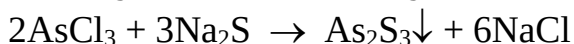
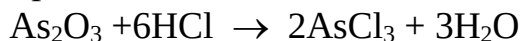


Мышьяк (III) и (V):

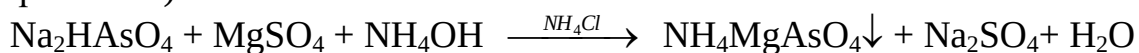
а) с раствором реактива гипофосфита образуется коричневый осадок (реакция характерна для солей мышьяка (III) и мышьяка (V)):



б) с раствором натрия сульфида в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной соли мышьяка (III) образуют жёлтый осадок, нерастворимый в кислоте хлористоводородной концентрированной и растворимый в растворе аммиака:

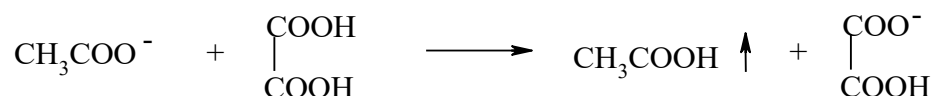


в) с раствором магния сульфата в присутствии растворов аммония хлорида и аммиака соли мышьяка (V) образуют белый кристаллический осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной разведенной (отличие от арсенитов):

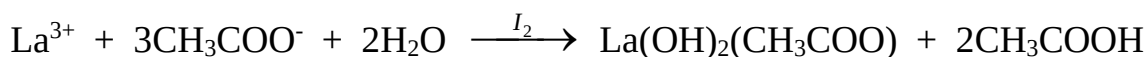


Ацетаты идентифицируют реакциями:

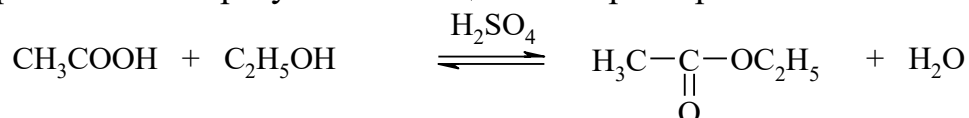
а) нагревания субстанции с равным количеством кислоты щавелевой – выделяется кислота уксусная, которую определяют по запаху:



б) с раствором лантана (III) нитрата в присутствии йода и раствора аммиака при нагревании образуется синее окрашивание или осадок синего цвета:



в) взаимодействия со спиртом в присутствии кислоты серной концентрированной – образуется этилацетат с характерным запахом:

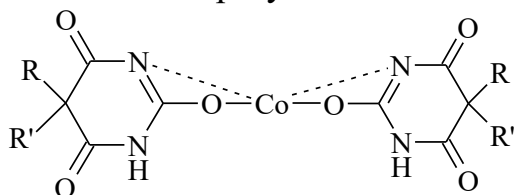


г) с раствором железа (III) хлорида – появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении кислот минеральных разведенных:



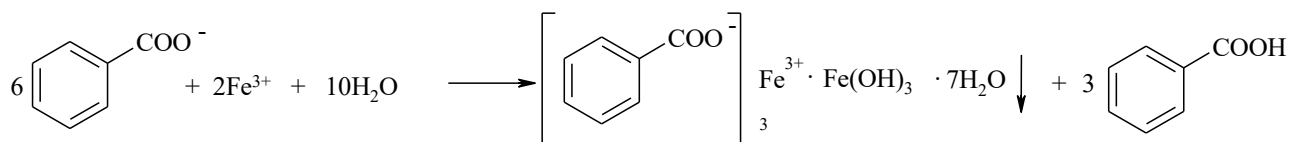
Ацетил определяют после превращения в кислоту уксусную кислотным гидролизом в присутствии кислоты фосфорной по реакции „б” на ацетат (см. Ацетаты).

Барбитураты (за исключением *N*-замещенных) – по реакции с раствором кобальта нитрата в присутствии раствора кальция хлорида и нескольких капель раствора натрия гидроксида разведенного; появляется фиолетово-синее окрашивание и образуется осадок:

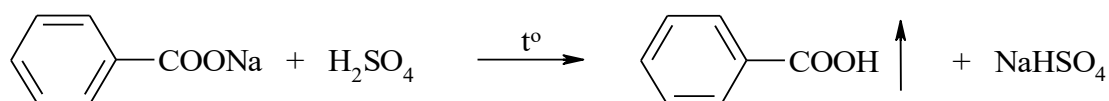


Бензоаты идентифицируют реакциями:

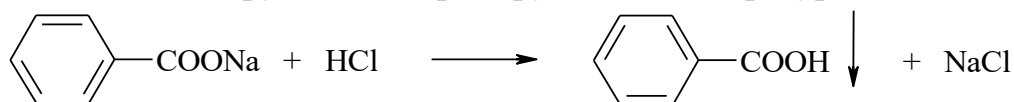
а) с раствором железа (III) хлорида образуется бледно-желтый осадок, растворимый в эфире:



б) смачивают сухую субстанцию кислотой серной концентрированной и осторожно нагревают дно пробирки; на внутренних стенках пробирки появляется белый налет (за счет сублимации кислоты бензойной):

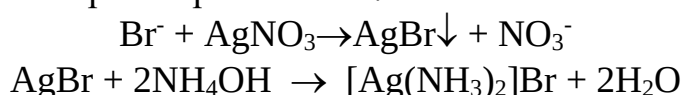


в) с раствором кислоты хлороводородной образуется белый осадок кислоты бензойной, которую идентифицируют по температуре плавления:



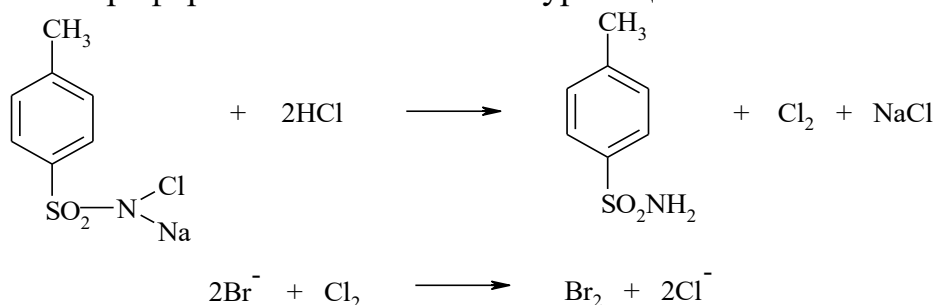
Бромиды идентифицируют реакциями:

а) с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной образуется светло-желтый творожистый осадок, который медленно растворяется в растворе аммиака:



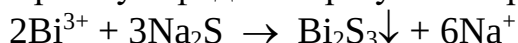
б) со свинца (IV) оксидом в присутствии кислоты уксусной выделяется бром, который идентифицируют по образованию бромзамещенного фуксина фиолетового цвета (фуксин окрашен в красный цвет);

в) с раствором хлорамина в присутствии кислоты хлороводородной разведенной и хлороформа образуется бром, который окрашивает хлороформный слой в желто-бурый цвет:

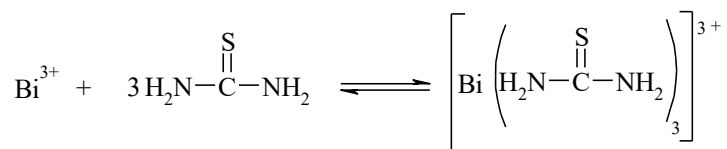


Висмут:

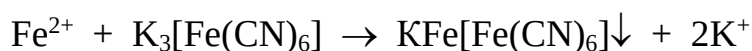
а) с раствором натрия сульфида – образуется коричневый осадок:



б) с раствором тиомочевины – образуется желтовато-оранжевое окрашивание или оранжевый осадок, который не обесцвечивается при добавлении раствора натрия фторида:

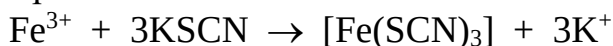


Железо (II) идентифицируют с раствором калия феррицианида – образуется синий осадок, нерастворимый в кислоте хлороводородной разведенной:

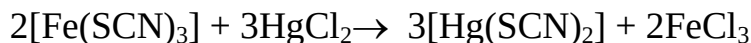


Железо (III) идентифицируют реакциями:

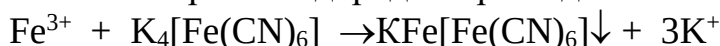
а) с раствором калия тиоцианата в среде кислоты хлористоводородной – появляется красное окрашивание:



Потом к одной половине полученного раствора прибавляют изоамиловый спирт или эфир и встряхивают – после расслоения органический слой приобретает розовое окрашивание. Ко второй – прибавляют раствор ртути (II) хлорида – красное окрашивание раствора исчезает:

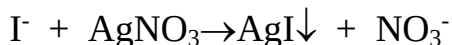


б) с раствором калия ферроцианида – образуется синий осадок, не растворимый в кислоте хлористоводородной разведенной:



Йодиды идентифицируют реакциями:

а) с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной образуется светло-желтый творожистый осадок, который не растворяется в растворе аммиака:

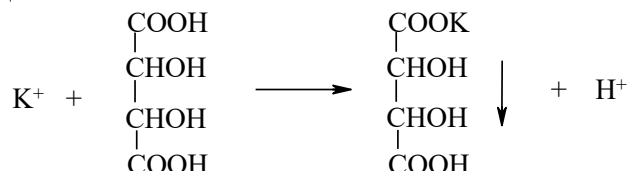


б) с раствором калия дихромата в среде кислоты серной разведенной в присутствии хлороформа образуется йод, который окрашивает хлороформный слой в фиолетовый или фиолетово-красный цвет:

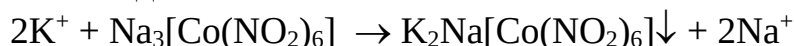


Калий идентифицируют реакциями:

а) с раствором кислоты винной при охлаждении образуется белый кристаллический осадок:



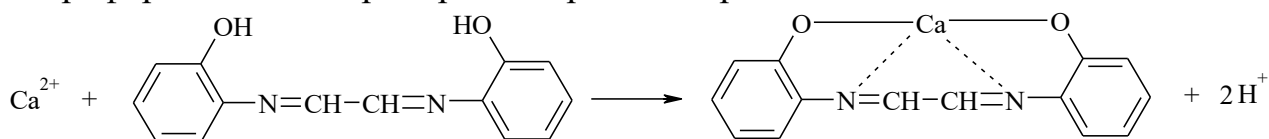
б) при взаимодействии с раствором натрия кобальтинитрита в присутствии кислоты уксусной разведенной – образуется желтый или оранжево-желтый осадок:



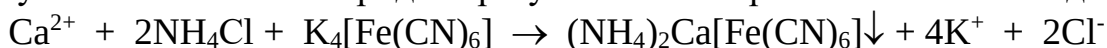
в) соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет или при рассмотрении через синее стекло – в пурпурно-красный.

Кальций идентифицируют:

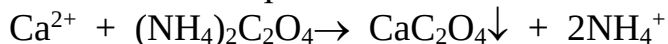
а) с раствором глиоксальгидроксианила в присутствии натрия гидроксида, натрия карбоната и хлороформа – при встряхивании хлороформный слой приобретает красное окрашивание:



б) с раствором калия ферроцианида в среде кислоты уксусной в присутствии аммония хлорида образуется белый кристаллический осадок:



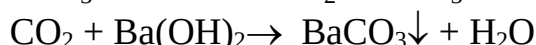
в) с раствором аммония оксалата образуется белый осадок, нерастворимый в кислоте уксусной разведенной и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах:



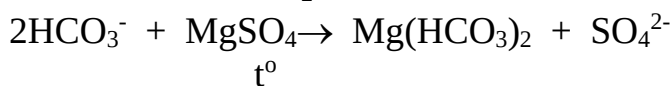
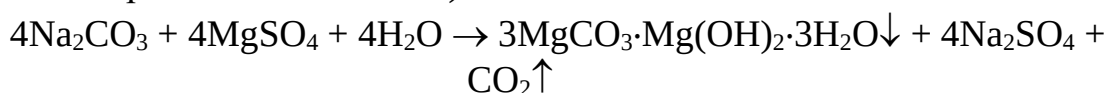
г) соль кальция, смоченная кислотой хлористоводородной разведенной и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в оранжево-красный цвет.

Карбонаты и гидрокарбонаты идентифицируют реакциями:

а) с кислотой уксусной разведенной наблюдается бурное выделение пузырьков газа, при пропускании которого через раствор бария гидроксида образуется белый осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной:

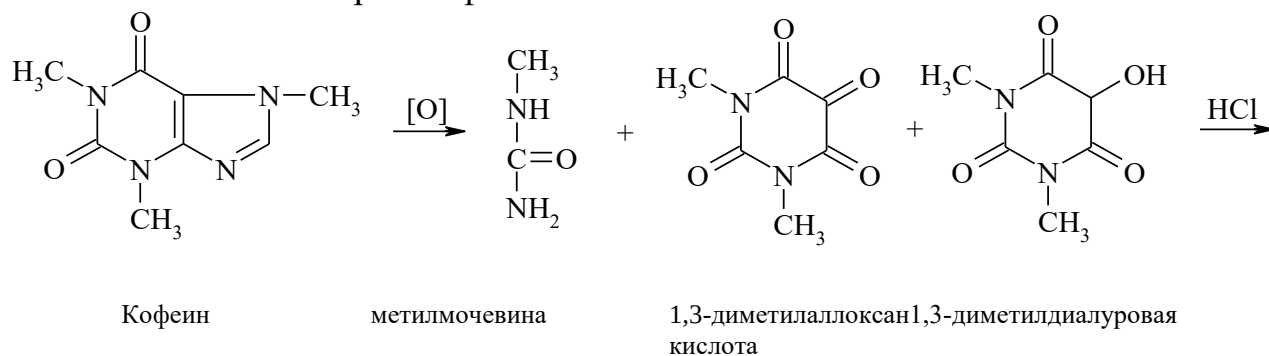


б) с насыщенным раствором магния сульфата карбонаты образуют белый осадок (отличие от гидрокарбонатов, растворы которых образуют осадок лишь при кипячении смеси):



в) растворы карбонатов при добавлении раствора фенолфталеина окрашиваются в красный цвет (отличие от гидрокарбонатов, растворы которых остаются бесцветными или окрашиваются в слабо розовый цвет).

Ксантины. К субстанции прибавляют раствор водорода пероксида концентрированный и кислоту хлористоводородную разведенную. Смесь упаривают на водяной бане до получения сухого желтовато-красного остатка. При дальнейшем добавлении раствора аммиака разведенного цвет остатка меняется на красно-фиолетовый:




$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{COO}^- \\ \text{H} \quad \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4]{\text{Br}_2, \text{H}_2\text{O}} \text{H}_3\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array} + \text{CO}_2 \uparrow + 2\text{HBr}$$

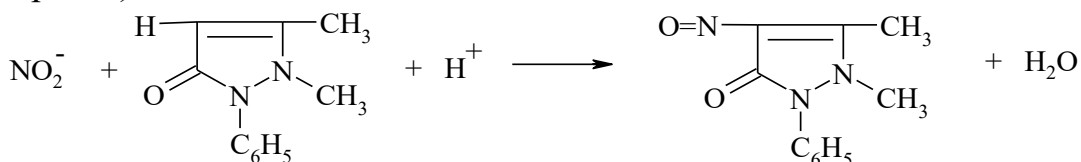
$$\text{Na}_5[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \xrightarrow{\text{H}_3\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}} \text{Na}_5[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}]$$
$$\text{Mg}^{2+} + \text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_4\text{MgPO}_4 \downarrow + 2\text{Na}^+ + \text{H}_2\text{O}$$
$$\text{Na}^+ + \text{K}[\text{Sb}(\text{OH})_6] \rightarrow \text{Na}[\text{Sb}(\text{OH})_6] \downarrow + \text{K}^+$$
$$\text{Na}^+ + \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{COO}^- \left[\text{N}(\text{CH}_3)_4^+ \right] \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{COONa} \downarrow + \left[\text{N}(\text{CH}_3)_4^+ \right]$$

а) взаимодействия со смесью нитробензола и кислоты серной концентрированной; при дальнейшем добавлении к смеси раствора натрия

гидроксида и ацетона верхний слой окрашивается в темно-фиолетовый цвет.

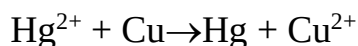
б) не обесцвечивают раствор калия перманганата, подкисленный кислотой серной разведенной (отличие от нитритов).

Нитриты с антипирином в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной образуют зеленое окрашивание (отличие от нитратов):



Ртуть идентифицируют реакциями:

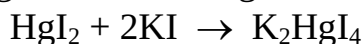
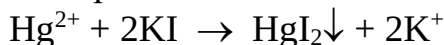
а) при взаимодействии с очищенной медной фольгой появляется темно-серое пятно, которое при натирании становится блестящим, а при нагревании – исчезает:



б) с раствором натрия гидроксида разведенным – образуется плотный осадок желтого цвета:

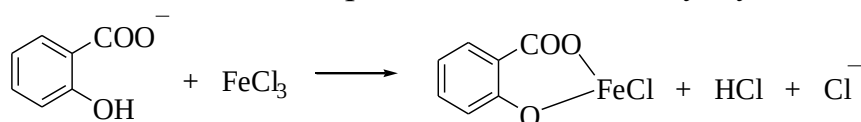


в) с раствором калия йодида соли ртути (II) образуют красный осадок, растворимый в избытке этого реактива:

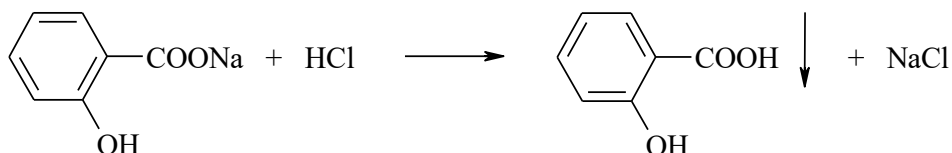


Салицилаты идентифицируют реакциями:

а) с раствором железа (III) хлорида образуется фиолетовое окрашивание, не исчезающее от прибавления кислоты уксусной:

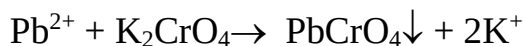


б) с раствором кислоты хлористоводородной образуется белый осадок кислоты салициловой, которую идентифицируют по температуре плавления:



Свинец идентифицируют реакциями:

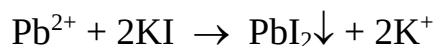
а) с раствором калия хромата в среде кислоты уксусной – образуется желтый осадок:



При добавлении раствора натрия гидроксида концентрированного осадок растворяется:

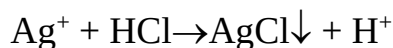


в) с раствором калия йодида в среде кислоты уксусной – образуется желтый осадок:

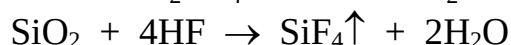
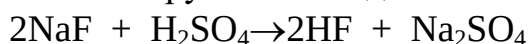


При кипячении осадок растворяется, а при охлаждении выпадает снова в виде блестящих желтых пластинок.

Ионы серебра с кислотой хлористоводородной образуют белый творожистый осадок, который растворяется при добавлении раствора аммиака разведенного:

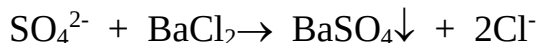


Силикаты идентифицируют по реакции с натрия фторидом в присутствии кислоты серной концентрированной в свинцовом или платиновом тигле. Тигель накрывают прозрачной пластиковой пластинкой с каплей воды на ее внутренней поверхности и осторожно нагревают; через короткий промежуток времени вокруг капли воды появляется белое кольцо:



Сульфаты идентифицируют реакциями:

а) с раствором бария хлорида в среде кислоты хлористоводородной разведенной образуется белый осадок:



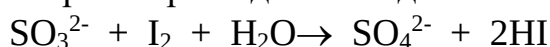
б) сульфаты не обесцвечивают раствор йода (в отличие от сульфитов и дитионитов).

Сульфиты идентифицируют реакциями:

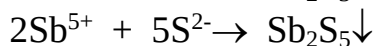
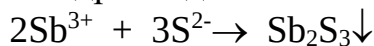
а) с раствором кислоты хлористоводородной разведенной постепенно выделяется сернистый газ (серы (IV) оксид), который определяют по характерному резкому запаху:



б) при добавлении раствора йода наблюдается его обесцвечивание:



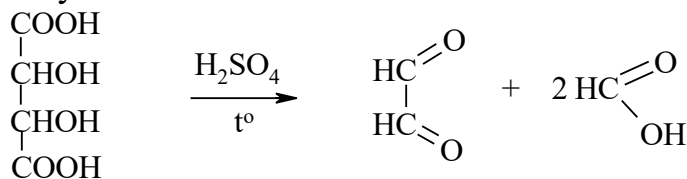
Сурьма с раствором натрия сульфида в присутствии раствора калия-натрия тартрата образует оранжево-красный осадок, растворяющийся при добавлении раствора натрия гидроксида:



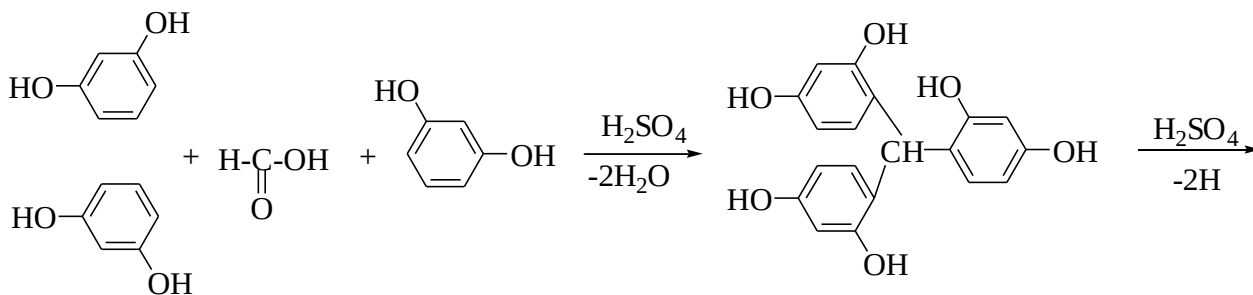
Тартраты идентифицируют реакциями:

а) с раствором железа (II) сульфата и раствором водорода пероксида разведенного появляется нестойкое желтое окрашивание. После обесцвечивания раствора к нему прибавляют по каплям раствор натрия гидроксида разведенного – появляется интенсивное синее окрашивание;

б) субстанцию нагревают с растворами калия бромида и резорцина в присутствии кислоты серной концентрированной; появляется темно-синее окрашивание. После охлаждения прибавляют воду; окраска раствора изменяется на красную:



глиоксаль кислота муравьиная

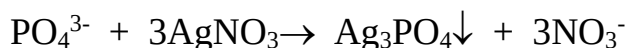


резорцин

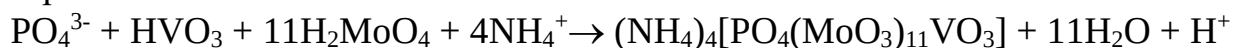
ауриновый краситель

Фосфаты идентифицируют реакциями:

а) с раствором серебра нитрата; образуется желтый осадок, цвет которого не изменяется при кипячении, и растворяется при добавлении раствора аммиака:

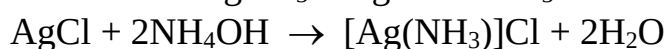
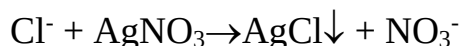


б) с молибденово-ванадиевым реактивом; образуется желтое окрашивание:



Хлориды идентифицируют реакциями:

а) с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака:

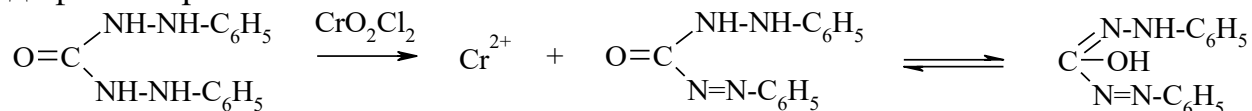


б) реакцией сухого вещества с калия дихроматом и кислотой серной концентрированной – бумага, смоченная раствором дифенилкарбазида, окрашивается в фиолетово-красный цвет.

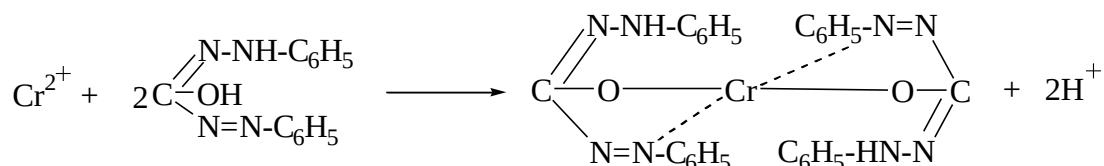
Хлориды взаимодействуют с калия дихроматом в присутствии кислоты серной концентрированной с образованием летучего соединения – хлористого хромил:



Хлористый хромил окисляет дифенилкарбазид до бесцветного дифенилкарбазона:

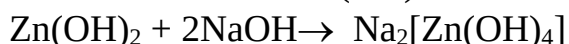
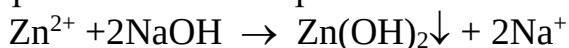


Далее образуется внутрикомплексное соединение фиолетово-красного цвета:

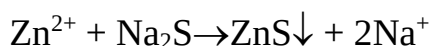


Цинк идентифицируют реакциями:

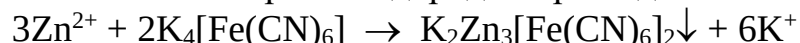
а) с раствором натрия гидроксида концентрированного образуется белый осадок, растворимый в избытке реактива:



При добавлении к полученному раствору аммония хлорида осадок не образуется, а при добавлении раствора натрия сульфида – образуется белый пластинчатый осадок:

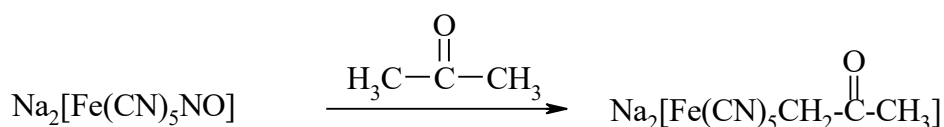
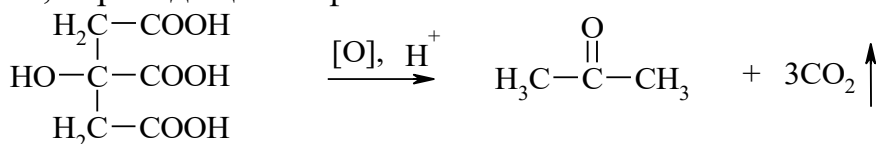


б) с раствором калия ферроцианида образуется белый осадок, нерастворимый в кислоте хлороводородной разведенной:

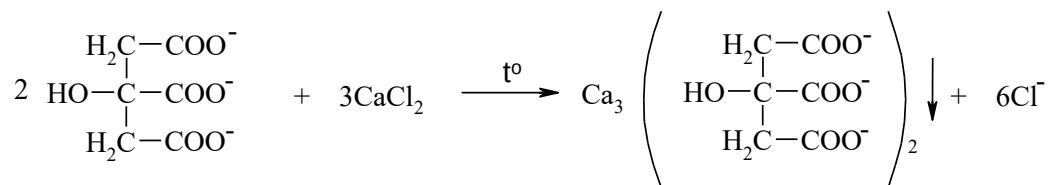


Цитраты идентифицируют реакциями:

а) обесцвечивания раствора калия перманганата в присутствии кислоты серной концентрированной при нагревании. Далее прибавляют раствор натрия нитропруссид в кислоте серной разведенной и кислоту сульфаминовую. К смеси прибавляют раствор аммиака концентрированного до щелочной реакции, что приводит к появлению фиолетового окрашивания, переходящего в фиолетово-синее:

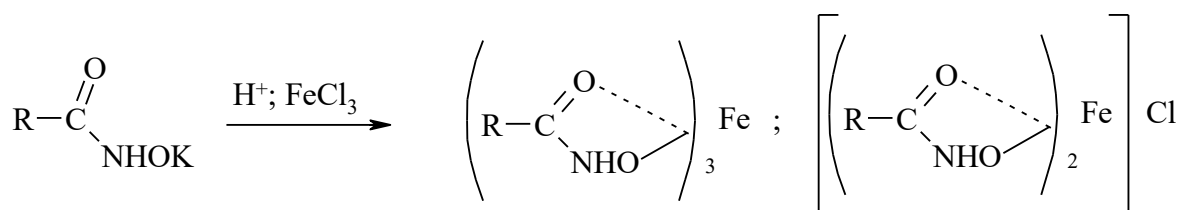
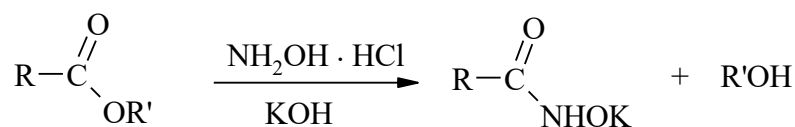


б) при добавлении раствора кальция хлорида реакционная смесь остается прозрачной. При кипячении раствора образуется белый осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной разведенной:



в) при нагревании субстанции с уксусным ангидридом появляется красное окрашивание.

Эфиры сложные идентифицируют по реакции образования гидроксаматов железа (III), окрашенных в синевато-красный или красный цвет:



2.4. Испытания на предельное содержание примесей

Понятие качества лекарственного средства включает в себя определенную степень чистоты, которая регламентируется требованиями общих фармакопейных статей и монографий. Определению присутствия посторонних веществ (примесей) в лекарственном веществе посвящен раздел фармакопеи „Испытания на чистоту”.

ГФУ не требует абсолютной чистоты лекарственного средства, но допускает в нем определенные примеси в строго определенных пределах. Этот допустимый предел определяется физиологическим действием примеси на организм и влиянием ее на свойства лекарственного средства. Поэтому в разных лекарственных средствах одни и те же примеси допускаются в различных количествах.

Наличие примесей в лекарственных средствах не является случайным, а обусловлено вполне закономерными причинами.

Источники и причины появления примесей в лекарственных средствах

1. В процессе получения лекарственных средств. Основные источники примесей – аппаратура, исходное сырье, растворители и другие вещества, используемые при получении лекарственных средств. Материал, из которого изготовлена аппаратура (металл, стекло), может быть

источником примесей тяжелых металлов и мышьяка. При небрежной очистке в лекарственных средствах могут содержаться примеси растворителей, волокна тканей или фильтровальной бумаги, песок, асбест и т.д., а также остатки кислот и щелочей.

Синтетические лекарственные вещества в основном содержат примеси исходных, промежуточных и побочных продуктов органического синтеза, а лекарственные вещества, которые получают из растительного и животного сырья, нередко имеют примеси посторонних экстрактивных веществ.

2. *Вследствие неправильного хранения*, когда не были учтены свойства или нарушены условия хранения лекарственного средства, происходит его распад, нередко с образованием продуктов, опасных для организма. Таким образом, несоответствующие условия хранения могут быть причиной недоброкачества лекарственных средств.

Для определения примесей в фармакопейном анализе используют как физико-химические методы, так и химические реакции. При выборе реакции для испытания на чистоту общими требованиями являются:

- а) чувствительность реакции в условиях опыта;
- б) специфичность;
- в) воспроизводимость.

При определении примесей в лекарственных средствах чаще используют наиболее чувствительные реакции, поскольку примеси, если и допускаются, то в очень малых количествах.

Например, железо (III) можно обнаружить несколькими реактивами: аммония тиоцианатом NH_4SCN ; калия ферроцианидом – $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, кислотами тиогликолевой и сульфосалициловой.

Но, если железо (III) определяют как примесь, то используют тиогликоловую кислоту, поскольку с ее помощью можно определить наименьшее количество иона железа (III), то есть эта реакция наиболее чувствительная.

Для относительной оценки содержания примесей в лекарственных средствах применяют эталоны. Эталон – это образец, который содержит точное определенное количество открываемой примеси.

При приготовлении эталонных растворов для определения примесей ионов исходят из чувствительности реакции на определенный ион. Для этого используют химически чистые вещества, содержащие те ионы, эталоны которых необходимо приготовить.

Наличие примесей определяют колориметрическим или нефелометрическим методом, сравнивая результаты реакций растворов эталона и растворов лекарственного вещества после добавления к ним одинаковых количеств соответствующих реактивов.

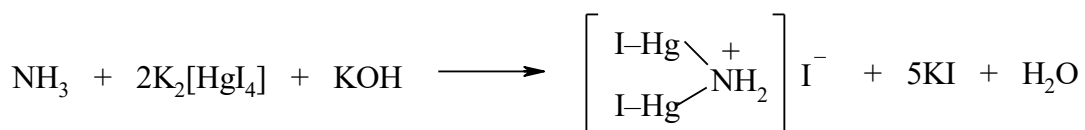
Поскольку эталонные растворы – это растворы с точно определенной концентрацией того или другого иона, качественные испытания на примеси приобретают количественное значение. То есть мы можем сказать не только, есть ли примесь, но и определить ее относительное количество. Но

следует помнить, что эталонные растворы используют только тогда, когда определяют примеси, наличие которых допускается монографией или аналитическим нормативным документом (АНД) в определенном количестве (допустимые) (если в монографии указано, например, что хлоридов должно быть не более чем 0,02%). В том случае, если в соответствующей монографии указано, что лекарственное средство не должно давать реакцию на эту или другую примесь (недопустимая примесь), к сравнению с эталоном не прибегают.

Государственная фармакопея при испытании лекарственного средства на наличие примеси дает подробное описание условий проведения тех или других реакций. В тех случаях, когда определяемая примесь встречается во многих лекарственных средствах: хлорид-ионы, сульфат-ионы, ионы кальция, железа, тяжелых металлов, аммония, цинка, мышьяка— фармакопея не дает подробной методики определения этой примеси в отдельной статье, а только обозначает ее допустимые пределы в лекарственном веществе. Методики определения примесей, которые чаще всего встречаются в лекарственном веществе, приведены в соответствующей общей статье «Испытания на чистоту». В ГФУ в разделе „Реактивы” приведены методики приготовления эталонных растворов на эти примеси.

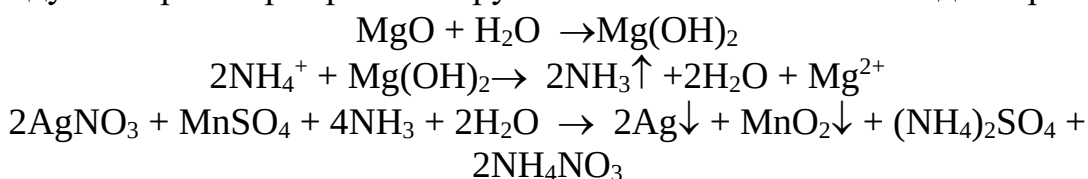
Аммония соли

Метод А. Примесь определяют с помощью щелочного раствора калия тетрайодмеркурата (реактива Несслера):



Через 5 минут желтая окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее окраски в опыте с эталоном.

Метод В. Определение солей аммония рекомендуется проводить с бумагой, смоченной растворами серебра нитрата и марганца (II) сульфата. Исследуемый раствор термостатируют с тяжелым магнезия оксидом при 40°C.

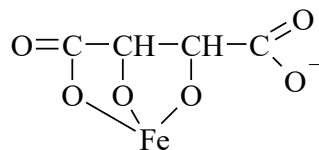


Параллельно в тех же условиях проводят реакцию с раствором эталона.

Серая окраска бумаги, полученная в опыте с исследуемым раствором, не должна быть интенсивнее окраски, полученной в опыте с эталоном.

Метод С. Применяют для образцов, содержащих щелочноземельные и тяжелые металлы. К раствору исследуемого вещества прибавляют раствор натрия гидроксида разведенного и раствор натрия карбоната. Осадок карбонатов щелочноземельных и тяжелых металлов отфильтровывают. В фильтрате определяют примесь солей аммония взаимодействием со щелочным раствором калия тетрайодмеркурата.

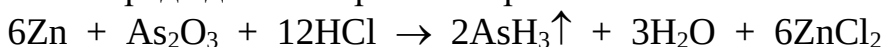
Метод Д. Применяют для образцов, содержащих примесь железа. Сначала прибавляют раствор калия-натрия тартрата в среде раствора натрия гидроксида разведенного для связывания солей железа (III) в комплексное соединение:



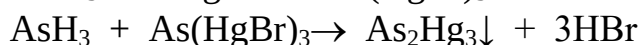
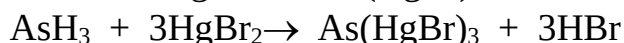
После этого соли аммония определяют по реакции со щелочным раствором калия тетраидмеркурата.

Мышьяк

Метод А. Основан на восстановлении мышьяка из его соединений цинком в кислой среде до газообразного арсина:



Выделившийся арсин вступает в реакцию с ртути бромидом (ртутно-бромидная бумага), при этом может образоваться несколько продуктов:



После промывания в воде и высушивания, на ртутно-бромидной бумаге остается пятно от светло-желтого ($\text{AsH}_2(\text{HgBr})$) до темно-коричневого (As_2Hg_3) цвета, интенсивность которого зависит от концентрации примеси мышьяка.

Прибор для определения примеси мышьяка по методу А приведен в ГФУ.

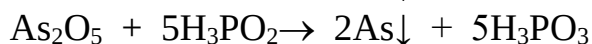
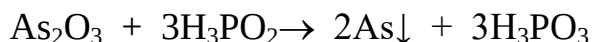
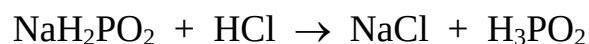
Определение проводят в двух приборах: 1 – с испытуемой субстанцией; 2 – с эталонным раствором. Реакция проходит в присутствии раствора олова (II) хлорида, гранулированного цинка, кислоты хлористоводородной разведенной и раствора калия йодида.

Для поглощения сероводорода и серы (IV) оксида (сернистого газа), которые могут образовываться в результате реакции, нижнюю трубку прибора неплотно заполняют ватой, пропитанной раствором свинца (II) ацетата.

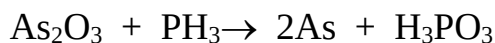
Температура водяной бани не должна превышать 40°C.

Метод В. Применяют в случае определения наряду с мышьяком селена и теллура, а также при определении мышьяка в образцах, содержащих сурьму, висмут, ртуть, серебро, сульфиды и сульфиты, и в некоторых других случаях.

Исследование основано на восстановлении соединений мышьяка натрия гипофосфитом в присутствии кислоты хлористоводородной концентрированной и калия йодида до металлического мышьяка:

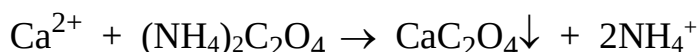


Процесс восстановления мышьяка происходит в две стадии:



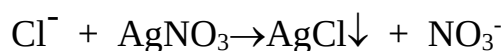
После нагревания на водяной бане окраска исследуемого раствора не должна быть интенсивнее в опыте с эталоном.

Кальций определяют по реакции с раствором аммония оксалата в уксуснокислой среде в присутствии эталонного раствора кальция спиртового:



Опалесценция исследуемого раствора не должна превышать опалесценцию в опыте с эталоном.

Хлориды определяют по реакции с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной:

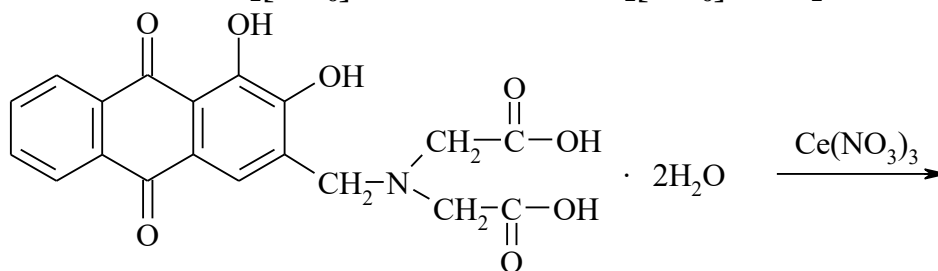
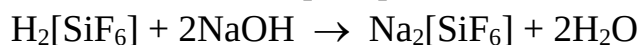
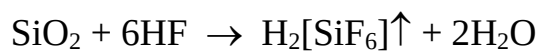


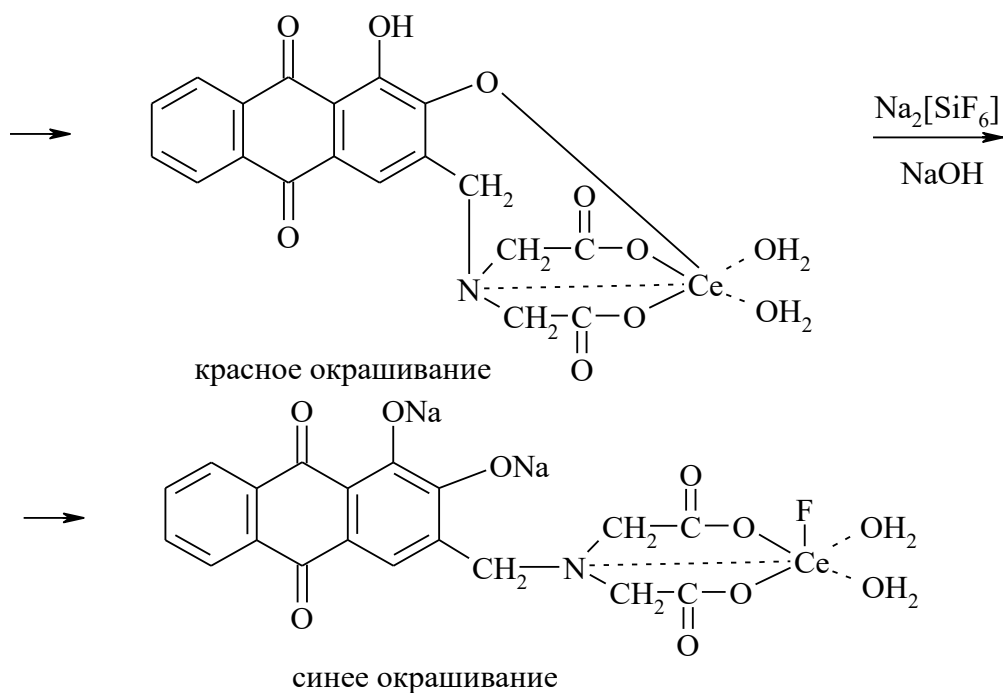
Опалесценция исследуемого раствора не должна превышать опалесценцию в опыте с эталоном.

Фториды. Испытания проводят в специальном приборе. Вещество смешивают с песком (кремния (IV) оксидом), прибавляют кислоту серную разведенную, нагревают и собирают отгон в колбу, содержащую натрия гидроксид и фенолфталеин.

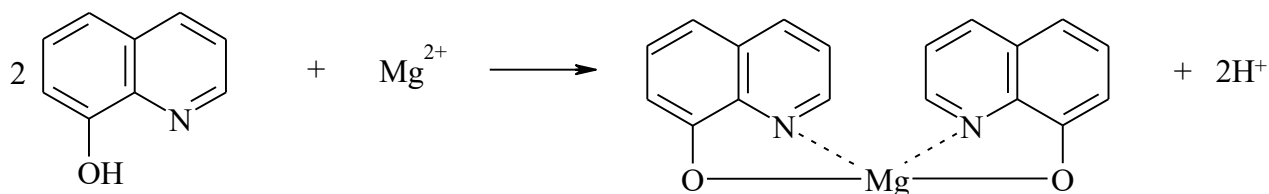
Параллельно проводят опыт с раствором эталона.

В цилиндры с исследуемым раствором и эталоном прибавляют реактив – аминометилализариндиуксусную кислоту – синее окрашивание, образующееся вместо красного, должно быть не интенсивнее окраски эталона:

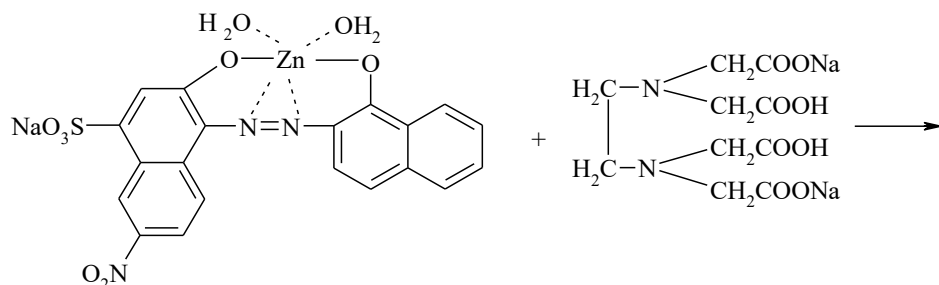


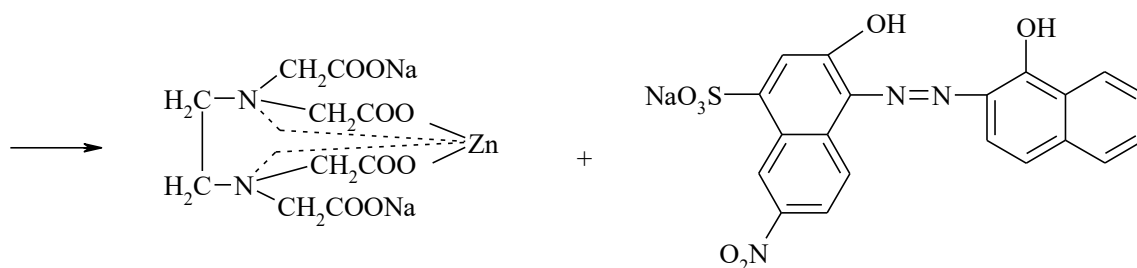


Магний. Определение примеси магния проводят в щелочной среде взаимодействием с раствором гидросихнолина в хлороформе – желто-зеленое окрашивание испытуемого раствора не должно превышать окрашивание в опыте с эталоном:

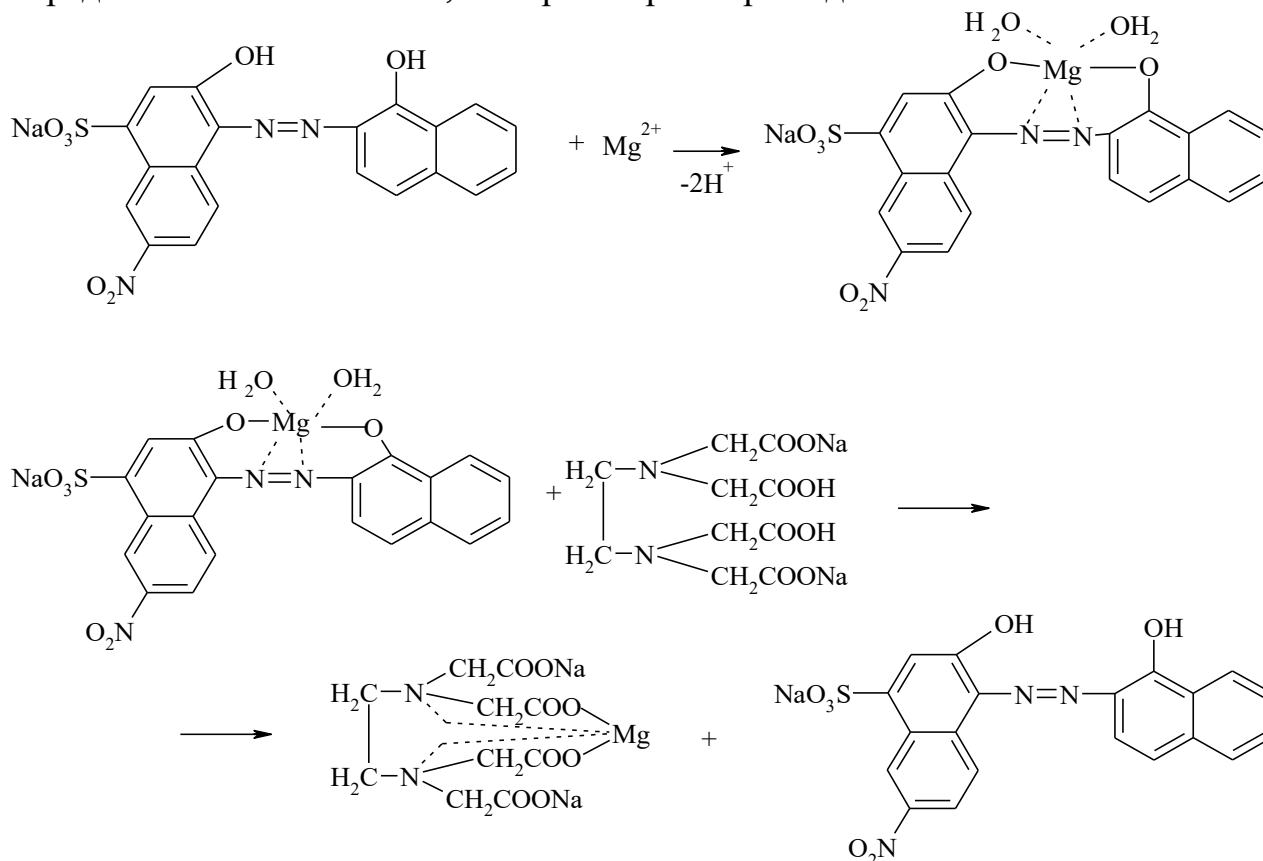


Магний и щелочноземельные металлы. К раствору соли цинка в присутствии гидросиламина гидрохлорида и аммиачного буферного раствора прибавляют индикаторную смесь протравного черного и 0,01 M раствор натрия эдетата до перехода окраски раствора от фиолетовой до синей:

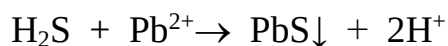
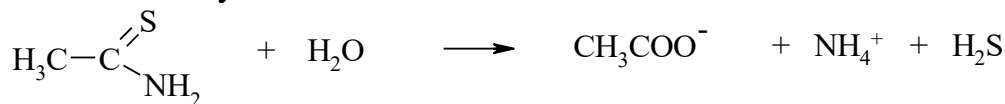




К полученному раствору прибавляют раствор исследуемого вещества. Если раствор окрашивается в фиолетовый цвет, его титруют до перехода окраски в синюю. На второе титрование должно израсходоваться определенное количество 0,01 M раствора натрия эдетата:

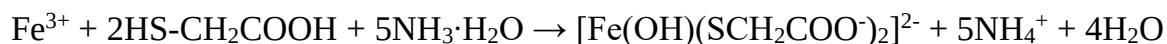


Тяжелые металлы. Определение примеси тяжёлых металлов проводят методами А,В,С,Д,Е,Ф взаимодействием с тиацетамидным реактивом по определенной методике в зависимости от того, какую природу имеет исследуемое вещество:



Коричневая окраска исследуемого раствора не должна быть интенсивнее окраски в опыте с эталоном. В сравнении с холостым раствором эталон должен иметь светло-коричневое окрашивание.

Железо определяют по реакции с раствором кислоты тиогликолевой в присутствии кислоты лимонной и раствора аммиака:



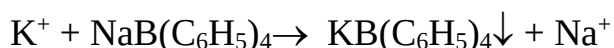
Розовая окраска исследуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски в опыте с эталоном.

Фосфаты. Определение примеси фосфатов проводят с сульфомолибденовым реактивом в присутствии олова (II) хлорида – синяя окраска исследуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски в опыте с эталоном:



В результате реакции образуется фосформолибденовая кислота, которая восстанавливается ионами Sn^{2+} до молибденовой сини.

Калий. Для определения примеси калия используют свежеприготовленный раствор натрия тетрафенилбората – опалесценция исследуемого раствора не должна превышать опалесценцию в опыте с эталоном:

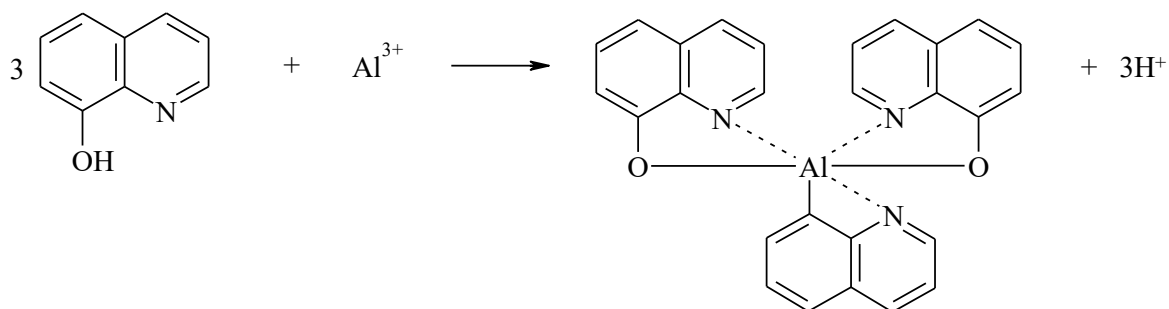


Сульфаты определяют по реакции с раствором бария хлорида в присутствии кислоты уксусной и эталонного раствора сульфата спиртового:

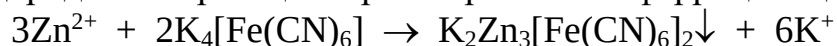
$$\text{SO}_4^{2-} + \text{BaCl}_2 \rightarrow \text{BaSO}_4 \downarrow + 2\text{Cl}^-$$

Опалесценция исследуемого раствора не должна превышать опалесценцию в опыте с эталоном.

Алюминий. Определение примеси алюминия в лекарственных веществах проводят с хлороформным раствором гидроксихинолина – интенсивность флуоресценции исследуемого раствора не должна превышать флуоресценцию в опыте с эталоном:



Цинк. Определение примеси цинка проводят в среде кислоты хлористоводородной по реакции с раствором калия ферроцианида:



Опалесценция исследуемого раствора не должна превышать опалесценцию в опыте с эталоном.

2.5. Методы количественного определения. В этом подразделе охарактеризованы некоторые методы количественного определения и приведены методики установления определенных характеристик исследуемых веществ: кислотное, эфирное, перекисное, йодное число и т. д.

2.6. Биологические испытания— приведены методики проведения биологических и микробиологических исследований.

2.7. Биологические методы количественного определения. Подраздел регламентирует методики определения активности антибиотиков.

2.8. Методы фармакогнозии — приведены методики исследования лекарственного растительного сырья.

2.9. Фармако-технологические испытания — охарактеризованы общие требования к качеству лекарственных форм.

3. Материалы и контейнеры

В этом разделе описаны материалы, используемые для производства контейнеров, предназначенных для упаковки фармацевтической продукции.

4. Реактивы

Раздел включает сведения про реактивы, эталонные растворы для испытания на предельное содержание примесей, буферные растворы, исходные стандартные вещества для титрованных растворов, титрованные растворы, индикаторы.

5. Общие тексты

В этот раздел вошли подразделы: общие тексты по микробиологии, на биологические продукты; статистический анализ результатов биологических испытаний и количественных определений, остаточные количества органических растворителей, алкоголеметрические таблицы и др.

Раздел **“Общие монографии”** содержит минимальный государственный стандарт требований к субстанциям, лекарственному растительному сырью и лекарственным растительным средствам, вакцинам, сывороткам и другим средствам, которые применяются в медицинской практике и ветеринарии.

В Государственную Фармакопею Украины введена статья **“Субстанции для фармацевтического применения”**.

Субстанция – стандартизированное биологически активное вещество или стандартизированная смесь биологически активных веществ, которые используются для производства готовых и экстенпоральных лекарственных средств.

Качество субстанции регламентируется требованиями соответствующей монографии ГФУ и /или АНД, утверждённого уполномоченным органом.

Все субстанции, применяющиеся для приготовления готовых

лекарственных средств, должны соответствовать требованиям монографии или АНД, разработанными в соответствии с ГФУ.

В том случае, когда субстанция определенного производителя имеет Сертификат соответствия монографии Европейской Фармакопеи или аналогичное разрешение уполномоченного органа, ее качество может контролироваться непосредственно по соответствующей монографии ГФУ.

В остальных случаях качество субстанций контролируется АНД, утвержденными уполномоченным органом. Уровень требований данной АНД должен быть не ниже требований соответствующей монографии ГФУ.

При оценке качества субстанций необходимо учитывать, осуществлялось ли ее производство в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики по конкретной известной технологии.

Требования каждой монографии или АНД учитывают конкретные технологии производства субстанций с соответствующими профилями примесей. Поэтому по требованиям данной монографии могут контролироваться только субстанции, полученные по этим конкретным технологиям, что должно быть подтверждено Сертификатом соответствия монографии ЕФ для данной субстанции или аналогичным разрешением уполномоченного органа.

Изменение технологии производства субстанций, которые могут привести к появлению других примесей, требуют соответствующих изменений АНД или монографий, которые могли бы подтвердить качество субстанций, изготовленных в таких условиях.

В водной части указывают пределы содержания основного вещества в субстанции. Для индивидуальных органических субстанций приводят международное непатентованное название, химическое название по номенклатуре IUPAC, структурную формулу и брутто-формулу (для неорганических субстанций – молекулярную формулу), молекулярную массу (для кристаллосольвататов приводят массу сольватированной и несольватированной молекулы).

Некоторые монографии содержат сведения о способе производства.

Для идентификации субстанций обычно применяют сочетание инфракрасной спектроскопии, электронной спектрофотометрии или хроматографии (газовой, жидкостной или тонкослойной) с характерными химическими реакциями. Возможно использование также других физико-химических методов.

Приведенные в разделе “Идентификация” испытания не рассчитаны на полное подтверждение химической структуры или состава продукта. Они предназначены для подтверждения с принятой степенью вероятности того, что продукт соответствует информации, приведенной на этикетке. В некоторых монографиях есть подразделы “Первая идентификация” и “Вторая идентификация”. Обычно используют первую идентификацию. Если есть гарантия того, что данная серия субстанции была раньше сертифицирована на соответствие всем требованиям монографии,

испытания со второго подраздела могут использоваться вместо испытаний из первого подраздела.

Раздел **“Общие статьи на лекарственные формы”** содержит общие требования к лекарственным формам.

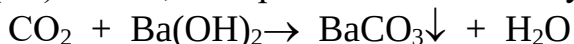
В фармакопею включены статьи “Гранулы”, “Капсулы”, “Таблетки”, “Лекарственные средства для парентерального применения”, “Глазные лекарственные средства”, “Настойки”, “Мягкие лекарственные средства для местного применения” и др.

КАЧЕСТВЕННЫЙ ЭЛЕМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ВЕЩЕСТВ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

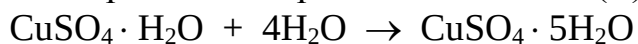
Элементный анализ позволяет определить элементы, входящие в состав веществ. Определение основано на предварительной минерализации — разрушении органических соединений с образованием простых неорганических веществ.

Определение углерода и водорода

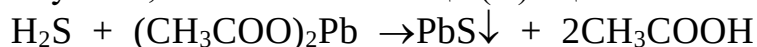
Исследуемое вещество смешивают с прокаленным меди (II) оксидом в пробирке с отводной трубкой, которую опускают в раствор бария гидроксида и нагревают пробирку со смесью в пламени горелки. Углерод образует углерода (IV) оксид, который вызывает помутнение раствора:



При наличии водорода образуется вода, которая конденсируется в виде капель в верхней части пробирки и способствует окрашиванию в синий цвет бесцветных кристаллов прокаленного меди (II) сульфата:



При пиролизе смеси вещества с серой или натрия сульфитом, или натрия тиосульфатом водород образует сероводород, который определяют по потемнению бумаги, смоченной свинца (II) ацетатом:



Определение кислорода

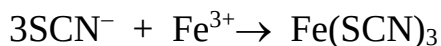
Определение кислорода часто связано со значительными трудностями и поэтому, как правило, подтверждается реакциями на соответствующие функциональные группы (карбоксильную, гидроксильную, нитро- и др.).

Определение азота

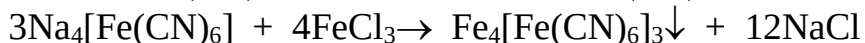
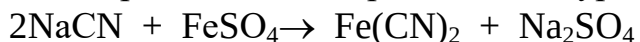
Азот можно определить:

- 1) по запаху жженого рога при сжигании вещества;
- 2) методом Кала — сплавлением вещества со смесью натрия тиосульфата и натрия карбоната. После подкисления образуется тиоцианат-ион, который открывают реакцией с солями железа (III) — появляется

красное окрашивание:



3) сжиганием с металлическим натрием (при этом образуется натрия цианид) и дальнейшим образованием «берлинской лазури»:



Реакция очень чувствительная.

Определение серы

Серу открывают после нагревания с металлическим натрием. При этом органически связанная сера превращается в натрия сульфид, который при взаимодействии с натрия нитропруссидом образует красно-фиолетовое окрашивание:



Определение галогенов

Для предварительного определения галогенов используют пробу Бейльштейна, основанную на способности меди (II) оксида разлагать при высокой температуре галогенсодержащие вещества с образованием галогенидов меди.

Исследуемое вещество на предварительно прокаленной медной проволоке вносят в бесцветное пламя, при этом оно окрашивается в синезеленый (хлор, бром) или зеленый (йод) цвет.

В случае положительной пробы Бейльштейна по реакции с серебра нитратом выясняют: ковалентно связанный атом галогена или он находится в виде иона.

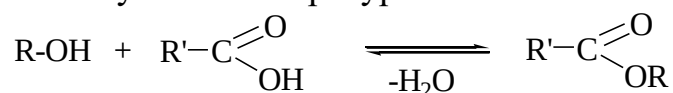
Если реакция с серебра нитратом дает отрицательный результат, вещество предварительно минерализуют. Далее галогениды идентифицируют обычными аналитическими реакциями.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП

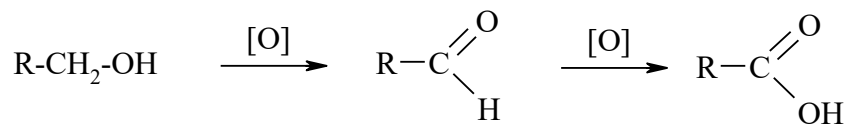
Функциональные группы – реакционноспособные атом или группы атомов, которые обуславливают свойства веществ.

Спиртовой гидроксил

1. Реакция этерификации. При взаимодействии спирта с карбоновой кислотой в присутствии катализатора (чаще всего кислоты серной концентрированной) образуется сложный эфир, который идентифицируют по запаху или температуре плавления:



2. Реакция окисления:



Продукты окисления определяют по запаху, физическим константам или продуктам дальнейших превращений.

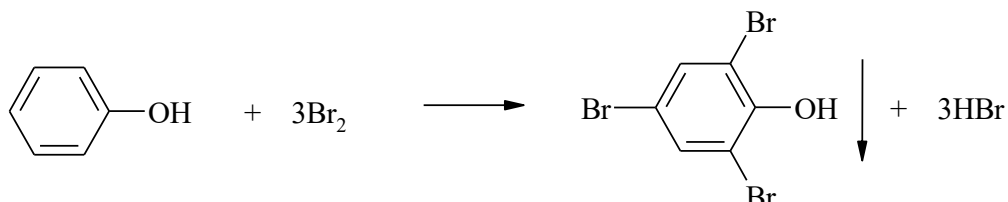
Фенольный гидроксил

1. Образование комплексных соединений с солями тяжелых металлов (обычно с солями железа (III)). Строение и окрашивание комплексов могут быть разными, в зависимости от количества и положения в молекуле фенольных гидроксильных и других функциональных групп.

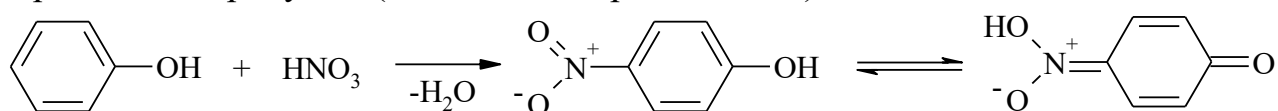
2. Реакция этерификации. Продукты реакции определяют по физическим константам.

3. Реакции замещения в бензольном кольце:

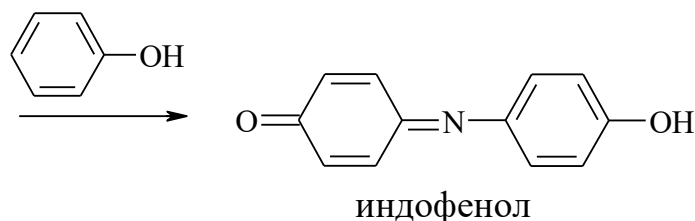
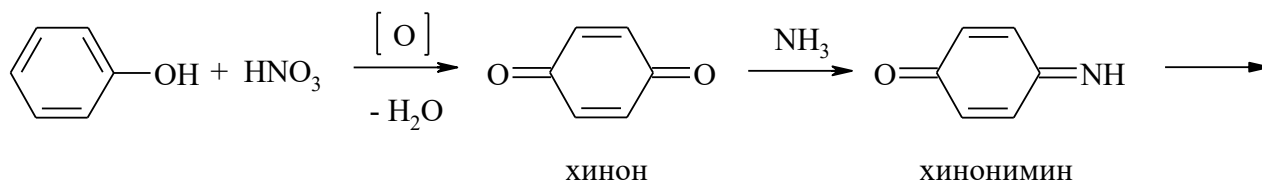
а) бромирования – при взаимодействии с бромной водой образуется белый осадок:



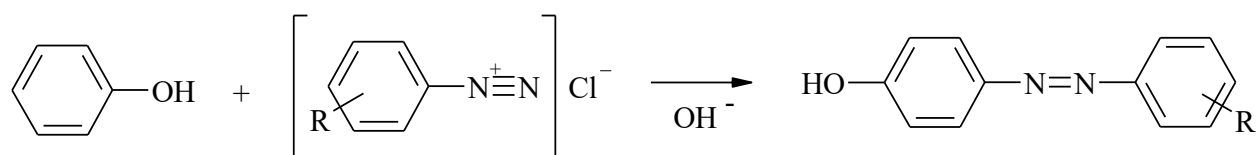
б) нитрования – при взаимодействии с нитрующими агентами образуются окрашенные продукты (смесь *o*- и *n*-производных):



4. Индофеноловая проба – реакция образования индофенолового красителя сине-фиолетового цвета при взаимодействии фенолов с окислителями и некоторыми азотсодержащими веществами (NH_3 , NaNO_2 и др.):



5. Реакция азосочетания – при взаимодействии фенолов с солями диазония образуются азокрасители:



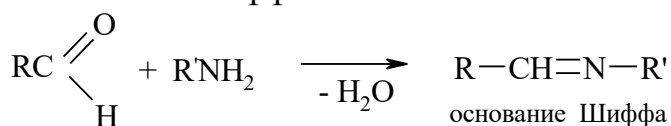
Азосочетание протекает в основном в *пара*-положении к фенольному гидроксиду, если это положение занято, то происходит *орто*-замещение.

Альдегидная группа

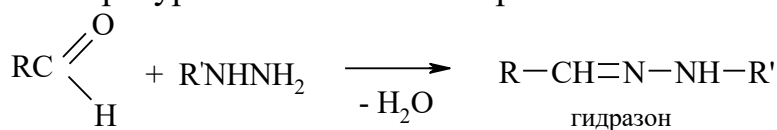
Альдегиды характеризуются очень высокой реакционной способностью. Для них характерны реакции присоединения, замещения, окисления и полимеризации.

1. Реакции замещения кислорода:

а) с первичными ароматическими аминами – образуются окрашенные основания Шиффа:

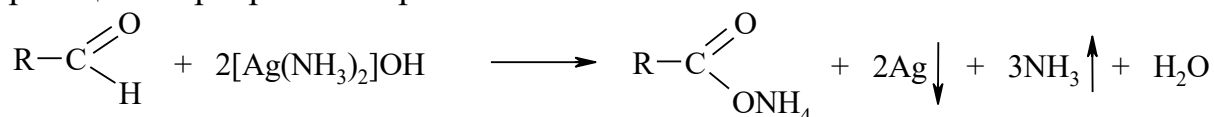


б) с гидразинами образуются гидразоны, которые идентифицируют по температуре плавления или окраске:



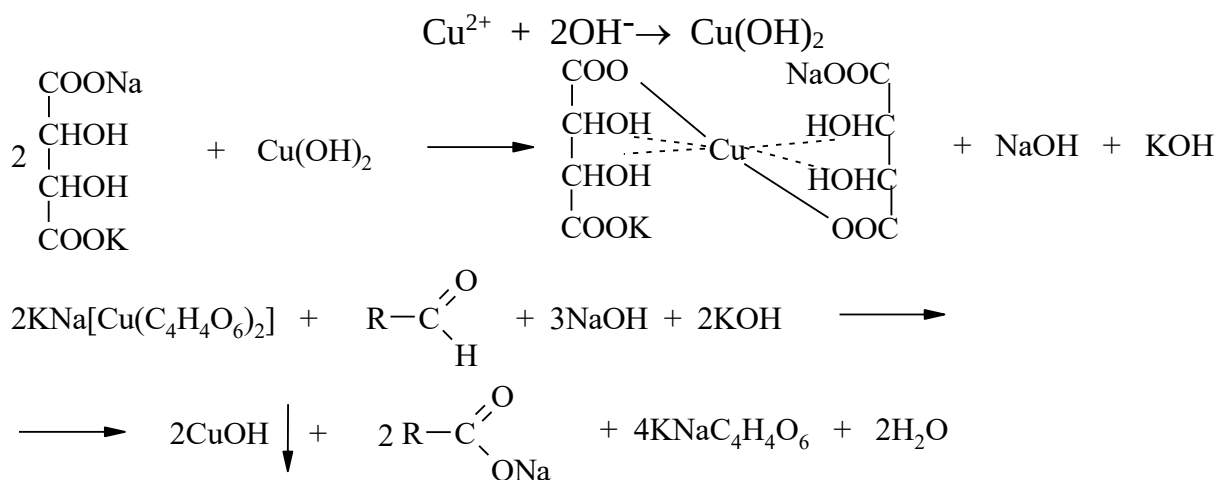
2. Реакции окисления:

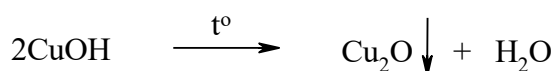
а) с аммиачным раствором серебра нитрата (реактивом Толленса) – реакция “серебряного зеркала”:



Образуется серый осадок или зеркальный налет металлического серебра на стенках пробирки. Реакцию дают все альдегиды;

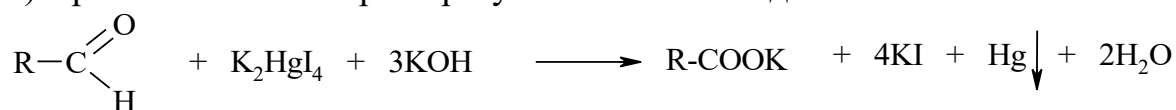
б) с медно-тартратным реактивом (реактивом Феллинга). Реакцию дают алифатические альдегиды:





При нагревании образуется красный осадок. Реакция часто используется в анализе углеводов;

г) с реактивом Несслера образуется темный осадок:



Реакция очень чувствительная и часто используется для определения примеси альдегидов.

Карбоксильная группа

1. Реакции с солями тяжелых металлов (CuSO_4 , CoCl_2 , FeCl_3 и др.) - образуются окрашенные соли.

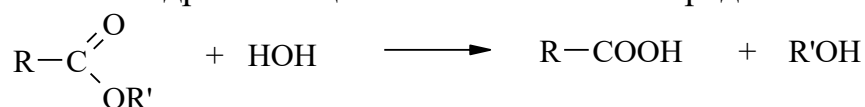
2. Реакции этерификации (см. Спиртовой гидроксил).

3. При взаимодействии с раствором натрия гидрокарбоната (в отличие от спиртов и фенолов) выделяется углерода (IV) оксид:



Сложноэфирная группа

1. Гидролиз в щелочной или кислой среде:

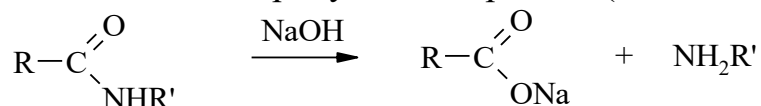


Продукты реакции определяют химическими методами или по запаху, или физическими константами.

2. Гидроксамовая реакция (ГФУ) – при взаимодействии с гидроксиламина гидрохлоридом образуются бесцветные гидроксамовые кислоты, которые с солями железа (III) или меди (II) дают окрашенные комплексы (см. *Идентификация*).

Амидная группа

1. По продуктам гидролиза (обычно щелочного):



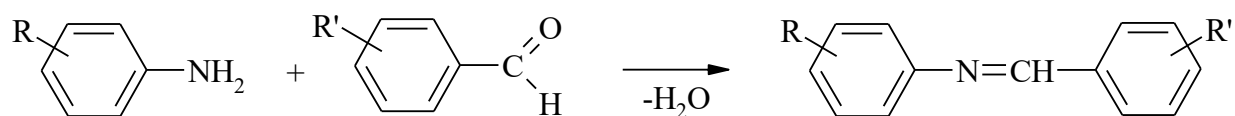
Амины, которые выделяются, определяют по запаху или соответствующими химическими реакциями.

2. Гидроксамовой реакцией (используется для идентификации, например, лактамов).

Первичная ароматическая аминогруппа

1. Реакция диазотирования и азосочетания (образование азокрасителя) (см. *Идентификация*).

2. Образование оснований Шиффа:



Разновидностью этой реакции является „лигниновая проба”.

При выборе реакций для функционального анализа необходимо учитывать химические свойства всех составных частей молекулы.

Более детально эти и другие реакции будут рассмотрены на конкретных примерах.

Часть вторая

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Лекарственные вещества, производные элементов VI и VII групп периодической системы Д.И. Менделеева

В медицинской практике применяются производные элементов главной подгруппы VII группы Периодической системы (галогенов), побочной подгруппы VII группы (соединения марганца) и главной подгруппы VI группы (халькогенов).

Лекарственные средства – производные соединений галогенов с водородом

Среди соединений этой группы в медицине применяется кислота хлористоводородная – HCl. Она является составной частью желудочного сока человека, где ее концентрация составляет около 0,3%.

Кислота хлористоводородная концентрированная (ГФУ) (Acidum hydrochloricum concentratum)

Кислота хлористоводородная разведенная (Eur. Ph.) (Acidum hydrochloricum dilutum)



Свойства. Оба вещества – бесцветные прозрачные жидкости, со своеобразным запахом, кислым вкусом; смешиваются с водой и спиртом во всех соотношениях с образованием растворов сильно кислой реакции.

Имея одинаковые свойства, отличаются только содержанием хлороводорода и, соответственно, по плотности.

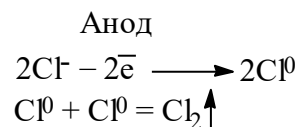
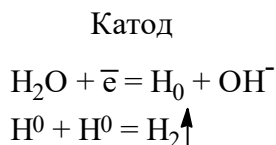
Кислота хлористоводородная концентрированная должна содержать хлороводород в пределах 35,0-39,0%, относительная плотность составляет около 1,18.

Кислота хлористоводородная разведенная содержит хлороводород в пределах 9,5-10,5%.

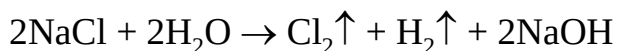
Получение. Промышленный способ: прямой синтез из водорода и хлора, образующихся при электролизе раствора натрия хлорида:



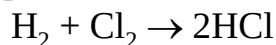
Под действием электрического тока на катоде и аноде происходят следующие процессы:



Суммарную схему процесса электролиза можно отобразить уравнением:



Оба газа (водород и хлор) сжигают в контактных печах:

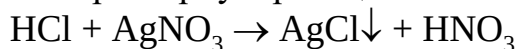


Образовавшийся хлороводород (HCl) пропускают через поглотительные башни с водой, в результате чего образуется кислота хлористоводородная с концентрацией 35-39% (дымящая).

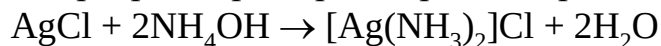
Идентификация.

1. Водный раствор субстанции должен иметь сильно кислую реакцию (по изменению цвета индикатора).

2. Субстанция дает характерную реакцию на хлорид-ионы:

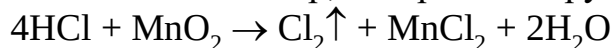


Белый осадок серебра хлорида растворяется в растворе аммиака:



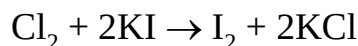
3. Субстанция должна выдерживать требования, приведенные в разделе „Количественное определение”.

4. При нагревании лекарственного средства с марганца (IV) диоксидом выделяется свободный хлор, который обнаруживают по запаху:



Испытания на чистоту.

Свободный хлор определяют реакцией с калия йодидом в присутствии раствора крахмала:

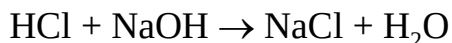


На протяжении 2 минут голубое окрашивание раствора должно исчезать при прибавлении раствора натрия тиосульфата.

Сульфаты. Субстанцию упаривают досуха с натрия гидрокарбонатом, после чего проводят испытания на сульфаты.

Количественное определение.

1. Алкалиметрия, прямое титрование, индикатор – метиловый красный;
s=1:



2. Количественное содержание хлороводорода можно определить также по плотности.

Хранение. В склянках с притертыми пробками при температуре ниже 30°C.

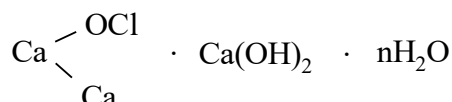
Применение. Кислоту хлористоводородную разведенную используют внутрь в каплях или в виде микстуры (чаще с пепсином) при недостаточной кислотности желудочного сока.

Лекарственные средства солей гипохлоритной и хлористоводородной кислот

Кислородсодержащие соединения галогенов, например, гипохлориты, являются сильными окислителями, на чем и основано их применение в медицине.

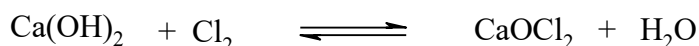
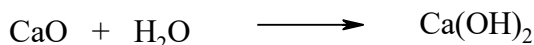
До настоящего времени свое значение сохранила хлорная известь.

Хлорная (белильная) известь (*Calcaria chlorata*)



Хлорная известь является смесью извести и кальциевой соли гипохлоритной и хлористоводородной кислот.

Получение:

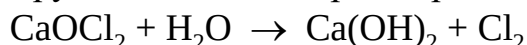


Хлорная известь всегда содержит в своем составе кальция гидроксид.

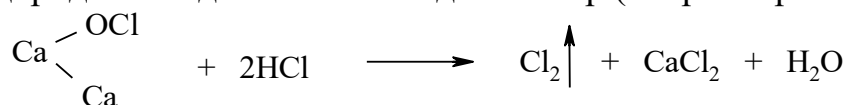
Свойства. Белый или слегка сероватый порошок с запахом хлора, частично растворимый в воде.

Идентификация:

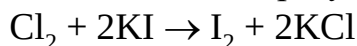
1. Раствор лекарственного вещества 1:10 наносят на красную лакмусовую бумагу, образуется синее окрашивание ($\text{pH} > 7$), которое вскоре исчезает вследствие разрушения индикатора хлором:



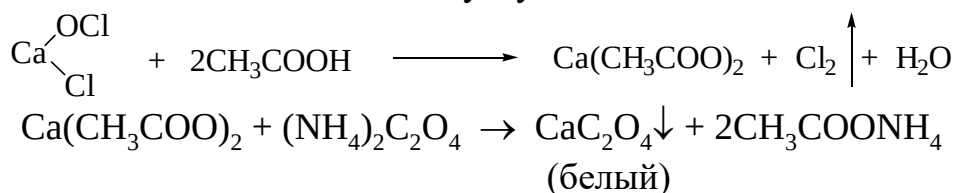
2. При взаимодействии хлорной извести с кислотой хлористоводородной выделяется свободный хлор (хлорный распад):



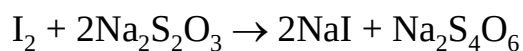
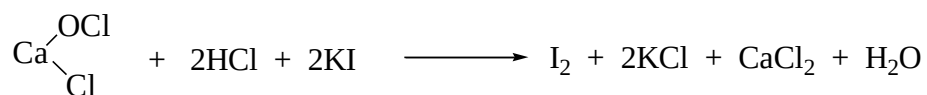
При добавлении раствора калия йодида образуется желтое окрашивание:



3. Ионы кальция определяют с раствором аммония оксалата после предварительного удаления хлора, что достигается кипячением лекарственного вещества с кислотой уксусной:



Количественное определение. Йодометрия, титрование по заместителю, индикатор – крахмал; $s = 1/2$:



Активного хлора должно быть не меньше 32%.

Хранение. В хорошо закупоренной таре в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

Применение. Дезинфицирующее средство.

Галогениды щелочных металлов

Галогениды натрия и калия являются типичными представителями солей неорганических кислот.

В медицинской практике находят применение натрия и калия хлориды, бромиды и иодиды.

Натрия хлорид (Natrii chloridum*) NaCl (ГФУ)

Калия хлорид (Kalii chloridum*) KCl (ГФУ)

Получение. Натрия и калия хлориды получают путем очистки природных минералов.

Свойства. Бесцветные кристаллы или белые кристаллические порошки без запаха, соленого вкуса; растворимы в воде, нерастворимы в 96% спирте.

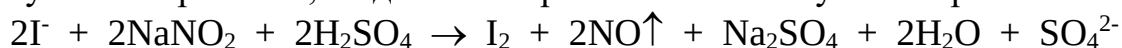
Идентификация:

Субстанции дают характерные реакции на ионы натрия, калия и хлориды.

Испытания на чистоту.

Бромиды определяют спектрофотометрически после окисления хлорамином в присутствии фенолового красного и натрия тиосульфата (в случае присутствия иодидов). Оптическая плотность полученного раствора не должна превышать оптическую плотность эталона.

Йодиды определяют с раствором натрия нитрита в кислой среде в присутствии крахмала; не должно образовываться голубого окрашивания:

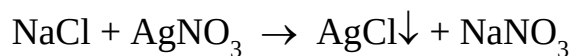


Барий определяют по реакции с раствором кислоты серной разведенной. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию смеси раствора S и воды дистиллированной.

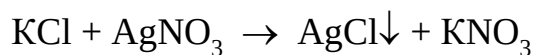
Так как ионы натрия и калия являются антагонистами, поэтому в солях натрия определяют примеси *калия*, а в солях калия – примеси *натрия* методом атомно-эмиссионной спектрометрии.

Количественное определение.

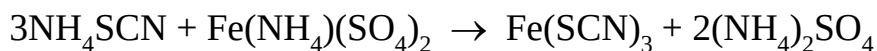
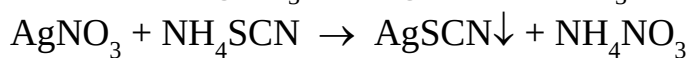
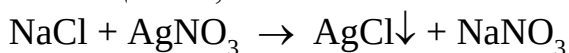
1. Метод прямой аргентометрии с потенциометрическим определением конечной точки титрования, пересчет ведут на сухое вещество; $s = 1$ (ГФУ).



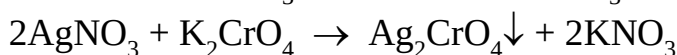
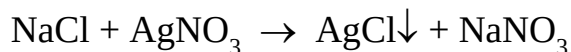
или



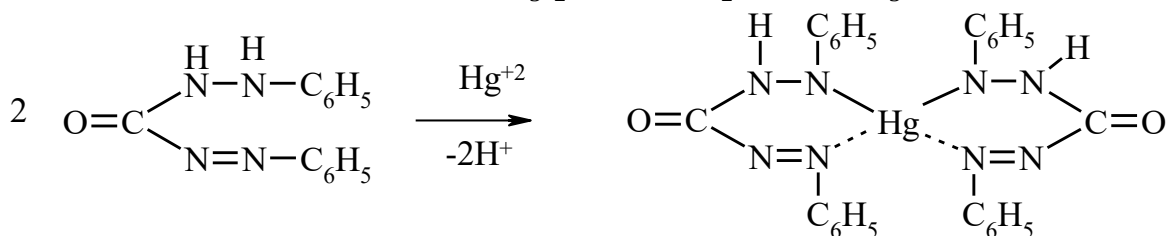
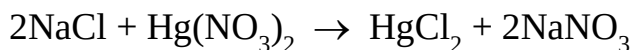
2. Аргентометрия по методу Фольгарда, обратное титрование в присутствии дибутилфталата, индикатор – железа (III) аммония сульфат, пересчет ведут на сухое вещество; $s = 1$



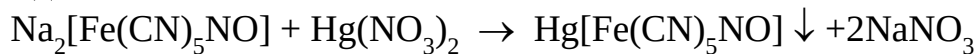
3. Аргентометрия по методу Мора, прямое титрование, индикатор – калия хромат; $s = 1$:



4. Меркуриметрия, прямое титрование, индикатор – дифенилкарбазон или дифенилкарбазид; $s = 2$:



Точку эквивалентности также можно установить при помощи натрия нитропруссид:



Хранение. В хорошо закупоренной таре.

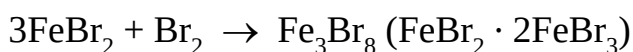
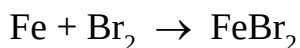
Применение. Основная функция натрия хлорида – обеспечение постоянного осмотического давления крови.

Калия хлорид применяется при гипокалиемии (вследствие приема диуретиков); антиаритмическое средство.

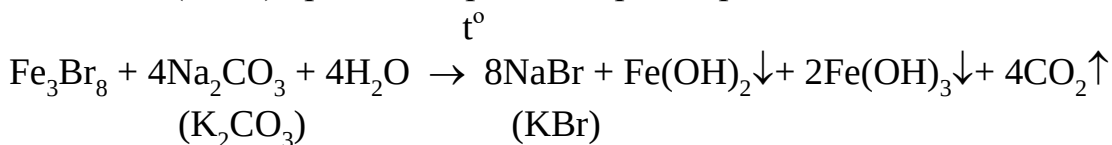
Натрия бромид (Natrii bromidum*) NaBr (ГФУ)

Калия бромид (Kalii bromidum*) KBr (ГФУ)

Получение.



Железа (II, III) бромид нагревают с раствором соды или поташа:



Свойства.

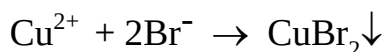
Натрия бромид – гранулированный порошок белого цвета или мелкие, прозрачные или матовые кристаллы. Слегка гигроскопичный. Легко растворим в воде, растворим в 96% спирте.

Калия бромид – кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде и глицерине, мало растворим в 96% спирте.

Идентификация:

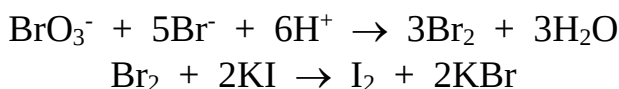
1. Субстанции дают характерные реакции на ионы натрия, калия и бромиды.

2. Нефармакопейная реакция на бромид-ион: кристаллическая субстанция с раствором меди (II) сульфата в присутствии концентрированной H₂SO₄ образует черный осадок, разрушающийся при добавлении воды:



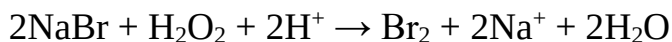
Испытания на чистоту:

Броматы при добавлении к водному раствору субстанции калия иодида, кислоты серной и крахмала не должно образовываться синего окрашивания:

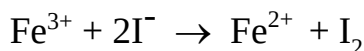


Хлориды и сульфаты определяют методом жидкостной хроматографии (ГФУ).

Хлориды также можно определить количественно аргентометрическим методом по Фольгарду, обратное титрование в присутствии дибутилфталата, индикатор – железа (III) аммония сульфат, параллельно проводят контрольный опыт; s = 1. Субстанцию предварительно окисляют раствором водорода пероксида концентрированным в присутствии кислоты азотной разведенной при нагревании на водяной бане:

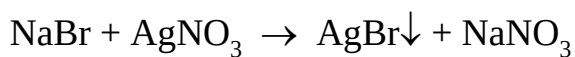


Иодиды – после добавления железа (III) хлорида слой метиленхлорида должен оставаться бесцветным:

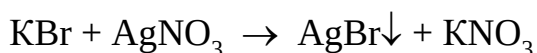


Количественное определение.

1. Метод прямой аргентометрии с потенциометрическим определением конечной точки титрования, пересчет ведут на сухое вещество; s = 1 (ГФУ).



или



Содержание натрия бромида, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$a - 2,902b$$

где a – содержание NaBr и Cl^- , полученное в определении, в процентах, в пересчете на NaBr;

b – содержание Cl^- , полученное в определении „Хлориды”, в процентах;

2,902 – коэффициент, который равен отношению молекулярной массы натрия бромида к атомарной массе хлора.

Содержание калия бромида, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$a - 3,357b$$

где a – содержание KBr и Br^- , полученное в определении, в процентах, в пересчете на KBr;

b – содержание Cl^- , полученное в определении „Хлориды”, в процентах;

3,357 – коэффициент, который равен отношению молекулярной массы калия бромида к атомарной массе хлора.

2. Аргентометрия по методу Фольгарда, обратное титрование в присутствии дибутилфталата, индикатор – железа (III) аммония сульфат, пересчет ведут на сухое вещество; $s = 1$ (см. натрия и калия хлорид).

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Успокаивающее средство.

Натрия иодид (Natrii iodidum) NaI (ГФУ)

Калия иодид (Kalii iodidum) KI (ГФУ)

Получение. Аналогично натрия и калия бромидам, железные опилки обрабатывают йодом.

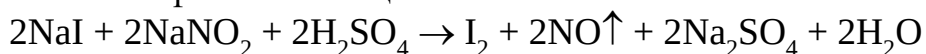
Свойства. Белые кристаллические порошки без запаха. Натрия иодид – гигроскопичен. На воздухе отсыревают и разлагаются с выделением йода. Растворимы в воде, спирте и глицерине.

Идентификация.

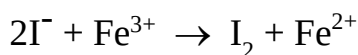
1. Субстанции дают характерные реакции на ионы натрия, калия и йодиды.

2. Нефармакопейные реакции:

а) окисление натрия нитритом; выделяющийся йод окрашивает хлороформный слой в фиолетовый цвет:



б) реакция с железа (III) хлоридом в присутствии хлороформа:

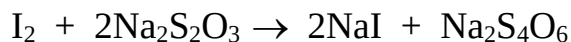


Испытания на чистоту.

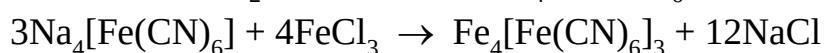
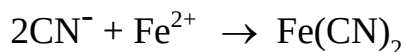
Йодаты при добавлении к водному раствору субстанции кислоты серной и крахмала не должно образовываться синего окрашивания:



Тиосульфаты – после добавления крахмала и раствора йода должно образовываться синее окрашивание. В случае наличия примеси происходит реакция:



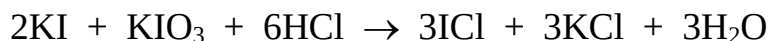
Цианиды определяют реакцией образования берлинской лазури:



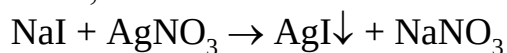
Нитраты. После восстановления смесью цинка и железа в щелочной среде не должен образовываться аммиак, влажная красная лакмусовая бумага на должна окрашиваться в синий цвет.

Количественное определение:

1. Йодатометрия, прямое титрование. Титруют раствором калия йодата в присутствии кислоты хлористоводородной до перехода красного окрашивания в желтое. Добавляют хлороформ и титруют до обесцвечивания хлороформного слоя, пересчет ведут на сухое вещество; $s = 2$ (ГФУ):

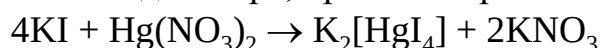


2. Аргентометрия по методу Фаянса, прямое титрование, индикатор – натрия эозинат; $s = 1$:

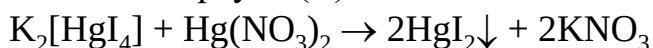


В точке эквивалентности осадок окрашивается в розовый цвет вследствие адсорбции индикатора на поверхности осадка.

2. Меркуриметрия без индикатора, прямое титрование; $s = 4$.



В точке эквивалентности избыточная капля ртути (II) нитрата реагирует с калия тетрайодомеркуратом с образованием исчезающего при перемешивании красного осадка ртути (II) йодида:



Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. При недостатке йода в организме (эндемическом зобе) и некоторых воспалительных заболеваниях.

Лекарственные средства йода

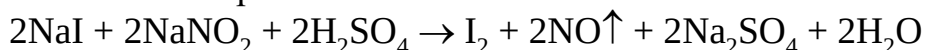
Йод (от греческого „йодос” – фиолетовый) – единственный из всех галогенов, который включен в фармакопеи как лекарственное средство. Используют йод для приготовления разнообразных препаратов, таких как, раствор йода спиртовой 5%-ный, раствор йода спиртовой 10%-ный, йодиол, раствор Люголя.

Йод (Iodum) I₂

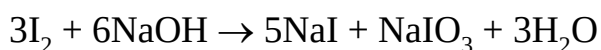
Получение. Источники получения йода – буровые воды и морские водоросли (0,5%).

Процесс получения йода из буровых вод нефти состоит из нескольких стадий:

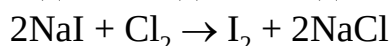
1. Очистка буровых вод от примеси нефти и нафтеновых кислот.
2. Окисление йодид-ионов до свободного йода натрия нитритом в присутствии кислоты серной:



3. Йод адсорбируют активированным углем.
4. Процесс десорбции йода растворами натрия гидроксида или натрия сульфита:



5. Окисление йодидов до свободного йода активным хлором:



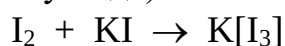
6. Очистка йода сублимацией.

Свойства. Ломкие пластинки или мелкие кристаллы серовато-фиолетового цвета с металлическим блеском. Летуч при обычной температуре, при нагревании сублимируется с образованием фиолетовых паров. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в водных растворах йодидов, растворим в 96% спирте, эфире и хлороформе, мало растворим в глицерине. Растворы в хлороформе окрашены в фиолетовый цвет.

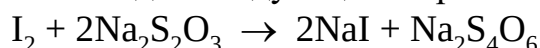
Идентификация:

1. Нагревают кристаллическую субстанцию в пробирке; выделяются фиолетовые пары и образуется сине-черный кристаллический сублимат.
2. Водный раствор лекарственного вещества окрашивается в синий цвет от прибавления раствора крахмала. При нагревании раствор обесцвечивается, при охлаждении снова появляется окрашивание.

Количественное определение. Раствор йода в растворе калия иодида титруют раствором натрия тиосульфата, индикатор – крахмал; $s = 1$ (расчет титра проводят на атомарную массу йода):



Упрощенно реакция выглядит следующим образом:



Хранение. В стеклянных банках с притертыми пробками, в прохладном, защищенном от света месте.

Применение. Антисептическое средство.

Раствор йода спиртовой 5%-ный (ГФУ)
(Solutio Iodi spirituosa 5%)

Состав: йода – 5,0 г;
калия иодида – 2,0 г;
спирта 96% – 41,0 г
воды очищенной до 100 мл.

Свойства. Прозрачная жидкость красновато-бурого цвета с характерным запахом.

Идентификация:

1. При прибавлении к лекарственному веществу раствора крахмала образуется сине-голубое окрашивание.

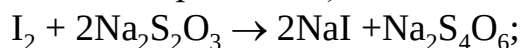
2. К лекарственному средству прибавляют хлороформ (экстрагируют йод) до обесцвечивания водного слоя, который делят на две части:

- в одной определяют ион калия по реакции с кислотой винной;
- в другой – иодид-ион по реакции (b).

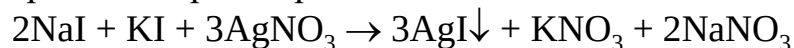
3. Реакция образования йодоформа – желтый осадок с характерным запахом:



Количественное определение. Содержание йода определяют титрованием натрия тиосульфатом до обесцвечивания раствора; $s = 1$ (расчет титра проводят на атомарный йод):



Содержание калия иодида и натрия иодида определяют по методу Фаянса в оттитрованном растворе:



Содержание калия иодида в 1 мл лекарственного средства, в миллиграммах, рассчитывают по формуле:

$$X, \text{мг}(\text{KI}) = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot K_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}) \cdot 16,6}{2}$$

где 16,6 - количество калия йодида, соответствующее 1 мл 0,1 М серебра нитрата, в миллиграммах.

Содержание калия иодида должно быть не менее 19,0 мг/мл и не более 21,0 мг/мл.

Хранение. В склянках темного стекла, в защищенном от света месте.

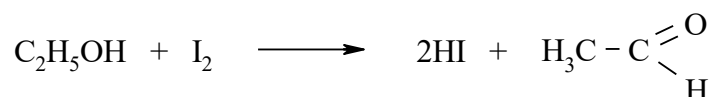
Применение. Антисептическое средство.

Раствор йода спиртовой 10%-ный
(Solutio Iodi spirituosa 10%)

Состав: йода 100 г
спирта 95% – до 1 л

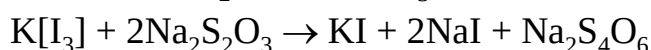
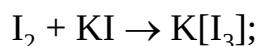
Идентификация: При прибавлении к лекарственному веществу раствора крахмала образуется сине-голубое окрашивание.

Испытания на чистоту. АНД требует определять примесь йодистоводородной кислоты, которая может образовываться при хранении:



Примесь определяют алкалиметрическим титрованием.

Количественное определение. К раствору лекарственного средства прибавляют раствор калия иодида и титруют раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания; $s = 1/2$:



Йода должно быть 9,5-10,5%.

Хранение. Срок хранения – 1 месяц.

Применение. Антисептическое средство.

Йодиол (Iodinolum)

Состав: йода – 1 г
калия иодида – 3 г
поливинилового спирта – 9 г
воды – до 1 л.

Исследуют йодиол аналогично 5% спиртовому раствору йода.

Применение. Антисептическое средство.

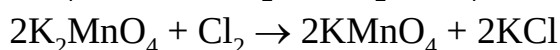
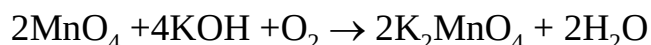
Лекарственные средства, содержащие марганец

Из веществ, производных элементов побочной подгруппы VII группы (подгруппы марганца) Периодической системы в медицинской практике применяется калия перманганат.

Калия перманганат (Kalii permanganas) (ГФУ)



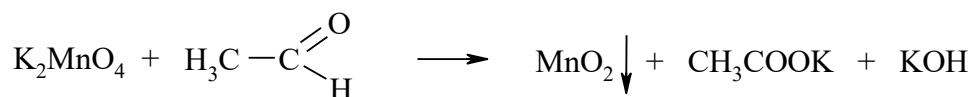
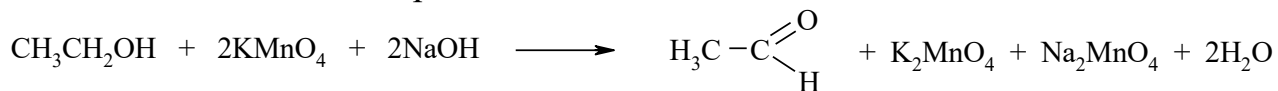
Получение.



Свойства. Гранулированный порошок темно-фиолетового или коричнево-черного цвета или кристаллы темно-фиолетового или почти черного цвета, обычно с металлическим блеском. Растворим в холодной воде, легко растворим в кипящей воде. Разлагается при взаимодействии с определенными органическими веществами. При взаимодействии с некоторыми органическими веществами или окислителями может произойти взрыв.

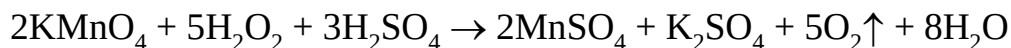
Идентификация:

1. При прибавлении к водному раствору вещества спирта и натрия гидроксида образуется зеленое окрашивание – при дальнейшем кипячении смеси выпадает темно-коричневый осадок:

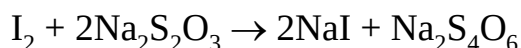
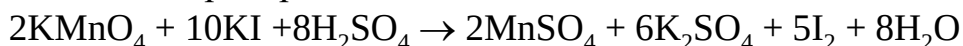


2. Смесь, полученную в первом испытании, фильтруют. Полученный фильтрат дает реакцию (b) на калий.

3. Нефармакопейная реакция. При прибавлении к лекарственному веществу водорода пероксида и кислоты серной разведенной раствор обесцвечивается:



Количественное определение. Йодометрия, титрование по заместителю, индикатор – крахмал; $s = 1/5$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Антисептическое средство.

Лекарственные средства водорода пероксида и его производные

В природе водорода пероксид в очень малых количествах содержится в атмосферных осадках, а также образуется в результате разнообразных окислительно-восстановительных процессов и является обычным интермедиатом обмена веществ живых существ, в частности человека. В медицинской практике используют водорода пероксида раствор, гидроперит и магнезия пероксид.

Водорода пероксида раствор (3%) (ГФУ)

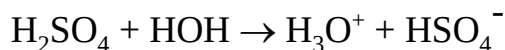
(Hydrogenii peroxydum 3 per centum)

Водорода пероксида раствор (30%) (ГФУ)

(Hydrogenii peroxydum 30 per centum)

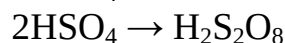
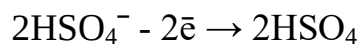
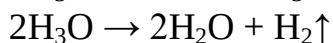
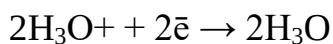


Получение. Электролиз растворов кислоты серной:

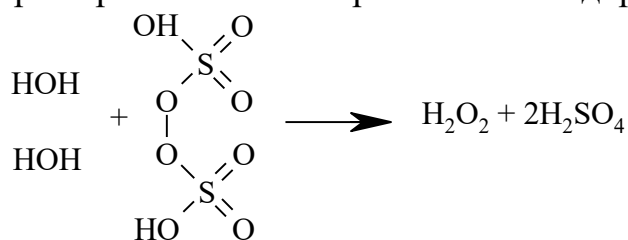


Катод:

Анод:



При нагревании раствора в вакууме (50 гПа або 38 мм рт. ст.) до 70-75°C кислота надсерная разлагается с образованием водорода пероксида:



Фармакопейные препараты содержат 2,5-3,5% или 29–31% водорода пероксида.

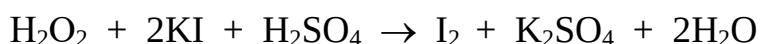
Свойства. Бесцветная, прозрачная жидкость слабокислой реакции. Разлагается на свету, взаимодействует с окислителями, восстановителями, щелочами, тяжелыми металлами с образованием кислорода.

Смешивается во всех соотношениях с водой.

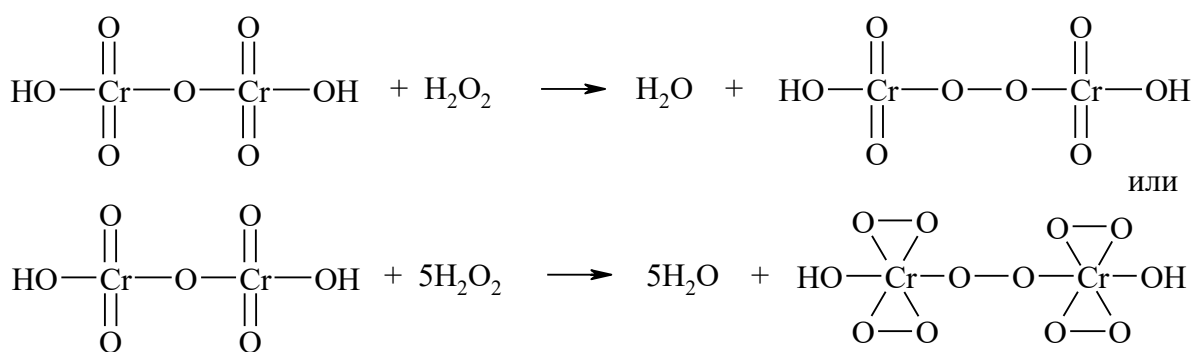
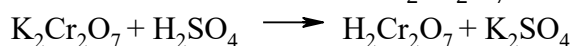
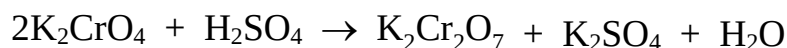
Идентификация.

1. В кислой среде обесцвечивает раствор калия перманганата (см. *Количественное определение*).

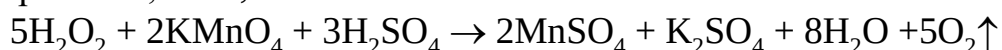
2. При взаимодействии с раствором калия йодида в присутствии кислоты серной разведенной появляется коричневое окрашивание и могут образоваться черные частички.



3. Нефармакопейная реакция. Реакция образования надхромовых кислот при взаимодействии с калия хроматом в кислой среде в присутствии диэтилового эфира. Эфир прибавляется для извлечения перекисных соединений хрома, поскольку в кислой среде они разлагаются с образованием Cr^{3+} зеленого цвета:



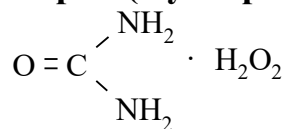
Количественное определение. Перманганатометрия без индикатора, прямое титрование; $s = 2,5$:



Хранение. В защищенном от света месте; если субстанция не содержит стабилизатора, ее хранят при температуре ниже 15°C.

Применение. Антисептическое средство, обладает также кровоостанавливающим действием.

Гидроперит (Hydroperitum)



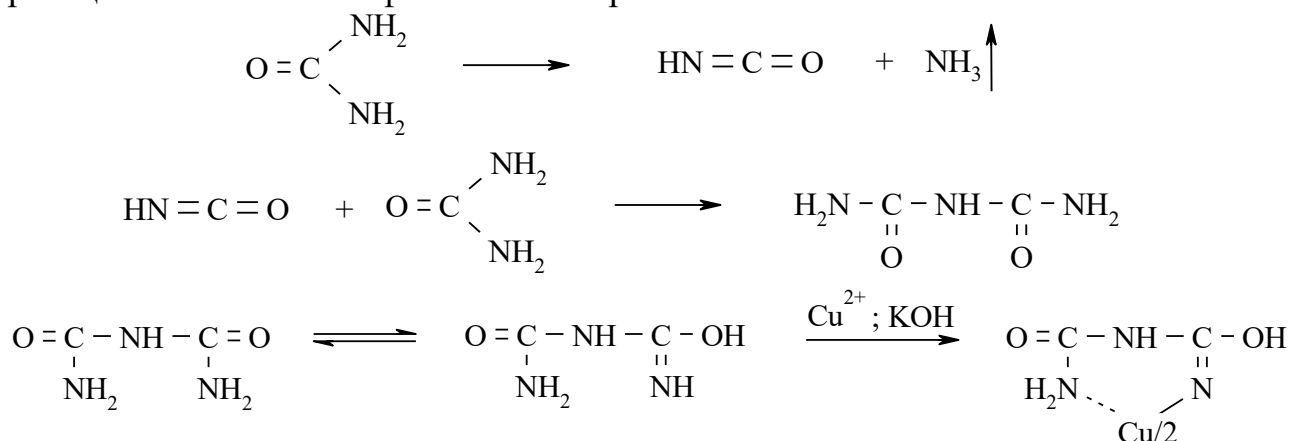
Как стабилизатор добавляют 0,08%-ный раствор лимонной кислоты.

Выпускается гидроперит в таблетках (1 таблетка соответствует 15 мл 3% раствора водорода пероксида).

Свойства. Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте.

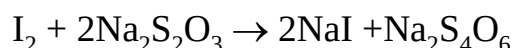
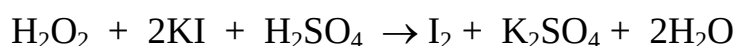
Идентификация.

1. Мочевину в растворе гидроперита обнаруживают биуретовой реакцией – появляется фиолетовое окрашивание:



2. Наличие водорода пероксида подтверждают реакцией образования надхромовых кислот (см. водорода пероксида раствор).

Количественное определение. Йодометрия, титрование по заместителю; $s = 1/2$:



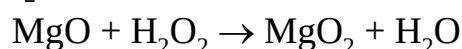
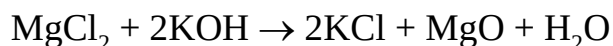
Содержание водорода пероксида – 35%.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше +20°C.

Применение. Антисептическое средство.

Магния пероксид (Magnesii peroxydum) (MgO₂ + MgO)

Получение.



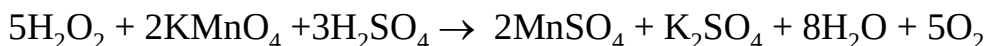
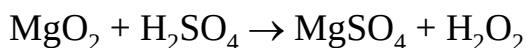
Свойства. Белый порошок без запаха, практически нерастворим в воде, растворим в минеральных кислотах и кипящей уксусной кислоте с выделением водорода пероксида.

Идентификация:

1. Реакция на ионы магния после растворения в кислоте хлористоводородной.

2. Реакция образования надхромовых кислот (см. водорода пероксида раствор).

Количественное определение. Перманганатометрия без индикатора, прямое титрование; $s = 2,5$:



В лекарственном препарате должно быть не меньше чем 25,9% магния пероксида.

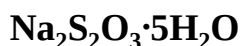
Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света.

Применение. Магния перекись применяют перорально при заболеваниях желудка и кишечника.

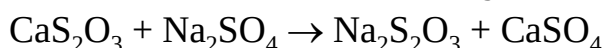
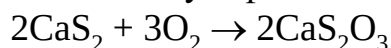
Лекарственные препараты, содержащие серу

Сера – элемент, известный человеку с давних времен. В медицинской практике применяется как элементарная сера, так и разнообразные соединения серы, среди них натрия тиосульфат и натрия сульфат.

Натрия тиосульфат (Natrii thiosulfas) (ГФУ)



Получение. Окислением полисульфидов:



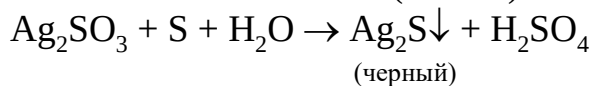
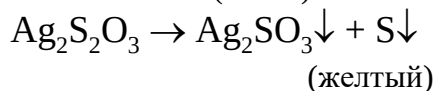
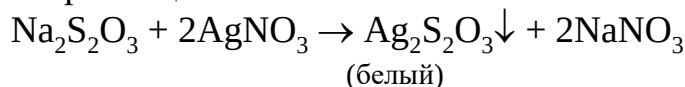
Свойства. Кристаллы бесцветные, прозрачные, которые в сухом воздухе выветриваются, во влажном – слегка расплываются. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96% спирте.

Идентификация:

1. Субстанция обесцвечивает раствор калия йодида йодированного:



2. При добавлении к лекарственному веществу избытка серебра нитрата образуется белый осадок, который быстро окрашивается в желтоватый, потом в черный цвет:



3. При добавлении к субстанции кислоты хлороводородной образуется осадок серы и выделяется газ, который окрашивает йодкрахмальную бумагу в синий цвет:



4. Субстанция дает характерные реакции на катион натрия.

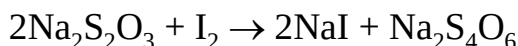
Испытания на чистоту.

Сульфиды определяются с натрия нитропруссидом:



Не должно появляться фиолетовое окрашивание.

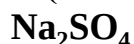
Количественное определение. Йодометрия, прямое титрование, индикатор – крахмал; $s = 2$:



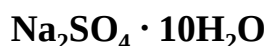
Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Детоксицирующее, десенсибилизирующее средство. Иногда как инсектицидное средство.

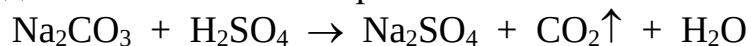
Натрия сульфат безводный (Natrii sulfas anhydricus) (ГФУ)



Натрия сульфат декагидрат (Natrii sulfas decahydricus) (ГФУ)



Получение. Для медицинских целей натрия сульфат получают из натрия карбоната действием кислоты серной:

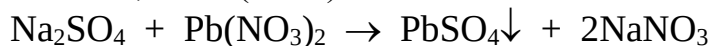


Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные прозрачные кристаллы. Натрия сульфат безводный гигроскопичный. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96% спирте. Натрия сульфат декагидрат растворим в кристаллизационной воде при температуре около 33°C

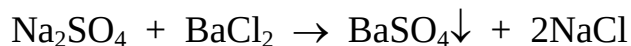
Идентификация: Субстанция дает характерные реакции на сульфаты и натрия.

Количественное определение:

1. Субстанцию титруют раствором свинца нитрата в присутствии кислоты хлороводородной и метанола потенциометрически. Пересчет ведут на сухое вещество, $s = 1$ (ГФУ):



2. Гравиметрия. К водному раствору субстанции прибавляют раствор бария хлорида, полученный осадок бария сульфата высушивают до постоянной массы и взвешивают:



Расчет действующего вещества проводят по формуле:

$$\% = \frac{m_{гр.ф.} \cdot F \cdot 100 \cdot 100}{m_n \cdot (100 - \%_{\text{влаги}})}$$

где $m_{гр.ф.}$ – масса гравиметрической формы;

m_n – масса навески натрия сульфата;

F – гравиметрический фактор, который равен отношению молярной массы натрия сульфата к молярной массе гравиметрической формы (бария сульфата).

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Слабительное средство.

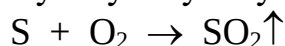
Серa для наружного применения (ГФУ) (Sulfur ad usum externum)

Получение. Получают путем тщательного размола очищенной серы (Sulfur depuratum) на коллоидной мельнице. В результате образуется аморфный порошок бледно-желтого цвета.

Свойства. Мельчайший бледно-желтый порошок без запаха. Нерастворим в воде, растворим в углерода дисульфиде и в смеси натрия гидроксида и этилового спирта, а также в жирных маслах при нагревании. Растворим при кипячении в спиртовом растворе натрия гидроксида.

Идентификация:

1. Горит синим пламенем с образованием серы диоксида, который окрашивает влажную синюю лакмусовую бумагу в красный цвет:



2. После нагревания вещества с бромной водой до обесцвечивания реакционной смеси, полученный раствора дает реакцию (а) на сульфаты.

3. Нефармакопейная реакция. Раствор лекарственного вещества в горячем пиридине в присутствии натрия гидрокарбоната при кипячении окрашивается в голубой или зеленый цвет.

Количественное определение.

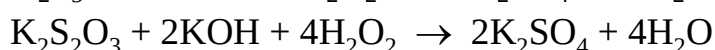
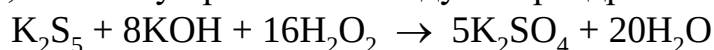
1. Прямая алкалиметрия после сжигания вещества в колбе с кислородом. После нагревания остатка с раствором водорода пероксида разведенного титруют раствором натрия гидроксида, индикатор – фенолфталеин, $s = 1/2$.

2. Обратная алкалиметрия в присутствии окислителя, индикатор – метиловый оранжевый, $s = 1/2$. Параллельно проводят контрольный опыт.

Лекарственное средство растворяют в спиртовом титрованном растворе калия гидроксида:

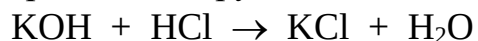


Спирт отгоняют, к остатку прибавляют воду и пергидроль:



Суммарно: $S + 2KOH + 3H_2O_2 \rightarrow K_2SO_4 + 4H_2O$

Избыток калия гидроксида титруют кислотой:



Хранение. В хорошо укупоренной таре в сухом месте.

Применение. Наружно для лечения кожных заболеваний – псориаза, чесотки, себореи и др. Как противоглистное средство при энтеробиозе.

Лекарственные вещества – производные элементов V, IV и III групп периодической системы Д.И. Менделеева

Среди элементов III, IV и V групп встречаются макроэлементы, такие как углерод, азот, фосфор, составляющие основу живых организмов, и микроэлементы, такие как бор, алюминий, мышьяк, висмут, входящие в состав ферментов.

Лекарственные вещества, содержащие азот

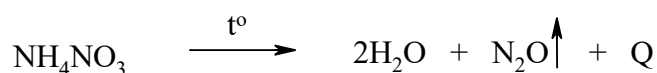
Из соединений азота в медицине применяют: азота закись, натрия нитрит и раствор аммиака 10%-ный.

Азота закись (Nitrogenium oxydulatum)

Азота (I) оксид



Получение.



Полученный азота (I) оксид сжижают при 15-23 МПа (150-225 атм).

Свойства. Бесцветный газ, тяжелее воздуха, с характерным запахом, сладковатый на вкус. *Не горит*, поддерживает горение. Один объем азота закиси при 15-20°C растворяется приблизительно в двух объемах воды.

Идентификация:

1. Глеющая лучина при внесении в сосуд с азота (I) оксидом вспыхивает ярким пламенем.

2. При смешивании азота (I) оксида с равным объемом азота (II) оксида не должен появляться красный дым (отличие от кислорода).

Испытания на чистоту. В соответствии с требованиями АНД в лекарственном средстве не допускается наличие примесей: углерода (II) и (IV) оксидов, арсина, фосфина, сероводорода, галогенов, восстановителей и окислителей, оснований и кислот.

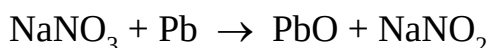
Хранение. Азота (I) оксид хранят в баллонах объемом 10 литров, окрашенных в серый цвет.

Применение. Как ингаляционное средство для наркоза в смеси с кислородом (азота (I) оксида – 80%, кислорода – 20%).

Натрия нитрит (Natrii nitris)



Получение.



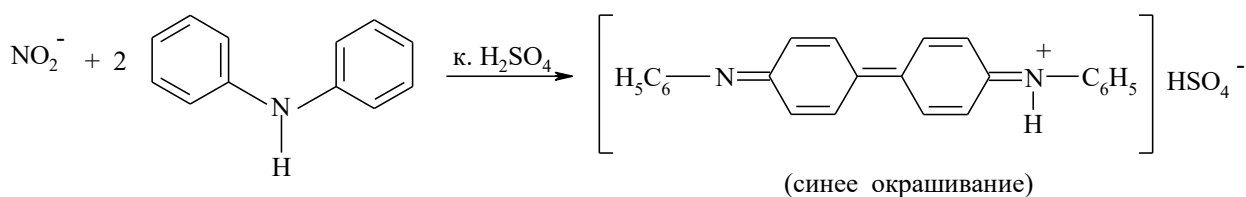
Свойства. Белый с чуть желтоватым оттенком кристаллический порошок, гигроскопичный. Водный раствор имеет слабощелочную реакцию. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте.

Идентификация.

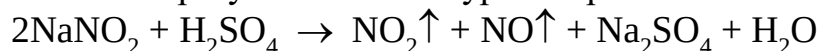
1. Субстанция дает характерные реакции на натрий.

2. Реакции на нитрит-ион:

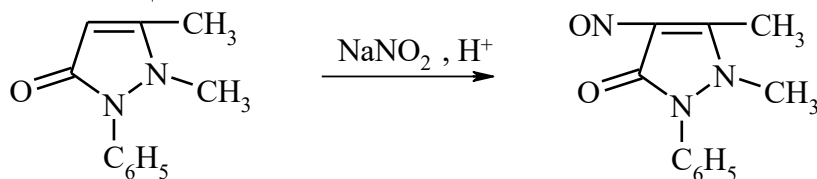
а) с дифениламином в присутствии кислоты серной концентрированной:



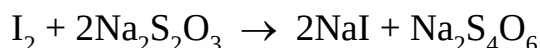
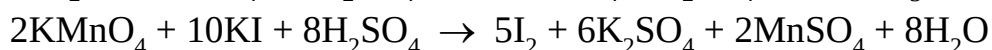
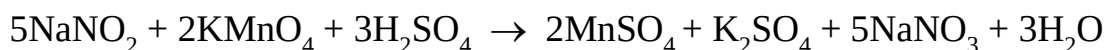
б) с кислотами образуются желто-бурые пары:



в) с антипирином в кислой среде образуется нитрозоантипирин изумрудно-зеленого цвета:



Количественное определение. Обратная перманганатометрия, избыток титранта определяют йодометрически, индикатор – крахмал; s = 2,5.



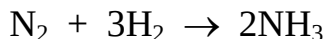
Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В хорошо закупоренных склянках темного стекла в защищенном от света месте.

Применение. Спазмолитическое средство, антидот при отравлении цианидами.

Аммиака раствор концентрированный (ГФУ)
(Ammoniae solutio concentrata)
NH₄OH

Получение. Аммиак получают взаимодействием азота с водородом при повышенных температуре и давлении в присутствии катализатора:

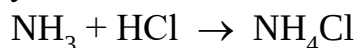


Полученный аммиак растворяют в воде.

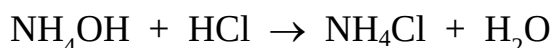
Свойства. Прозрачная бесцветная жидкость с сильно щелочной реакцией среды. Смешивается с водой и 96%-ным спиртом.

Идентификация:

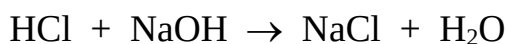
1. Относительная плотность должна быть от 0,892 до 0,910.
2. Субстанция должна иметь сильно щелочную реакцию.
3. Субстанция дает характерную реакцию на соли аммония.
4. Нефармакопейная реакция. При поднесении к лекарственному средству стеклянной палочки, смоченной раствором кислоты хлористоводородной, образуется белый дым:



Количественное определение. Обратная ацидиметрия, индикатор – метиловый красный, $s = 1$:



Избыток кислоты хлористоводородной титруют раствором натрия гидроксида:



Хранение. В хорошо укупоренной таре при температуре не выше 20°C.

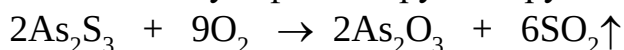
Применение. 10% раствор аммиака применяют как средство быстрой помощи для возбуждения дыхания и выведения больного из обморочного состояния.

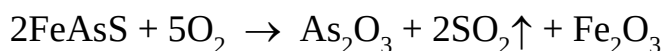
Лекарственные средства, содержащие мышьяк и висмут

Фармацевтическими лекарственными средствами являются мышьяка (III) оксид (мышьяковистый ангидрид As₂O₃), который называют еще “белым мышьяком” и висмута нитрат основной.

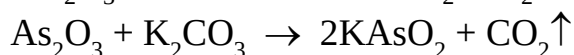
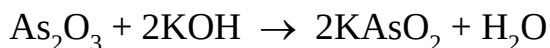
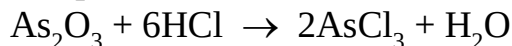
Мышьяковистый ангидрид
Мышьяка (III) оксид
(Acidum arsenicosum anhydricum)
As₂O₃

Получение. Сжиганием сульфидных руд в струе воздуха:



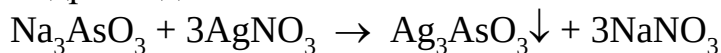


Свойства. Тяжелые белые стекловидные или фарфоровидные куски, часто слоистого строения, с раковистым изломом или тяжелый белый порошок. Очень медленно растворим в воде (68-80 частях), легко растворим в кислоте хлористоводородной, в растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов, глицерине:



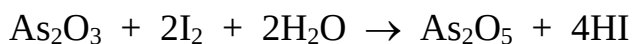
Идентификация:

1. Сущность дает характерные реакции на мышьяк (III).
2. К раствору лекарственного вещества прибавляют раствор серебра нитрата – образуется желтый осадок, растворимый в растворах кислоты азотной и аммония гидроксида:

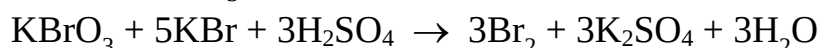
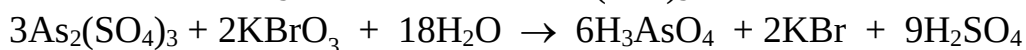
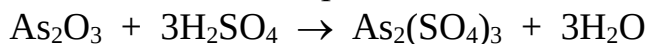


Количественное определение.

1. Йодометрия (Ph. Eur.), индикатор – крахмал, $s = 1/2$. Титруют в присутствии натрия гидрокарбоната для предупреждения обратимости реакции:



2. Броматометрия, прямое титрование с контрольным опытом, индикатор – метиловый красный; $s = 3/2$. В точке эквивалентности происходит обесцвечивание индикатора:

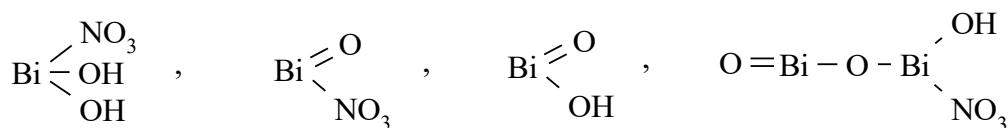


Хранение. В хорошо закупоренной таре.

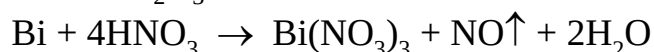
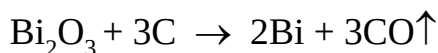
Применение. Используется наружно в стоматологии, дерматологии и внутрь при малокровии, неврастении.

Висмута нитрат основной (Bismuthi subnitratis)

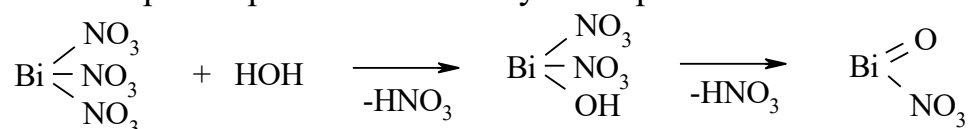
Химический состав висмута нитрата основного непостоянный. Это смесь:



Получение.

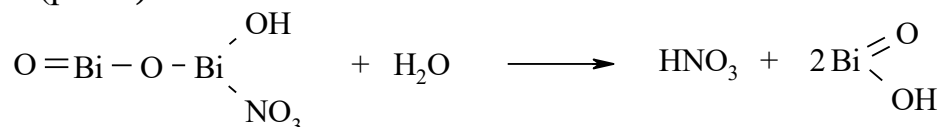


Водные растворы висмута нитрата гидролизуются в кипящей воде с образованием нерастворимой соли висмута нитрата основного:



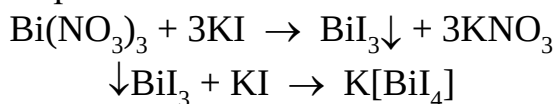
Свойства. Белый аморфный или мелкокристаллический порошок; практически нерастворим в воде, спирте, растворим в растворах кислот хлороводородной и азотной.

Смоченный в воде порошок окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет ($\text{pH} < 7$).

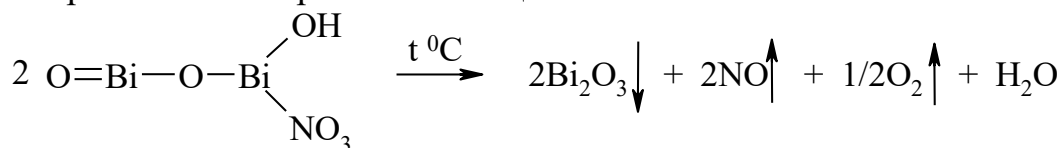


Идентификация:

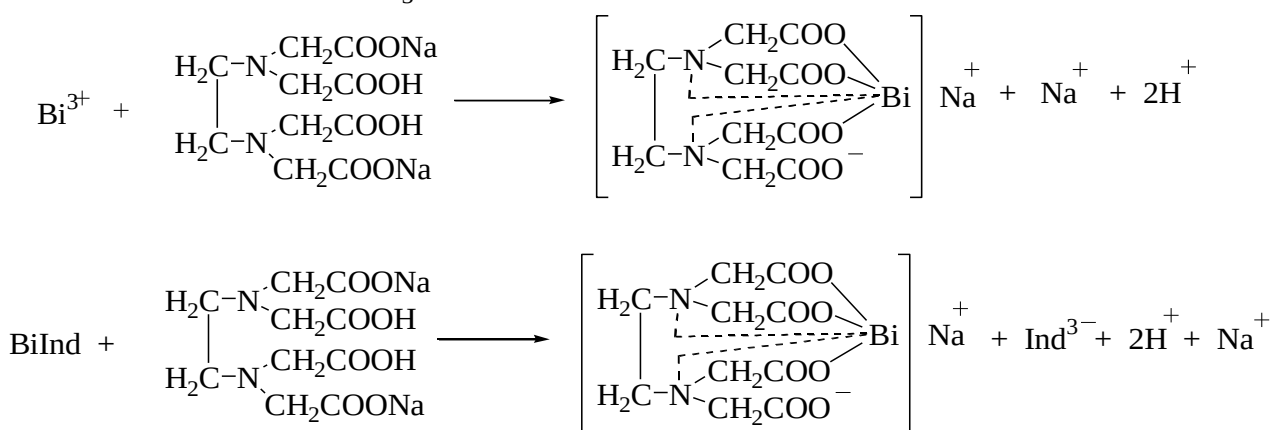
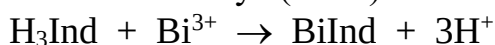
1. Субстанция дает характерные реакции на висмут.
2. С раствором калия иодида – образуется черный осадок, растворимый в избытке реактива:



3. При прокаливании лекарственного вещества образуются желто-бурые пары и остаток ярко-желтого цвета:



Количественное определение. Комплексонометрия, прямое титрование раствором натрия эдетата, индикатор – ксиленоловый оранжевый; $s = 1$ в пересчете на висмут (ГФУ):



Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Вяжущее, антисептическое средство.

Неорганические лекарственные средства, содержащие углерод

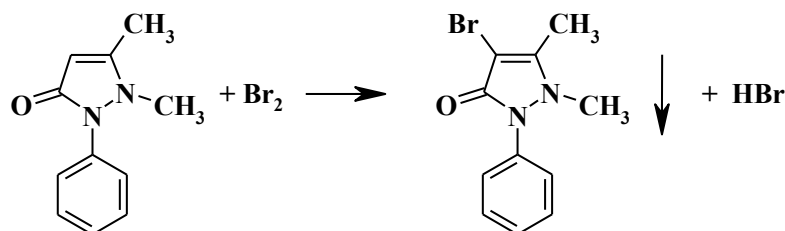
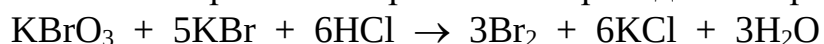
Среди неорганических соединений углерода в медицинской практике применяются активированный уголь и натрия гидрокарбонат.

Уголь активированный (Carbo activatus) (ГФУ)

Получение. Получают пиролизом древесины лиственных пород деревьев без доступа воздуха. Для увеличения адсорбционной способности уголь обрабатывают перегретым паром при 800°C. При этом удаляются смолистые вещества. Потом проводят обработку угля растворами цинка хлорида, магния хлорида, натрия гидроксида или кислоты фосфорной с дальнейшим нагреванием до 300-400°C. При этом прибавленные вещества разлагаются и отгоняются, разрыхляя уголь и увеличивая поверхность пор. Далее уголь тщательно промывают водой для очистки от примесей и высушивают. В лекарственном средстве есть микропоры – видимые в микроскоп $d=10^{-1}$ до 10^{-3} см; ультрапоры – невидимые в микроскоп $d=9,2 \cdot 10^{-7}$ см. Ультрапоры играют главную роль в адсорбционных процессах. Общая их поверхность в 1 г активированного угля составляет свыше 1000 м².

Испытания на чистоту. Поскольку лекарственное средство применяется в больших дозах, ГФУ уделяет большое внимание чистоте угля активированного. Регламентируется содержание примеси веществ, растворимых в кислоте, щелочи, этаноле; меди, цинка и свинца. Не должно быть сульфидов и флуоресцирующих веществ.

Адсорбционная активность. Определяют адсорбционную способность угля активированного со свежеприготовленным раствором феназона. После встряхивания смеси в течение 15 мин., в фильтрате определяют содержание феназона методом прямой броматометрии; индикатор – метиловый красный. Параллельно проводят контрольный опыт.



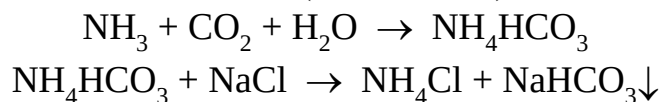
Хранение. В хорошо закупоренной таре, в сухом месте.

Применение. При диспепсии, пищевых интоксикациях, отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов.

Натрия гидрокарбонат (Natrii hydrogenocarbonas) (ГФУ)

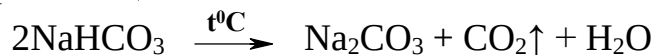


Получение. Методом Сольве (аммиачный):



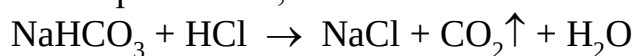
Свойства. Кристаллический порошок белого цвета. Растворим в воде, практически не растворим в 96% спирте.

Идентификация: 1. При добавлении к водному раствору субстанции раствора фенолфталеина – появляется бледно-розовое окрашивание. При нагревании полученного раствора выделяются пузырьки газа и раствор окрашивается в красный цвет:



2. Субстанция дает реакции на карбонаты, гидрокарбонаты и натрий.

Количественное определение. Ацидиметрия, прямое титрование, индикатор – метиловый оранжевый, $s = 1$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Антацидное средство при повышенной кислотности желудочного сока.

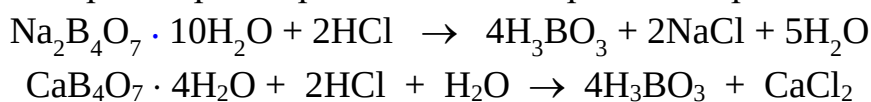
Лекарственные вещества, содержащие бор

Бор – достаточно распространенный в природе элемент. Сейчас известно около 90 минералов, в состав которых он входит. Бор является одним из микроэлементов, необходимых для нормального функционирования живых организмов.

В медицине применяется кислота борная и натрия тетраборат (бура), обладающие антисептическими свойствами.

Кислота борная (Acidum boricum) (ГФУ) H_3BO_3

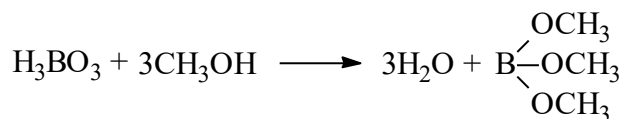
Получение. Кислоту борную получают разложением буры или борокальцита горячим раствором кислоты хлороводородной:



Свойства. Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета, или бесцветные, блестящие, жирные на ощупь пластинки. Растворим в воде, 96% спирте, легко растворим в кипящей воде и глицерине (85%). При длительном нагревании (до 100°C) теряет часть воды, превращаясь в метаборную кислоту HBO_2 , потом образуется стекловидная сплавленная масса, которая при дальнейшем нагревании, вспучиваясь, теряет всю воду, образуя борный ангидрид B_2O_3 .

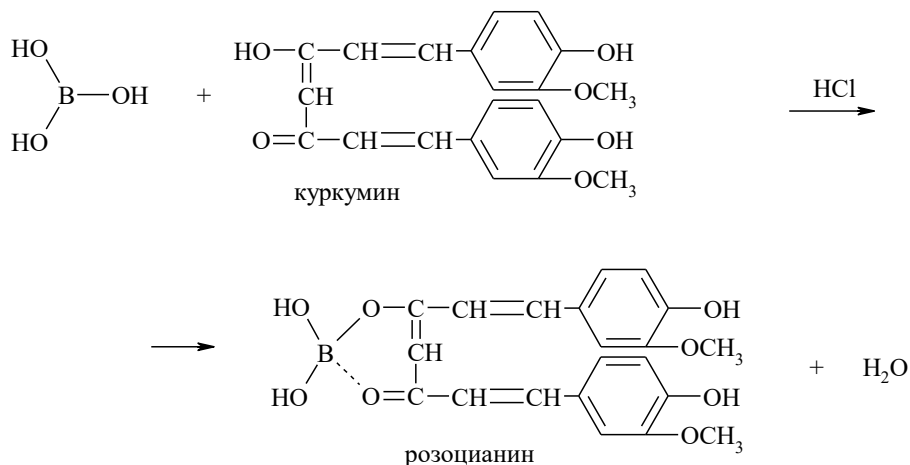
Идентификация:

1. Смесь кислоты борной с метанолом и кислотой серной концентрированной горит пламенем с зеленой каймой:



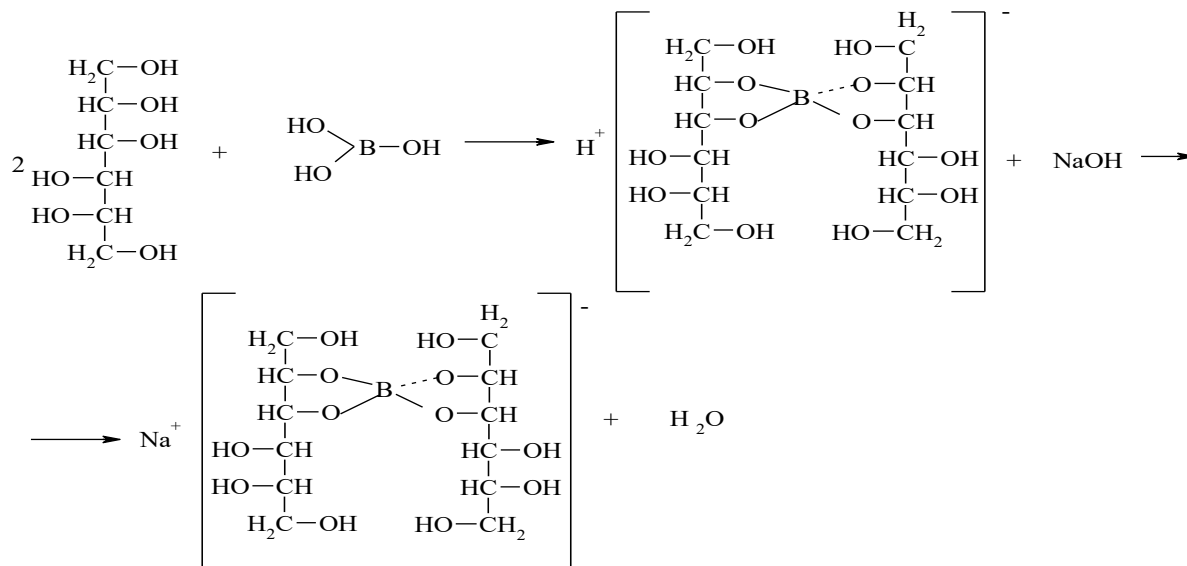
2. Водный раствор субстанции имеет кислую реакцию.

3. Нефармакопейная реакция. Куркумовая бумага окрашивается в розовый или буровато-красный цвет:



После смачивания раствором аммиака окрашивание переходит в зеленовато-черное.

Количественное определение. Алкалиметрия, прямое титрование в среде маннита (ГФУ) или в присутствии других многоатомных спиртов, индикатор – фенолфталеин; $s = 1$:



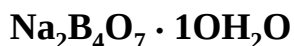
При титровании раствором натрия гидроксида водных растворов кислоты борной без прибавления многоатомных спиртов образуется натрия метаборат (NaBO_2), который сильно гидролизуется. Вследствие этого среда становится щелочной раньше, чем наступает точка эквивалентности.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

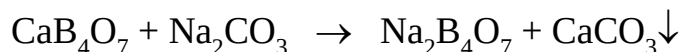
Применение. Антисептическое средство, наружно в виде водных растворов (2-4%) для полоскания рта, горла, промывания глаз, а также в виде мази (5-10%) и в присыпках при заболеваниях кожи.

Бура (Borax) (ГФУ)

Натрия тетраборат



Получение. На раствор борокальцита действуют горячим раствором соды:



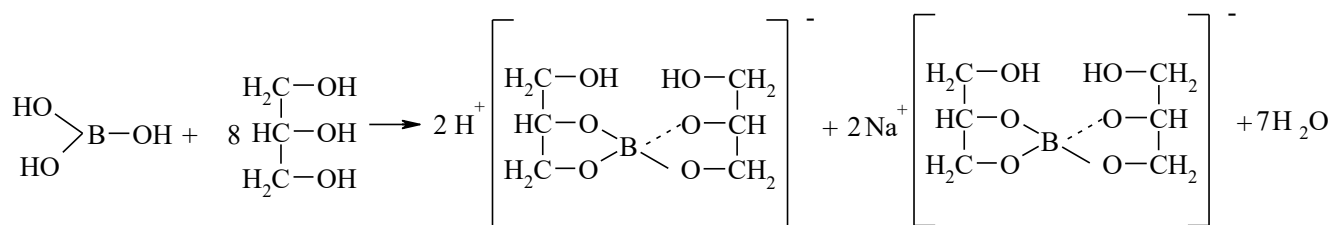
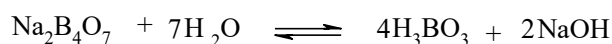
Кальция карбонат отфильтровывают и из холодного раствора выкристаллизовывают натрия тетраборат.

Свойства. Кристаллический порошок белого цвета, или бесцветные кристаллы, или кристаллическая масса. Выветривается на воздухе. Растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, легко растворим в глицерине.

Идентификация:

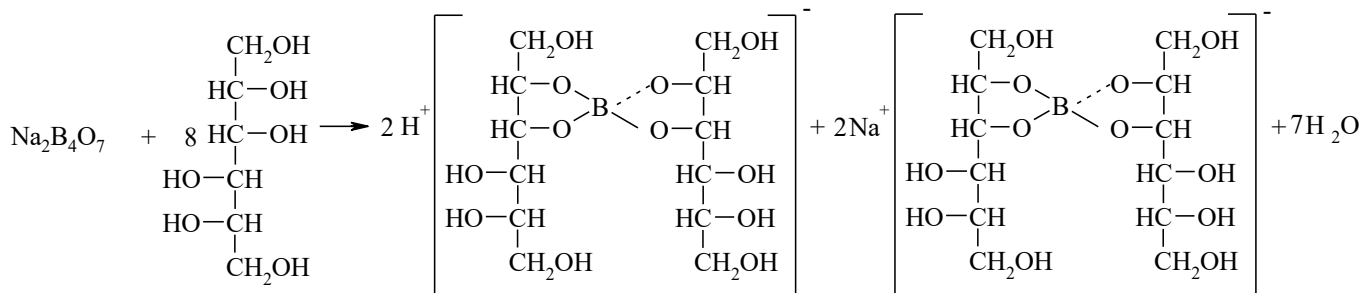
1. С метанолом в присутствии кислоты серной концентрированной (см. Кислота борная).

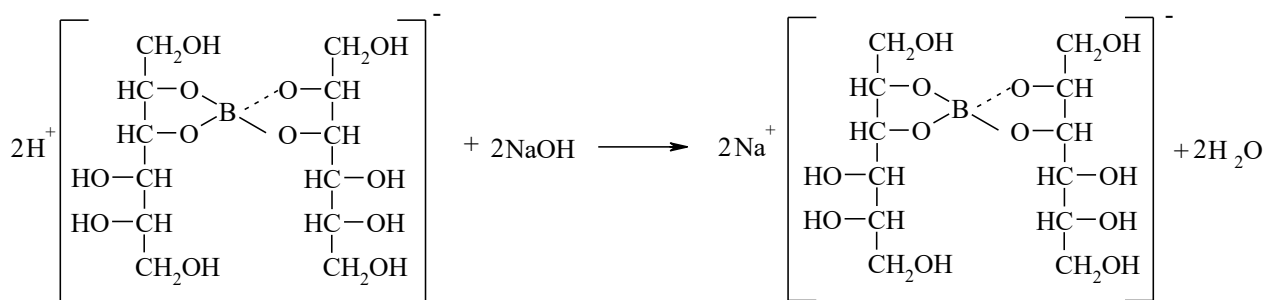
2. При добавлении к водному раствору субстанции раствора фенолфталеина образуется красное окрашивание, исчезающее при добавлении глицерина:



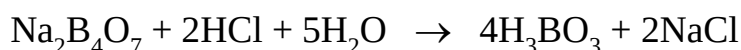
3. Субстанция дает реакции на натрий.

Количественное определение. 1. Алкаиметрия маннитовых растворов, прямое титрование, индикатор – фенолфталеин, $s = 1/2$ (ГФУ):





2. Ацидиметрия, прямое титрование, индикатор – метиловый оранжевый, $s = 1/2$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Наружно как антисептик. Иногда перорально для лечения больных эпилепсией (особенно детей).

Лекарственные средства, содержащие алюминий

Алюминий (от лат. *Alumen* – квасцы) – один из наиболее распространенных элементов земной коры, где его содержание составляет 8,8%; обладает амфотерными свойствами.

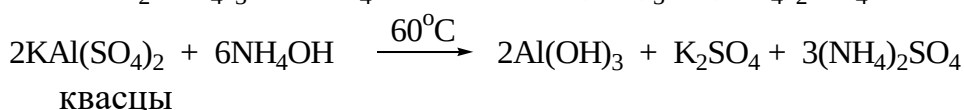
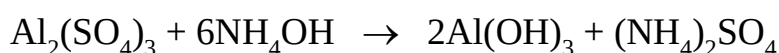
В медицинской практике применяется алюминия гидроксид.

Алюминия гидроксид (*Aluminii hydroxydum*)

Algeldratum*



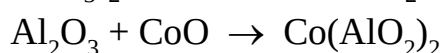
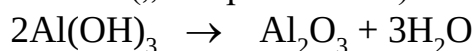
Получение.



Свойства. Белый рыхлый аморфный порошок. Практически нерастворим в воде, растворим при нагревании в разведенных кислотах и растворах едких щелочей с образованием прозрачного или слегка мутного раствора.

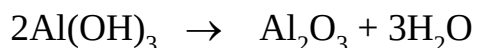
Идентификация:

1. Субстанция дает характерные реакции на алюминий.
2. При прокаливании вещества с раствором кобальта нитрата образуется кобальта алюминат („тенарова синь”):



Количественное определение:

1. Гравиметрия после прокаливания субстанции в пересчете на Al_2O_3 :



2. Комплексометрия, обратное титрование в присутствии растворов аммония ацетата и кислоты уксусной разведенной. Избыток титрованного раствора натрия эдетата титруют раствором цинка сульфата, индикатор – дитизон, $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Как адсорбирующее, обволакивающее и антацидное средство; наружно – для присыпок.

Является одной из составных частей препарата "Альмагель".

Лекарственные вещества – производные элементов II группы Периодической системы

Элементы II группы Периодической системы делятся на главную (щелочноземельные металлы) и побочную (подгруппа цинка) подгруппы. В медицинской практике применяются соединения магния, кальция, бария, цинка и ртути.

Лекарственные вещества, содержащие магний

Магний принадлежит к элементам, которые наиболее широко распространены в природе. Его содержание в земной коре достигает 2%. Обладая высокой химической активностью, в природе встречается только в виде соединений: доломит $\text{MgCO}_3 \cdot \text{CaCO}_3$, магнезит MgCO_3 , тальк $3\text{MgO} \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и др.

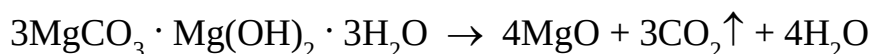
По физиологическому действию ионы магния – антагонисты ионов кальция; наркоз и паралич, вызванные ионами магния, снимаются ионами кальция, и, наоборот, токсическое действие солей кальция снимается введением солей магния.

Магния оксид легкий (Magnesii oxydum leve) (ГФУ)

Магния оксид тяжелый (Magnesii oxydum ponderosum) (ГФУ)

MgO

Получение. Прокаливанием магния карбоната основного при $900^\circ\text{--}1000^\circ\text{C}$:



Свойства. Мелкие аморфные порошки белого цвета. Практически не растворимы в воде, в которой проявляют щелочную реакцию по фенолфталеину. Растворяются в разведенных кислотах, в большинстве

случаев со слабым выделением пузырьков газа. На воздухе, постепенно поглощая углерода (IV) оксид, переходят в карбонат магния.

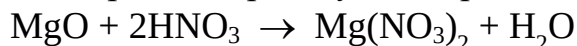
Насыпная плотность:

магния оксида легкого не менее 0,15 г/мл

магния оксида тяжелого не менее 0,25 г/мл.

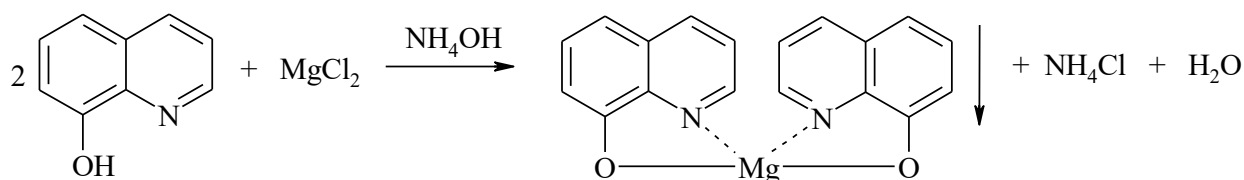
Идентификация:

1. Проводится после растворения субстанции в кислоте азотной разведенной, избыток которой нейтрализуют натрия гидроксидом:



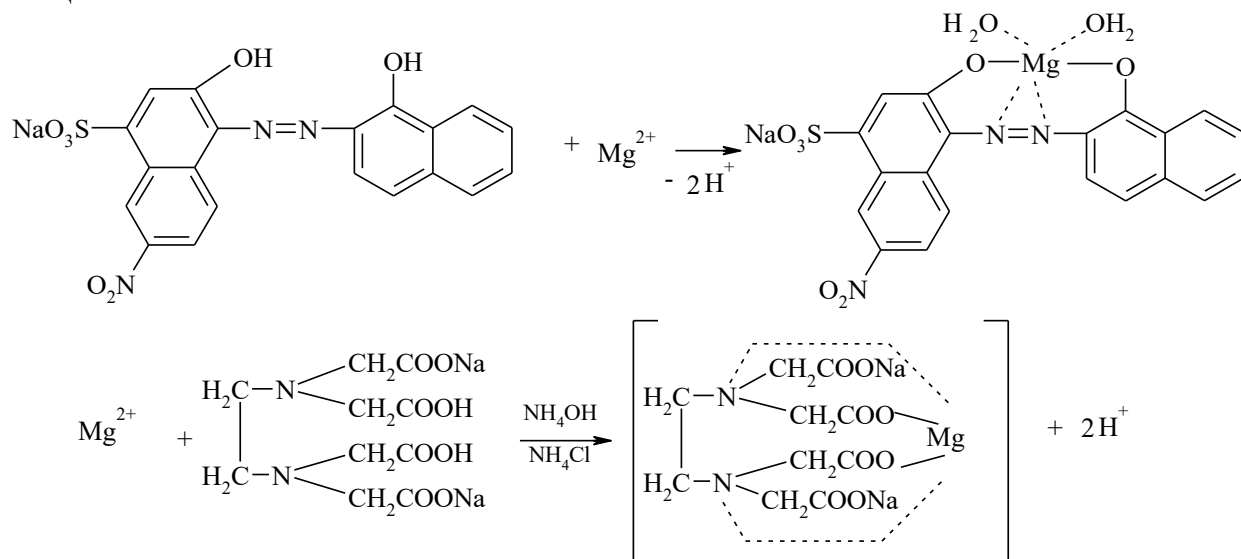
Полученный раствор дает характерную реакцию на магний.

2. Нефармакопейная реакция. Для идентификации иона магния можно использовать реакцию определения примесей магния (ГФУ). С 8-оксихинолином в среде аммиачного буфера образуется желто-зеленый кристаллический осадок:

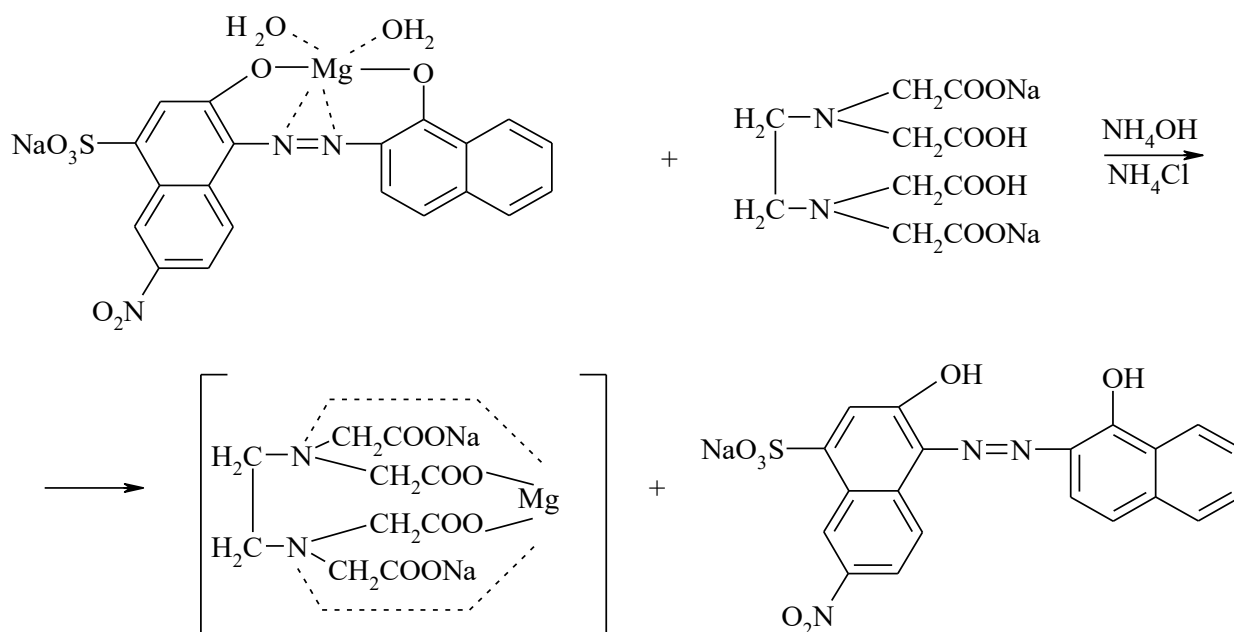


Количественное определение:

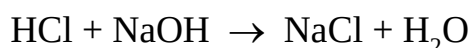
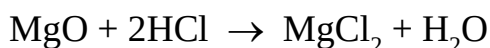
1. Комплексонометрия, прямое титрование в присутствии аммиачного буферного раствора после растворения в кислоте хлористоводородной, индикатор – протравный черный; $s = 1$. Пересчет ведут на прокаленное вещество:



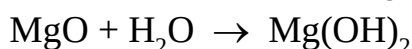
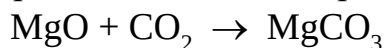
Титруют раствором натрия эдетата до перехода фиолетового окрашивания в синее:



2. Ацидиметрия, обратное титрование. Навеску магния оксида растворяют в раствора кислоты хлористоводородной, избыток которой оттитровывают раствором натрия гидроксида в присутствии метилового оранжевого, $s = 1/2$:



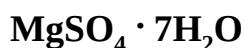
Хранение. В хорошо укупоренной таре, поскольку магния оксид взаимодействует с углерода (IV) оксидом и влагой, содержащимися в воздухе, образуя магния карбонат и магния гидроксид:



Применение. Антацидное средство при повышенной кислотности желудочного сока (при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки). Нейтрализуя кислоту хлористоводородную желудочного сока, превращается в магния хлорид, обладающий слабительным эффектом. Применяется также при отравлении кислотами.

Магния оксид является одной из составных частей препарата "Альмагель" и антидота при отравлении мышьяком.

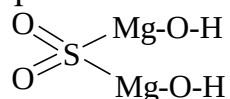
Магния сульфат гептагидрат (*Magnesii sulfas heptahydricus**) (ГФУ)



Получение. Растворением магнезита в горячей кислоте серной разведенной:



Раствор фильтруют и концентрируют при выпаривании до кристаллизации. Серная кислота берется в избытке для предупреждения гидролиза магния сульфата с образованием основной соли:



Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или блестящие бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, практически не растворим в 96% спирте.

Идентификация. Субстанция дает реакции на сульфаты и магний.

Количественное определение. Комплексометрия, прямое титрование, пересчет ведут на сухое вещество, $s=1$ (см. *Магния оксид*).

Хранение. В хорошо укупоренной таре (для предотвращения выветривания).

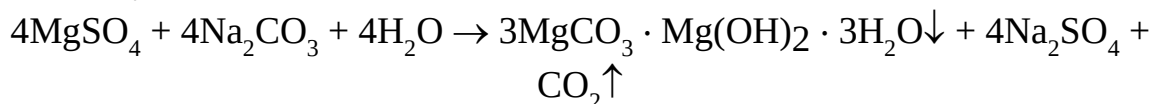
Применение. Успокаивающее, спазмолитическое, слабительное средство. Действие зависит от способа введения и дозы.

При отравлении магния сульфатом как антидот используют соли кальция.

Магния карбонат легкий (Magnesii subcarbonas levis) (ГФУ)

Магния карбонат тяжелый (Magnesii subcarbonas ponderosus) (ГФУ)

Получение.



Свойства. Порошки белого цвета. Практически не растворимы в воде. Растворяются в разведенных кислотах с бурным выделением пузырьков газа.

Идентификация:

Насыпная плотность:

магния карбоната легкого не более 0,15 г/мл.

магния карбоната тяжелого не менее 0,25 г/мл.

Субстанции дают реакции на магний и карбонаты.

Количественное определение. Комплексометрия, прямое титрование после растворения в кислоте хлористоводородной, $s = 1$ (см. *Магния оксид*). Расчет ведут на магния оксид (40-45%).

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

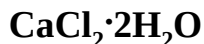
Применение. Вяжущее и антацидное средство.

Лекарственные вещества, содержащие кальций

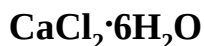
Соединения кальция входят в состав костей и зубов; содержатся в нервной ткани, в мышцах, крови; влияет на свертываемость крови.

В природе соединения кальция встречаются в виде карбонатов (известняк, мел, мрамор), сульфатов (гипс – $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ангидрит – CaSO_4), фторидов (флюорит – CaF_2), фосфатов (апатит, фосфорит).

Кальция хлорида дигидрат (Calcii chloridum dihydricum) (ГФУ)



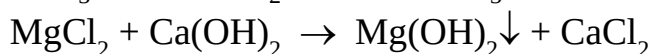
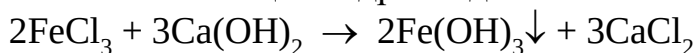
Кальция хлорида гексагидрат (Calcii chloridum hexahydricum) (ГФУ)



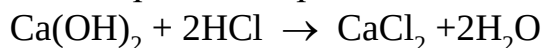
Получение. Растворением мела в кислоте хлористоводородной с дальнейшей очисткой и концентрированием:



В природных минералах содержатся примеси ионов магния и железа, которые при обработке кислотой хлористоводородной переходят в MgCl_2 и FeCl_2 . Полученный раствор насыщают хлором (FeCl_2 окисляют до FeCl_3), а потом прибавляют избыток кальция гидроксида:



Раствор насыщается кальция хлоридом, а примеси выпадают в осадок, который отфильтровывают. Избыток кальция гидроксида переводят в кальция хлорид кислотой хлористоводородной:

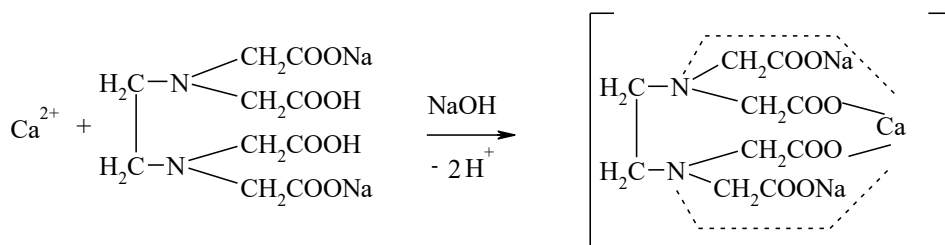
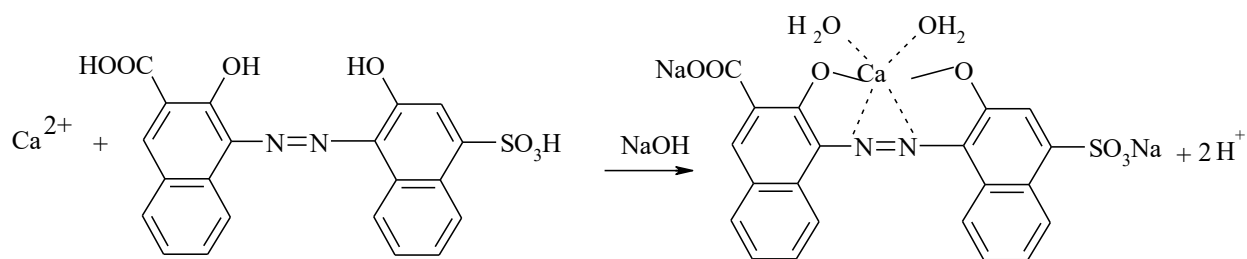


Свойства. Кальция хлорида дигидрат – кристаллический порошок белого цвета. Гигроскопичный. Легко растворим в воде, растворим в 96% спирте.

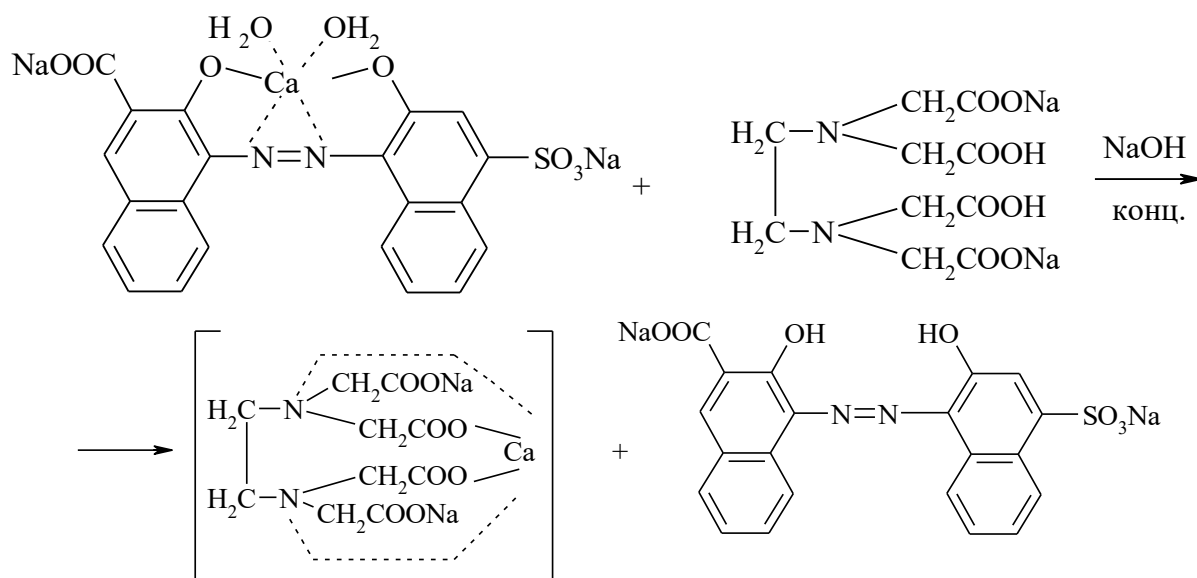
Кальция хлорида гексагидрат – кристаллическая масса белого цвета или бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте. Очень гигроскопичен, при стоянии на воздухе расплывается. Замерзает при температуре около 29°C .

Идентификация. Субстанции дают реакции на кальций и хлориды.

Количественное определение. Комплексонометрия, прямое титрование в присутствии натрия гидроксида, индикатор – кальконкарбоновая кислота; $s=1$:



Титруют натрия эдетатом до перехода фиолетового окрашивания в синее:



Хранение. В плотно закупоренной таре с парафиновыми пробками в сухом месте. Поскольку кальция хлорид чрезвычайно гигроскопичен и под действием влаги расплывается, рекомендуется сначала готовить 50%-ный раствор и использовать его для приготовления лекарственных форм.

Применение. При усиленном выведении кальция из организма, при аллергических заболеваниях вместе с антигистаминными веществами, как средство, уменьшающее проницаемость сосудов, как кровоостанавливающее средство, как антидот при отравлении солями магния.

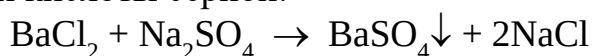
Лекарственные вещества, содержащие барий

Из солей бария в медицине применяют только бария сульфат, который не растворим ни в воде, ни в кислотах, ни в щелочах, поэтому не ядовит, в отличие от растворимых солей бария, обладающих высокой токсичностью.

В природе барий встречается в виде минералов: BaSO_4 – барит; BaCO_3 – витерит.

Бария сульфат (Barii sulfas) (ГФУ) BaSO_4

Получение. Осаждением водного раствора бария хлорида раствором натрия сульфата или кислоты серной:

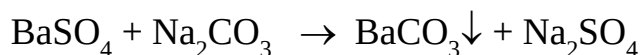


Для получения мелкодисперсного бария сульфата растворы должны быть очень разбавленными. При этом необходимо добавлять любой слизистый отвар, который играет роль защитного коллоида (например, слизь льна).

Свойства. Порошок мелкий, тяжелый, белого цвета, свободный от крупных частиц. Практически не растворим в воде и органических растворителях. Очень мало растворим в кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

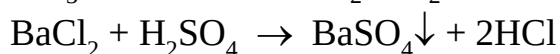
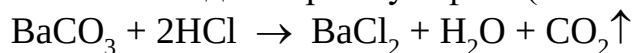
Идентификация:

1. Проводят после кипячения лекарственного вещества с раствором натрия карбоната:

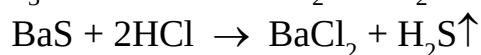


Полученный раствор фильтруют. Фильтрат дает реакцию на сульфаты.

2. Осадок бария карбоната на фильтре растворяют в кислоте хлористоводородной, фильтруют и к фильтрату прибавляют кислоту серную – образуется белый осадок бария сульфата (ион бария):



Испытания на чистоту. Поскольку бария сульфат применяется внутрь в больших дозах (50-100 г на прием), фармакопея выдвигает высокие требования к чистоте лекарственного средства. Он не должен содержать примесей растворимых в воде и кислотах солей бария, например, бария хлорид, бария карбонат и бария сульфид. Бария хлорид растворим в воде и очень токсичен; бария карбонат и бария сульфид в кислой среде желудка образуют бария хлорид:



Количественное определение. Не проводят.

Хранение. В тщательно закрытых двойных бумажных пакетах (внутренний пакет должен быть из пергаментной бумаги), отдельно от карбонатов, чтобы предотвратить образование даже небольших количеств бария карбоната.

Применение. Рентгеноконтрастное средство при рентгеноскопии желудка и кишечника.

Лекарственные вещества, содержащие цинк

Цинк распространен в природе в виде минералов: цинковой обманки ZnS ; цинкового шпата ZnCO_3 ; каламина $\text{Zn}_4(\text{Si}_2\text{O}_7)(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Цинк содержится в растительных и животных организмах.

Применение соединений цинка в медицине основано на образовании с белками альбуминатов. Растворимые альбуминаты обладают вяжущим и прижигающим действием, а нерастворимые, образуя пленку на поверхности раны, способствуют ее заживлению.

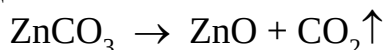
Установлено, что цинк является синергетиком витаминов, то есть способствует проявлению их действия.

Цинка оксид (*Zinci oxydum**) (ГФУ)

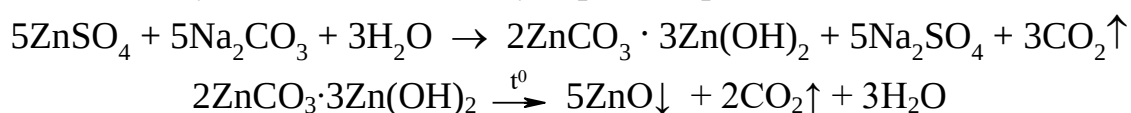


Получение.

1. Прокаливанием цинкового шпата:



2. Прокаливанием при 250°C свежееосажденного цинка карбоната основного, получаемого из цинка сульфата по реакции:

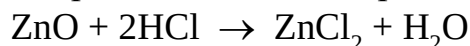


Свойства. Мягкий аморфный порошок белого или слегка желтовато-белого цвета, свободный от песчаных частиц. Практически не растворим в воде и 96% спирте. Растворяется в разведенных минеральных кислотах.

Идентификация:

1. Субстанция желтеет при сильном нагревании; желтый цвет исчезает при охлаждении.

2. Субстанцию растворяют в кислоте хлористоводородной:

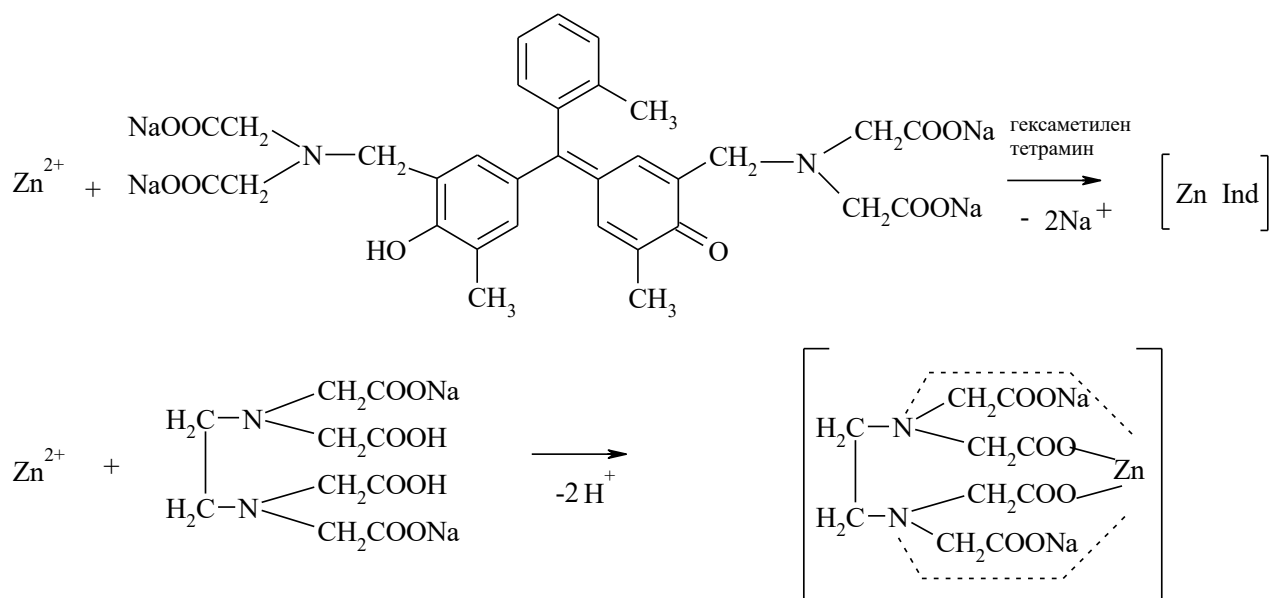


Полученный раствор разбавляют водой и проводят реакции на цинк.

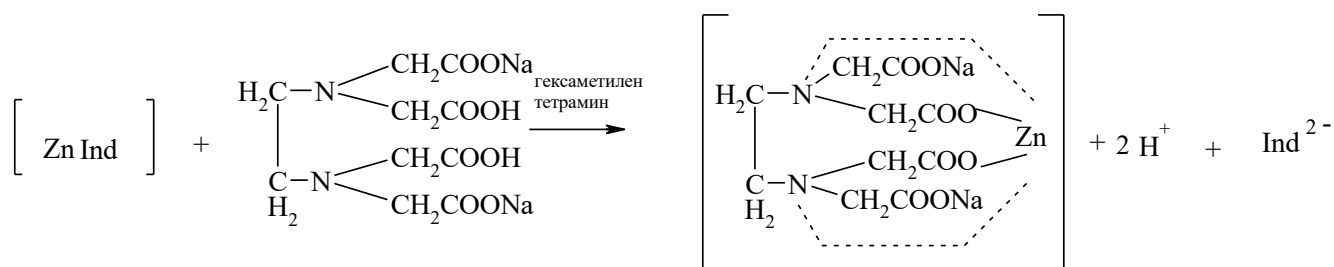
3. Нефармакопейная реакция – при прокаливании цинка оксида с кобальта (II) нитратом образуется характерное зеленое окрашивание (зелень Ринмана):



Количественное определение. Комплексонометрия, прямое титрование после растворения субстанции в кислоте уксусной разведенной в присутствии гексаметилентетрамина, индикатор – ксиленоловый оранжевый, $s = 1$:



Титруют натрия эдетатом до перехода фиолетово-розового окрашивания в желтое:

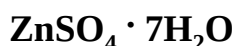


Хранение. В хорошо укупоренной таре.

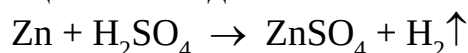
Применение. Наружно в виде присыпок, мазей, паст, как вяжущее, подсушивающее и дезинфицирующее средство при кожных заболеваниях.

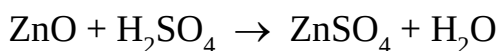
Известны сведения, что лекарственные средства цинка эффективны при лечении гнездового облысения у детей. В этом случае назначают цинка оксид внутрь по 0,02-0,05 г 2-3 раза в сутки (после еды) и 2% цинковую мазь наружно.

Цинка сульфат гептагидрат (Zinci sulfas heptahydricus) (ГФУ)



Получение. Действием кислоты серной разведенной на металлический цинк или цинка оксид:





Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные прозрачные кристаллы. Выветриваются на воздухе. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96% спирте. Водный раствор имеет кислую реакцию среды.

Идентификация. Субстанция дает реакции на цинк и сульфаты.

Количественное определение. Комплексонометрия, прямое титрование после растворения субстанции в кислоте уксусной разведенной в присутствии гексаметилентетрамина, индикатор – ксиленоловый оранжевый, $s = 1$ (см. *Цинка оксид*).

Хранение. В хорошо закупоренной таре.

Применение. Антисептическое и вяжущее средство при конъюнктивитах (глазные капли 0,1; 0,25; 0,5%), хроническом катаральном ларингите, для спринцеваний при уретритах и вагинитах (0,1-0,5%).

Цинка сульфат также назначают внутрь в некоторых случаях при отравлениях как рвотное средство (0,1-0,3 г на прием).

Лекарственные вещества, содержащие ртуть

Жидкий металл ртуть и ее соединения известны с глубокой древности. Еще за 3000 лет до нашей эры ее применяли в Китае для лечения проказы.

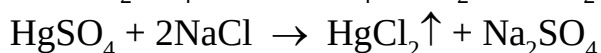
Ртуть относительно мало распространена в природе. Иногда ртуть встречается в самородном виде, вкраплена в горные породы. Наиболее распространен в природе минерал ртути – киноварь HgS ярко-красного цвета.

Ртути хлорид (сулема) (*Hydrargyri dichloridum*) (ГФУ)

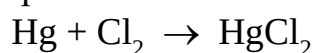


Получение.

1. Металлическую ртуть растворяют при нагревании в кислоте серной в присутствии небольшого количества кислоты азотной. Раствор упаривают до сухого остатка, остаток ртути (II) сульфата смешивают с натрия хлоридом и небольшим количеством марганца перекиси и снова нагревают. Ртути хлорид сублимируется, а натрия сульфат остается:

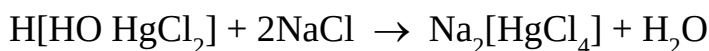
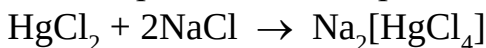


2. При нагревании при 335-340°C смеси паров ртути и хлора:



При получении сулемы этим способом как примесь образуется ртути монохлорид (Hg_2Cl_2). Для очистки полученной сулемы от ртути монохлорида ее сублимируют, а потом кристаллизуют из спирта или воды, в которых ртути монохлорид не растворим.

Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или белые или бесцветные кристаллы или тяжелая кристаллическая масса. Растворим в воде, эфире и глицерине, легко растворим в 96% спирте. Плавится при нагревании и выпаривается при прокаливании (испытания проводят под тягой). Водные растворы имеют кислую реакцию вследствие образования комплексной кислоты $\text{H}[\text{HO} \cdot \text{HgCl}_2]$. При добавлении натрия хлорида кислая реакция исчезает вследствие образования нейтральной соли:

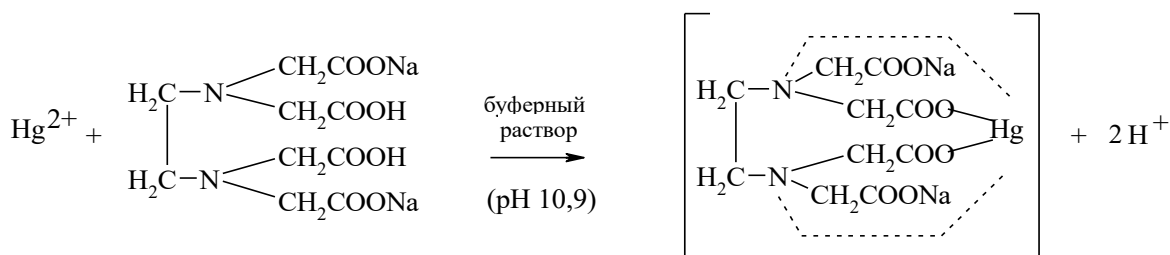


Идентификация: Субстанция дает реакции на ртуть и хлориды.

Испытания на чистоту. Определяют наличие примеси ртути (I) хлорида по растворимости в эфире (раствор не должен мутнеть).

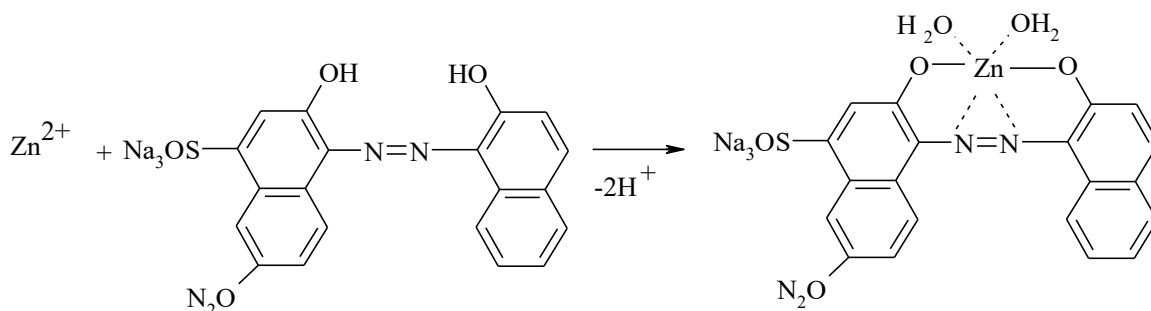
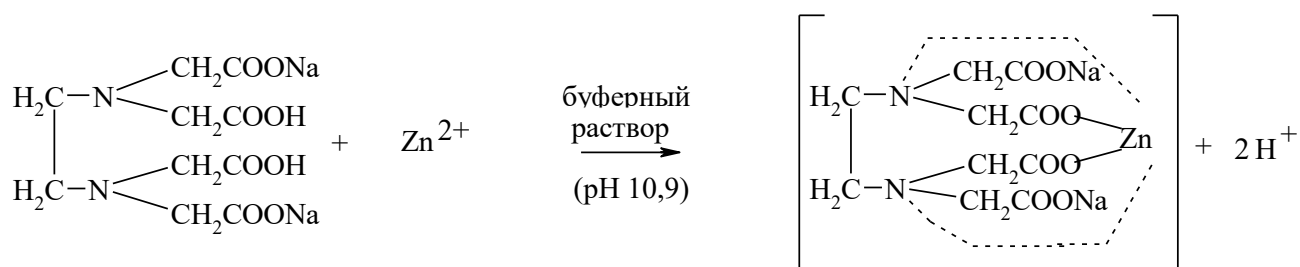
Количественное определение. 1. Комплексонометрия, титрование по заместителю, индикатор – протравный черный, $s = 1$. Пересчет ведут на сухое вещество (ГФУ):

К субстанции прибавляют избыток раствора натрия эдетата в присутствии буферного раствора с pH 10,9:

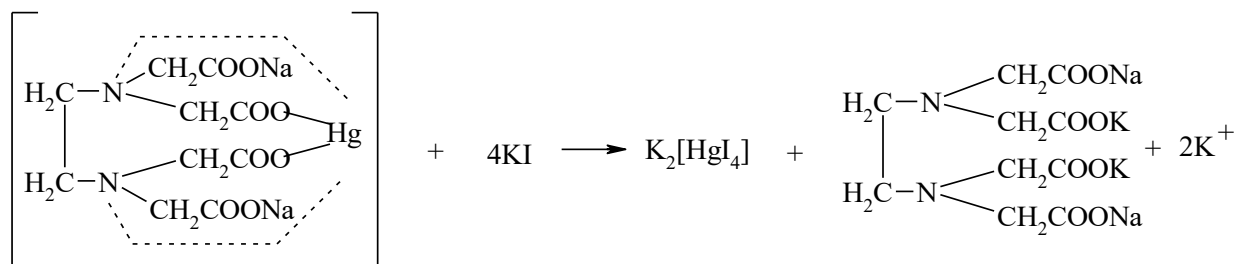


В результате реакции с натрия эдетатом связываются не только катионы ртути, но и возможные примеси других катионов.

Избыток натрия эдетата титруют раствором цинка сульфата до образования пурпурного окрашивания:



К реакционной смеси прибавляют избыток калия иодида:



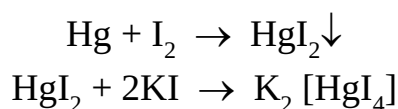
Натрия эдетат (в количестве, эквивалентном количеству катиона ртути), который образовался в результате реакции с калия иодидом, титруют раствором цинка сульфатом в присутствии индикаторной смеси протравного черного.

Для расчета количественного содержания используют объем цинка сульфата последнего титрования.

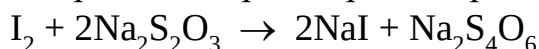
2. Йодометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s = 1$. Лекарственное средство восстанавливают формальдегидом в щелочной среде:



Полученную ртуть окисляют избытком раствора йода в присутствии калия йодида:



Избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата:



Хранение. В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

Применение. Антисептическое средство, обладает высокой токсичностью. При работе с ним необходимо быть осторожным.

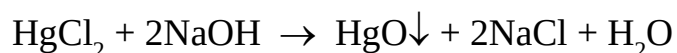
Не следует допускать попадания лекарственного средства и его растворов на слизистые оболочки и кожу: растворы могут вызывать отравление.

Применяют ртуть хлорид в растворах (1:1000-2:1000) для дезинфекции белья, одежды, для мытья стен, предметов ухода за больными. Применяют также для лечения заболеваний кожи.

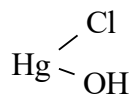
Таблетки и растворы сулемы подкрашивают эозином.

Ртути оксид желтый (Ртути (II) оксид желтый) **(Hydrargyri oxydum flavum)** **HgO**

Получение. Взаимодействием растворов ртути (II) хлорида и натрия гидроксида:



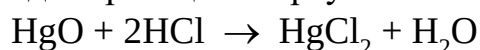
Для получения лекарственного средства, не содержащего посторонних примесей, раствор ртути (II) хлорида прибавляют к раствору натрия гидроксида, а не наоборот, для предотвращения образования основной соли:



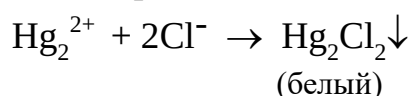
Ртути (II) оксид в зависимости от способа получения может быть желтого или красного цвета. Цвет зависит от степени дисперсности полученного оксида: мелкодисперсный ртути оксид желтого цвета, крупнодисперсный – красного. Красный ртути (II) оксид в медицине не применяется.

Свойства. Желтый или оранжево-желтый, тяжелый, мелкодисперсный, аморфный порошок без запаха. На свету постепенно темнеет. Практически не растворим в воде, спирте, легко растворим в разведенных хлористоводородной, азотной и уксусной кислотах.

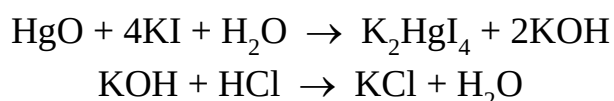
Идентификация: После растворения в кислоте хлористоводородной разведенной субстанция дает реакции на ртуть:



Испытания на чистоту. Соединения ртути (I) обнаруживают действием кислоты хлористоводородной:



Количественное определение. Ацидиметрия по заместителю, прямое титрование. Навеску растворяют в избытке раствора калия иодида. Образующийся калия гидроксид титруют раствором кислоты хлористоводородной в присутствии индикатора – метилового красного, $s = 1/2$:



Хранение. С предосторожностью. В хорошо укупоренной таре темного стекла, поскольку на свету может образовываться ртути (I) оксид, что способствует потемнению лекарственного вещества.

Применение. Наружное антисептическое средство при кожных заболеваниях, для приготовления глазных мазей.

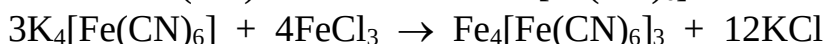
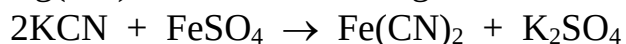
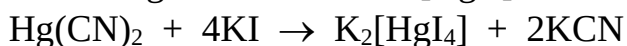
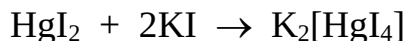
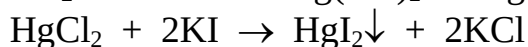
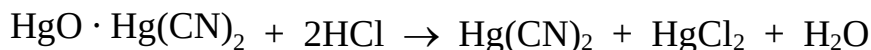
Ртути оксицианид (Ртути (II) оксицианид) (Hydrargyri oxycyanidum)



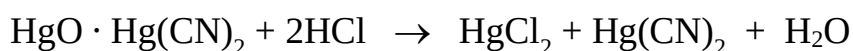
Свойства. Белый или слегка желтоватый порошок. Трудно растворим в воде. Водные растворы имеют щелочную реакцию.

Идентификация: К раствору вещества при нагревании прибавляют калия иодид, железа (II) сульфат, потом железа (III) хлорид. При

подкислении кислотой хлористоводородной образуется красный осадок (HgI_2). При добавлении калия иодида красный осадок исчезает и образуется синий осадок „берлинской лазури“:

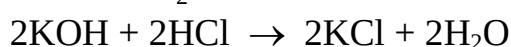
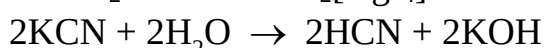
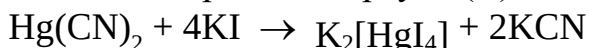


Количественное определение. Содержание ртути (II) оксида определяют методом ацидиметрии, прямое титрование, индикатор – метиловый оранжевый, $s = 1/2$:



Лекарственное средство должно содержать не менее 45,7% HgO .

К оттитрованной жидкости прибавляют калия иодид и методом ацидиметрии по заместителю определяют ртути (II) цианид, $s = 1/2$:



В лекарственном средстве должно быть 53,3% $\text{Hg}(\text{CN})_2$.

Хранение. В хорошо закупоренных склянках темного стекла.

Применение. Наружное антисептическое средство.

Лекарственные вещества - производные элементов I и VIII групп периодической системы Д.И. Менделеева

Элементы I группы Периодической системы делят на две подгруппы: главную (подгруппа щелочных металлов) и побочную (подгруппа меди). В состав побочной подгруппы входят 3 элемента, подобные элементам главной подгруппы тем, что они в некоторых своих соединениях одновалентны. Однако для меди более стойкими являются соединения со степенью окисления 2+.

Другой особенностью элементов побочной подгруппы является способность к комплексообразованию и окислительные свойства их солей, причем Cu^{2+} чаще восстанавливается до Cu^+ , а Ag^+ – до металлического серебра.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА МЕДИ И СЕРЕБРА

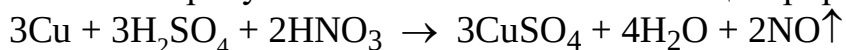
Вследствие токсичности соединения элементов побочной подгруппы I группы не так широко используются в медицине, как соединения элементов главной подгруппы.

В медицинской практике применяют: меди (II) сульфат пентагидрат, серебра нитрат, колларгол, протаргол.

Меди сульфат пентагидрат (Меди (II) сульфат пентагидрат) (Cupri sulfas pentahydricus) (ГФУ)

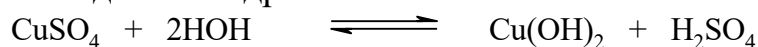


Получение. Растворением чистой меди в кислоте серной концентрированной в присутствии кислоты азотной концентрированной:



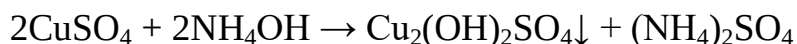
Раствор упаривают (удаляют H_2SO_4 , HNO_3 , NO), остаток растворяют в воде – из него выкристаллизовывается $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Свойства. Кристаллический порошок синего цвета или прозрачные синие кристаллы. Легко растворим в воде, растворим в метаноле, практически не растворим в 96% спирте. Водные растворы имеют кислую реакцию среды вследствие гидролиза:

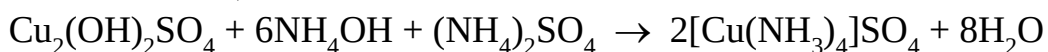


Идентификация:

1. С раствором аммиака разведенного образуется синий осадок основной соли:



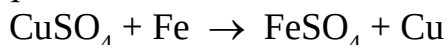
Осадок растворяется в избытке реактива с образованием комплексной соли темно-синего цвета:



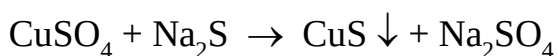
2. Вещество дает реакцию на сульфаты.

3. Нефармакопейные реакции:

а) водный раствор (1:20) меди (II) сульфата при соприкосновении с железом покрывает его красным налетом металлической меди:



б) с раствором натрия сульфида образует черный осадок меди (II) сульфида, растворимый в кислоте азотной с выделением желтого осадка серы:

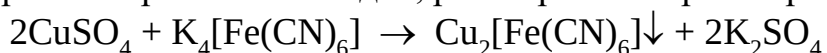


черный



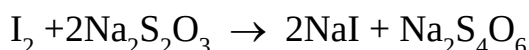
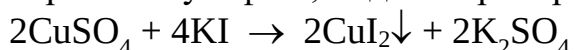
желтый

в) при действии на раствор меди (II) сульфата калия ферроцианида образуется красно-коричневый осадок, растворимый в растворе аммиака:



г) характерной реакцией на ионы меди (II) является реакция взаимодействия с многоатомными спиртами, amino- и гидроксикислотами (глицерин, кислота глюконовая и др.) с образованием комплексных соединений интенсивно-синего цвета.

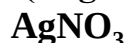
Количественное определение. Йодометрия по заместителю. К навеске субстанции прибавляют калия иодид в присутствии кислоты серной и титруют раствором натрия тиосульфата, индикатор – крахмал, $s = 1$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре.

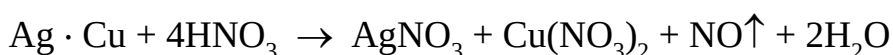
Применение. Наружно – антисептическое, вяжущее, прижигающее, внутрь – рвотное средство.

Серебра нитрат (*Argenti nitras*) (ГФУ)



Получение. Растворением медно-серебряного сплава в кислоте азотной при нагревании:

$t^\circ\text{C}$



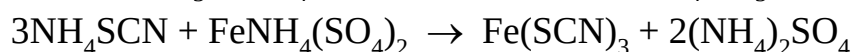
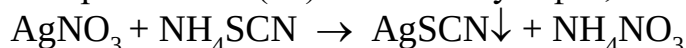
Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или прозрачные бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, растворим в 96% спирте.

Идентификация:

Субстанция дает реакции на ионы серебра и нитраты.

Испытания на чистоту. *Алюминий, свинец, медь и висмут* определяют по растворимости субстанции в смеси раствора аммиака концентрированного и воды – раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Количественное определение. Тиоцианатометрия, прямое титрование, индикатор – железа (III) аммония сульфат, $s = 1$:



Титрование проводят в присутствии кислоты азотной разведенной до красновато-желтого окрашивания.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

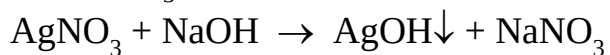
Применение. Антисептическое, прижигающее средство.

Коллоидные средства серебра (колларгол, протаргол)

Исходными продуктами получения коллоидных лекарственных средств серебра являются белки (яичный белок или казеин) и серебра нитрат.

После обработки белка водяным паром или растворами кислот или щелочей образуются лизальбиновая и протальбиновая кислоты, обладающие восстановительными свойствами.

При действии на AgNO_3 натрия гидроксида образуется серебра оксид:



Очищенный серебра оксид Ag_2O смешивают с раствором натрия лизальбината или натрия протальбината. В результате окислительно-восстановительной реакции образуется серебро, которое в коллоидном виде связывается с белком.

Колларгол содержит не менее 70% серебра.

Протаргол содержит 8% серебра и 92% натрия лизальбината или протальбината.

Колларгол (Collargolum)

Свойства. Зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском. Растворим в воде с образованием коллоидного раствора.

Идентификация:

1. При нагревании лекарственного вещества происходит обугливание, появляется запах жженого рога.

2. Остаток после прокаливания вещества растворяют в кислоте азотной и фильтруют. При добавлении к фильтрату кислоты хлористоводородной образуется белый осадок серебра хлорида.

3. Биуретовая реакция (см. *Гидроперит*).

4. Отличие от протаргола: золь лекарственного средства (1:50) при добавлении кислоты хлористоводородной разведенной образует темно-бурый осадок серебра лизальбината. При добавлении щелочи снова образуется золь.

Количественное определение. Лекарственное средство минерализуют в колбе Кьельдаля кислотами серной и азотной концентрированными, после чего определение проводят тиоцианатометрическим методом (см. *Серебра нитрат*). Содержание серебра не меньше 70%.

Хранение. В хорошо закупоренных склянках темного стекла, в защищенном от света месте.

Применение. Вяжущее, антисептическое, противовоспалительное средство. Применяют для промывания гнойных ран, мочевого пузыря при

циститах и уретритах, в виде глазных капель при гнойных конъюнктивитах и бленнорее.

Протаргол (Protargolum)

Свойства. Коричнево-желтый порошок без запаха, слабогорький и вязущий на вкус. Легко растворим в воде, не растворим в 96% спирте, эфире. Гигроскопичен.

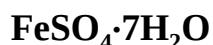
Идентификация, Количественное определение, Хранение, Применение. Аналогично колларголу.

Серебра в протарголе должно быть 7,8-8,3%.

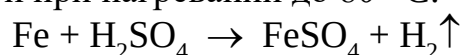
Лекарственные средства железа

Побочная подгруппа восьмой группы объединяет триады *d*-элементов, первой из которых является триада: железо, кобальт, никель. Среди них самым важным с медицинской точки зрения является железо, которое играет важную роль в жизнедеятельности человека и животных. Железо входит в состав гемоглобина, миоглобина, принимает участие в процессах газообмена, стимулируя функцию кроветворных органов. В медицинской практике применяют соли Fe^{2+} , в частности, сульфат.

Железа сульфат гептагидрат (Ferrosi sulfas heptahydricus) (ГФУ)



Получение. Избыток восстановленного железа растворяют в 25-30% растворе кислоты серной при нагревании до 80° С:

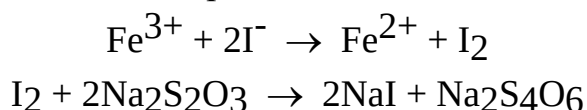


Полученный раствор упаривают и сушат при 30° С. При температуре 64° С препарат плавится в своей кристаллизационной воде.

Свойства. Кристаллический порошок светло-зеленого цвета или голубовато-зеленые кристаллы. Выветривается на воздухе. Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, практически не растворим в 96% спирте. Железа сульфат окисляется во влажном воздухе, окрашиваясь в коричневый цвет.

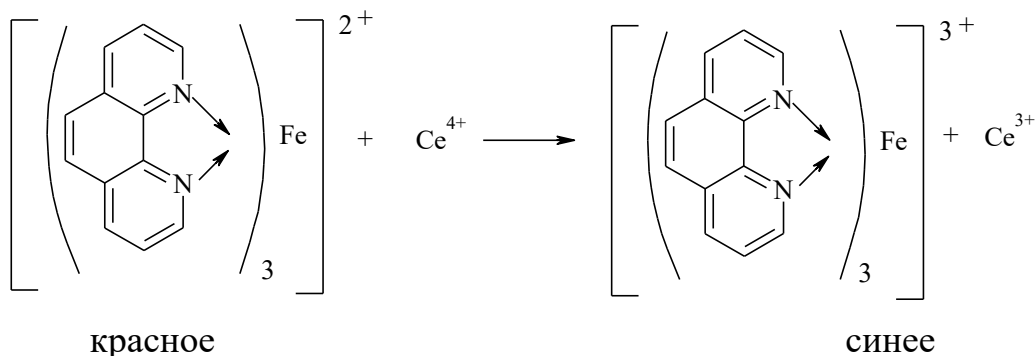
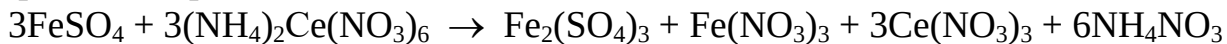
Идентификация: Субстанция дает реакции на ионы железа и сульфаты.

Испытания на чистоту. Железа (III)-ионы определяют количественно методом йодометрии по заместителю:

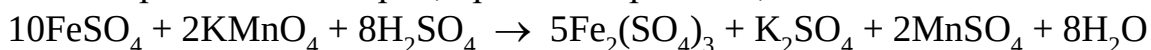


Количественное определение:

1. Цериметрия, прямое титрование, индикатор – ферроин, $s=1$ (ГФУ). Натрия гидрокарбонат растворяют в смеси кислоты серной и воды. После прекращения бурного выделения пузырьков газа к раствору добавляют субстанцию и титруют раствором аммония церия нитрата до исчезновения красного окрашивания:



2. Перманганатометрия, прямое титрование, $s = 5$:



Хранение. В хорошо закупоренных склянках, для предупреждения выветривания и окисления.

Применение. При железодефицитных анемиях.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С РАДИОАКТИВНЫМИ ИЗОТОПАМИ (РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ)

В последнее время для диагностики и лечения злокачественных новообразований используют радиоактивные препараты. Кроме того, радиофармацевтические препараты позволяют диагностировать заболевания сердечнососудистой системы, почек, желчных путей, щитовидной железы и т.д.

Преимущество их использования заключается в простоте применения и относительной безвредности.

При проникновении в живой организм радиоактивные изотопы могут накапливаться в отдельных органах (тканях) или равномерно распределяться по всему организму. Их биологическое действие зависит от количества вещества, типа энергии излучения, периода полураспада, физико-химических свойств, путей введения или проникновения в организм. Эти свойства являются основанием применения радиоактивных изотопов, имеющих β - и γ -излучения, как диагностических и лечебных средств.

ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА РАДИОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Особенностью оценки качества радиоактивных препаратов является использование наряду с химическим и физико-химическим радиометрического метода анализа.

Идентификацию радионуклида в лекарственном веществе считают подтвержденной, если аппаратный спектр ионизирующего излучения идентичен спектру стандартного образца того самого радионуклида, снятого в тех же условиях.

При отсутствии стандартных образцов и растворов с требуемым радионуклидом для идентификации радионуклида следует определять интенсивность и конкретные значения энергий отдельных линий спектра ионизирующего излучения.

Измерение активности радионуклидов проводят по β - или γ -излучению, а также рентгеновскому излучению в зависимости от типа испускаемого излучения данным нуклидом.

Определение радионуклидной чистоты проводят методом ядерной спектроскопии и радиометрии с применением при необходимости различных методов количественного химического выделения примесей, что значительно повышает эффективность анализа.

Радионуклидный анализ включает три основных этапа:

- 1) обнаружение радионуклидных примесей;
- 2) идентификация примесей;
- 3) определение активности.

Радионуклидная чистота, как правило, должна быть не ниже 99,5%.

Радиохимическую чистоту чаще всего исследуют методами хроматографии и электрофореза.

Срок годности определяется следующими показателями:

- стабильность химического и радиохимического состава лекарственного вещества;
- уменьшение активности лекарственного средства в течение времени по закону радиоактивного распада;
- возрастание относительного содержания долгоживущих радионуклидных примесей, имеющих периоды полураспада больше, чем основной радионуклид.

РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Представителями этой группы лекарственных средств являются натрия пертехнетата (^{99m}Tc) (полученного не путем деления) раствор для инъекций, натрия фосфат, меченный фосфором-32, и натрия 2-йодгиппурат, меченный йодом-131, для инъекций.

Натрия пертехнетата (^{99m}Tc) (полученного не путем деления) раствор для инъекций (ГФУ) *Natrii pertechnetatis (^{99m}Tc) sine fissione formati solutio iniectabilis*

Свойства. Прозрачный, бесцветный раствор. Период полураспада 6.01 (1) час и тип излучения технеция-99m: γ , β .

Идентификация.

1. Гамма-спектрометрия.
2. Метод хроматографии на бумаге.

Испытание на чистоту. Определяют радионуклидную и радиохимическую чистоту, pH, примесь алюминия и стерильность.

Количественное определения. Проводят количественную оценку радиоактивности.

Хранение. В соответствии с правилами хранения радиоактивных веществ и источников ионизирующего излучения.

Применение. Радиоизотопное диагностическое средство. Для скитниграфических исследований щитовидной железы.

Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32, для инъекций (*Solutio Natrii phosphatis phosphoro-32 notati pro injectionibus*) $\text{Na}_2\text{H}(\text{}^{32}\text{P})\text{O}_4$

Свойства. Бесцветная прозрачная жидкость. Удельная активность 2-10 мКи/мл. Относительная активность ^{32}P в форме ортофосфата – не менее 98%.

Идентификация:

1. С циркония нитратом в кислоте азотной концентрированной образуется белый рыхлый осадок.
2. Кривая поглощения β -излучения лекарственного вещества должна быть идентична кривой поглощения β -излучения стандартного образца раствора ^{32}P .
3. Активность лекарственного средства уменьшается с периодом полураспада 14,2 дня.

Радиохимический состав определяют хроматографически (на бумаге).

Удельную активность измеряют счетчиком с детектором β -излучения.

Количественное определение. Спектрофотометрия (по реакции с аммония ванадатом и аммония молибдатом). Оптическую плотность раствора измеряют при 410 нм и рассчитывают содержание фосфора в мг/мл.

Хранение. В специальных шкафах для радиоактивных веществ. Срок годности не более 2 месяцев.

Применение. С лечебной целью при полицитемии, миеломной болезни, хроническом лейкозе, для диагностики злокачественных новообразований.

Раствор натрия о-йодгиппурата, меченного йодом-131, для инъекций

(Solutio Natrii o-iodhippuratis Iodo-131 notati pro injectionibus)

Свойства. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость. Удельная активность не менее 0,1 мКи/мл. Относительная активность натрия о-йодгиппурата не менее 98%.

Идентификация: Устанавливают спектрофотометрически и по спектру γ -излучения.

Активность лекарственного средства уменьшается с периодом полураспада 8 дней.

Радиохимический состав определяют хроматографически (на бумаге).

Измерение удельной активности проводят по γ - или β -излучениям.

Количественное определение УФ-спектрофотометрия.

Хранение. В специальных шкафах для радиоактивных веществ при температуре от +4 до +10° С. Срок годности не более 20 дней.

Применение. Для исследования функциональной деятельности почек.

Часть III

Лекарственные вещества органической природы

Классификация лекарственных веществ органической природы

Органические лекарственные средства классифицируются на:

Алифатические – алканы и их галогенпроизводные; спирты; альдегиды; карбоновые кислоты, гидрокси- и аминокислоты; простые и сложные эфиры.

Алициклические – терпеноиды; производные циклопропана, адамантана.

Ароматические – фенолы; ароматические амины и их ацильные производные; гидрокси- и аминокислоты ароматического ряда; производные ароматических сульфокислот.

Гетероциклические – классифицируют по характеру гетероцикла, входящего в состав молекулы.

Биологически активные природные соединения – алкалоиды; гликозиды; гормоны; витамины; антибиотики.

Алифатические и алициклические соединения

Лекарственные вещества группы галогенпроизводных предельных углеводородов и спиртов алифатического ряда

При замещении в молекулах углеводородов одного или нескольких атомов водорода на галоген образуются галогенпроизводные. Общим в анализе всех соединений этого ряда является обнаружение в них галогена. Наиболее просто это сделать, используя пробу Бейльштейна. Чтобы доказать наличие галогена обычными аналитическими реакциями, необходимо перевести его в ионное состояние. Для этого осуществляют минерализацию, которая приводит к образованию неорганических веществ.

Физиологическое действие большинства галогенпроизводных, применяющихся в медицинской практике (кроме йодоформа), обусловлено их способностью растворяться в жирах, вызывая физические и коллоидные изменения в липоидах нервных тканей и проявлять анестезирующий и наркотический эффект.

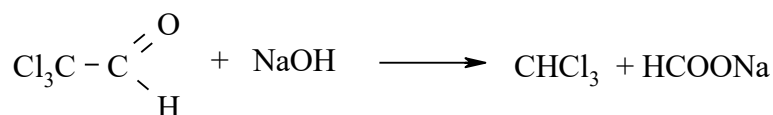
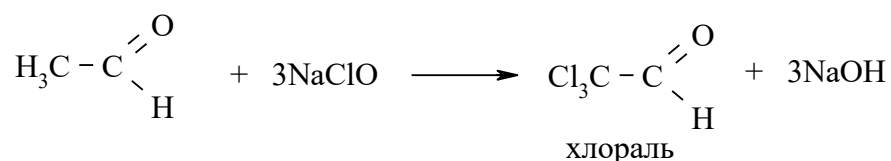
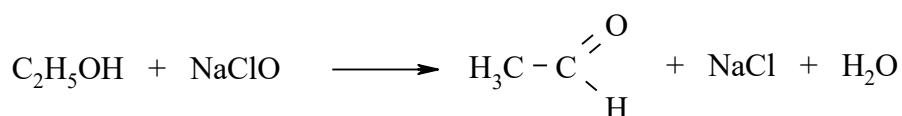
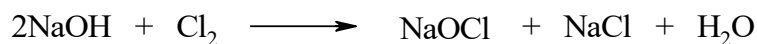
Отдельными представителями галогенпроизводных являются хлороформ, йодоформ, этилхлорид (хлорэтил) и фторотан.

ХЛОРОФОРМ (CHLOROFORMIUM)

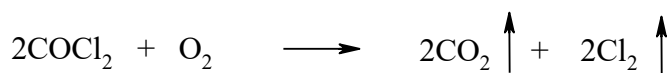
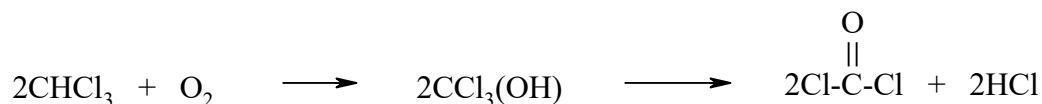


Трихлорметан

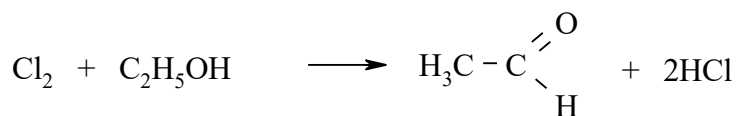
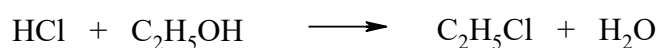
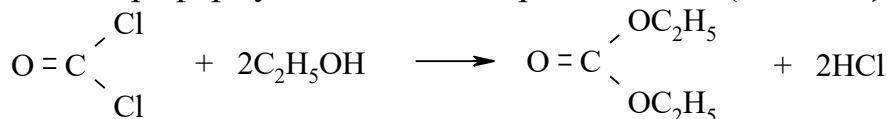
Получение: Электролизом натрия хлорида в присутствии спирта или ацетона:



Свойства. Бесцветная, прозрачная, тяжелая, подвижная, летучая жидкость с характерным запахом и сладким жгучим вкусом. Пары хлороформа не воспламеняются. Мало растворим в воде, смешивается во всех соотношениях с безводным спиртом, эфиром, бензином и многими эфирными и жирными маслами, не смешивается с глицерином. При хранении может окисляться:



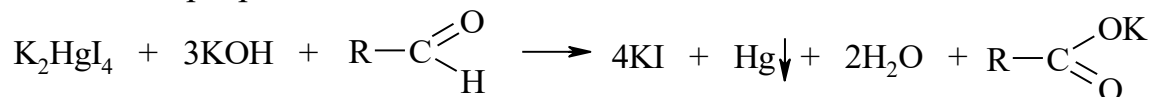
Для превращения токсичных продуктов реакции окисления в нетоксичные к хлороформу добавляют спирт этиловый (0,6 – 1%):



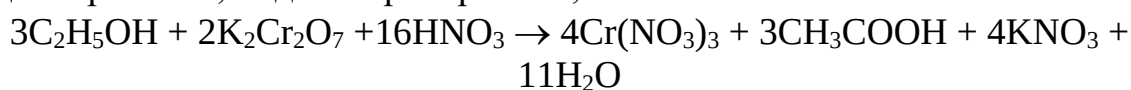
Идентификация. По физическим константам - температуре кипения и относительной плотности.

Испытания на чистоту. Свободный хлор. Водный экстракт не должен окрашиваться в синий цвет от прибавления растворов калия йодида и крахмала: $\text{Cl}_2 + 2\text{KCl} \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{KCl}$

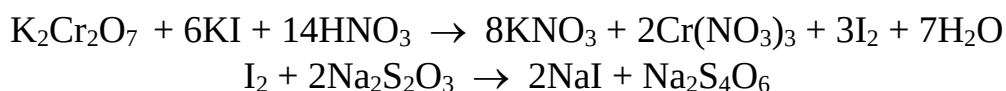
Альдегиды. При взбалтывании хлороформа с водой и щелочным раствором калия тетраиодомеркурата оба слоя должны оставаться бесцветными и прозрачными:



Содержание спирта этилового количественно определяют окислением его калия дихроматом, избыток которого определяют йодометрически, индикатор – крахмал, $s=3/2$:



изб.



Хранение. В хорошо укупоренных склянках оранжевого стекла, в прохладном месте.

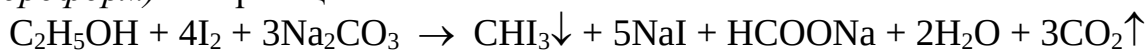
Применение. Наружно для растираний при невралгиях, миозитах. Иногда назначают перорально при рвоте, икоте, гастралгиях. Для лабораторных работ и как консервант.

ЙОДОФОРМ (IODOFORMIUM)



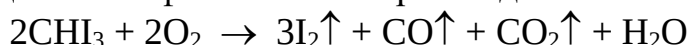
Трийодметан

Получение. Йодоформ получают электролизом раствора калия йодида в присутствии натрия карбоната и этилового спирта (см. *Хлороформ*) или реакцией:

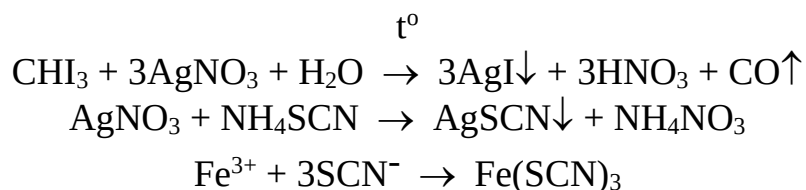


Свойства. Лимонно-желтый порошок с резким специфическим запахом.. Летуч уже при комнатной температуре, перегоняется с водяным паром. Растворы лекарственного средства быстро разлагаются под действием света и воздуха с выделением йода.

Идентификация. При нагревании сначала плавится, а после разлагается с выделением фиолетовых паров йода:



Количественное определение. Аргентометрия, обратное титрование по методу Фольгарда. Спирто-водный раствор йодоформа нагревают с титрованным раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной. Избыток серебра нитрата оттитровывают раствором аммония тиоцианата, индикатор – железа (III) аммония сульфат; $s=1/3$:



Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в прохладном месте.

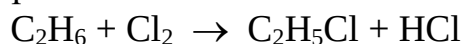
Применение. Антисептическое средство. Наружно в виде присыпок, мазей, паст для лечения ран, язв и т.д.

ЭТИЛХЛОРИД (ХЛОРЭТИЛ) (AETHYLII CHLORIDUM)



Хлорэтан

Получение. 1. Хлорированием этана:

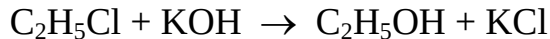


2. Гидрохлорированием этилена:



Свойства. Бесцветная, очень летучая жидкость. Легко загорается, горит зеленым пламенем. Температура кипения 12,5° С.

Идентификация. После нагревания с калия гидроксидом проводят реакции на спирт этиловый и хлориды:



Доброкачественность подтверждают с помощью физических констант – температуры кипения и относительной плотности.

Испытания на чистоту. Специфическую примесь этилового спирта определяют реакцией образования йодоформа (см. Идентификация).

Хранение. В ампулах или склянках со специальным затвором, в прохладном, защищенном от света месте.

Применение. Для кратковременного общего наркоза или местного обезболивания за счет охлаждения тканей.

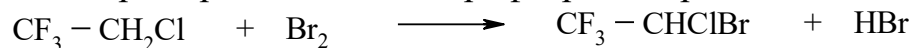
ФТОРОТАН (PHTHOROTANUM)

Halothane*



1,1,1-Трифтор-2-хлор-2-бромэтан

Получение. Бромированием 1,1,1-трифтор-2-хлорэтана



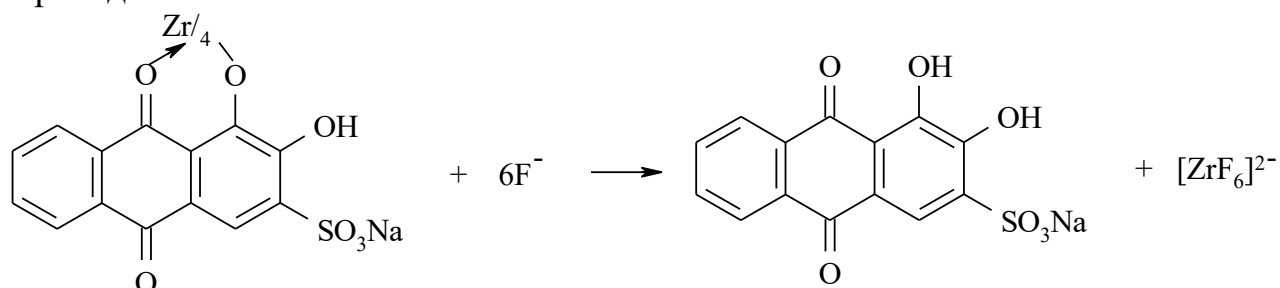
Свойства. Прозрачная бесцветная, тяжелая, легко летучая жидкость с запахом, напоминающим хлороформ, сладким и жгучим вкусом, не воспламеняется.

Мало растворим в воде, смешивается с безводным спиртом, эфиром, хлороформом, трихлорэтиленом, эфирными и жирными маслами.

1. По физическим константам (относительной плотности, температуре кипения, показателю преломления).

Обладая большой плотностью (1,865-1,870), фторотан в отличие от хлороформа и трихлорэтилена, при добавлении кислоты серной концентрированной находится в нижнем слое.

2. Для определения фтора лекарственное средство сплавляют с металлическим натрием. Фторид-ионы открывают реакцией со смесью циркония нитрата и ализаринового красного – красный цвет раствора переходит в светло-желтый:



Содержание тимола определяют колориметрически по реакции с титана (IV) оксидом, сравнивая со стандартным раствором.

Хранение. В хорошо укупоренных склянках оранжевого стекла, в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

По истечении каждые 6 месяцев хранения лекарственное средство подвергают повторной проверке.

Применение. Средство для ингаляционного наркоза. Может использоваться с кислородом и эфиром. Не взрывоопасен.

Лекарственные вещества группы спиртов алифатического ряда

Спирты – это органические соединения, в молекулах которых один или несколько алкильных атомов водорода замещены гидроксильными группами. В зависимости от числа гидроксильных групп спирты бывают одно-, двух-, трехатомными и т.д. В зависимости от характера радикала, с которым связана ОН-группа, спирты подразделяют на первичные, вторичные и третичные.

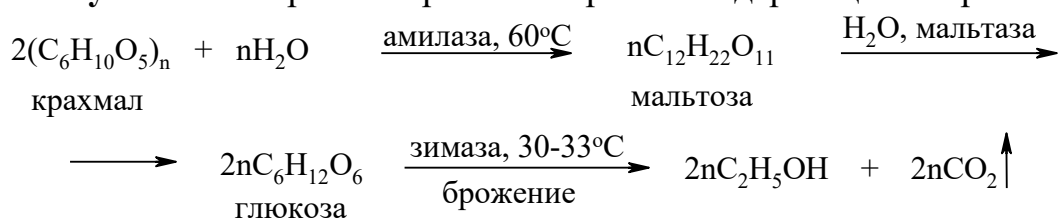
В химическом отношении спирты довольно инертны, они характеризуются слабокислыми свойствами, способны к окислению и вступают в реакции замещения, например, этерификации.

Основным в спектре фармакологического действия низших спиртов является влияние на центральную нервную систему. Высокомолекулярные спирты (более 16 атомов углерода) практически не проявляют воздействия на организм.

Представителями спиртов, которые применяют в медицинской практике, являются этанол и глицерин.

Этанол (96%) (Ethanolum per centum) (ДФУ)
Этанол безводный (Ethanolum anhydricum) (ДФУ)
CH₃-CH₂OH
 Гидроксиэтан

Получение. Спиртовое брожение крахмалсодержащего сырья:

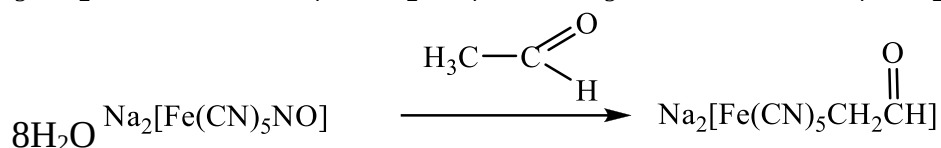
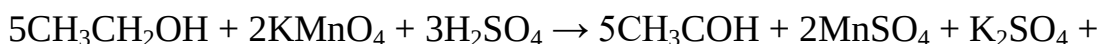


В процессе получения побочными продуктами могут быть кислота пировиноградная, ацетальдегид, глицерин, сивушные масла. Для очистки от примесей спирт этиловый подвергают перегонке.

Свойства. Бесцветная, прозрачная, летучая, легковоспламеняющаяся жидкость. Гигроскопична. Смешивается с водой, метиленхлоридом, эфиром, хлороформом, ацетоном и глицерином. Горит голубым бездымным пламенем. Кипит при температуре около 78°C.

Идентификация. С помощью физических констант (температуры кипения, относительной плотности), методом ИК-спектроскопии и по результатам химических реакций:

1. При окислении этанола калия перманганатом в присутствии кислоты серной разведенной образуется ацетальдегид, обладающий характерным запахом. Пробирку с реакционной смесью накрывают бумагой, пропитанной натрием нитропруссидом и пиперазина гидратом, на бумаге образуется интенсивное голубое окрашивание (реакция на ацетальдегид).

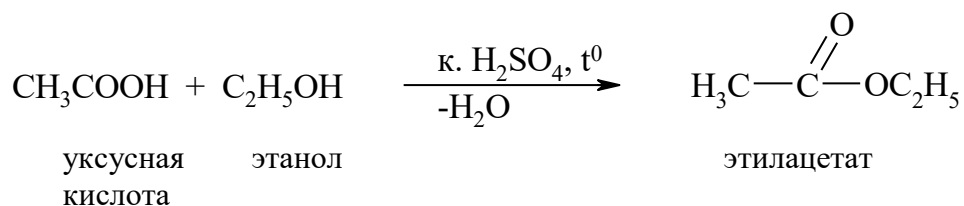


2. Йодоформная проба:



Образуется желтый осадок с характерным запахом.

3. Нефармакопейная реакция - образование этилацетата (характерный запах):



Испытания на чистоту. Содержание летучих примесей определяют методом газовой хроматографии.

Количественное определение. ГФУ не предусматривает количественное определение. При необходимости для количественного определения этанола могут быть использованы методы:

1. Установление относительной плотности и определение концентрации спирта с помощью алкоголеметрических таблиц.

2. Химический метод – дихроматометрия (см. *Определение спирта в хлороформе*).

3. В фармацевтических средствах АНД рекомендует определять концентрацию этанола по относительной плотности или температурным пределам перегонки.

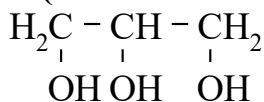
Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Наружно в качестве антисептического и раздражающего средства, для растираний и компрессов, а также для приготовления настоек, экстрактов и растворов.

Применяется в виде 96%, 90%, 70% и 40% водных растворов.

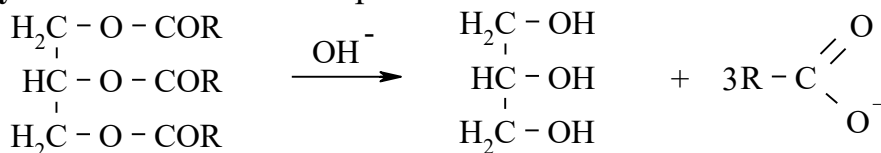
ГЛИЦЕРИН (GLYCEROLUM) (ГФУ)

ГЛИЦЕРИН 85% (GLYCEROLUM 85%) (ГФУ)



Пропан-1,2,3-триол

Получение. Омыление жиров:

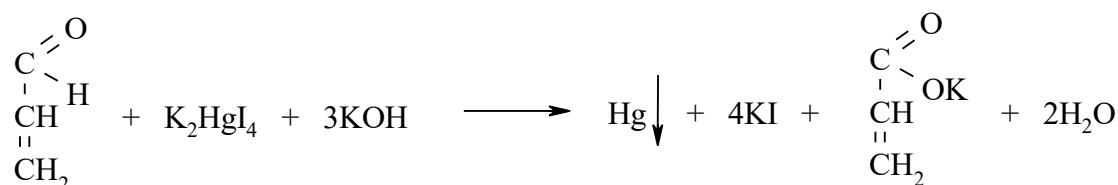
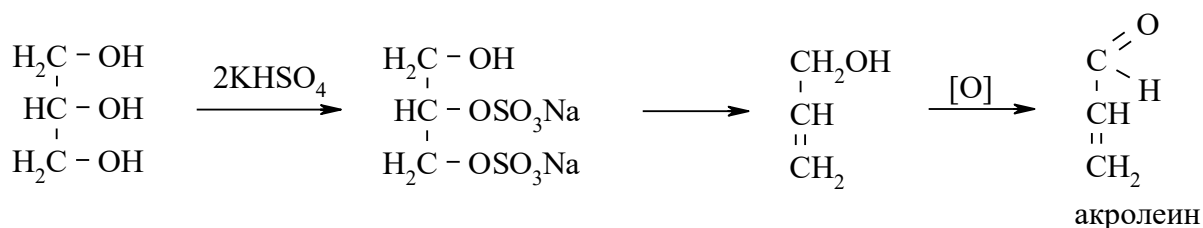


Свойства. Сиропообразная, маслянистая на ощупь, бесцветная или почти бесцветная, прозрачная жидкость. Очень гигроскопична. Смешивается с водой и 96% спиртом в любых соотношениях. Мало растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире, жирных и эфирных маслах.

Идентификация. С помощью физико-химических методов (рефрактометрия, ИК-спектроскопия) и по результатам химических реакций:

1. Сущбстанцию смешивают с кислотой азотной и наслаивают раствор калия дихромата; на границе раздела двух слоев жидкостей образуется голубое кольцо.

2. Образование акролеина (характерный неприятный запах), который определяют по почернению фильтровальной бумаги, пропитанной раствором калия тетраидмеркурата щелочным:



Испытание на чистоту.

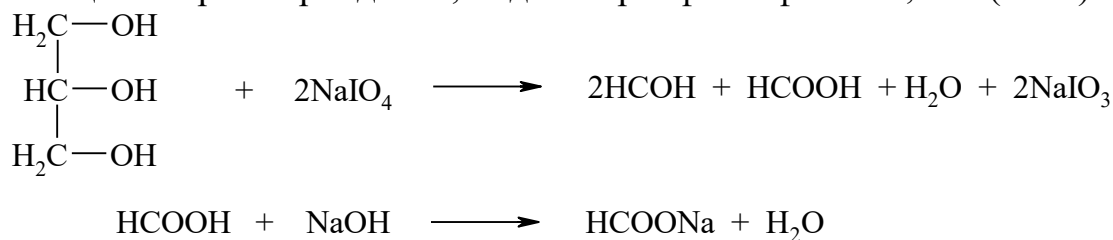
Альдегиды. Определяют после взаимодействия с раствором парарозанилина обесцвеченного спектрофотометрически.

Содержание *летучих примесей* определяют методом газовой хроматографии.

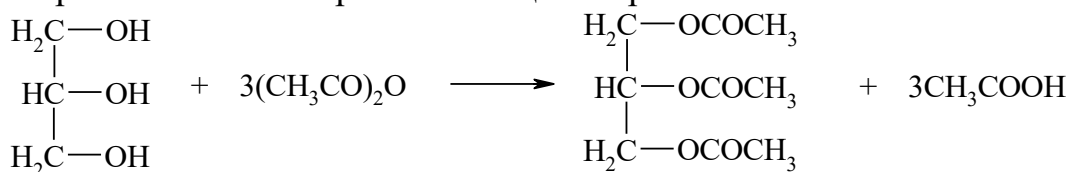
Содержание *эфиров* устанавливают по количеству 0,1 М раствора натрия гидроксида, израсходованного на гидролиз.

Сахара определяют взаимодействием с раствором меди(II) сульфата.

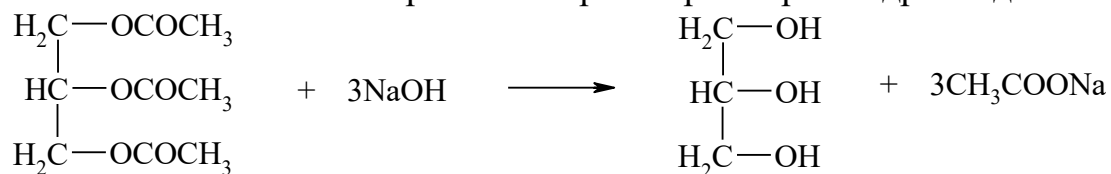
Количественное определение. Алкалиметрия после окисления сущбстанции натрия перйодатом, индикатор – фенолфталеин; s=1 (ГФУ):



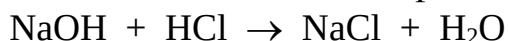
2. Обратная алкалиметрия после ацетилирования:



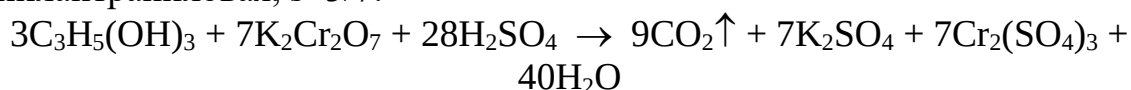
Избыток уксусного ангидрида гидролизуют, кислоту уксусную нейтрализуют натрия гидроксидом по фенолфталеину, после чего кипятят с определенным количеством титрованного раствора натрия гидроксида:



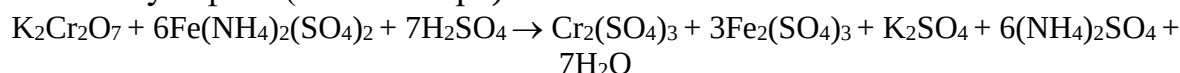
Не прореагировавший избыток натрия гидроксида оттитровывают кислотой хлористоводородной до обесцвечивания фенолфталеина, $s=1/3$.



3. Дихроматометрия, обратное титрование, индикатор – кислота фенилантраниловая, $s=3/7$:



Избыток калия дихромата оттитровывают раствором железа (II) аммония сульфата (солью Мора):



Хранение. В хорошо закупоренной таре.

Применение. Основа для мазей и растворов. Безводный глицерин может вызывать ожоги.

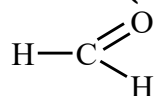
Лекарственные вещества - производные альдегидов и карбоновых кислот алифатического ряда

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ АЛЬДЕГИДОВ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

Альдегиды – класс соединений, содержащих альдегидную группу. Обладают высокой реакционной способностью. Для них характерны реакции окисления, восстановления, присоединения, замещения, полимеризации.

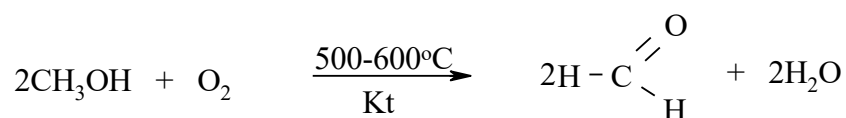
К лекарственным средствам этой группы относятся формальдегида раствор, гексаметиленetetрамин, хлоралгидрат.

Формальдегида раствор (35%) (ГФУ) Formaldehydi solutio (35 per centum)

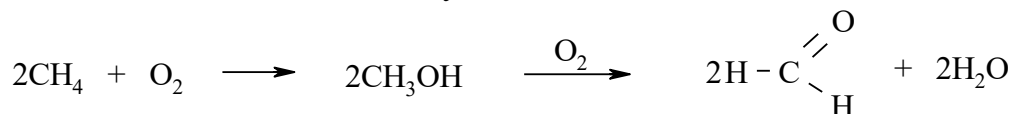


Получение.

1. Окислением метанола:



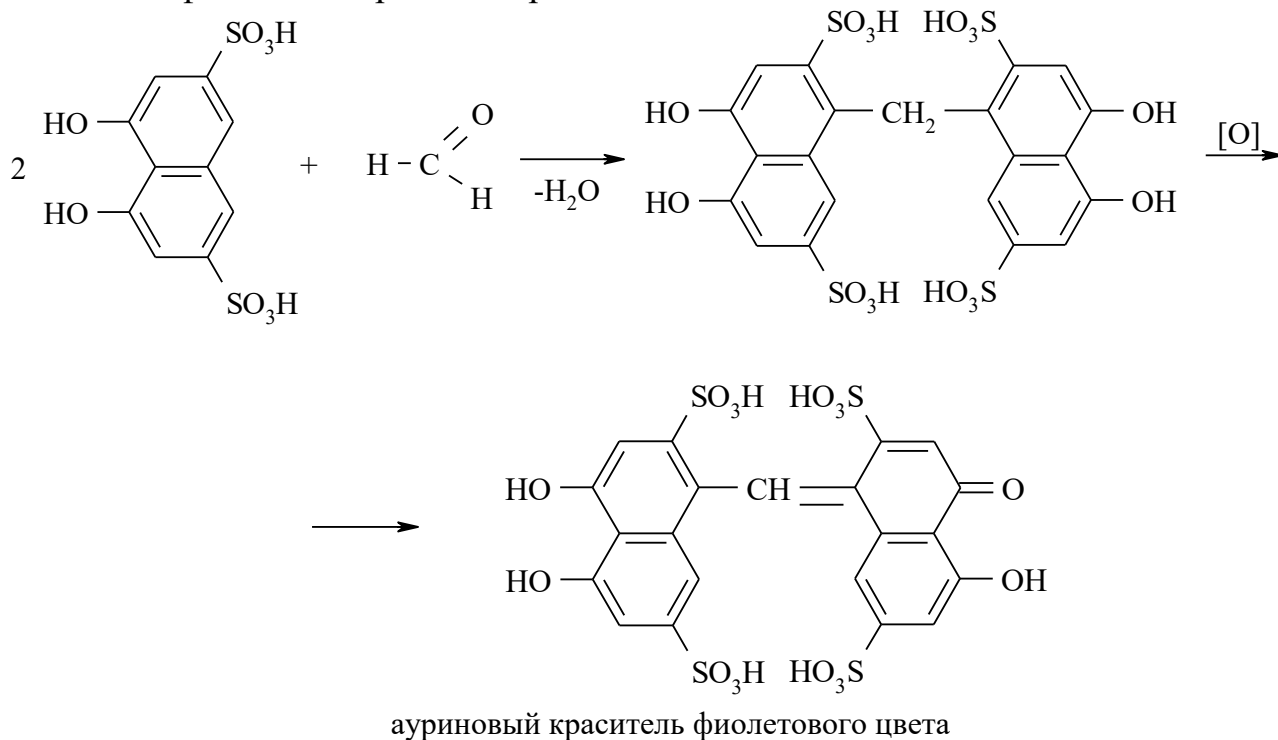
2. Окислением метана по методу Медведева:



Свойства. Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96% спиртом. При хранении может мутнеть за счет полимеризации с образованием параформа. Для предотвращения полимеризации добавляют стабилизатор – метиловый спирт (до 15%).

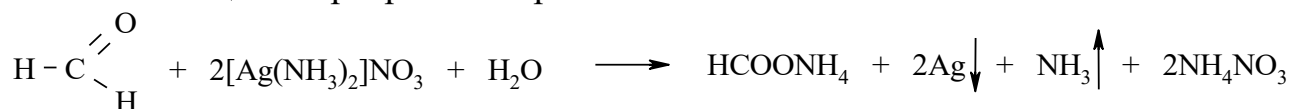
Идентификация:

1. При взаимодействии с натриевой солью кислоты хромотроповой в присутствии кислоты серной концентрированной образуется фиолетово-синее или фиолетово-красное окрашивание:

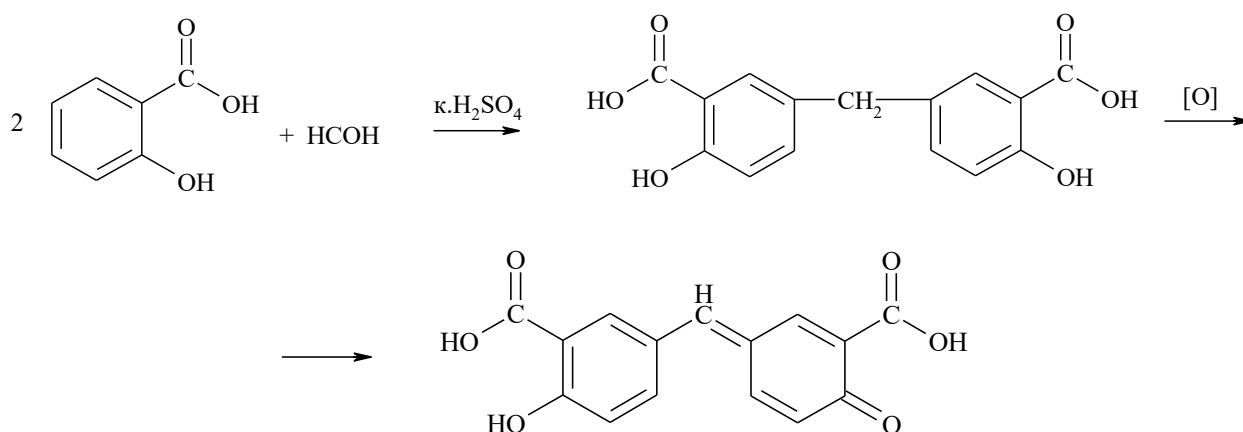


2. С фенилгидразина гидрохлоридом и раствором калия феррицианида образуется интенсивное красное окрашивание.

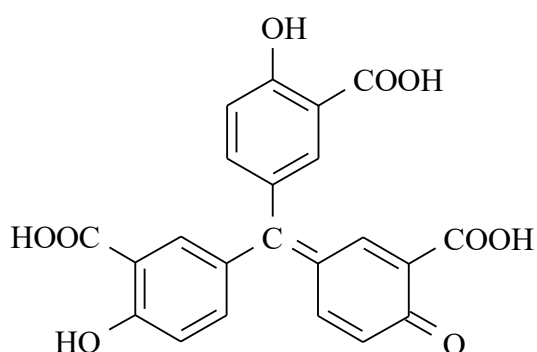
3. Реакция «серебряного зеркала»:



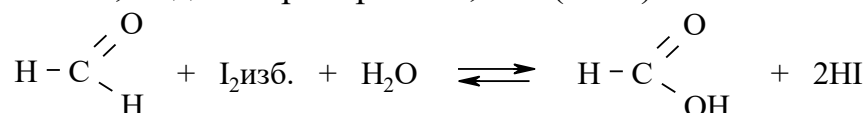
4. Нефармакопейная реакция – реакция с салициловой кислотой в присутствии кислоты серной концентрированной - образуется красное окрашивание:



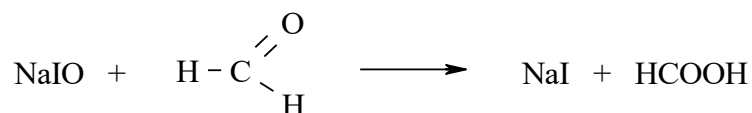
Некоторые авторы приводят такую структуру ауринового красителя:



Количественное определение. Йодометрия в щелочной среде, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s=1$ (ГФУ):



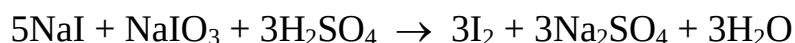
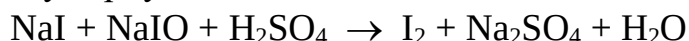
Кислота йодистоводородная, которая образуется в результате реакции, может восстанавливать кислоту муравьиную до формальдегида, поэтому окисление формальдегида раствором йода проводят в щелочной среде:



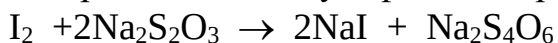
Параллельно может происходить реакция диспропорционирования:

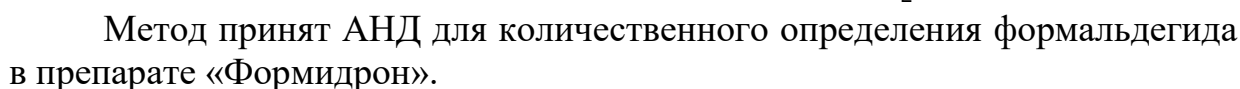
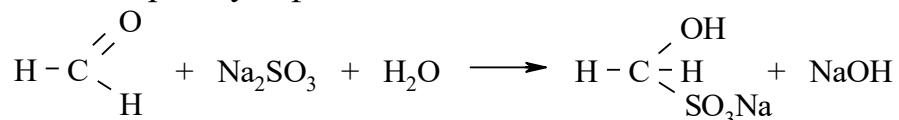
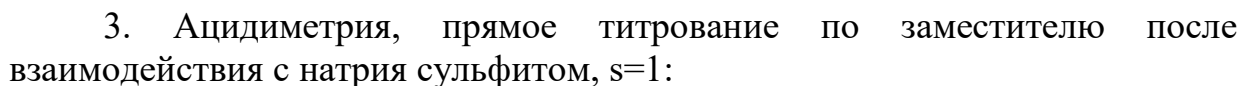


После завершения реакции окисления к реакционной смеси прибавляют кислоту серную:



Избыток йода оттитровывают тиосульфатом натрия:



$$\text{H}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{H} \end{array} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{NaOH} \longrightarrow \text{H}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{ONa} \end{array} + \text{H}_2\text{O}$$


Хранение. В хорошо укупоренных склянках, в защищенном от света месте, при температуре от 15 до 25⁰С.

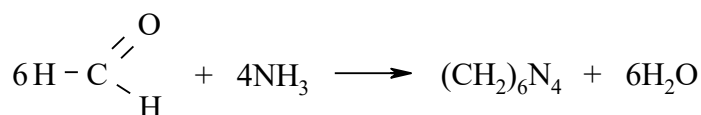
Применение. Антисептическое, дезинфицирующее и дезодорирующее средство, консервант для биологического материала. Фунгицидные свойства используются для защиты семян.

Гексаметиленetetрамин (Hexamethylentetraminum)

Уротропин (Urotropinum)

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array} + \text{NH}_3 \longrightarrow \underset{\text{альдегид-аммиак}}{\begin{array}{c} \text{OH} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}} \text{NH}_2 \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}} \underset{\text{альдимин}}{\text{H}_2\text{C}=\text{NH}} \xrightarrow{\text{полимеризация}} \begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{NH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array} \xrightarrow[3 \text{ H}-\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}]{\text{NH}_3} \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \end{array}$$

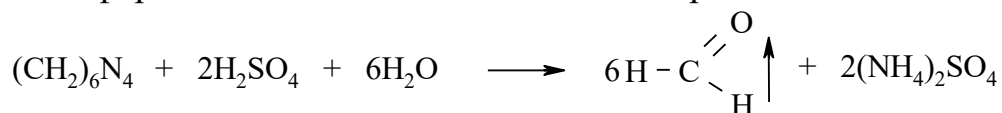
Суммарно:



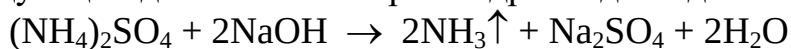
Свойства. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, жгучего и сладкого, а затем горьковатого вкуса. При нагревании сублимируется. Водные растворы имеют щелочную реакцию среды. Образует соли с кислотами. Легко растворим в воде и спирте, растворим в хлороформе.

Идентификация:

Запах формальдегида после кислотного гидролиза:

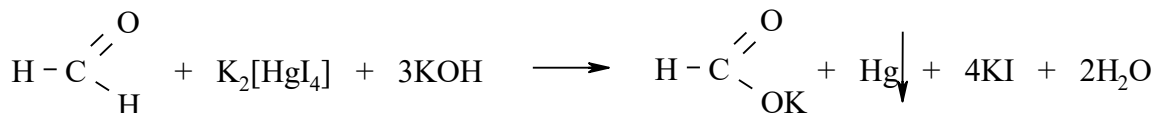
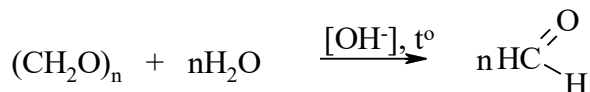
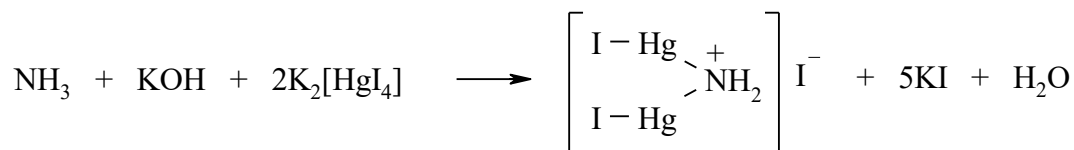


При последующем добавлении натрия гидроксида выделяется аммиак:



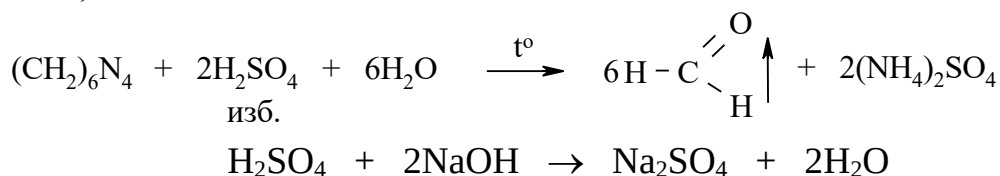
Испытания на чистоту.

Параформ и соли аммония определяют нагреванием с раствором калия тетраидомеркурата щелочным (реактивом Несслера) – не должны появляться желтое окрашивание или помутнение:

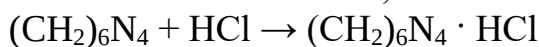


Количественное определение.

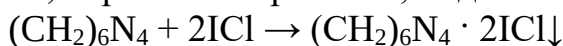
1. Ацидиметрия, обратное титрование, индикатор – метиловый красный, $s=1/2$:

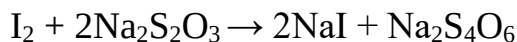
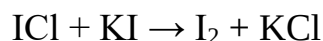


2. Ацидиметрия, прямое титрование, индикатор смешанный - метиловый оранжевый и метиленовый синий; $s=1$:

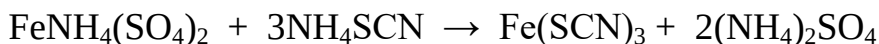
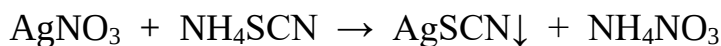
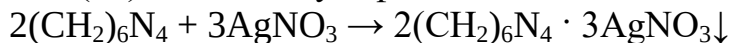


3. Йодхлорметрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s=1/2$:





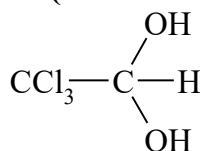
4.Аргентометрия, обратное титрование по методу Фольгарда, индикатор – железа (III) аммония сульфат, $s=2/3$:



Хранение. В хорошо закупоренной таре.

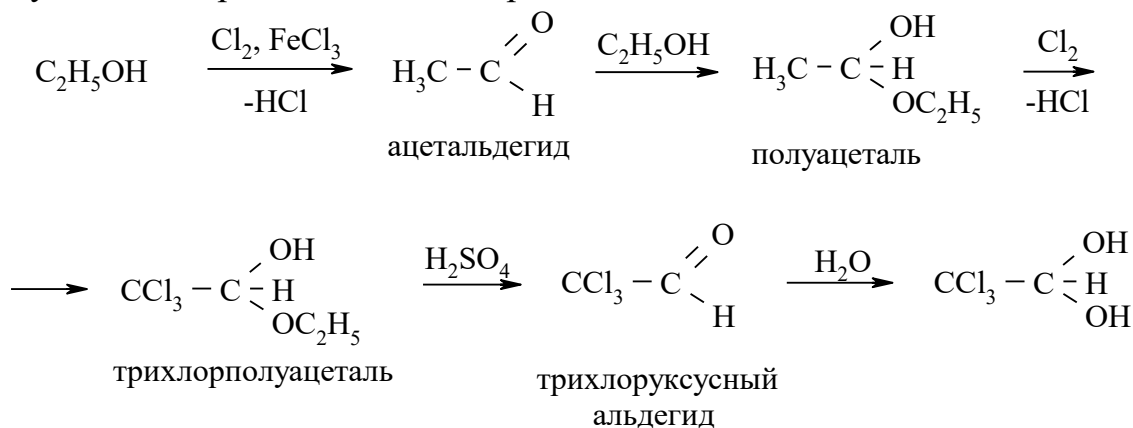
Применение. Антисептическое средство, применяется перорально и интравенозно при инфекциях мочевыводящих путей. Антидот при отравлениях солями тяжелых металлов.

Хлоралгидрат (Chloralum hydratum)

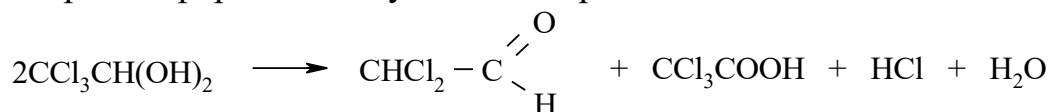


1,1-Дигидрокси-2,2,2-трихлорэтан

Получение. Электрохимическим окислением этилового спирта в присутствии натрия или калия хлоридов:



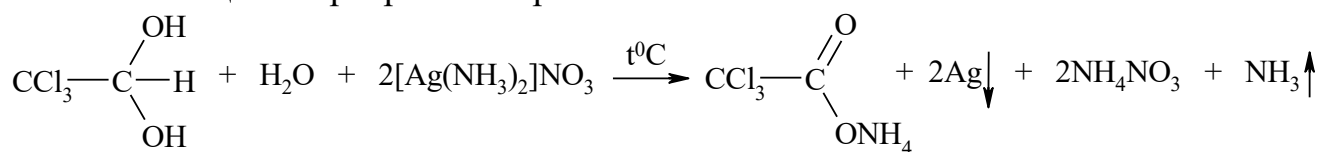
Свойства. Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок с характерным резким запахом и слегка горьковатым своеобразным вкусом. Гигроскопичный при повышенной влажности; на воздухе медленно улетучивается. Очень легко растворим в воде, спирте и эфире. На свету медленно разлагается:



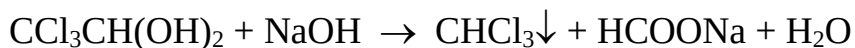
Отсутствие продуктов разложения контролируют проверкой кислотности.

Идентификация:

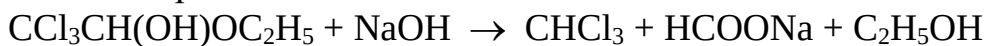
1. Реакция «серебряного зеркала»:



2. Образование хлороформа при взаимодействии с натрия гидроксидом:

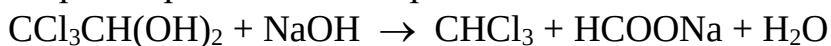


Испытания на чистоту. Хлоралкоголят (трихлорполуацеталь) – промежуточный продукт синтеза - определяют реакцией образования йодоформа после гидролиза:

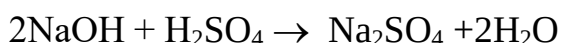


Количественное определение:

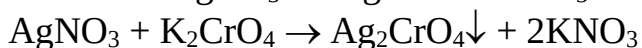
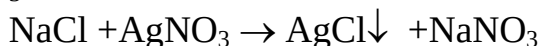
1. Кислотно-основное обратное титрование, $s=1$. К навеске субстанции прибавляют раствор натрия гидроксида, избыток которого оттитровывают раствором кислоты серной:



изб.



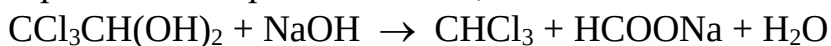
Хлороформ может также прореагировать с раствором натрия гидроксида с образованием натрия хлорида, который определяют аргентометрически по методу Мора:



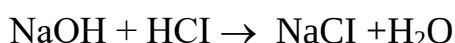
Объём титранта находят по разнице объемов

$$[(V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} - V_{\text{H}_2\text{SO}_4} \cdot K_{\text{H}_2\text{SO}_4}) - V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3}].$$

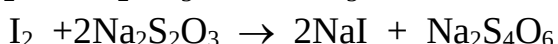
2. Алкалиметрия, обратное титрование, индикатор – фенолфталеин. Параллельно проводят контрольный опыт, $s=1$:



изб.



3. Йодометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s=1$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в прохладном месте.

Применение. Седативное, снотворное, анальгетическое средство, в больших дозах, близких к токсичным, обладает наркотическими

свойствами. Используется при психических заболеваниях и для купирования судорог.

Лекарственные вещества – производные карбоновых кислот алифатического ряда

Карбоновые кислоты характеризуются наличием в их молекулах карбоксильной группы. К общим свойствам соединений этого класса относятся: способность реагировать со щелочами, образовывать осадки с солями тяжелых металлов, вступать в реакции этерификации со спиртами и др.

Лекарственные вещества со свободной карбоксильной группой в фармакологической практике, как правило, не используются из-за их раздражающего действия. В большинстве случаев в медицине используются их соли: калия ацетат, кальция лактат и глюконат, натрия цитрат и др.

Калия ацетат (Kalii acetat) (ГФУ) CH₃COOK

Получение. Нейтрализацией кислоты уксусной калия карбонатом:

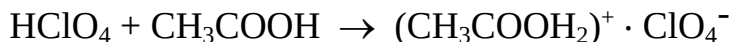
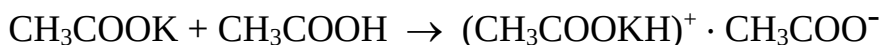


Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. За счет гигроскопичности расплываются на воздухе. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96%.

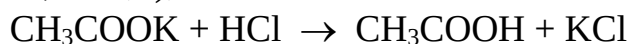
Идентификация: Субстанция дает реакции на ионы калия и ацетаты.

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, индикатор – нафтолбензеин. Параллельно проводят контрольный опыт, $s=1$:



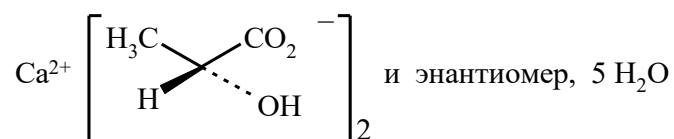
2. Ацидиметрия, прямое титрование, индикатор – тропеолин 00 (интервал перехода 1,3 – 3,2), $s=1$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия влаги.

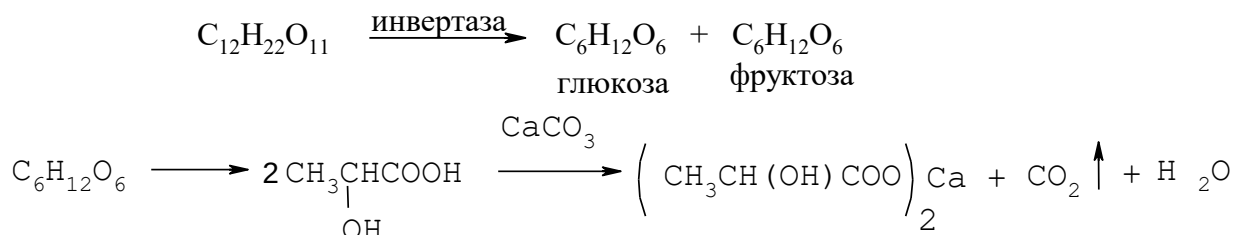
Применение. Источник ионов калия (при гипокалиемии). Диуретическое средство при отеках, связанных с нарушением кровообращения.

Кальция лактат пентагидрат (ГФУ) (Calcii lactas pentahydricus)



Кальция бис-(2-гидроксипропаноат) или смесь кальция (2R)-, (2S)- и (2RS)- 2-гидроксипропаноатов пентагидратов

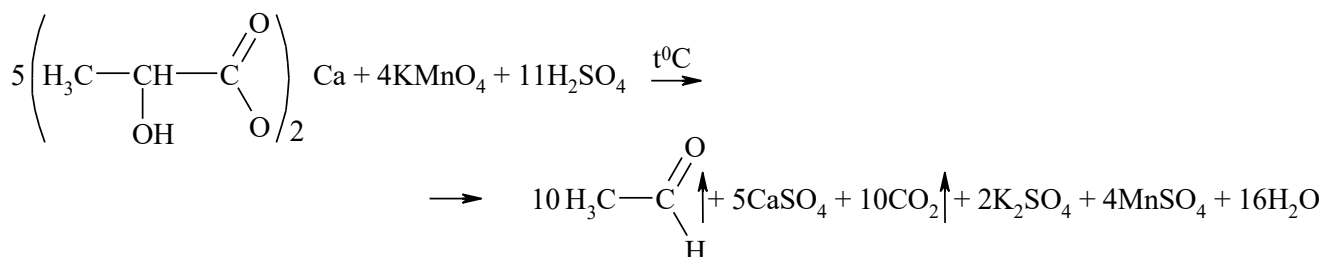
Получение. Молочнокислородное брожение сахара в присутствии карбоната кальция:



Свойства. Кристаллический или гранулированный порошок белого или почти белого цвета. Слегка выветривается. Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, очень мало растворим в 96% спирте.

Идентификация:

1. Субстанция дает реакции на ионы кальция и лактаты.
2. Нефармакопейная реакция на лактаты:



Раствор калия перманганата обесцвечивается, образуется уксусный альдегид с характерным фруктовым запахом.

Количественное определение. Комплексонометрия, прямое титрование в присутствии раствора натрия гидроксида, индикатор – кислота кальконкарбоновая (см. *Кальция хлорид*), s=1.

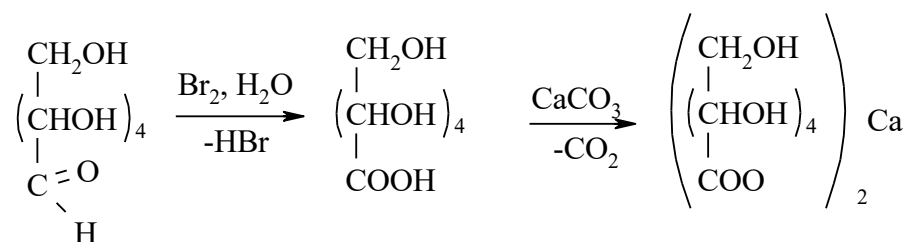
Хранение. В хорошо закупоренной таре.

Применение. Источник ионов кальция. Антиаллергическое средство, антидот при отравлении солями тяжелых металлов.

Кальция глюконат (Calcii gluconas) (ГФУ)

Кальция бис[(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексаноат]моногидрат (кальция ди(D-глюконат)моногидрат)

Получение. Электрохимическое окисление глюкозы в присутствии мела и брома:



Свойства. Кристаллический или гранулированный порошок белого цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде.

Идентификация:

1. Методом тонкослойной хроматографии.
2. Субстанция дает реакции на ионы кальция.
3. Нефармакопейная реакция - с раствором железа (III) хлорида образуется светло-зеленое окрашивание (реакция на глюконат-ионы).

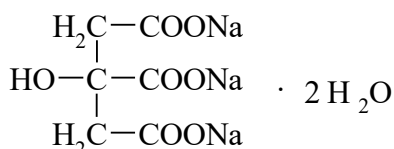
Испытания на чистоту. Сахарозу и восстанавливающие сахара открывают с помощью раствора медно-тарtratного реактива. Не должен образовываться красный осадок.

Количественное определение. Комплексометрия (аналогично кальцию хлориду); $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

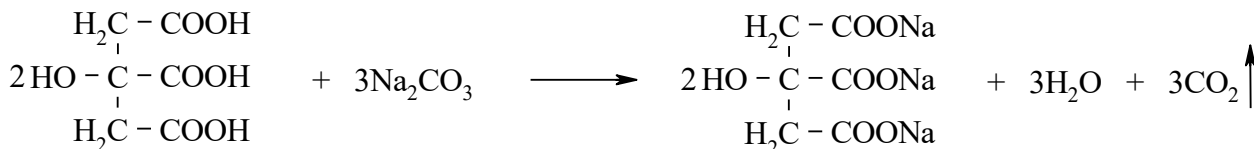
Применение. По фармакологическим свойствам является аналогом кальция хлорида (антиаллергическое и кровоостанавливающее средство). Может использоваться для инъекций.

Натрия цитрат (Natrii citras) (ГФУ)



Тринатрий 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилата дигидрат

Получение. Взаимодействием лимонной кислоты с натрия карбонатом:

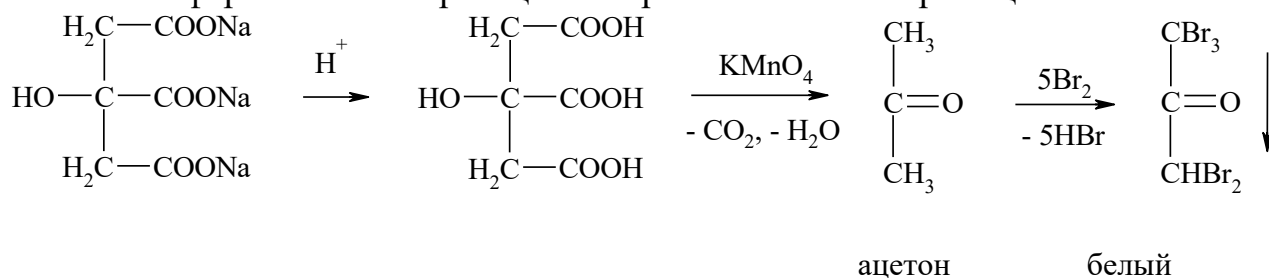


Свойства. Кристаллический порошок или гранулированные кристаллы белого или почти белого цвета, слегка расплываются во влажном воздухе. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% спирте.

Идентификация:

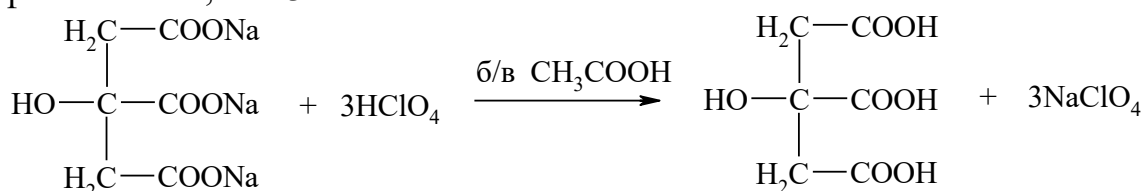
1. Субстанция дает реакции на ионы натрия и цитраты.

2. Нефармакопейная реакция – образование пентабромацетона:

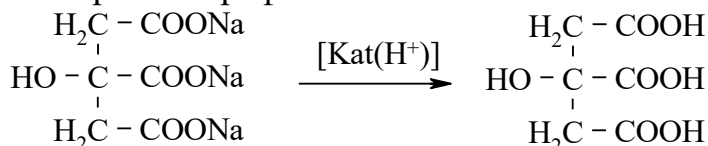


Количественное определение.

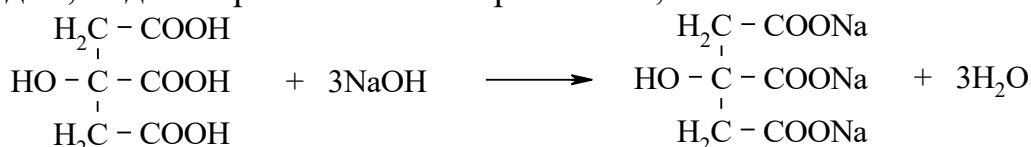
1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование, индикатор - нафтолбензеин, $s=1/3$:



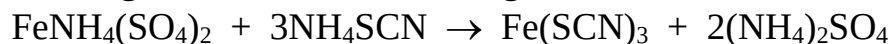
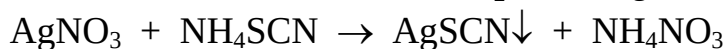
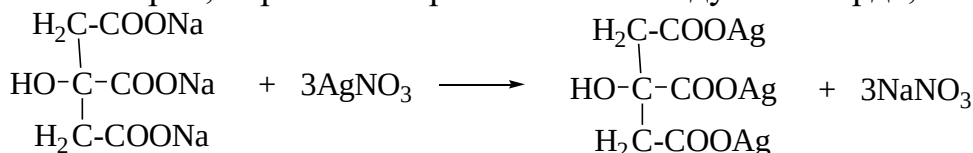
2. Ионообменная хроматография:



Образовавшуюся кислоту лимонную нейтрализуют натрия гидроксидом, индикатор – метиловый оранжевый, $s=1/3$:



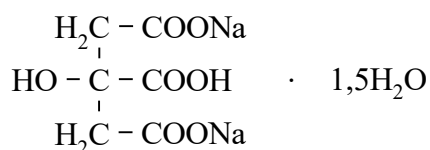
3. Аргентометрия, обратное титрование по методу Фольгарда; $s=1/3$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Консервант донорской крови (предотвращает свертывание и создает щелочной резерв крови).

Натрия гидроцитрат (Natrii hydrocitras pro injectionibus)

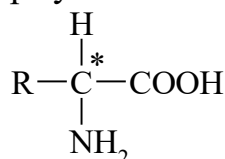


Анализируют и применяют аналогично натрия цитрату.

Лекарственные вещества – производные аминокислот алифатического ряда

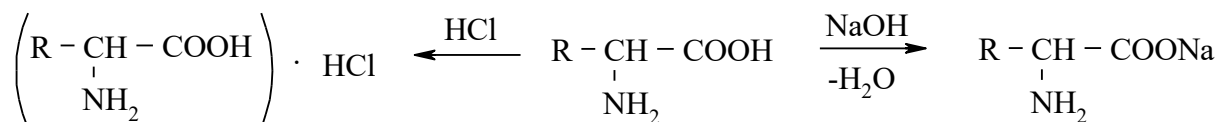
Аминокислоты - производные карбоновых кислот, содержащие в молекуле одну или несколько аминогрупп. В зависимости от расположения карбоксильной и аминогрупп аминокислоты классифицируют на α -, β -, γ - и т.д. α -, β -, γ - Аминокислоты отличаются между собой химическими свойствами.

α -Аминокислоты являются структурными фрагментами белков и широко распространены в природе. Из белковых гидролизатов получено более 20 α -аминокислот общей формулы:



α -Аминокислоты (кроме простейшего глицина $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$) имеют асимметрический атом углерода и существуют в оптически активных формах.

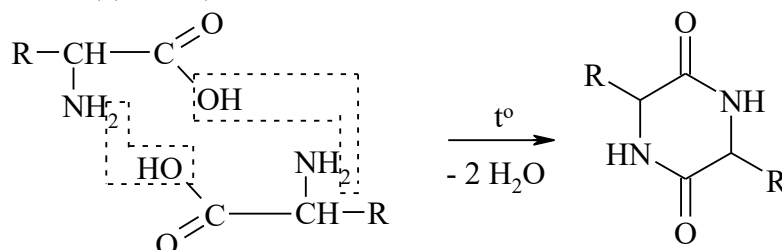
Алифатические аминокислоты чаще растворимы в воде и нерастворимы в органических растворителях. Все аминокислоты имеют амфотерный характер из-за наличия кислотной ($-\text{COOH}$) и основной ($-\text{NH}_2$) групп, поэтому образуют соли как с кислотами, так и со щелочами:



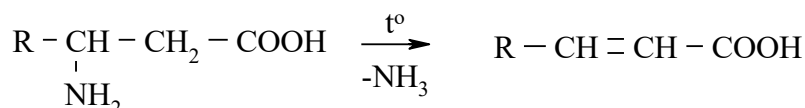
Являясь амфотерными электролитами, они существуют в виде биполярных ионов (внутренние соли), как в водных растворах, так и в твердом состоянии.

При нагревании:

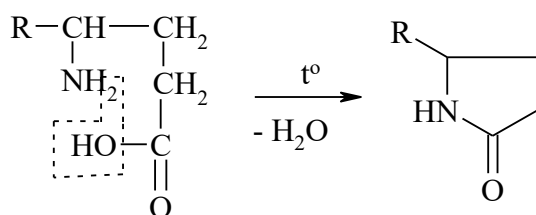
α -аминокислоты – образуют 2,5-дикетопиперазины вследствие межмолекулярной конденсации:



β -аминокислоты, теряя молекулу аммиака, превращаются в непредельные кислоты:

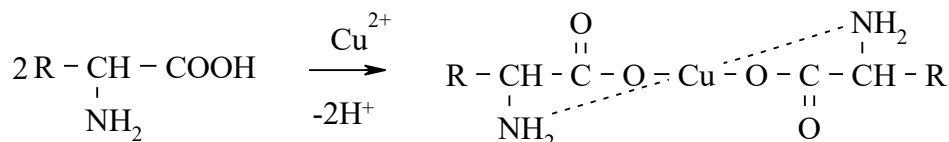


γ -аминокислоты – образуют лактамы вследствие внутримолекулярной циклизации:



При взаимодействии с меди сульфатом:

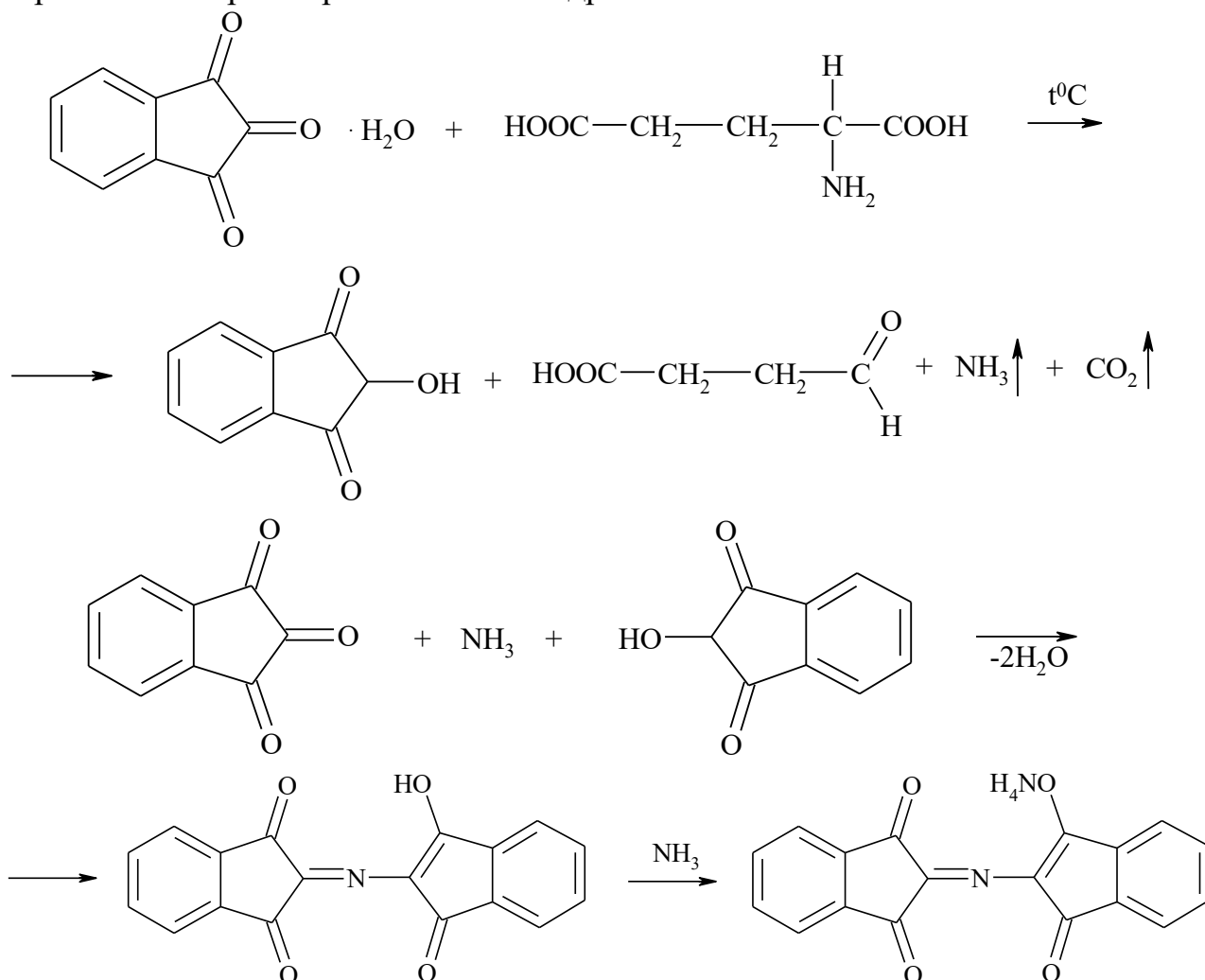
α -аминокислоты образуют очень прочные комплексные соли темно-синего цвета:



β -аминокислоты с солями меди образуют окрашенные комплексы, но они очень нестойкие.

γ -аминокислоты в реакцию с меди (II) сульфатом не вступают.

Идентификация: Все аминокислоты образуют сине-фиолетовое окрашивание при нагревании с нингидрином:

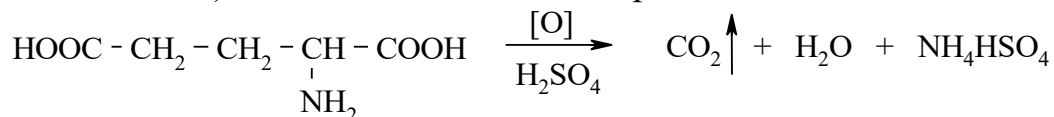


аммониевая соль дикетогидринденкетогидринамина
(в енольной форме); сине-фиолетовое окрашивание

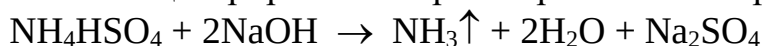
Количественное определение:

1. Определение азота после минерализации кислотой серной (ГФУ).

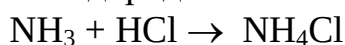
Метод состоит из двух стадий: минерализация органического вещества (кипячение в специальном приборе в присутствии K_2SO_4 , $CuSO_4$, конц. H_2SO_4 и селена) и кислотно-основное титрование:



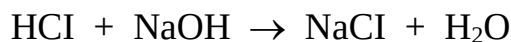
Затем добавляют концентрированный раствор $NaOH$ и нагревают:



Выделяющийся аммиак отгоняют в колбу-приемник, содержащую 0,01 M раствор кислоты хлористоводородной:



Избыток кислоты хлористоводородной титруют 0,01 M раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора смешанный раствор метилового красного.



Испытание повторяют, используя вместо исследуемого вещества глюкозу (контрольный опыт).

Содержание азота рассчитывают по формуле:

$$\text{содержание азота} = \frac{0,01401 \cdot (n_2 - n_1) \cdot \%}{m_n}$$

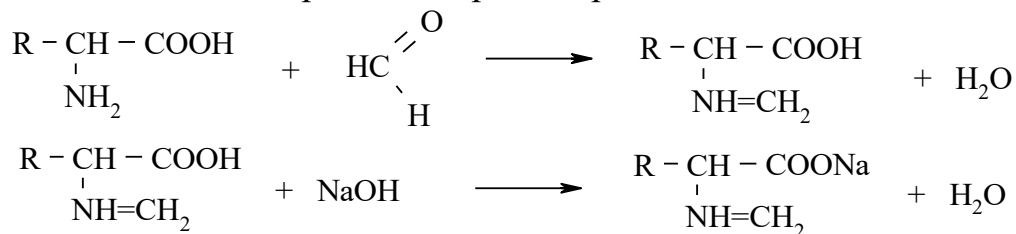
где: n_1 – объём 0,01 M $NaOH$ в основном опыте, мл

n_2 – объём 0,01 M $NaOH$ в контрольном опыте, мл

m_n – масса навески исследуемого вещества, г.

2. Алкалиметрия по методу Серенсена (формольное титрование).

Титрование аминокислот щелочью затруднено, так как они существуют в виде внутренних солей, поэтому к раствору аминокислоты прибавляют нейтрализованный по фенолфталеину формалин. При этом образуется N-метиленовое производное, а высвобожденная карбоксильная группа может быть оттитрована натрия гидроксидом:



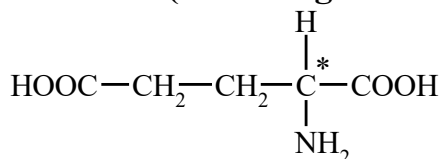
3. Кислотно-основное титрование в неводной и водной средах и смешанных растворителях (спирт-вода, ацетон-вода).

4. Редокс-методы для серусодержащих аминокислот (йодометрия, йодхлорметрия и др.)

Применение аминокислот в медицинской практике основано на их способности участвовать в азотистом обмене, в синтезе необходимых для

нормальной функции организма белков, пептидов, ферментов, гормонов, в образовании конечных продуктов азотистого обмена (аммиака, мочевины) и других жизненно важных процессах.

Кислота глутаминовая (*Acidum glutaminicum**) (ГФУ)



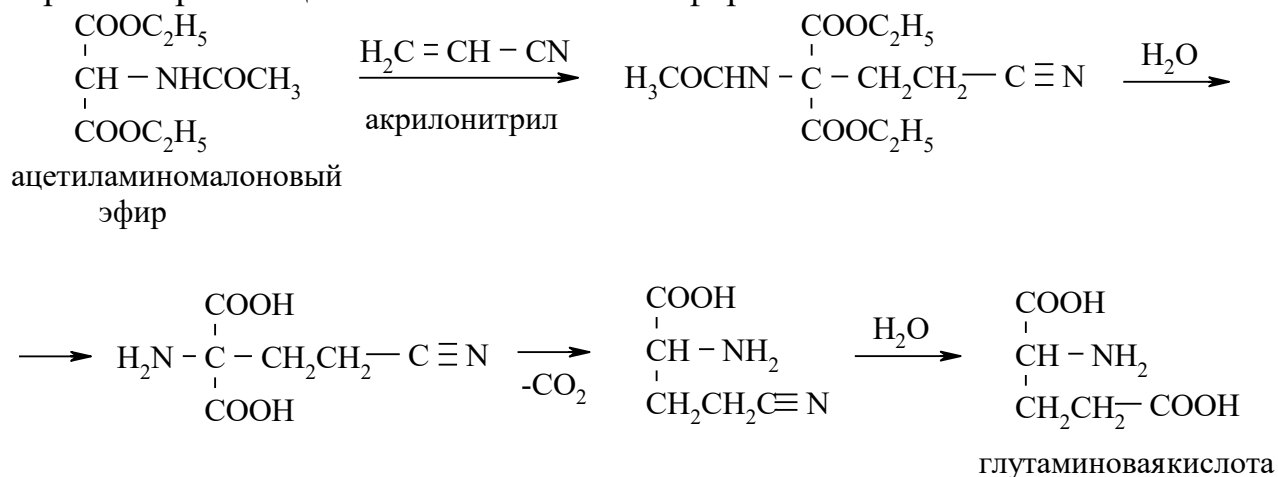
(2S)-2-аминопентандиовая кислота

или

(S)-2-аминопентан-1,5-дикарбоновая кислота

Глутаминовая кислота входит в состав ряда белковых веществ: миозина, казеина, α-лактоглобулина и др., в большом количестве содержится в белках мозга, злаках.

Получение. Кислоту глутаминовую получают гидролизом белковых веществ или синтетически. Исходными веществами для синтеза служат акрилонитрил и ацетиламиномалоновый эфир:



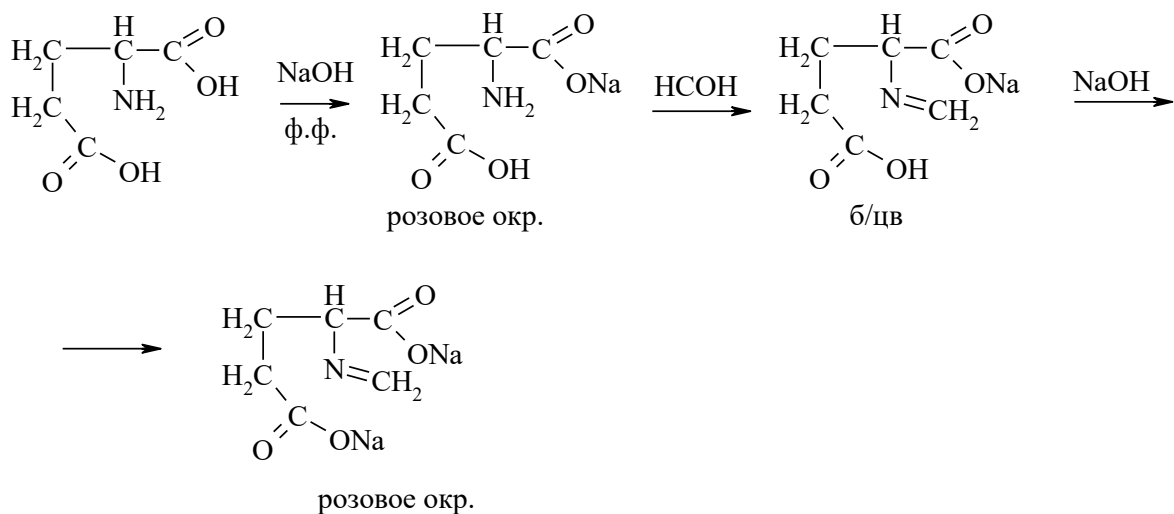
Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в кипящей воде, мало растворим в холодной воде, практически не растворим в кислоте уксусной, 96% спирте, ацетоне и эфире.

Идентификация:

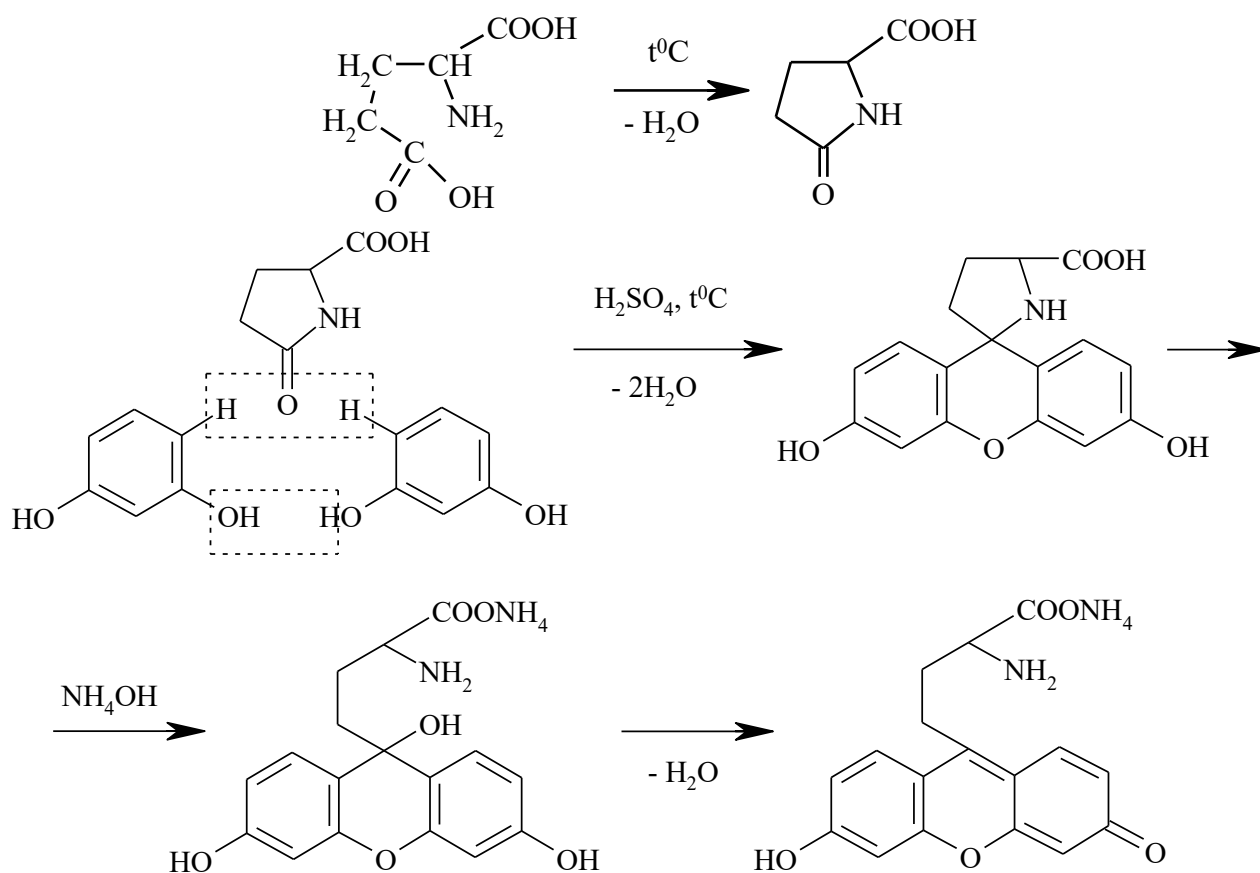
1. Физико-химическими методами: удельное оптическое вращение, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Реакция с натрия гидроксидом в присутствии раствора формальдегида и фенолфталеина. К раствору кислоты глутаминовой прибавляют фенолфталеин и нейтрализуют 1M раствором натрия гидроксида до образования красного окрашивания. Затем прибавляют раствор формальдегида, наблюдается обесцвечивание. К реакционной смеси прибавляют 1M раствор натрия гидроксида до образования красного

окрашивания. Общий объем 1M раствора натрия гидроксида в этой реакции должен быть от 4,0 до 4,7 мл.



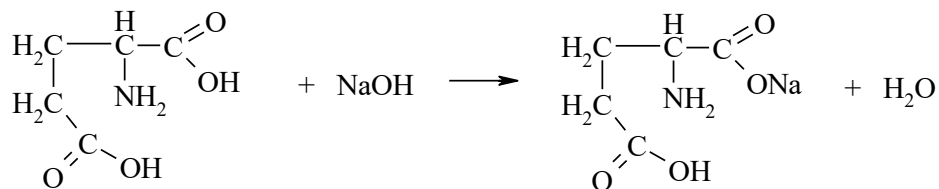
3. Нефармакопейная реакция: при сплавлении с резорцином в присутствии кислоты серной концентрированной образуется плав красного цвета, при добавлении воды и раствора аммиака появляется красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флюоресценцией:



4. Нефармакопейная реакция: с раствором меди (II) сульфата в щелочной среде образуется комплексная соль, окрашенная в темно-синий цвет.

Количественное определение.

1. Алкалиметрия, прямое титрование, индикатор – бромтимоловый синий, $s=1$:



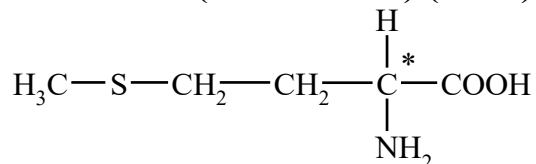
2. Определение азота после минерализации кислотой серной.

3. Алкалиметрия по методу Серенсена (формольное титрование), $s=1/2$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. В медицинской практике глутаминовая кислота применяется, главным образом, для лечения заболеваний ЦНС, эпилепсии, психозов, реактивных состояний. В педиатрии лекарственное средство применяют при задержке психического развития различной этиологии, церебральных параличах, болезни Дауна.

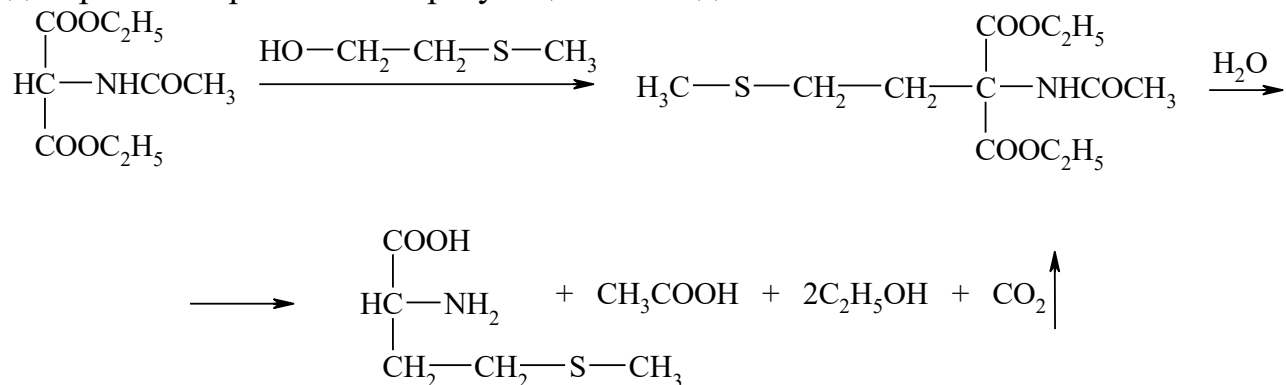
Метионин (Metioninum) (ГФУ)



(2S)-2-Амино-4-(метилсульфанил)бутановая кислота
или

(S)-2-Амино-4-(метилтио)бутановая кислота

Получение. Синтезируют конденсацией ацетиламиномалонового эфира и β-метилтиоэтанола с последующим гидролизом и декарбоксилированием образующегося соединения:

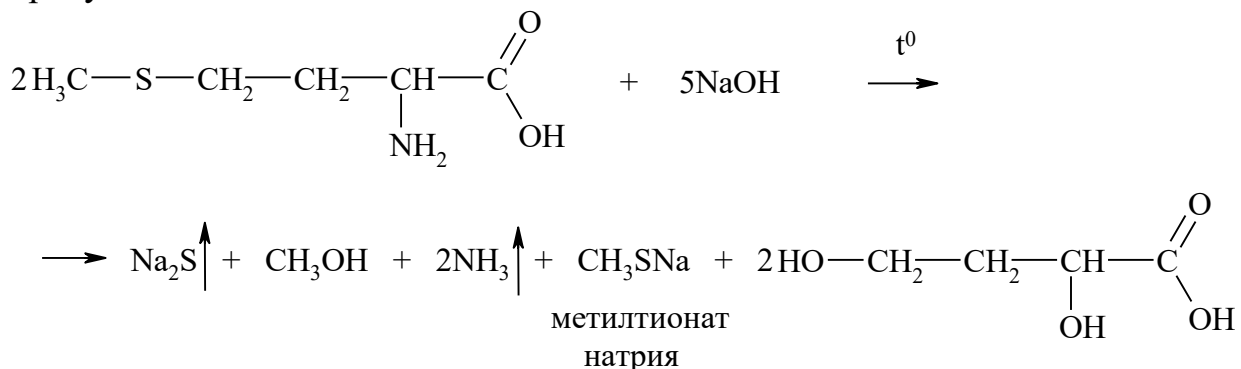


Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Растворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. По физико-химическим константам: удельное оптическое вращение, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Реакция с натрия гидроксидом и натрия нитропруссидом в присутствии глицина:

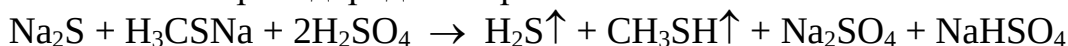


Выделившийся натрия сульфид с раствором натрия нитропрусида образует темно-красное окрашивание:



3. Нефармакопейные реакции:

а) после щелочного гидролиза реакционную смесь подкисляют; появляется запах сероводорода и меркаптана:

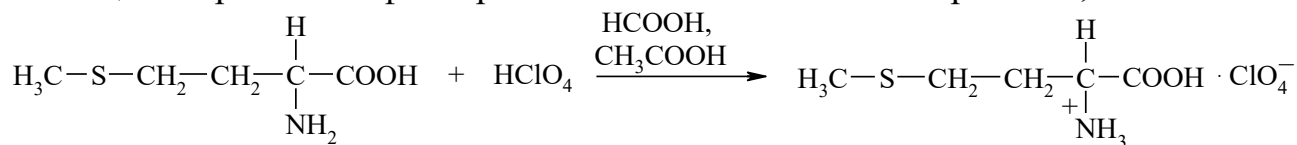


б) при нагревании лекарственного средства с раствором нингидрина появляется сине-фиолетовое окрашивание;

в) с раствором меди (II) сульфата в присутствии натрия ацетата образуется сиреневато-синий осадок.

Количественное определение.

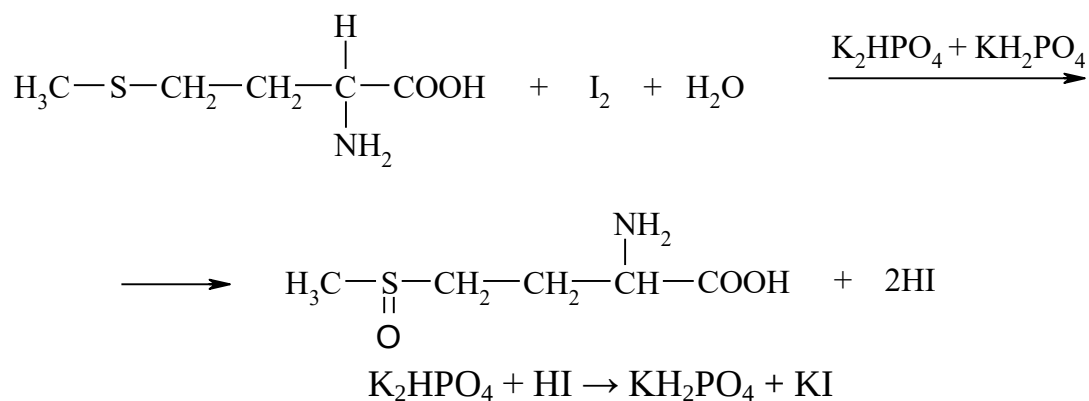
1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование, с потенциометрическим фиксированием конечной точки титрования, $s=1$:



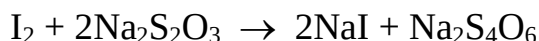
2. Определение азота в после минерализации кислотой серной.

3. Алкаиметрия по методу Серенсена (формольное титрование), $s=1$.

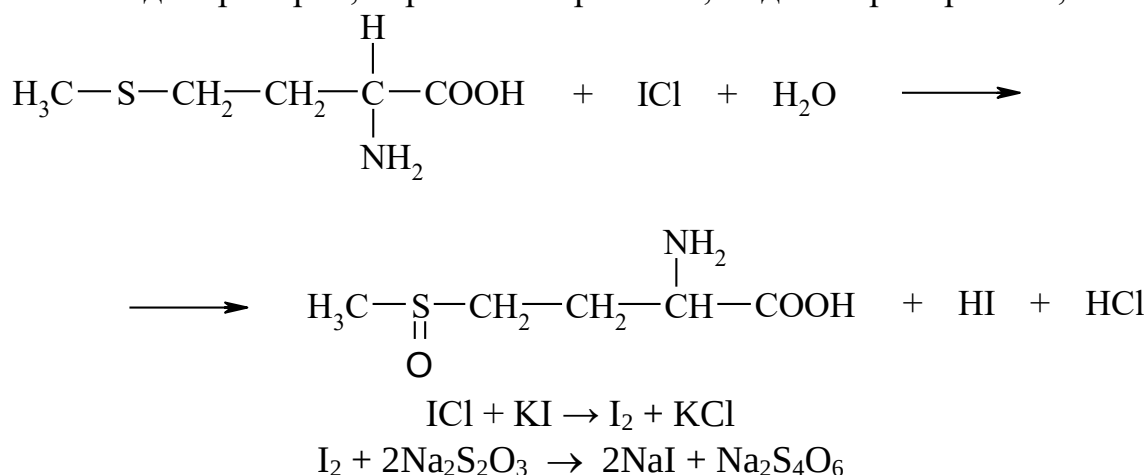
4. Йодометрия в среде фосфатного буфера в присутствии калия йодида, обратное титрование, $s=1$:



Избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата, индикатор – крахмал:



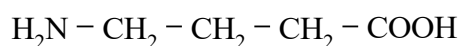
5. Йодхлорметрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, s=1:



Хранение. В укупоренных склянках темного стекла, в защищенном от света месте.

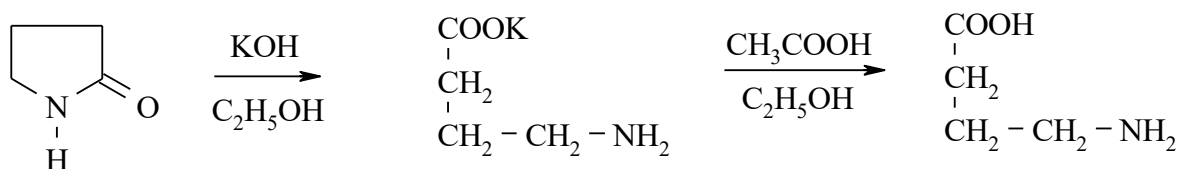
Применение. Для лечения и предупреждения заболеваний и токсических поражений печени (цирроз, поражение соединениями мышьяка, хлороформом, бензолом и др.), а также при хроническом алкоголизме, сахарном диабете и др.

Аминалон (Aminalonum)
Acidum gamma-aminobutyricum*



γ-аминомасляная кислота
или 4-аминобутановая кислота

Получение. Щелочным гидролизом пирролидона-2:



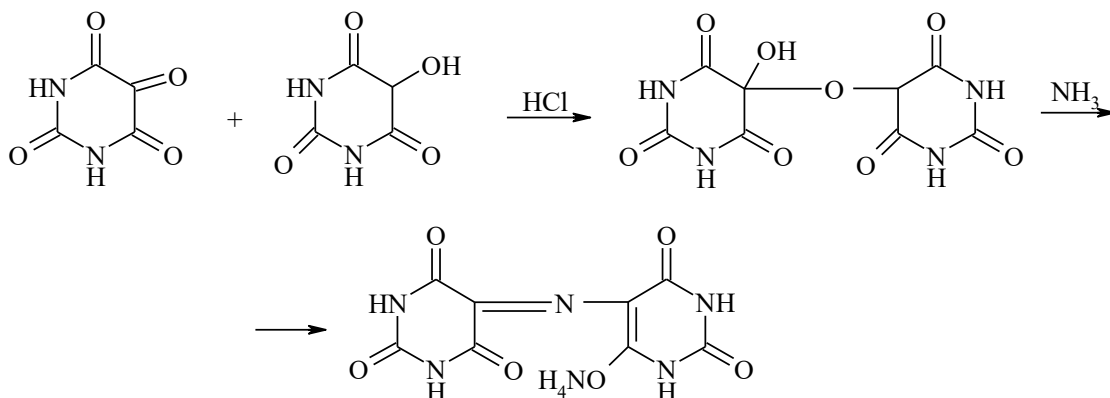
Свойства. Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, горьковатый на вкус. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически не растворим в хлороформе, ацетоне.

Идентификация:

1. Реакция с нингидрином.

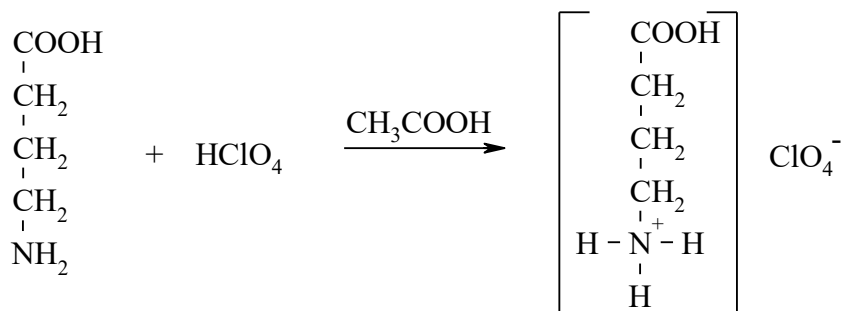
2. При сплавлении субстанции с калия тиоцианатом выделяется сероводород, который обнаруживают с помощью бумаги, пропитанной свинца (II) ацетатом.

3. При нагревании смеси аминалона с аллоксаном в среде диметилформамида образуется ярко- малиновое окрашивание:



Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование, индикатор – кристаллический фиолетовый, s=1:



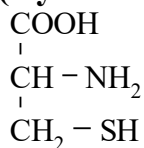
2. Определение азота после минерализации кислотой серной.

3. Алкалиметрия по методу Серенсену (формольное титрование), s=1.

Хранение. В хорошо закупоренной таре, в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

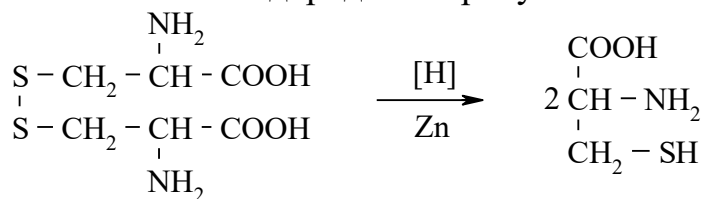
Применение. Нейротропное средство. Применяют при ослабленной памяти, атеросклерозе сосудов мозга, нарушении мозгового кровообращения.

Цистеин (Cysteinum) (ГФУ)



(R)-2-амино-3-меркаптопропановая кислота

Получение. Цистин (составная часть рогов или шерсти крупного рогатого скота) восстанавливают водородом в присутствии катализаторов:



Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы с характерным запахом. Легко растворим в воде и 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. По физико-химическим константам: удельное оптическое вращение, ИК-спектроскопия.

2. Реакция с нингидрином.

3. С раствором натрия нитропруссид в щелочной среде образуется желтое окрашивание, переходящее в красное.

4. Субстанцию смешивают с раствором водорода пероксида концентрированным и раствором железа (III) хлорида и охлаждают. К полученному раствору прибавляют кислоту хлористоводородную разбавленную и раствор бария хлорида; образуется белое помутнение или осадок.

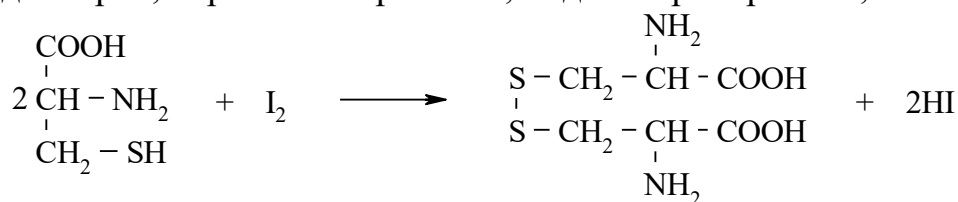
5. Нефармакопейные реакции: а) реакция с солями меди (II) (черный осадок);

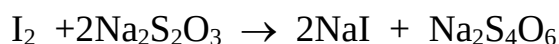
б) с раствором железа (III) хлорида образуется синее, быстро исчезающее окрашивание.

в) восстановление фосфорновольфрамовой кислоты (синее окрашивание).

Количественное определение:

1. Йодометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, s=2:





Параллельно проводят контрольный опыт.

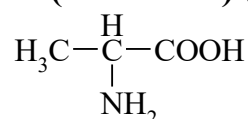
2. Определение азота после минерализации кислотой серной.

3. Алкалиметрия по методу Серенсена (формольное титрование), $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. При начальных формах катаракты, для электрофореза (5%-ный водный раствор).

Аланин (Alaninum) (ГФУ)



(S)-2-аминопропановая кислота

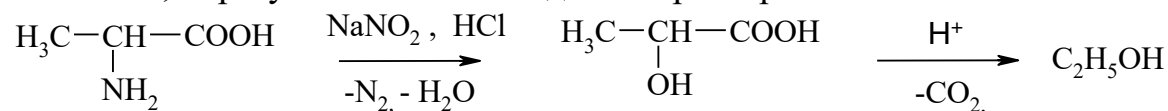
Получение. Получают в результате ферментативных процессов из внутренних органов животных.

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. По физико-химическим константам: удельное оптическое вращение, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Субстанцию растворяют в смеси воды, натрия нитрита и раствора кислоты хлористоводородной, взбалтывают; выделяются пузырьки газа. К полученному раствору прибавляют раствор натрия гидроксида разбавленного и раствор калия йодида йодированного, выдерживают в течение 30 мин; образуется желтый осадок с характерным запахом:



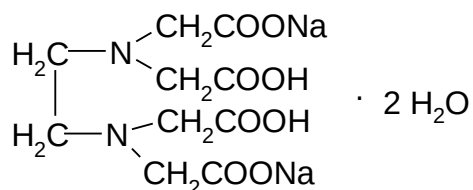
Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование, индикатор – нафтолбензеин, $s = 1$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

Применение. Нормализует белковый и углеводный обмен.

Динатрия эдетат (Dinatrii edetas) (ГФУ)



Динатрия дигидро (этилендинитрил)тетраацетата дигидрат

Свойства. Кристаллический порошок белого цвета. Растворим в воде, умеренно растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. ИК-спектроскопия.

2. К водному раствору субстанции прибавляют раствор свинца (II) нитрата, перемешивают и прибавляют раствор калия йодида; не должен образоваться желтый осадок. Полученный раствор подщелачивают по красной лакмусовой бумаге раствором аммиака разбавленным и прибавляют раствор аммония оксалата; не должен образовываться осадок.

3. К водному раствору субстанции прибавляют раствор кальция хлорида, подщелачивают по красной лакмусовой бумаге раствором аммиака разбавленным и прибавляют раствор аммония оксалата; не должен образовываться осадок.

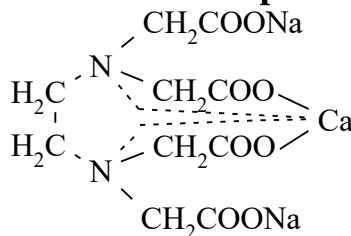
4. Субстанция дает реакции на катион натрия.

Количественное определение. Титруют раствором свинца (II) нитрата в присутствии гексаметилентетрамина и кислоты хлористоводородной разведенной, индикатор – ксиленоловый оранжевый, $s=1$.

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Комплексообразующее (детоксицирующее) средство. Применяют при заболеваниях, связанных с избытком солей кальция в организме.

Раствор тетацин-кальция 10% для инъекций (Solutio tetacini calcii 10% pro injectionibus)



Свойства. Бесцветная прозрачная жидкость, $\text{pH} = 5,0 - 7,0$.

Идентификация:

1. Реакция на ионы натрия.

2. Реакция на ионы кальция – с раствором аммония оксалата в среде аммиака наблюдается помутнение.

3. К исследуемому раствору прибавляют растворы свинца (II) нитрата и калия йодида; не должно образовываться желтое окрашивание. Полученную смесь подщелачивают раствором аммиака и прибавляют раствор аммония оксалата; выпадает белый осадок.

4. При прибавлении исследуемой лекарственной формы к раствору комплексной соли, полученной взаимодействием железа (III) хлорида и аммония тиоцианата, красная окраска переходит в желтую.

Испытания на чистоту. Свободные ионы кальция определяют количественно комплексонометрическим титрованием.

Количественное определение. Титруют раствором свинца (II) нитрата в присутствии гексаметилентетрамина и кислоты хлористоводородной разведенной, индикатор – ксилоловый оранжевый, $s=1$.

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Комплексообразующее (детоксицирующее) средство. С ионами бария и стронция во взаимодействие не вступает.

Лекарственные вещества - производные простых и сложных эфиров

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ АЛИФАТИЧЕСКИХ И АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ ЭФИРОВ

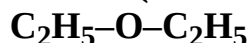
Простые эфиры (этеры) - кислородосодержащие органические соединения общей формулы $R - O - R'$.

Низшие алифатические эфиры – легко летучие соединения, обладающие характерным запахом; на воздухе или под влиянием окислителей легко образуют различные взрывоопасные пероксиды и гидропероксиды. Это необходимо учитывать при получении, хранении, исследовании, применении.

Фармакопейными лекарственными средствами, производными простых эфиров, являются эфир медицинский, дифенгидрамина гидрохлорид.

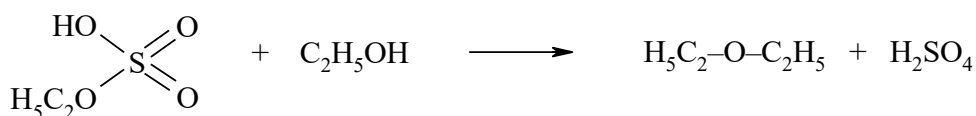
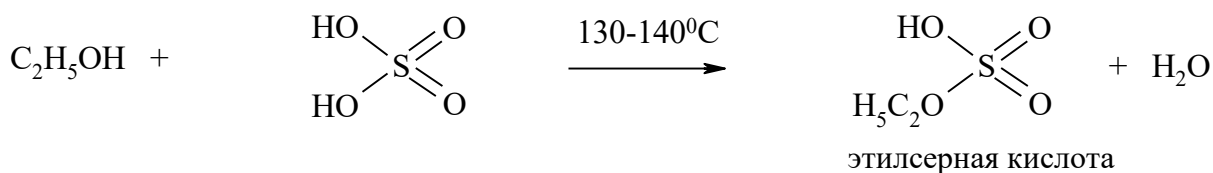
Эфир для наркоза (Aether anaestheticus) (ГФУ)

Эфир медицинский (Aether medicinalis)



Диэтиловый эфир

Получение. Нагреванием до 135 С смеси этилового спирта и кислоты серной концентрированной в эфиризаторах:



Полученный диэтиловый эфир отгоняют через холодильник в приемник.

Для получения максимального выхода эфира необходимо поддерживать оптимальный температурный режим (130-140°C). При несоблюдении технологического режима образуются побочные продукты, которые по химическим свойствам можно разделить на четыре группы:

- кислоты (CH₃COOH, H₂SO₃ и непрореагировавшая H₂SO₄);
- пероксиды (водорода пероксид, диоксиэтила пероксид, гидроксиэтила гидропероксид, этилидена пероксид);
- непредельные соединения (этилен, виниловый спирт);
- альдегиды (уксусный альдегид).

При хранении диэтилового эфира (особенно при несоблюдении условий хранения) под влиянием света и кислорода воздуха происходит образование аналогичных побочных продуктов. Кроме того, эфир может содержать примеси воды и этанола.

При хранении и работе с диэтиловым эфиром необходимо соблюдать правила техники безопасности (*Огнеопасно! Взрывоопасно!*).

Существуют два лекарственных средства диэтилового эфира: эфир медицинский и эфир для наркоза (*Aether pro narcosi*), которые отличаются степенью чистоты.

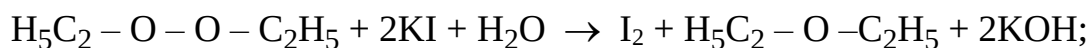
Свойства. Прозрачная бесцветная жидкость. Летучая, легкоподвижная, очень огнеопасна. Пары эфира с воздухом, кислородом и азота (I) оксидом образуют в определенных концентрациях взрывчатую смесь. Растворим в 15 частях воды, смешивается с 96% спиртом, бензолом, жирными и эфирными маслами.

Идентификацию и определение степени чистоты лекарственных средств проводят с помощью физических констант: относительной плотности и температуры кипения. Перед определением температурных пределов перегонки и нелетучего остатка сначала определяют наличие примеси пероксидов – при наличии пероксидов указанные определения проводить нельзя.

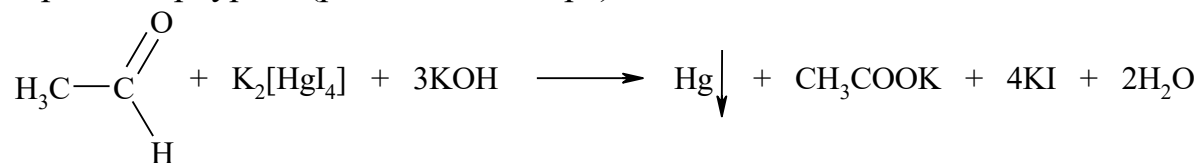
Испытания на чистоту. В обоих лекарственных средствах определяют следующие примеси:

кислотность - алкалиметрически по бромтимоловому синему в спиртовом растворе;

пероксиды – при прибавлении раствора крахмала и калия йодида раствор не должен окрашиваться:



ацетон и альдегиды - со щелочным раствором калия тетраiodмеркурата (реактив Несслера):



В нижнем слое должна наблюдаться лишь слабая опалесценция.

В лекарственном веществе также определяют вещества с посторонним запахом, нелетучий остаток, воду.

Количественное определение не проводят.

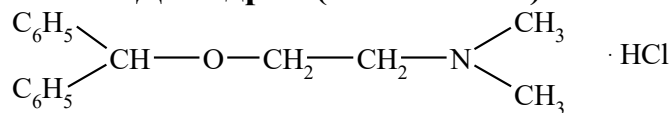
Хранение. В хорошо закупоренных флаконах темного стекла, в защищенном от света и огня прохладном месте.

Применение. Как растворитель для приготовления настоек, экстрактов, некоторых наружных лекарственных форм. Используется также в аналитической практике. Эфир для наркоза используют очень ограничено.

Дифенгидрамина гидрохлорид (ГФУ)

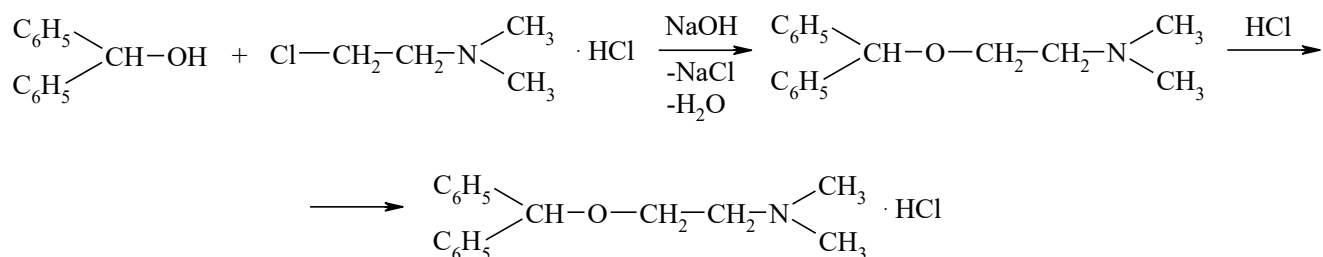
(Diphenhydramini hydrochloridum)

Димедрол (Dimedrolum)



2-(дифенилметокси)-N,N-диметилэтанамин гидрохлорид

Получение. Взаимодействием бензгидрола и гидрохлорида β-диметиламиноэтилхлорида в присутствии натрия гидроксида:



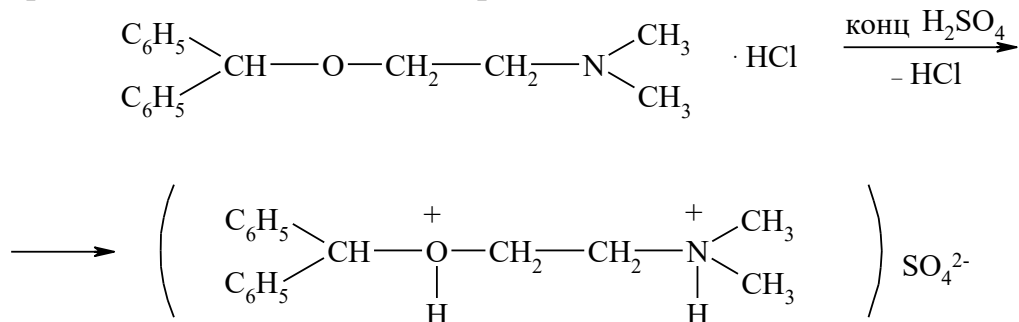
Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте.

Идентификация:

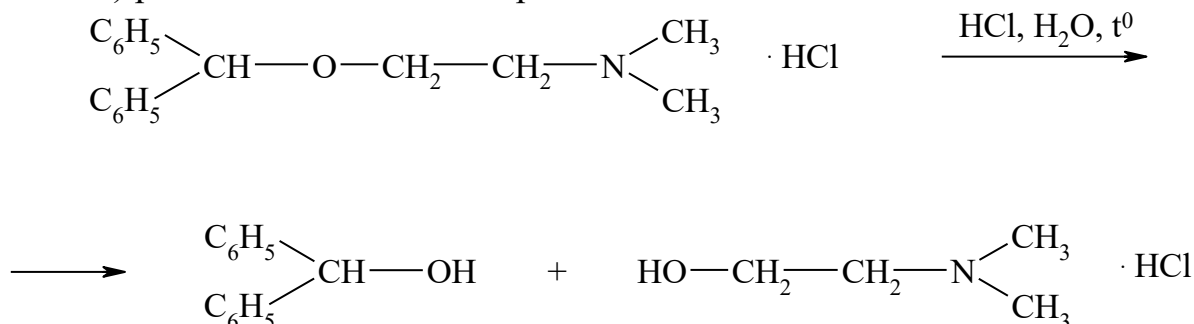
1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия.

2. Субстанция дает реакции на хлориды.

3. Нефармакопейные реакции. а) реакция образования оксониевой соли при взаимодействии с кислотой серной концентрированной – появляется ярко-желтое окрашивание, переходящее в красное от прибавления кислоты азотной концентрированной. Полученный раствор разбавляют водой, охлаждают и прибавляют хлороформ; хлороформный слой окрашивается в интенсивный фиолетовый цвет:



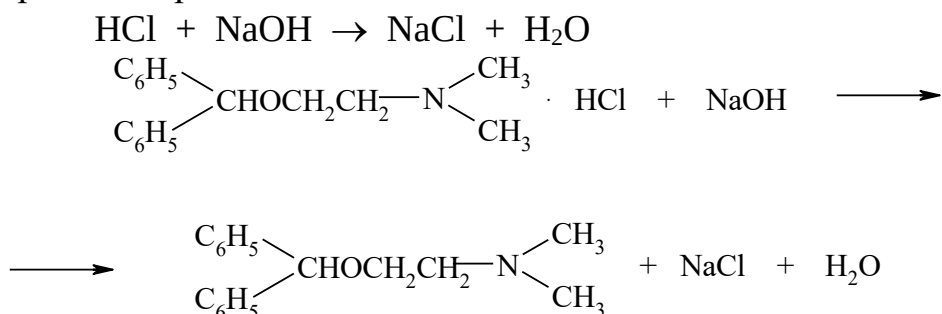
б) реакция кислотного гидролиза:



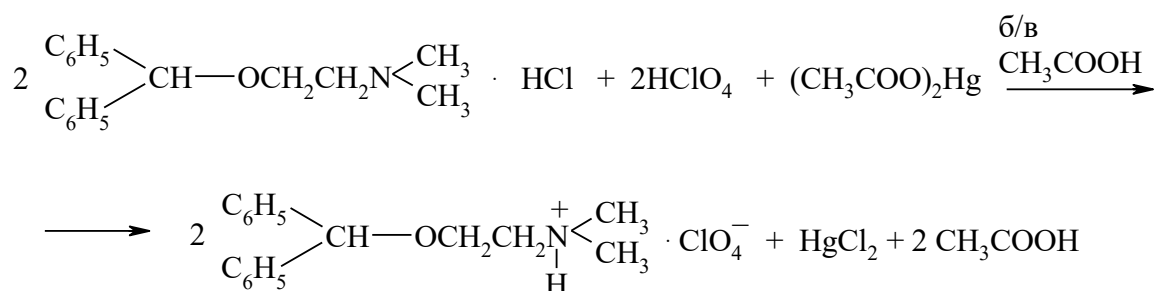
Определяют температуру плавления бензгидрола, который образовался (62-67°C).

Количественное определение:

1. Алкалиметрия в смеси спирта и 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной, прямое титрование, потенциметрически, $s=1$. В расчете используют объём титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования:

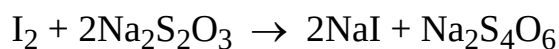
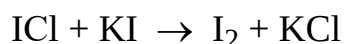
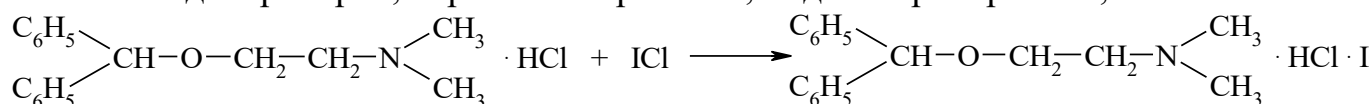


2. Ацидиметрия в неводной среде. Лекарственное средство растворяют в кислоте уксусной безводной, прибавляют ртути (II) ацетат (для связывания хлористого водорода) и титруют раствором кислоты хлорной в кислоте уксусной безводной до зеленовато-голубого окрашивания, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s=1$:



Параллельно проводят контрольный опыт.

3. Йодхлорметрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s=1$:



4. Алкаиметрия по связанной HCl в присутствии эфира, прямое титрование, индикатор – фенолфталеин, $s=1$.

5. Аргентометрия по связанной HCl по методу Фольгарда, $s=1$.

Хранение. В закупоренной таре, защищающей от действия света и влаги т.к. лекарственное средство гигроскопично и может постепенно гидролизироваться.

Применение. Противогистаминное (противоаллергическое) средство.

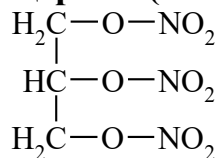
Лекарственные средства - производные сложных эфиров неорганических кислот

Сложные эфиры неорганических кислот можно рассматривать как неорганические кислородсодержащие кислоты, в которых атом водорода замещен на органический радикал.

По физиологическому действию важное значение имеют сложные эфиры азотной и фосфорной кислот.

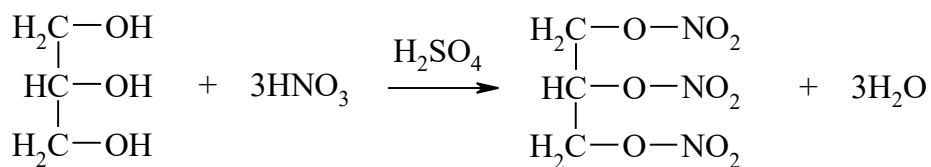
Глицерина тринитрата раствор (Glyceroli trinitratis solutio) (ГФУ)

Раствор нитроглицерина (Solutio Nitroglycerini)



пропан-1,2,3-триола тринитрат

Получение. Синтезируют нитроглицерин при -15°C , пропуская тонкой струей безводный глицерин через смесь кислот серной и азотной концентрированных:



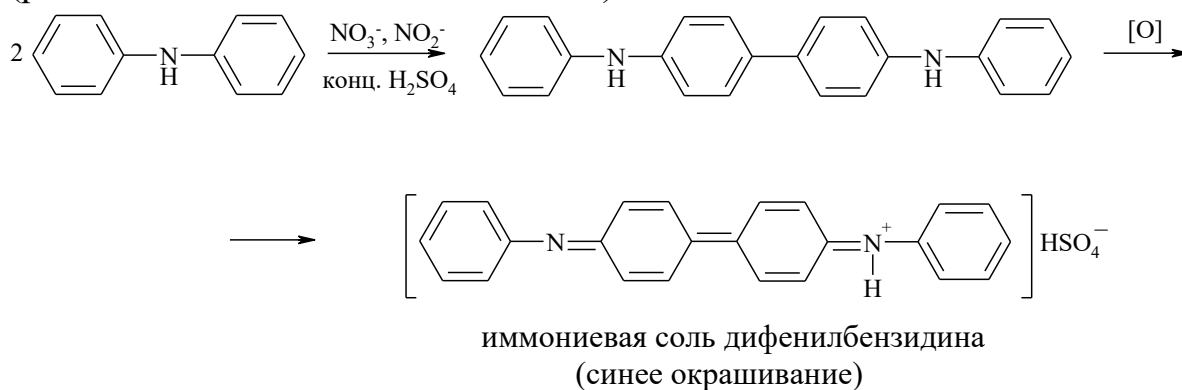
Свойства. Этанольный раствор глицерина тринитрата представляет собой прозрачную бесцветную или светло-желтого цвета жидкость. Смешивается с ацетоном и этанолом. (Чистый глицерина тринитрат – бесцветная жидкость. Легко растворим в этаноле, смешивается с ацетоном и не смешивается с водой).

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Нефармакопейные реакции: а) субстанция дает реакции на нитраты.

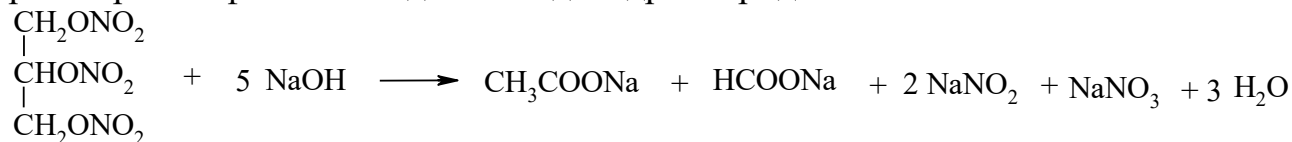
б) с раствором дифениламина в кислоте серной концентрированной (реакция на остаток кислоты азотной):

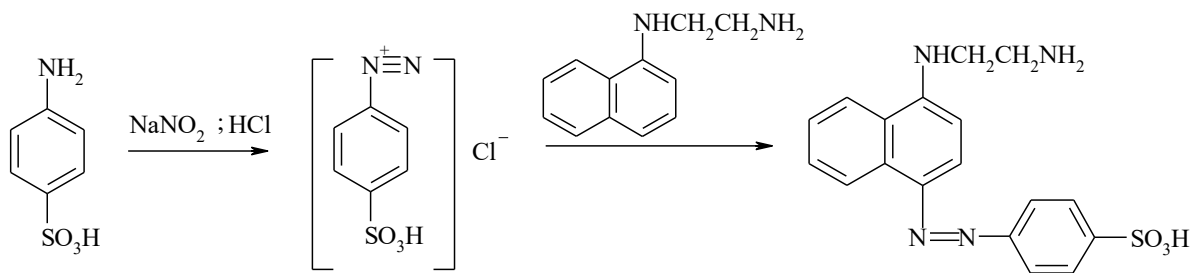


в) реакция на остаток глицерина после щелочного гидролиза лекарственного вещества – спирт отгоняют, остаток нагревают с калия гидросульфатом – появляется запах акролеина (см. *Глицерин*).

Количественное определение:

1. Абсорбционная спектрофотометрия в видимой области спектра ($\lambda=540$ нм). Метод основан на определении оптической плотности окрашенного продукта, образованного после щелочного гидролиза вещества взаимодействием с раствором кислоты сульфаниловой в кислой среде и раствором нафтилэтилендиамина дигидрохлорида:





Содержание глицерина тринитрата, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$\frac{A_T \cdot m_S \cdot C}{A_R \cdot m_T \cdot 60,8},$$

где A_T – оптическая плотность исследуемого раствора;

m_T – масса навески субстанции, в миллиграммах;

C – содержание NaNO_2 в натрия нитрите, в процентах;

A_R – оптическая плотность раствора сравнения;

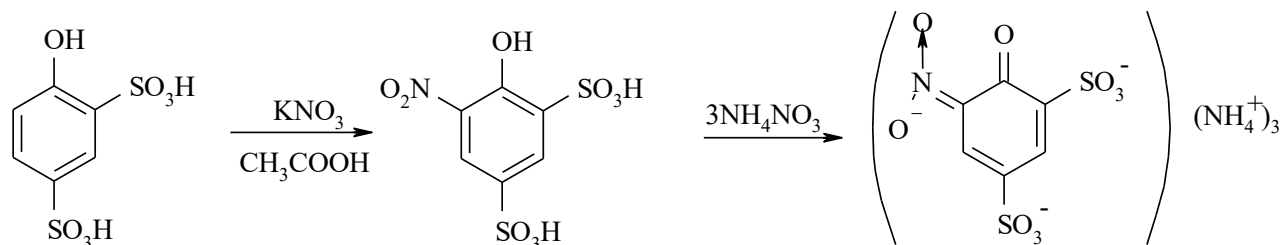
60,8 – коэффициент перерасчета натрия нитрита на нитроглицерин с учетом мольных соотношений;

m_S – масса навески натрия нитрита, в миллиграммах.

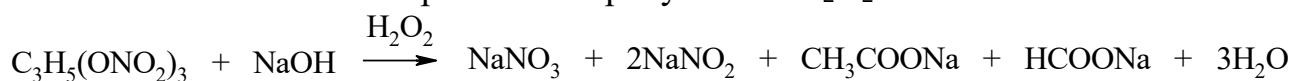
2. Алкалиметрия в неводной среде (в пиридине), титрант – тетрабутиламмония гидроксид (ГФУ 1.0). Титруют потенциметрически, $s=1/3$:



3. Фотометрия, основанная на измерении светопоглощения ($\lambda=410$ нм) продукта взаимодействия нитратов, образующихся в результате гидролиза нитроглицерина, с фенол-2,4-дисульфокислотой. Концентрацию нитроглицерина устанавливают с помощью калибровочного графика, построенного по продукту взаимодействия реактива с химически чистым калия нитратом:

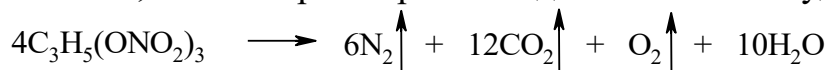


4. Кисотно-основное титрование в присутствии H_2O_2 :



Избыток натрия гидроксида, оттитровывают раствором кислоты хлористоводородной по фенолфталеину. Параллельно проводят контрольный опыт; $s=1/5$.

Хранение. Разбавленные растворы хранят в защищенном от света месте, при температуре от 2⁰С до 15⁰С. Более концентрированные растворы хранят в защищенном от света месте, при температуре от 15⁰С до 20⁰С. При получении и хранении лекарственного средства следует соблюдать осторожность, так как при нагревании до 180⁰С или от удара он взрывается:



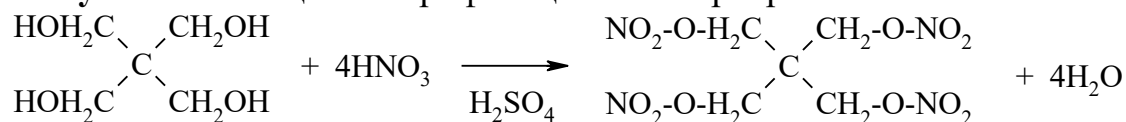
Разлитые нитроглицерин или его раствор нужно сразу же залить щелочью!

При контакте с кожей может вызывать головную боль.

Применение. Спазмолитическое (коронарорасширяющее) средство. Препараты нитроглицерина пролонгированного действия – сустак, нитронг.



Получение. Реакцией этерификации пентаэритрита кислотой азотной:



Свойства. Белый кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, растворим в этаноле, эфире и ацетоне.

Идентификация:

1. После гидролиза реакция на нитраты с дифениламином (см. *Нитроглицерин*).

2. Спиртовый фрагмент эринита после гидролиза обнаруживают реакцией бензоилирования. Полученный пентаэритрита тетрабензоат должен иметь температуру плавления, 99-101⁰С.

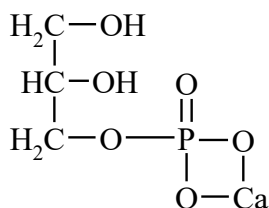
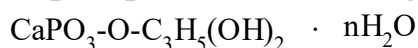
Количественное определение эринита в таблетках проводят гравиметрически после экстракции ацетоном и упаривания раствора. В расчете учитывают содержание кислоты стеариновой (вспомогательное вещество), которую оттитровывают натрия гидроксидом в ДМФА или ацетоне.

Хранение. В хорошо укупленной таре, в прохладном защищенном от света месте.

Эринит, как и нитроглицерин, является взрывоопасным веществом.

Применение. Спазмолитическое (коронарорасширяющее) средство.

Кальция глицерофосфат (ГФУ)
(Calcium glycerinophosphoricum, Calcii glycerophosphas)



Смесь кальция (*RS*)-2,3-дигидроксипропифосфата и кальция 2-гидроксипроп-1-илфосфата

или

Глицеринофосфорнокальциевая соль, гидрат. Смесь α- и β-изомеров

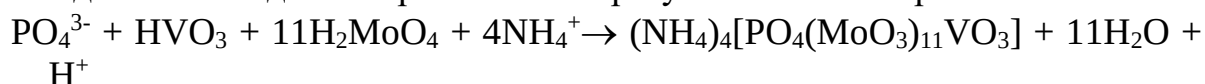
Получение. Получают этерификацией глицерина избытком натрия дигидрофосфата в присутствии кислоты хлороводородной. Примесь диглицерофосфатов гидролизуют щелочью, кальция глицерофосфат осаждают из реакционной среды кальция ацетатом в присутствии спирта.

Свойства. Белый мелкокристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. Гигроскопичный. Умеренно растворим в воде, растворим в разбавленной кислоте хлороводородной, не растворим в спирте, эфире и хлороформе.

Идентификация:

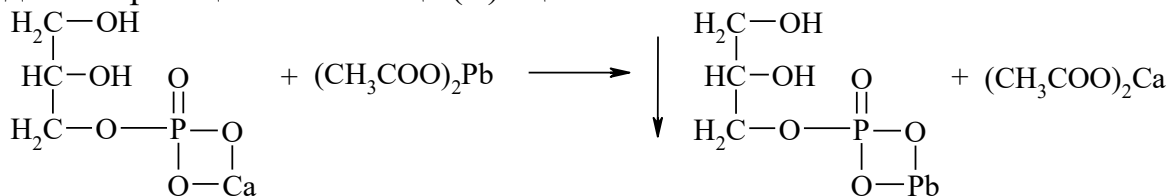
1. Реакция на остаток глицерина – при нагревании с калия гидросульфатом образуется акролеин, который окрашивает фильтровальную бумагу, пропитанную смесью раствора натрия нитропруссиды и пиперидина, в синий цвет.

2. . Субстанцию сжигают в тигле, остаток растворяют в кислоте азотной и фильтруют; фильтрат дает характерную реакцию на фосфаты - с молибденово-ванадиевым реактивом образуется желтое окрашивание:



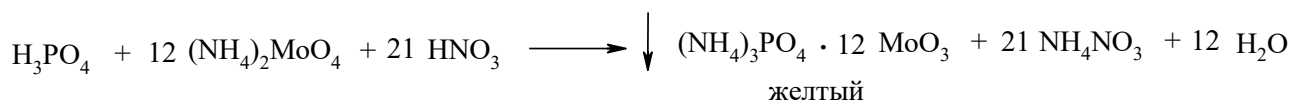
3. Субстанция дает реакции на кальций.

4. Нефармакопейные реакции: а) кислоту глицерофосфорную определяют реакцией со свинца (II) ацетатом:



белый студенистый осадок

б) после сжигания в тигле и растворения в азотной кислоте полученный раствор дает реакцию на фосфаты с аммония молибдатом:



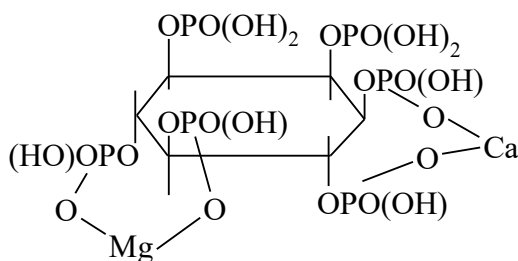
Количественное определение. Комплексометрия, прямое титрование, индикатор – кислота кальконкарбоновая, $s=1$. Расчет проводят на атомарный кальций.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Общеукрепляющее и тонизирующее средство при гипотрофии, переутомлении, истощении нервной системы, рахите.

Фитин (Phytinum)

Смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных кислот, главным образом, инозитгексафосфорной кислоты:



Фитин распространен в природе; содержится в семенах злаков, горохе, чечевице, конопле, подсолнечнике, картофеле и др.

Получение. Получают из обезжиренных жмыхов или отходов крахмально-паточного производства, которые обрабатывают кислотой хлористоводородной разбавленной. Раствор очищают от белковых веществ и нейтрализуют раствором аммиака или натрия карбоната – при этом выделяется нерастворимый фитин. Добавлением кислоты хлористоводородной осадок переводят в растворимую кислую соль, которую осаждают спиртом в виде растворимого в воде фитина.

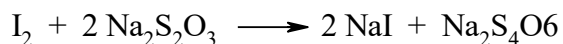
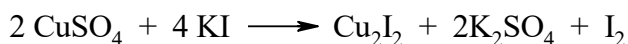
Свойства. Белый аморфный порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, растворим в кислоте хлористоводородной разведенной.

Идентификация:

1. Субстанцию взбалтывают с кислотой уксусной и фильтруют. Фильтрат дает реакцию на кальций.

2. Раствор субстанции в кислоте азотной в присутствии аммония нитрата дает реакцию на фосфаты с аммония молибдатом (см. *Кальция глицерофосфат*).

Количественное определение. Куприйодометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s=1$. Метод основан на взаимодействии фитина с раствором меди (II) сульфата, в фильтрате после удаления меди инозитфосфатов избыток меди (II) сульфата определяют йодометрически:



Параллельно проводят контрольный опыт.

Расчет проводят на фосфорный ангидрид.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в сухом месте.

Применение. Фитин стимулирует кроветворение, усиливает рост и развитие костной ткани; улучшает функцию нервной системы при заболеваниях, связанных с недостатком фосфора в организме.

Миелосан (Myelosanum) Busulfan*



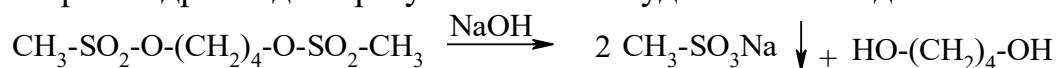
Бис-метилсульфоновый эфир бутандиола-1,4

Свойства. Белый кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде и 96% спирте. Трудно растворим в ацетоне.

Идентификация:

1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

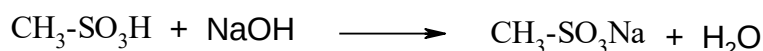
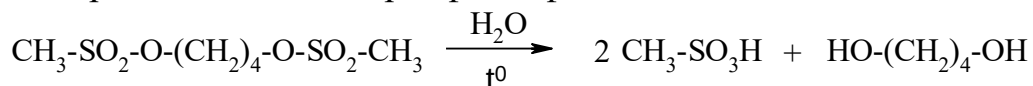
2. При нагревании лекарственного средства со спиртовым раствором натрия гидроксида образуется белый студенистый осадок:



3. При кипячении лекарственного средства с водным раствором натрия гидроксида появляется характерный запах. Полученный раствор делят на две части: к одной части прибавляют 1 каплю раствора калия перманганата; появляется фиолетовое окрашивание, постепенно переходящее в зеленое. Другую часть раствора подкисляют кислотой серной разведенной и прибавляют 1 каплю раствора калия перманганата – раствор обесцвечивается.

4. Субстанция после минерализации дает реакции на сульфаты.

Количественное определение. Алкалиметрия после гидролиза, прямое титрование, индикатор – фенолфталеин; $s=1/2$:

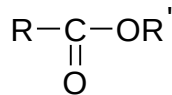


Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. При работе с миелосаном следует избегать попадания препарата на кожу и слизистые оболочки.

Применение. Противолейкемическое средство.

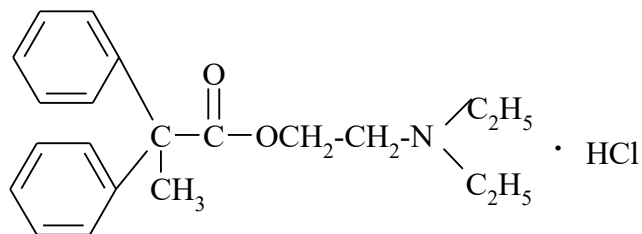
Лекарственные вещества – производные сложных эфиров арилалифатических кислот

Сложные эфиры – органические соединения общей формулы:



В медицинской практике применяют ряд сложных эфиров, производных дифенилуксусной, дифенилпропионовой, дифенилтиоуксусной, бензиловой кислот, в частности, апрофен, спазмолитин.

Апрофен (Aprophenum) Aprofene*



β-Диэтиламиноэтилового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты
гидрохлорид

Получение. Реакцией взаимодействия кислоты дифенилпропионовой и β-диэтиламиноэтилхлорида.

Свойства. Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, 96% спирте и хлороформе, трудно растворим в ацетоне и бензоле.

Идентификация:

1. Субстанция дает реакцию на хлориды.
2. При растворении субстанции в кислоте серной концентрированной появляется зеленовато-желтое окрашивание. После взбалтывания раствор в течение продолжительного времени не стекает со стенок пробирки, оставляя их окрашенными.
3. К субстанции прибавляют раствор калия дихромата в кислоте серной. Пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором натрия нитропруссиды, каплей пиперидина и нагревают. Появляется синее пятно.
4. Реакция образования гидроксаматов железа (сложноэфирная группа).
5. При прибавлении растворов меди (II) сульфата и аммония тиоцианата выделяется бурый осадок.
6. При взаимодействии с реактивом Марки (раствор формальдегида в кислоте серной концентрированной) образуется желтое окрашивание.

7. Реакция Витали-Морена. При выпаривании субстанции с кислотой азотной концентрированной и последующим прибавлении спиртового раствора калия гидроксида появляется фиолетовое окрашивание.

8. При взаимодействии с раствором аммония ванадата в кислоте серной концентрированной образуется зеленое окрашивание, переходящее в коричневое.

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s=1$. Параллельно проводят контрольный опыт.

2. В растворе для инъекций (Solutio Apropheni 1% pro injectionibus) и таблетках (Tabulettae Apropheni – 0,025) апрофен определяют алкалиметрически, прямым титрованием, индикатор фенолфталеин, $s=1$.

3. Аргентометрия по связанной кислоте хлористоводородной, обратное титрование, $s=1$.

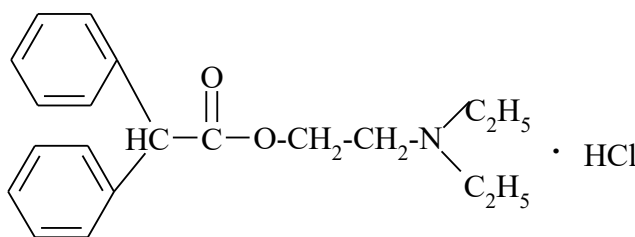
4. Меркуриметрия, $s=2$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Холинолитическое, спазмолитическое средство.

Спазмолитин (Spasmolytinum)

Adiphenine hydrochloride*

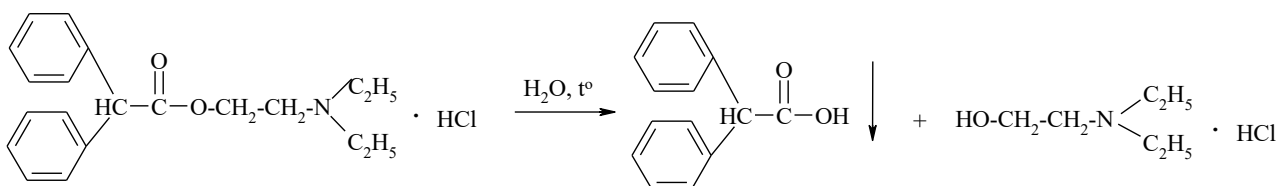


β-Диэтиламиноэтилового эфира 2,2-дифенилуксусной кислоты гидрохлорид

Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха или с очень слабым запахом. Легко растворим в воде и спирте, трудно растворим в хлороформе.

Идентификация:

1. После гидролиза субстанции образующуюся кислоту дифенилуксусную экстрагируют эфиром и определяют ее температуру плавления:



2. Субстанция дает реакцию на хлориды.

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, $s=1$.

2. Алкалиметрия в присутствии органического растворителя, не смешивающегося с водой, $s=1$.

3. Аргентометрия по связанной кислоте хлористоводородной, обратное титрование, $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия влаги и света.

Применение. Холинолитическое, спазмолитическое средство.

Лекарственные вещества - амидированные производные угольной кислоты и производные бис-(β-хлорэтил)–амина

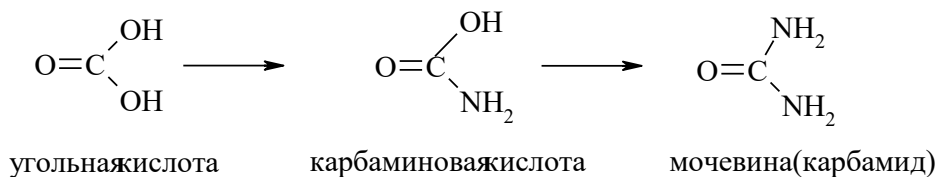
Лекарственные вещества – амидированные производные угольной кислоты

Кислота угольная, как и любая кислота, кроме солей, может образовывать эфиры, амиды и другие производные. Для медицины наибольший интерес, как ценные лекарственные средства, представляют амиды угольной кислоты. К этому классу соединений относятся уретаны и уреиды (ациклические и циклические).

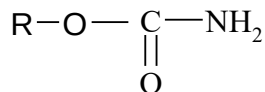
Кислоте угольной как двухосновной соответствуют два амида:

1. Неполный амид – продукт замещения одного гидроксила аминогруппой – карбаминовая кислота;

2. Полный амид – продукт замещения двух гидроксильных групп на аминогруппы – карбамид (мочевина).



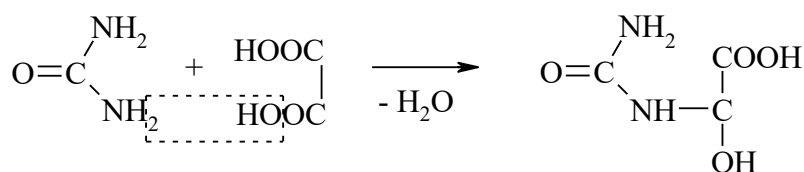
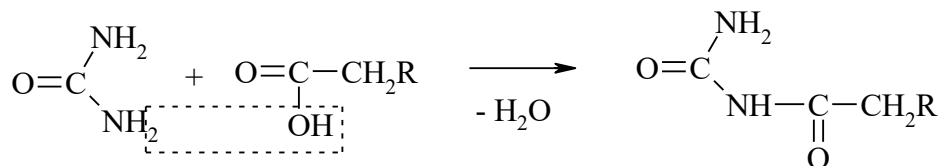
Эфиры карбаминовой кислоты (уретаны) соответствуют общей формуле



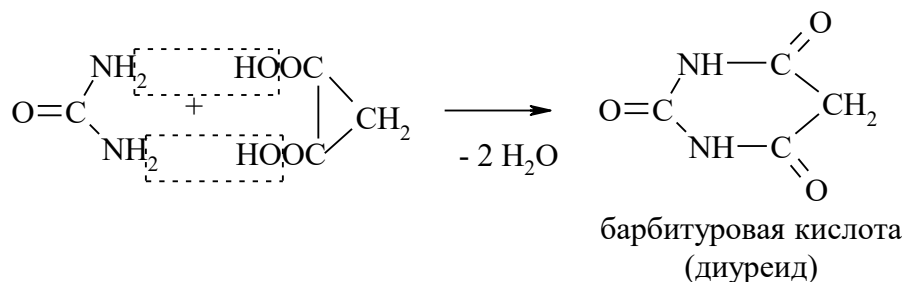
Уретаны получают взаимодействием спиртов с хлорангидридом карбаминовой кислоты:



Уреиды – ацильные производные мочевины, т.е. продукты ее взаимодействия с кислотами, – могут быть ациклические и циклические. Ациклический уреид – производное мочевины и одноосновных кислот жирного ряда; или дикарбоновых кислот, если мочевина ацилируется только одной из карбоксильных групп:

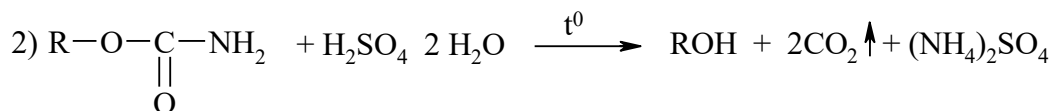
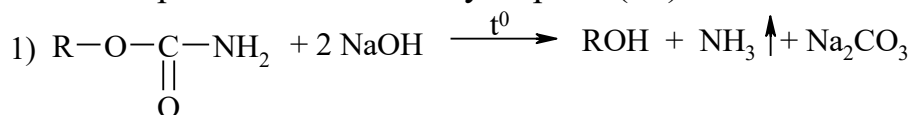


Циклические уреиды образуются в том случае, когда обе амидные группы мочевины ацилируются карбоксильными группами одной молекулы дикарбоновой кислоты (диуреиды):



Атомы водорода метиленовой группы барбитуровой кислоты могут быть замещены на разнообразные радикалы, что приводит к получению многочисленных лекарственных средств из группы барбитуратов, обладающих снотворным действием.

Для уретанов и уреидов характерны реакции гидролиза. В результате гидролиза, катализируемого щелочами, образуется аммиак, а в результате кислотного гидролиза выделяется углерода (IV) оксид:



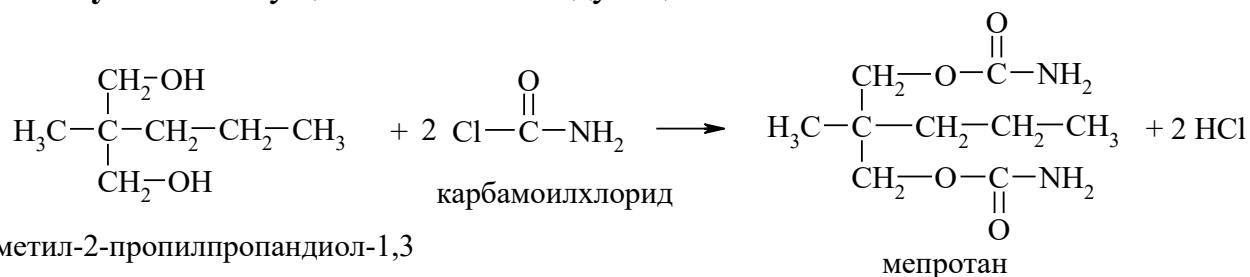
В медицинской практике из группы уретанов применяют мепротан, из группы ациклических уреидов – бромизовал.

Уретаны

Мепротан (Meprostanum)

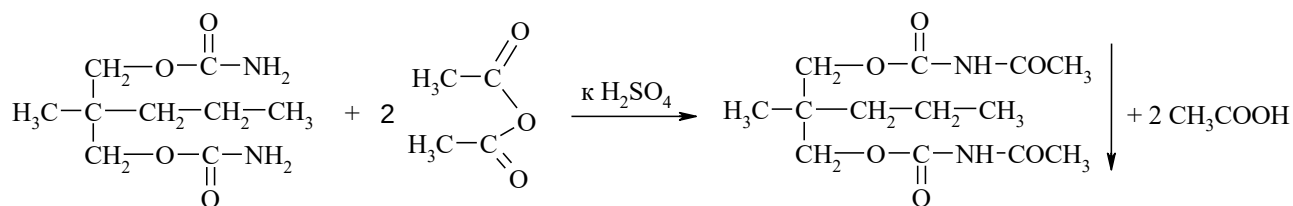
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{---O---C---NH}_2 \\ | \\ \text{H}_3\text{C---C---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2\text{---O---C---NH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

Получение. Осуществляют по следующей схеме:

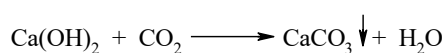
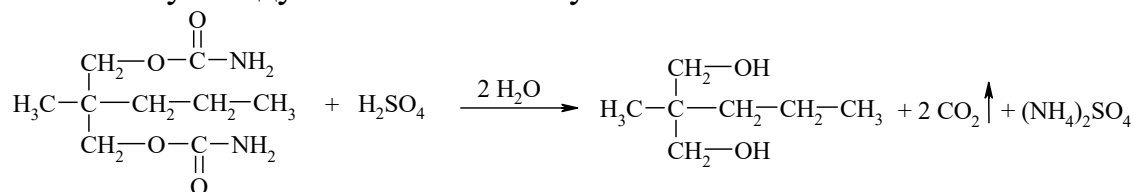


Идентификация:

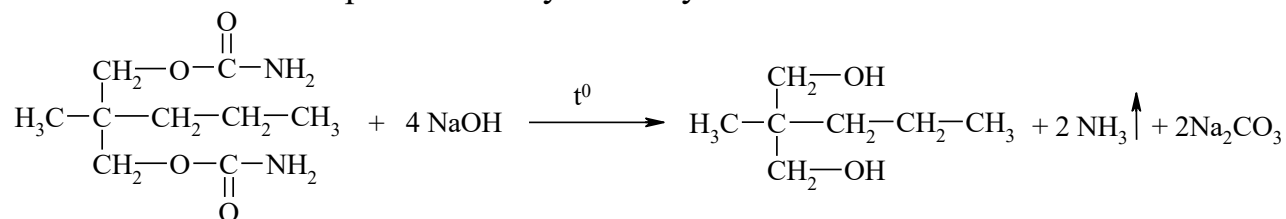
1. Инфракрасный спектр лекарственного средства сравнивают с ИК-спектром стандартного образца.
2. Температура плавления $104 - 108^{\circ}\text{C}$.
3. При взаимодействии лекарственного средства с уксусным ангидридом в присутствии кислоты серной концентрированной образуется диацетильное производное, температура плавления которого должна быть $123 - 125^{\circ}\text{C}$.



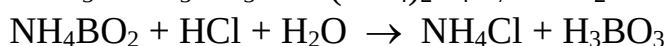
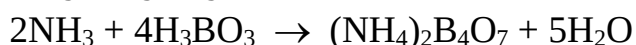
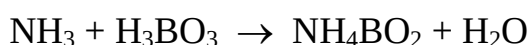
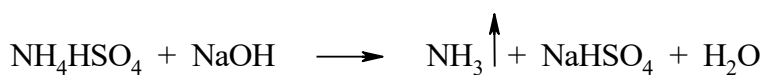
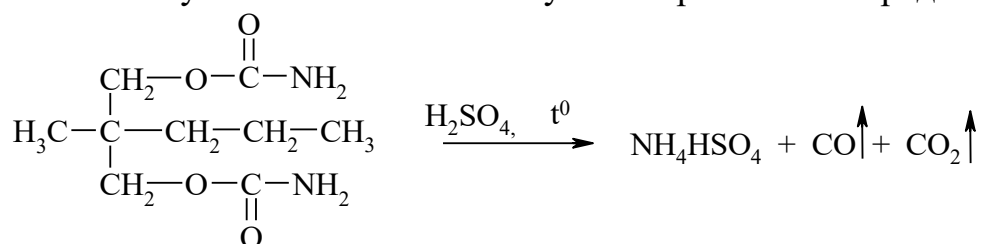
4. При нагревании лекарственного средства с кислотой серной разведенной выделяется углерода (IV) оксид, который при пропускании через известковую воду вызывает ее помутнение:



5. Являясь уретаном, мепротан разлагается щелочью при нагревании с образованием аммиака, который обнаруживают по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.



Количественное определение. Определение азота в органических соединениях (метод Кьельдаля). Суть метода заключается в том, что лекарственное средство окисляют кислотой серной концентрированной при нагревании в присутствии катализаторов (K_2SO_4 , CuSO_4). При этом образуется аммония гидросульфат, который разлагают кипячением с избытком натрия гидроксида. Выделяющийся аммиак отгоняют в приемник с кислотой борной. Титруют раствором кислоты хлористоводородной до перехода окраски индикатора от зеленой до красно-фиолетовой. Индикатор – смешанный (метилловый красный, метиленовый синий). Расчет проводят по количеству атомов азота в молекуле лекарственного средства:



Параллельно проводят контрольный опыт.

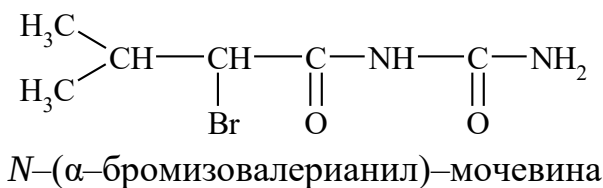
Хранение. В хорошо закупоренной таре.

Применение. Мепротан (мепробамат) считается родоначальником “малых” транквилизаторов. Он был синтезирован в поисках центральных миорелаксантов. Исследование мепротана показало, что наряду с миорелаксирующим действием он оказывает общее успокаивающее действие на ЦНС, усиливает действие снотворных и обезболивающих средств, обладает противосудорожной активностью.

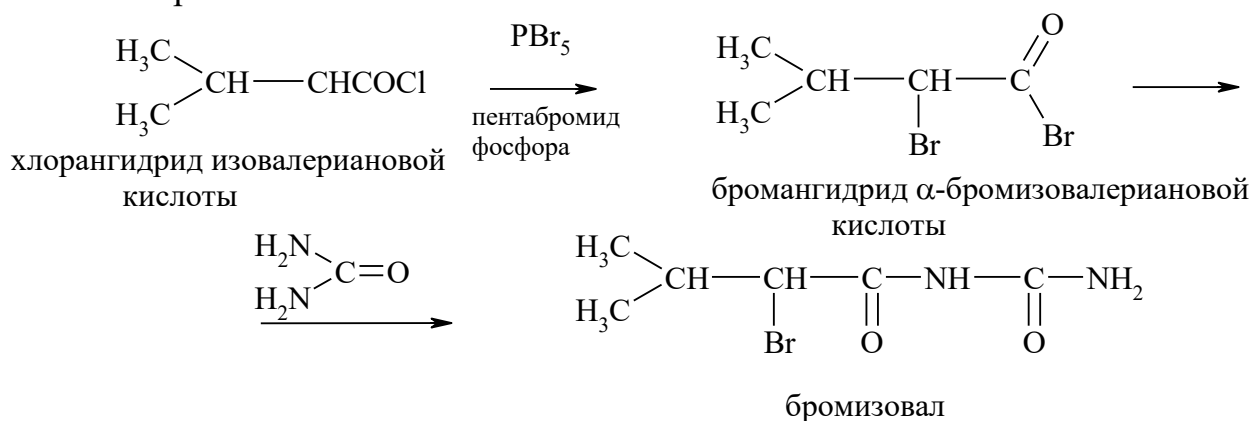
Применяется при неврозах и неврозоподобных состояниях с симптомами раздражительности, возбуждения, тревоги, страха, нарушения сна, а также при заболеваниях, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом. В психиатрической практике при острых психотических состояниях мепротан неэффективен.

Уреиды

Бромизовал (Bromisovalum) Bromisoval*



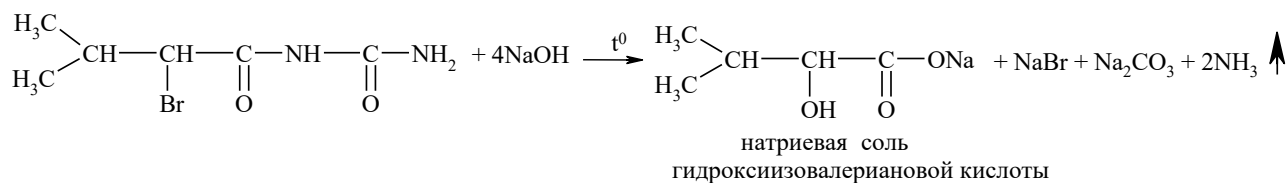
Получение. Ацилированием мочевины бромангидридом α -бромизовалериановой кислоты.



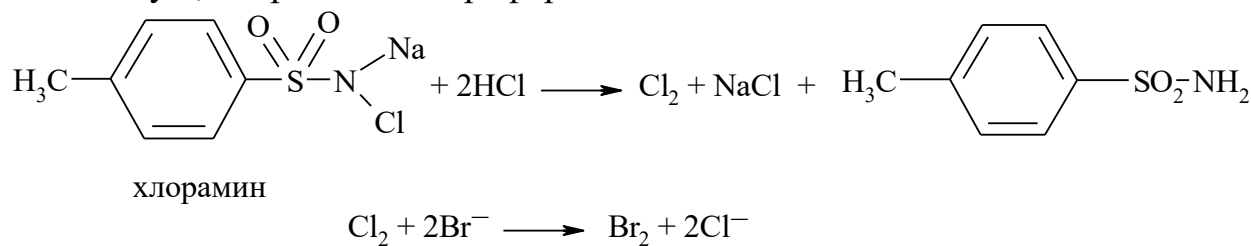
Свойства. Белый кристаллический порошок со слабым запахом, горьковатого вкуса. Очень мало растворим в воде, растворим в 96% спирте.

Идентификация:

1. При нагревании с растворами щелочей происходит гидролиз с образованием аммиака, который обнаруживают по запаху. Одновременно органически связанный бром переходит в ионное состояние:

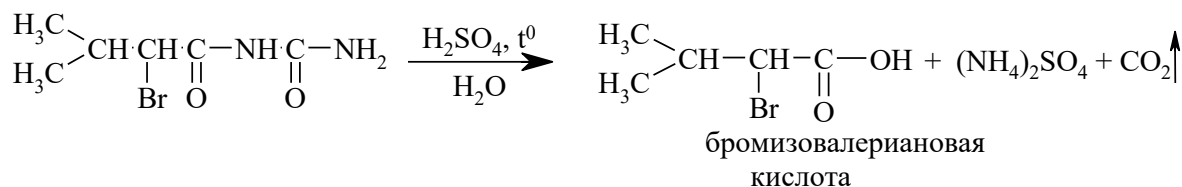


После охлаждения прибавляют кислоту хлористоводородную разведенную, хлорамин и хлороформ:

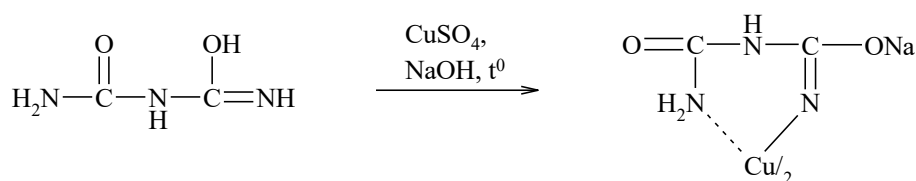
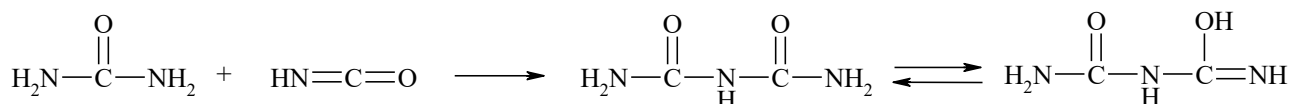
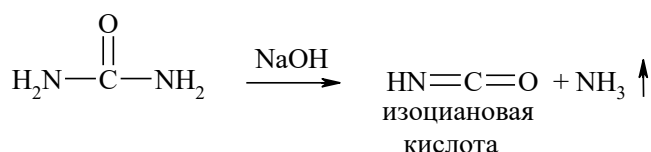
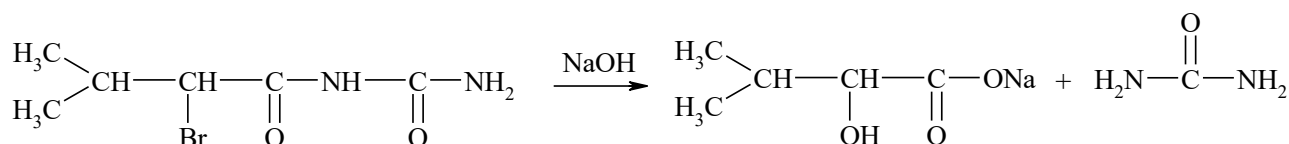


Свободный бром окрашивает хлороформный слой в желто-бурый цвет.

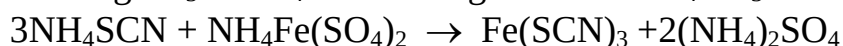
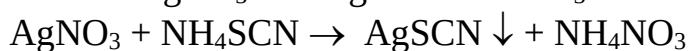
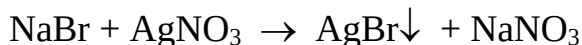
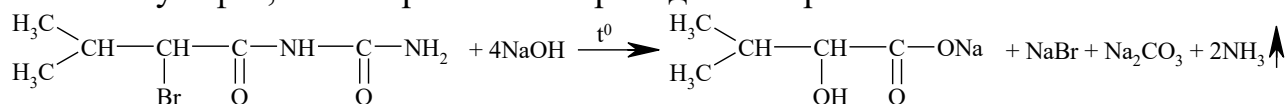
2. При нагревании лекарственного вещества с раствором кислоты серной ощущается резкий запах кислоты α -бромизовалериановой:



3. Биуретовая реакция на мочевины. При нагревании лекарственного средства с раствором меди (II) сульфата в щелочной среде появляется розово-красное или (при избытке меди (II) сульфата) – красно-фиолетовое окрашивание:



Количественное определение. Аргентометрия после щелочного гидролиза, обратное титрование по методу Фольгарда, индикатор – железа (III) аммония сульфат, $s=1$. Параллельно проводят контрольный опыт:

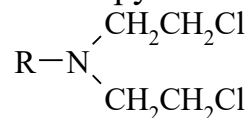


Хранение. В хорошо укупоренной таре темного стекла.

Применение. Как успокаивающее и умеренное снотворное средство.

Лекарственные вещества - производные бис-(β-хлорэтил)-амина

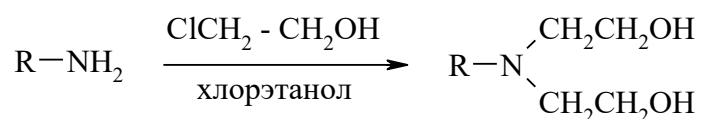
Общая формула препаратов этой группы:



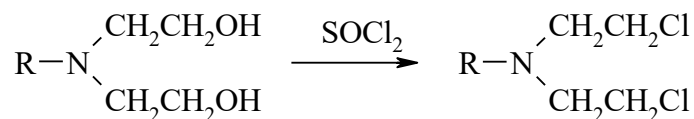
где R может быть алифатическим, ароматическим, гетероциклическим радикалом.

Производные бис-(β-хлорэтил)-амина обладают алкилирующими свойствами. Они способны реагировать с нуклеофильными центрами белковых молекул, нарушая синтез ДНК, в меньшей степени РНК, в результате чего нарушается жизнедеятельность клеток, которые быстро делятся, и блокируется их митотическое деление. Высокую чувствительность к действию этих веществ проявляют ядра опухолевых и лимфоидных клеток, что послужило основой для создания противоопухолевых средств. Вместе с тем бис-(β-хлорэтил)-амины легко взаимодействуют с нуклепротеидами клеточных ядер кроветворных тканей, вследствие чего они угнетают процесс кроветворения.

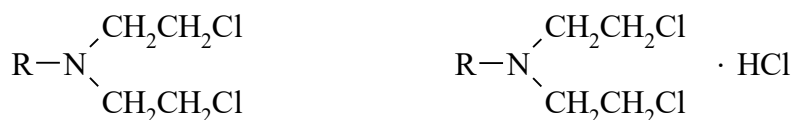
Способы получения производных этой группы имеют много общего. В качестве исходного продукта для синтеза берут аминопроизводное (алифатического, ароматического или гетероциклического ряда) и с помощью β-хлорэтанола или этиленоксида вводят гидроксиэтильную группу:



Замещение гидроксигрупп хлором осуществляют с помощью тионилхлорида [серы (IV) дихлороксида]:



Наличие атома азота обуславливает основной характер производных бис-(β-хлорэтил)-амина. Лекарственные вещества этой группы применяют в виде оснований или гидрохлоридов:



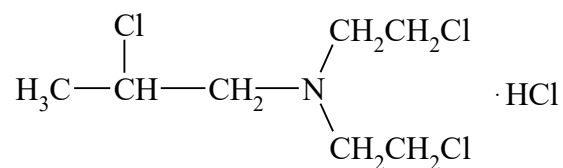
Для идентификации лекарственных средств используют химические реакции, с помощью которых обнаруживают алифатическую или ароматическую часть молекулы, связанную с остатком бис-(β-хлорэтил)-аминa. Выбор реакций зависит от химической структуры лекарственного средства. Для определения остатка бис-(β-хлорэтил)-аминa используют реакции с никотиновой кислотой и бензидином, с диэтиламидом никотиновой кислоты и другими реактивами. Если препарат представляет собой гидрохлорид (новэмбихин, сарколизин), то хлорид-ион обнаруживают реакцией с раствором серебра нитрата.

Для анализа производных бис-(β-хлорэтил)-аминa применяются оптические методы. Сарколизин и хлорбутин идентифицируют и количественно определяют УФ-спектрофотометрически. Фотометрирование всех лекарственных средств этой группы возможно по окрашенным продуктам реакции с диэтиламидом никотиновой кислоты. Для экстракционной фотометрии сарколизина в качестве реактива используют натрия эозинат, а циклофосфамид определяют в виде комплекса с железа (III) тиоцианатом. Идентификация и количественное ИК-спектрофотометрическое определение основаны на использовании полосы валентных колебаний C-Cl- связи β-хлорэтиламинной группы при 760-770 см⁻¹ (растворитель – ацетон).

В онкологии наиболее широко применяют новэмбихин, сарколизин, хлорбутин, циклофосфамид.

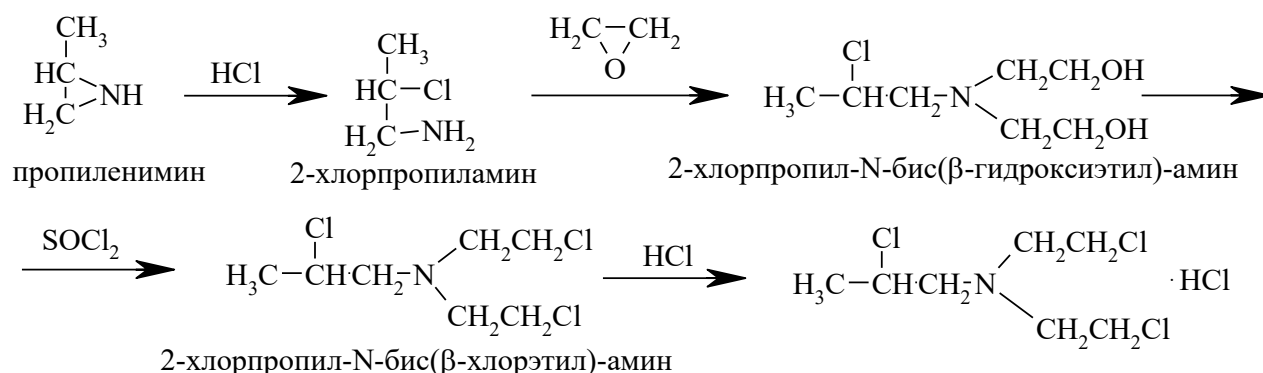
Нельзя допускать попадания субстанций этой группы на кожу и слизистые оболочки, т.к. они обладают сильным раздражающим действием.

Новэмбихин (Novembichinum)



2-Хлорпропил-бис-(β-хлорэтил)-аминa гидрохлорид

Получение. Осуществляют по следующей схеме:



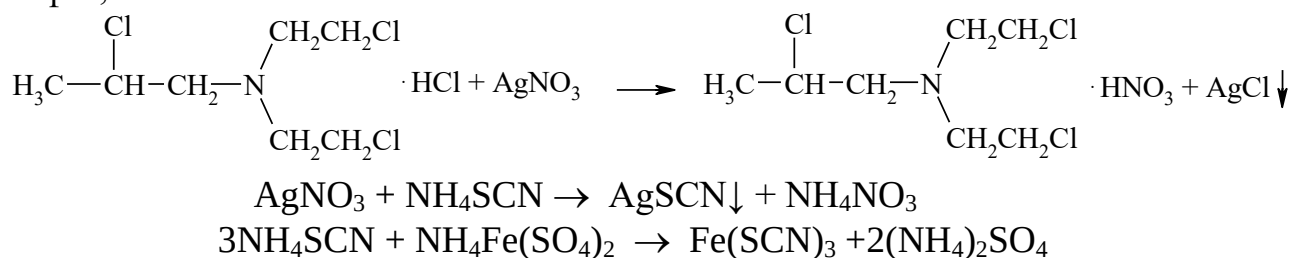
Свойства. Белый порошок, растворим в воде и спирте, не растворим в эфире.

Идентификация:

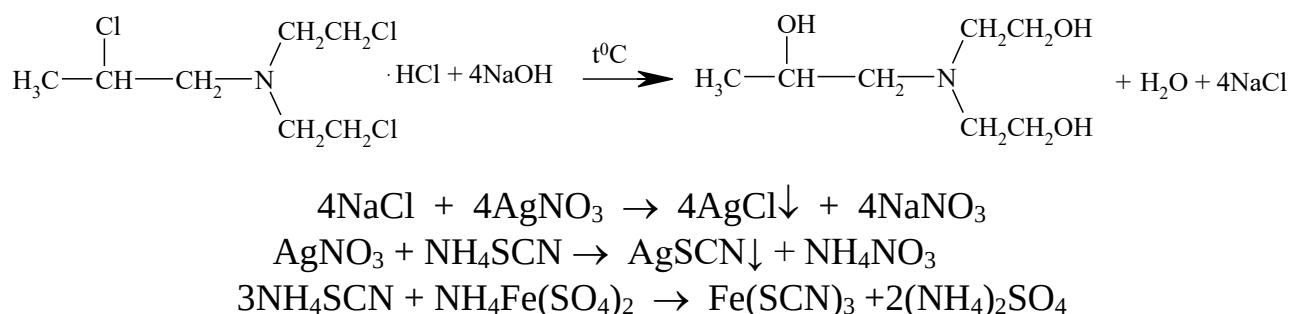
1. С раствором калия йодовисмутата (реактивом Драгендорфа) в сернокислой среде образуется оранжевый осадок
2. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды:

Количественное определение:

1. Аргентометрия, обратное титрование по связанной кислоте хлористоводородной (метод Фольгарда), индикатор – железа (III) аммония сульфат, $s=1$:



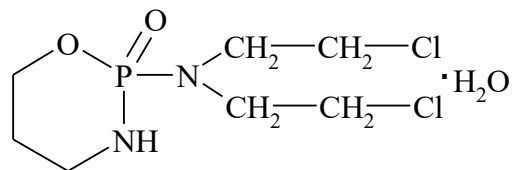
2. Аргентометрия по методу Фольгарда после предварительного нагревания новэмбихина с натрия гидроксидом (нейтрализуется гидрохлорид и отщепляется органически связанный хлор), $s=1/4$:



Хранение. В хорошо закрытых склянках или ампулах, в прохладном месте.

Применение. Цитостатическое (противоопухолевое) средство. Применяется при лимфогранулематозе, хроническом лимфолейкозе.

Циклофосфамид (Cyclophosphamidum) (ГФУ)
Циклофосфан (Cyclophosphanum)
Cyclophosphamide*

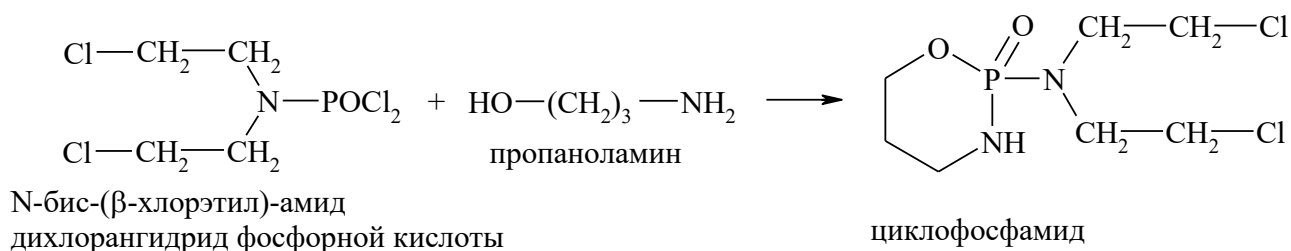


(2*RS*)-*N,N*-бис(2-хлорэтил)тетрагидро-2*H*-1,3,2-оксазафосфорин-2-амин-2-оксид

или

(2*RS*)-2-[бис(2-хлорэтил)амино]тетрагидро-2*H*-1,3,2-оксазафосфорин-2-оксида

Получение. Осуществляют по такой схеме:



Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, мало растворим в эфире.

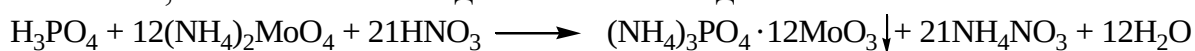
Идентификация:

1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия, метод тонкослойной хроматографии.

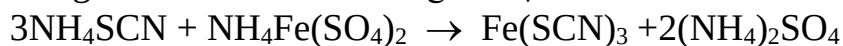
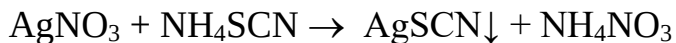
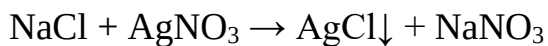
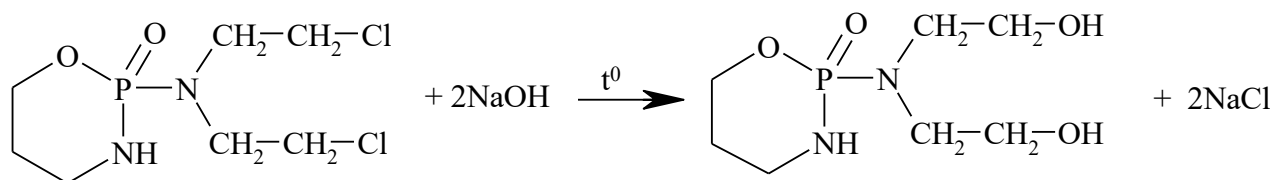
2. Сущанства дает реакцию на хлориды при нагревании с раствором серебра нитрата.

3. Нефармакопейные реакции: а) амидный азот определяют после нагревания с кислотой серной концентрированной и добавления после охлаждения 20% раствора натрия гидроксида. При нагревании выделяется аммиак, который определяют по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

б) лекарственное средство нагревают с кислотами серной и азотной концентрированными до удаления азота оксидов и обесцвечивания. К раствору прибавляют аммония молибдат – появляется ярко-желтое окрашивание, постепенно выпадает желтый осадок.



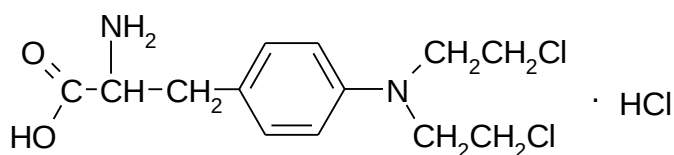
Количественное определение. Аргентометрия по методу Фольгарда после предварительного нагревания с натрия гидроксидом в присутствии этиленгликоля, индикатор – железа (III) аммония сульфат, $s=1/2$:



Хранение. В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 10°C.

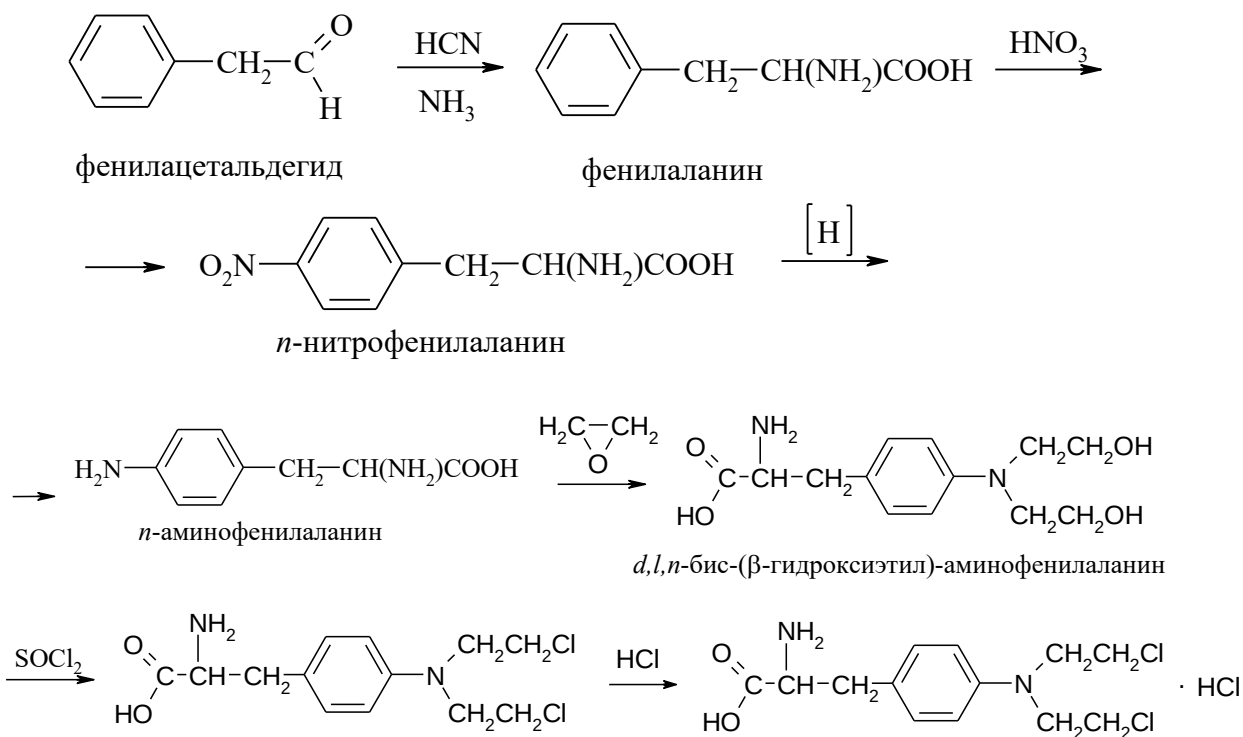
Применение. Цитостатическое средство.

Сарколизин (Sarcolysinum) Sarcolysin*



(+,-)-α-Амино-β-[*n*-бис-(β-хлорэтил)-аминофенил]-пропионовой кислоты гидрохлорид

Получение. Осуществляют по такой схеме:

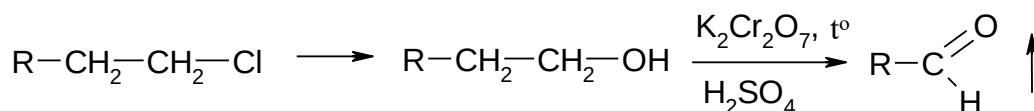


Свойства. Белый или слегка желтоватый порошок. Легко растворим в воде при нагревании, метиловом спирте, трудно растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе, растворим в разведенных кислотах и щелочах.

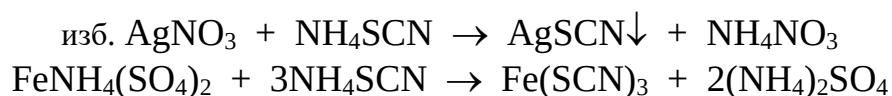
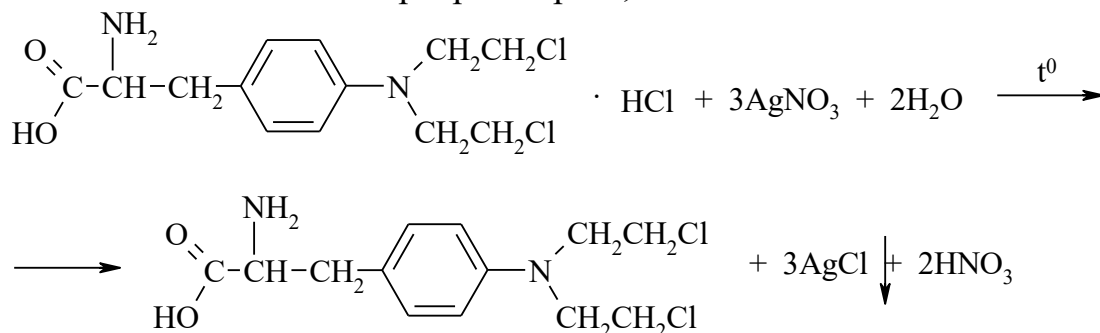
Водные растворы в разведении 1:14 после охлаждения превращаются в гелеобразную массу, более разбавленные растворы остаются без изменений.

Идентификация:

1. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.
2. При нагревании спиртового раствора лекарственного средства с раствором нингидрина образуется фиолетовое окрашивание (фенилаланин).
3. Раствор лекарственного средства нагревают с раствором калия дихромата в кислоте серной. Пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором натрия нитропруссид и каплей пиперидина – появляется синее пятно (ацетальдегид):



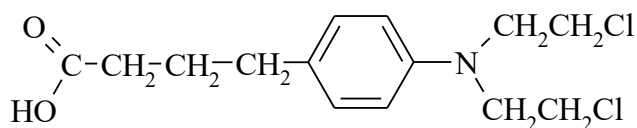
Количественное определение. Аргентометрия по методу Фольгарда после кипячения с избытком серебра нитрата, $s=1/3$.



Хранение. В хорошо укупоренных склянках темного стекла, в сухом прохладном месте.

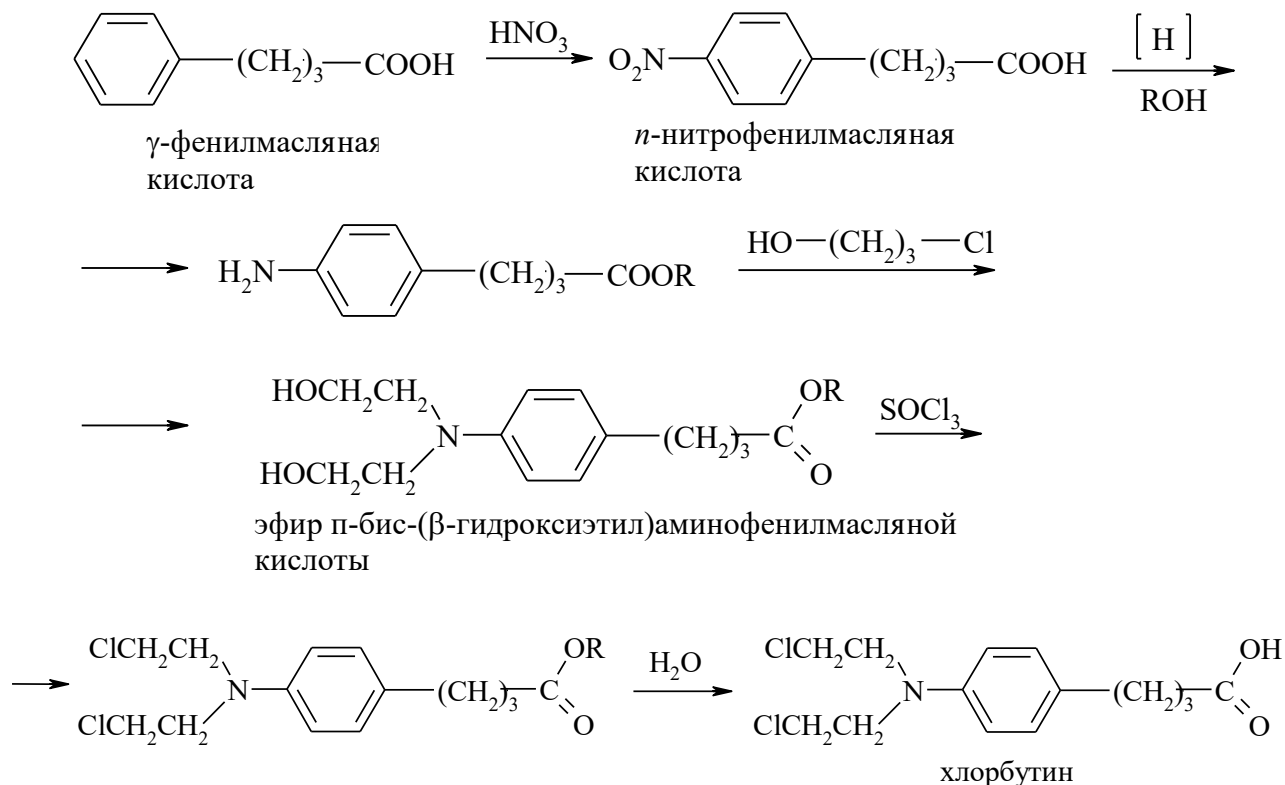
Применение. Цитостатическое средство. Сарколизин можно использовать и для регионарной химиотерапии; при перфузиях опухолей конечностей.

Хлорбутин (Chlorbutinum)
Chlorambucil*



3-[*n*-Бис-(β-хлорэтил)-аминофенил]-масляная кислота

Получение. Осуществляют по такой схеме:



Свойства. Белый, иногда со слабым розоватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, эфире и хлороформе.

Идентификация:

1. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды при кипячении с раствором серебра нитрата в присутствии этанола.
2. В пробирку с навеской лекарственного средства прибавляют калия дихромат в кислоте серной. Пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором натрия нитропруссиды и каплей пиперидина, нагревают - появляется синее пятно (см. *Сарколизин*).

Количественное определение:

1. Аргентометрия по методу Фольгарда. Лекарственное средство нагревают с избытком раствора серебра нитрата с обратным холодильником. Затем избыток серебра нитрата оттитровывают раствором аммония тиоцианата, $s=1/2$.

Параллельно проводят контрольный опыт.

2. Алкалиметрия, прямое титрование в нейтрализованном по фенолфталеину спирте, $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в прохладном месте.

Применение. Цитостатическое средство. Оказывает угнетающее действие на кроветворную ткань и гиперплазированные (опухолевые) ткани. Лекарственное средство влияет более избирательно на лимфоидную ткань, чем на гранулоцитарные элементы. Назначают хлорбутин при хроническом лимфолейкозе (преимущественно при лейкемических формах), лимфо- и ретикулосаркоме, лимфогранулематозе, а также при раке яичников.

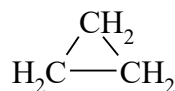
Лекарственные вещества - производные алициклических соединений (циклоалканов) и терпеноидов

К производным алициклических соединений относятся полиметиленовые углеводороды, имеющие циклическое строение и по своим химическим свойствам близки алканам.

Лекарственные вещества – производные циклоалканов

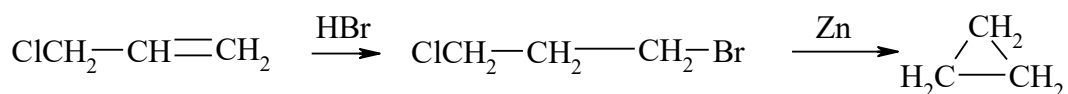
Из многочисленных производных циклоалканов в медицине применяются циклопропан и производные адамантана.

Циклопропан (Cyclopropanum)



Триметилен

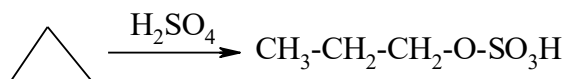
Получение. В промышленных масштабах из аллилхлорида:



Описание. Бесцветный горючий газ с характерным запахом, напоминающим запах петролейного эфира, и едким вкусом. Температура кипения (при 760 мм рт. ст.) 34,5⁰С. С воздухом, кислородом, азота (I) оксидом образует смеси, взрывающиеся при соприкосновении с огнем, искрой и другими источниками возгорания. Эти смеси могут самопроизвольно взрываться также под высоким давлением.

Испытание на чистоту. Исследуют на наличие примесей кислот или щелочей, углерода (II) оксида, спирта, воды, ненасыщенных соединений, галогенов.

Количественное определение. Циклопропан определяют в приборе Гемпеля, поглотительным раствором служит кислота серная, с которой газ активно взаимодействует с раскрытием цикла:



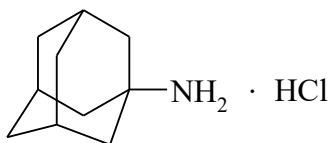
По объему поглощенного кислотой газа устанавливают количественное содержание циклопропана. Поглощаться должно не менее 99% газа.

Перед выполнением испытания на чистоту и количественным определением баллон с циклопропаном выдерживают в течение 6 часов при 25⁰С.

Хранение. В прохладном месте в стальных баллонах объемом 1-2 л, окрашенных в оранжевый цвет, с этикеткой: «Осторожно – циклопропан – огнеопасно». К работе с газом допускается персонал, прошедший специальную подготовку.

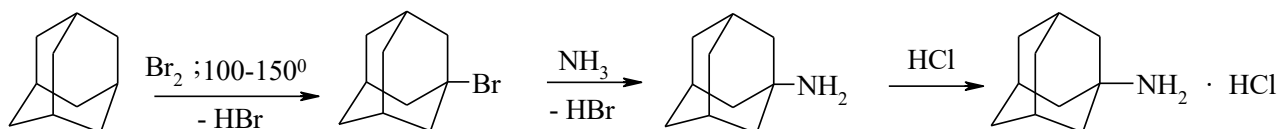
Применение. Циклопропан (в смеси с кислородом) в настоящее время крайне редко используется в качестве средства для ингаляционного наркоза.

Мидантан (Midantanum) Amantadine hydrochloride*



1-Аминоадамантана гидрохлорид

Получение. Осуществляют по такой схеме:



Свойства. Белый кристаллический порошок горького вкуса с легким запахом. Растворим в воде и хлороформе, легко растворим в спирте, практически не растворим в эфире.

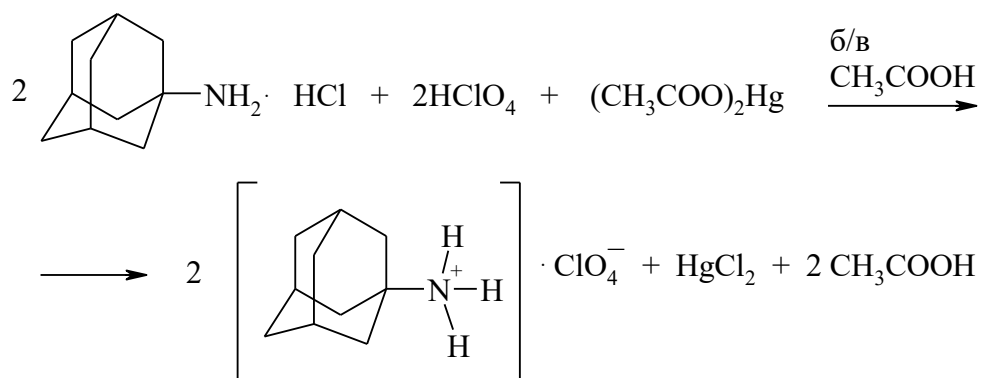
Идентификация:

1. При кипячении с натрия гидроксидом разлагается с выделением аммиака, пары которого изменяют окраску влажной красной лакмусовой бумаги в синий цвет.

2. Основание лекарственного средства - 1-аминоадамантан – образует осадок желтоватого цвета с раствором 2-нитроиндандиона-1,3.

3. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, прямое титрование, индикатор - кристаллический фиолетовый, s=1:

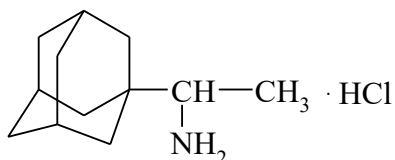


Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В сухом месте.

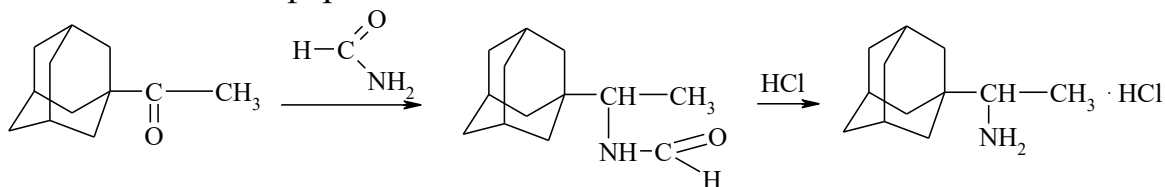
Применение. Антипаркинсоническое средство.

Ремантадин (Remantadinum) Remantadine hydrochloride*



α-Метил-1-адамантилметиламина гидрохлорид

Получение. Путем восстановительного аминирования адамантилметилкетона формамидом:



Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Трудно растворим в воде, растворим в спирте, легко растворим в хлороформе.

Идентификация:

1. Раствор лекарственного средства под действием натрия нитропруссиды в присутствии ацетона и натрия карбоната приобретает фиолетовое окрашивание.

2. Лекарственное средство дает характерную реакцию на хлориды.

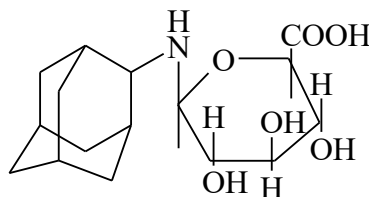
Количественное определение проводят аналогично мидантану.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в сухом месте.

Применение. Ремантадин обладает выраженной противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа А, оказывает антитоксическое действие при гриппе, вызванном вирусом В. Применяется с целью раннего лечения и профилактики гриппа в период эпидемий.

Неэффективен при других острых респираторных вирусных инфекциях.

Глудантан (Gludantanum)



Глюкуронид 1-аминоадамантана

Свойства. Белый иногда со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Трудно растворим в воде, мало растворим в спирте.

Идентификация:

1. Взаимодействие с медно-тартратным реактивом (реактив Фелинга) (восстановительные свойства глюконовой кислоты).

2. С натрия нитропруссидом в присутствии ацетона и натрия карбоната образуется зеленое окрашивание.

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s=1$.

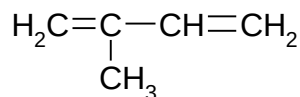
Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Применение. Антипаркинсоническое средство.

Лекарственные вещества - производные терпеноидов

Терпеноидами называют углеводороды и их кислородсодержащие производные (спирты, альдегиды, кетоны и др.), входящие в состав эфирных масел растений и смол хвойных деревьев.

В основе молекулы терпеноидов лежит углеводород изопрен (2-метилбутадиен-1,3):

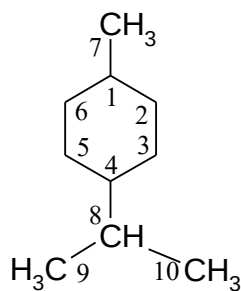


Общая суммарная формула всех терпеноидов кратна C_5H_8 , т.е. $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$.

Терпеноиды могут иметь ациклическое и циклическое строение. В медицинской практике применяют производные моноциклических и бициклических терпенов.

Лекарственные средства моноциклических терпеноидов

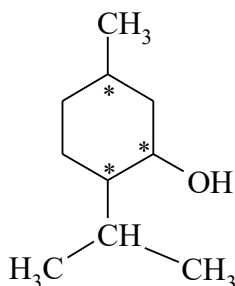
По своей структуре моноциклические терпеноиды являются производными метилизопропилциклогексана (ментана):



ментан

К лекарственным средствам, производным моноциклических терпеноидов, относятся ментол, валидол, терпингидрат.

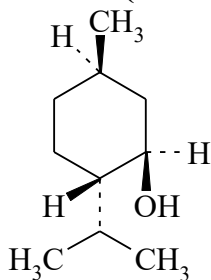
Ментол рацемический (*Mentholum racemicum*) (ГФУ)



Ментол рацемический представляет собой смеси равных частей (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанола

Молекула ментола содержит 3 асимметрических атома углерода, т.е. существует $2^3=8$ оптически активных изомеров и 4 рацемата.

Левоментол (*Levomentholum*)



(1*R*,2*S*,5*R*)-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанол

Левоментол (ментол) встречается в эфирном масле перечной мяты в свободном состоянии и частично в виде эфира уксусной кислоты.

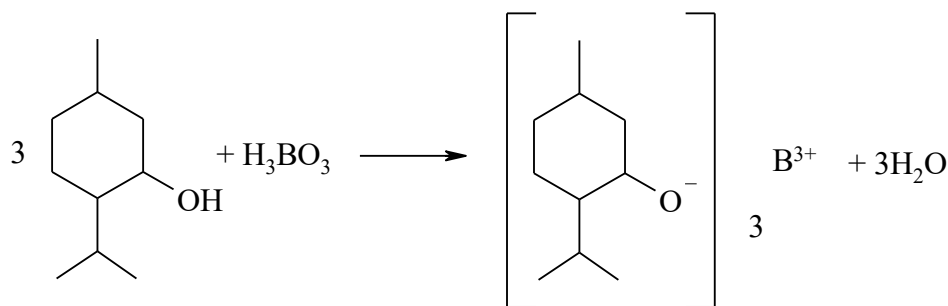
Содержание ментола в эфирном масле зависит от сорта мяты, места и условий ее произрастания.

Получение:

1. Существует несколько методов выделения ментола из эфирного мятного масла:

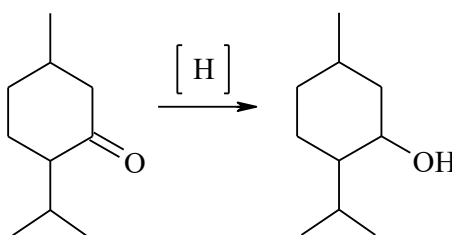
а) метод вымораживания применим для эфирного масла с содержанием ментола до 80%. При фракционной перегонке мятного масла выделяют фракцию, кипящую при 208–212°C, при охлаждении ее до –20°C выделяются кристаллы ментола;

б) боратный метод используется для сортов мятного масла с содержанием ментола 50–60%. Эфирное масло нагревают с борной кислотой при пониженном давлении:

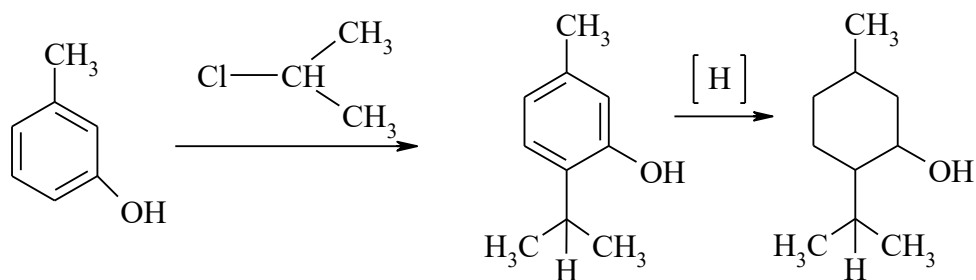


Полученный ментиловый эфир борной кислоты имеет высокую температуру кипения, что позволяет его отделить от других компонентов мятного масла. Затем при перегонке эфира с водяным паром в результате гидролиза получают ментол.

2. Синтезировать ментол (рацемат) можно восстановлением ментона, содержащегося в мятном масле:



3. В промышленности ментол (рацемат) получают при взаимодействии *m*-крезола с изопропилхлоридом и последующим гидрированием тимола под давлением в присутствии катализаторов:

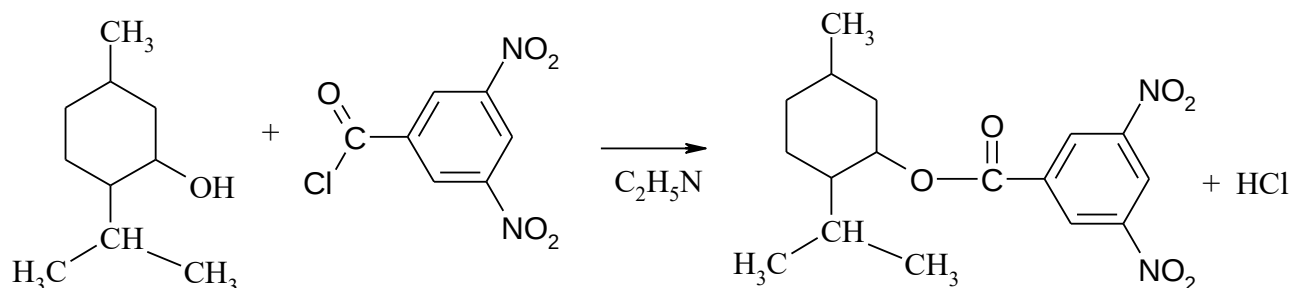


Свойства. Кристаллический порошок, сыпучий или в виде агломератов; призматические или игольчатые бесцветные блестящие кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Летуч при комнатной температуре (плавится при температуре около 34°C), перегоняется с водяным паром. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96% спирте, эфире и петролейном эфире, легко растворим в жирных маслах и вазелиновом масле, очень мало растворим в глицерине. С камфорой, тимолом, фенолом, резорцином, хлоралгидратом образует эвтектические смеси.

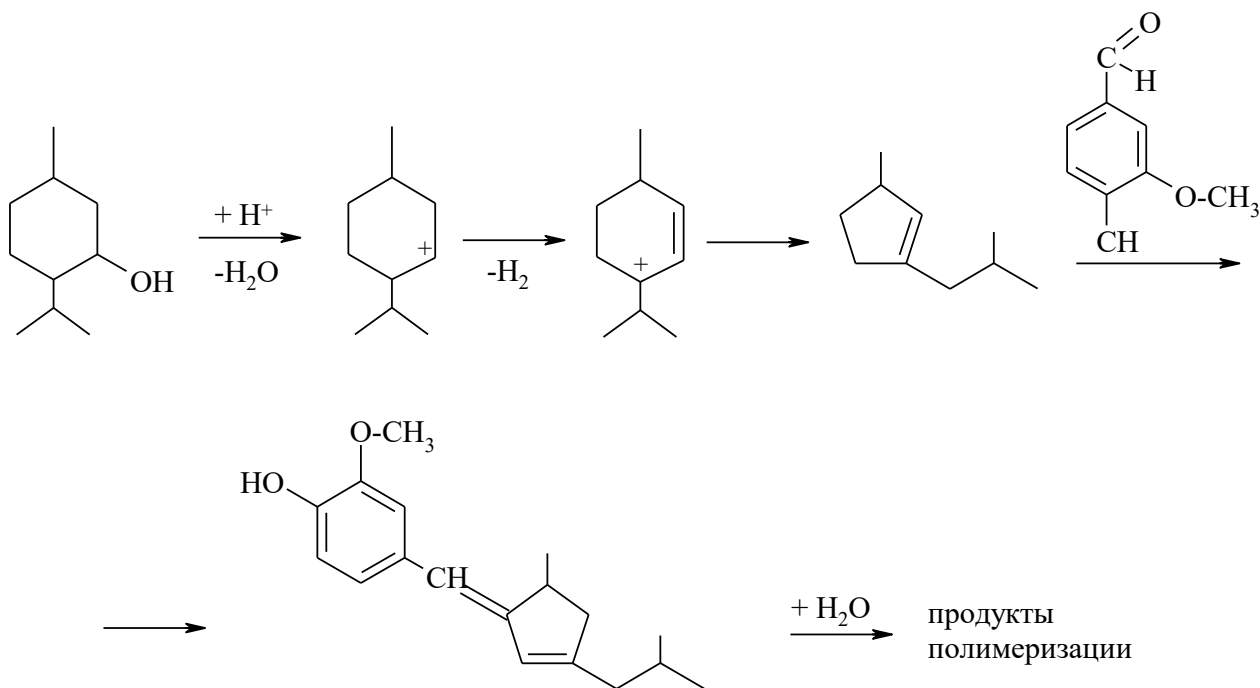
Идентификация:

1. Физико-химическими методами: удельное оптическое вращение, тонкослойная и газовая хроматографии.

2. Реакцией образования сложного эфира с динитробензоилхлоридом в присутствии безводного пиридина, который идентифицируют по температуре плавления:



3. Нефармакопейная реакция. При действии раствора ванилина в кислоте серной концентрированной наблюдается желтое окрашивание, при добавлении воды переходящее в малиново-красное:

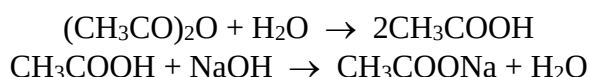
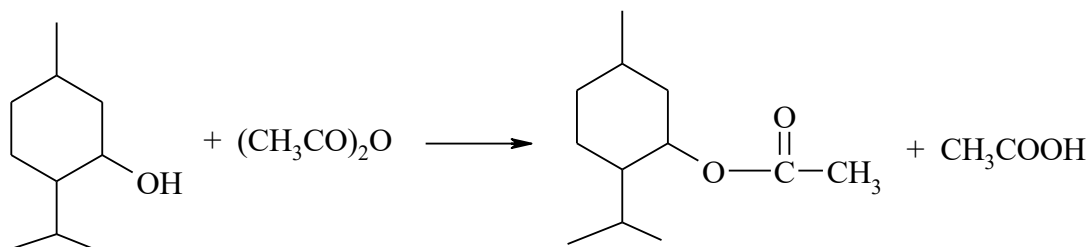


Количественное определение. ГФУ не требует проведения количественного определения субстанции.

Количественное содержание ментола можно определить методом ацетилирования, обратное титрование.

Лекарственное средство ацетируют уксусным ангидридом в среде безводного пиридина (при нагревании с обратным холодильником). Избыток уксусного ангидрида разлагают водой до уксусной кислоты и

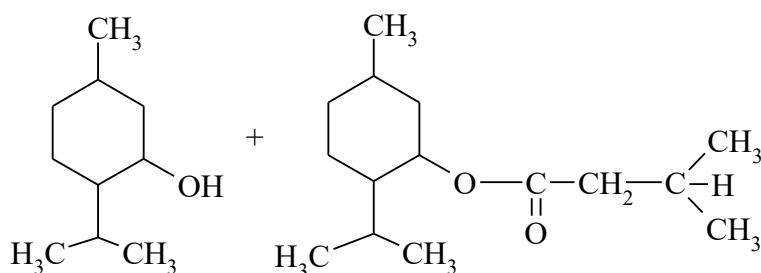
титруют раствором натрия гидроксида, индикатор – фенолфталеин. Параллельно проводят контрольный опыт, s=1:



Хранение. В хорошо укупоренной таре, в прохладном месте.

Применение. Наружно как обезболивающее, слабое антисептическое средство при невралгиях, миалгиях, зудящих дерматозах, мигрени, воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей; внутрь как успокаивающее, рефлекторное сосудорасширяющее средство при легких формах стенокардии.

Валідол (Validolum)



25–30% раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты

Получение. Реакцией этерификации ментола изовалериановой кислотой получают ментиловый эфир изовалериановой кислоты, в котором растворяют ментол.

Свойства. Прозрачная маслянистая жидкость с запахом ментола. Практически не растворим в воде, легко растворим в спирте

Идентификация.

1. Реакция на ментол с раствором ванилина в кислоте серной концентрированной.

2. Плотность 0.894 – 0.907 г/см³.

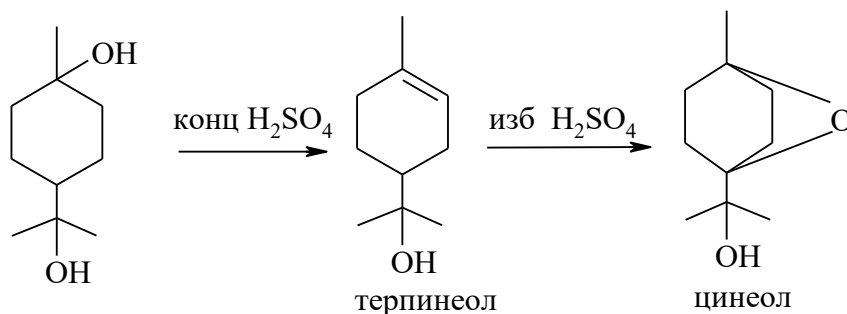
Количественное определение. Алкалиметрия, обратное титрование.

Определяют содержание ментилового эфира изовалериановой кислоты путем гидролиза спиртовым раствором калия гидроксида, избыток которого оттитровывают раствором кислоты хлористоводородной, индикатор – фенолфталеин. Параллельно проводят контрольный опыт, s=1:

Свойства. Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горьковатые на вкус. Мало растворим в воде, хлороформе, эфире, растворим в спирте. Возгоняется при медленном нагревании до 100°C, образуя при охлаждении игольчатые кристаллы. В сухом теплом воздухе медленно выветривается.

Идентификация.

1. При добавлении к горячему раствору терпингидрата кислоты серной концентрированной жидкость мутнеет и приобретает ароматный запах терпинеола. С избытком кислоты серной образуется цинеол и жидкость приобретает камфорный запах:



2. При выпаривании терпингидрата досуха со спиртовым раствором железа (III) хлорида в фарфоровой чашке появляется одновременно в разных местах карминово-красное, фиолетовое, зеленое окрашивание, а при добавлении к охлажденному остатку бензола - синее.

3. Температура плавления 115–117°C.

Количественное определение. Для субстанции АНД не предусматривает количественное определение. Содержание терпингидрата можно определить колориметрическим методом, основанным на восстановлении кислоты фосфоровольфрамовой.

Количественное содержание терпингидрата в таблетках определяют гравиметрически, экстрагируя этанолом. Этанол отгоняют, остаток взвешивают.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

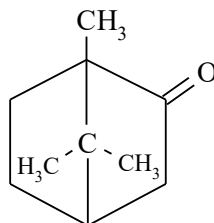
Применение. При хронических бронхитах как отхаркивающее средство.

Лекарственные средства - производные бициклических терпеноидов

Бициклические монотерпеноиды – соединения, состоящие из двух конденсированных неароматических циклов.

К лекарственным средствам, производным бициклических терпеноидов, относятся камфора, бромкамфора, кислота сульфокамфорная.

Камфора рацемическая (*Camphora racemica*) (ГФУ)



(1*RS*,4*SR*)-1,7,7-Триметилбисцикло[2.2.1]гептан-2-он

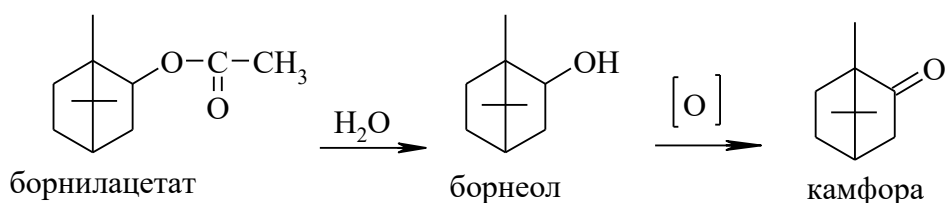
Камфора входит в состав эфирных масел растений – камфороносков – камфорного лавра, камфорного базилика, некоторых видов полыни, шалфея, розмарина. Камфора имеет два асимметрических атома углерода.

С медицинской целью применяется правовращающая *d*-камфора, полученная из камфорного дерева *Cinnamomum camphora*; левовращающая синтетическая *l*-камфора, полученная из пихтового масла, и камфора рацемическая.

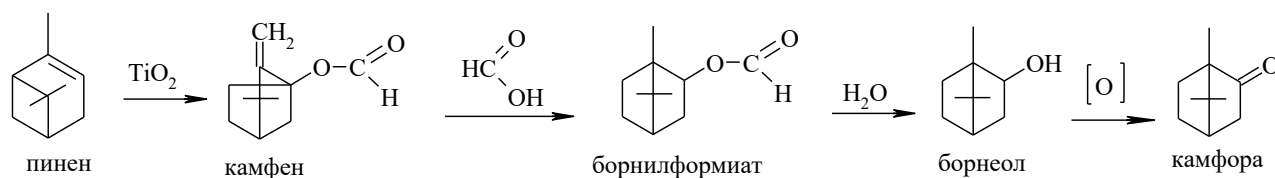
Получение.

1. Природную *d*-камфору получают перегонкой с водяным паром из измельченной древесины камфорного дерева. Затем камфору очищают возгонкой и отжимают на прессах.

2. *l*-Камфору получают по способу Н.В. Вершинина. Исходным продуктом является пихтовое масло, которое перегоняют с водяным паром из “пихтовых лапок”. Пихтовое масло состоит из борнилацетата (30–40%), камфена (10 – 20%), пинена (10%) и др. веществ. При температуре выше 180° С выделяют фракцию пихтового масла, содержащую борнилацетат, гидролизуют его раствором натрия гидроксида и затем окисляют хромовой смесью или кислотой азотной до камфоры.



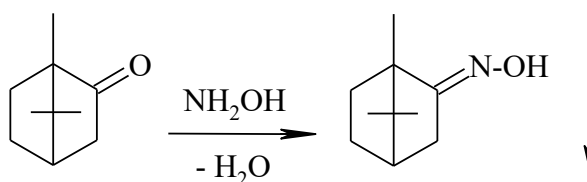
3. Синтетическую рацемическую камфору получают по методу В.Е. Тищенко из пинена, содержащегося в скипидаре. Пиненовую фракцию изомеризуют в камфен с помощью катализатора – титана (IV) оксида, а затем при взаимодействии с кислотой муравьиной получают борнилформиат, гидролизующийся до borneола и окисляют в камфору:



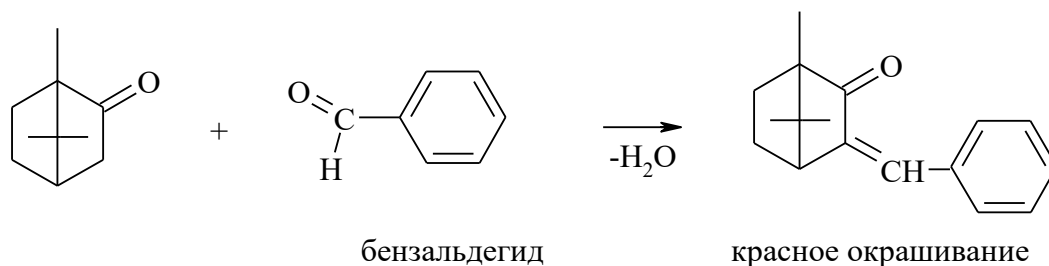
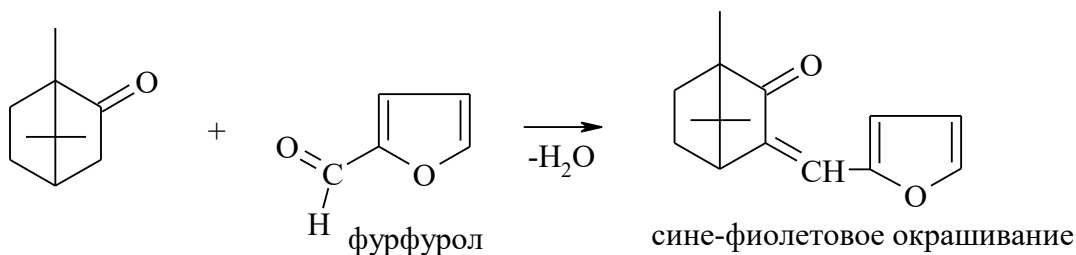
Свойства. Кристаллический порошок или рыхлая кристаллическая масса белого цвета, легко летучая даже при комнатной температуре, с сильным характерным запахом и пряным горьковатым, затем охлаждающим вкусом. При осторожном нагревании выпаривается не обугливаясь. Мало растворима в воде, очень легко растворима в спирте, эфире и петролейном эфире. Легко растворима в жирных маслах, очень мало растворима в глицерине. С тимолом, ментолом, фенолом и хлоралгидратом образует густые жидкости (эвтектические смеси).

Идентификация:

1. Температура плавления 172°C - 180°C.
2. ИК-спектроскопия.
3. Удельное оптическое вращение 10%-ного раствора в этаноле: рацемата – от -0,15° до +0,15°; *d*-формы – от +41° до +44°; *l*- формы – от -39° до -44°.
4. Реакция с гидроксиламина гидрохлоридом в присутствии натрия ацетата безводного с образованием кетоксима, который идентифицируют по температуре плавления 118°C - 121°C:

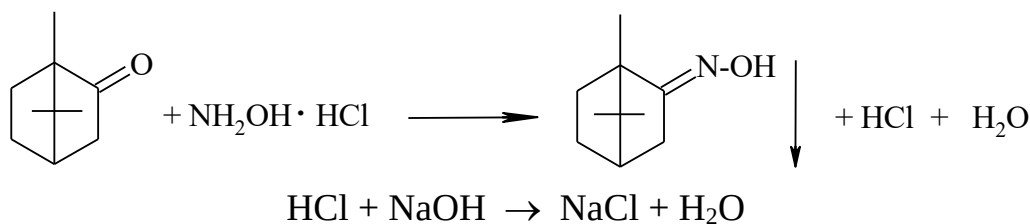


5. Нефармакопейные реакции. Цветные реакции с альдегидами:



Количественное определение. Для субстанции ГФУ не предусматривает количественное определение. Однако, с этой целью может быть использована реакция с гидроксиламином или гидразинами.

Например, оксимный способ количественного определения основан на взаимодействии камфоры с гидроксиламина гидрохлоридом. Нерастворимый в воде оксим определяют гравиметрически или титруют выделившееся эквивалентное количество кислоты хлористоводородной раствором натрия гидроксида, индикатор – бромтимоловый синий, $s=1$

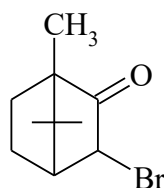


Камфора может быть количественно определена также колориметрическим методом по продуктам реакции с альдегидами.

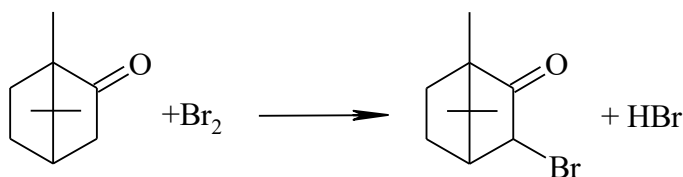
Хранение. В хорошо закупоренных склянках, в прохладном месте.

Применение. Стимулятор ЦНС и кардиотоническое средство для комплексной терапии острой и хронической сердечной недостаточности, при коллапсе, угнетении дыхания, отравлении снотворными и наркотическими средствами. Камфора рацемическая применяется только наружно как раздражающее и антисептическое средство.

Бромкамфора (Bromcamphora)



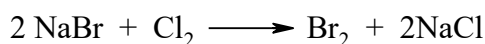
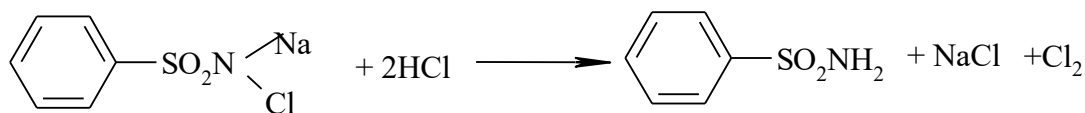
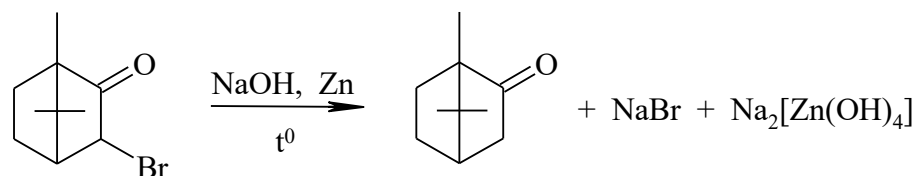
Получение. Действием брома на камфору. Реакцию проводят в среде хлороформа или хлоралгидрата, растворитель отгоняют, а бромкамфору перекристаллизовывают:



Свойства. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок с камфорным запахом и вкусом. Очень мало растворим в воде, легко - в спирте, эфире, хлороформе и жирных маслах.

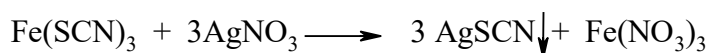
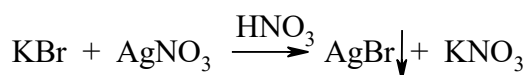
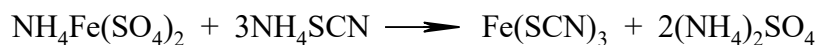
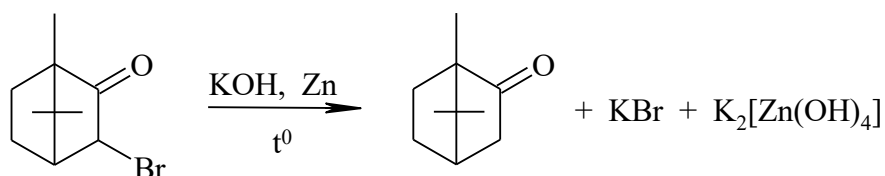
Идентификация:

1. После нагревания бромкамфоры с натрия гидроксидом и цинковой пылью в фильтрате обнаруживают бромиды реакцией с хлорамином:



2. Температура плавления 74–76°C.

Количественное определение. Аргентометрия по модифицированному методу Фольгарда после кипячения с 30%-ным раствором калия гидроксида и цинковой пылью. К реакционной смеси прибавляют кислоту азотную, 0,1 мл титрованного раствора аммония тиоцианата, индикатор - железа (III) аммония сульфат и титруют раствором серебра нитрата до исчезновения красного окрашивания, $s=1$:

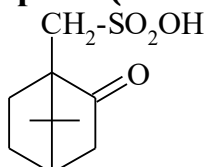


От объема раствора серебра нитрата, израсходованного на титрование, отнимают 0,1 мл раствора аммония тиоцианата.

Хранение. В хорошо укупоренных склянках темного стекла в защищенном от света месте.

Применение. Средство, успокаивающее ЦНС и улучшающее сердечную деятельность.

Кислота сульфокамфорная (Acidum sulfocamphoratum)



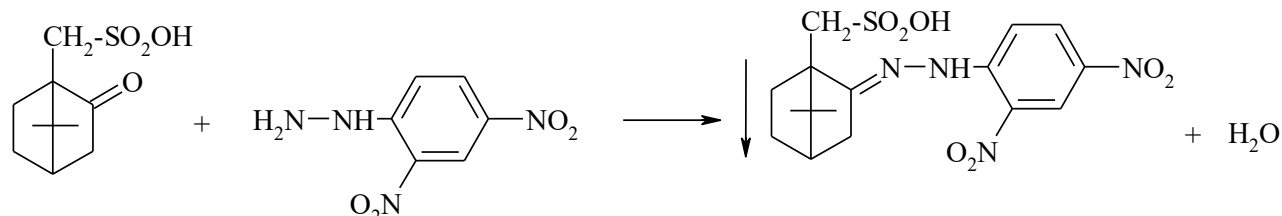
Свойства. Белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде и спирте, мало растворим в эфире.

Идентификация:

1. Наличие сульфогруппы устанавливают после минерализации лекарственного средства со смесью натрия карбоната и натрия нитрата.

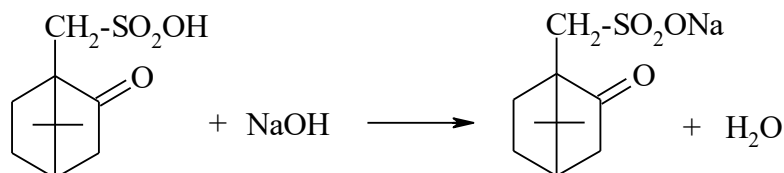
Образовавшиеся сульфаты обнаруживают реакцией с раствором бария хлорида.

2. Наличие кетогруппы подтверждают по образованию желто-оранжевого осадка гидразона при взаимодействии с раствором 2,4-динитрофенилгидразина:



3. Температура плавления 192–195°C, удельное оптическое вращение от -20° до -24° (10% водный раствор).

Количественное определение. Алкалиметрия, прямое титрование индикатор – фенолфталеин, $s=1$:



Кислота сульфокамфорная является составной частью раствора **сульфокамфокаина** (*Sulfocamphocainum 10% pro injectionibus*).

Состав:

кислоты сульфокамфорной	49,6 г
основания прокаина	50,4 г
воды для инъекций	до 1 л

Полученная бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость имеет pH 4,2 – 5,8 и дает положительную реакцию на сульфо- и кетогруппу кислоты сульфокамфорной. При взаимодействии с раствором натрия гидроксида выделяется маслянистый осадок основания прокаина, который после извлечения хлороформом дает реакцию на первичную ароматическую аминогруппу.

При количественной оценке определяют содержание двух ингредиентов в лекарственной фарме: методом алкалиметрии устанавливают содержание кислоты сульфокамфорной и нитритометрическим методом определяют основание прокаина.

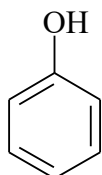
Хранение. В укупоренной таре, в защищенном от света месте.

Применение. Фармакологическое действие аналогично камфоре, но в связи с хорошей растворимостью в воде лекарственное средство быстро всасывается. Применяется при острой сердечной и дыхательной недостаточности, при кардиогенном шоке и др.

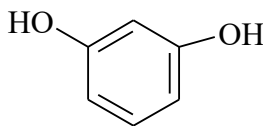
АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Лекарственных вещества - производных фенолов

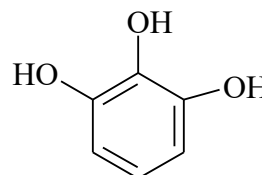
Фенолы - производные ароматических углеводородов, которые содержат в молекуле одну или несколько гидроксильных групп, непосредственно связанных с ароматическим ядром. По числу гидроксильных групп различают одно-, двух- и трехатомные фенолы:



фенол

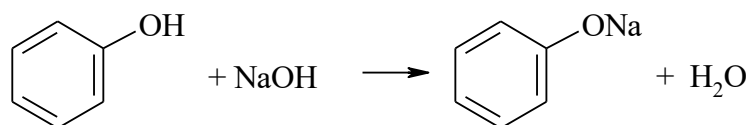


резорцин



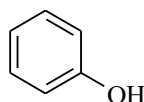
пирогаллол

Химические свойства фенолов обусловлены как наличием в молекуле гидроксильной группы с подвижным атомом водорода, так и ароматическими свойствами бензольного ядра. Кислые свойства у фенолов выражены сильнее, чем у спиртов вследствие взаимодействия электронной пары атома кислорода гидроксильной группы с π -электронами ароматического кольца бензола. С растворами щелочей они образуют феноляты:



Растворы фенолятов в воде очень гидролизуются и нейтрализуются даже углерода (IV) оксидом (CO_2). Поэтому карбонаты щелочных металлов не взаимодействуют с фенолами. Этим фенолы отличаются от кислот. В медицинской практике применяют лекарственные средства: фенол, тимол, резорцин, фенолфталеин, ксероформ, нитрофунгин, оксолин.

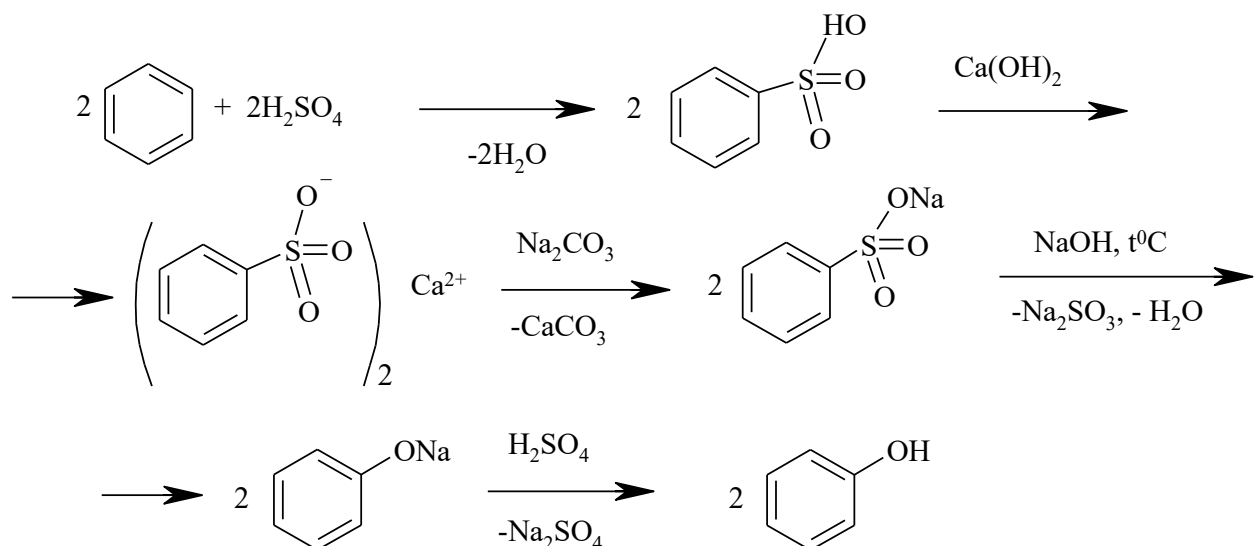
Фенол (Phenolum) (ГФУ)



Получение.

1. Из каменноугольной смолы.
2. Синтетический способ.

Бензол обрабатывают кислотой серной концентрированной, получают бензолсульфокислоту, реакционную массу нейтрализуют кальция гидроксидом, фильтруют. Фильтрат обрабатывают натрия карбонатом, упаривают и натрия бензолсульфонат сплавляют с натрия гидроксидом. Полученный натрия фенолят обрабатывают кислотой серной:

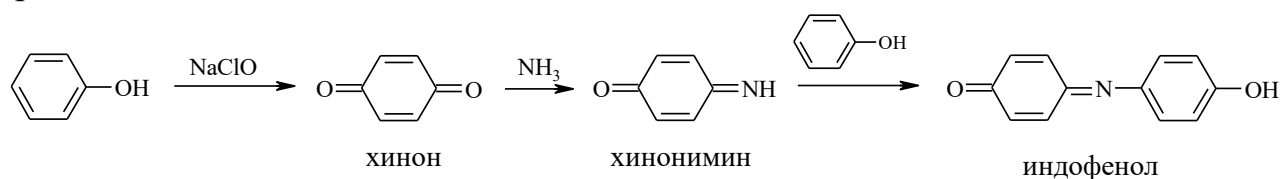


Фенол очищают перегонкой, отбирая фракцию, которая кипит при температуре 178-182°C.

Свойства. Бесцветные, бледно-розовые или бледно-желтоватые кристаллы, или кристаллическая масса, расплывающиеся на воздухе, со своеобразным запахом. Растворим в воде, очень легко растворим в 96 % спирте, глицерине, метилхлориде и маслах. В растворах щелочей и аммиака легко растворяется с образованием фенолятов. Реакция водного раствора слабокислая. При прибавлении небольшого количества воды к кристаллическому фенолу он переходит в жидкость вследствие образования гидрата $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, плавится при 16°C.

Идентификация:

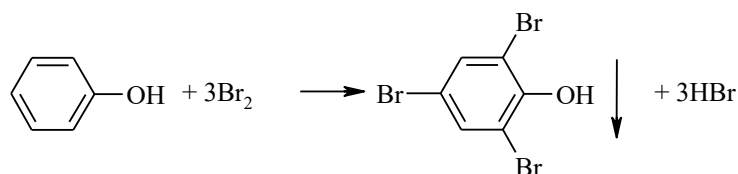
1. Индофеноловая реакция. Фенол растворяют в растворе аммиака концентрированного и прибавляют раствор натрия гипохлорита концентрированного - появляется голубое окрашивание, которое со временем становится более интенсивным:



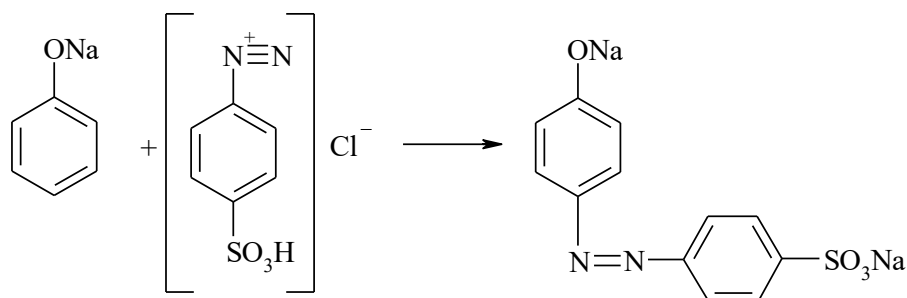
2. Раствор фенола образует с раствором железа (III) хлорида фиолетовое окрашивание, которое исчезает при прибавлении 2-пропанола (реакция на фенольный гидроксил):



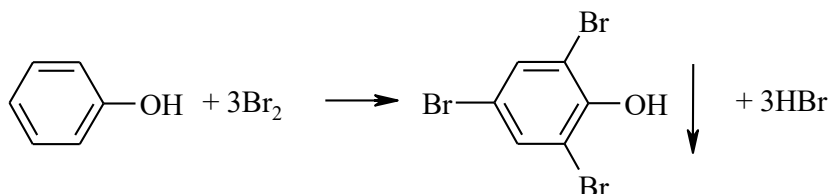
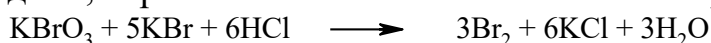
3. С бромной водой образует осадок трибромфенола бледно-жёлтого цвета (реакция на бензольное кольцо):



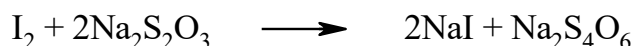
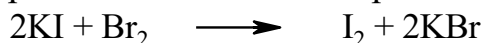
4. Нефармакопейная реакция – реакция азосочетания. Щелочной раствор фенола образует с солями диазония окрашенные в вишнево-красный или оранжево-красный цвет азокрасители, например:



Количественное определение. Броматометрия, обратное титрование. В склянку с притертой пробкой к раствору навески прибавляют избыток титрованного раствора бромид-бромата, подкисляют кислотой хлористоводородной, перемешивают и оставляют на некоторое время:



Избыток калия бромата определяют йодометрически, индикаторы - крахмал и хлороформ – прибавляют в конце титрования, s=1

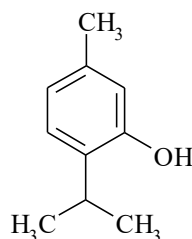


Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В закупоренной таре, в защищенном от света месте.

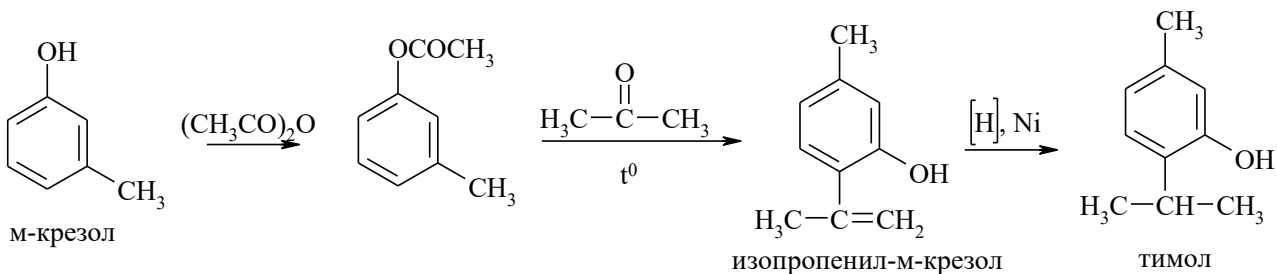
Применение. Антисептик. Чистый фенол вызывает ожоги. 3–5%-ный раствор фенола в глицерине, 2% мазь фенола, «Ферезол» (смесь крезол и фенола) применяют для удаления бородавок, папиллом.

Тимол (Thymolum) (ГФУ)



5-Метил-2-(метилэтил)фенол

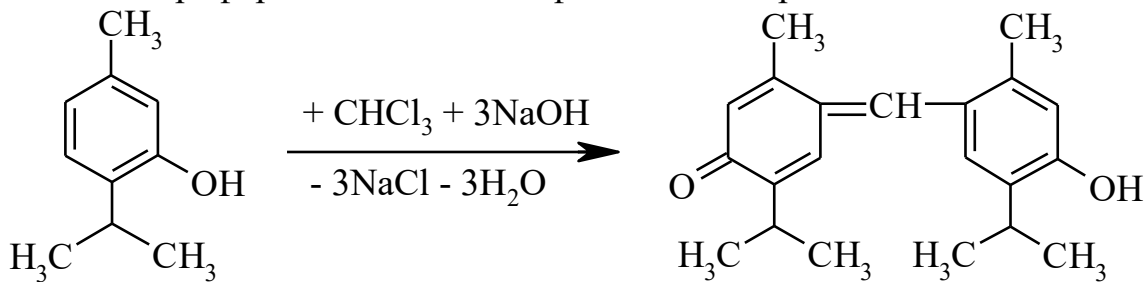
Получение. Синтетическим путем из *м*-крезола:



Свойства. Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом,пряно-жгучего вкуса. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в спирте и эфире, легко растворим в эфирных и жирных маслах, умеренно растворим в глицерине. Наличие фенольного гидроксила обуславливает легкую растворимость лекарственного вещества в щелочах.

Идентификация:

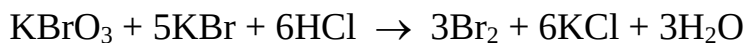
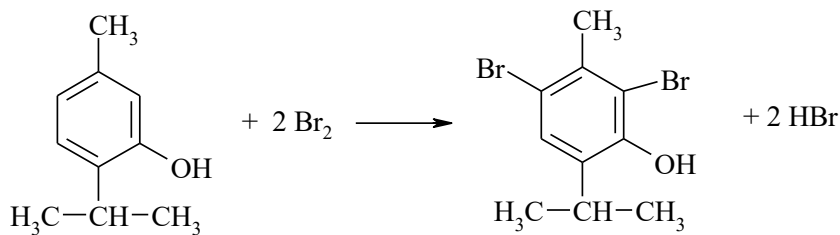
1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия.
2. При нагревании тимола с раствором натрия гидроксида в присутствии хлороформа наблюдается фиолетовое окрашивание.



3. При растворении тимола в кислоте уксусной ледяной и прибавлении равных количеств кислот серной и азотной концентрированных наблюдается сине-зеленое окрашивание.

Количественное определение. Броматометрия, прямое титрование, индикатор – метиловый оранжевый, $s=1,5$.

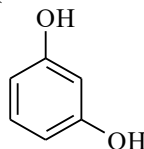
Навеску тимола растворяют в растворе натрия гидроксида, прибавляют калия бромид, избыток кислоты хлористоводородной и титруют раствором калия бромата до исчезновения розового окрашивания:



Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

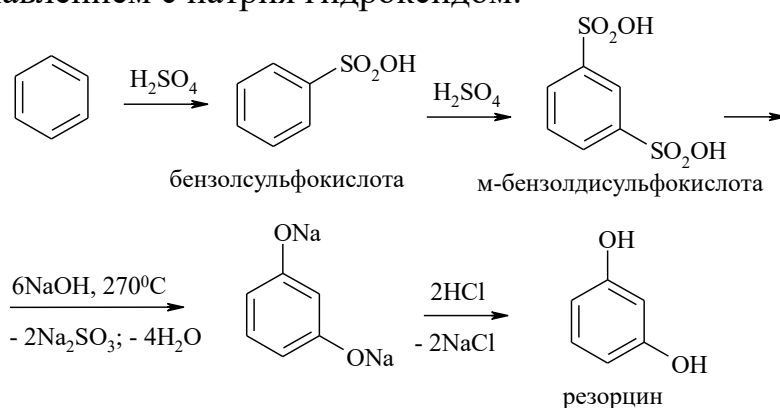
Применение. Антисептическое, антигельминтное средство. Входит в состав “Тимолицида”, “Олигосепта”.

Резорцин (Resorcinum) (ГФУ)



Бензол-1,3-диол

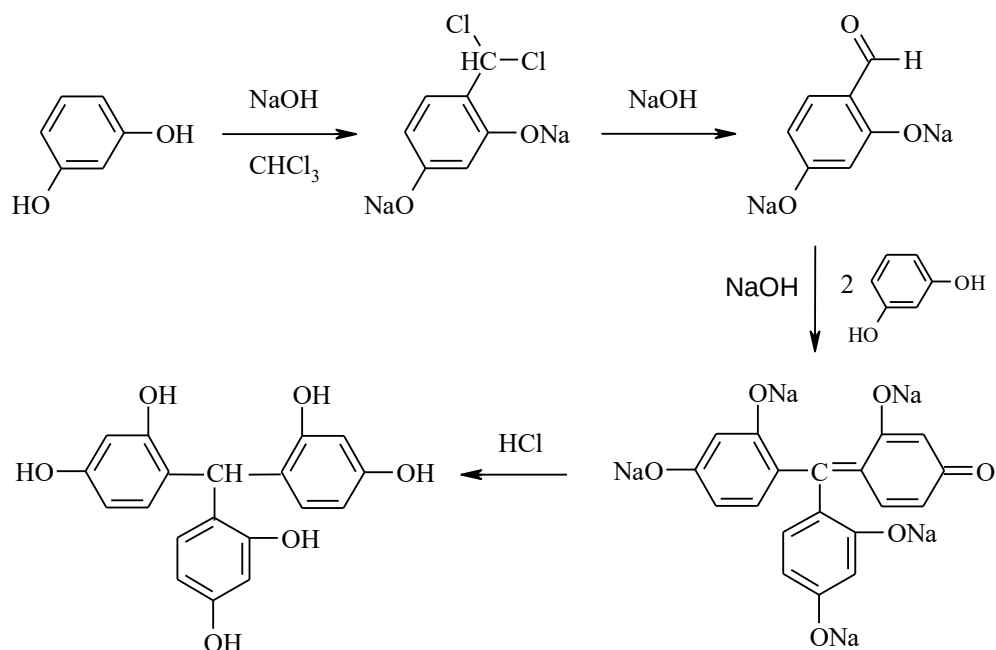
Получение. Аналогично фенолу - сульфированием бензола и дальнейшим сплавлением с натрия гидроксидом:



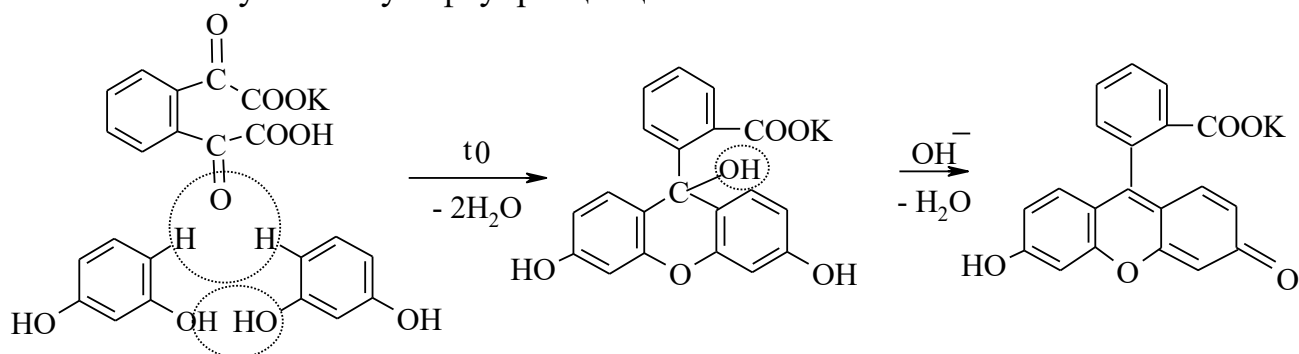
Свойства. Кристаллический порошок или кристаллы бесцветные, или бледно-розовато-серого цвета. Краснеют под воздействие света и воздуха. Очень легко растворим в воде и 96% спирте, легко растворим в эфире, растворим в жирах и глицерине. При нагревании полностью выпаривается.

Идентификация.

1. По температуре плавления.
2. Получение ауринового красителя при нагревании субстанции с хлороформом в присутствии раствора натрия гидроксида концентрированного, появляется интенсивное темно-красное окрашивание, которое при прибавлении небольшого избытка кислоты хлористоводородной переходит в бледно-жёлтое:



3. Специфической реакцией является реакция сплавления его с калия гидрофталатом с образованием флуоресцеина, который в щелочной среде имеет интенсивную зелёную флуоресценцию:



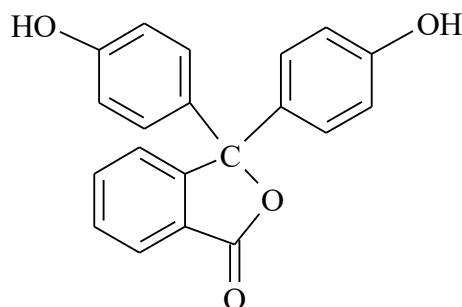
Испытания на чистоту. Определяют примесь пирокатехина по образованию желтого окрашивания с раствором аммония молибдата.

Количественное определение. Броматометрия, обратное титрование, $s=1$ (см. *Фенол*).

Хранение. В плотно закупоренных склянках из темного стекла, в защищенном от света месте.

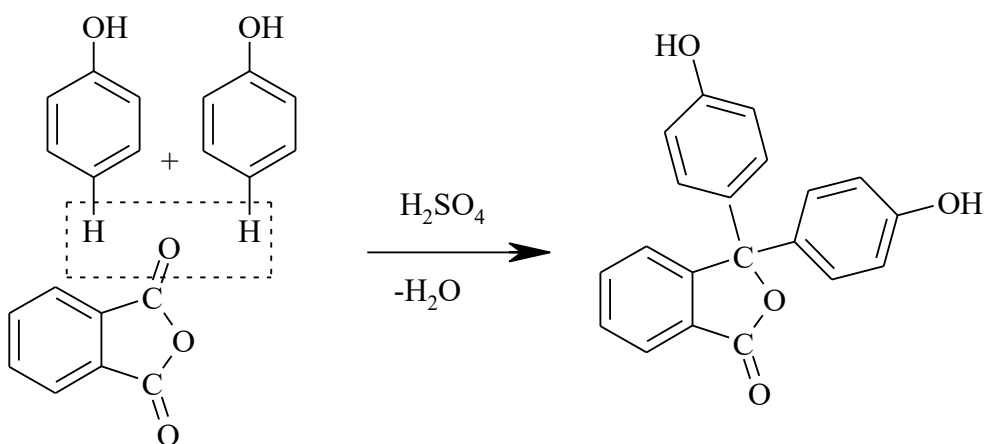
Применение. Антисептическое средство. Применяют главным образом наружно при кожных заболеваниях в виде мазей 5%; 10%; 20% или 2,5% -ных водно-спиртовых растворов.

Фенолфталеин (Phenolphthaleinum)



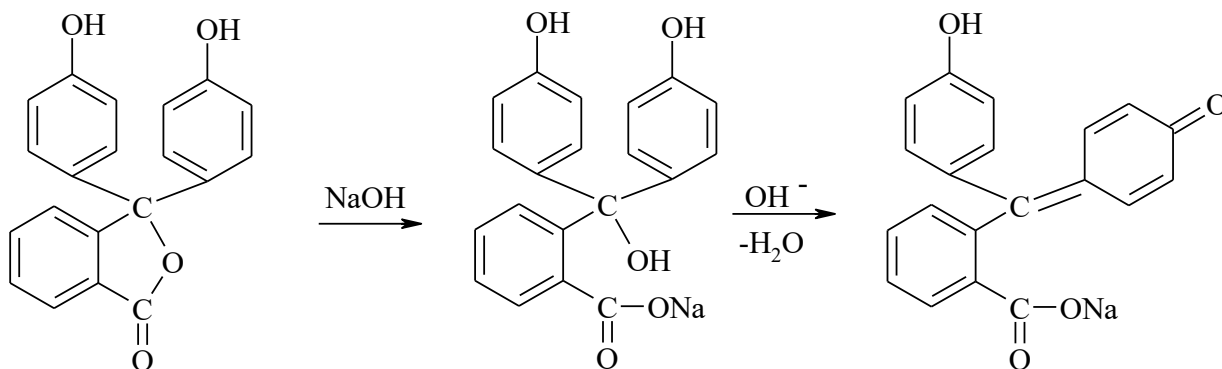
α,α -Ди-(4-гидроксифенил)-фталид

Получение. Путем нагревания фенола и фталевого ангидрида в присутствии водоотнимающих средств:



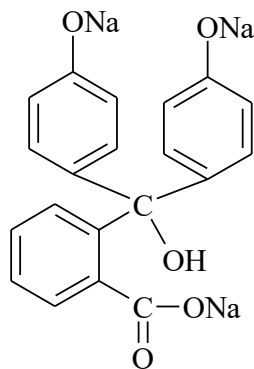
Свойства. Белый или слегка желтоватый мелкокристаллический порошок, без запаха и вкуса. Очень мало растворим в воде и эфире, растворим в спирте.

Идентификация. В щелочной среде раствор фенолфталеина окрашивается в малиновый цвет, так как происходит разрыв лактонного кольца и образуется хиноидная структура:

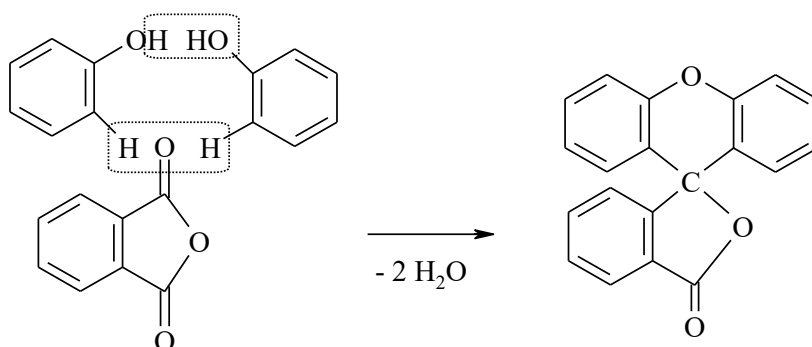


Интервал перехода окрашивания фенолфталеина от бесцветного к малиновому находится в пределах $pH = 8,2 - 10,0$. В сильнощелочной среде

($\text{pH} > 12,0$) происходит обесцвечивание растворов фенолфталеина вследствие образования триосновного аниона бензоидной структуры:

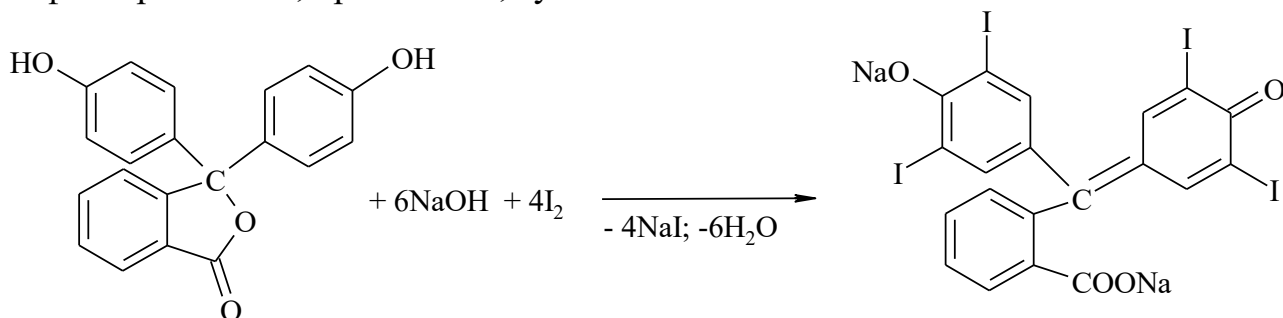


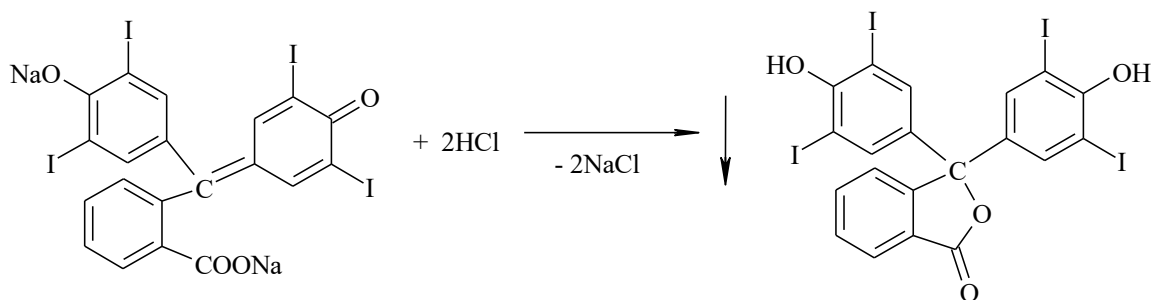
Испытания на чистоту. Недопустимая примесь флюорана образуется за счет побочной конденсации (в процессе синтеза лекарственного вещества):



Образование помутневшего раствора при растворении фенолфталеина в щелочах указывает на наличие примеси флюорана.

Количественное определение. Гравиметрия. К щелочному раствору лекарственного вещества прибавляют раствор йода, в результате чего происходит йодирование фенолфталеина и образуется натриевая соль йодированного производного фенолфталеина. Полученный раствор подкисляют кислотой хлористоводородной, осадок тетраидфенолфталеина отфильтровывают, промывают, сушат и взвешивают:

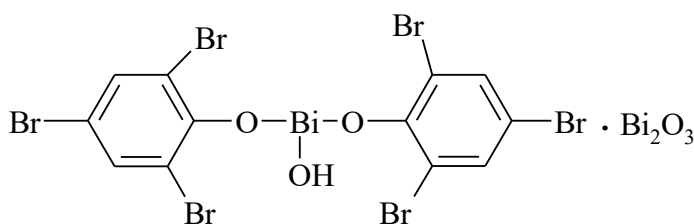




Хранение. В хорошо укупоренной таре.

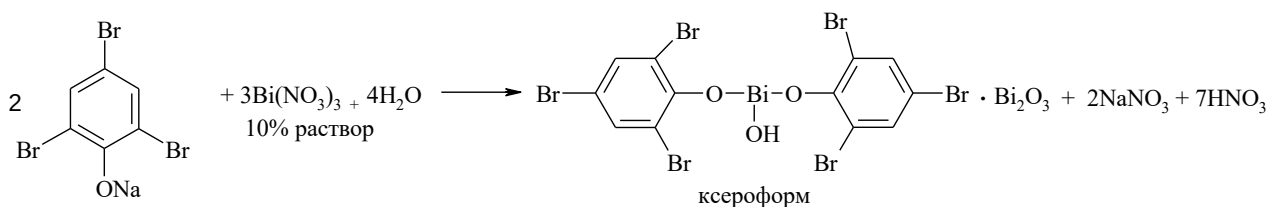
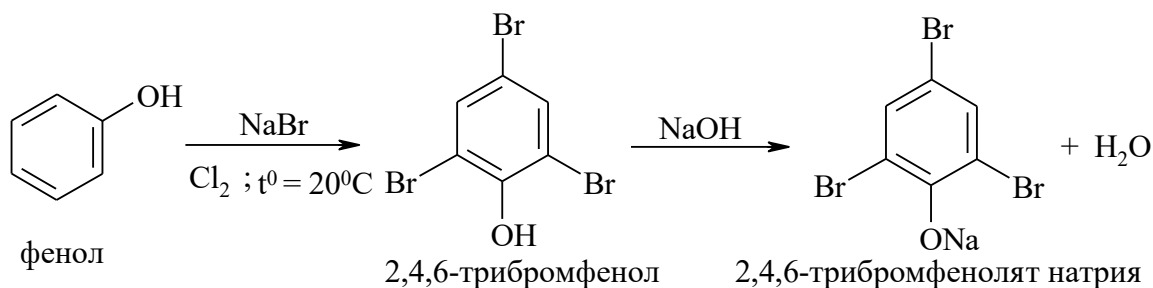
Применение. Применяют как слабительное средство при хронических запорах. Входит в состав таблеток «Пурген». Индикатор в алкаиметрии.

Ксероформ (Xeroformium)



Висмута трибромфенолят основной с висмута оксидом

Получение. Осуществляют по такой схеме:



Свойства. Мелкий желтый порошок со слабым своеобразным запахом. Практически не растворим в воде, спирте, эфире и хлороформе. Разлагается при взаимодействии с сильными кислотами и щелочами.

Идентификация:

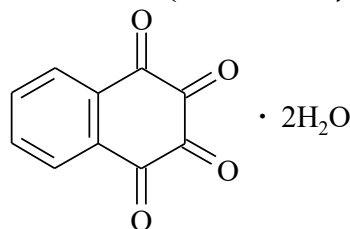
1. Субстанция дает характерные реакции на ионы висмута.

$$\text{Br-C}_6\text{H}_2\text{(Br)}_2\text{-O-Bi(OH)-O-C}_6\text{H}_2\text{(Br)}_2\text{-Br} \cdot \text{Bi}_2\text{O}_3 + 2\text{NaOH} + 3\text{H}_2\text{O} \longrightarrow 2 \text{Br-C}_6\text{H}_2\text{(Br)}_2\text{-ONa} + 3\text{Bi(OH)}_3$$

$$\text{Br-C}_6\text{H}_2\text{(Br)}_2\text{-ONa} + \text{HCl} \longrightarrow \text{Br-C}_6\text{H}_2\text{(Br)}_2\text{-OH} + \text{NaCl}$$

Хранение. В таре, предохраняющей от действия влаги и света.

Оксолин (Oxolinum)

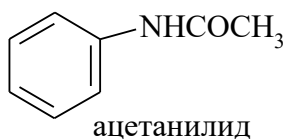


Применение. При вирусных заболеваниях глаз, кожи, при вирусных ринитах и для профилактики гриппа.

Лекарственных вещества - производных ароматических аминов

Простейшим амином ароматического ряда является анилин, который обладает способностью снижать температуру тела, но вследствие своей токсичности в медицинской практике не применяется.

Ранее в качестве жаропонижающего средства применялся ацетанилид (антифебрин). Он менее токсичен, но при длительном применении также вызывает отравление.

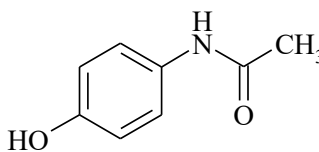


Установлено, что образовавшийся в результате гидролиза ацетанилида анилин, окисляется в организме до *p*-аминофенола. Такое окисление можно рассматривать как защитную реакцию, так как *p*-аминофенол менее токсичный и сравнительно легко выводится из организма. В результате изучения фармакологического действия производных *p*-аминофенола были синтезированы малотоксичные лекарственные средства парацетамол и фенацетин.

Создание новых лекарственных средств на основе изучения продуктов превращения анилина в организме известно под названием «принцип фенацетина».

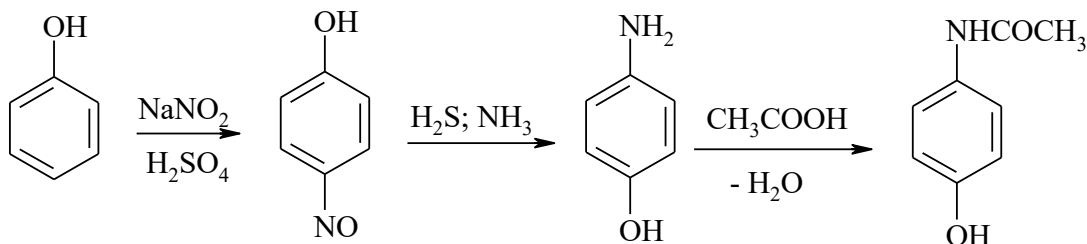
Парацетамол (Paracetamol) (ГФУ)

Paracetamol*



N-(4-гидроксифенил)ацетамид

Получение. Фенол нитрозируют натрием нитритом в кислой среде. Полученный *p*-нитрозофенол восстанавливают сероводородом в аммиачной среде до *p*-аминофенола, который ацетилируют:

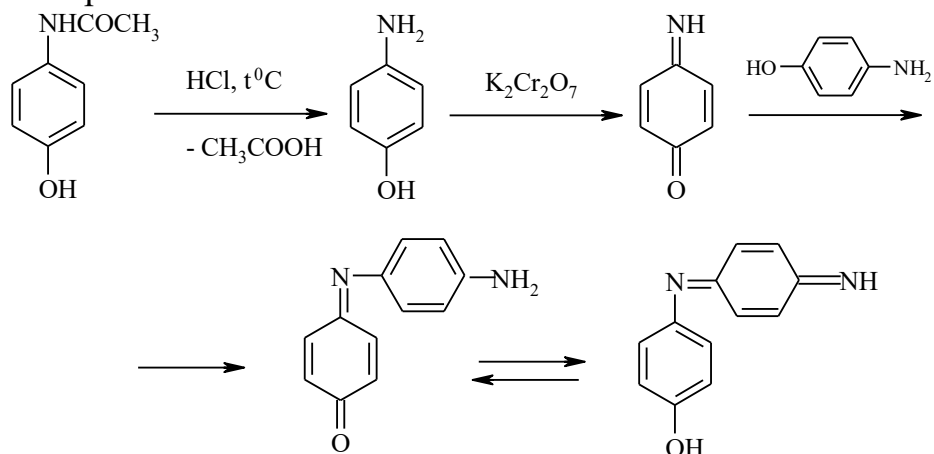


Свойства. Кристаллический порошок белого цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, очень легко растворим в эфире и метиленхлориде. Благодаря фенольному гидроксилу растворяется в щелочах.

Идентификация:

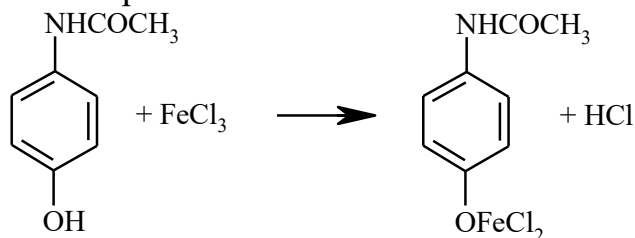
1. Физические и физико-химические методы: температура плавления, УФ- и ИК-спектроскопия.

2. При кислотном гидролизе образуется *n*-аминофенол, который окисляется калия дихроматом до индофенола фиолетового цвета, не переходящего в красный:

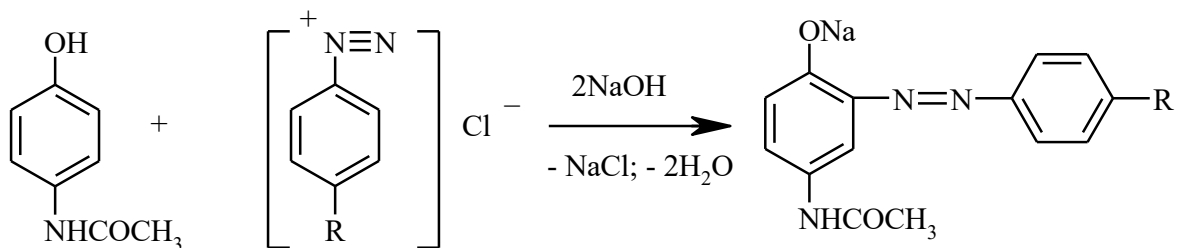


3. Субстанция дает реакцию на ацетил. Нагревание проводят на открытом огне.

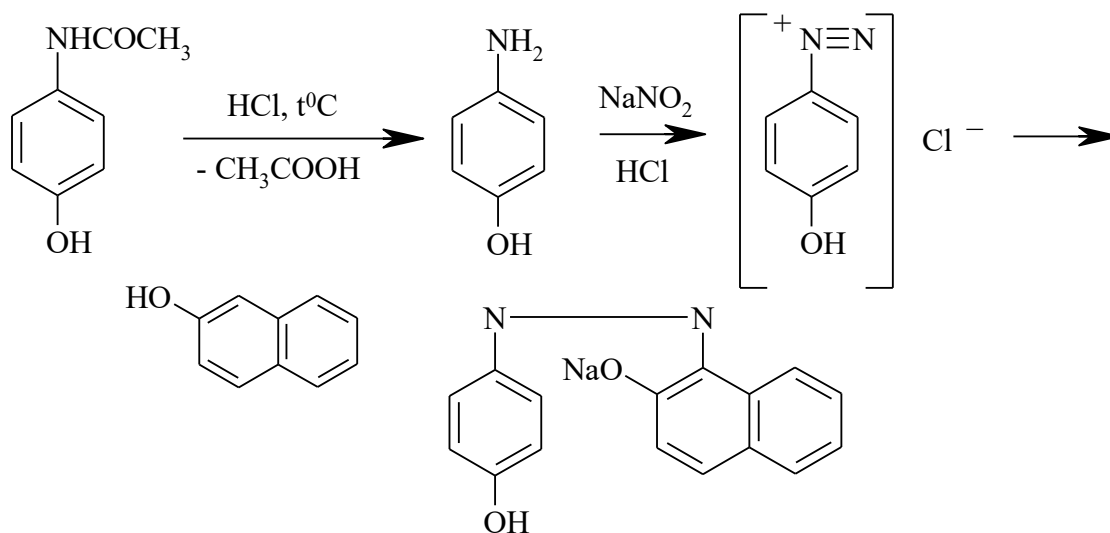
4. Нефармакопейные реакции: а) с раствором железа (III) хлорида образует сине-фиолетовое окрашивание:



б) наличие в молекуле фенольного гидроксила обуславливает реакцию парацетамола с солями диазония – образуется азокраситель красного цвета:

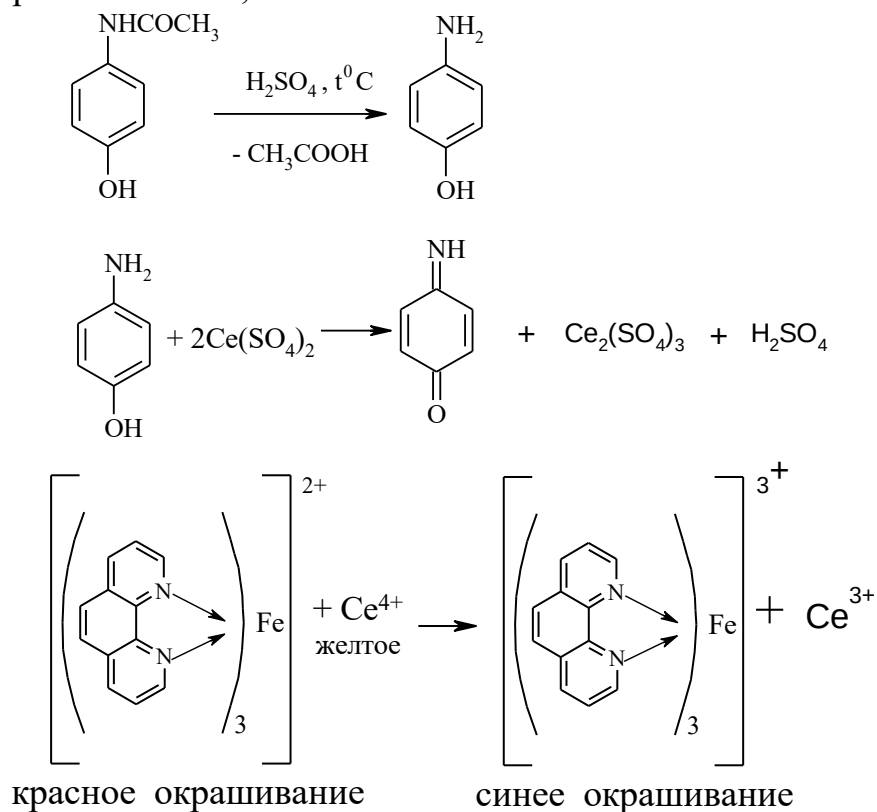


в) после кислотного гидролиза, в результате которого образуется первичная ароматическая аминогруппа, лекарственное вещество дает реакцию диазотирования с последующим азосочетанием:

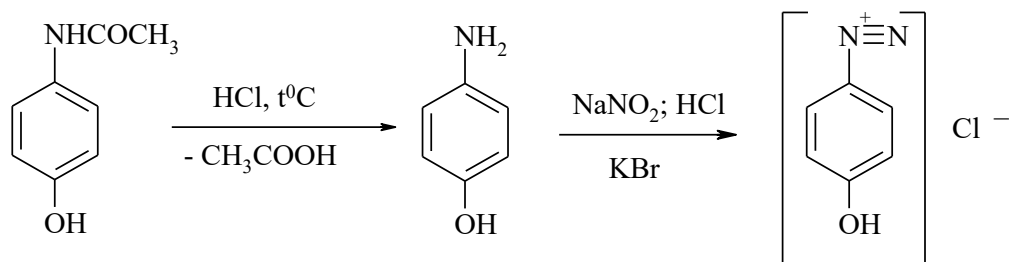


Количественное определение.

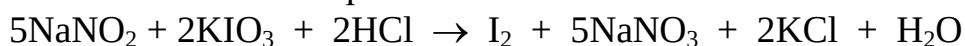
1. Цериметрия (ГФУ) после предварительного гидролиза субстанции кислотой серной разбавленной. Образующийся *p*-аминофенол титруют раствором церия (IV) сульфата, индикатор – ферроин. Параллельно проводят контрольный опыт, $s=1/2$:



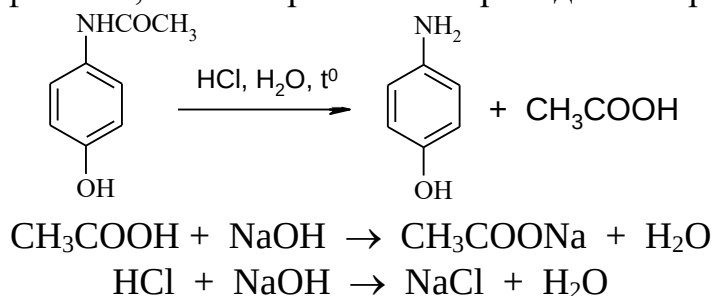
2. Нитритометрия после кислотного гидролиза лекарственного вещества, прямое титрование, индикатор – йодкрахмальная бумага, $s=1$:



Точку эквивалентности определяют по посинению йодкрахмальной бумаги от избыточной капли титранта:



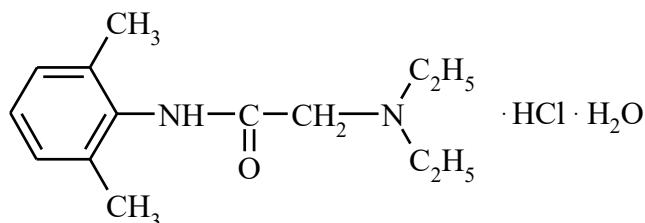
3. Алкалиметрия после кислотного гидролиза, прямое титрование, индикатор – фенолфталеин, $s = 1$. Параллельно проводят контрольный опыт:



Хранение. В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

Применение. Жаропонижающее и болеутоляющее средство.

Лідокаїна гідрохлорид (Lidocaini hydrochloridum) Ксикаїн (Xycainum)

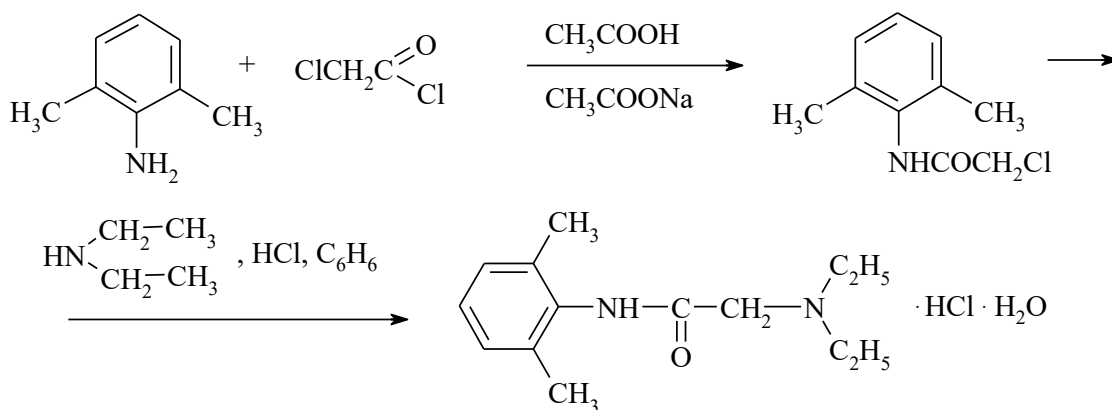


2-(Диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид гидрохлорид
моногидрат

или

Диэтиламино-(2,6-диметил)-ацетанилида гидрохлорид

Получение. 2,6-Диметиланилин ацетируют хлорангидридом хлоруксусной кислоты в уксуснокислой среде, катализатор – натрия ацетат. Затем полученный 2,6-диметилхлорацетанилид кипятят в бензоле с диэтиламином:

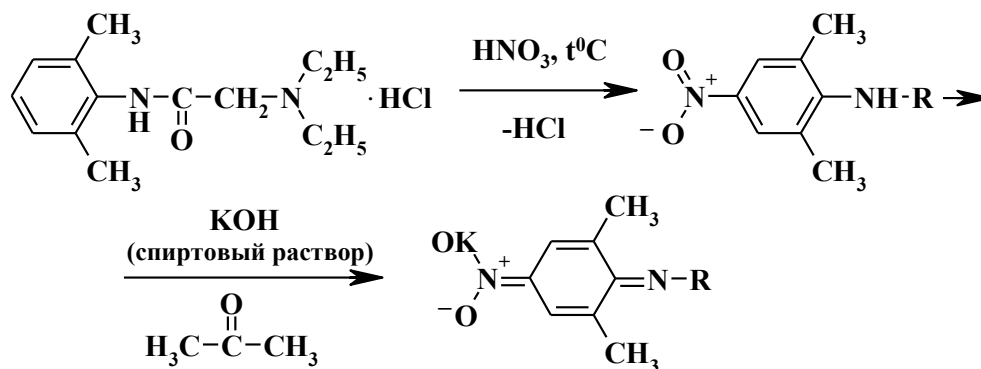


Свойства. Белый или слегка желтоватый порошок горького вкуса. легко растворим в воде, спирте и хлороформе, не растворим в эфире.

Идентификация.

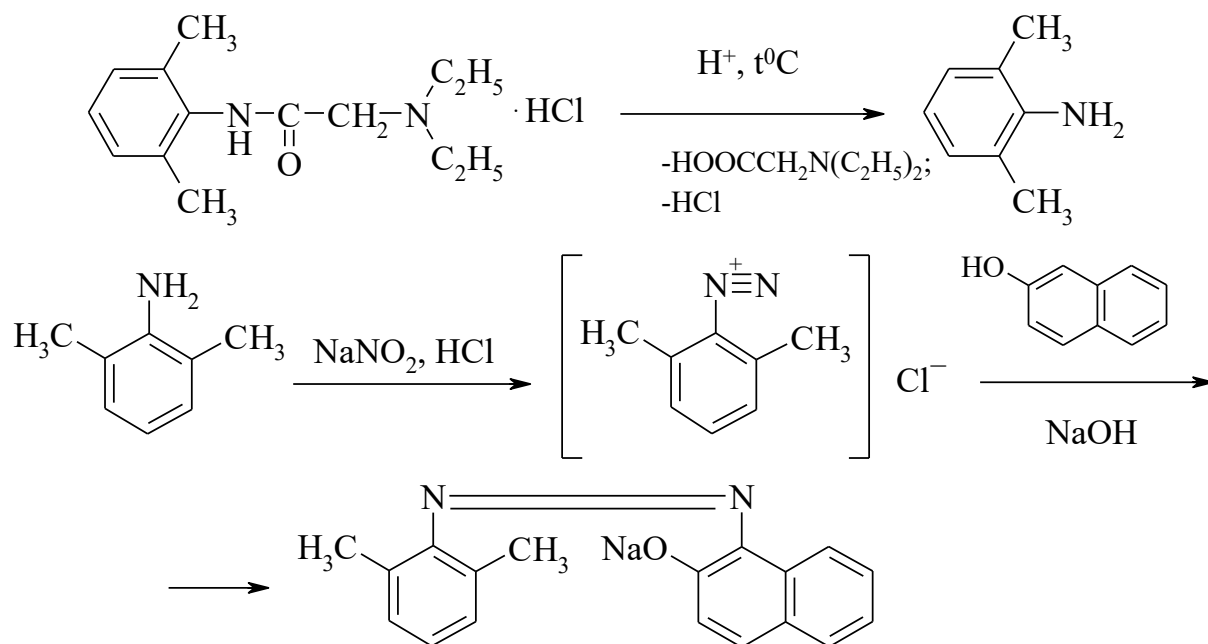
1. Физические и физико-химические методы: температура плавления, ИК-спектроскопия.

2. К субстанции прибавляют кислоту азотную дымящую и упаривают досуха на водяной бане. К охлажденному остатку прибавляют ацетон и раствор калия гидроксида спиртовый – появляется зеленое окрашивание.

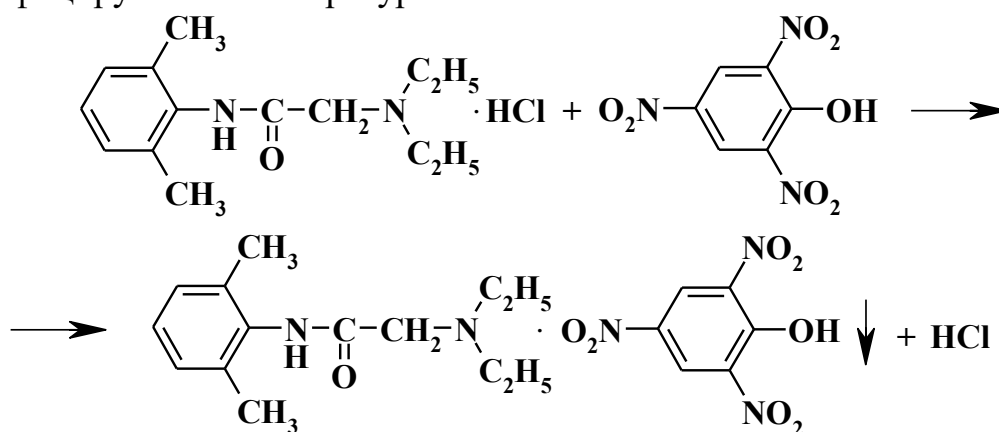


3. Субстанция дает реакции на хлориды.

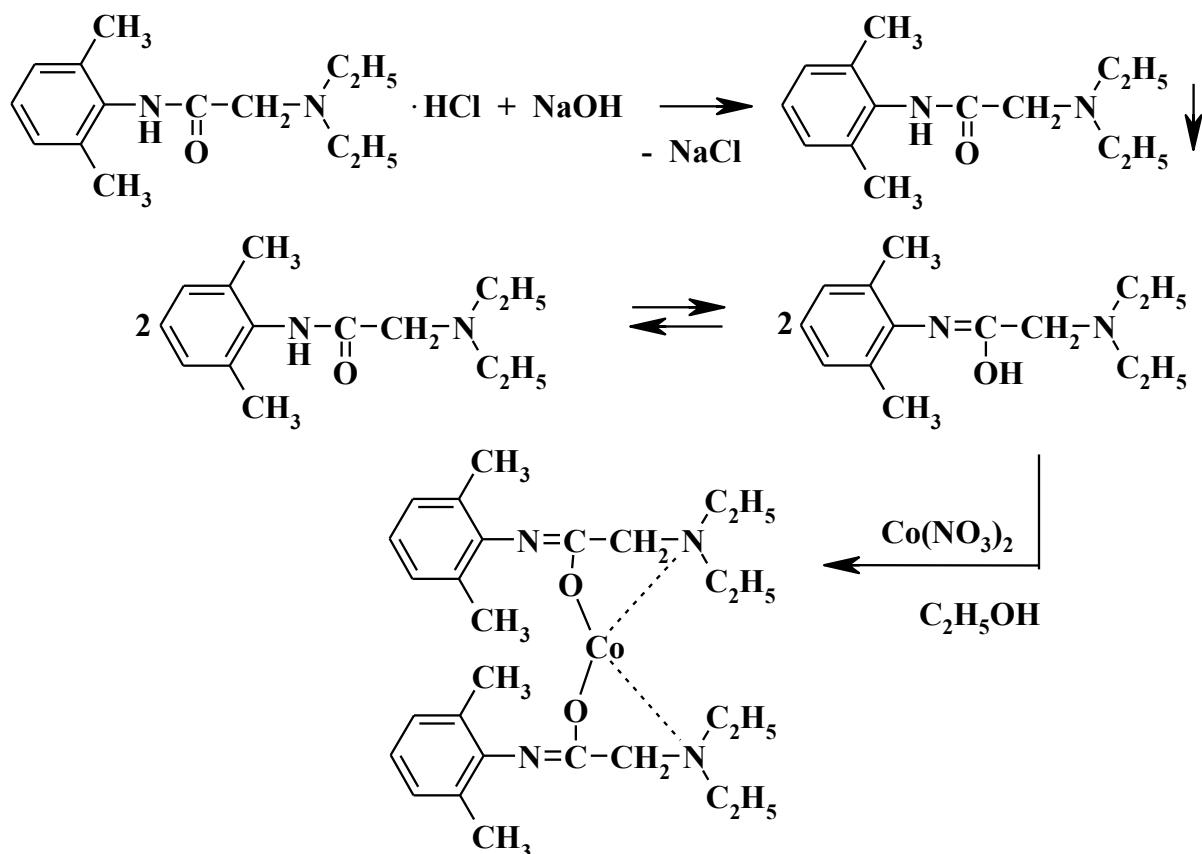
4. Нефармакопейные реакции: а) при нагревании лекарственного средства с растворами щелочей или кислот образуется 2,6-диметиланилин, который дает реакцию на первичную ароматическую аминогруппу:



б) с раствором кислоты пикриновой образуется осадок, который идентифицируют по температуре плавления:

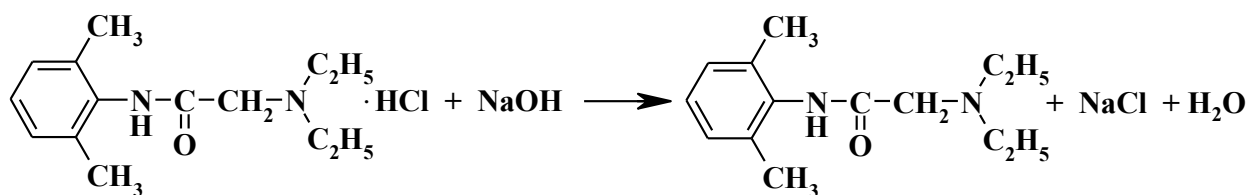
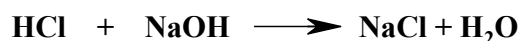


в) Раствор лекарственного средства подщелачивают, к полученному осадку основания лидокаина прибавляют раствор кобальта (II) нитрата - образуется синевато-зеленый осадок:



Количественное определение.

1. Алкалиметрия в смеси спирта и 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной, прямое титрование, потенциметрически, $s=1$. В расчете используют объём титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования:



2. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование с контрольным опытом в присутствии ртути (II) ацетата, $s=1$.

3. Аргентометрия, обратное титрование, $s=1$.

4. Алкалиметрия в присутствии хлороформа, $s=1$.

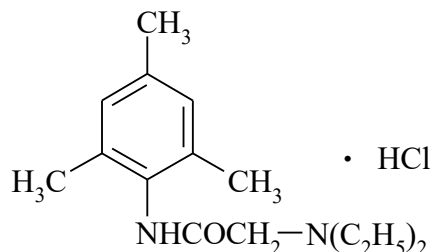
5. Нитритометрия после кислотного гидролиза, $s=1$.

Хранение. В плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Местноанестезирующее средство. В отличие от прокаина гидрохлорида не является антагонистом сульфаниламидных

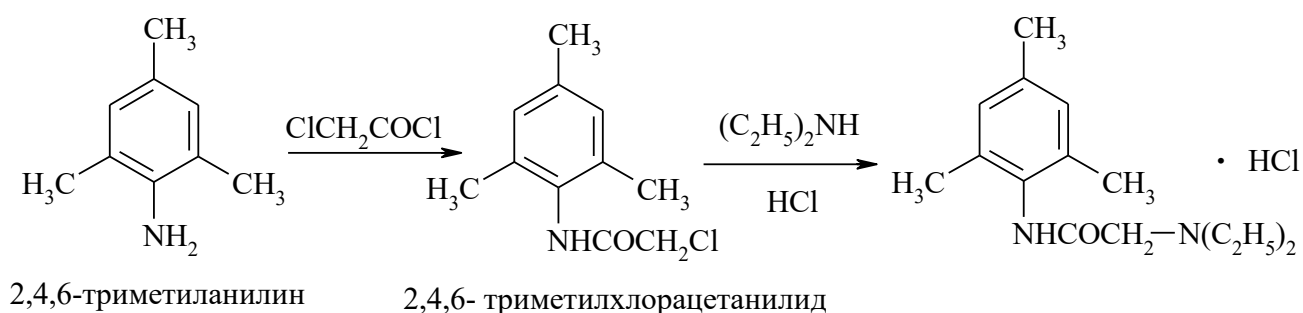
препаратов. Обладает антиаритмическим действием. Входит в состав мази «Ауробин», применяющейся при лечении геморроя.

Тримекаин (Trimecainum)
Trimecaine hydrochloride*



Диэтиламино-2,4,6-триметилацетанилида гидрохлорид

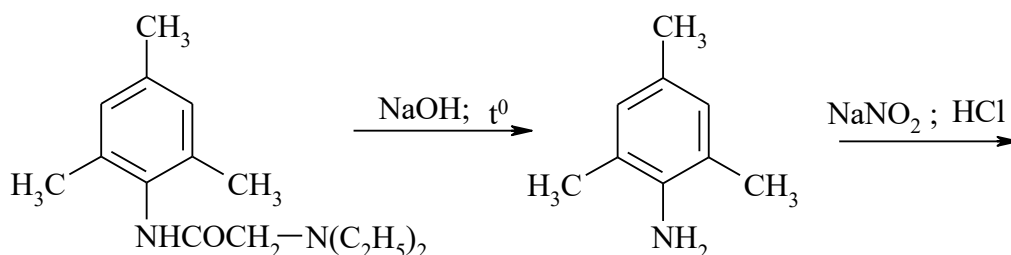
Получение. Аналогично лидокаину гидрохлориду:

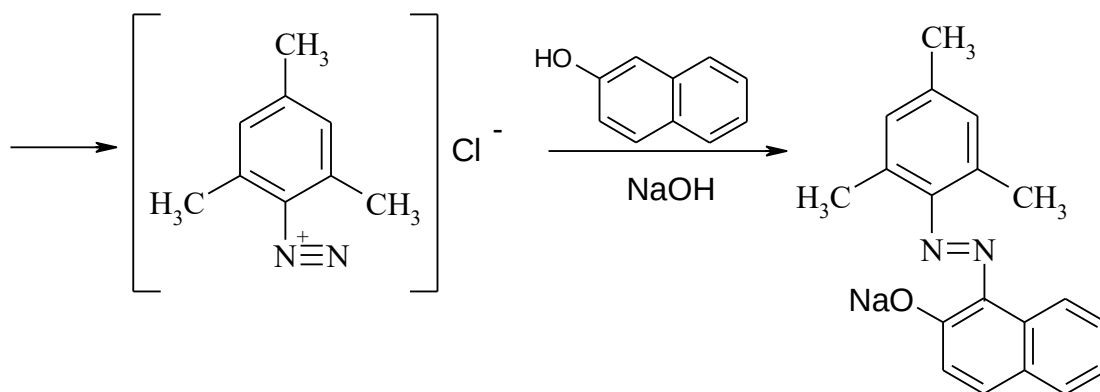


Свойства. Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Идентификация.

1. Субстанция дает реакции хлориды.
2. При кислотном или щелочном гидролизе лекарственного вещества образуется мезидин, который дает реакцию на первичную ароматическую аминогруппу:





Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование с контрольным опытом в присутствии ртути (II) ацетата, $s=1$.
2. Аргентометрия обратное титрование, $s=1$.
3. Алкалиметрия в присутствии хлороформа, $s=1$.
4. Нитритометрия после гидролиза лекарственного вещества, $s=1$.

Хранение. В плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Местный анестетик. По силе и продолжительности действия превосходит прокаина гидрохлорид.

Лекарственные вещества - производные ароматических кислот

Ароматические кислоты — производные ароматических углеводородов, которые содержат одну или несколько карбоксильных групп непосредственно связанных с ароматическим ядром.

При введении карбоксильной группы в ароматический углеводород снижается токсичность соединения, но одновременно появляется прижигающее действие.

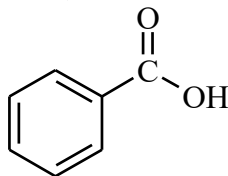
Ароматические кислоты, в частности бензойная, немного сильнее в сравнении с уксусной, что объясняется эффектом сопряжения карбоксильной группы с фенильным радикалом.

В медицине ароматические кислоты применяются как слабые антисептики, а их соли — как носители специфических анионов.

Лекарственные вещества — производные бензойной кислоты

К лекарственным веществам, производным бензойной кислоты относятся сама бензойная кислота и ее натриевая соль — натрия бензоат.

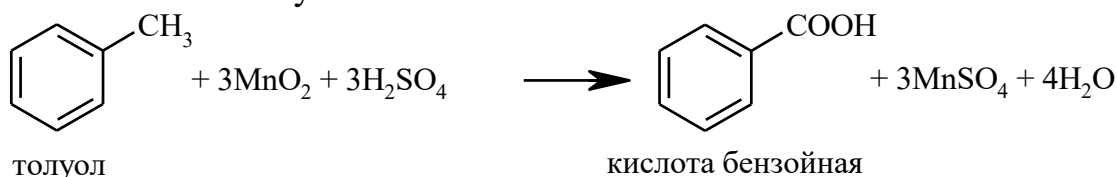
Кислота бензойная (Acidum benzoicum) (ГФУ)



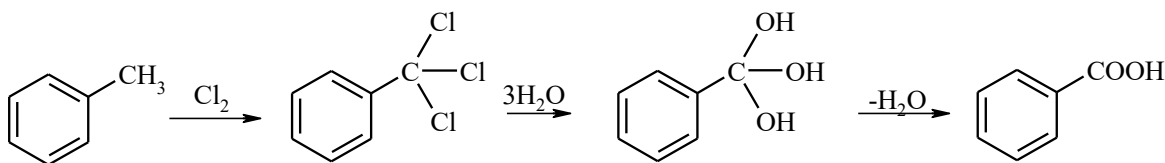
Бензолкарбоновая кислота

Получение. Кислота бензойная впервые открыта в бензойной смоле (*Resina Benzoe* – росном ладане) в 1608 году. Однако практически ее получают синтетически несколькими способами:

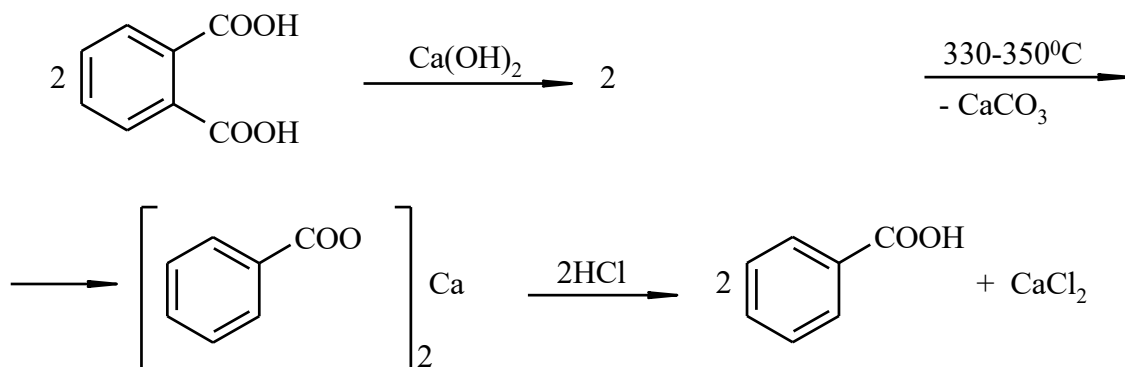
1. Окислением толуола:



2. Хлорированием толуола с последующим гидролизом бензотрихлорида:



3. Декарбоксилированием фталевой кислоты:

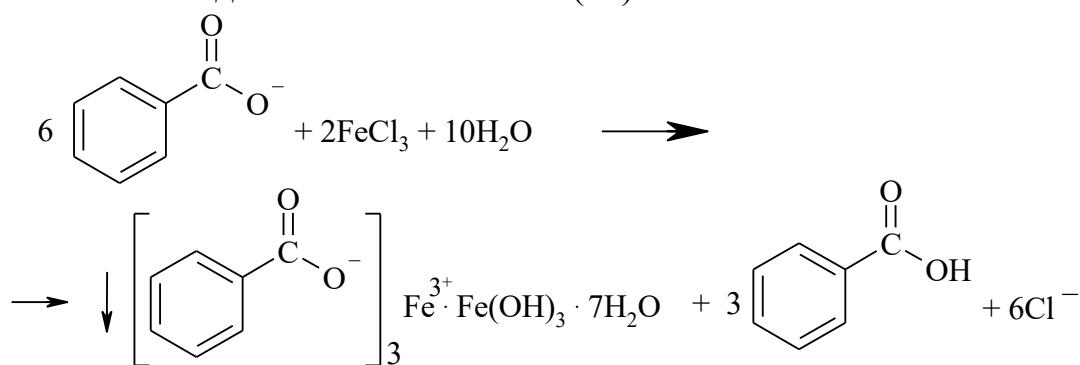


Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы, без запаха или с очень слабым специфическим запахом. При нагревании сублимируется. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, легко растворим в 96 % спирте, эфире и жирных маслах.

Идентификация:

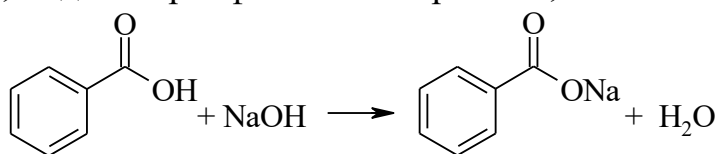
1. По температуре плавления.
2. Характерна реакция с железа (III) хлоридом. Кислоту бензойную растворяют в растворе натрия гидроксида (реакция раствора должна быть

нейтральной). При прибавлении раствора железа (III) хлорида выпадает бледно-желтый осадок основного железа (III) бензоата:



3. Нефармакопейная реакция: с раствором серебра нитрата образуется белый осадок.

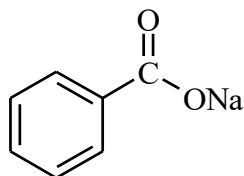
Количественное определение. Алкалиметрия в спиртовой среде, прямое титрование, индикатор – феноловый красный, $s=1$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре.

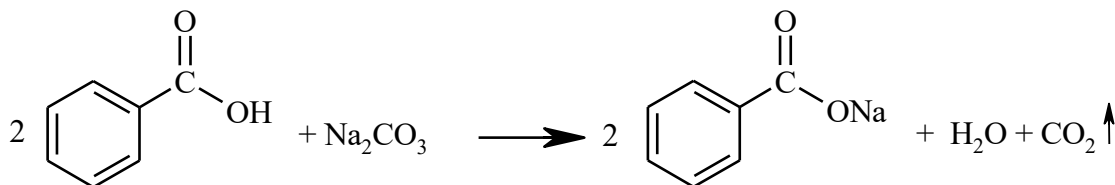
Применение. Наружно в качестве противомикробного и фунгицидного средства.

Натрия бензоат (Natrii benzoas, Natrium benzoicum) (ГФУ)



Натрия бензолкарбоксилат

Получение. Растворением кислоты бензойной в растворе натрия карбоната:



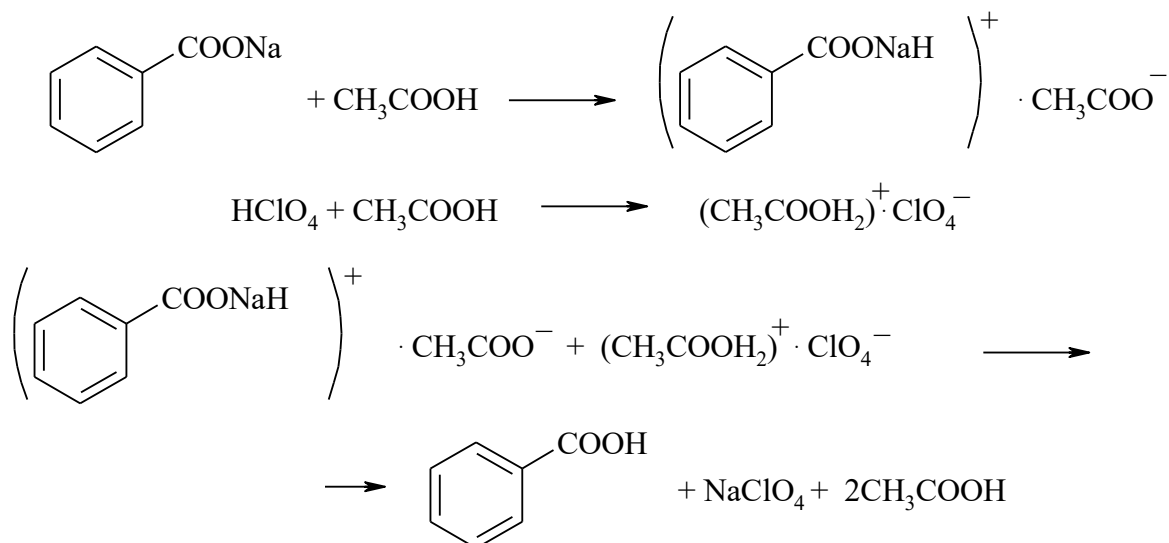
Свойства. Кристаллический или гранулированный порошок или хлопья белого или почти белого цвета, слегка гигроскопичный. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 90 % спирте.

Идентификация.

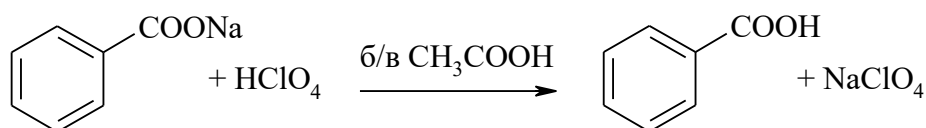
1. Субстанция дает реакции на бензоаты
2. Субстанция дает реакцию на натрий.

Количественное определение.

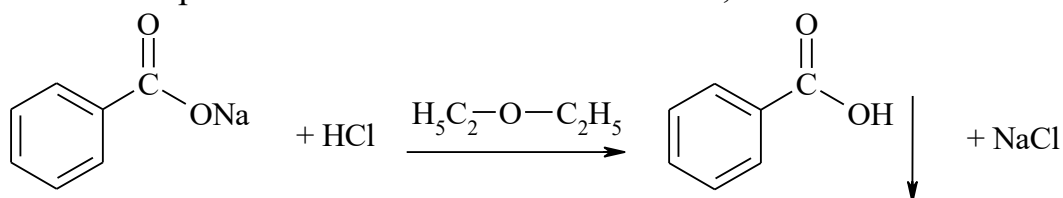
1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование, индикатор – нафтолбензеин, $s=1$:



Суммарно:



2. Ацидиметрия, прямое титрование в присутствии эфира для экстракции кислоты бензойной, которая может влиять на pH раствора и изменять окраску индикатора раньше точки эквивалентности, индикатор – смесь метилового оранжевого и метиленового синего, $s=1$:

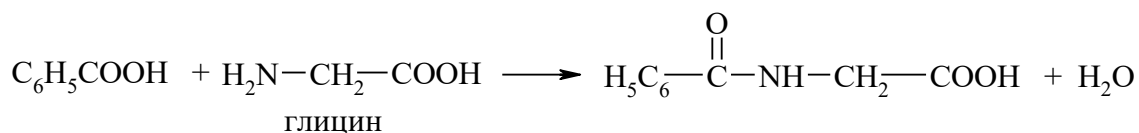


Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Перорально как отхаркивающее средство при бронхитах и других заболеваниях верхних дыхательных путей, в порошках и микстурах.

Применяют внутривенно (15% раствор) при абсцессе легкого, гнойном бронхите.

Натрия бензоат применяют также для исследования антитоксической функции печени. Суть метода заключается в том, что аминокислота (глицин), которая образуется в печени, вступает в реакцию с введенной в организм кислотой бензойной, вследствие чего образуется гиппуровая кислота. По количеству выделившейся гиппуровой кислоты судят о функциональном состоянии печени.

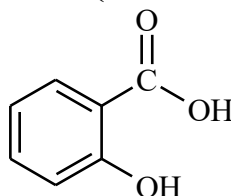


Консервант в пищевой промышленности.

Лекарственные вещества – производные салициловой кислоты

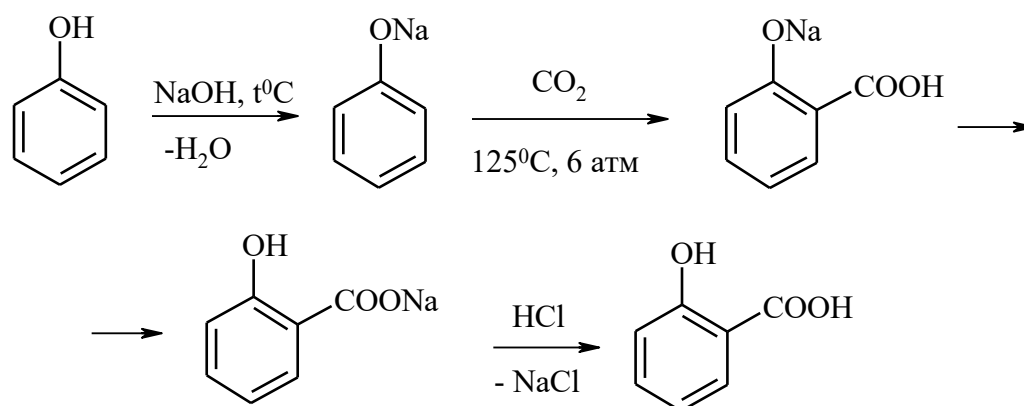
Салициловая кислота широко распространена в природе. Она встречается в растениях как в свободном состоянии, так и в виде метилового эфира. В медицинской практике применяется кислота салициловая, ее натриевая соль, эфиры кислоты салициловой по карбоксильной группе (метилсалицилат, фенолсалицилат) и фенольному гидроксилу (кислота ацетилсалициловая), а также амидированные производные кислоты салициловой, такие как салициламид, оксафенамид.

Кислота салициловая (Acidum salicylicum) ГФУ



2-Гидроксibenзолкарбоновая кислота

Получение. По методу Кольбе усовершенствованным Шмидтом. Взаимодействием твердого натрия фенолята и углерода (IV) оксида при температуре 125°C. Происходит реакция электрофильного замещения в бензольном кольце:



При более высоких температурах (250°-300°C) и особенно из калия фенолята получается *пара*-изомер.

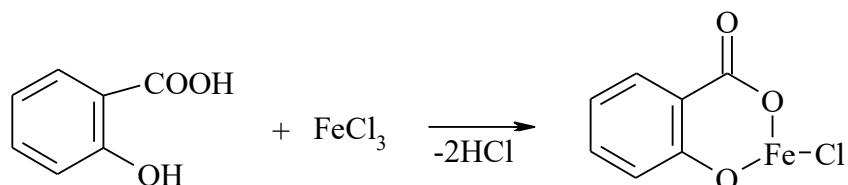
Свойства. Белые мелкие игольчатые кристаллы или мелкий кристаллический порошок без запаха. Летуч с водяным паром. При осторожном нагревании сублимируется. Мало растворим в воде, растворим

в кипящей воде, легко растворим в спирте и эфире, умеренно растворим в метиленхлориде, трудно растворим в хлороформе.

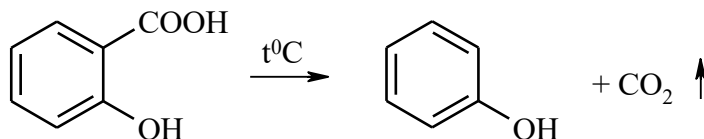
Идентификация.

1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия.

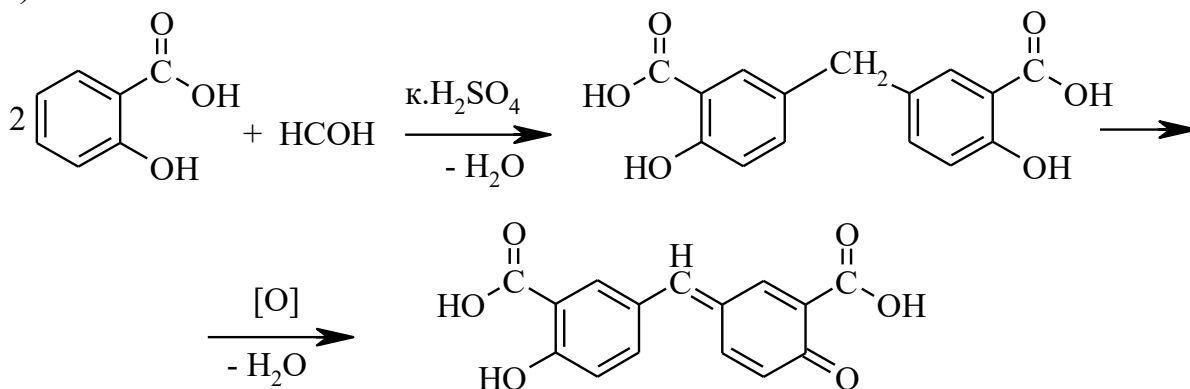
2. Реакция с раствором железа (III) хлорида. Кислоту салициловую растворяют в растворе натрия гидроксида (реакция раствора должна быть нейтральной). При прибавлении раствора железа (III) хлорида образуется фиолетовое окрашивание, исчезающее от прибавления небольшого количества кислоты хлористоводородной, и сохраняется в присутствии кислоты уксусной:



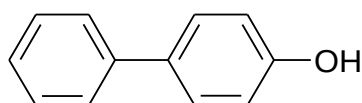
3. Нефармакопейные реакции: а) при нагревании кислоты салициловой выше 160°C происходит ее декарбоксилирование с образованием фенола (запах). Для того, чтобы предотвратить сублимацию, реакцию проводят в присутствии солей органических кислот (натрия цитрата):



б) реакция образования ауринового красителя с раствором формальдегида в присутствии кислоты серной концентрированной (реактив Марки):



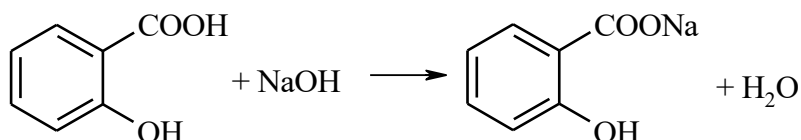
Испытания на чистоту. Во время синтеза кислоты салициловой может образовываться небольшое количество оксидифенила:



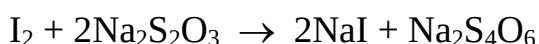
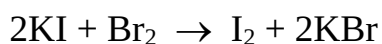
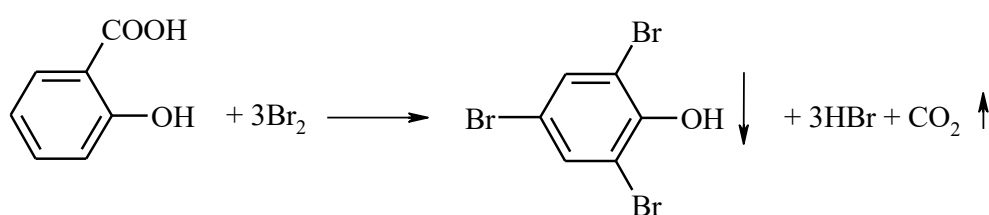
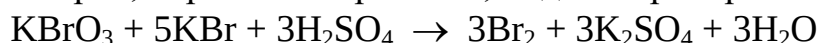
Лекарственное вещество растворяют в растворе натрия карбоната, в котором оксифенил не растворяется, его экстрагируют эфиром, эфирный слой отделяют, упаривают, остаток взвешивают.

Количественное определение.

1. Алкалиметрия, прямое титрование. Сущанцию растворяют в спирте и титруют раствором натрия гидроксида, индикатор – феноловый красный, $s=1$:



2. Броматометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s=1$:



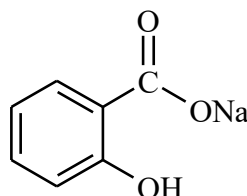
Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Наружно как антисептическое, отвлекающее, раздражающее и кератолитическое средство.

Лекарственные формы: *Камфоцин* – линимент, в состав которого входит кислота салициловая - применяется при ревматизме, артритах.

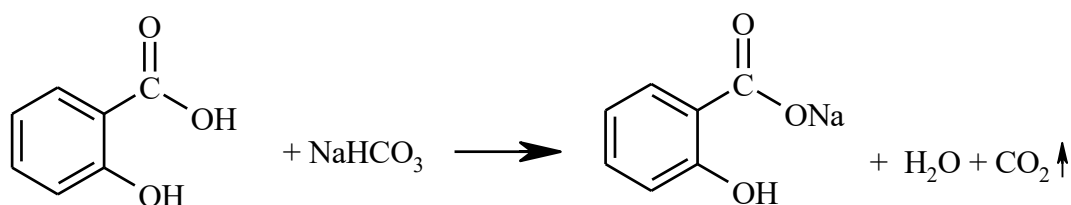
Гальманин – присыпка при потливости ног. Кислота салициловая входит в состав мозольных пластырей.

Натрия салицилат (*Natrii salicylas*) (ГФУ)



Натрия 2-гидроксibenзолкарбоксилат

Получение. Взаимодействием кислоты салициловой с натрия гидрокарбонатом или эквивалентным количеством натрия гидроксида:



Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или мелкие бесцветные кристаллы, или блестящие хлопья. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96 % спирте.

Идентификация.

1. Физико-химическими методами: ИК-спектроскопия.
2. Субстанция дает реакции на салицилаты
3. Субстанция дает реакцию на натрий.

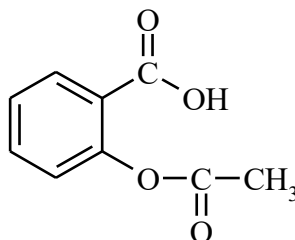
Количественное определение.

1. Ацидиметрия в неводной среде (ГФУ) (см. *Натрия бензоат*), $s=1$.
2. Ацидиметрия в присутствии эфира (см. *Натрия бензоат*), $s=1$.
3. Броматометрия, аналогично кислоте салициловой, $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

Применение. Анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное средство.

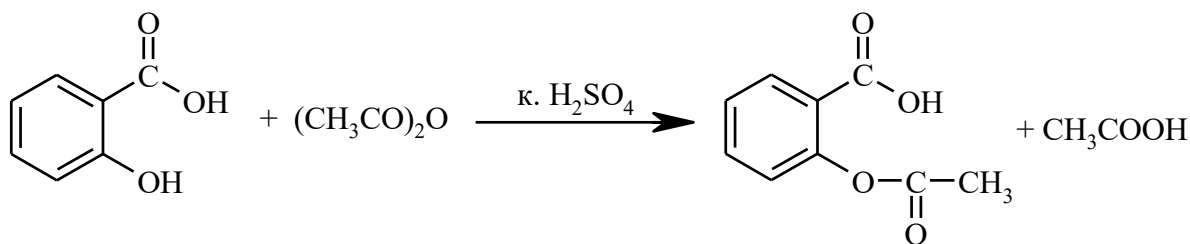
**Кислота ацетилсалициловая (ГФУ)
(Acidum acetylsalicylicum)**



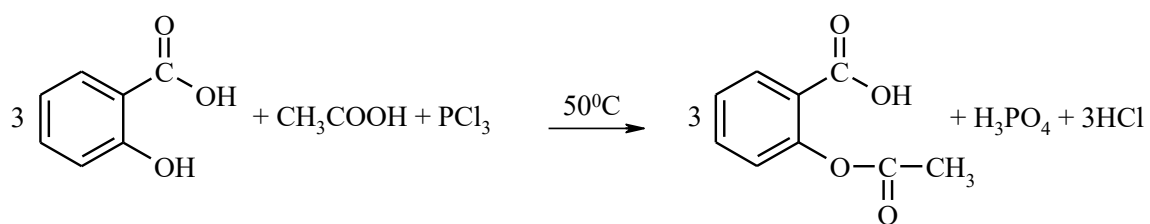
2-(Ацетилокси)бензойная кислота

Получение.

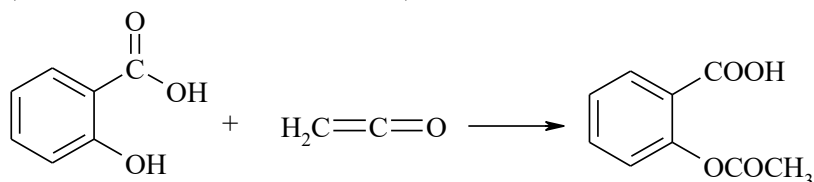
1. Ацелированием кислоты салициловой уксусным ангидридом:



2. Ацелированием кислоты салициловой кислотой уксусной в присутствии фосфора трихлорида:



3. Взаимодействием кислоты салициловой с кетеном:

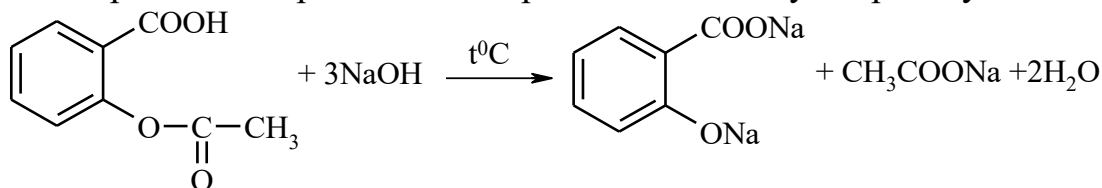


Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Лекарственное средство устойчиво в сухом воздухе, во влажном постепенно гидролизуются с образованием уксусной и салициловой кислот. Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, растворим в эфире, растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

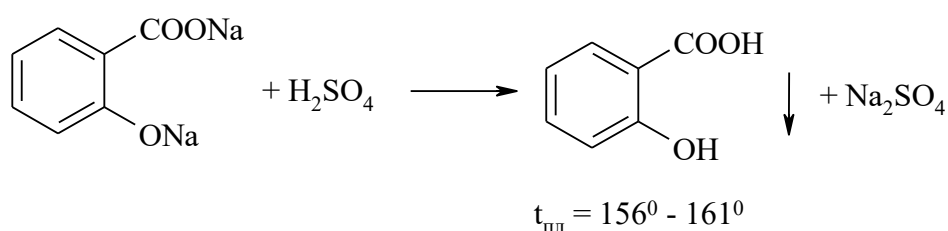
Идентификация.

1. ИК-спектроскопия.

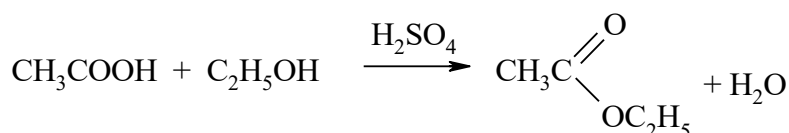
2. Лекарственное средство подвергают щелочному гидролизу:



Затем подкисляют кислотой серной разведенной – наблюдается образование белого кристаллического осадка, который идентифицируют по температуре плавления (ГФУ):

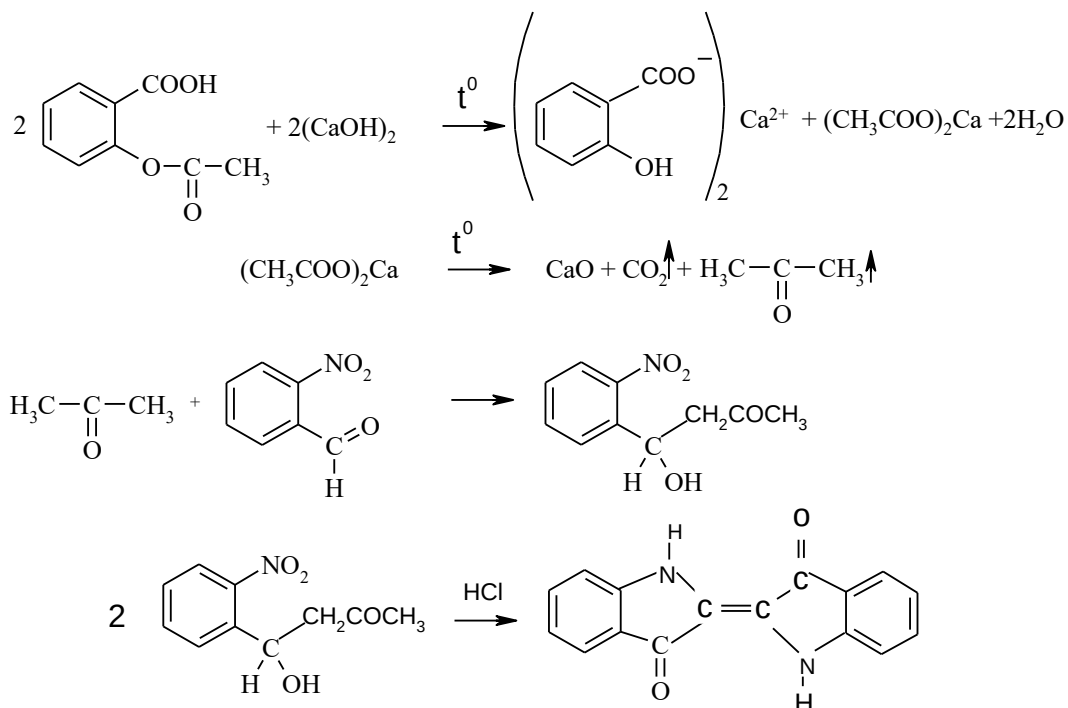


Реакционную смесь фильтруют, к фильтрату прибавляют спирт и кислоту серную концентрированную: образуется уксусноэтиловый эфир, имеющий характерный запах (нефармакопейная реакция):



Кислоту салициловую, содержащуюся в осадке, идентифицируют с раствором железа (III) хлорида по появлению фиолетового окрашивания (ГФУ).

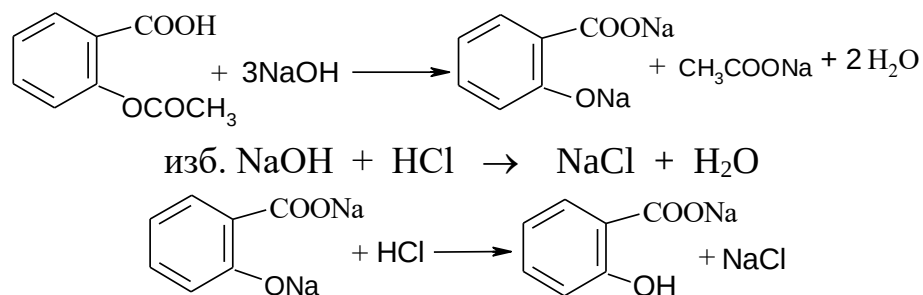
3. При прокаливании субстанции с кальция гидроксидом образуется ацетон, пары которого окрашивают фильтровальную бумагу, пропитанную раствором *o*-нитробензальдегида, в желто-зелёный, голубовато-зелёный цвет, а при смачивании раствором кислоты хлористоводородной образуется голубое окрашивание (ГФУ):



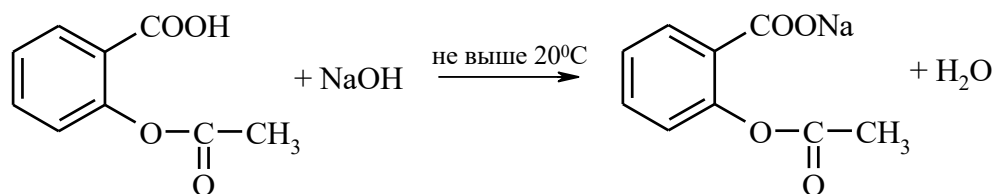
4. Нефармакопейная реакция: кислотный гидролиз. При прибавлении кислоты серной концентрированной ощущается запах кислоты уксусной. После прибавления к смеси раствора формальдегида появляется розовое окрашивание (кислота салициловая).

Количественное определение.

1. Алкалиметрия, обратное титрование (ГФУ). Метод основан на омылении субстанции раствором натрия гидроксида, избыток которого оттитровывают кислотой хлористоводородной (индикатор – фенолфталеин), $s=1/2$. Параллельно проводят контрольный опыт:



2. Алкалиметрия, прямое титрование, в нейтрализованном по фенолфталеину спирте, $s=1$:



При температуре выше 20°C лекарственное вещество может частично гидролизаться.

3. Броматометрия после гидролиза (см. *Кислота салициловая*).

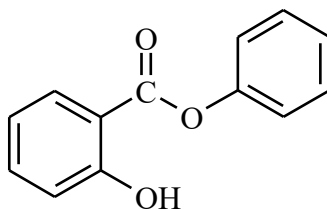
Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Противоревматическое, противовоспалительное, жаропонижающее, болеутоляющее средство, а также для предупреждения образования тромбов, при тромбозе сосудов сетчатки, нарушении мозгового кровообращения, для предупреждения осложнений и уменьшения приступов стенокардии при ишемической болезни сердца.

Противопоказания. Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, при нарушениях свертываемости крови, в первые три месяца беременности.

Лекарственные формы. Цитрамон, Седалгин, Алька-Прим, Тромбо-АСС и др.

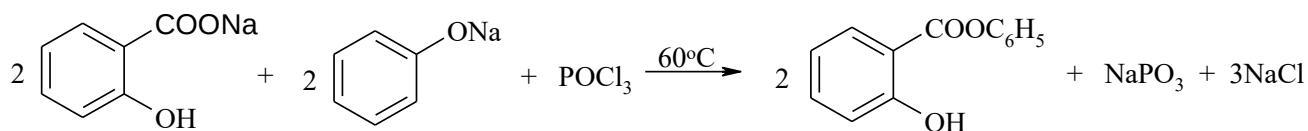
Фенилсалицилат (Phenylsalicylas) Салол (Salolum)



Фениловый эфир салициловой кислоты

Фенилсалицилат (салол) был синтезирован и предложен как дезинфицирующее средство желудочно-кишечного тракта М.В. Ненцким в 1886 г. Положенный в основу этого синтеза принцип называется «принцип салола». Он заключается в том, что биологически активные вещества, имеющие раздражающее или токсичное действие, следует вводить не в чистом виде, а в виде их сложных эфиров. При прохождении через желудок, салол не изменяется, а в щелочной среде кишечника гидролизуеться очень медленно с образованием фенола и кислоты салициловой, которые не накапливаются в больших количествах, что обеспечивает длительное и мягкое антисептическое действие на кишечную флору. Это положение относится и к другим лекарственным средствам аналогичного строения.

Получение. На смесь натрия фенолята с натрия салицилата действуют фосфора хлороксидом:

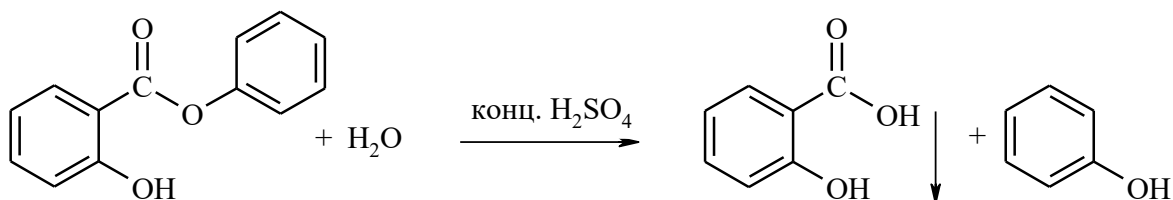


Свойства. Белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом. Практически не растворим в воде; растворим в спирте и растворах гидроксидов щелочных металлов; легко растворим в хлороформе; очень легко растворим в эфире.

Идентификация.

1. Фенилсалицилат не смачивается водой и поэтому не реагирует с железом (III) хлоридом в водной среде, но его спиртовый раствор образует фиолетовое окрашивание с раствором железа (III) хлорида:

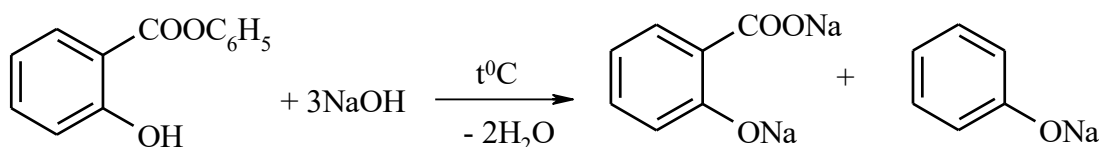
2. При прибавлении к фенилсалицилату кислоты серной концентрированной и воды происходит гидролиз вещества и ощущается запах фенола:



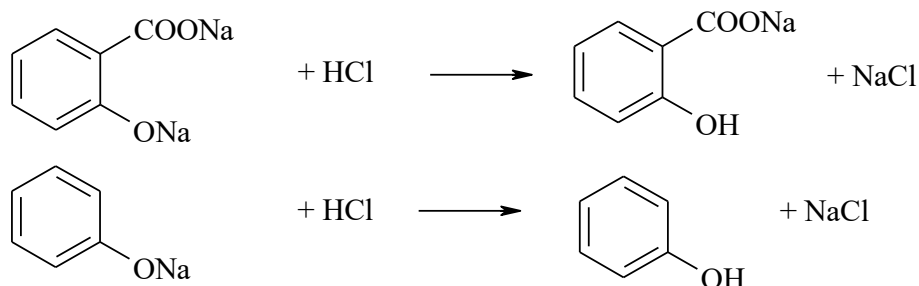
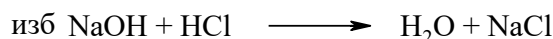
Если к реакционной смеси прибавить раствор формальдегида, появляется розовое окрашивание (см. *Кислота салициловая*).

Количественное определение.

1. Алкалиметрия, обратное титрование после щелочного гидролиза:



Избыток натрия гидроксида и образовавшиеся феноляты титруют раствором кислоты хлороводородной в присутствии индикатора – бромкрезолового пурпурового:



Неоттитрованным остается натрия салицилат, который имеет нейтральную реакцию относительно бромкрезолового пурпурового.

Из уравнений реакций видно, что на гидролиз одной молекулы фенилсалицилата расходуется 1 моль натрия гидроксида, следовательно, $s=1$.

Параллельно проводят контрольный опыт.

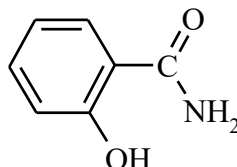
2. Броматометрия по продуктам гидролиза (кислота салициловая и фенол), обратное титрование, индикатор – крахмал, $s=1/2$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Применяют внутрь при заболеваниях кишечника (колитах, энтероколитах), а также циститах, пиелитах, пиелонефритах.

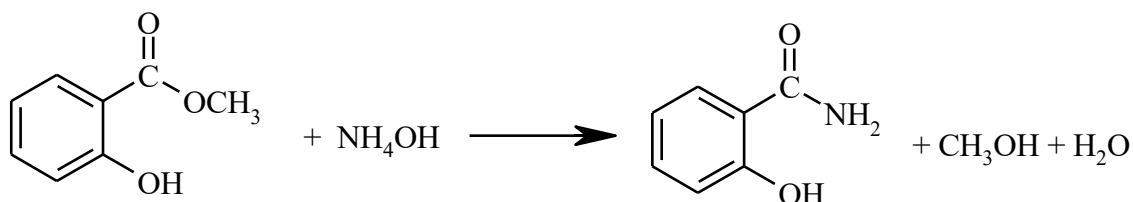
Лекарственные формы «Бесалол», «Уробесал», «Тансал», «Фенкортозоль».

Салициламид (Salicylamidum) Salicylamide*



Амид салициловой кислоты

Получение. Взаимодействием метилсалицилата с раствором аммиака концентрированным (25% раствор):

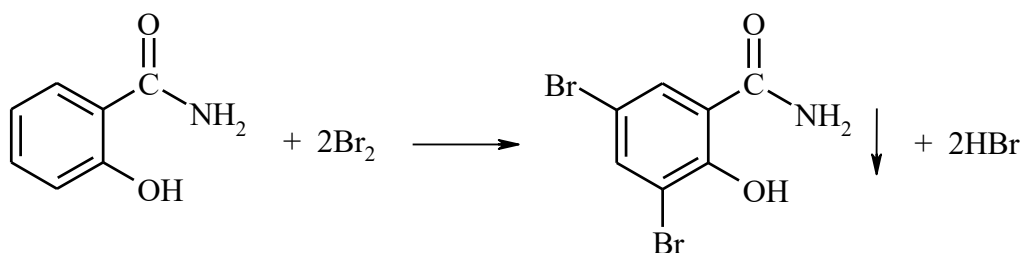


Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха. При нагревании сублимируется. Очень мало растворим в воде, мало растворим в хлороформе растворим в 96%-ном спирте, эфире.

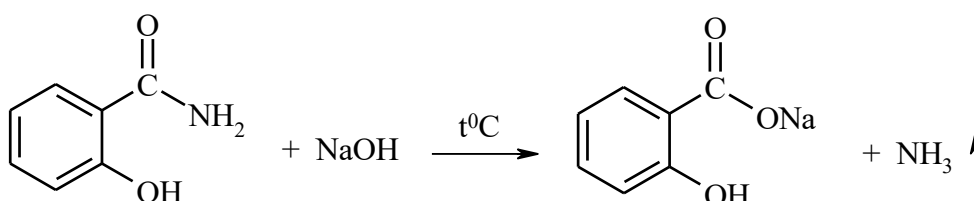
Идентификация.

1. Реакция на фенольный гидроксил с железа (III) хлоридом – образуется красно-фиолетовое окрашивание.

2. Образование дибромпроизводного - белый осадок:

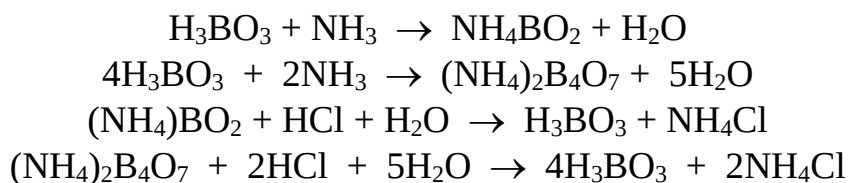


3. Амидную группу определяют по образованию аммиака в результате щелочного гидролиза при кипячении с 30%-ным раствором натрия гидроксида:



Количественное определение. Модифицированный метод Кьельдаля.

Лекарственное вещество гидролизуют раствором натрия гидроксида. Выделившийся аммиак отгоняют в приемник с кислоты борной и смесь аммония мета- и тетраборатов оттитровывают раствором кислоты хлористоводородной:



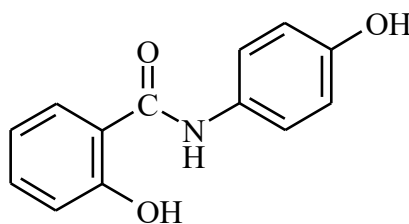
Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В хорошо закупоренной таре, в защищенном от света месте.

Применение. Болеутоляющее, жаропонижающее средство. Для уменьшения побочных явлений препарат принимают после еды, запивая большим количеством воды.

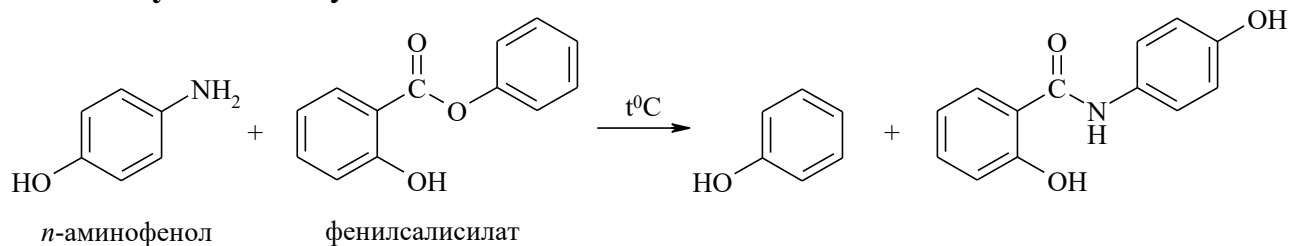
Входит в состав суппозиториев «Цефекон».

Оксафенамид (Oxaphenamidum) Osalmid*



n-Гидроксифенилсалициламид

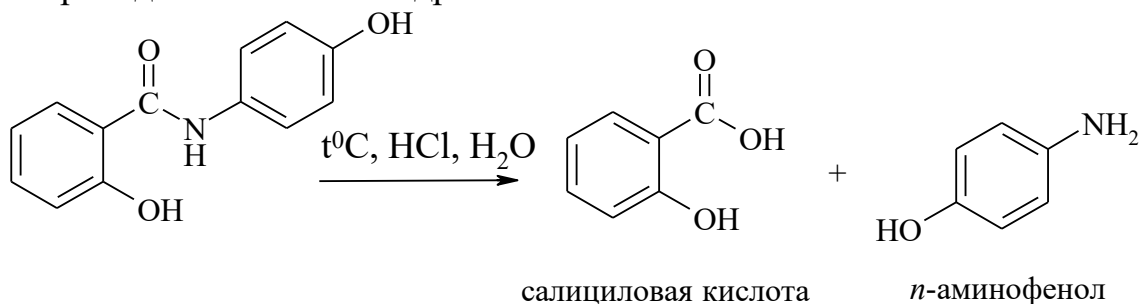
Получение. Осуществляют по такой схеме:



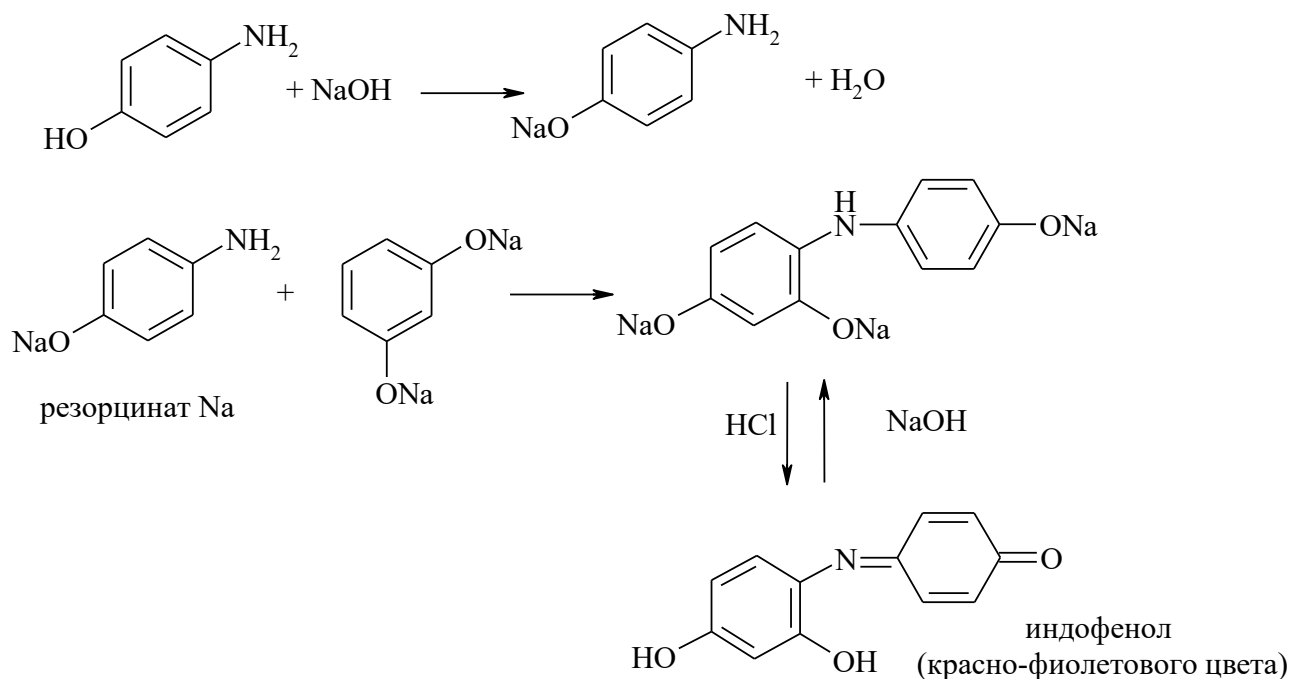
Свойства. Белый иногда с лилово-серым оттенком порошок без запаха. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96%-ном спирте и растворах щелочей, трудно растворим в эфире.

Идентификация.

1. Проводят кислотный гидролиз:



Затем для определения *p*-аминофенола создают щелочную среду и прибавляют резорцин – появляется красно-фиолетовое окрашивание:



В процессе реакции образуется натрия индофенолят синего цвета, который окисляется кислородом воздуха до индофенола красно-фиолетового цвета

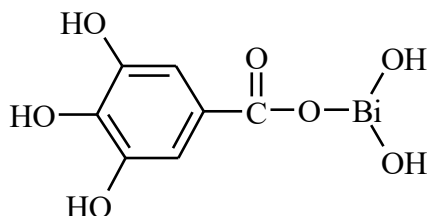
2. Спиртовой раствор оксафенамида окрашивается в красно-фиолетовый цвет от прибавления раствора железа (III) хлорида.

Количественное определение. Методом определения азота в органических соединениях (метод Кьельдаля) (см. *Мепротан*).

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

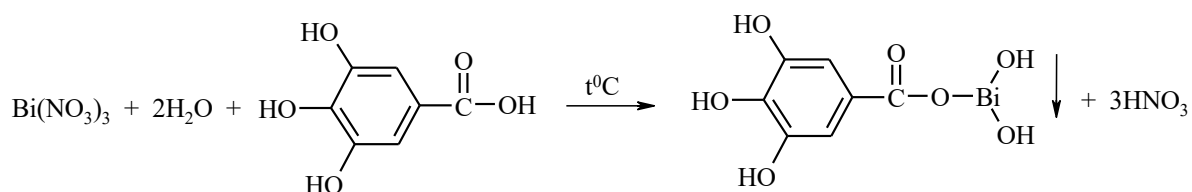
Применение. Желчегонное средство. Усиливает образование и выделение желчи, оказывает спазмолитическое действие - снимает или уменьшает спазм желчевыводящих путей.

Дерматол (*Dermatolum, Bismuthum subgallicum*) Висмута галлат основной



Висмута дигидроксид-3,4,5-тригидроксibenзоат

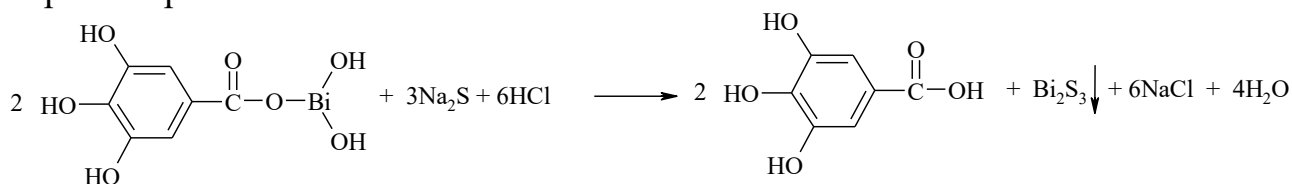
Получение. Висмута (III) нитрат растворяют в кислоте уксусной и разбавляют водой. Раствор нагревают до 30–40°C и добавляют горячий раствор кислоты галловой.



Свойства. Аморфный порошок желтого цвета, без запаха и вкуса. Практически не растворим в воде, 96%-ном спирте и эфире; растворим при нагревании в минеральных кислотах с разложением. Легко растворим в растворе натрия гидроксида, образуя желтый раствор, быстро краснеющий на воздухе.

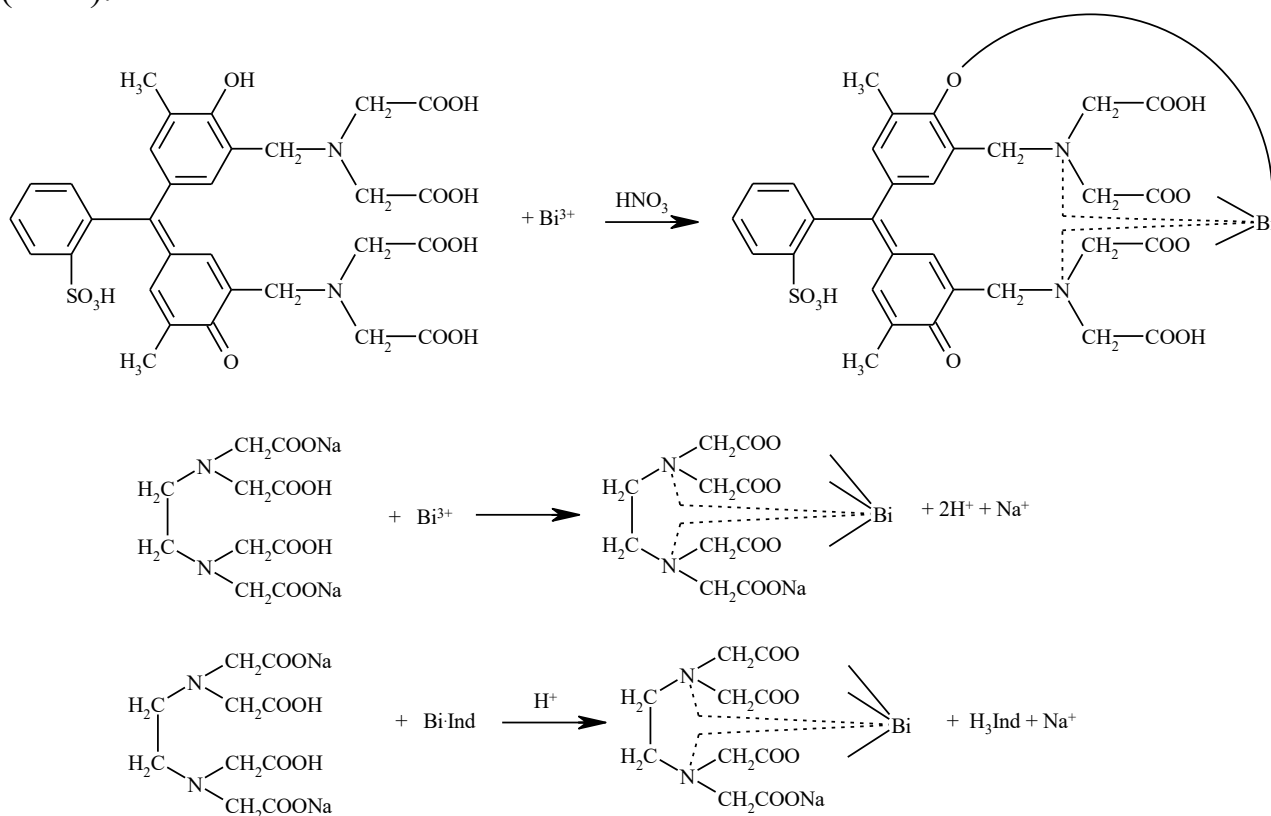
Идентификация.

1. С раствором натрия сульфида в кислой среде появляется коричнево-черное окрашивание:



Реакционную смесь фильтруют, фильтрат кипятят до удаления запаха сероводорода и прибавляют раствор железа (III) хлорида - образуется черносинее окрашивание (галловая кислота).

Количественное определение. Комплексонометрия после минерализации лекарственного средства со смесью кислот азотной и хлорной, индикатор - пирокатехиновый фиолетовый или ксиленоловый оранжевый, $s=1/2$ в пересчете на висмута оксид; $s=1$ в пересчете на висмут (ГФУ):



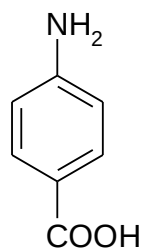
Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Наружно как антисептическое, вяжущее и подсушивающее средство при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек (язвы, экземы, дерматиты) в присыпках, мазях, свечах.

Лекарственные вещества - производные аминокислот

Лекарственные вещества – производные *n*-аминобензойной кислоты

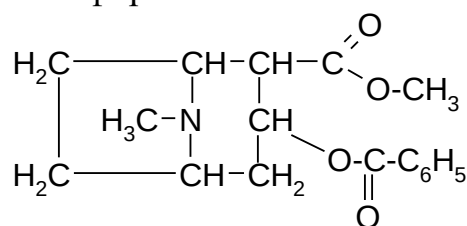
Подобно алифатическим аминокислотам, ароматические аминокислоты обладают амфотерными свойствами с преобладанием кислых. *n*-Аминобензойная кислота (витамин H_1) проявляет высокую биологическую активность:



Она является структурным фрагментом фолиевой кислоты, входит в состав ферментативного комплекса, необходимого для жизнедеятельности организмов, в частности, является фактором роста бактерий.

Эфиры *p*-аминобензойной кислоты обладают анестезирующим действием и служат синтетическими заменителями кокаина, который был первым анестетиком.

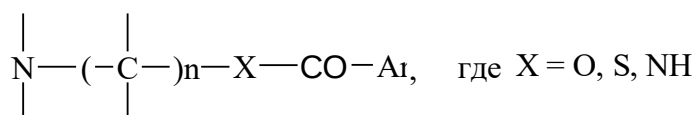
Кокаин - это метиловый эфир бензоилэкгонины:



Кокаин токсичный и вызывает ряд побочных явлений, в частности привыкание – кокаинизм. Поэтому возникла необходимость его замены синтетическими средствами.

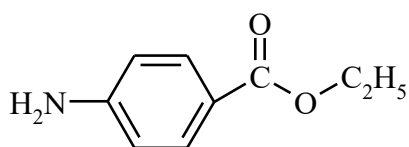
Изучение структуры и физиологического действия кокаина и продуктов его распада выявило, что анестезирующее действие обусловлено наличием в составе молекул остатка бензойной кислоты, связанной сложноэфирной связью с азтосодержащей основной группой.

В общем виде группировку, определяющую анестезирующие свойства (или так называемую анестезиоформную группировку) можно представить следующим образом:



Эта группировка находится в структуре кокаина, она же содержится в синтетических заменителях кокаина (прокаина гидрохлорид, дикаин и др.).

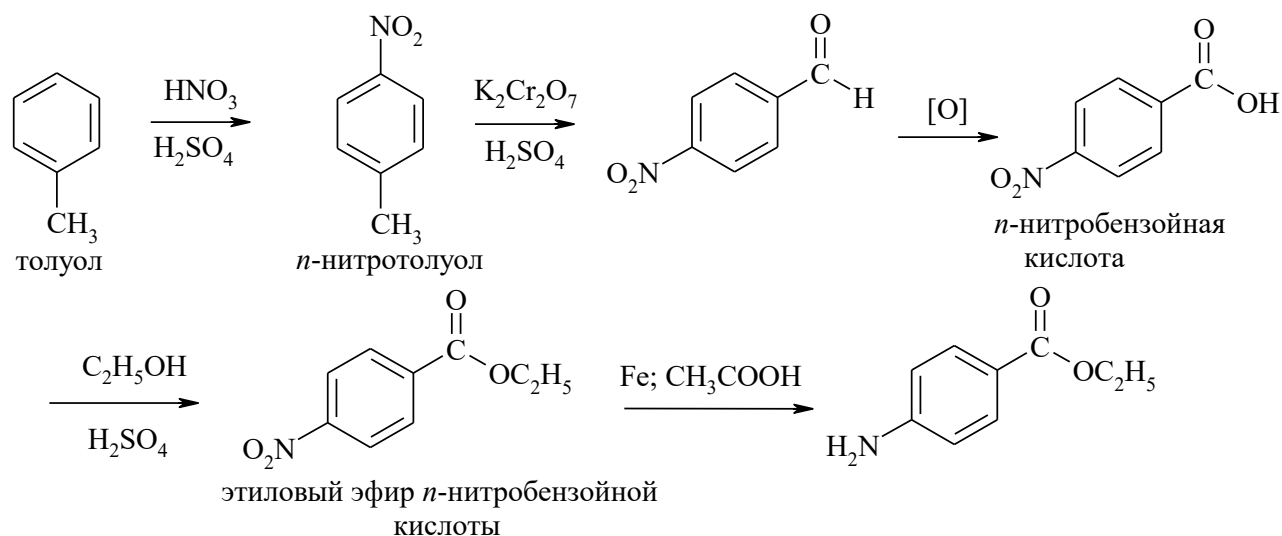
Benzocainum (Benzocainum) ГФУ Анестезин (Anaesthesinum) Benzocaine*



Этил 4-аминобензоат

ИЛИ
Этиловый эфир *n*-аминобензойной кислоты

Получение. Исходным веществом является толуол:

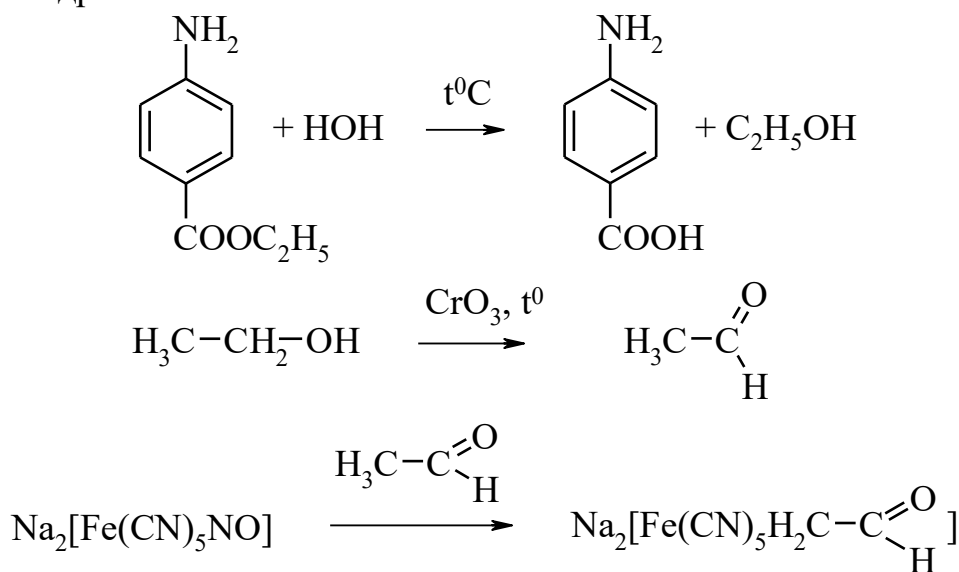


Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе, трудно растворим в жирных маслах и кислоте хлороводородной разведенной.

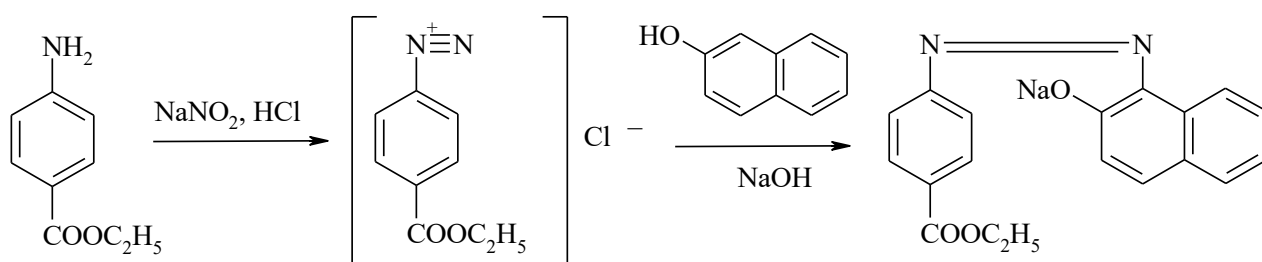
Идентификация.

1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия.

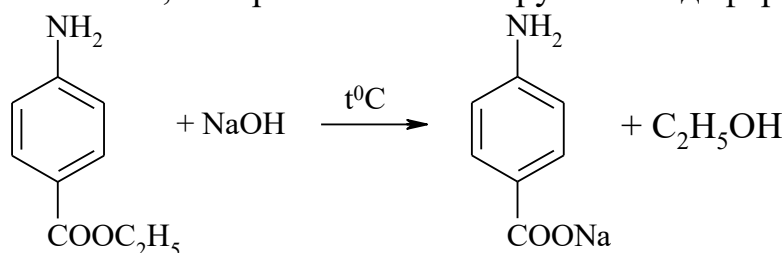
2. Субстанцию нагревают с раствором хрома (VI) оксида и образовавшийся ацетальдегид окрашивает в синий цвет фильтровальную бумагу, пропитанную смесью растворов натрия нитропруссид и пиперазина гидрата:



3. Реакция на первичную ароматическую аминогруппу:

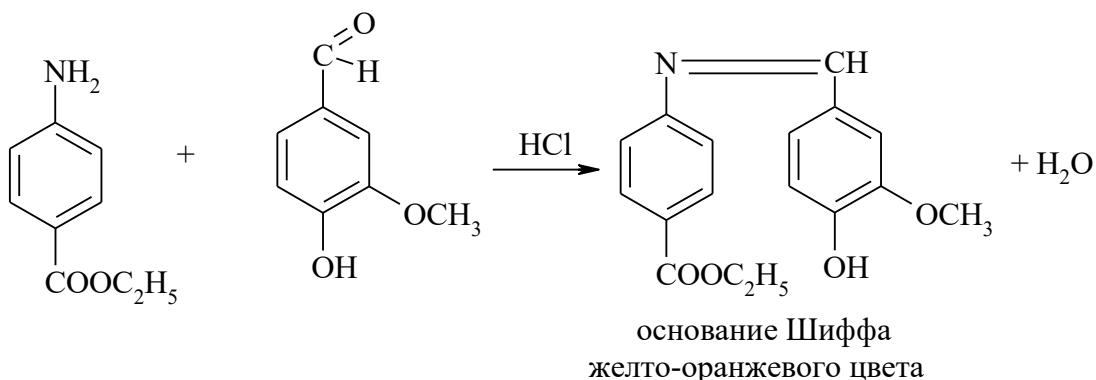


4. Нефармакопейные реакции: а) в результате щелочного гидролиза образуется этанол, который можно обнаружить йодоформной пробой:



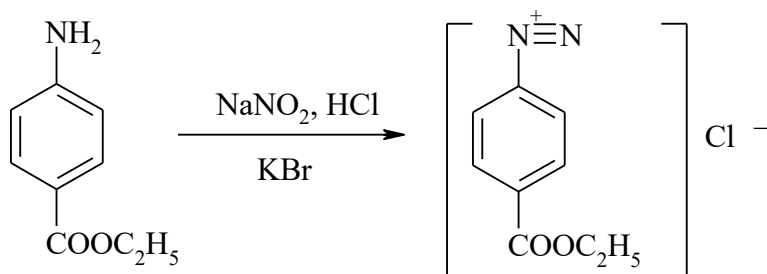
б) при окислении лекарственного вещества раствором хлорамина в присутствии кислоты хлористоводородной и эфира - эфирный слой окрашивается в оранжевый цвет.

в) реакция с ароматическими альдегидами:



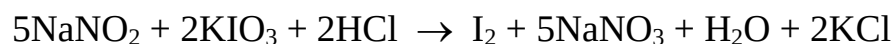
Количественное определение.

1. Нитритометрия, $s=1$:



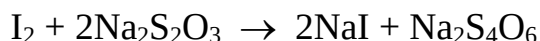
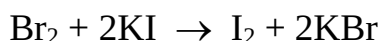
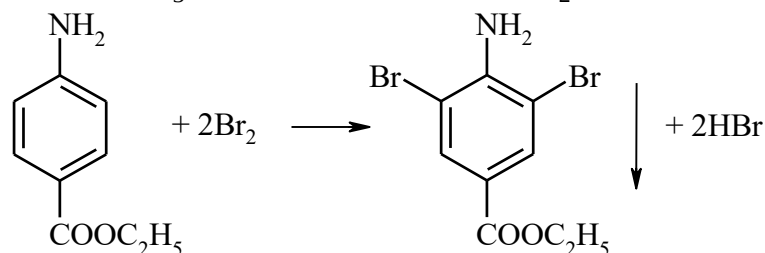
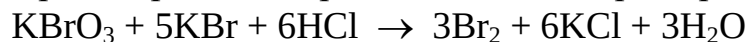
Конечную точку титрования устанавливают потенциометрически или с помощью внутренних индикаторов (нейтрального красного, тропеолина-00 в смеси с метиленовым синим).

При использовании внешнего индикатора – йодкрахмальной бумаги – происходит реакция:

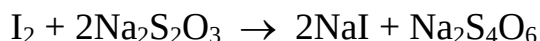
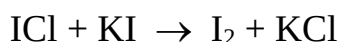
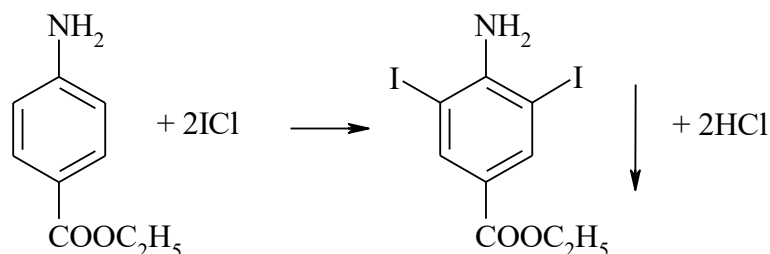


В случае использования внешнего индикатора параллельно проводят контрольный опыт.

2. Броматометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал; $s=1,5$:



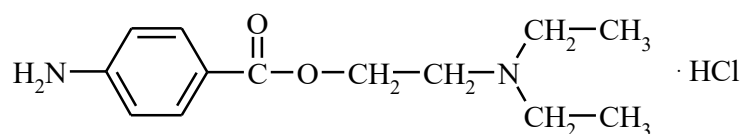
3. Йодхлорметрия, обратное титрование, индикатор – крахмал; $s=1/2$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Используется в виде 5-10% мази или присыпки при крапивнице или заболеваниях кожи, сопровождающихся зудом, а также для обезболивания раневых и язвенных поверхностей. При заболеваниях прямой кишки применяют суппозитории. Для анестезии слизистых оболочек применяют 5-20% масляные растворы. Перорально назначают в порошках, таблетках для обезболивания слизистых оболочек при спазмах и болях желудка, повышенной чувствительности пищевода и др.

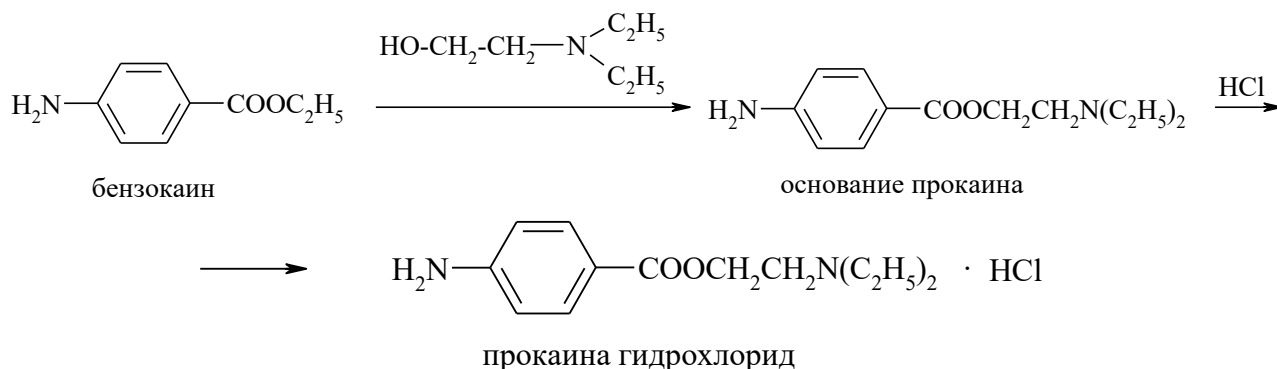
Прокаина гидрохлорид (Procaini hydrochloridum) (ГФУ) Новокаин (Novocainum)



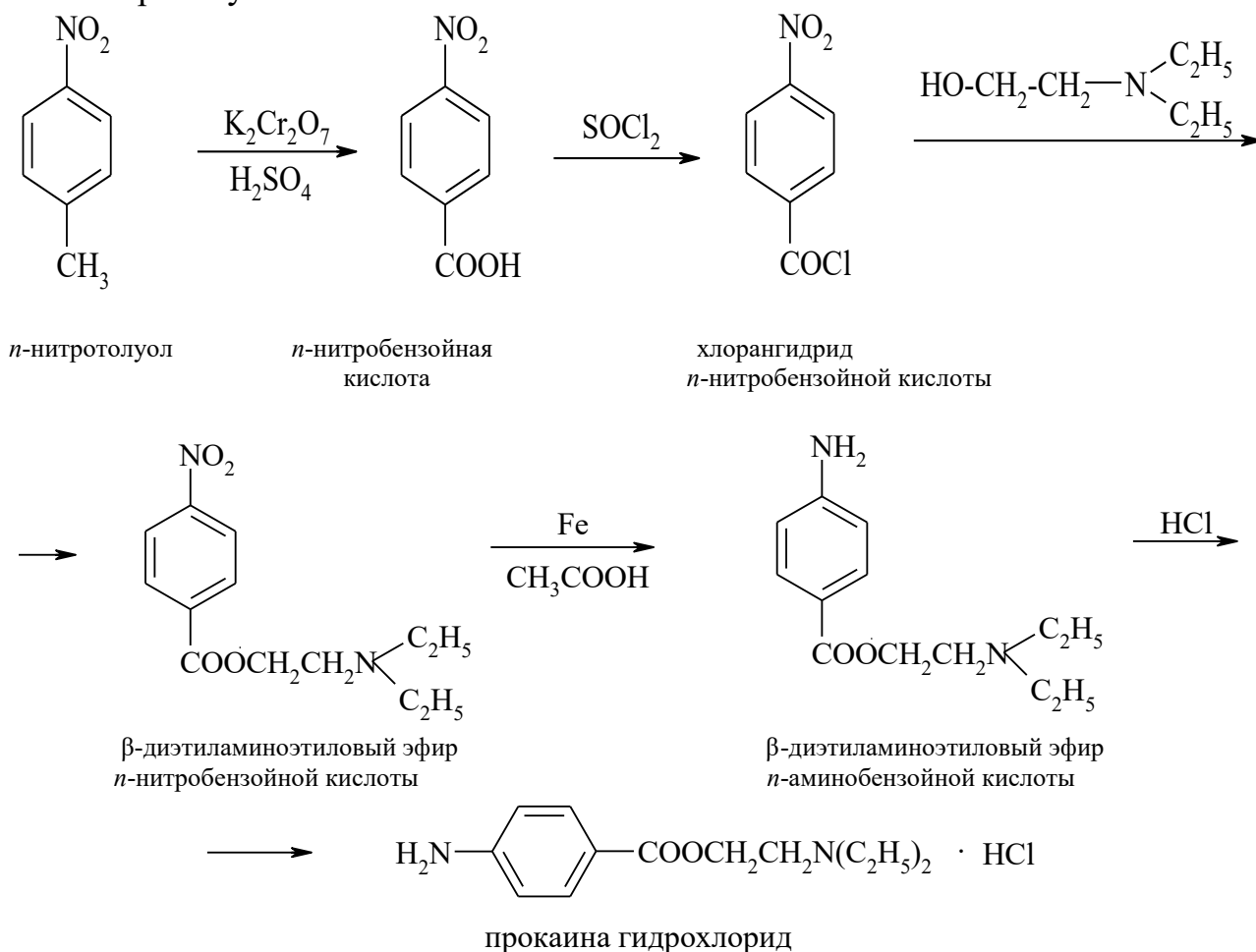
2-(диэтиламино)этил 4-аминобензоата гидрохлорида

Получение.

1. Получают прокаина гидрохлорид из бензокаина реакцией переэтерификации β -диэтиламиноэтанолом в присутствии натрия алкоголята:



2. Прокаина гидрохлорид можно синтезировать другим путем, исходя из *n*-нитротолуола:



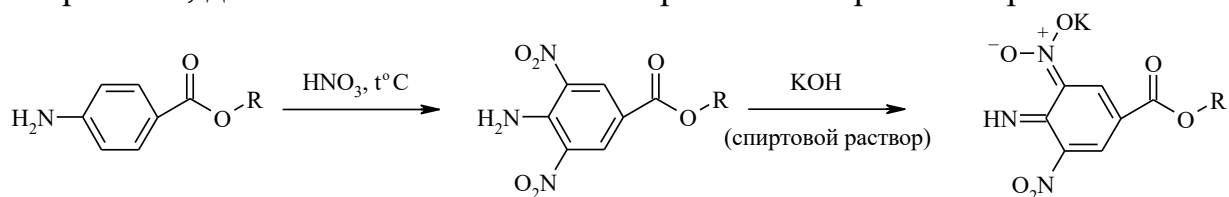
Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. На языке вызывает чувство онемения. Очень легко растворим в воде, растворим в 96%-ном спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия.

2. К субстанции прибавляют азотную дымящую и упаривают досуха на водяной бане, охлаждают и остаток растворяют в

аcetone. К полученному раствору прибавляют раствор калия гидроксида спиртового; должно появиться только коричневатое-красное окрашивание :



3. Реакция с калия перманганатом. Раствор прокаина гидрохлорида, подкисленный кислотой серной разбавленной, быстро обесцвечивает 0,1 М раствор калия перманганата (отличие от других анестетиков).

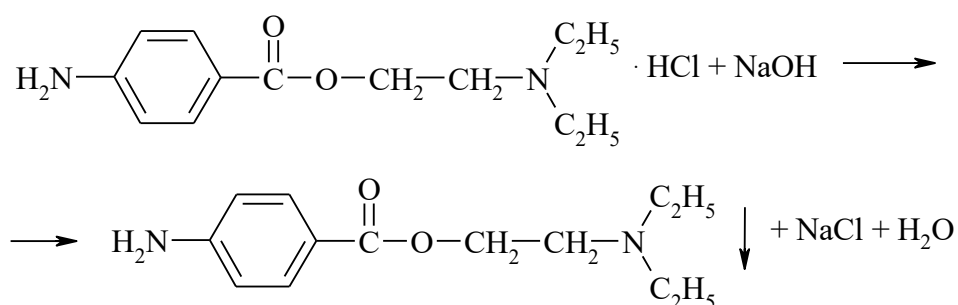
4. Сущанция дает реакции на хлориды.

5. Сущанция дает реакцию на первичные ароматические амины (см. Бензокаин).

6. Нефармакопейные реакции:

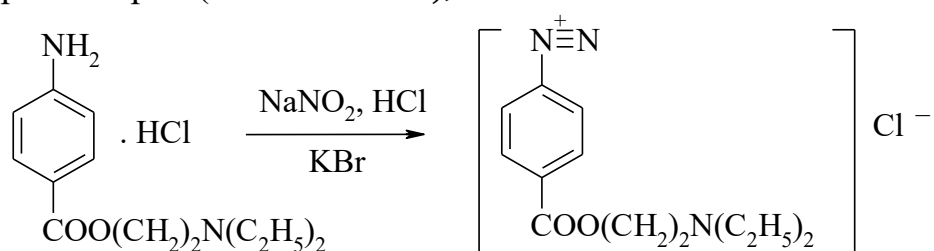
а) реакция с пергидролем. К раствору сущанции прибавляют пергидроль и кислоту серную концентрированную – постепенно появляется сиреневое окрашивание.

б) при прибавлении раствора натрия гидроксида образуется основание прокаина – маслянистая жидкость:

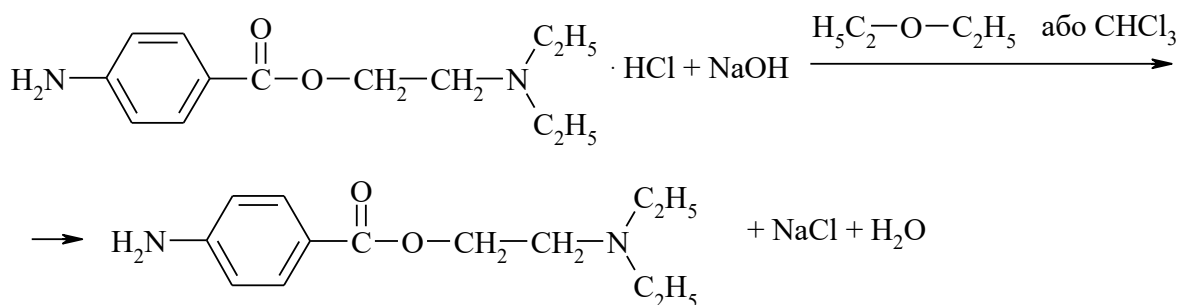


Количественное определение.

1. Нитритометрия (см. Бензокаин), s=1.



2. Алкалиметрия по связанной кислоте хлористоводородной. Титруют в присутствии хлороформа, который экстрагирует выделяющееся основание, индикатор – фенолфталеин, s=1.



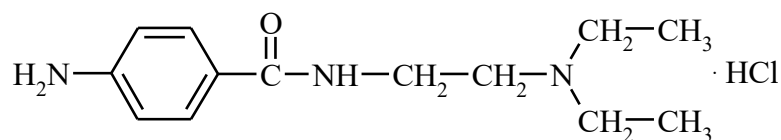
3. Аргентометрия по связанной кислоте хлористоводородной, $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренных склянках, в защищенном от света месте.

Применение. Местноанестезирующее средство. При всасывании и при непосредственном введении в кровь оказывает влияние на весь организм в целом. Уменьшает образование ацетилхолина и снижает возбудимость периферических холинореактивных систем. Блокирует вегетативные ганглии. Уменьшает спазмы гладкой мускулатуры, снижает возбудимость мышцы сердца.

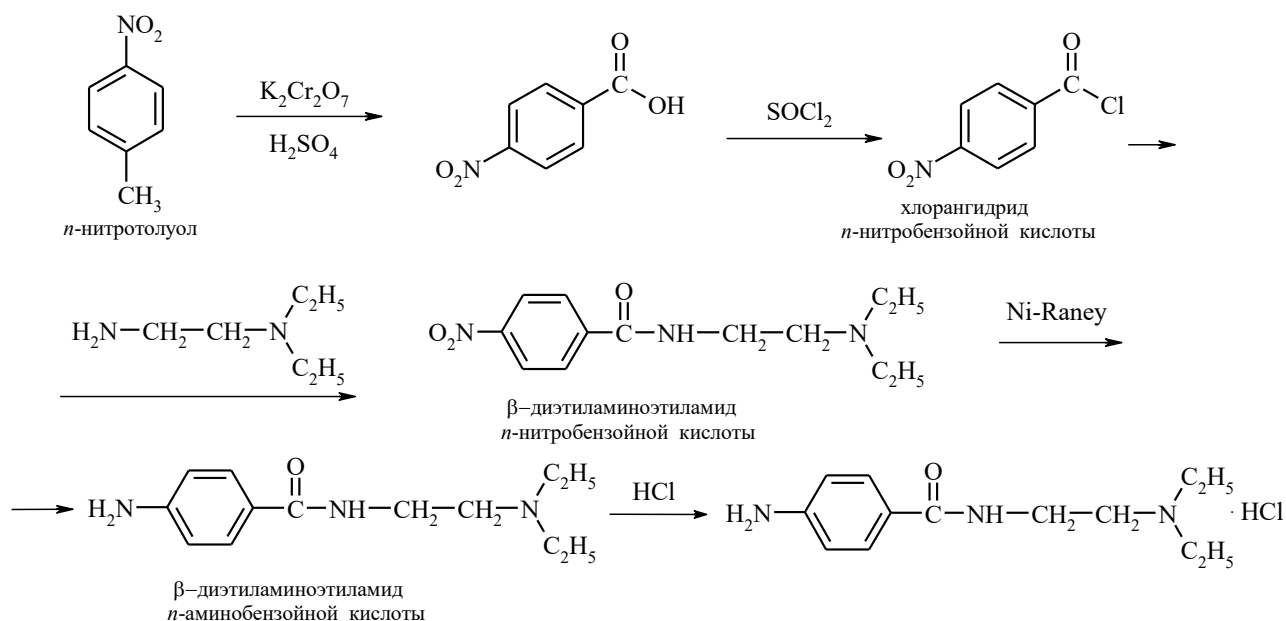
В организме прокаина гидрохлорид относительно быстро гидролизруется, образуя *n*-аминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол. Сульфаниламиды по химическому строению схожи с *n*-аминобензойной кислотой (ПАБК), которая вступая с ними в конкурентные отношения, ослабляет их антибактериальное действие. Прокаина гидрохлорид, как производное ПАБК, оказывает антисульфамидное действие. Диэтиламиноэтанол обладает умеренными сосудорасширяющими свойствами. Прокаина гидрохлорид применяют для блокад и анестезии.

Прокаинамида гидрохлорид (Procainamide hydrochloridum) (ГФУ) Новокаинамид (Novocainamidum)



4-амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида гидрохлорид

Получение. Осуществляют по такой схеме:



Свойства. Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета, гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96%-ном спирте, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире.

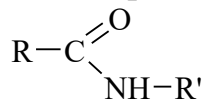
Идентификация.

1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, ИК- спектроскопия, УФ - спектроскопия.
2. Субстанция дает реакции на хлориды.
3. Субстанция дает реакцию на первичные ароматические амины.
4. Нефармакопейная реакция с аммония ванадатом. К раствору лекарственного средства прибавляют аммония ванадат NH_4VO_3 , кислоту серную концентрированную и нагревают – появляется вишнево-красное окрашивание (отличие от прокаина гидрохлорида).

Количественное определение. Аналогично прокаину гидрохлориду.

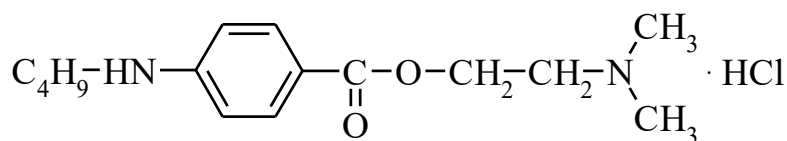
Хранение. В хорошо укупоренных склянках, в защищенном от света месте.

Применение. Антиаритмическое средство. По химическому строению близок к прокаину гидрохлориду; вместо сложноэфирной группы – RCOOR' - прокаинамида гидрохлорид содержит амидную группу:



Поэтому прокаинамида гидрохлорид более стойкий, чем прокаина гидрохлорид, медленнее разлагается ферментами и менее токсичный. Оказывает незначительное местноанестезирующее действие, однако наиболее важной фармакологической особенностью является его способность понижать возбудимость и проводимость сердечной мышцы при расстройствах сердечного ритма.

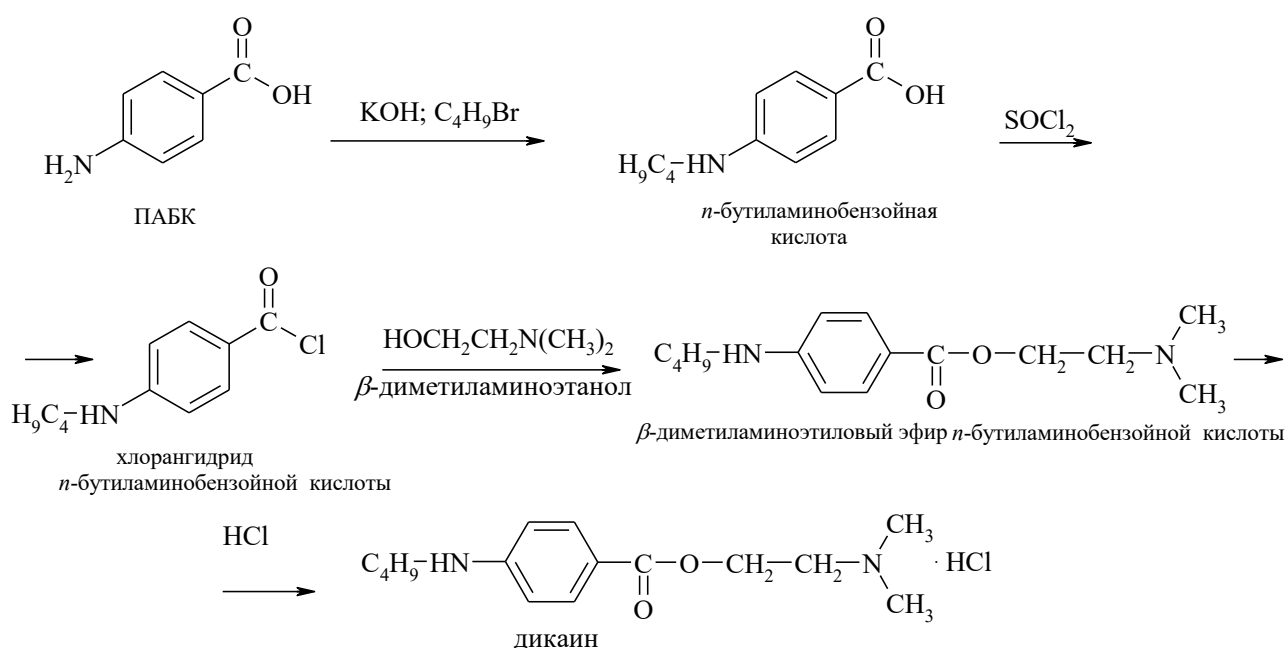
Дикаин (Dicainum)
Tetracaini hydrochloridum*



Tetracaini hydrochloridum*

β-Диметиламиноэтилового эфира
n-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид

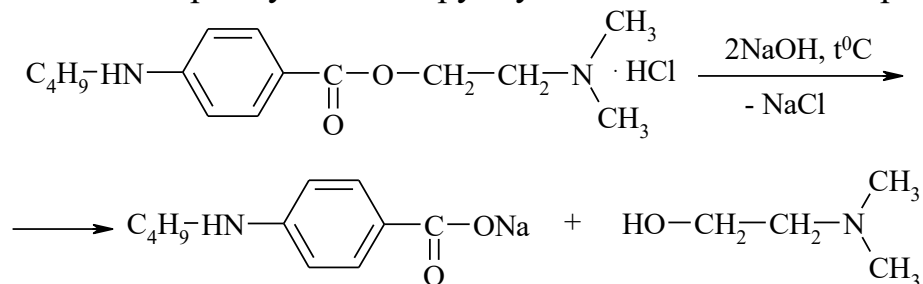
Получение. Осуществляют по такой схеме:



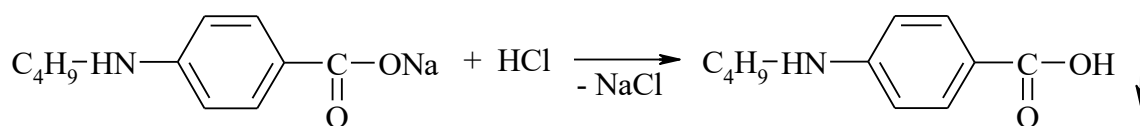
Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде и спирте, трудно растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

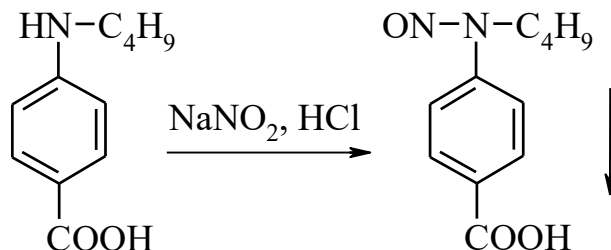
1. Реакция на вторичную аминогруппу после щелочного гидролиза:



При подкислении выпадает белый осадок *n*-бутиламинобензойной кислоты, который растворяется в избытке кислоты хлористоводородной:

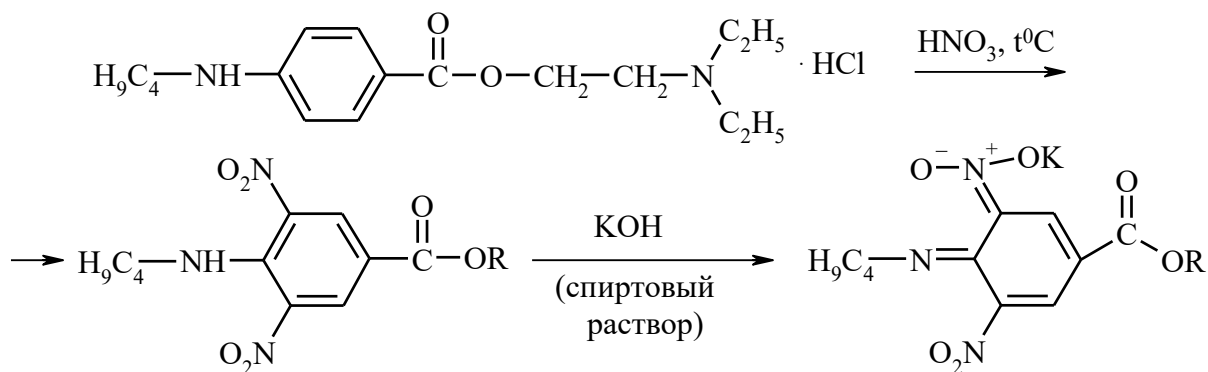


При прибавлении натрия нитрита выпадает осадок *N*-нитрозосоединения этой кислоты:



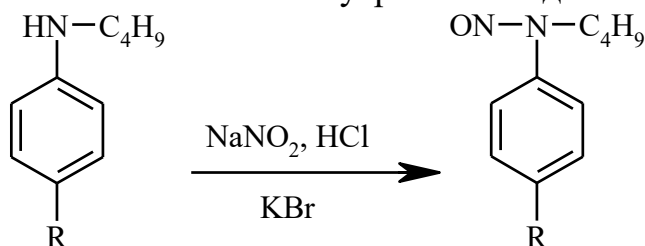
2. Субстанция дает реакцию на хлориды.

3. Нитрование дикаина с последующим образованием калиевой соли *аци*-нитроформы *орто*-хиноидного строения кроваво-красного цвета:



Количественное определение.

1. Нитритометрия с внешним или внутренним индикатором $s=1$:



2. Алкалиметрия по связанной кислоте хлористоводородной. Титруют в присутствии хлороформа, который экстрагирует выделившееся основание, индикатор – фенолфталеин, $s=1$.

3. Аргентометрия по связанной кислоте хлористоводородной, $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

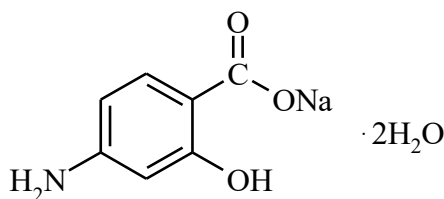
Применение. Местноанестезирующее средство. Дикаин по силе действия превосходит прокаина гидрохлорид, но токсичнее кокаина – в 2 раза, прокаина гидрохлорида - в 10 раз.

Лекарственные вещества - производные *p*-аминосалициловой кислоты

Соли *p*-аминосалициловой кислоты (ПАСК) относятся к противотуберкулезным лекарственным средствам.

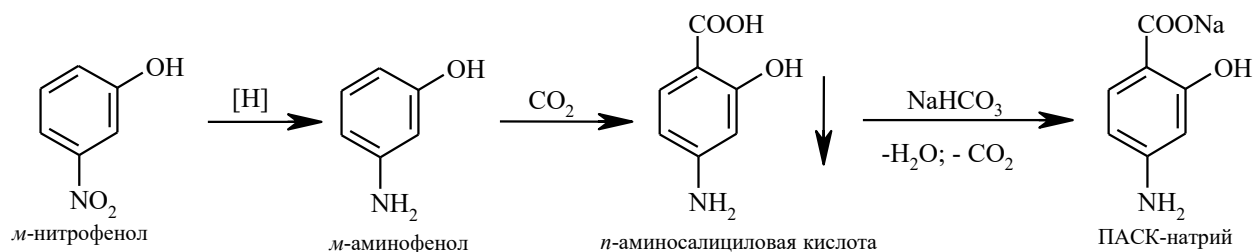
В 1946 году врач Леман обнаружил способность ПАСК задерживать рост микобактерий. Обнаружено, что ПАСК является антиметаболитом ПАБК, необходимой для нормального клеточного обмена микроорганизмов. Изомерные аминсалициловые кислоты не обладают бактериостатическим действием. Если заменить водород в амино- или гидроксильной группе на метильную группу, то образуются соединения с более низкой активностью, чем ПАСК. При замещении –ОН-группы на аминогруппу или на хлор активность сохраняется. Активность полностью исчезает при замене карбоксильной группы на сульфогруппу. Этиловый эфир ПАСК в опытах на животных показал более высокую активность, чем кислота. Кальциевая соль *N*-бензоильного производного ПАСК (бепаск) – лучшее переносится больными, чем ПАСК.

Натрия *p*-аминосалицилат (Natrii para-aminosalicylas)



Натриевая соль *p*-аминосалициловой кислоты

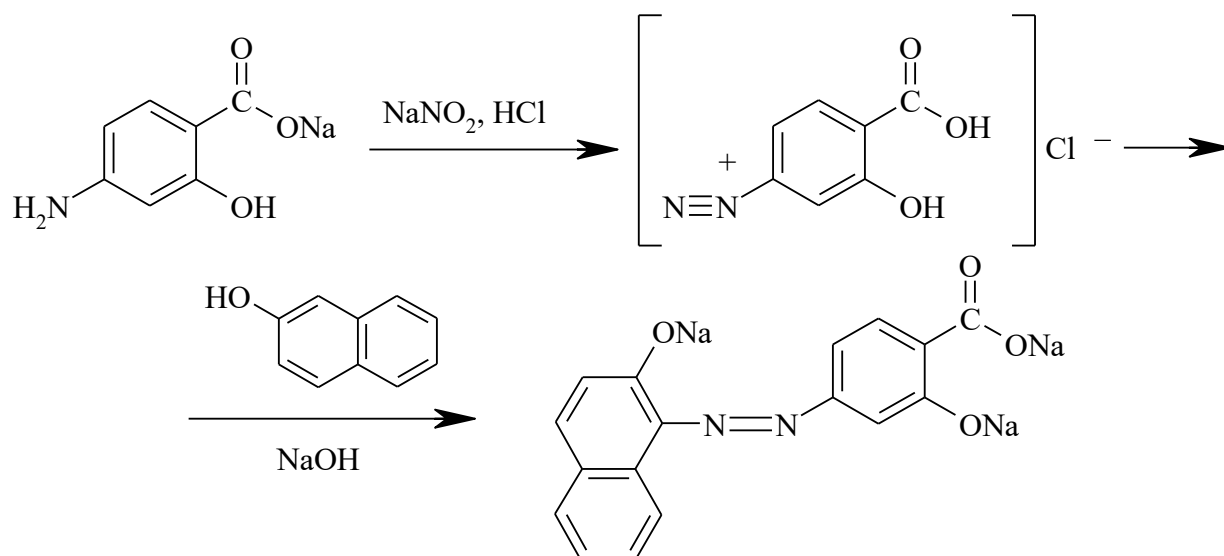
Получение. *m*-Нитрофенол восстанавливают, карбоксилируют по методу Кольбе, а затем нейтрализуют полученную *p*-аминосалициловую кислоту:



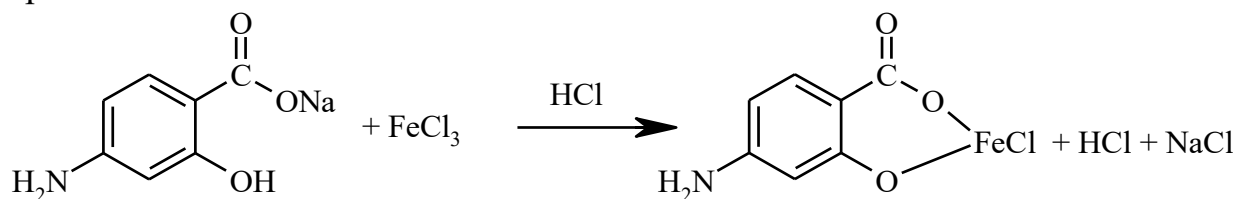
Описание. Белый иногда со слегка желтоватым или розоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Водные растворы при стоянии темнеют. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Na-ПАСК разлагается при температуре 80°C, поэтому раствор нельзя стерилизовать методом нагревания.

Идентификация:

1. Реакция на первичную ароматическую аминогруппу:



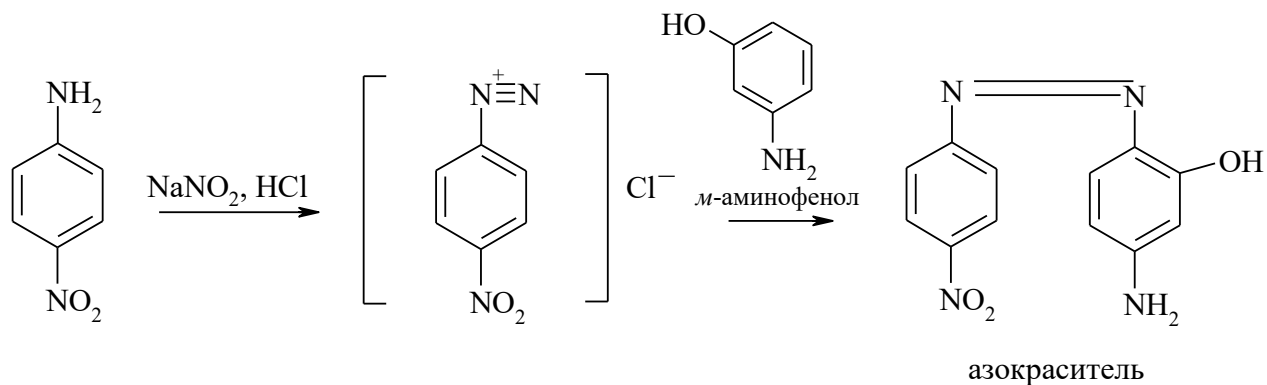
2. С раствором железа (III) хлорида - фиолетово-красное окрашивание.



3. Субстанция дает реакции на натрий.

4. УФ-спектрофотометрия; устанавливают соотношение оптических плотностей при определенных длинах волн.

Испытания на чистоту. В качестве примеси в лекарственном средстве может быть *м*-аминофенол (промежуточный продукт синтеза), который экстрагируют диэтиловым эфиром и проводят реакцию образования азокрасителя с диазотированным *п*-нитроанилином. Интенсивность окрашивания не должна превышать эталон:



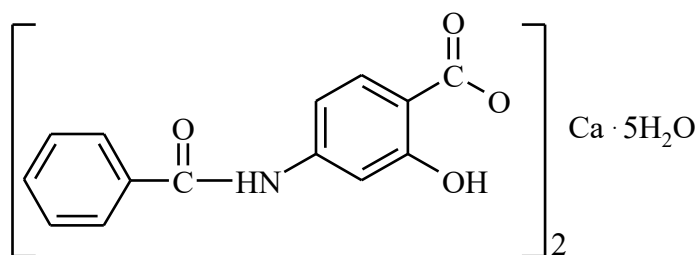
Количественное определение.

1. Нитритометрия с внешним индикатором (йодкрахмальная бумага), (s=1).
2. Ацидиметрия, прямое титрование, s=1.
3. Йодхлорметрия, s=1/2.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

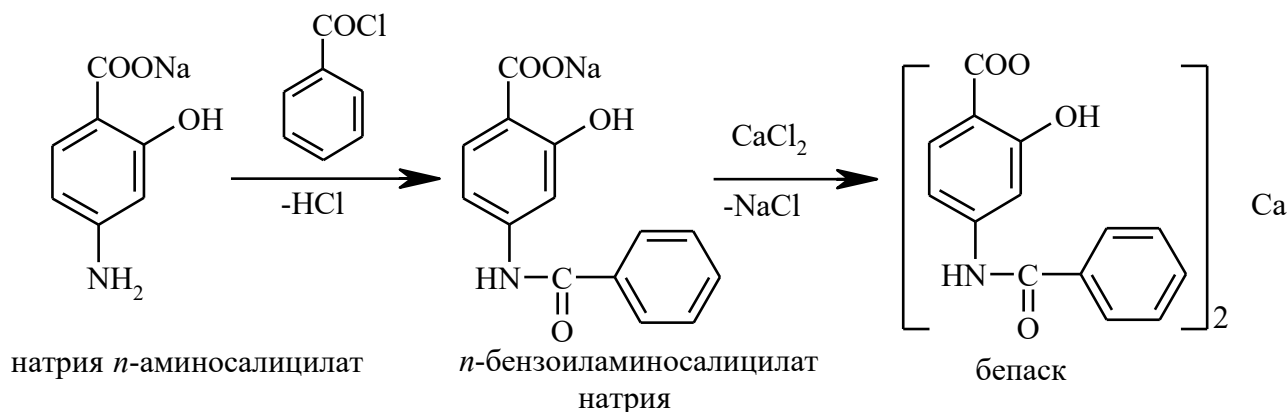
Применение. Противотуберкулезное средство. Обладает антитиреоидным действием: при длительном применении может наблюдаться побочный эффект.

Бепаск (Bepascum)
Calcii Benzamidosalicylas*



n-Бензоиламиносалицилат кальция

Получение. Осуществляют по такой схеме:



Свойства. Белый иногда с желтоватым оттенком порошок. Практически не растворим в воде, трудно и медленно растворим в 96%-ном этиловом спирте, растворим в метиловом спирте с образованием слегка мутноватых растворов.

Идентификация.

1. Реакция на ионы кальция после предварительного нагревания лекарственного вещества с кислотой хлористоводородной разведенной.
2. Реакция на фенольный гидроксил с раствором железа (III) хлорида в среде метанола – появляется фиолетовое окрашивание.

Количественное определение. Комплексонометрия. Субстанцию предварительного сжигают и прокаливают в муфеле, остаток растворяют в

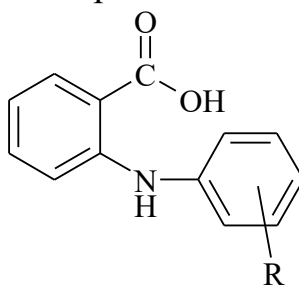
кислоте хлористоводородной и титруют раствором натрия эдетата. В конце титрования прибавляют раствор натрия гидроксида и индикатор – мурексид, $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

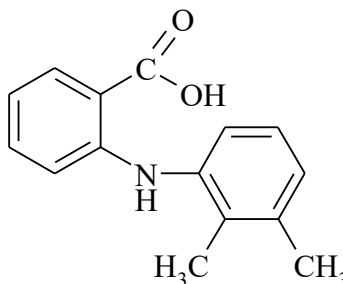
Применение. Противотуберкулезное средство.

Лекарственные вещества - производные *o*-аминобензойной (антраниловой) кислоты

В медицинской практике применяются замещенные производные *N*-фенилантраниловой кислоты и ее натриевая соль.

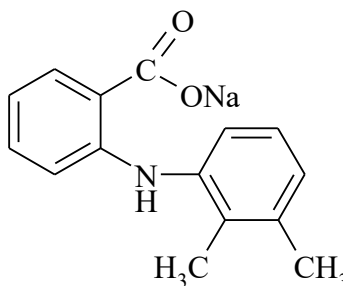


Кислота мефенаминовая (*Acidum mefenaminicum*)



N-(2,3-Диметилфенил)-антраниловая кислота

Мефенамина натриевая соль (*Mefenaminum natrium*)



Натрия *N*-(2,3-диметилфенил)-антранилат

Свойства. Кислота мефенаминовая (мефенамовая) – кристаллический порошок серовато-белого цвета без запаха, горького вкуса, практически не растворим в воде, мало растворим в спирте.

Мефенамина натриевая соль – мелкокристаллический порошок серовато-белого цвета без запаха, легко растворим в воде, растворим в этаноле.

Идентификация.

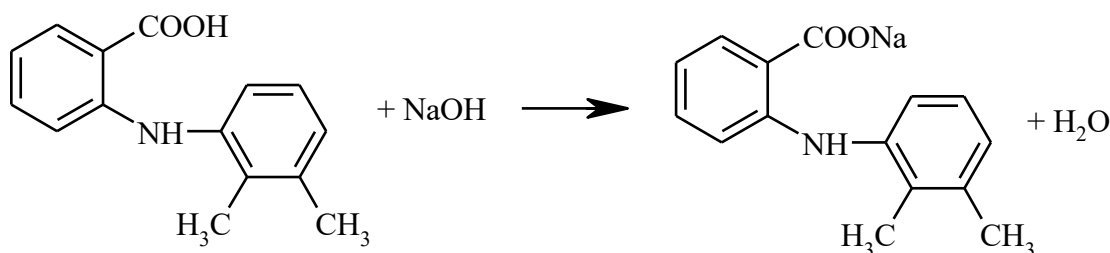
1. По характеру УФ-спектра в смеси метанола и 1М раствора кислоты хлористоводородной.

2. Наличие дифениламина в молекулах этих лекарственных веществ подтверждают реакцией с нитрит-ионами.

3. Раствор кислоты мефенаминовой в хлороформе в УФ-свете имеет бледно-голубую флуоресценцию.

4. Раствор кислоты мефенаминовой в кислоте серной концентрированной после нагревания приобретает желтое окрашивание с зеленой флуоресценцией.

Количественное определение. Кислоту мефенаминовую определяют алкалиметрически в неводной среде. Растворитель – диметилформамид, титрант – раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола, индикатор – тимоловый синий, $s=1$:



Натриевую соль кислоты мефенаминовой количественно определяют гравиметрическим методом.

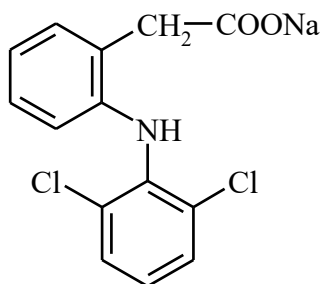
Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Применение. Кислоту мефенаминовую применяют в качестве анальгезирующего, противовоспалительного, жаропонижающего средства. Натриевую соль назначают наружно при парадонтозах, язвенных поражениях слизистой оболочки полости рта.

Производные фенилуксусной кислоты

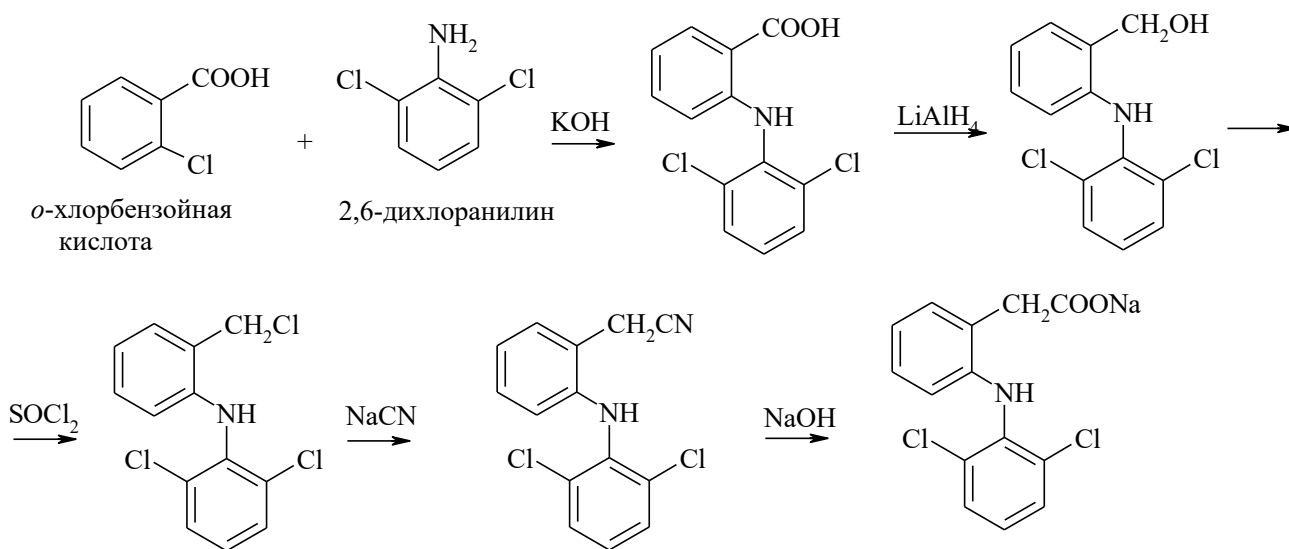
Гомологом *N*-фенилантраниловой кислоты является *N*-фенилуксусная. К ее производным, которые применяются в медицинской практике, относится диклофенак-натрий.

Диклофенак натрия (Diclofenacum natricum) (ГФУ)
Вольтарен



Натрия 2-[[2,6-дихлорфенил)амино]фенил]ацетат

Получение. Осуществляют по такой схеме:

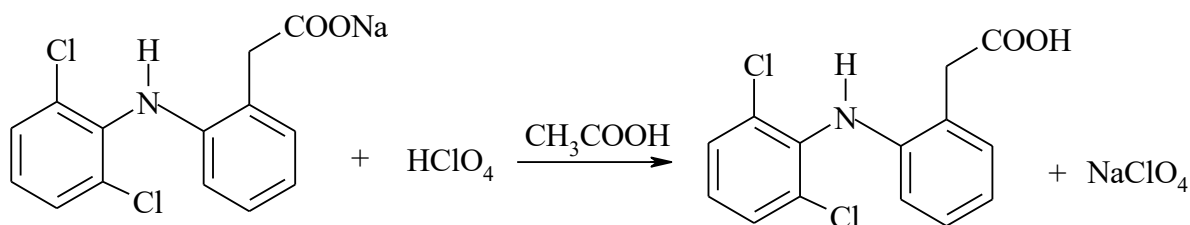


Свойства. Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком, слегка гигроскопичный. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в 96%-ном спирте, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире. Плавится при температуре около 280°C с разложением.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: ИК-спектоскопия, тонкослойная хроматография.
2. С раствором калия феррицианида и раствором железа (III) хлорида в присутствии кислоты хлористоводородной постепенно появляется синее окрашивание и образуется синий осадок.
3. Субстанция дает реакции на натрий

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде потенциометрически, $s=1$:

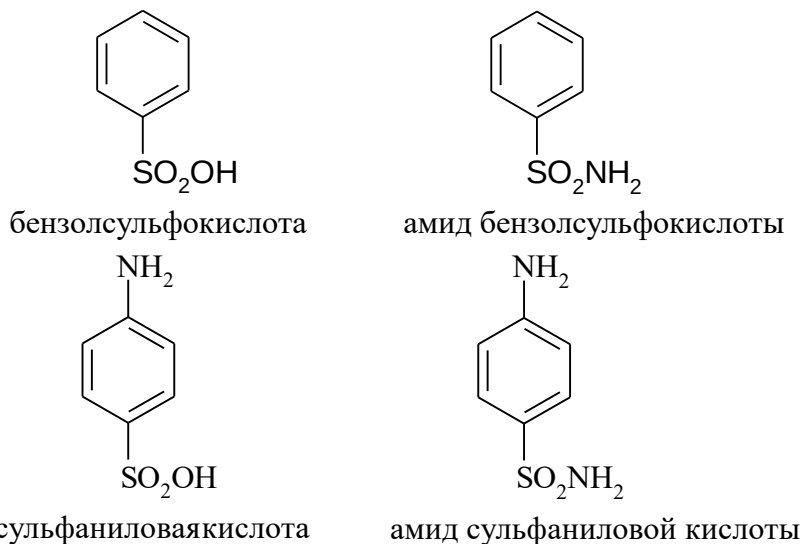


Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

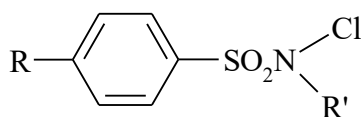
Применение. Анальгетик, обладает выраженным антиревматическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием.

Амидированные производные сульфокислот ароматического ряда

Лекарственные средства этой группы являются производными амида бензолсульфокислоты или сульфаниловой кислоты:



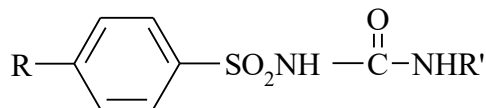
По химической структуре лекарственные средства этой группы подразделяются на хлорпроизводные амидов бензолсульфокислоты (1), производные алкилуреидов сульфокислот (2) и производные амидов сульфаниловой кислоты (3):



R = H, -COOH

R' = Na, -Cl

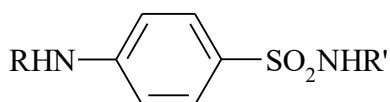
1



R = -CH₃, -Cl, -NH₂

R' = -C₄H₉, -C₃H₇

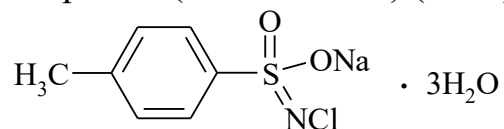
2



3

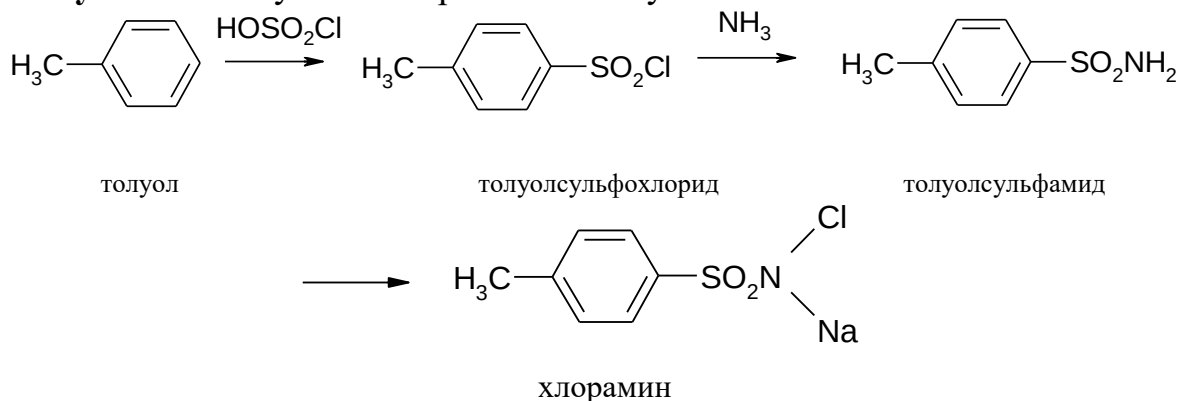
Лекарственные средства хлорпроизводные амидов сульфокислот

Хлорамин (Chloraminum) (ГФУ)

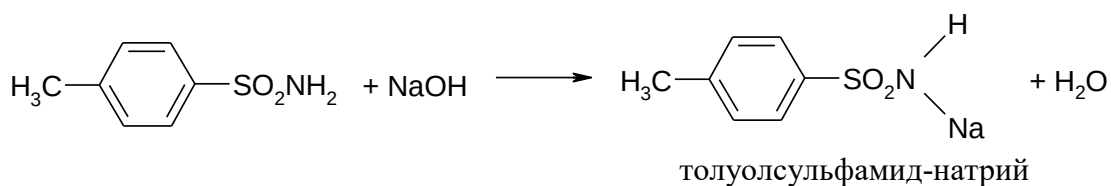
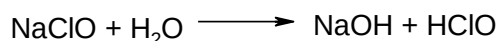


Натрия *N*-хлор-4-метилбензолсульфонимида тригидрат

Получение. Получают хлорамин из толуола:



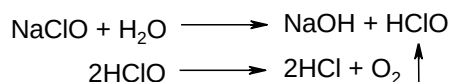
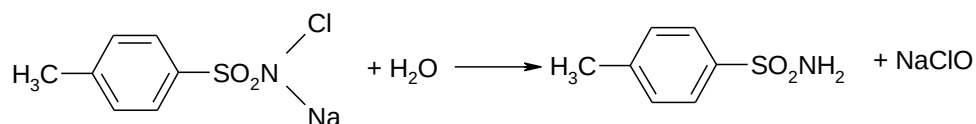
В реакционной смеси не должно быть избытка натрия гипохлорита, так как он гидролизруется и выделяет натрия гидроксид, который может изменить направление реакции в сторону образования неактивного соединения:



Описание. Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Легко растворим в воде, растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация.

1. При растворении в воде хлорамин гидролизруется с образованием натрия гипохлорита. Затем происходит гидролиз натрия гипохлорита и разложение кислоты хлорноватистой (кислородный распад):



Водный раствор хлорамина окрашивает красную лакмусовую бумагу в синий цвет (за счет образования щелочи при гидролизе), а затем обесцвечивает его (за счет окислительных свойств кислоты гипохлоритной)

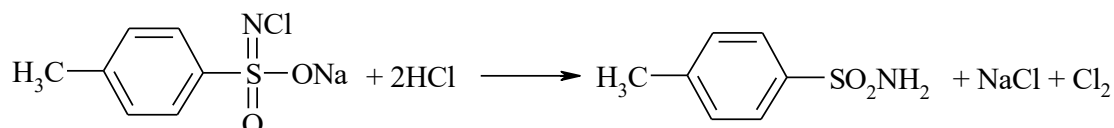
2. С раствором водорода пероксида разведенного образуется белый осадок, растворимый при нагревании. При охлаждении образовавшийся *n*-толуолсульфамид идентифицируют по температуре плавления.

3. После прокаливания субстанция дает реакции на хлориды, сульфаты и натрий.

4. Нефармакопейные реакции:

а) хлорамин при нагревании в тигле разлагается со вспышкой;

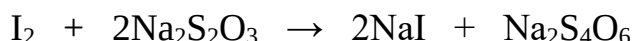
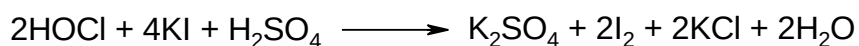
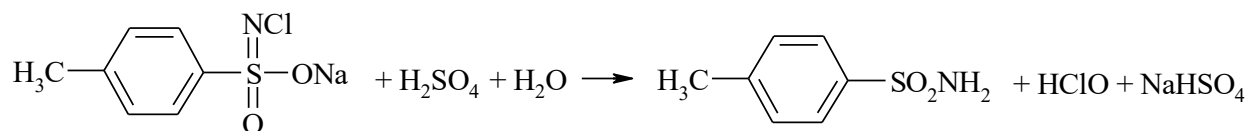
б) наличие активного хлора в лекарственном веществе обуславливает хлорный распад хлорамина в присутствии кислоты хлороводородной:



Свободный хлор устанавливают реакцией с калия йодидом в присутствии хлороформа. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет:



Количественное определение. Йодометрия, прямое титрование по заместителю, индикатор – крахмал, $s=1/2$. Определение проводят в присутствии кислоты серной разведенной и калия йодида. Выделившийся йод титруют натрия тиосульфатом:

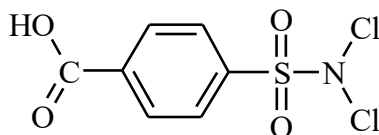


Хранение. В укупоренной таре, в темном, сухом, прохладном месте.

Применение. Антисептическое средство. Хлорамин применяют для лечения инфицированных ран, для дезинфекции рук (0,25-0,5%-ные растворы), инструментария, предметов ухода за инфекционными больными

(1-3%-ные растворы), а также для обезвреживания иприта и других токсичных органических веществ, попавших на кожу (1,5-2%-ные растворы).

Пантоцид (Pantocidum)



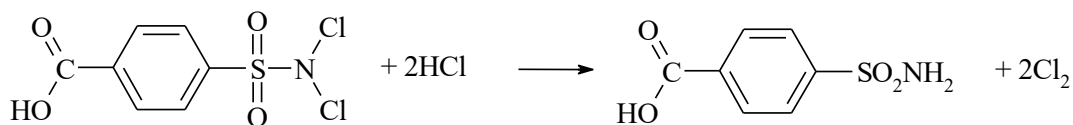
N-дихлор-*p*-карбоксибензолсульфамид

Описание. Белый порошок со слабым запахом хлора. Очень мало растворим в воде и разведенных кислотах, легко растворим в растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

Идентификация:

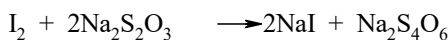
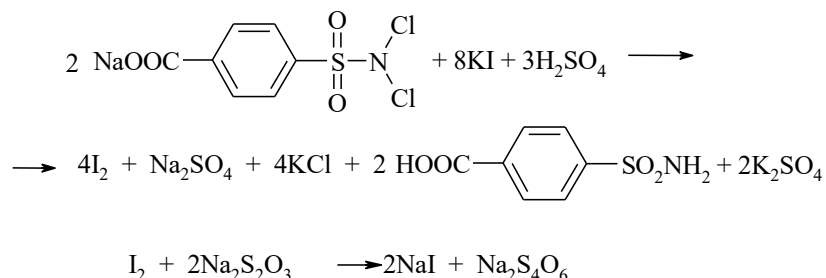
1. Пантоцид окрашивает в красный цвет щелочной раствор метилового красного (за счет кислой реакции раствора лекарственного вещества), а затем обесцвечивает его (за счет окислительных свойств).

2. При взаимодействии с кислотой хлористоводородной происходит хлорный распад пантоцида:



Наличие активного хлора подтверждают реакцией с калия йодидом в присутствии хлороформа. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет (см. *Хлорамин*).

Количественное определение. Йодометрия, прямое титрование по заместителю, индикатор – крахмал. Пантоцид растворяют в растворе натрия гидроксида, прибавляют калия йодид и избыток кислоты серной разведенной. Выделившийся йод титруют раствором натрия тиосульфата; $s=1/4$:



Активного хлора в пантоциде должно быть не менее 50%.

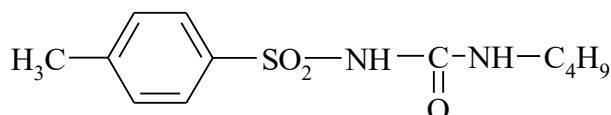
Хранение. В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом прохладном месте.

Применение. Антисептическое средство. Пантоцид применяют, в основном, для обеззараживания воды, используя таблетки, содержащие пантоцид, натрия карбонат и натрия хлорид.

Лекарственные средства - производные алкилуреидов сульфокислот

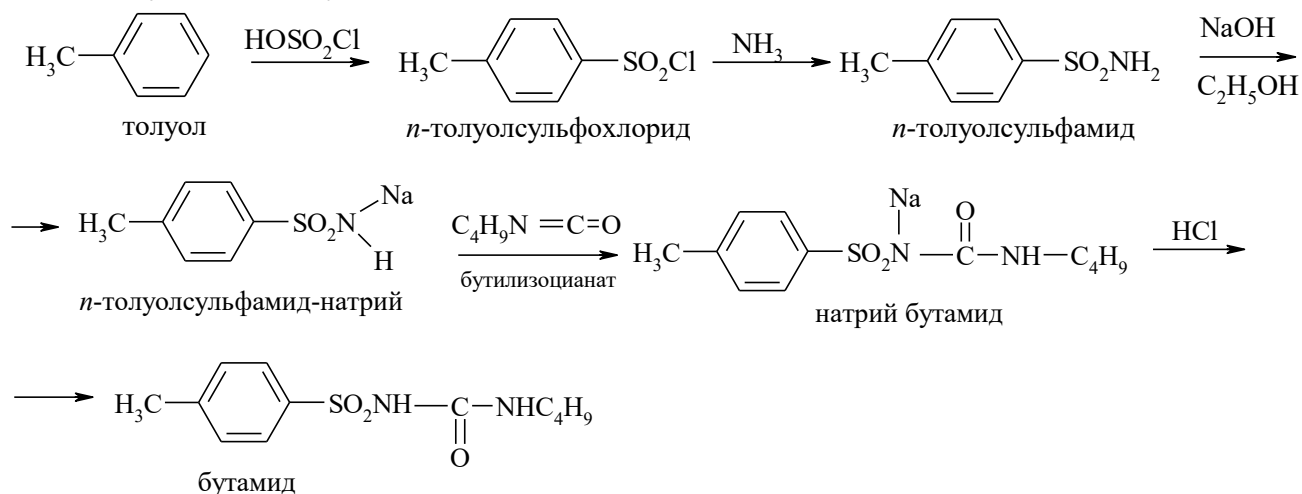
Замена атома водорода бензолсульфамида на остаток алкиламида кислоты угольной приводит к образованию алкилуреидов бензолсульфокислот, которые широко применяют в медицинской практике как сахароснижающие средства для лечения диабета II типа.

Бутамид (Butamidum) Tolbutamide*



N-(*n*-метилбензолсульфонил)-N'-бутилмочевина

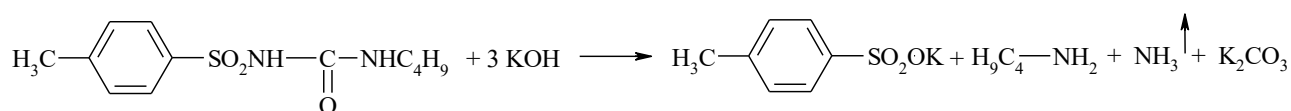
Получение. Осуществляют по такой схеме:



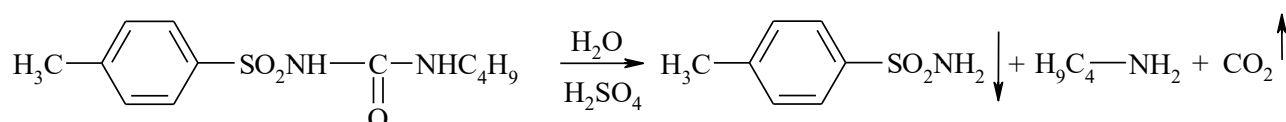
Описание. Белый кристаллический порошок без запаха или с легким запахом, горьковатого вкуса. Практически не растворим в воде, растворим в 96% -ном спирте, легко растворим в ацетоне и хлороформе, мало растворим в эфире.

Идентификация.

1. При нагревании бутамида с 30%-ным раствором калия гидроксида происходит гидролиз с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или по посинению влажной красной лаксусовой бумаги. На поверхности образуются маслянистые капли и появляется запах бутиламина:



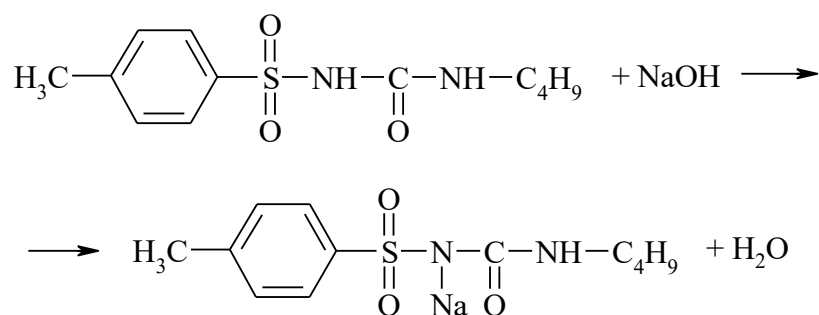
2. При длительном нагревании бутамида в присутствии 50%-ной кислоты серной (с обратным холодильником) образуется осадок *n*-толуолсульфамида с температурой плавления 135-138°C.



3. Наличие серы в лекарственном средстве устанавливают после минерализации сплавлением со смесью калия карбоната и калия нитрата. Плав растворяют в кислоте хлористоводородной и в фильтрате открывают сульфат-ион.

4. Идентифицировать бутамид можно методом УФ-спектрофотометрии по характерному максимуму и по удельному показателю поглощения. 0,001%-ный раствор бутамида в 0,01 М растворе натрия гидроксида имеет максимум поглощения при 227 нм с удельным показателем поглощения в пределах 405-435.

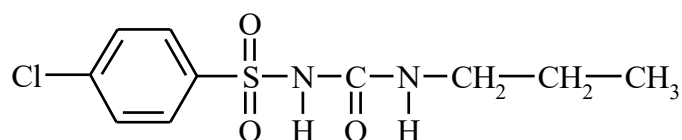
Количественное определение. Алкалиметрия, прямое титрование, индикатор – тимолфталейн; $s=1$. Используются кислотные свойства лекарственного вещества, обусловленные наличием сульфамидной группы. Растворитель - нейтрализованный по тимолфталейну спирт этиловый:



Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

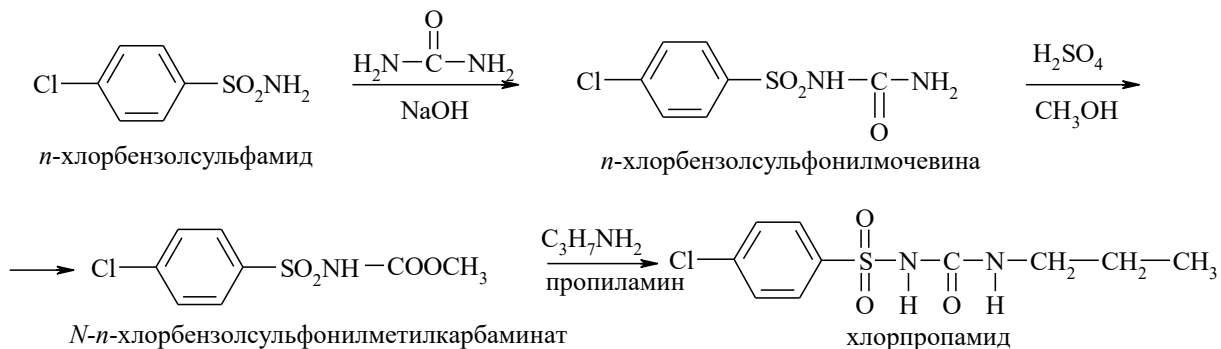
Применение. Противодиабетическое средство.

Хлорпропамид (Chlorpropamidum)



N-(*n*-хлорбензолсульфонил)-*N*'-пропилмочевина

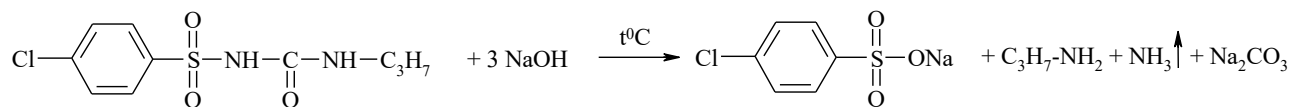
Получение. Осуществляют по такой схеме:



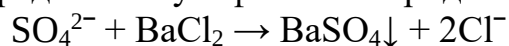
Описание. Белый кристаллический порошок без запаха и вкуса. Практически не растворим в воде, растворим в спирте, ацетоне, бензоле, хлороформе и растворах щелочей, мало растворим в эфире.

Идентификация:

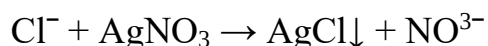
1. При нагревании с раствором натрия гидроксида выделяются аммиак и пропиламин, которые окрашивают влажную красную лакмусовую бумагу в синий цвет:



2. Наличие серы и хлора в хлорпропамиде устанавливают после минерализации сплавлением со смесью калия карбоната и калия нитрата. В фильтрате определяют сульфаты и хлориды:

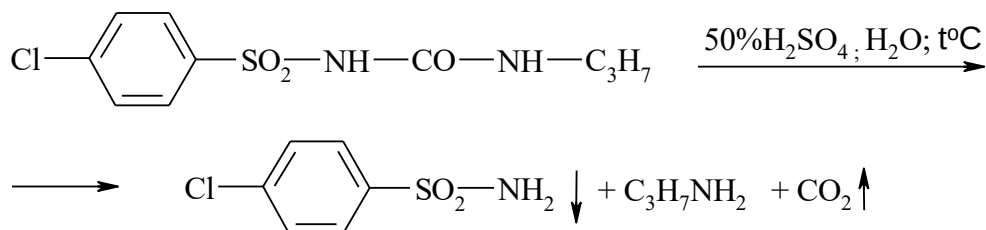


белый

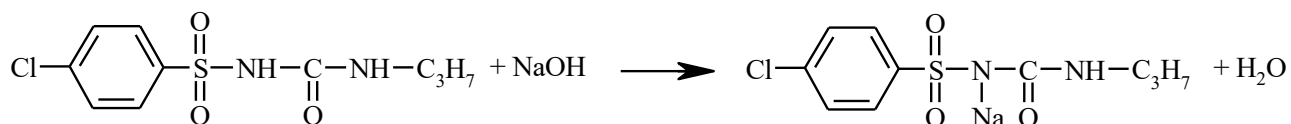


белый

3. Хлорпропамид нагревают с обратным холодильником с 50%-ным раствором кислоты серной. После охлаждения образуется осадок *n*-хлорбензолсульфамида с температурой плавления 143-144°C:



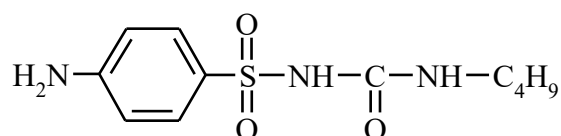
Количественное определение. Алкалиметрия, прямое титрование в спирте, нейтрализованном по тимолфталейну, с тем же индикатором, $s=1$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Противодиабетическое средство.

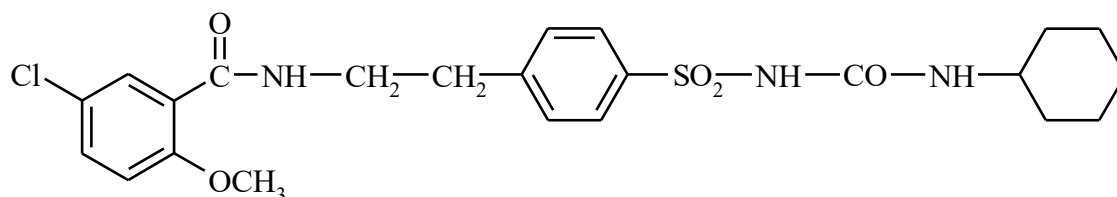
Букарбан (Bucarbanum) Carbutamide*



N-(п-аминобензолсульфонил)- N'-бутилмочевина

Применение. Протидабетическое средство.

Глибенкламид (Glibenclamidum) (ГФУ) Maninil* Daonil*



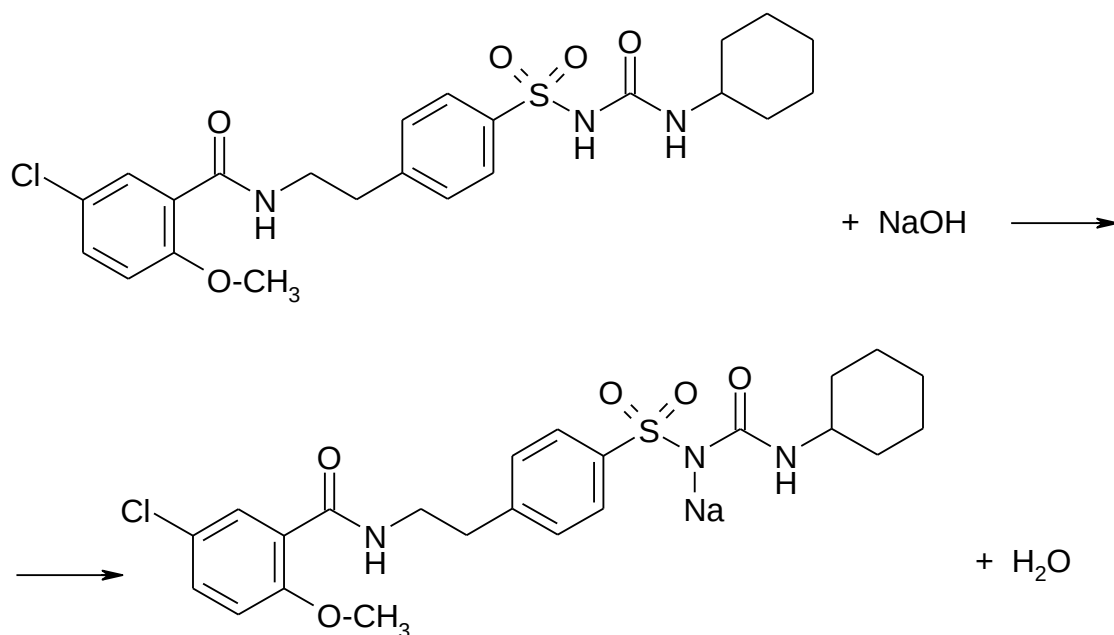
1-[[4-[2- [(5-хлор-2-метоксибензоил)амино]этил]фенил]сульфонил]-3-циклогексилмочевина

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в метиленхлориде, мало растворим в 96%-ном спирте и метаноле.

Идентификация:

1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, УФ- и ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.
2. Раствор субстанции в кислоте серной должен быть бесцветный и иметь синюю флуоресценцию в УФ-свете. При дальнейшем прибавлении хлоралгидрата окраска раствора должна измениться до темно-желтой с коричневым оттенком.

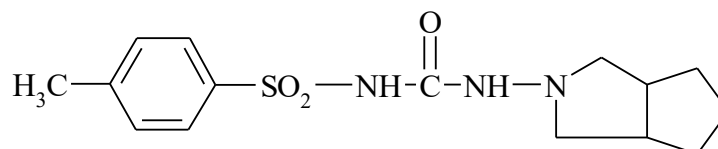
Количественное определение. Алкалиметрия в спиртовой среде, прямое титрование, индикатор – фенолфталеин, s=1:



Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. В отличие от предыдущих препаратов обладает большей гипогликемической активностью (эффект наступает при значительно меньших дозах), быстро всасывается и относительно хорошей переносится.

Предиан (Predianum)

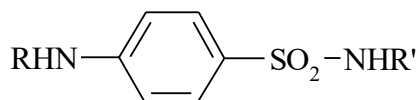


1-(3-Азабицикло[3,3,0]-окти-3-ил)-3-(п-толилсульфонил)-мочевина

Применение. Антидиабетический препарат, показан больным диабетом, страдающим ожирением.

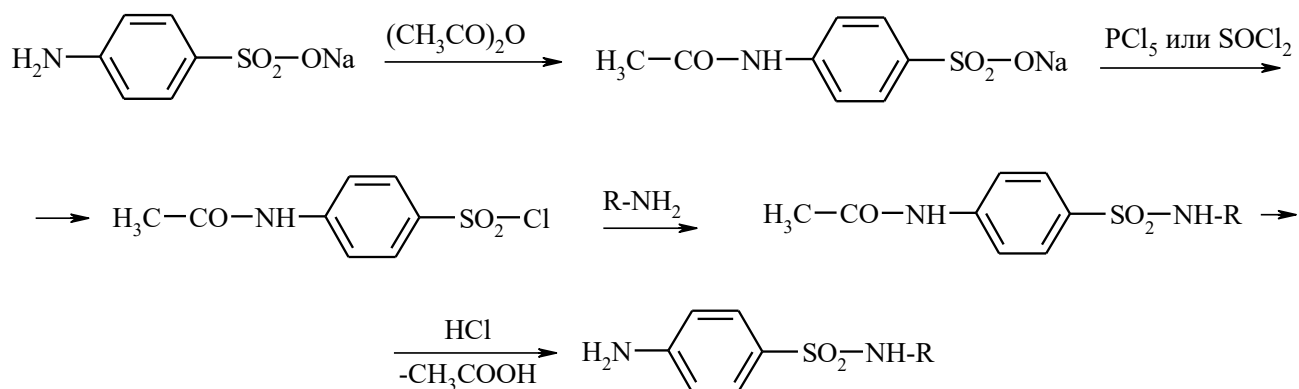
Лекарственные вещества - производные амидов сульфаниловой кислоты (сульфаниламидные лекарственные средства)

Сульфаниловая кислота является источником получения большого количества лекарственных веществ, объединенных по своему химическому строению и по фармакологическому действию в одну группу сульфаниламидных лекарственных средств общей формулы:

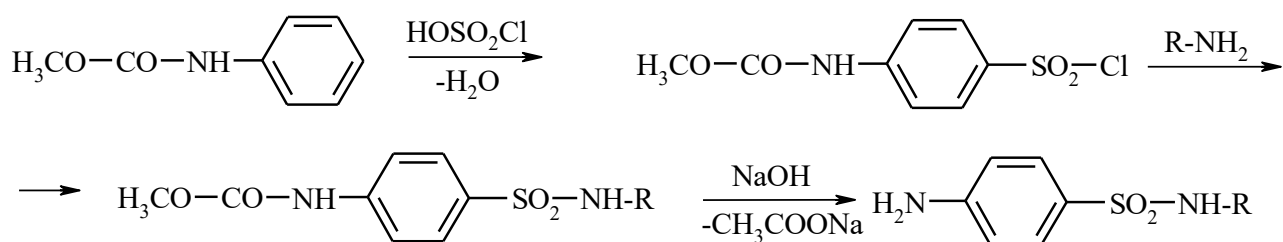


Получение.

1. Исходным веществом служит кислота сульфаниловая:

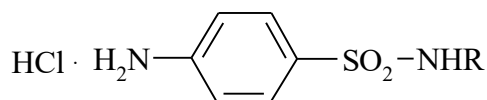


2. Наиболее рациональным и экономичным является синтез из *N*-карбометоксианилина:



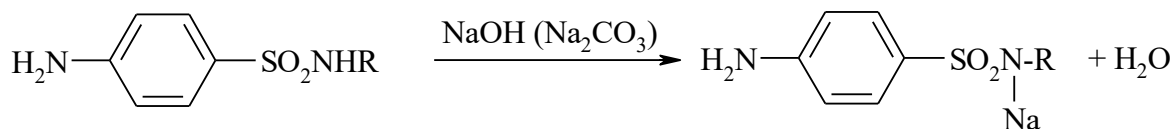
Химические свойства и методы идентификации.

1. Большинство сульфаниламидных веществ – амфотерные соединения. Основные свойства обусловлены наличием ароматической аминогруппы. Как основания они растворяются в кислотах, образуя соли:

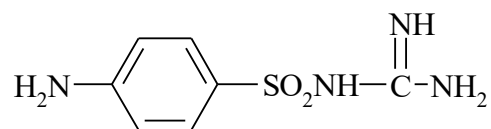


Однако соли в воде сильно гидролизуются и практически не существуют.

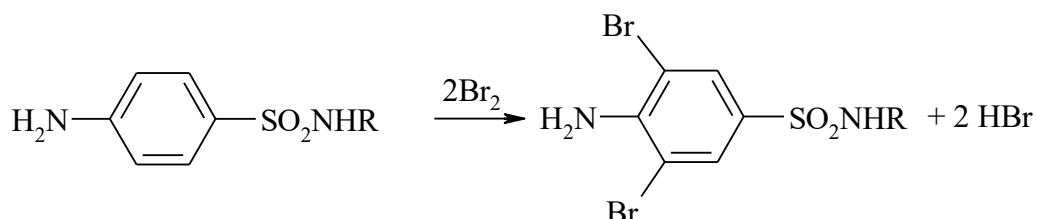
Кислые свойства обусловлены наличием подвижного атома водорода в группе $-\text{SO}_2\text{NH}-$, который может замещаться на металлы с образованием солей. Лекарственные средства легко растворяются в гидроксидах и карбонатах щелочных металлов:



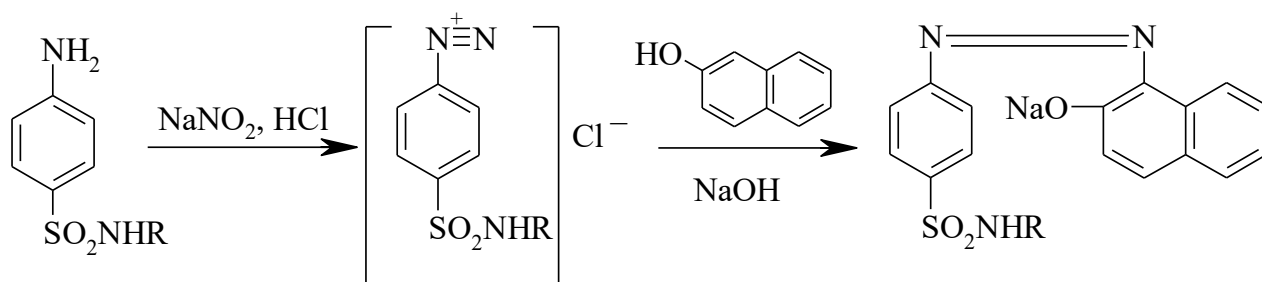
На способность растворяться в щелочах оказывает влияние характер заместителя в сульфамидной группе (R). Если радикал проявляет значительный положительный индуктивный эффект, такое лекарственное средство в щелочах не растворяется. Например, сульгин:



2. Все сульфаниламиды могут галоидироваться, нитроваться, сульфироваться по ароматическому кольцу:

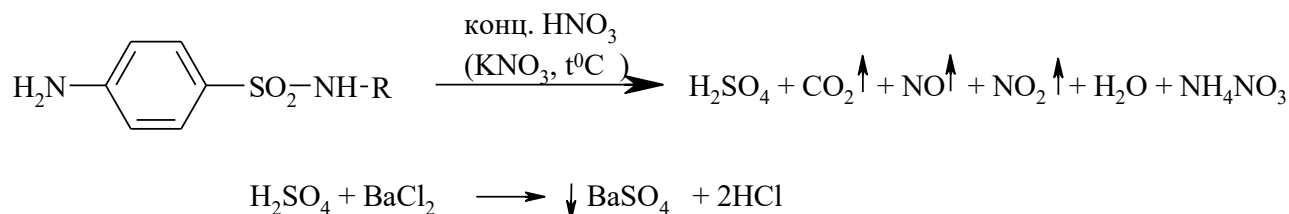


3. За счет наличия первичной ароматической аминогруппы сульфаниламиды вступают в реакцию диазотирования с последующим азосочетанием. В результате реакции появляется вишнево-красное окрашивание или выпадает осадок оранжево-красного цвета:



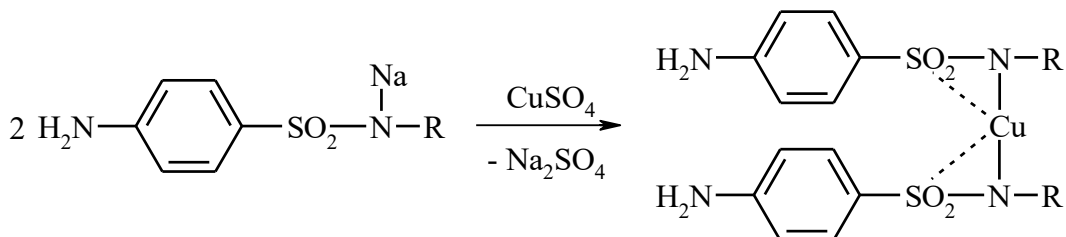
Исключение составляют сульфаниламиды, которые содержат замещенную ароматическую аминогруппу (стрептоцид растворимый, фталазол и т.д.). Эту реакцию они дают после гидролиза.

4. Для обнаружения атома серы в сульфамидной группе лекарственное вещество окисляют кислотой азотной концентрированной или сплавляют с 10-кратным количеством калия нитрата. Полученные при этом сульфаты определяют реакцией с раствором бария хлорида:



5. Кислотные свойства сульфамидной группы обуславливают возможность взаимодействия с солями тяжелых металлов (меди (II) сульфатом, кобальта (II) хлоридом, железа (III) хлоридом). При этом образуются окрашенные в различный цвет комплексы, растворимые или нерастворимые в воде. Лекарственное средство растворяют в 0,1 М

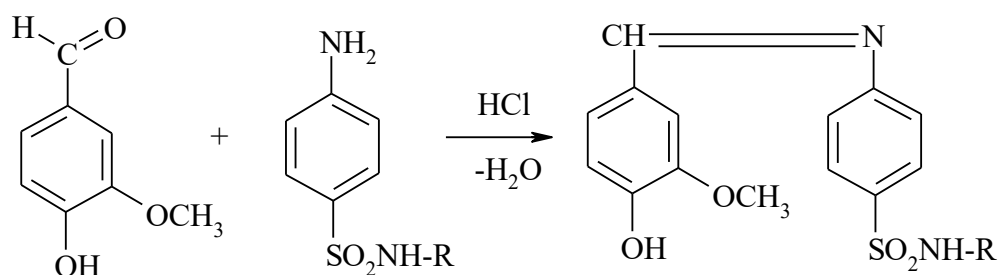
растворе натрия гидроксида, а затем прибавляют растворы солей тяжелых металлов. Не должно быть избытка щелочи, так как могут выпасть в осадок гидроксиды тяжелых металлов. Реакция идентификации с солями тяжелых металлов дает возможность отличить лекарственные средства этой группы:



6. При прибавлении к растворам сульфаниламидов 1%-ного раствора натрия нитропруссиды в присутствии натрия гидроксида и последующем подкислении образуются красные или красно-коричневые растворы или осадки.

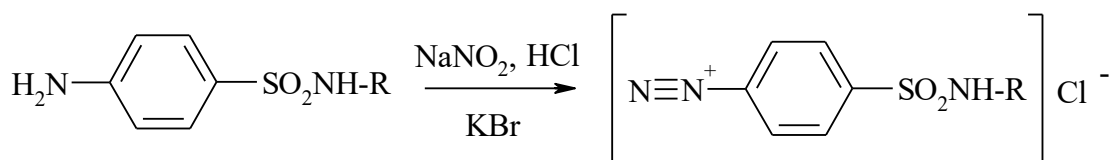
7. При нагревании лекарственных веществ в сухой пробирке (пиролиз) образуются плавы разной окраски и выделяются различные газообразные продукты. Эта реакция позволяет отличить некоторые сульфаниамиды друг от друга.

8. Лигниновая проба. Используется для экспресс-анализа. Проводят на древесине или неотбеленной газетной бумаге, при нанесении на которые сульфаниамида или другого вещества с первичной ароматической аминогруппой и 1 капли кислоты хлороводородной появляется оранжево-красное окрашивание. В результате гидролиза лигнина образуются ароматические альдегиды, которые реагируют с первичной ароматической аминогруппой с образованием шиффовых оснований.

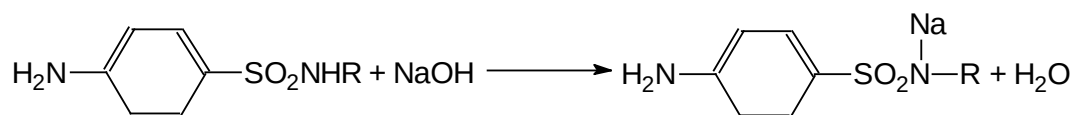


9. Для идентификации сульфаниламидов используют ИК- и УФ-спектроскопию.

Количественное определение. 1. Большинство лекарственных средств этой группы определяют методом нитритометрии. Вещество титруют натрия нитритом в присутствии кислоты хлороводородной и катализатора калия бромида при температуре не выше 15 °С электрометрически или с использованием индикаторов - внутренних или внешнего; $s=1$:

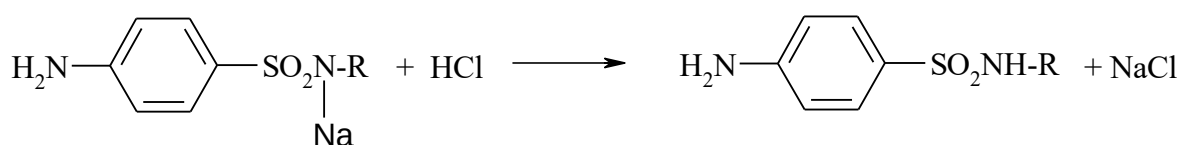


2. Алкалиметрия, основанная на кислотных свойствах сульфамидной группы. Кислотные формы титруют раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора тимолфталейна; $s=1$:

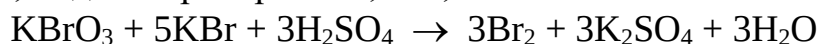


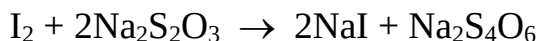
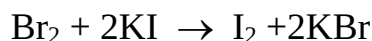
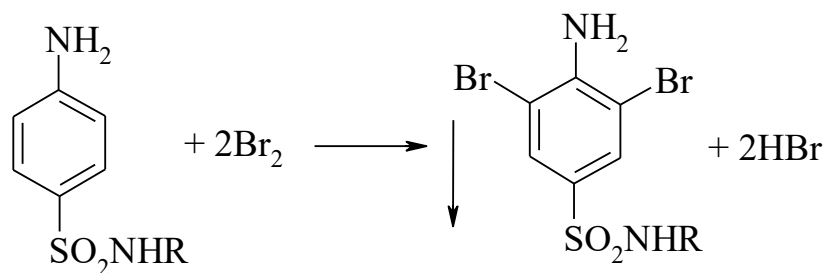
Поскольку натриевая соль легко гидролизуется с образованием щелочи, то результаты получаются заниженными. Поэтому важен оптимальный выбор растворителя, который необходимо осуществлять с учетом констант диссоциации (K_a). Лекарственные вещества с константой диссоциации 10^{-7} - 10^{-8} (норсульфазол) растворяют в водно-ацетоновом растворе или в спирте. Лекарственные вещества с константой диссоциации 10^{-9} (фталилсульфатазид, фтазин и салазопиридазин) титруют только в неводных растворителях (диметилформамиде), титрант – раствор натрия гидроксида или раствор натрия гидроксида в смеси бензола и метанола. Лекарственные вещества с еще меньшей константой, кислотные свойства которых выражены слабо, натрия гидроксидом не титруются.

3. Ацидиметрия. Натриевые соли сульфаниламидов можно титровать кислотой хлористоводородной в спирто-ацетоновой среде, индикатор – метиловый оранжевый; $s=1$:

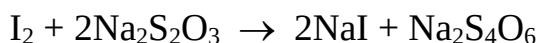
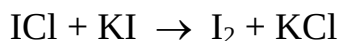
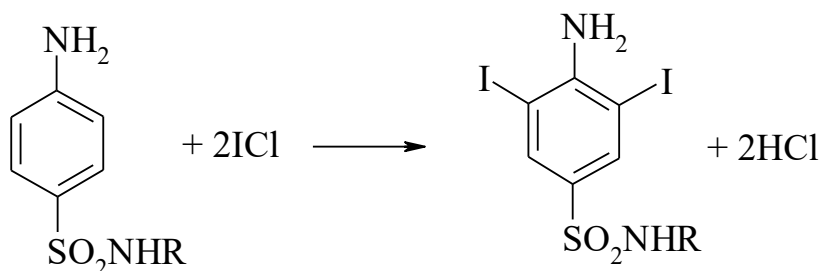


4. Броматометрия, обратное титрование. Метод основан на реакции галогенирования сульфаниламидных лекарственных веществ. Титрованным раствором является калия бромид-бромат. Избыток брома определяют иодометрически, индикатор – крахмал; $s=1,5$:

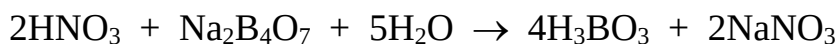
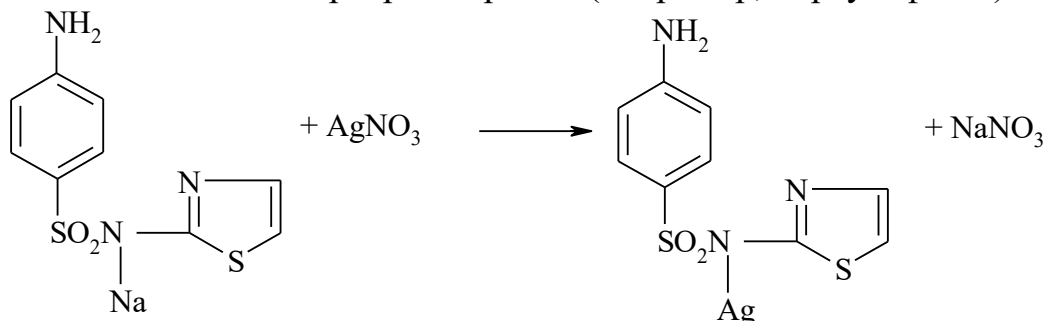




5. Йодхлорометрия, обратное титрование. Метод основан на реакции галогенирования лекарственных веществ титрованным раствором иодмоноклорида; избыток которого определяют йодометрически, $s=1/2$:



6. Аргентометрия. Некоторые сульфаниламиды могут образовывать соли при взаимодействии с серебра нитратом (например, норсульфазол).



Для снижения концентрации ионов водорода, которые делают реакцию обратимой и растворяют осадок, титрование проводят в присутствии натрия тетрабората, индикатор – калия хромат (метод Мора); $s=1$.

7. Фотоколориметрия, которая основана на способности сульфаниламидных лекарственных средств образовывать азокрасители.

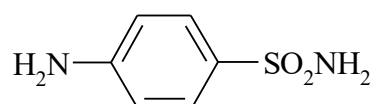
8. Спектрофотометрические методы количественного определения.

Применение. Химиотерапевтические лекарственные средства для лечения заболеваний, вызванных стрептококками, гонококками, менингококками, стафилококками, кишечной палочкой.

Сульфаниламиды обладают бактериостатическим действием. Фармакологическая активность сульфаниламидов объясняется теорией

конкурентного антагонизма. Их действие связано, главным образом, с нарушением образования микроорганизмами необходимых для развития ростовых факторов – фолиевой и дигидрофолиевой кислот и других веществ, в молекулу которых входит *p*-аминобензойная кислота. Сульфаниламидные лекарственные средства по химическому строению близки к ПАБК. Они используются микробной клеткой вместо ПАБК и тем самым нарушают в ней течение обменных процессов.

Сульфаниламид (Sulfanilamidum)
Стрептоцид (Streptocidum)
Sulfanilamide *

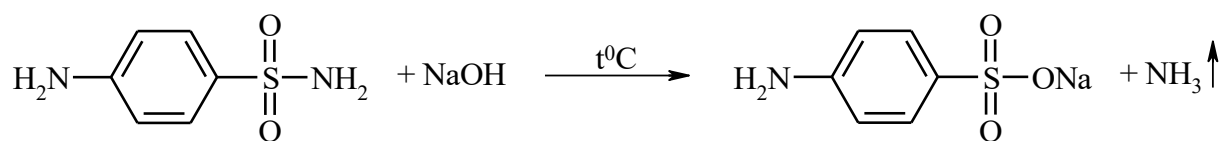


4-Аминобензолсульфонамид
или
p-Аминобензолсульфамид

Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, в кислоте хлористоводородной разведенной, растворах натрия гидроксида, ацетоне, трудно растворим в спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Идентификация.

1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия, ТСХ.
2. Лекарственное вещество дает реакцию на первичную ароматическую аминогруппу
3. Нефармакопейные реакции: а) при нагревании с натрия гидроксидом ощущается запах аммиака:



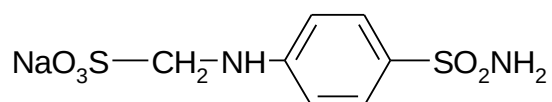
- б) плав сине-фиолетового цвета, ощущается запах анилина и аммиака;
в). при действии окислителей (водорода пероксида и железа (III) хлорида) появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Количественное определение. Нитритометрия (ГФУ) или другие методы определения сульфаниламидов, кроме алкалиметрии.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Для лечения ангины, рожистого воспаления и других кокковых инфекций.

Стрептоцид растворимый (Streptocidum solubile)



Натрия *n*-сульфамидобензоламинметансульфат

Свойства. Белый кристаллический порошок. Растворим в воде, практически не растворим в эфире и хлороформе.

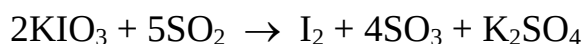
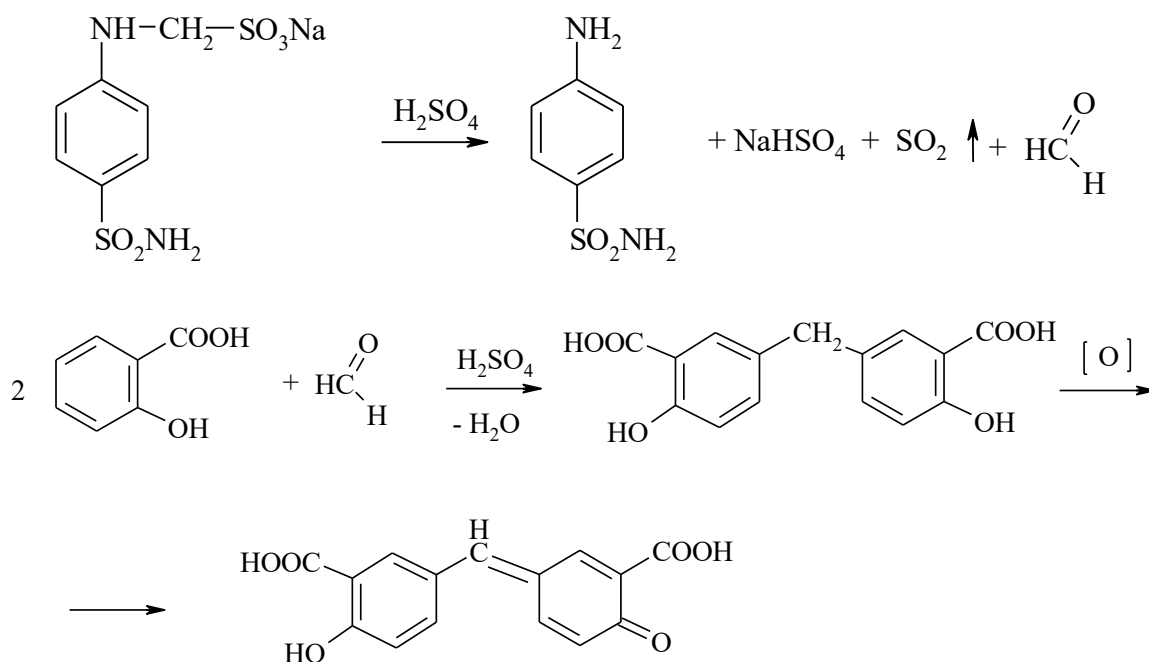
Идентификация.

1. Не образует азокраситель в обычных условиях (после гидролиза образуется краситель вишнево-красного цвета).

2. Субстанция дает реакции на ионы натрия.

3. При нагревании с кислотой серной концентрированной в присутствии кислоты салициловой появляется малиновое окрашивание (реакция на формальдегид).

Одновременно выделяется серы (IV) оксид (сернистый газ, который можно обнаружить по образованию йода после прибавления калия йодата):



Испытание на чистоту. Натрия сульфит. Определяют йодометрически, индикатор – крахмал:

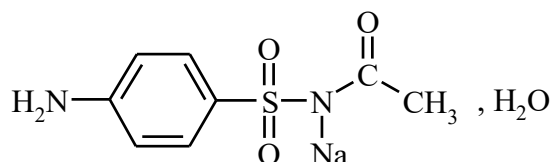


Количественное определение: Нитритометрия после щелочного гидролиза, $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Для лечения ангины, рожистого воспаления и других кокковых инфекций.

Сульфацетамид натрия (ГФУ)
Sulfacetamidum natrium
Сульфацил-натрий (Sulfacylum-natrium)
Альбуцид (Albucid-natrium)
Sulfacetamide sodium*



Натрия ацетил[(4-аминофенил)сульфонил]азанид
или

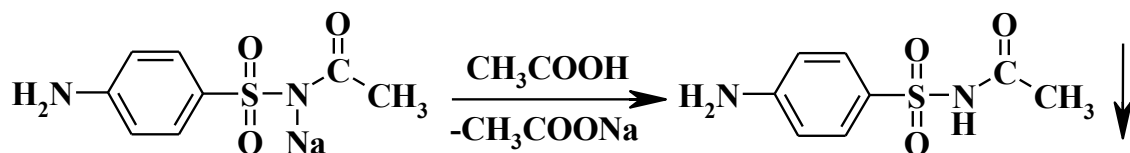
Натрия *p*-аминобензолсульфонилацетамид

Свойства. Белый, кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, практически не растворим в спирте, эфире, хлороформе, ацетоне.

Идентификация.

1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, УФ-, ИК- спектроскопия.

2. К раствору препарата прибавляют кислоту уксусную разведенную. Образуется белый осадок, который идентифицируют по температуре плавления:

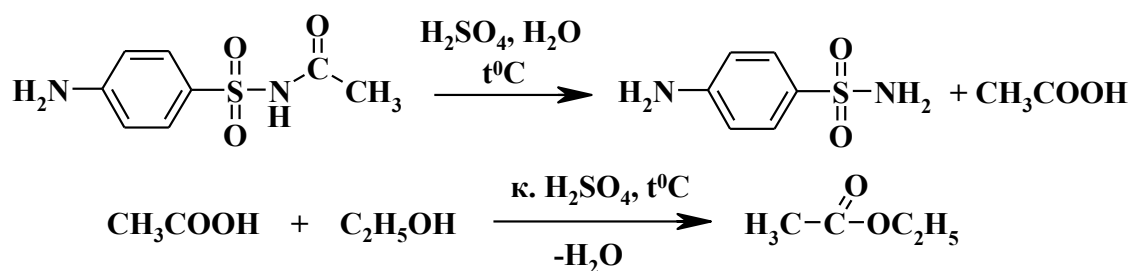


3. Субстанция дает характерную реакцию на первичную ароматическую аминогруппу.

4. Субстанция дает реакции на ионы натрия.

5. Нефармакопейные реакции: а) с раствором меди (II) сульфата образует осадок голубовато-зеленого цвета, не изменяющийся при стоянии.

б) в результате кислотного гидролиза образуется уксусная кислота, которую определяют по характерному запаху или по образованию этилацетата:



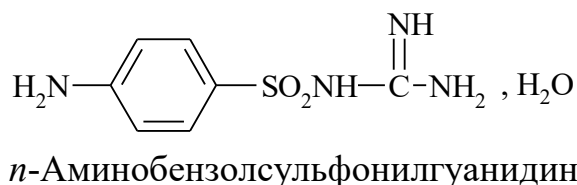
Количественное определение. Нитритометрия (ГФУ), ацидиметрия, а также другие методы определения сульфаниламидов.

Хранение. В таре, предохраняющей от действия влаги и света.

Применение. Широко используется в офтальмологии в виде глазных капель при гнойных язвах роговой оболочки глаза.

Сульгин (Sulginum)

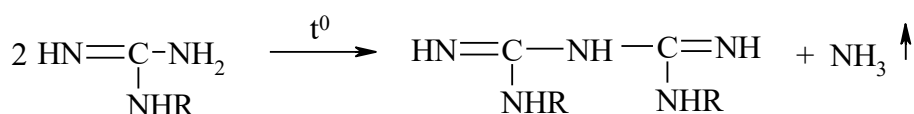
Sulfaguanidine*



Свойства. Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте и ацетоне. С кислотами хлористоводородной и азотной разведенными образует соли, растворимые в воде.

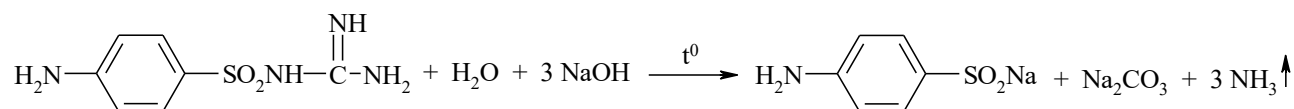
Идентификация.

1. Плав фиолетово-красного цвета, ощущается запах аммиака (отличие от других сульфаниламидов, за исключением уросульфана):



2. Сульгина в отличие от уросульфана, не взаимодействует со щелочами. Лекарственное средство взбалтывают с 0,1 М раствором натрия гидроксида и прибавляют 2-3 капли фенолфталеина - появляется малиновое окрашивание.

3. При нагревании лекарственного средства с раствором натрия гидроксида выделяется аммиак:



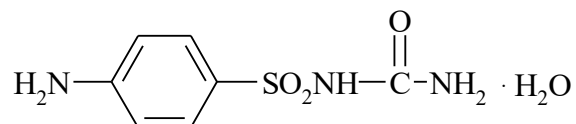
Количественное определение. Нитритометрия или другие методы определения сульфаниламидов, кроме алкалиметрии.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Препарат для лечения кишечных инфекций, в частности, дизентерии.

Уросульфан (Urosulfanum)

Sulfacarbamide*



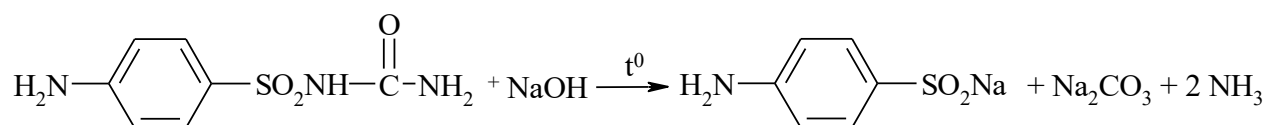
n-Аминобензолсульфонилмочевина

Свойства. Белый кристаллический порошок, без запаха, кислого вкуса. Мало растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе, легко растворим в ацетоне, разведенных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Идентификация.

1. Плав фиолетово-красного цвета, ощущается запах аммиака (разложение мочевины).

2. При нагревании с раствором натрия гидроксида выделяется аммиак:



3. При нагревании с 5% раствором натрия нитрита появляется рубиново-красное окрашивание (отличие от сульгина и других сульфаниламидных препаратов).

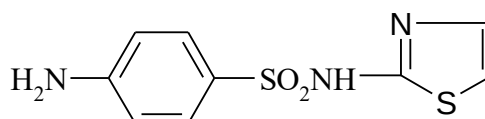
Количественное определение. Нитритометрия или другие методы определения сульфаниламидов, кроме алкалиметрии.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Оказывает антибактериальное действие по отношению к возбудителям инфекций мочевых путей.

Норсульфазол (Norsulfazolum)

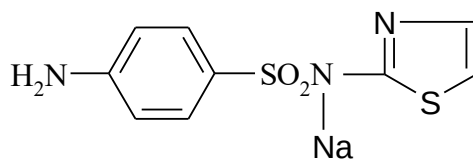
Sulfathiazole*



2-(*n*-Аминобензолсульфамидо)-тиазол

Норсульфазол-натрий (Norsulfazolum-natrium)

Sulfathiazolum natricum*



2-(*n*-Аминобензолсульфамидо)-тиазол-натрий

Свойства. Норсульфазол – белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, трудно растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире, растворим в разведенных минеральных кислотах, растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

Норсульфазол-натрий – пластинчатые, блестящие, бесцветные или со слегка желтоватым оттенком кристаллы без запаха. Легко растворим в воде.

Идентификация.

1. С раствором меди (II) сульфата образуется осадок грязно-фиолетового цвета.

2. С раствором кобальта (II) хлорида – осадок сиреневый, переходящий в грязно-фиолетовый.

3. Плав темно-бурого цвета, ощущается запах сероводорода (гетероциклическая сера), который определяют по почернению бумаги, пропитанной раствором свинца (II) ацетата.

4. Субстанции дают реакцию на первичную ароматическую аминогруппу.

5. Натриевая соль дает реакции на катион натрия.

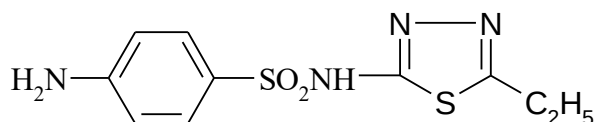
Количественное определение. Нитритометрия и другие методы определения сульфаниламидов.

Хранение. В таре, предохраняющей от действия влаги и света.

Применение. При пневмонии, менингите, стафилококковом и стрептококковом сепсисе и других инфекционных заболеваниях.

Этазол (Aethazolum)

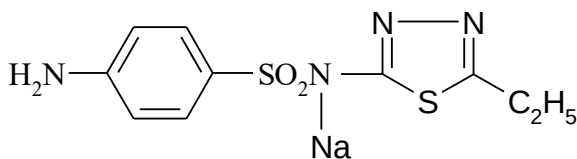
Sulfaethidole*



2-(*n*-Аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол

Этазол-натрий (Aethazolum-natrium)

Sulfaethidolum natricum*



Натрия 2-(*n*-Аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол)

Свойства. Этазол – белый иногда со слегка желтоватым оттенком порошок, без запаха, практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире, легко растворим в растворах щелочей, мало растворим в разведенных кислотах.

Этазол-натрий – белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация.

1. С раствором меди (II) сульфата – осадок травянисто-зеленого цвета, переходящий в черный.
2. С раствором кобальта (II) хлорида - белый осадок.
3. Плав темно-бурого цвета, ощущается запах сероводорода (гетероциклическая сера).
4. Субстанции дают реакции на первичную ароматическую аминогруппу.
5. Натриевая соль дает реакции на катион натрия.

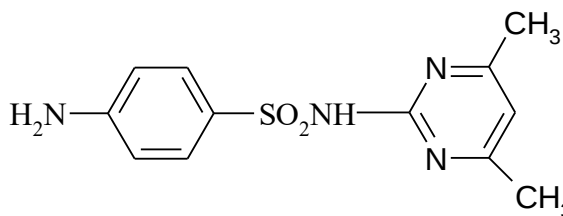
Количественное определение. Нитритометрия или другие методы определения сульфаниламидов.

Хранение. В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. При пневмонии, дизентерии, цистите, рожистом воспалении, ангине, перитоните, раневых инфекциях.

Сульфадимезин (Sulfadimezinum)

Sulfadimidine*



2-(*n*-Аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидин

Описание. Белый, иногда со слегка желтоватым оттенком порошок без запаха. Практически не растворим в воде, эфире и хлороформе, мало растворим в спирте, легко растворим в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Идентификация.

1. С раствором меди (II) сульфата образуется осадок желтовато-зеленого цвета, быстро переходящий в коричневый.
2. С раствором окисленного натрия нитропруссиды образуется фиолетовое окрашивание.

Количественное определение. Нитритометрия или другие методы определения сульфаниламидов.

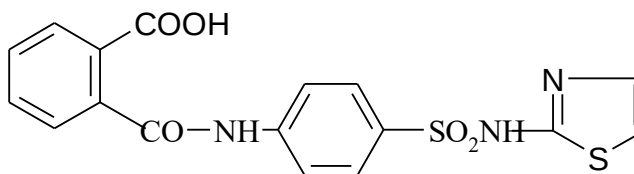
Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. При пневмококковых, стрептококковых, менингококковых инфекциях, сепсисе, гонорее, а также при инфекциях, вызванных кишечной палочкой.

Фталилсульфатиазол (Phthalylsulfathiazolum)

Фталазол (Phthalazolum)

Phthalylsulfathiazole*



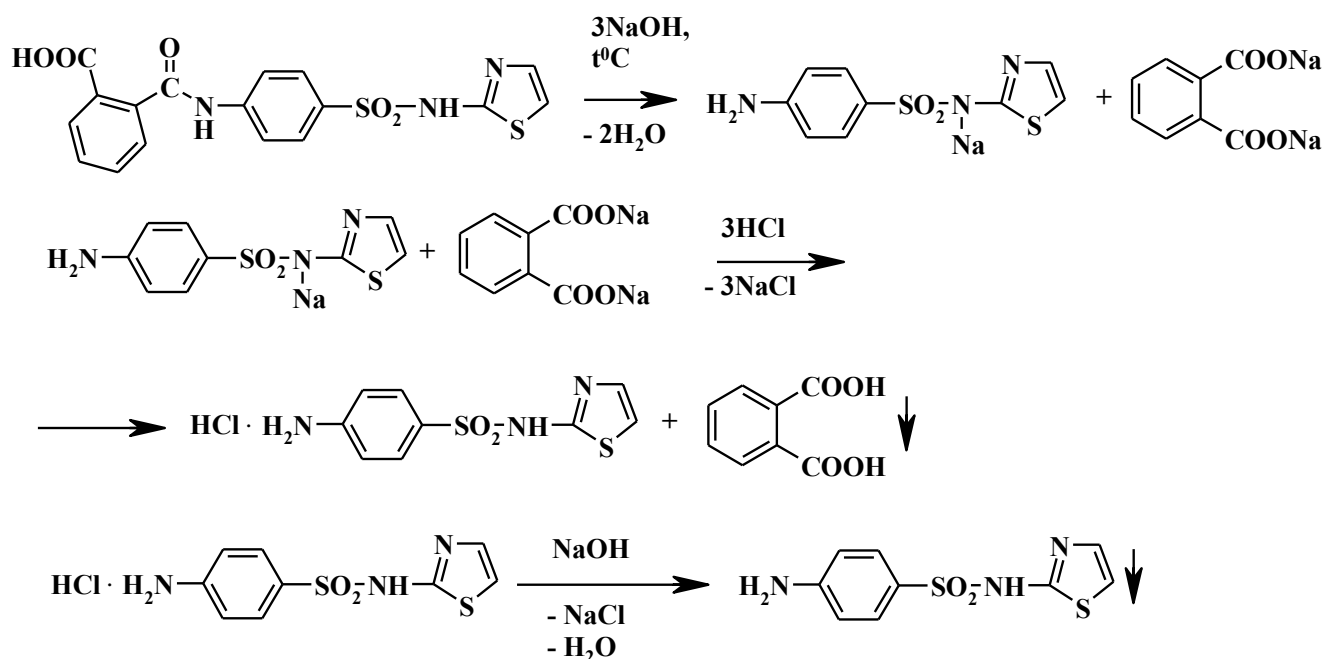
2-[[4-(Тиазол-2-илсульфамоил)фенил]карбамоил]-бензойная кислота
или

2-[*n*-(*o*-Карбоксибензамидо)-бензолсульфамидо-]тиазол

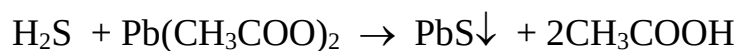
Свойства. Белый, иногда со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически не растворим в воде, эфире и хлороформе, очень мало растворим в спирте, растворим в водных растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

Идентификация:

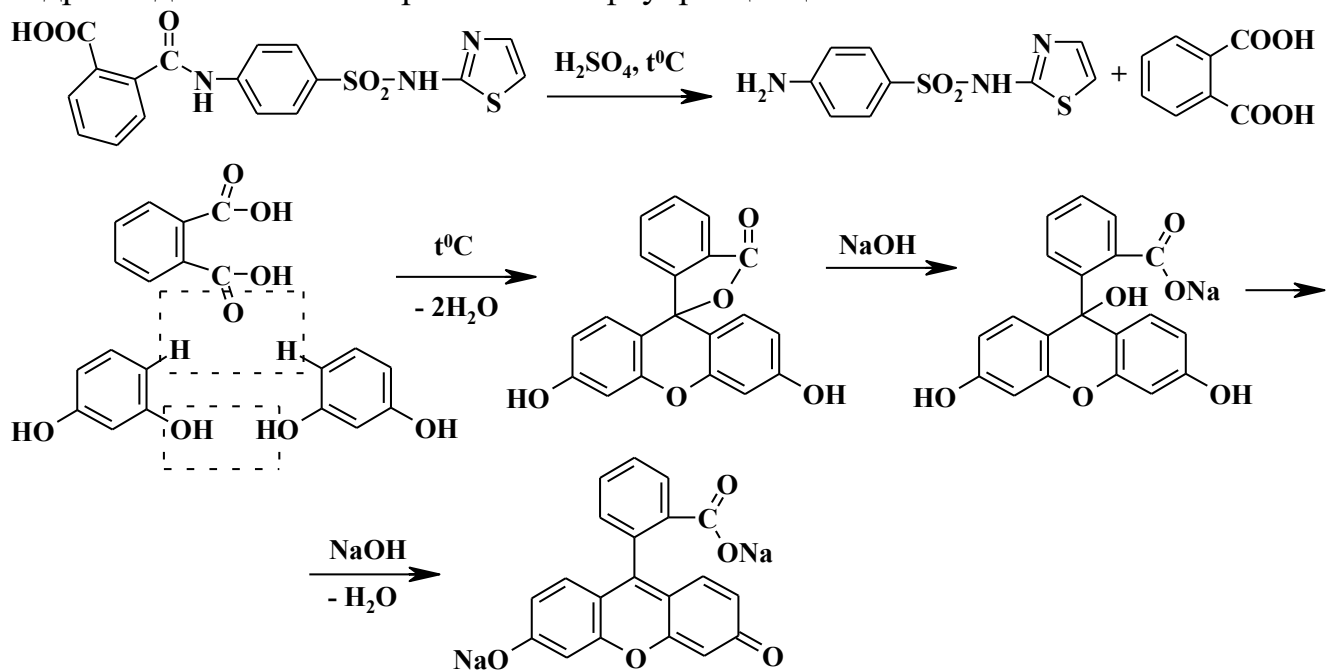
1. Физико-химическими методами: ИК- спектроскопия.
2. К препарату прибавляют раствор натрия гидроксида и нагревают с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют избыток раствора кислоты хлористоводородной. Осадок отфильтровывают, фильтрат нейтрализуют. Образуется белый осадок, который идентифицируют по температуре плавления (200°-203°C):



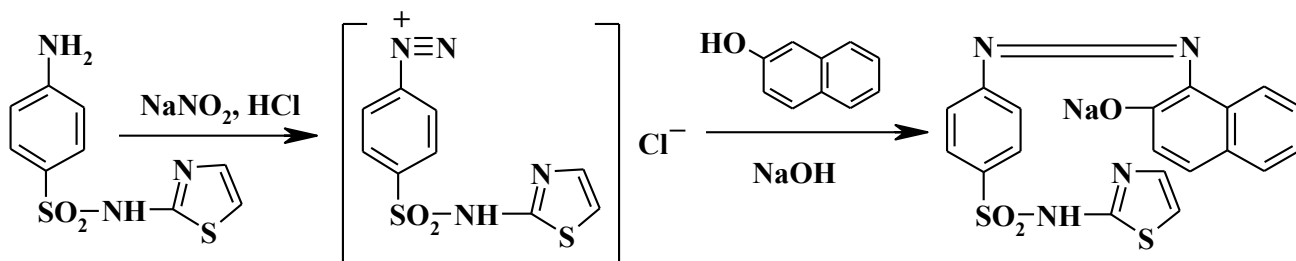
3. К препарату прибавляют цинк и кислоту серную разведенную. Образующиеся пары окрашивают свинцово-ацетатную бумагу в черный цвет:



4. В результате кислотного гидролиза лекарственного средства образуется фталевая кислота, которую обнаруживают по реакции образования флуоресцеина. После нагревания с резорцином в присутствии кислоты серной концентрированной и прибавления раствора натрия гидроксида появляется ярко-зеленая флуоресценция.



5. Осадок, полученный в реакции 2, дает реакцию на первичную ароматическую аминогруппу:

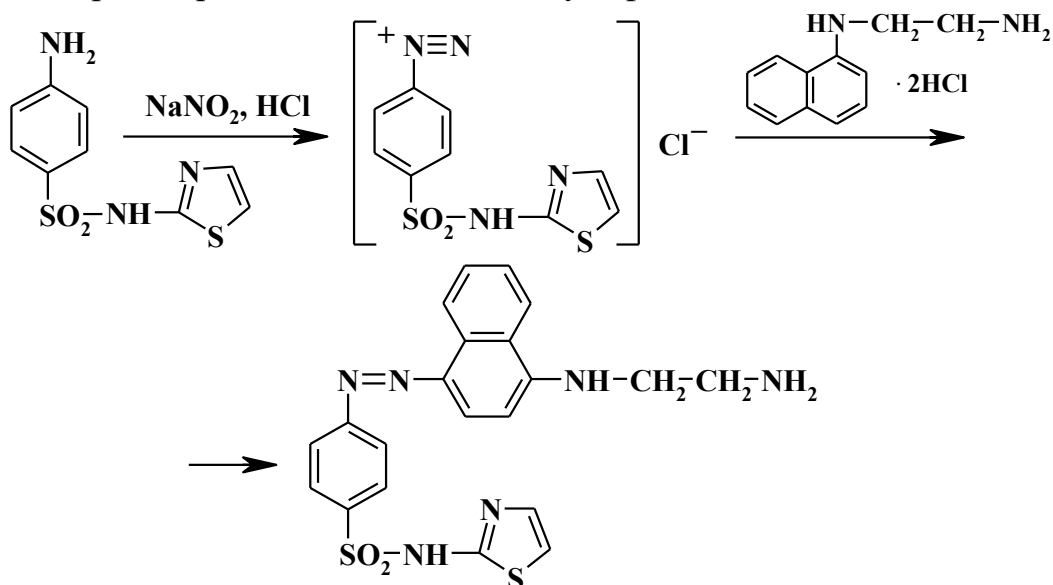


Нефармакопейные реакции:

6. Не образует азокраситель в обычных условиях (после кислотного гидролиза образует азокраситель).
7. Не растворяется в кислотах.

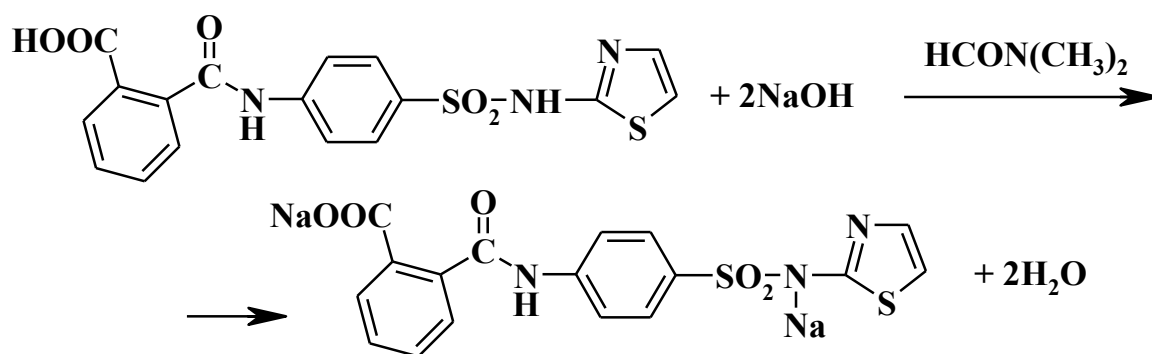
Испытания на чистоту.

Примесь сульфатаиазола и других первичных ароматических аминов определяют после реакции образования азокрасителя методом абсорбционной спектроскопии при длине волны 550 нм. Оптическая плотность полученного раствора не должна превышать оптическую плотность эталонного раствора. Эталон готовят из сульфатаиазола.

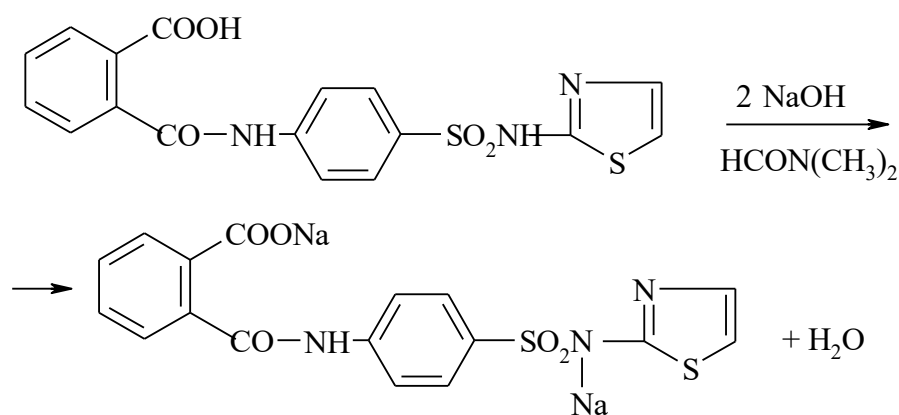


Количественное определение.

1. Алкалиметрия в среде диметилформамида, титрант – раствор натрия гидроксида, индикатор – тимолфталейн, $s=1/2$. Параллельно проводят контрольный опыт:



2. Алкалиметрия в неводной среде, индикатор – тимоловый синий, $s=1/2$. Лекарственное средство растворяют в диметилформамиде, нейтрализованном по тимоловому синему, титруют раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола..



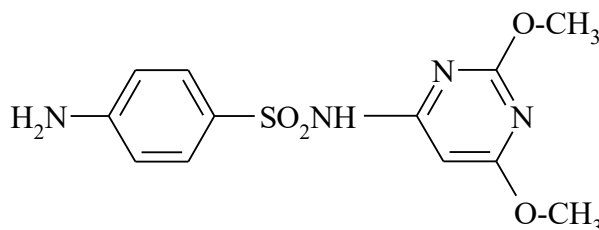
Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Антибактериальное средство. Фталазол накапливается в кишечнике, где происходит его гидролиз с образованием норсульфазола. Применяется для лечения острых кишечных заболеваний.

Применяют при дизентерии, колитах, гастроэнтеритах и других кишечных инфекциях.

Сульфадиметоксин (Sulfadimethoxinum)

Sulfadimethoxine*



6-(*n*-Аминобензолсульфамидо)-2,4-диметоксипиримидин

Свойства. Белый, иногда с желтоватым оттенком порошок без запаха. Практически не растворим в воде, мало растворим в спирте, легко растворим в кислоте хлороводородной и растворах щелочей.

Идентификация:

1. С раствором меди (II) сульфата лекарственное средство образует аморфный осадок грязно-желтого цвета с зеленым оттенком.

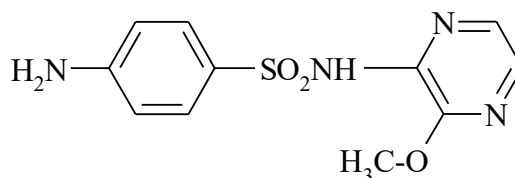
2. Субстанция дает реакции на первичную ароматическую аминогруппу

Количественное определение. Нитритометрия и другие методы определения сульфаниламидов.

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Антибактериальное средство длительного действия для лечения пневмоний, бронхитов, тонзиллитов, гнойных отитов, гнойных инфекций мочеполовых путей и др.

Сульфален (Sulfalenum)
Sulfalene*



2-(*n*-Аминобензолсульфамидо)-3-метоксипиразин

Свойства. Белый, иногда с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Практически не растворим в воде, легко растворим в растворах щелочей и кислот.

Идентификация:

1. Ультрафиолетовый спектр щелочного раствора вещества в области от 310 до 340 нм должен иметь максимум поглощения при 325 нм ± 2 нм. Измерение проводят в сравнении с его раствором в кислоте.

2. УФ-спектр кислого раствора вещества в области от 275 до 310 нм должен иметь максимум поглощения при 289 нм ± 2 нм. Измерение проводят в сравнении с его раствором в щелочной среде.

3. Субстанция дает характерные реакции на первичную ароматическую группу.

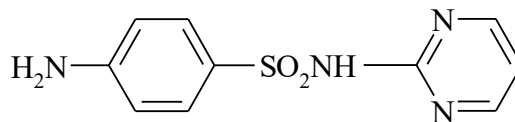
4. С раствором меди (II) сульфата сульфален образует осадок грязно-зеленого цвета, переходящий в зеленовато-голубой.

Количественное определение. Нитритометрия или другие методы определения сульфаниламидов.

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Антибактериальное средство сверхдлительного действия. Период полувыведения из крови составляет в среднем 65 часов. Применяют при инфекциях органов дыхания, мочевыводящих путей, желчевыводящих путей, гнойной инфекции различной локализации.

Сульфазин (Sulfazinum) Sulfadiazine*



2-(*n*-Аминобензолсульфамидо)-пиримидин

Описание. Белый, иногда со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Практически не растворим в воде, очень мало растворим в спирте, растворим в кислоте хлороводородной и растворах щелочей.

Идентификация:

1. С раствором меди (II) сульфата образуется грязно-зеленый с желтоватым оттенком осадок, переходящий в грязно-сиреневый.
2. С раствором кобальта (II) хлорида образуется сиреневый осадок.
3. Субстанцию сульфазина нагревают в тигле, накрытом часовым стеклом. Сублимиат смешивают со спиртовым раствором резорцина и кислотой серной. Появляется красное окрашивание, которое от добавления ледяной воды и раствора аммиака переходит в синее или красновато-синее.

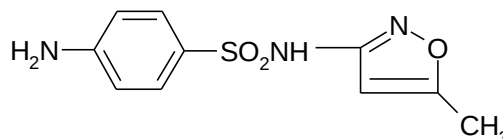
Количественное определение. Нитритометрия или другие методы определения сульфаниламидов.

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Сульфазин эффективен при инфекциях, вызванных гемолитическим стрептококком, пневмококком, гонококком, стафилококком, кишечной палочкой. В сочетании с противомаларийными средствами сульфазин применяют для лечения устойчивых к лекарствам форм малярии.

Сульфаметоксазол (Sulfamethoxazolum) (ГФУ)

Sulfamethoxazole*



4-Амино-*N*-(5-метилизоксазол-3-ил)бензолсульфонамид

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в 96%-ном спирте, мало растворим в эфире. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Идентификация:

1. Физическими и физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.
2. Субстанция дает реакцию на первичные ароматические амины.

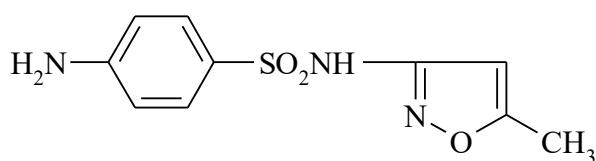
Количественное определение. Нитритометрия. Конечную точку титрования определяют потенциометрически; $s=1$.

Хранение. В защищенном от света месте.

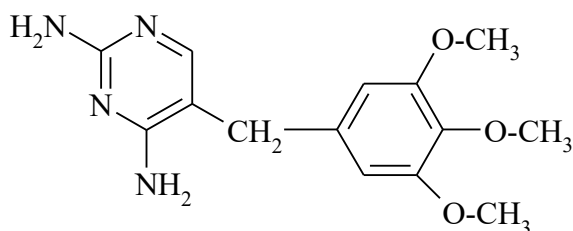
Применение. Препарат антибактериального действия, по химиотерапевтической активности похож на другие сульфаниламидные средства.

Ко-тримоксазол (Co-trimoxazolum)
Бактрим (Bactrim)
Бисептол

Комбинированное лекарственное средство, содержащее два действующих вещества: сульфаметоксазол и производное диаминопиримидина – триметоприм.



4-Амино-*N*-(5-метилизоксазол-3-ил)бензолсульфонамид –
сульфаметоксазол

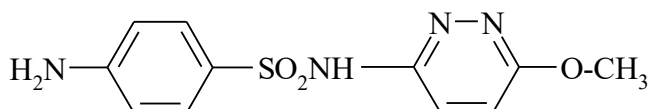


2,4-Диамино-5-(3,4,5-триметоксибензил)-пиримидин – триметоприм

Бактерицидный эффект связан с удвоенным блокирующим действием на метаболизм бактерий: сульфаметоксазол препятствует биосинтезу дигидрофолиевой кислоты, а триметоприм нарушает следующую стадию метаболизма – восстановление дигидрофолиевой кислоты до необходимой для развития микроорганизмов тетрагидрофолиевой кислоты.

Ко-тримоксазол наиболее эффективен при инфекциях дыхательных путей, мочевых путей, желудочно-кишечного тракта, хирургических инфекциях.

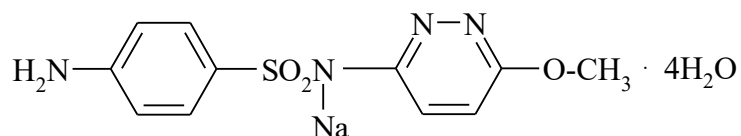
Сульфапирдазин (Sulfapyridazinum)
Sulfamethoxypyridazine*



6-(*n*-Аминобензолсульфамо)-3-метоксипиридазин

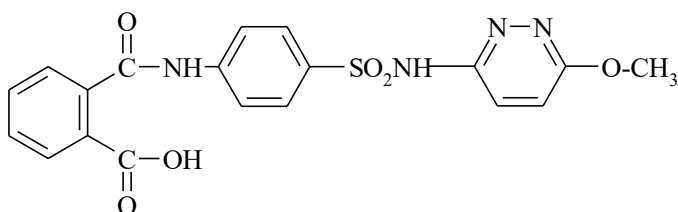
Относится к группе пролонгированных сульфаниламидных средств.

Сульфapiридазин-натрий (Sulfapyridazinum-natrium)



6-(*n*-Аминобензолсульфамо)-3-метоксипиридазин-натрий

Фтазин (Phthazinum)

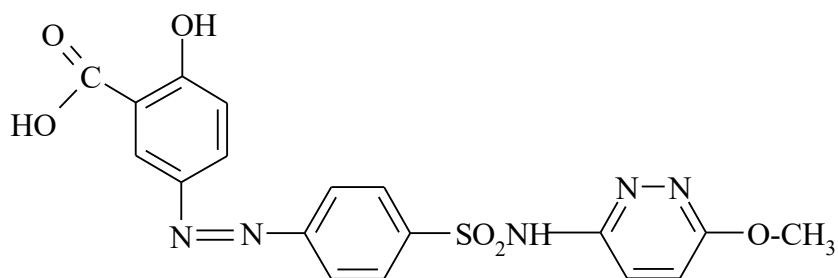


6-(*n*-Фталиламинобензолсульфамо)-3-метоксипиридазин

Применение. Для лечения дизентерии, энтероколитов, колита.

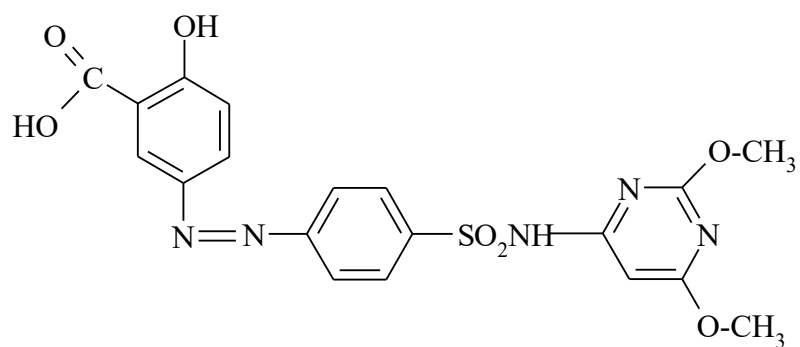
Салазопиридазин (Salazopyridazinum)

Salazodine*



5-(*n*-[N-(3-Метоксипиридазинил-6)-сульфамо]-фенилазо)-салициловая кислота

Салазодиметоксин (Salazodimethoxinum)



5-{*n*-[(2,4-Диметоксипиримидинил-6)-сульфамидо]-фенилазо}-
салициловая кислота

Применение. Препараты салазоряда применяют для лечения неспецифичных язвенных колитов, болезни Крона.

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

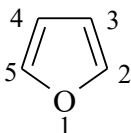
Гетероциклическими соединениями называют органические вещества, содержащие циклы, в состав которых, кроме атомов углерода, входят один или несколько атомов других элементов – гетероатомов.

Чаще всего гетероатомами являются азот, кислород и сера.

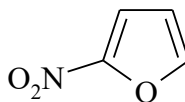
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАНА

Фуран (I) – 5-членный гетероцикл с одним атомом кислорода.

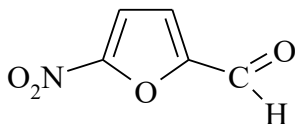


I

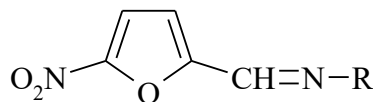


II

В медицинской практике применяются производные нитрофурана (II), среди которых выделяется группа синтетических производных 5-нитрофурфурола (III) общей формулы (IV):



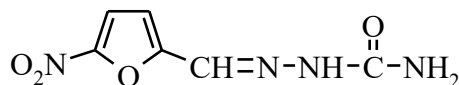
III



IV

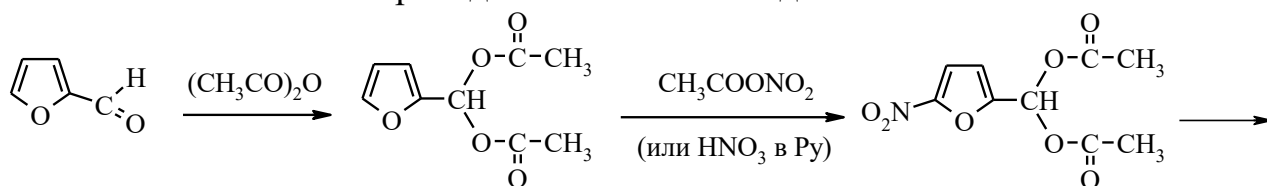
В медицине широко используются нитрофурал, фурадонин, фуразолидон. Подобные по строению, эти лекарственные вещества проявляют сходные физические и химические свойства.

Нитрофурал (Nitrofuralum) (ГФУ) Фурацилин (Furacilinum)



2-[(5-Нитрофуран-2-ил)метилен]дизанкарбоксамид или
5-нитро-2-фуральальдегида семикарбазон

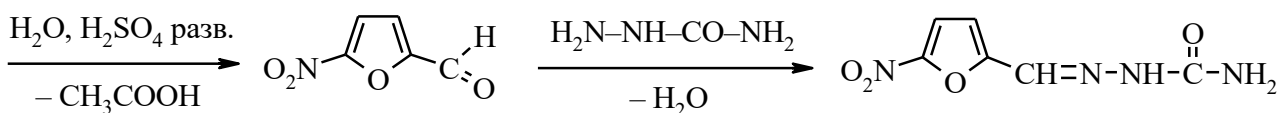
Получение. Исходным веществом для синтеза нитрофурала и других лекарственных средств группы 5-нитрофурфуrolа является фурфурол, получаемый при гидролизной переработке отходов древесины, соломы, шелухи подсолнечника и другого пентозансодержащего сырья. Синтез проводят в несколько стадий:



фурфурол

фурфуролдиацетат

5-нитрофурфуролдиацетат
(сложный эфир гидратной
формы фурфурола)



5-нитрофурфурол
нитрофурал

Производные фурана – ацидофобные вещества, поэтому для нитрования фурфурола применяют не кислоту азотную, а ацетилнитрат или смесь кислоты азотной и пиридина.

Свойства. Кристаллический порошок желтого или коричневатожелтого цвета. Очень мало растворим в воде (1:4200), в присутствии NaCl растворимость в воде повышается, мало растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире, растворим в растворах щелочей.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: УФ- и ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

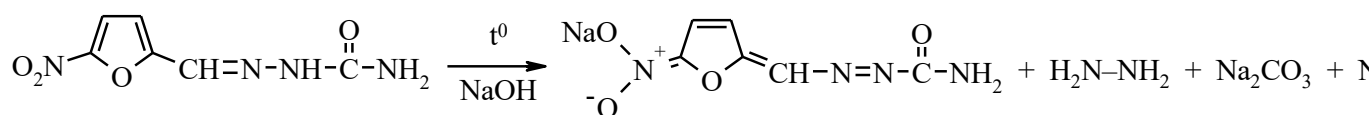
2. При растворении субстанции в диметилформамиде и дальнейшем прибавлении раствора калия гидроксида спиртового появляется фиолетово-красное окрашивание:



Нефармакопейные реакции:

3. При растворении навески субстанции в смеси равных объемов воды и растворов гидроксидов щелочных металлов появляется оранжево-красное окрашивание, что можно объяснить образованием соли аци-нитроформы (см. реакцию 2).

Нагревание полученного щелочного раствора нитрофурала сопровождается выделением аммиака, обнаруживаемого по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги:



Фурадонин и фуразолидон также образуют в щелочной среде окрашенные продукты, поэтому эта реакция является для них групповой.

4. В литературе описаны также другие реакции идентификации производных 5-нитрофурана, которые сопровождаются образованием окрашенных продуктов. Нитрофурал в этих реакциях образует такие окрашивания:

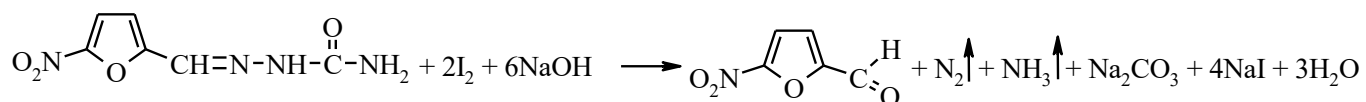
Реактив	Наблюдаемый эффект
95% этанол, 10% раствор меди сульфата, 10% раствор натрия гидроксида	Темно-красное окрашивание и осадок
Пергидроль, 30% раствор натрия гидроксида	Бледно-желтое окрашивание
95% этанол, 5% раствор натрия нитропруссид	Красное окрашивание и осадок
Щелочной раствор калия тетрайодмеркурата (реактив Несслера)	Красновато-коричневое окрашивание

5. При нагревании в кислой среде с цинковой пылью нитрофурал медленно растворяется, и раствор обесцвечивается вследствие восстановления нитрогруппы до аминогруппы и образования семикарбазона 5-аминофурфурола.

Количественное определение

1. Спектрофотометрия (метод стандарта при $\lambda = 375$ нм) (ГФУ).

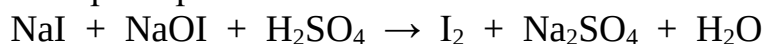
2. Йодометрия в щелочной среде, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s = 1/2$. Навеску лекарственного вещества растворяют в присутствии натрия хлорида в воде, в мерной колбе при нагревании на водяной бане. К определенному количеству раствора прибавляют избыток титрованного раствора йода и раствор щелочи. Происходит окислительно-восстановительная реакция, которую в общем виде можно представить схемой:

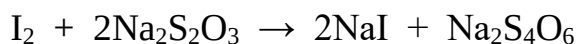


В щелочной среде йод находится в виде йодида и гипойодида:



После подкисления выделившийся йод, титруют раствором натрия тиосульфата из микробюретки:





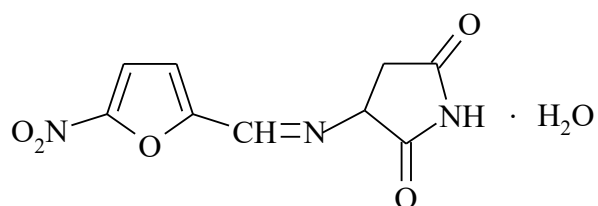
Параллельно проводят контрольный опыт.

3. Фотоколориметрия, основанная на определении оптической плотности окрашенного щелочного раствора нитрофураля.

Хранение. В хорошо укупоренных склянках темного стекла, в прохладном защищенном от света месте.

Применение. Антибактериальное средство, действующее на различные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Наружно для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов и внутрь для лечения бактериальной дизентерии.

Нитрофурантоин (Nitrofurantoinum) (ГФУ) Фурадонин (Furadoninum)



1-[[(5-Нитрофуран-2-ил)метиленамино]имидазолидин-2,4-дион

или

1-(5-Нитрофурфурилиденамино)имидазолидин-2,4-дион

Свойства. Желтый кристаллический порошок или желтые кристаллы, без запаха или со слабым запахом, горького вкуса. Очень мало растворим в воде и 96% спирте, мало растворим в ацетоне, растворим в диметилформамиде.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: УФ-спектроскопия.
2. Раствор фурадонина в диметилформамиде, окрашенный в желтый цвет, при добавлении нескольких капель спиртового раствора калия гидроксида окрашивается в коричневый цвет.

Нефармакопейная реакция:

3. При взаимодействии водного раствора вещества с раствором натрия гидроксида появляется темно-красное окрашивание.

Количественное определение:

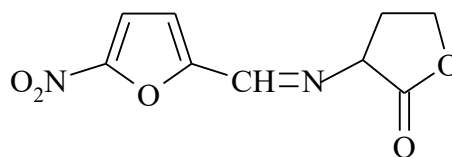
1. УФ-спектрофотометрия методом удельного показателя поглощения.
2. Фотоколориметрия по реакции с водным раствором щелочи.
3. Алкалиметрия в неводной среде, титрант – раствор натрия метилата в смеси диметилформамида и диоксана, индикатор – тимоловый синий, $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Применение. Антибактериальное средство.

Фуразолидон (Furazolidonum)

Furazolidone *



N-(5-Нитро-2-фурфуриден)-3-аминооксазолидон-2

Свойства. Желтый или зеленовато-желтый порошок без запаха, слабо горького вкуса. Практически не растворим в воде и эфире, очень мало растворим в 96% спирте.

Идентификация:

1. При нагревании водного раствора вещества с раствором натрия гидроксида появляется бурое окрашивание.
2. Раствор фуразолидона в диметилформамиде, окрашенный в желтый цвет, при добавлении нескольких капель спиртового раствора калия гидроксида окрашивается в фиолетовый цвет, на стенках пробирки – синий.
3. ИК-спектроскопия.

Количественное определение:

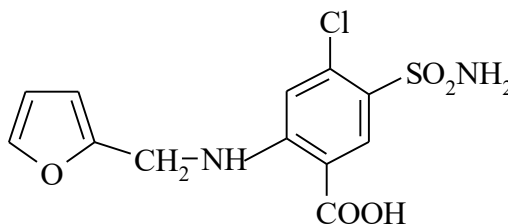
1. Фотоколориметрия по реакции со спиртовым раствором калия гидроксида.
2. УФ-спектрофотометрия ($\lambda=367$ нм, $A_{1\text{см}}^{1\%}=750$).

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Антибактериальное и антипротозойное средство.

Фуросемид (Furosemidum) (ГФУ)

Furosemide*



4-Хлор-2-[(фуран-2-илмети)амино]-5-сульфамоилбензойная кислота
или

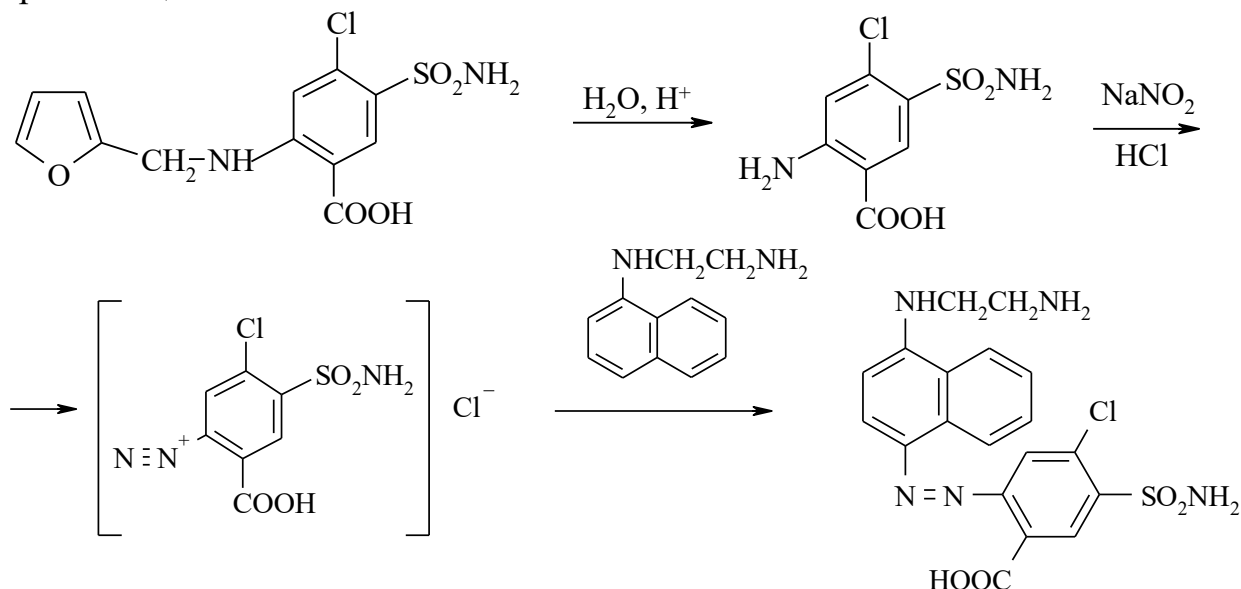
4-Хлор-2-(фурфуриламино)-5-сульфамоилбензойная кислота

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. практически не растворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в этаноле, практически не растворим в метиленхлориде.

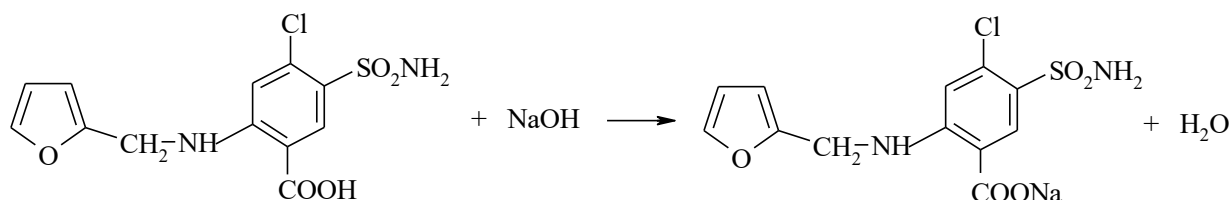
Идентификация:

1. Физико-химическими методами: УФ-, ИК-спектрофотометрия.

2. После кислотного гидролиза вещества прибавляют раствор натрия нитрита, кислоту сульфаминовую и раствор нафтилэтилендиамина дигидрохлорида. Образовавшийся азокраситель окрашен в фиолетово-красный цвет:



Количественное определение: Алкалиметрия. Навеску вещества растворяют в диметилформамиде и титруют раствором натрия гидроксида потенциометрически, $s = 1$.

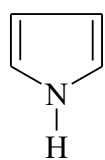


Хранение. В защищенном от света месте.

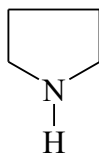
Применение. Диуретическое (салуретическое) средство.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛА

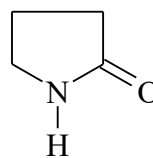
Производные пиррола, применяемые в медицине, чаще всего являются производными 2-оксопирролидина:



пиррол



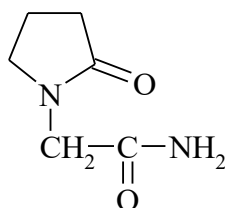
пирролидин



2-пирролидон

Пирацетам (Pyracetamum)(ГФУ)

Ноотропил

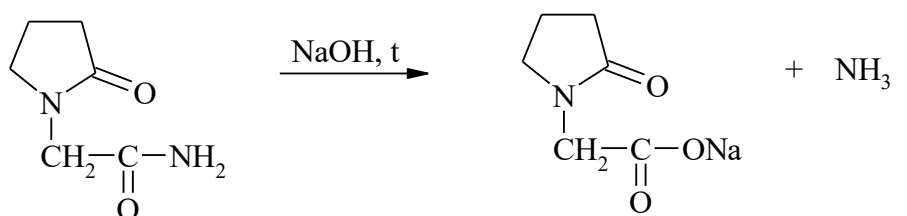


2-(2-оксипирролидин-1-ил)ацетамид

Свойства. Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде и этаноле, мало растворим в хлороформе. Проявляет полиморфизм.

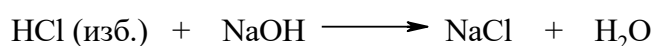
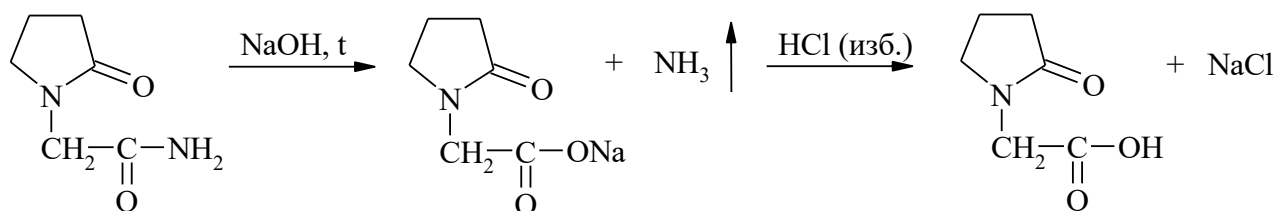
Идентификация:

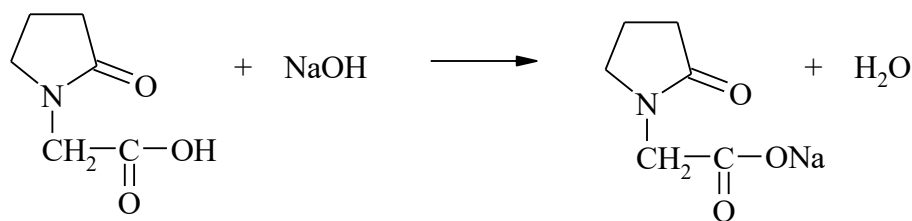
1. ИК-спектроскопия (ГФУ).
2. Отсутствие выраженных максимумов поглощения в УФ-спектре 1% водного раствора в интервале 230-350 нм.
3. Выделение аммиака при нагревании с раствором натрия гидроксида:



Количественное определение:

1. Жидкостная хроматография.
2. Согласно Ph. Eur. предварительно проводят щелочной гидролиз субстанции, после чего прибавляют избыток титрованного раствора кислоты хлористоводородной с последующим титрованием реакционной смеси раствором натрия гидроксида, индикатор – фенолфталеин; $s=1$:





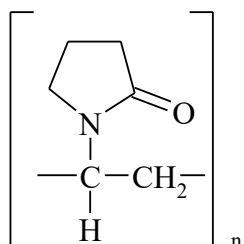
3. Определение азота в органических соединениях (см. *Салициламид*).

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Применение. Психотропное (ноотропное) средство.

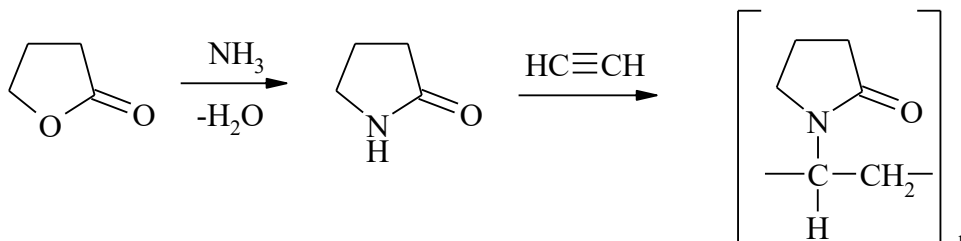
Повидон (Povidonum) (ГФУ)

Поливинилпирролидон (ПВП) (Polivinylpyrrolidone)



α -Гидро- ω -гидрополи[1-(2-оксопирролидин-1-ил)этилен]
(состоит из линейных полимеров 1-этинилпирролидин-2-она)

Получение. Полимер *N*-винилпирролидона получают из γ -бутиролактона по схеме:



Свойства. Порошок или пластинки белого или желтовато-белого цвета, гигроскопичен. Легко растворим в воде, 96% спирте и метаноле, мало растворим в ацетоне.

Идентификация:

1. ИК-спектроскопия.
2. При добавлении к водному раствору субстанции раствора калия дихромата в присутствии кислоты хлористоводородной образуется оранжево-желтый осадок.
3. При взаимодействии водного раствора субстанции с раствором диметиламинобензальдегида и кислоты серной концентрированной появляется розовое окрашивание.
4. С 0,05 *M* раствором йода образует красное окрашивание.
5. Нефармакопейные реакции: образует осадки с раствором калия тетра-йодвисмутата (реактивом Драгендорфа) и щелочным раствором калия тетра йодмеркурата (реактив Несслера) (реакции на третичный атом азота).

Количественное определение:

1. Определение азота в органических соединениях (метод Кьельдаля), титрант – раствор кислоты серной, индикатор – смесь бромкрезолового зеленого и метилового красного (см. *Мепротан*).

2. Йодометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал. Метод основан на образовании в водно-спиртовой среде в присутствии натрия ацетата комплексов ПВП с йодом.

3. Рефрактометрия (энтеродез, гемодез).

В препарате „Гемодез” количественно определяют содержание кальция – комплексонометрическим методом, калия – методом пламенной фотометрии, хлоридов – методом аргентометрии.

Хранение. 15%-ный раствор ПВП для инъекций и гемодез хранят при температуре от 0 до +20°C, энтеродез – от -10 до +30°C.

Применение. Входит в состав препаратов „Гемодез”, „Энтеродез”, „Неогемодез”, „Глюконеодез”.

3-5%-ные растворы ПВП с молекулярной массой 30000-40000 применяют как заменитель плазмы крови.

Способность низкомолекулярных ПВП образовывать быстро выводимые из организма комплексы с токсическими веществами используется для дезинтоксикации. С этой целью применяются энтеродез (*Enterodesum*) М.м. ПВП 12600±2700 (порошок) для внутреннего применения; гемодез (*Haemodesum*) – водно-солевой раствор, содержащий 6% ПВП (М.м. 12600 ± 2700) и ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- ; неогемодез (*Neohaemodesum*), отличающийся от гемодеза молекулярной массой ПВП (8000±2000) – для парентерального применения.

Повидон-йод (Povidonium iodatum) (ГФУ)

Комплекс йода и повидона.

Свойства. Аморфный порошок желтовато-коричневого или красновато-коричневого цвета. Растворим в воде и 96% спирте, практически не растворим в ацетоне.

Идентификация:

1. ИК-спектроскопия.

2. С раствором крахмала образует интенсивно синее окрашивание (реакция на йод).

3. После обесцвечивания раствора субстанции натрия сульфитом, дает реакцию с раствором калия дихромата в кислой среде – образуется светло-коричневый осадок.

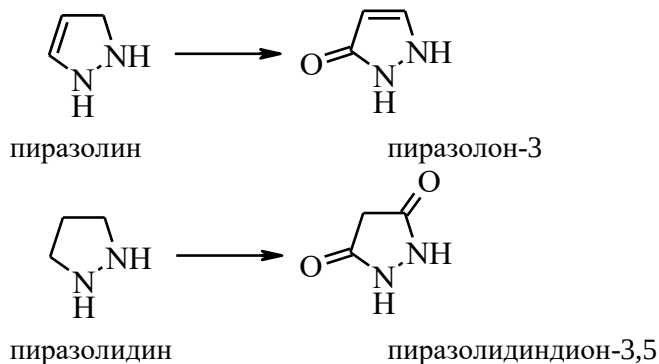
Количественное определение. Раствор субстанции, подкисленный кислотой уксусной разведенной, титруют раствором натрия тиосульфата, индикатор – крахмал. Расчет проводят по активному йоду.

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Повидон-йод относится к йодофорам. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно и равномерно высвобождается, не вызывая ожогов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА

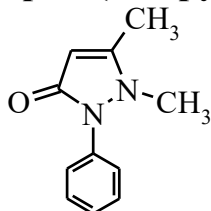
В медицине применяются в качестве анальгезирующих, противовоспалительных и жаропонижающих средств производные пиразолина и пиразолидина:



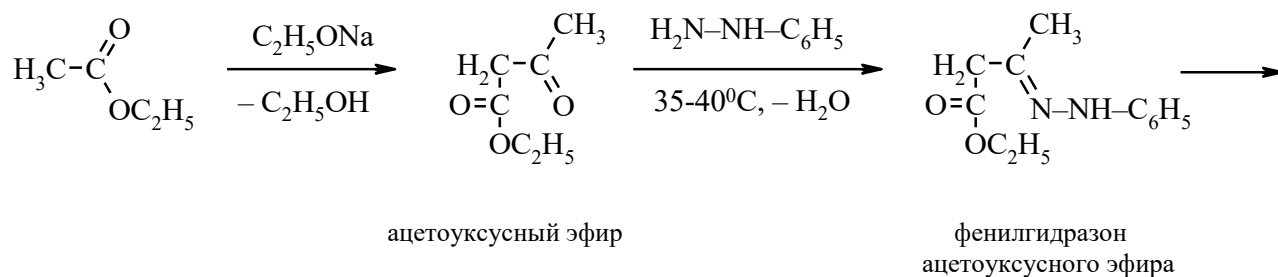
К производным пиразолона-3 относятся феназон (антипирин) и метамизола натриевая соль (анальгин), а к производным пиразолидиндиона-3,5 – фенилбутазон (бутадион).

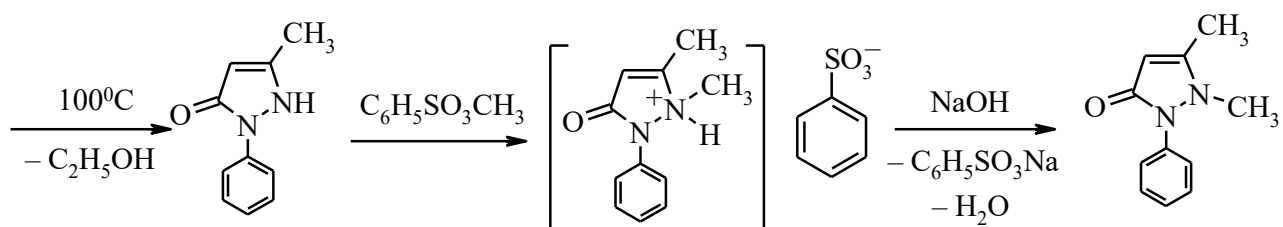
Феназон (Phenazone) (ГФУ)

Антипирин (Antipyrinum)

1,5-Диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он

Получение. Впервые антипирин синтезирован Кнорром в 1883 году. Получают его путем конденсации ацетоуксусного эфира с фенилгидразином с последующим метилированием продукта конденсации метиловым эфиром бензолсульфокислоты по схеме:





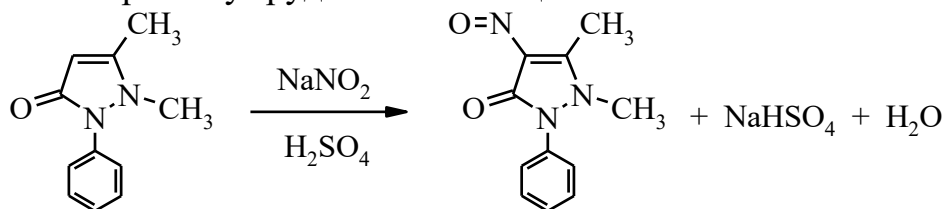
2-фенил-5-метилпиразолон-3

Свойства. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. Очень легко растворим в воде, этаноле, метиленхлориде и хлороформе, трудно растворим в эфире.

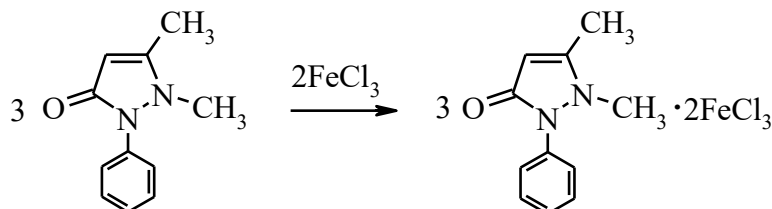
Идентификация:

1. Физико-химическими методами: определение температуры плавления, ИК-спектроскопия.

2. С раствором натрия нитрита в кислой среде образуется нитрозоантипирин изумрудно-зеленого цвета:

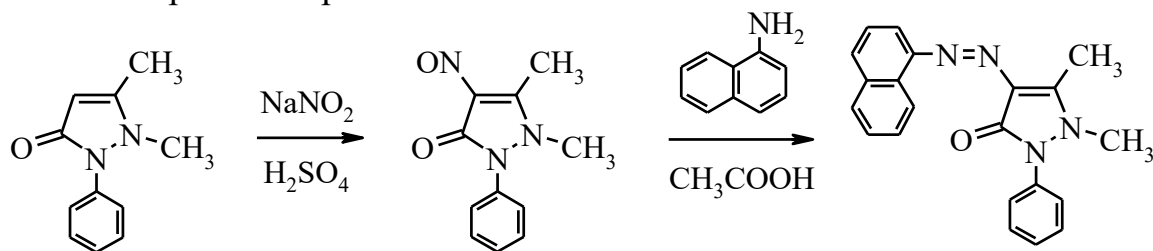


3. При добавлении к водному раствору субстанции раствора железа (III) хлорида появляется красное окрашивание (в результате образования комплекса феррипирина), исчезающее от прибавления серной кислоты разведенной:



Нефармакопейные реакции:

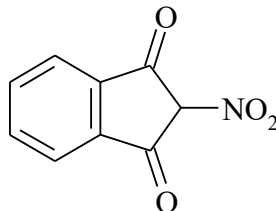
4. Образование пиразолонового красителя. Вначале получают нитрозоантипирин, который с раствором α -нафтиламина образует фиолетово-красное окрашивание:



Из производных пиразола эту реакцию дает только феназон (антипирин).

5. С общеалкалоидными реактивами феназон (антипирин) образует осадки (наличие третичного азота).

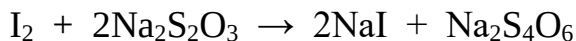
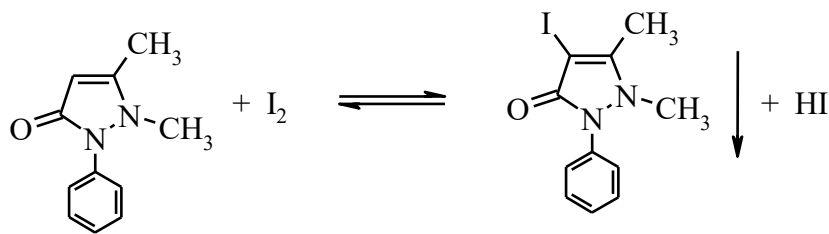
6. Специфической и очень чувствительной реакцией на феназон (антипирин) является реакция с 2-нитроиндандионом (1:20000):



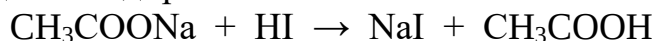
При этом образуется оранжевое окрашивание, исчезающее при прибавлении раствора аммиака.

Количественное определение. Йодометрия, обратное титрование с контрольным опытом, индикатор – крахмал, $s = 1$.

К растворенной навеске лекарственного вещества прибавляют титрованный раствор йода, натрия ацетат и хлористый метилен или хлороформ. Избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата:



Прибавлять натрия ацетат в реакционную смесь необходимо для связывания кислоты йодистоводородной, которая может окисляться кислородом воздуха до свободного йода, а также для предупреждения обратимости процесса йодирования:

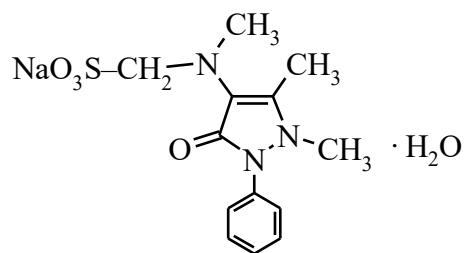


Йодопирин, образующийся в результате реакции, не растворим в воде и может адсорбировать на своей поверхности некоторое количество йода. В связи с этим для растворения осадка прибавляют хлористый метилен. Вместо хлористого метилена можно использовать хлороформ.

Хранение. В защищенном от света месте.

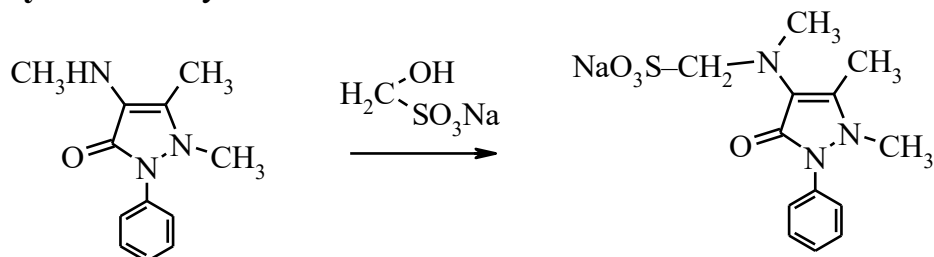
Применение. Болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное средство. При местном применении (10-20% растворы) оказывает некоторое кровоостанавливающее действие (носовое, паренхиматозное кровотечения).

Метамизол натрия моногидрат
(Metamizolum natriicum monohydricum) (ГФУ)
Анальгин (Analginum)
Metamizole Sodium Monohydrate*



Натрия [(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-метиламино]метансульфонат моногидрат

Получение. Осуществляют по схеме:



монометиламиноантипирин

метамизол натрия

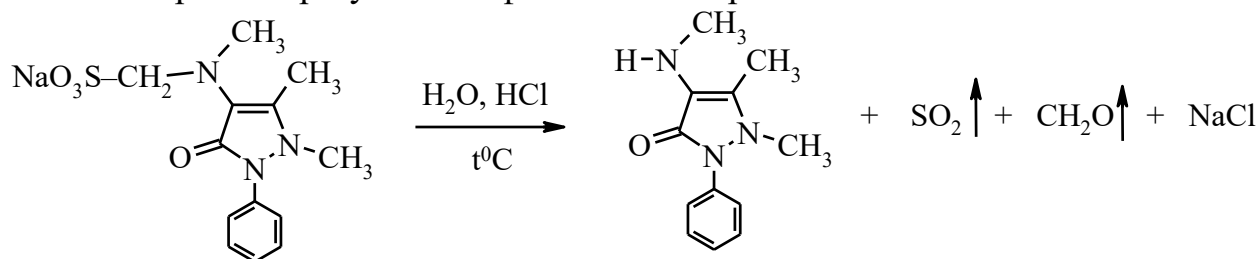
Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. В присутствии влаги разлагается. Водные растворы при стоянии желтеют. Очень легко растворим в воде, растворим в 96% спирте, практически нерастворим в метиленхлориде..

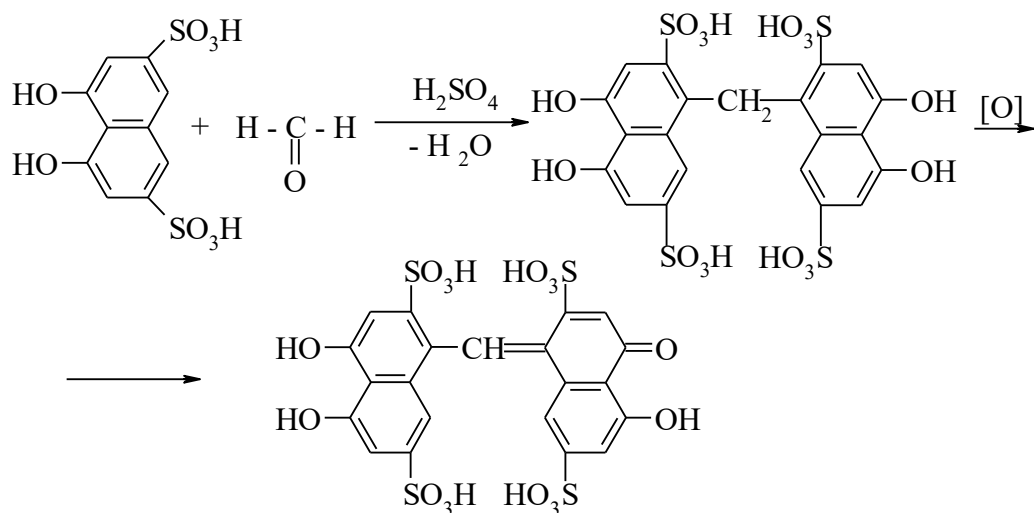
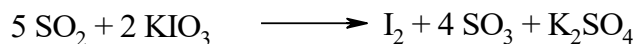
Идентификация:

1. ИК-спектроскопия.
2. Субстанция с раствором водорода пероксида концентрированного образует синее окрашивание, которое быстро исчезает и через несколько минут переходит в интенсивно красное.

С другими окислителями (FeCl_3 , хлорная известь, HNO_3 конц.) метамизол натрия моногидрат также образует окрашенные продукты окисления.

3. Подкисленный раствор субстанции осторожно нагревают. Пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной раствором калия йодата и раствором крахмала. Выделяющиеся пары серы (IV) оксида окрашивают фильтровальную бумагу в синий цвет. Выделяющийся формальдегид с раствором натриевой соли хромотроповой кислоты в кислоте серной образует сине-фиолетовое окрашивание:

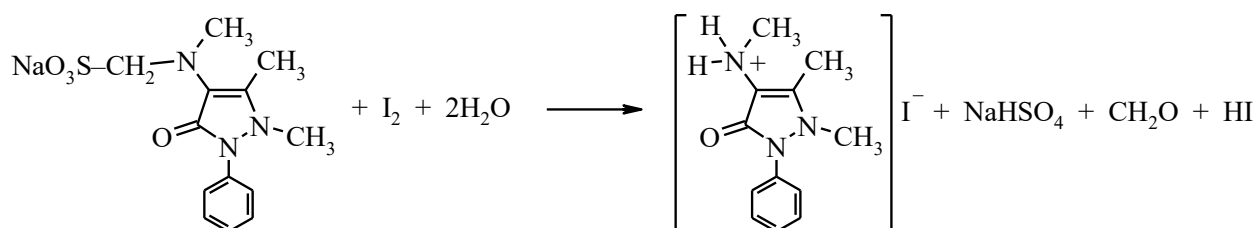




4. Субстанция дает реакции на ион натрия.

5. Нефармакопейная реакция. Подкисленный спиртовой раствор субстанции при добавлении раствора калия йодата окрашивается в малиновый цвет (промежуточные продукты окисления), а при дальнейшем добавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый осадок йода.

Количественное определение. Йодометрия, прямое титрование, индикатор – крахмал, $s = 1$. Подкисленный раствор субстанции титруют раствором йода до появления голубого окрашивания, не исчезающего в течение 2 минут. Температура раствора в процессе титрования не должна превышать 10°C :



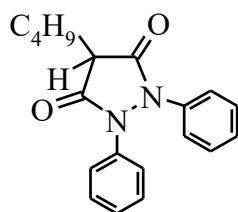
Хранение. В хорошо закупоренных склянках темного стекла, в защищенном от света месте.

Применение. По активности и скорости действия метамизол натрия превосходит феназон. Как хорошо растворимый и быстро всасывающийся препарат удобен в тех случаях, когда необходимо создать в крови высокую концентрацию лекарственного вещества.

Фенилбутазон (Phenylbutazonum)

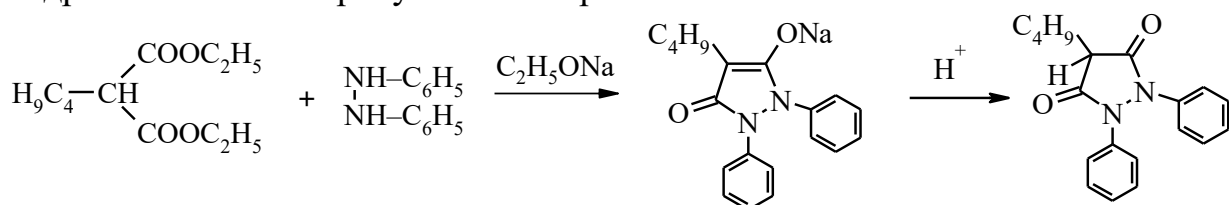
Бутадион (Butadionum)

Phenylbutazone *



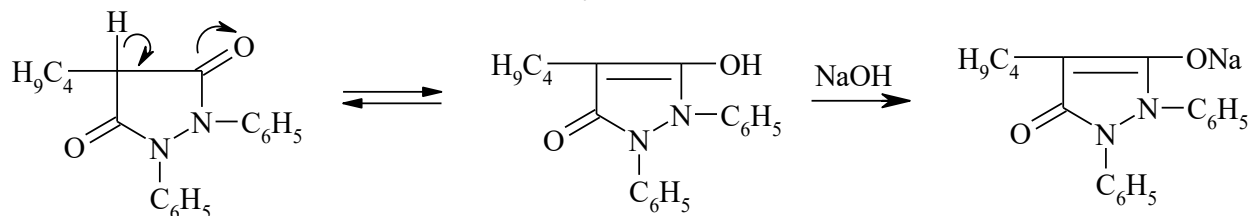
4-Бутил-1,2-дифенилпиразолидиндион-3,5

Получение. Конденсацией *n*-бутилмалонового эфира с гидразобензолом в присутствии натрия этилата:



бутилмалоновый эфир гидразобензол
фенилбутазон(бутадион)

Свойства. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте, легко растворим в растворе натрия гидроксида, хлороформе, эфире и ацетоне, практически не растворим в кислотах разведенных. Растворимость фенилбутазона (бутадиона) в гидроксидах щелочных металлов объясняется его кислотными свойствами, обусловленными способностью к кето-



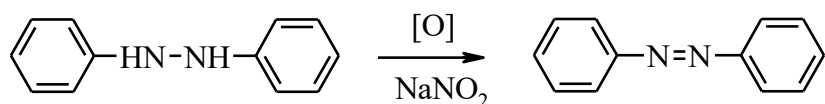
енольной таутомерии:

Идентификация:

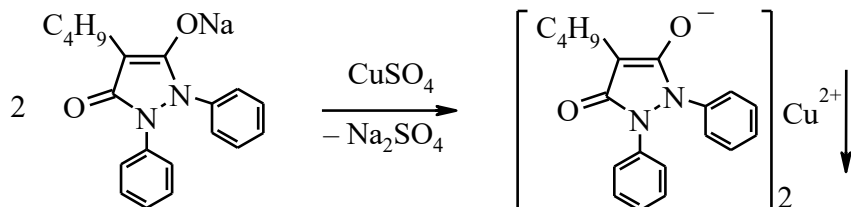
1. Физико-химическими методами: определение температуры плавления, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. После нагревания субстанции со смесью концентрированных уксусной и хлористоводородной кислот, прибавляют натрия нитрит – появляется желтое окрашивание. К полученному раствору прибавляют щелочной раствор β -нафтола – наблюдается образование коричнево-красного осадка.

3. При окислении раствором натрия нитрита в кислоте серной концентрированной появляется оранжевое окрашивание, переходящее в вишневое. Одновременно наблюдается выделение пузырьков газа. В жестких условиях фенилбутазон(бутадион), как производное гидразобензола, окисляется до производного азобензола:



4. С растворами солей тяжелых металлов субстанция образует нерастворимые окрашенные соли. После нейтрализации гидроксидами щелочных металлов фенолбутазон (бутадион) с раствором меди (II) сульфата дает осадок сероватого цвета, переходящий в бледно-голубой:



Испытания на чистоту. Гидразобензол – недопустимая примесь. Обнаруживают окислением раствором железа (III) хлорида в кислоте серной концентрированной. Не должно появляться вишнево-красное окрашивание.

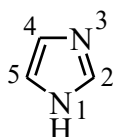
Количественное определение. Алкалиметрия в среде ацетона, индикатор – фенолфталеин; $s = 1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее средство.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА - ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

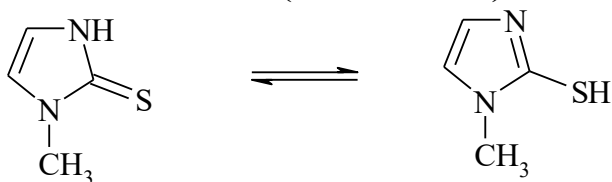
Имидазол – пятичленный гетероцикл с двумя атомами азота, расположенными в положениях 1,3:



Среди лекарственных средств – производных имидазола, в медицинской практике применяют: мерказолил, метронидазол.

Мерказолил (Mercazolylum)

Тиамазол (Tiamazolum)



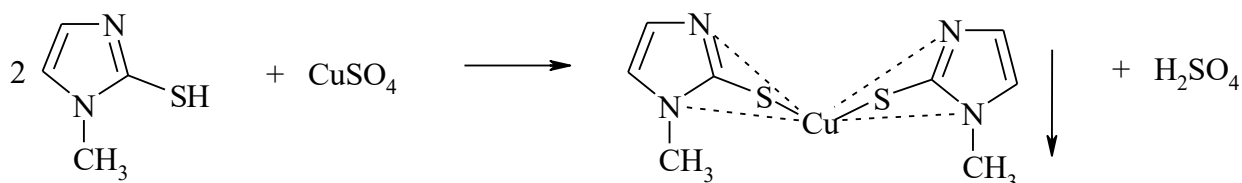
1-Метил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тион

Свойства. Белый или желтоватый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, горького вкуса. Легко растворим в воде, этаноле, хлороформе, мало растворим в эфире.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: определение температуры плавления, ИК- и УФ-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

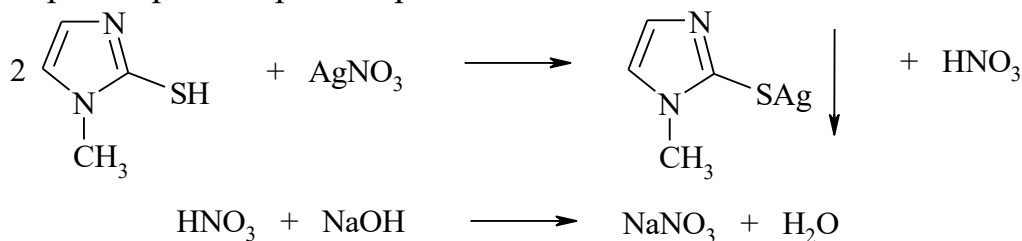
2. Образование меркаптидов с солями тяжелых металлов: с серебра нитратом – белый осадок; с меди (II) сульфатом – серо-синий; со свинца (II) ацетатом – желтый:



3. При взаимодействии щелочного раствора мерказолила с натрия нитропруссидом появляется желтое окрашивание, переходящее в зеленое, а после прибавления кислоты уксусной – в голубое.

4. С аммония ванадатом – сине-зеленое окрашивание.

Количественное определение. Алкалиметрия по заместителю, прямое титрование, индикатор – бромтимоловый синий, $s = 1$. Метод основан на образовании серебряной соли при взаимодействии с серебра нитратом. Выделившееся эквимолекулярное количество кислоты азотной титруют раствором натрия гидроксида:

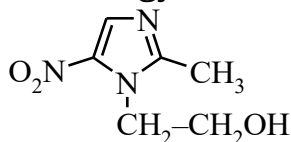


Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

Применение. Антитиреоидное средство.

Метронидазол (Metronidazolum) (ГФУ)

Flagyl *

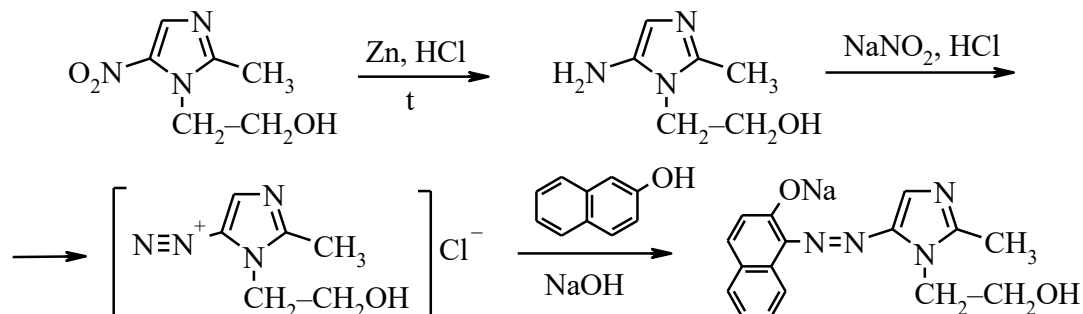


2-(2-Метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанол

Свойства. Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, ацетоне, этаноле(96%) и метиленхлориде.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: определение температуры плавления, ИК- и УФ-спектроскопия.
2. Реакция образования азокрасителя после предварительного восстановления нитрогруппы до аминогруппы:



Не фармакопейные реакции:

3. При нагревании с 4% раствором натрия гидроксида появляется красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в желтое при добавлении кислоты хлористоводородной, а при подщелачивании возникает вновь.
4. По температуре плавления пикрата (148-153°C).

Количественное определение:

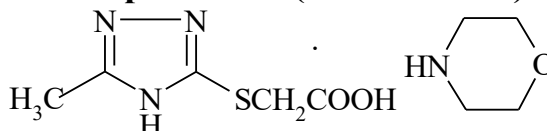
1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование с потенциометрическим фиксированием конечной точки титрования, $s = 1$.
2. УФ-спектрофотометрия.
3. Фотоколориметрия.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

Применение. Антипротозойное средство широкого спектра действия. Антибактериальное средство для лечения анаэробных инфекций. Применяют для лечения язвы желудка и для сенсibilизации к действию спиртных напитков при лечении алкоголизма.

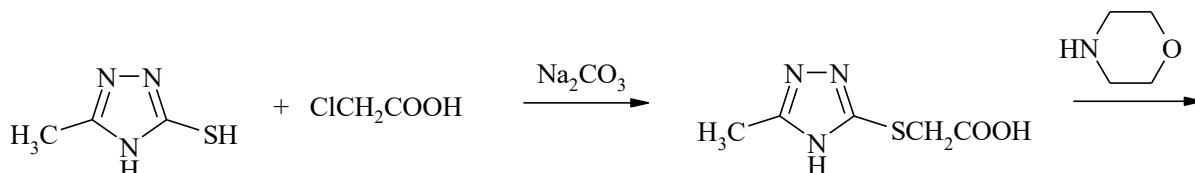
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛА

Тиотриазолин (Thiotriazolin)



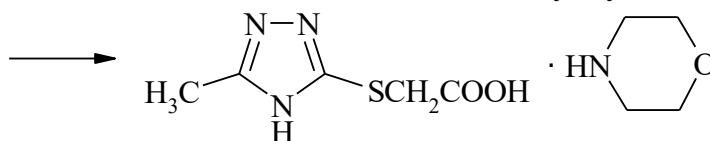
Морфолиния 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат

Получение. Осуществляют по схеме:



5-меркапто-3-метил-
-1,2,4-триазол

3-метил-1,2,4-триазилил-5-
тиоуксусная кислота

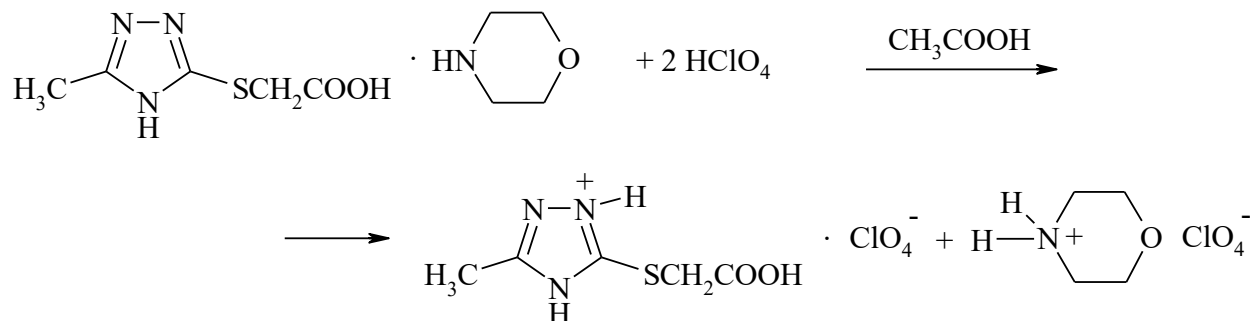


Свойства. Кристаллический порошок белого или белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета, со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96% спирте, практически не растворим в ацетоне, гексане и хлороформе.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: температура плавления (от 147°C до 152°C), ИК-спектроскопия.
2. При нагревании субстанции до расплава и закипания выделяются пары, в которых влажная красная лакмусовая бумага синее.
3. В парах вещества при нагревании наблюдается побурение полоски фильтровальной бумаги, смоченной раствором свинца (II) ацетата.
4. При нагревании вещества с *n*-диметиламинобензальдегидом и смесью уксусного ангидрида и кислоты уксусной ледяной (1:4) появляется оранжево-коричневое окрашивание.

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование. Параллельно проводят контрольный опыт, $s = 1/2$.



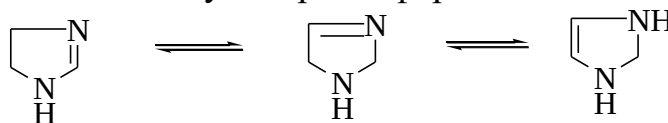
В лекарственных формах (таблетки, инъекционные растворы, мази, глазные капли), а также в комбинированных лекарственных формах (тиацетам, индотрил, тиодарон) тиатриазолин определяют методом спектрофотометрии при длине волны 232 нм или хроматографически.

Хранение. В таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Применение. Гепато- и кардиопротектор. Обладает антиоксидантным, противовоспалительным, противовирусным и иммуномодулирующим действием.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛИНА

Имидазолин – частично гидрированный имидазол, может существовать в нескольких таутомерных формах:

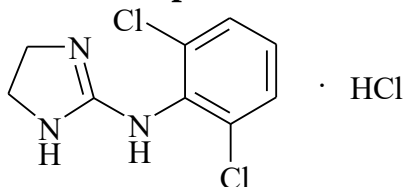


К лекарственным средствам, производным имидазолина, принадлежит клонидина гидрохлорид (клофелин).

Клонидина гидрохлорид (Clonidini hydrochloridum) (ГФУ)

Клофелин (Clopheelinum)

Catapresan *



2,6-Дихлор-*N*-(имидазолидин-2-илиден)анилин гидрохлорид

или

2-[(2,6-Дихлорфенил)амино]-2-имидазолина гидрохлорид

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде и 96% этаноле, практически не растворим в хлороформе и эфире.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: ИК- и УФ-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Субстанция дает реакции на хлориды.

Количественное определение:

1. Алкалиметрия в спиртовой среде, используя в качестве титранта раствор натрия гидроксида этанольный. Конец титрования устанавливают потенциометрически, $s = 1$.

2. Ацидиметрия в неводной среде (смесь уксусного ангидрида и кислоты муравьиной) в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s = 1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

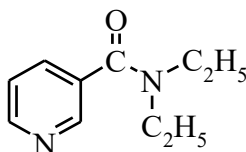
Применение. Гипотензивное средство.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

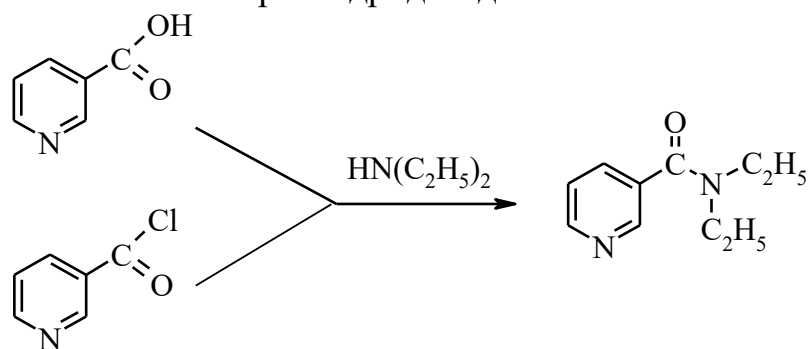
Лекарственные вещества - производные пиридина

К лекарственным веществам этой группы принадлежат производные пиридинкарбоновых кислот – никотиновой и изоникотиновой.

Диэтиламид никотиновой кислоты (Diaethylamidum acidi nicotinic) Никетамид (Nicethamidum)*



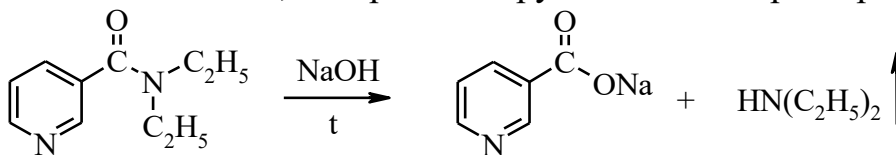
Получение. Синтезируют взаимодействием кислоты никотиновой или ее хлорангидрида с диэтиламином:



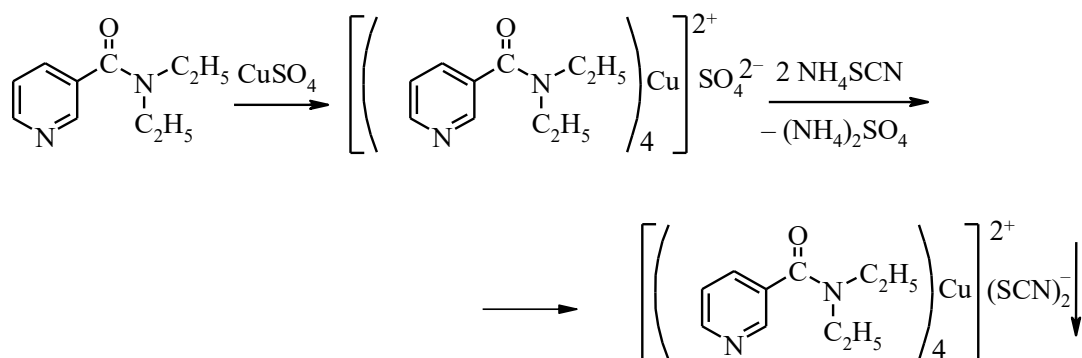
Свойства. Бесцветная или слегка желтоватая маслянистая жидкость со слабым своеобразным запахом. Смешивается с водой, 96% спиртом, эфиром и хлороформом во всех соотношениях.

Идентификация:

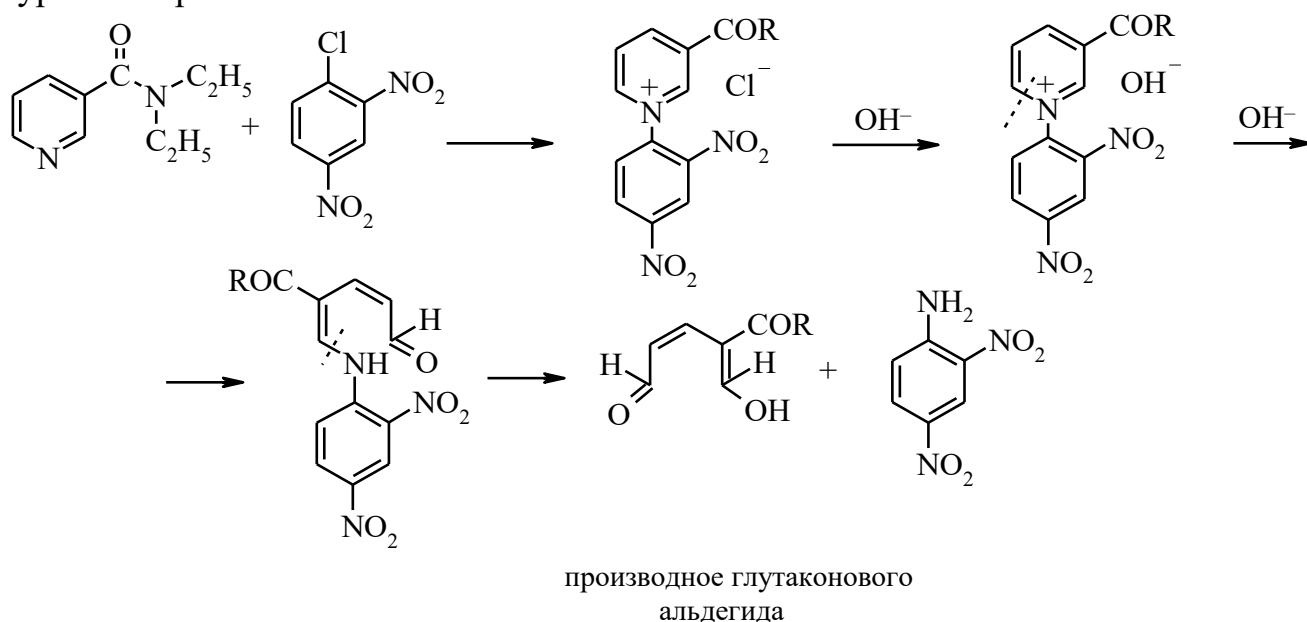
1. УФ- и ИК-спектроскопия.
2. При кипячении субстанции с раствором натрия гидроксида выделяется диэтиламин, который обнаруживают по характерному запаху:



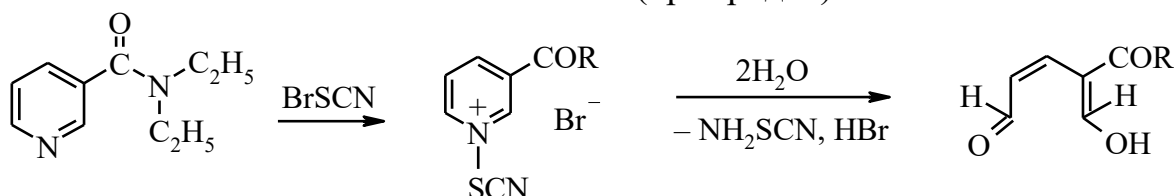
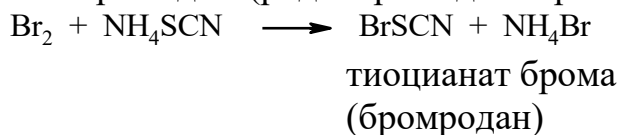
3. С раствором меди (II) сульфата образуется синее окрашивание, а при дальнейшем добавлении аммония тиоцианата выпадает ярко-зеленый осадок:



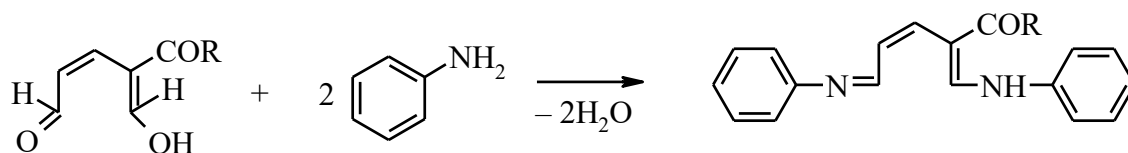
4. Субстанция дает характерную реакцию на пиридиновый цикл. При кипячении с 2,4-динитрохлорбензолом образуется желтое окрашивание, переходящее при прибавлении раствора щелочи в фиолетовое, а затем в буровато-красное:



5. Раскрытие пиридинового цикла происходит также при взаимодействии с цианбромидом (роданбромидным реактивом):



Производное глутаконового альдегида в щелочной среде конденсируется с первичными ароматическими аминами с образованием оснований Шиффа, окрашенных в желтый, оранжевый или красный цвет:

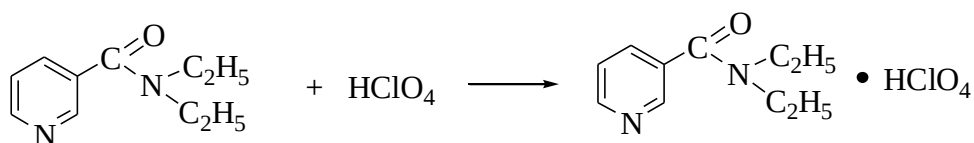


Определяют также температуру застывания, плотность и показатель преломления диэтиламида кислоты никотиновой.

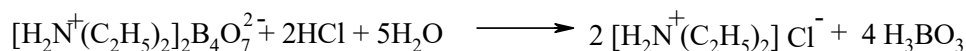
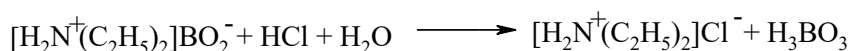
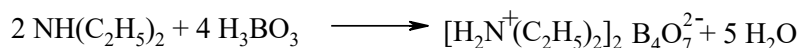
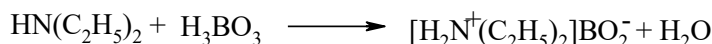
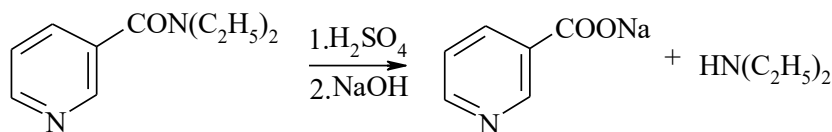
Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде (смесь кислоты уксусной безводной и уксусного ангидрида). Конец титрования определяют потенциометрически,

$s = 1$:



2. Модифицированный метод определения азота (Кьельдаля). Лекарственное вещество гидролизуют кислотой серной, раствор подщелачивают, диэтиламин отгоняют в приемник с кислотой борной и титруют раствором кислоты хлористоводородной, индикатор – метиловый красный и метиленовый синий (2:1), $s = 1$:



Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. Защищать от действия света.

Применение. Для приготовления кордиамина.

Кордиамин (Cordiaminum)

25% водный раствор диэтиламида никотиновой кислоты.

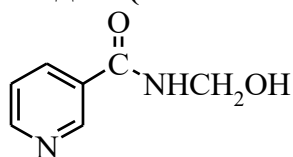
Идентификация. См. *Диэтиламид никотиновой кислоты*.

Количественное определение. Рефрактометрия.

Хранение. В защищенном от света месте.

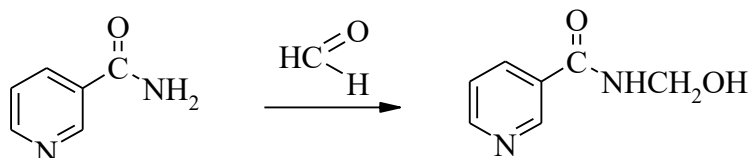
Применение. Стимулятор нервной системы; аналептик.

Никодин (Nicodinum)



Гидроксиметиламид никотиновой кислоты

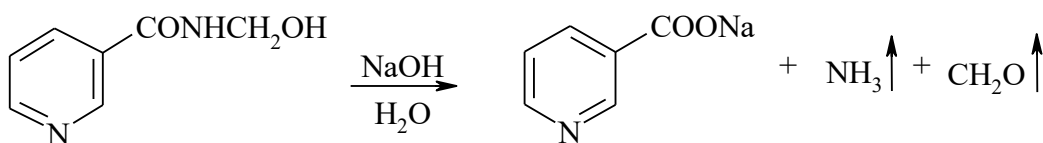
Получение. Синтезируют конденсацией амида кислоты никотиновой с формальдегидом:



Свойства. Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, трудно растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

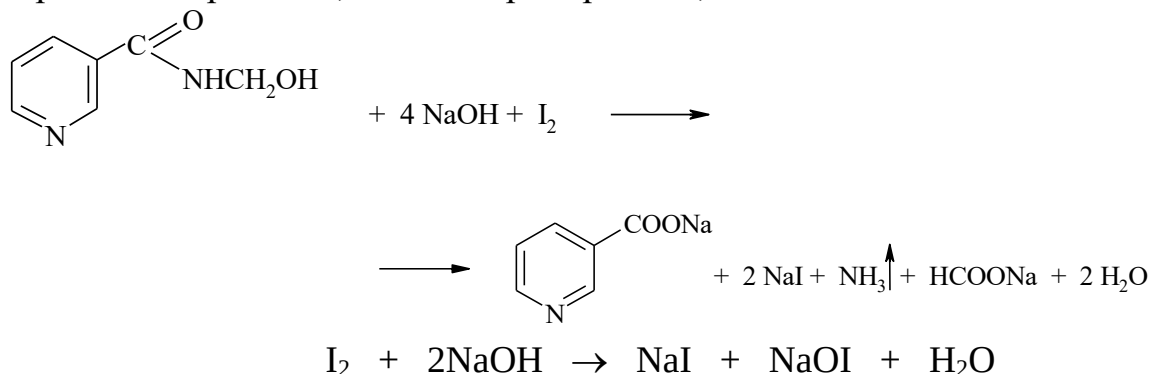
1. При нагревании раствора никодина с растворами гидроксидов щелочных металлов выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху:



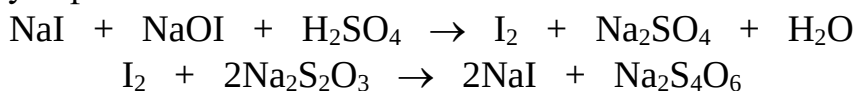
2. С динатриевой солью кислоты хромотроповой в присутствии кислоты серной концентрированной никодин образует красно-фиолетовое окрашивание (реакция на формальдегид, см. *Формальдегид*).

3. Наличие пиридинового цикла подтверждают реакцией с 2,4-динитрохлорбензолом (см. *Диэтиламид никотиновой кислоты*). Образуется оранжево-красное окрашивание.

Количественное определение. Йодометрия в щелочной среде, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s = 1$:



Избыток йода после подкисления реакционной смеси оттитровывают натрия тиосульфатом:

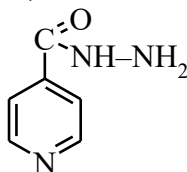


Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги, при температуре не выше 20°C.

Применение. Желчегонное, бактериостатическое и бактерицидное средство.

Изониазид (Isoniazidum) (ГФУ)

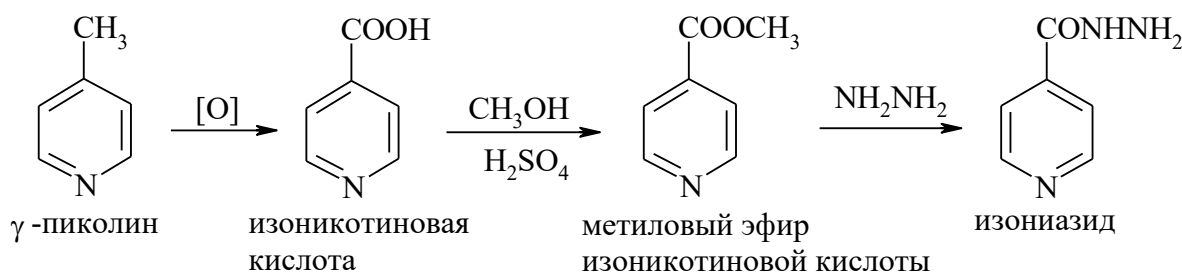


Пиридин-4-карбогидразид

или

Гидразид изоникотиновой кислоты (изоникотиноилгидразид)

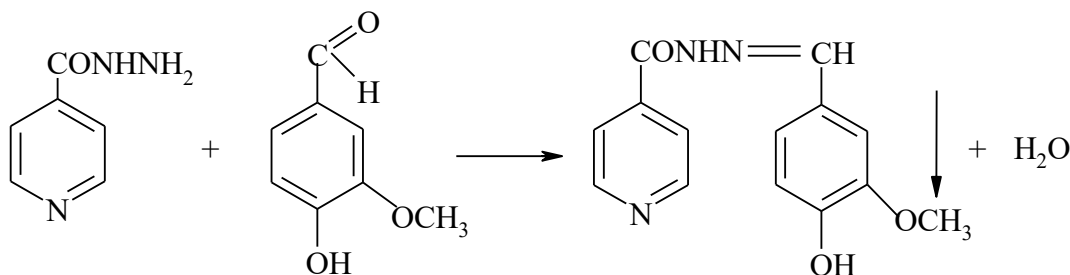
Получение. Осуществляют по схеме:



Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко растворим в воде, умеренно в этаноле (96%), очень мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

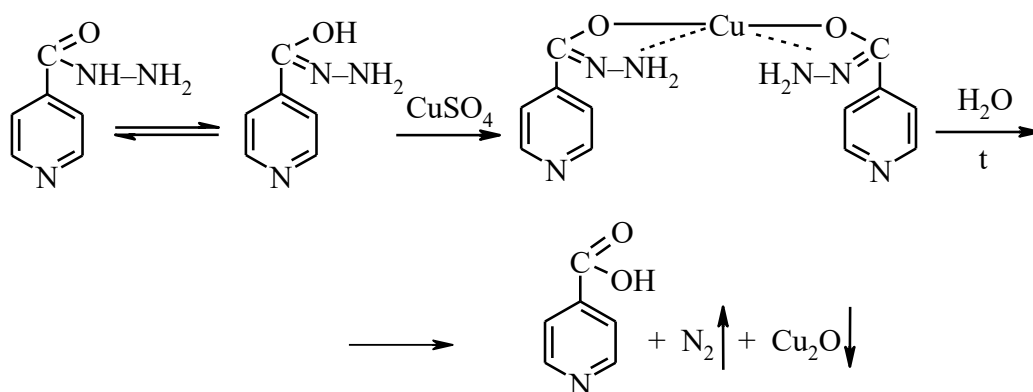
Идентификация:

1. Физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия.
2. Определяют температуру плавления гидразона (желтый осадок), полученного взаимодействием с ванилином:

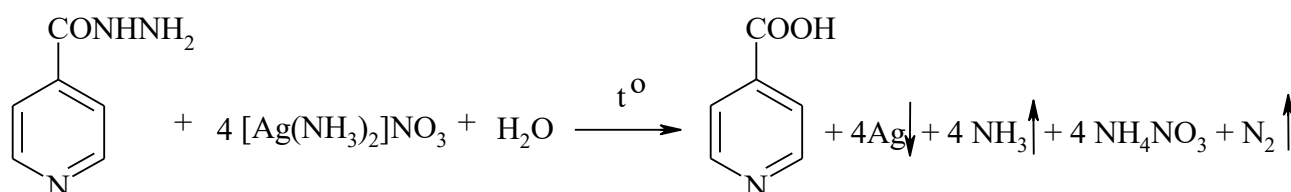


Не фармакопейные реакции:

3. С раствором меди (II) сульфата образуется голубое окрашивание и осадок; при нагревании раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа:



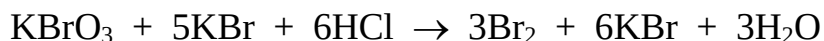
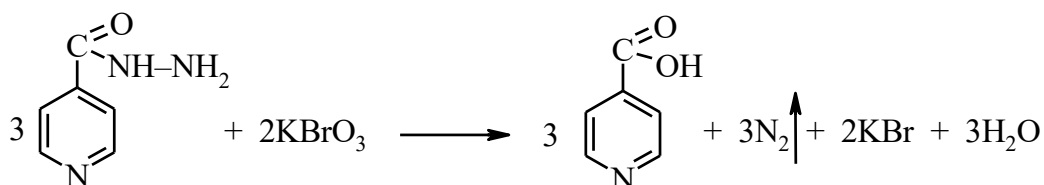
4. С аммиачным раствором серебра нитрата изониазид образует сначала желтоватый осадок, затем – зеркальный налет металлического серебра на стенках пробирки:



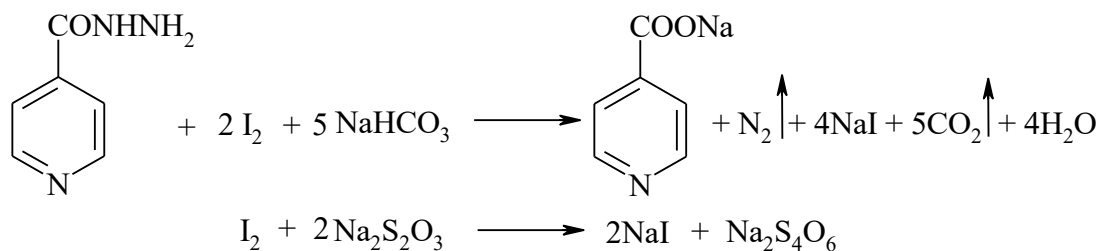
5. Субстанция дает реакции на пиридиновый цикл (см. *Диэтиламид кислоты никотиновой*).

Количественное определение:

1. Броматометрия, прямое титрование, индикатор – метиловый красный, $s = 1,5$. Метод основан на окислении субстанции бромом:



2. Йодометрия в присутствии натрия гидрокарбоната, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s = 1/2$:

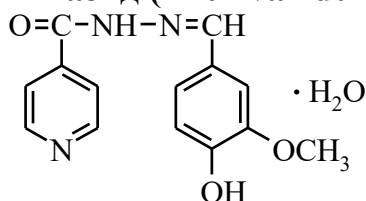


Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

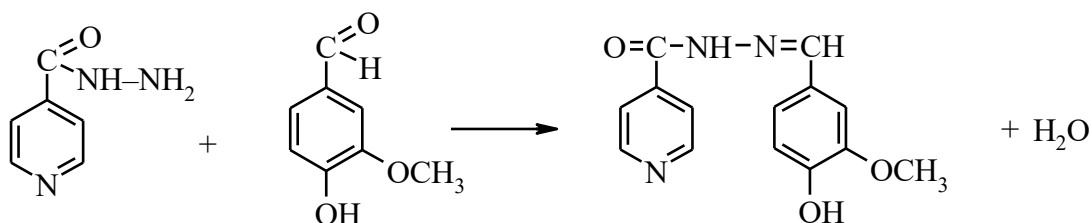
Применение. Противотуберкулезное средство.

Фтивазид (Phthivazidum)



3-Метокси-4-гидроксбензилиденгидразид изоникотиновой кислоты гидрат

Получение. Синтезируют фтивазид конденсацией изониазида с ванилином:

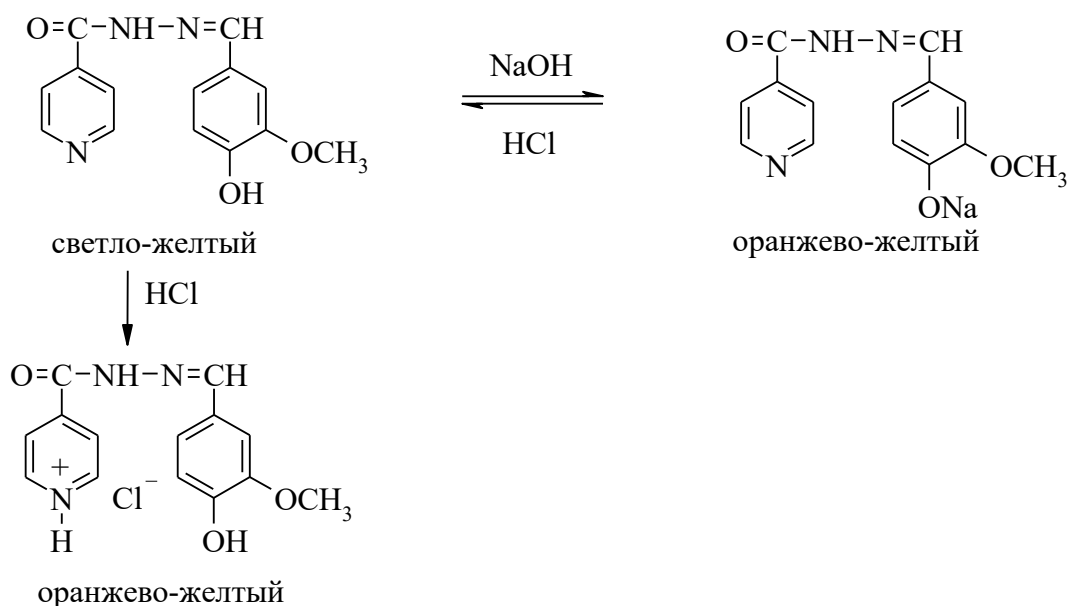


Свойства. Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина, без вкуса. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96% спирте, легко растворим в кислотах и растворах щелочей.

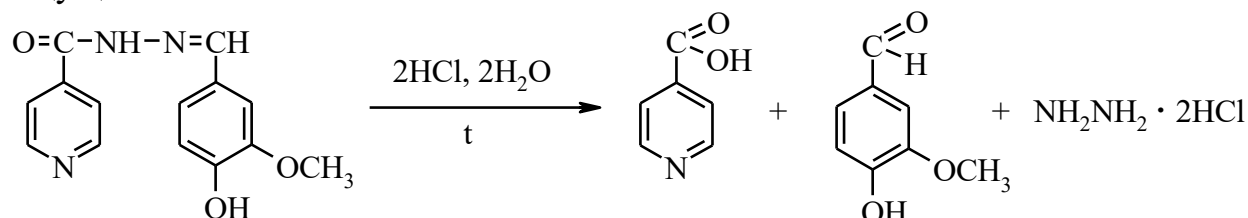
Идентификация:

1. После нагревания с 2,4-динитрохлорбензолом и прибавления щелочи образуется желтовато-бурое окрашивание, усиливающееся при стоянии.

2. При прибавлении раствора щелочи к спиртовому раствору фтивазида светло-желтая окраска переходит в оранжево-желтую. При дальнейшем постепенном прибавлении хлористоводородной кислоты раствор становится опять желтым, а затем оранжево-желтым (реакция подтверждает амфотерные свойства фтивазида):

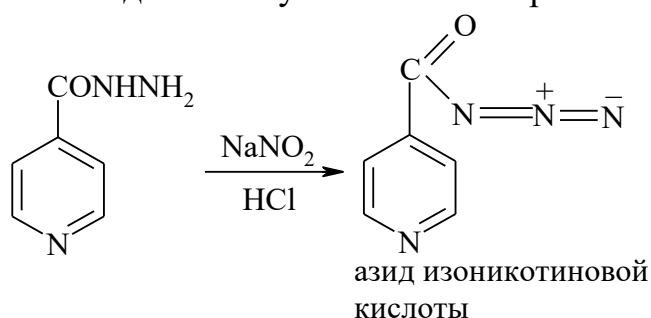


3. При нагревании фтивазида с кислотой хлористоводородной ощущается запах ванилина:

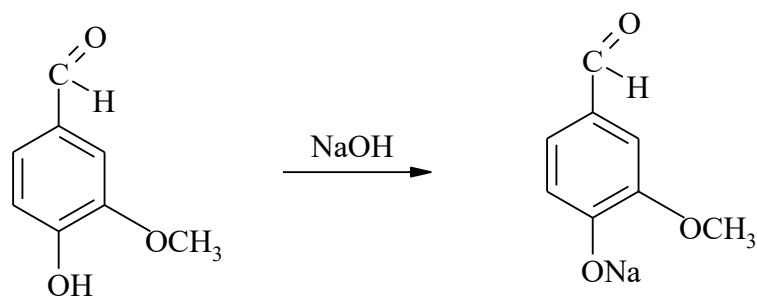


Испытания на чистоту. Определяют специфические примеси – изониазид и ванилин.

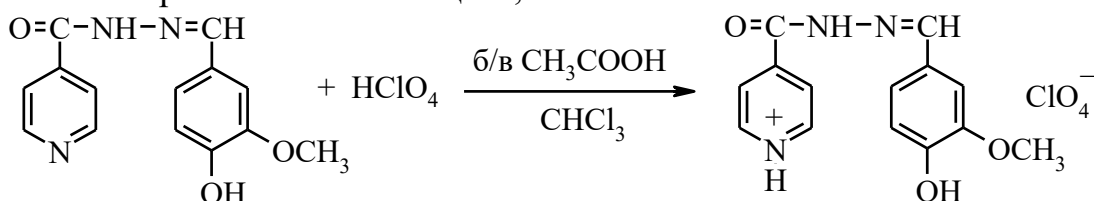
Для обнаружения *изониазида* субстанцию взбалтывают с водой, фильтруют, к фильтрату прибавляют кислоту хлористоводородную, раствор натрия нитрита и этой смесью смачивают йодкрахмальную бумагу. Отсутствие синего пятна свидетельствует о наличии примеси:



Ванилин определяют в фильтрате после взбалтывания субстанции с водой. Отсутствие окраски после подщелачивания и добавления фенолфталеина свидетельствует о наличии примеси ванилина:



Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде, индикатор – кристаллический фиолетовый. Титруют до перехода красно-коричневого окрашивания в серо-зеленое, поскольку соли фтивазида окрашены в оранжево-желтый цвет, $s = 1$:



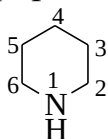
Параллельно проводят контрольный опыт (переход окраски от фиолетовой к синей).

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Противотуберкулезное средство.

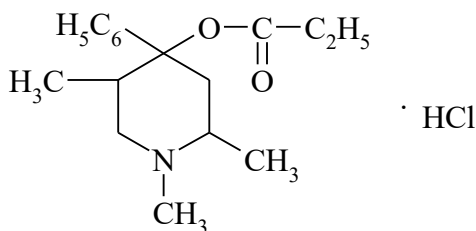
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА

Пиперидин – полностью гидрированный аналог пиридина:



К лекарственным средствам, производным пиперидина, принадлежит промедол.

Промедол (Promedolum) Trimeperidini Hydrochloridum *



1,2,5-Триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид

Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом. Легко растворим в воде и хлороформе, растворим в этаноле, практически не растворим в эфире и бензоле.

Идентификация:

1. Субстанция дает реакции на хлориды.
2. Образование пикрата желтого цвета.
3. Хлороформный раствор субстанции осторожно прибавляют по стенкам пробирки к реактиву Марки (раствор формальдегида в кислоте серной концентрированной) – на границе двух фаз появляется красное кольцо.
4. При взаимодействии с аммония ванадатом в кислоте серной концентрированной появляется зеленое окрашивание.

Количественное определение:

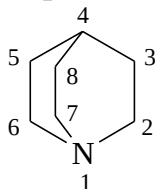
1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s = 1$.
2. Аргентометрия, обратное титрование, $s = 1$.
3. Йодометрия, обратное титрование, $s = 1/3$.
4. Алкалиметрия в присутствии органического растворителя, $s = 1$.
5. УФ-спектрофотометрия.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

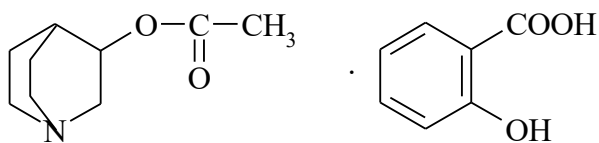
Применение. Анальгетик (наркотический).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНУКЛИДИНА

Хинуклидин – 1,4-этиленпиперидин-(1-азабицикло-[2,2,2]-октан):



К лекарственным средствам, производным хинуклидина, принадлежат ацеклидин, оксилидин, фенкарол.

Ацеклидин (Aceclidinum)

3-Ацетоксихинуклидина салицилат

Получение. Синтез осуществляют по схеме:

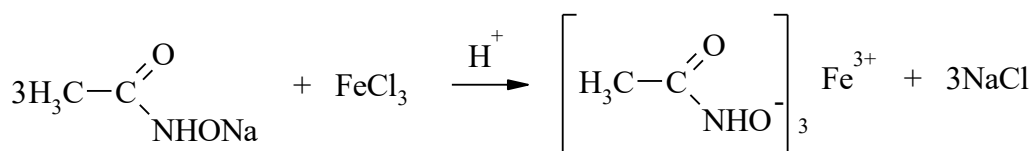
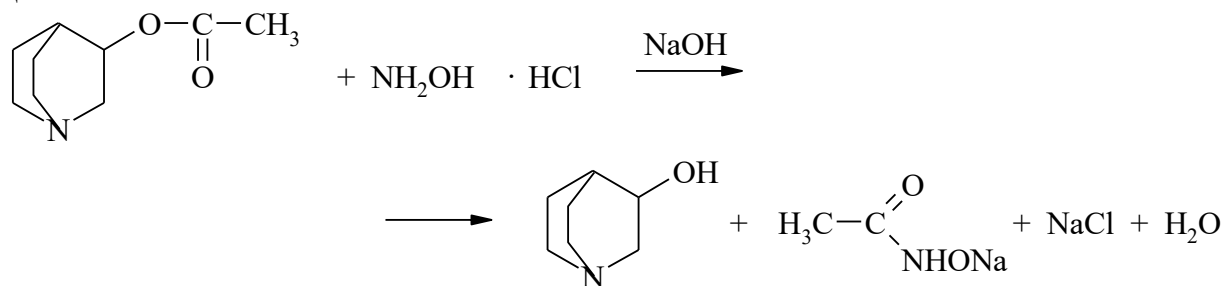


Свойства. Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в этаноле, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. К ацеклидину прибавляют кислоту лимонную, уксусный ангидрид и встряхивают – появляется зеленовато-желтое окрашивание, переходящее в вишнево-красное.

2. Гидроксамовая проба на сложноэфирную группу после удаления кислоты салициловой. Образуется железа гидроксамат красно-бурого цвета:



3. Реакция на салицилат-ион (фиолетовое окрашивание с железа (III) хлоридом).

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s = 1$.

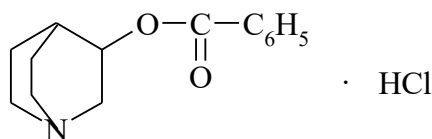
2. Алкалиметрия по связанной салициловой кислоте в присутствии хлороформа, $s = 1$.

3. Фотоколориметрия по образованию окрашенного железа гидроксамата.

Хранение. В хорошо закупоренных склянках темного стекла, в сухом месте.

Применение. Холиномиметическое (миотическое средство).

Оксилидин (Oxylidinum)
Benzoclidini Hydrochloridum *



3-Бензоилоксихинуклидина гидрохлорид

Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, растворим в этаноле, практически не растворим в ацетоне и эфире.

Идентификация:

1. По температуре плавления пикрата (190-195°C).
2. Образование железа (III) гидроксамата темно-фиолетового цвета (гидроксамовая проба на сложные эфиры).
3. Сущанция дает реакцию на хлориды.
4. Определение температуры плавления сущанции (246-250°C).

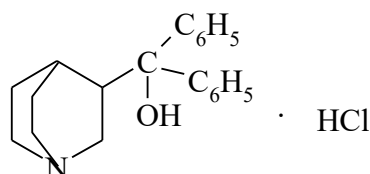
Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s=1$.
2. Фотоколориметрия.

Хранение. В таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Применение. Успокаивающее, гипотензивное средство.

**Фенкарол (Phencarolum)
Quifenadine***

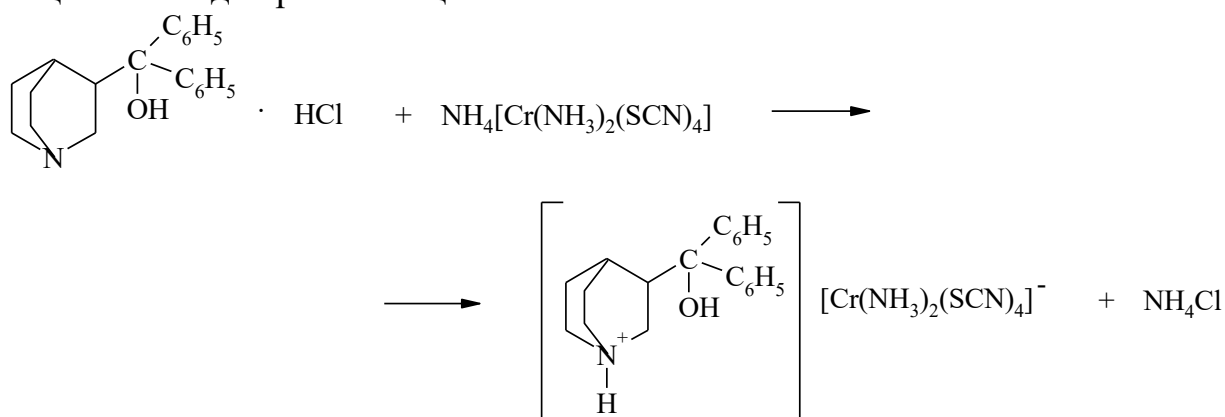


Хинуклидил-3-дифенилкарбинола гидрохлорид

Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Мало растворим в воде и этаноле, практически не растворим в хлороформе.

Идентификация:

1. Сущанция дает реакции на хлориды.
2. Реакция с раствором аммония рейнеката – образуется растворимый в ацетоне осадок розового цвета:



3. Образование вишнево-коричневого окрашивания с реактивом Марки (реакция на фенильный радикал).

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s = 1$.

2. УФ-спектрофотометрия.

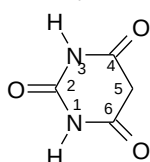
Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Применение. Антигистаминное средство.

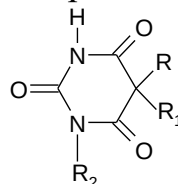
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ: ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

В основе структуры барбитуровой кислоты, которую можно рассматривать как циклический уреид, лежит пиримидиновый цикл. Производные барбитуровой кислоты – барбитураты – применяются в медицине как снотворные, успокаивающие и противосудорожные средства.



Барбитуровая кислота



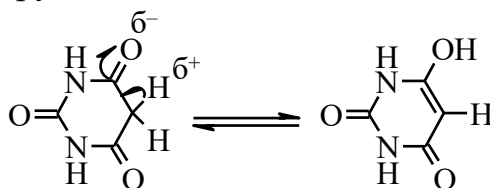
Барбитураты

(общая

формула)

Кислотные свойства барбитуровой кислоты обусловлены подвижностью атомов водорода метиленовой и имидной групп. В связи с этим для барбитуровой кислоты характерны два вида таутомерии:

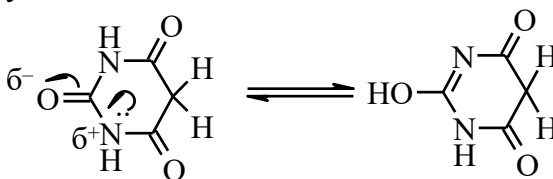
1) кето-енольная, обусловленная подвижностью водорода метиленовой группы:



кето-форма

енольная форма

2) лактам-лактимная, обусловленная подвижностью водорода имидной группы:

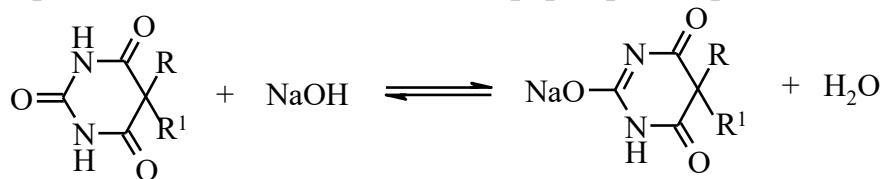


лактимная форма

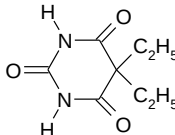
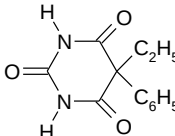
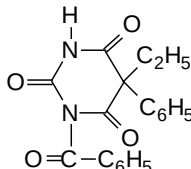
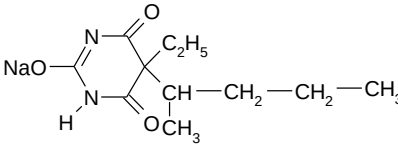
лактимная форма

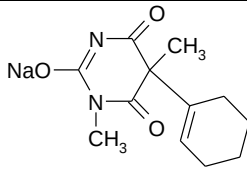
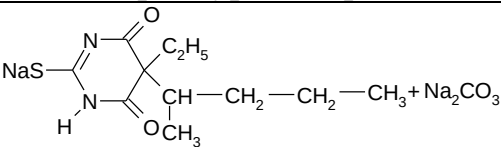
Барбитуровая кислота в 5-6 раз сильнее уксусной. 5-Монозамещенные производные барбитуровой кислоты также довольно сильные кислоты

(например, 5-этилбарбитуровая кислота), а 5,5-дизамещенные (например, 5,5-диэтилбарбитуровая кислота) – очень слабые кислоты, слабее угольной кислоты. Кислотные свойства барбитуратов позволяют получать солевые формы, которые, в отличие от кислотных форм, растворимы в воде:



Лекарственные вещества группы барбитуратов

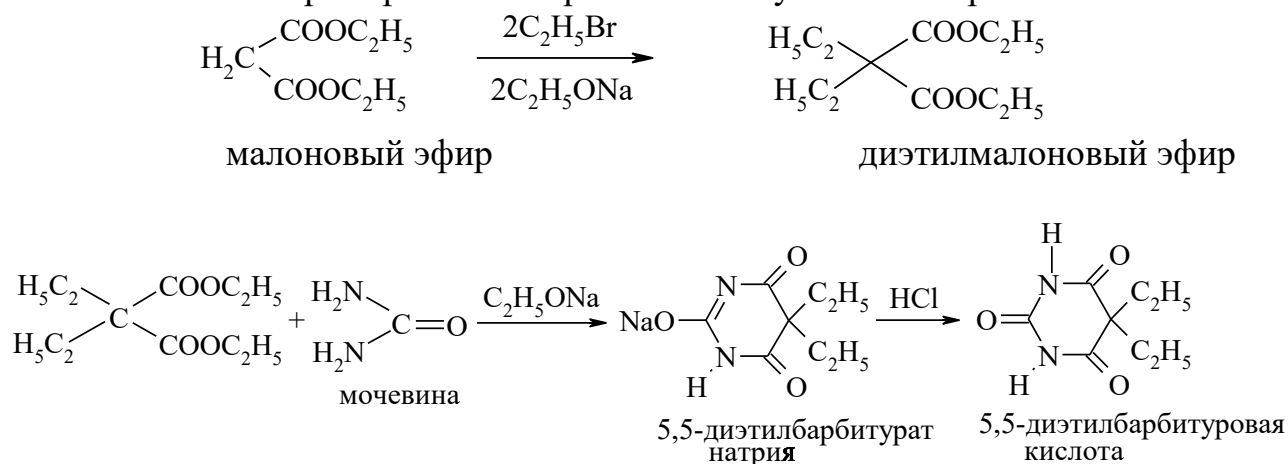
Лекарственное вещество Русское, латинское, международное названия	Химическая структура, химическое название
1	2
Барбитал Barbitalum Barbital*	 5,5-диэтилбарбитуровая кислота
Фенобарбитал Phenobarbitalum Luminal*	 5-этил-5-фенилпиримидин- 2,4,6(1H,3H,5H)-трион или 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота
Бензонал Benzonalum Benzobarbitalum* Benzobarbital*	 1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота
Этаминал-натрий Aethaminalum-natrium Nembutal* Pentobarbitalum Natricum*	 5-этил-5-(2'-амил)-барбитурат натрия

Гексенал Hexenalum Hexobarbital Sodium* Hexobarbitalum Natricum*	 1,5-диметил-5-(циклогексен-1'-ил)- барбитурат натрия
Тиопентал-натрий Thiopentalum–natrium Thiopentalum Natricum cum Natrii Carbonate* Thiopental Sodium with Sodium Carbonate*	 смесь 5-этил-5-(2'-амил)-2- тиобарбитурата натрия с безводным натрия карбонатом

Получение. Синтез производных барбитуровой кислоты состоит из двух этапов:

- 1) получение соответствующего эфира малоновой кислоты;
- 2) конденсация полученного эфира с мочевиной в присутствии натрия алкоголята в среде абсолютного спирта.

В качестве примера можно привести схему синтеза барбитала:



Свойства. Белые кристаллические вещества, белая пенообразная масса (гексенал) или сухая пористая масса желтоватого цвета со своеобразным запахом (тиопентал-натрий), горького вкуса. Барбитураты-кислоты практически не растворимы или очень мало растворимы в воде, растворимы или трудно растворимы в спирте и других органических растворителях, легко растворимы в растворах щелочей. Барбитураты-соли гигроскопичны, растворимы или легко растворимы в воде и спирте, практически не растворимы в эфире.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: определение температуры плавления, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.
2. Образование комплексных солей с солями тяжелых металлов: с серебра нитратом – белый осадок;

с кобальта (II) нитратом в присутствии кальция хлорида – сине-фиолетовое окрашивание и осадок (групповая реакция на барбитураты, кроме N-замещенных) (ГФУ);

с меди (II) сульфатом в присутствии калия гидрокарбоната и калия карбоната (специфическая реакция):

барбитал – синее окрашивание и осадок красно-сиреневого цвета;

фенобарбитал – осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии;

бензонал – серо-голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, после чего выпадает белый осадок;

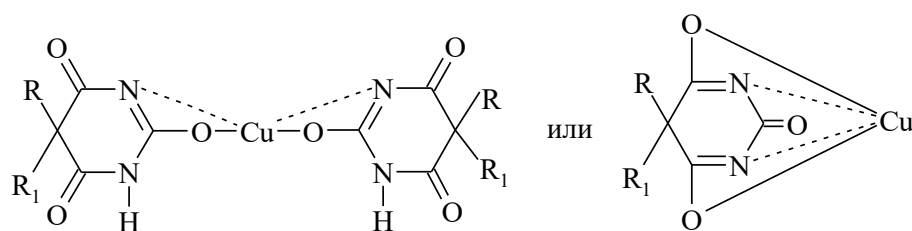
этаминал-натрий – осадок голубого цвета;

гексенал – голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем выпадает белый осадок;

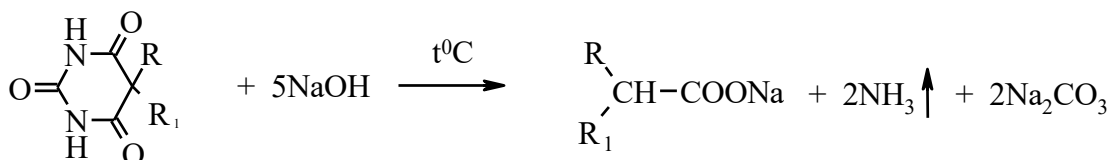
тиопентал-натрий – желто-зеленое окрашивание со взвесью.

Реакции необходимо выполнять в нейтральной среде (чтобы избежать образования осадков гидроксидов металлов). Кислотные формы сначала нейтрализуют раствором натрия гидроксида.

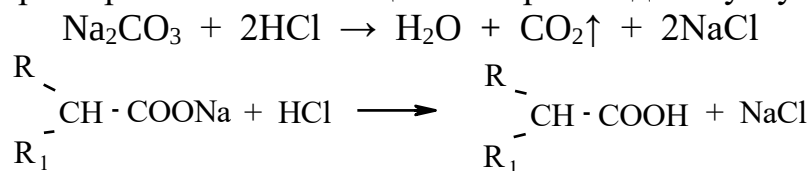
Предположительный состав комплексов:



3. Реакция сплавления с натрия гидроксидом с образованием солей дизамещенных производных уксусной кислоты, аммиака и натрия карбоната:



При последующем подкислении выделяются пузырьки газа (CO_2) и ощущается характерный запах замещенных производных уксусной кислоты:



4. Реакция образования окрашенных продуктов конденсации:

а) с формальдегидом и кислотой серной концентрированной:

фенобарбитал, бензонал – розовое окрашивание;

гексенал – темно-красное с зеленой флуоресценцией;

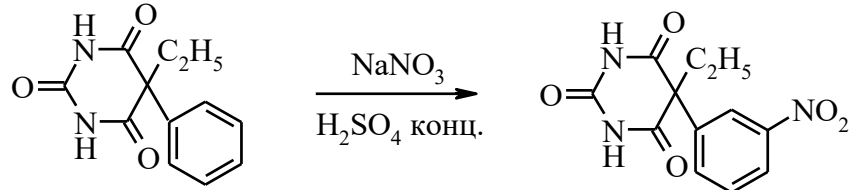
б) с *n*-диметиламинобезальдегидом и кислотой серной концентрированной:

этаминал-натрий – вишнево-красное окрашивание;

барбитал – желтое.

Специфические реакции обусловлены наличием заместителей в положениях 1 и 5.

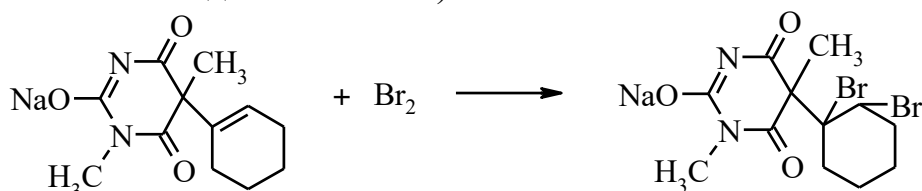
5. При взаимодействии фенобарбитала с натрия нитратом и кислотой серной концентрированной появляется желтое окрашивание (реакция на фенильный радикал):



6. Бензонал после щелочного гидролиза дает реакцию на бензоат-ион (с железа (III) хлоридом – осадок бледно-желтого цвета).

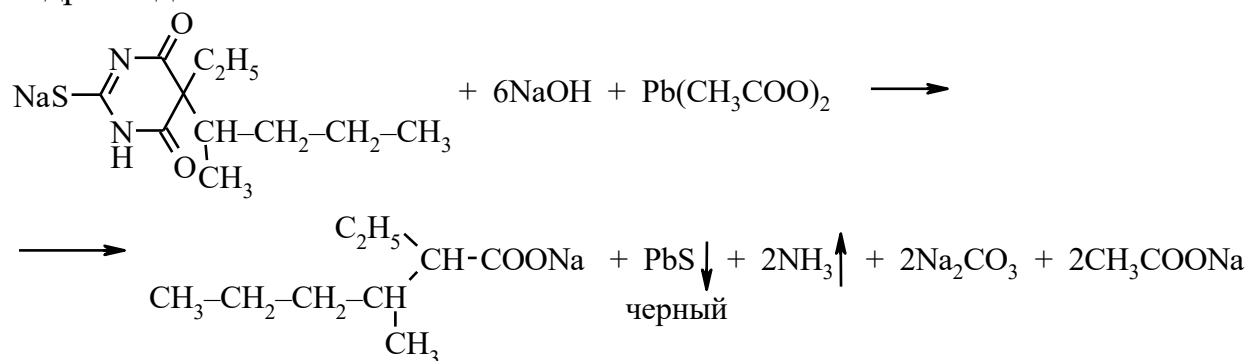


7. Гексенал обесцвечивает раствор калия перманганата и бромную воду (за счет наличия двойной связи):

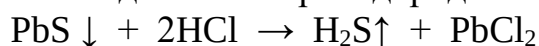


8. Серу в тиопентале натрия обнаруживают:

а) при нагревании с растворами свинца (II) ацетата и натрия гидроксида:



После подкисления выделяется сероводород:

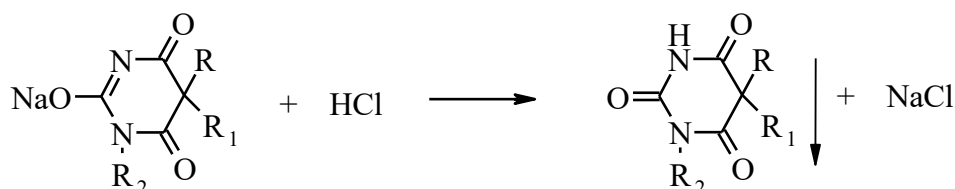


б) реакцией на сульфат-ион после сухой минерализации со смесью натрия карбоната и калия нитрата.

9. Натриевые соли барбитуратов идентифицируют также:

а) соответствующими реакциями на натрий;

б) по температуре плавления кислотной формы после прибавления кислоты хлористоводородной:



Испытания на чистоту. В барбитале и фенобарбитале, кроме общих примесей, определяют по кислотным свойствам примесь соответственно 5-этил- или 5-фенилбарбитуровой кислоты. Поскольку эти кислоты сильнее, чем соответствующие барбитураты, при добавлении метилового красного раствор должен окрашиваться в красновато-оранжевый (но не красный) цвет.

В солевых формах барбитуратов определяют допустимые примеси:

а) *свободной щелочи* (титрованием кислотой хлористоводородной, индикатор – тимолфталеин);

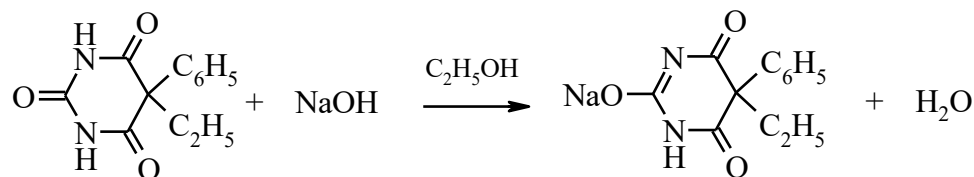
б) *метилового спирта* по реакции с хромотроповой кислотой (см. Метамизол натрия соль).

Количественное определение:

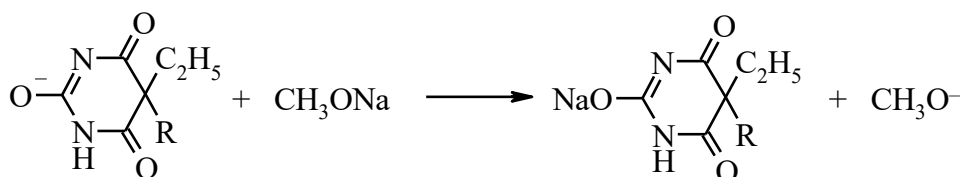
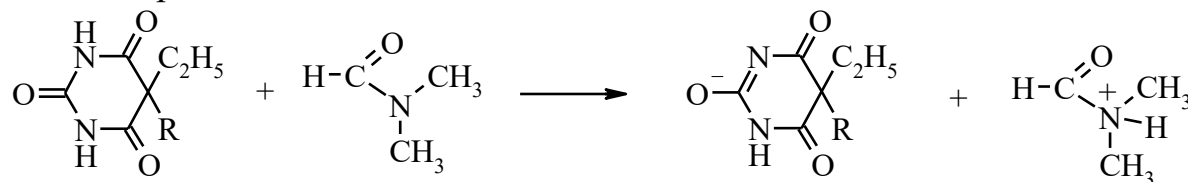
1. Кисотно-основное титрование:

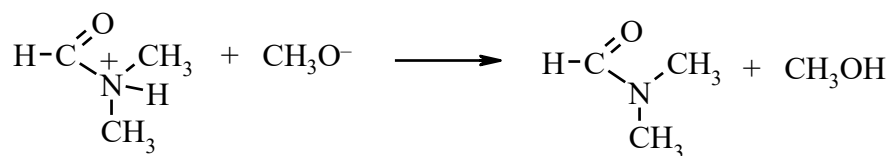
а) фенобарбитал определяют методом алкалиметрии в смеси спирта и воды (2:1). Титруют раствором натрия гидроксида потенциометрически (ГФУ),

$s = 1$:



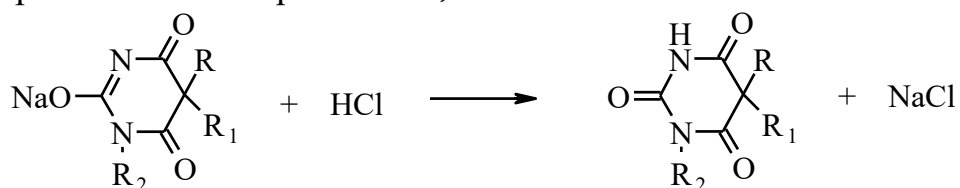
б) алкалиметрия в неводной среде для кислотных форм барбитуратов. Навеску субстанции растворяют в диметилформамиде (ДМФА) или смеси диметилформамида и бензола, нейтрализованной по тимоловому синему (усиливают кислотные свойства барбитурата) и титруют раствором натрия метилата или раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола, индикатор – тимоловый синий, $s = 1$:





в) алкалиметрия в водно-спиртовой среде для кислотных форм барбитуратов. Навеску растворяют в нейтрализованном по тимолфталейну спирте для улучшения растворимости барбитуратов и уменьшения гидролиза их солей, $s = 1$.

г) ацидиметрия в водной среде для натриевых солей барбитуратов, индикатор – метиловый оранжевый, $s = 1$:



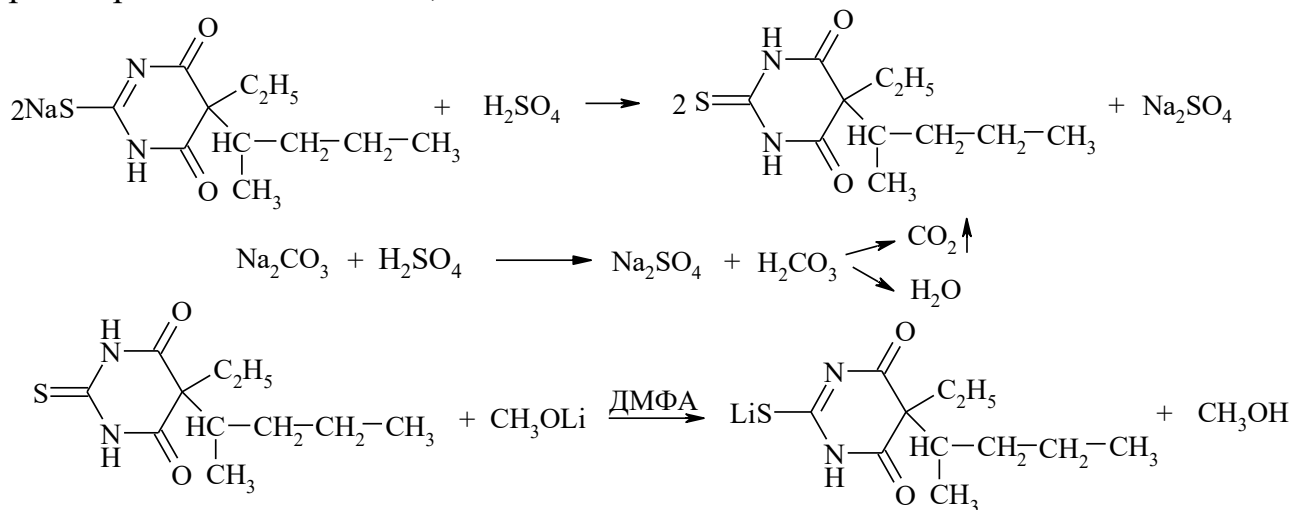
При этом титруется и примесь свободной щелочи. Содержание натриевой соли барбитурата (%) в пересчете на сухое вещество рассчитывают по формуле:

$$\% = \frac{V_{\text{HCl}} \cdot \text{КП} \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав.}} \cdot (100 - \% \text{ влаги})} - \% \text{ щелочи} \cdot K,$$

где: % щелочи – процентное содержание свободной щелочи в веществе;

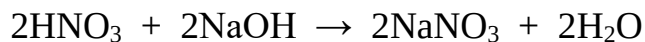
K – коэффициент, который рассчитывают как отношение М.м. соли к М.м. натрия гидроксида.

д) тиопентал-натрий переводят в кислотную форму и титруют раствором лития метилата, $s = 1$:



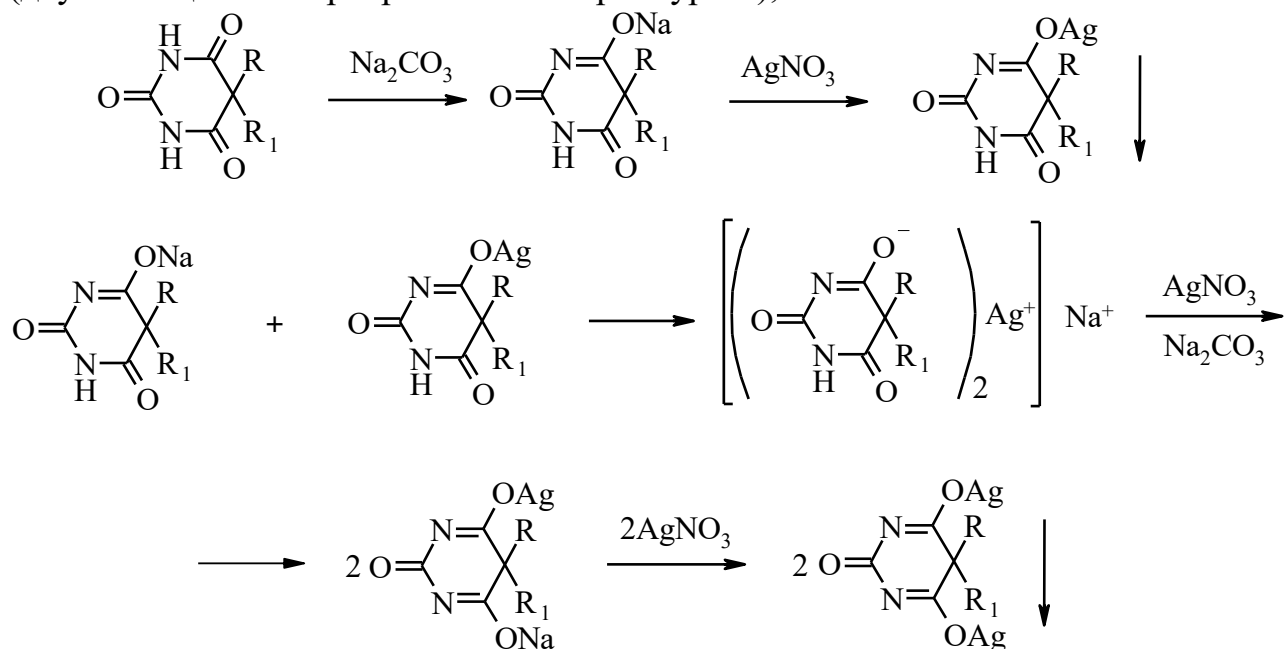
е) алкалиметрия по заместителю. Метод основан на образовании серебряной соли при взаимодействии барбитурата с раствором серебра нитрата в пиридине, в результате чего выделяется эквивалентное количество кислоты азотной, которую титруют спиртовым раствором

натрия гидроксида, индикатор тимолфталейн, $s = 1/2$. Параллельно проводят контрольный опыт:



2. Гравиметрия. Кислотные формы барбитуратов извлекаются эфиром из кислого раствора. Эфир удаляют, остаток высушивают и взвешивают. Метод применяют для анализа тиопентал-натрия.

3. Аргентометрия. Навеску кислотной или солевой формы растворяют в 5% растворе безводного натрия карбоната и титруют раствором серебра нитрата без индикатора до образования исчезающей мути (двухзамещенная серебряная соль барбитурата), $s = 1$:



Хранение. В хорошо закупоренных склянках. Фенобарбитал и бензонал – в банках из темного стекла в защищенном от света месте. Гексенал и тиопентал-натрий хранят в стеклянных флаконах по 0,5–1,0 г, герметически закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

В качестве стабилизатора в гексенал добавляют 0,05–0,25% натрия гидроксида; в тиопентал натрия – 5–6% натрия карбоната.

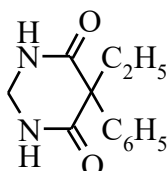
Водные растворы натриевых солей барбитуратов легко гидролизуются, поэтому их готовят *ex tempore*.

Применение. Успокаивающие и снотворные средства. Фенобарбитал и бензонал применяют как противоэпилептические средства. Растворы гексенала и тиопентал-натрия используют для внутривенного наркоза.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНДИОНА

Для усиления противосудорожного действия и уменьшения снотворного эффекта был синтезирован структурный аналог барбитуратов – гексамидин.

Гексамидин (Hexamidineum) Primidone*

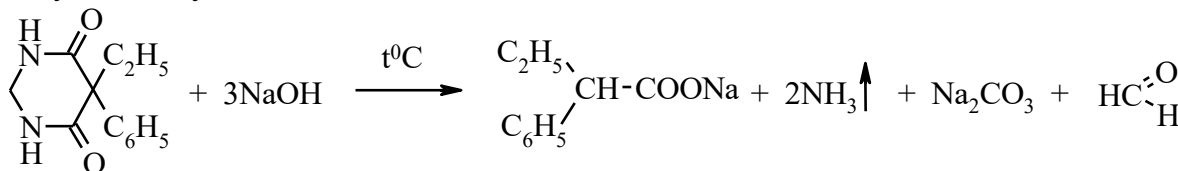


5-Этил-5-фенил-2,3-дигидропиримидин-4,6-(1*H*,5*H*)-дион

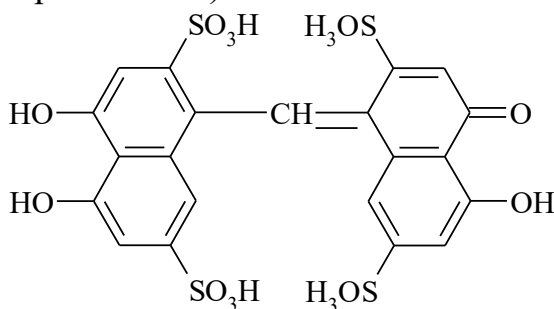
Свойства. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в спирте и ацетоне, практически не растворим в воде и эфире.

Идентификация:

1. УФ- и ИК-спектроскопия.
2. При сплавлении вещества с кристаллическим натрия гидроксидом образуется аммиак, который обнаруживают по посинению влажной красной лакмусовой бумаги:



3. Обнаружение формальдегида при нагревании с динатриевой солью хромотроповой кислоты в присутствии кислоты серной концентрированной (красно-фиолетовое окрашивание):



Количественное определение:

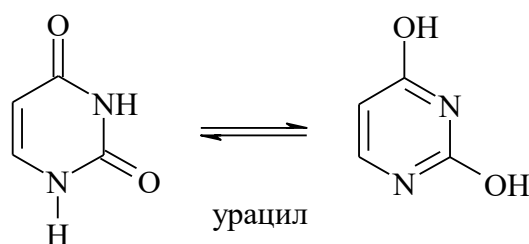
1. УФ-спектрофотометрия при длине волны 257 нм. Содержание действующего вещества рассчитывают методом стандарта.
2. Метод определения азота после минерализации кислотой серной.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

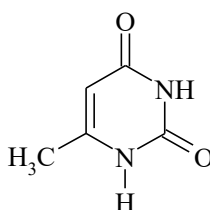
Применение. Противосудорожное средство.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ УРАЦИЛА

Урацил – пиримидин-2,4-дион – подобно барбитуратам может существовать в виде двух таутомерных форм:

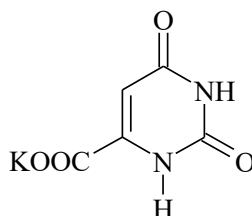


В медицинской практике применяют производные урацила – фторурацил, метилурацил, калия оротат, фторафур.



Метилурацил (Methyluracilum)

6-Метилурацил или 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин

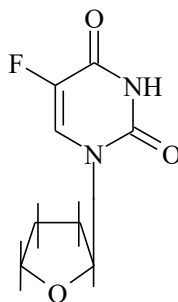


Калия оротат (Kalii orotas)

Калиевая соль урацил-4-карбоновой кислоты

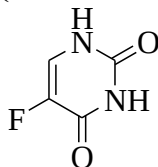
Фторафур (Phthorafurum)

Tegafur *



N'-(2-Фуранидил)-5-фторурацил

Фторурацил (Fluorouracilum) (ГФУ)

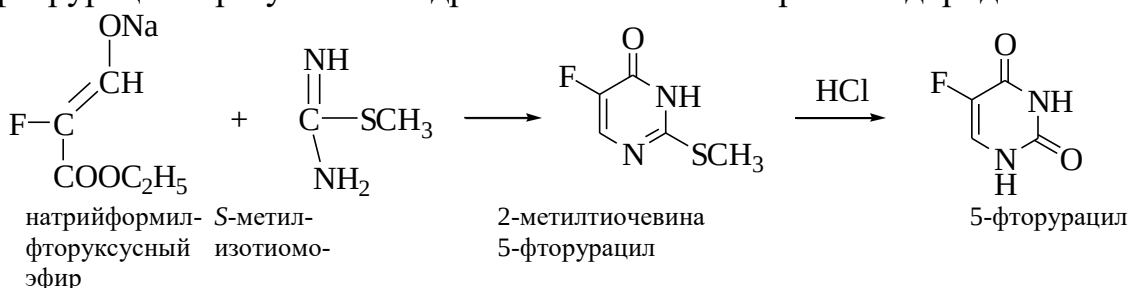


5-Фторпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

или

5-Фтор-1*H*,3*H*-пиримидин-2,4-дион

Получение. Синтез производных урацила основан на циклизации алифатических соединений. Исходные продукты получения фторурацила – натрийформилфторуксусный эфир и *S*-метилизотиомочевина. Образующийся при их конденсации 2-метилтио-5-фторурацил превращается в 5-фторурацил в результате гидролиза кислотой хлористоводородной:



Свойства. Белые кристаллические вещества без запаха. Метилурацил мало растворим в воде и этаноле; фторафур – трудно растворим в воде и этаноле; калия оротат – очень мало растворим в воде, практически не растворим в этаноле и хлороформе; фторурацил – умеренно растворим в воде, мало растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

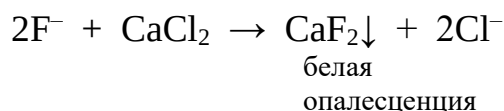
1. Физико-химические методы: УФ- и ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Кислотные свойства производных урацила подтверждают по образованию солей и комплексов с солями тяжелых металлов: с серебра нитратом и ртути (II) хлоридом – белые осадки, с солями кобальта (II) – фиолетовое окрашивание.

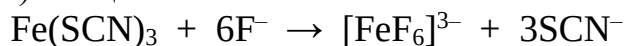
3. Производные урацила дают реакции обесцвечивания бромной воды (метилурацил); выделения аммиака при нагревании с 30% раствором натрия гидроксида в присутствии цинковой пыли (фторафур); образования красно-оранжевого азокрасителя при взаимодействии с раствором *n*-нитроанилина (метилурацил).

4. Фтор обнаруживают:

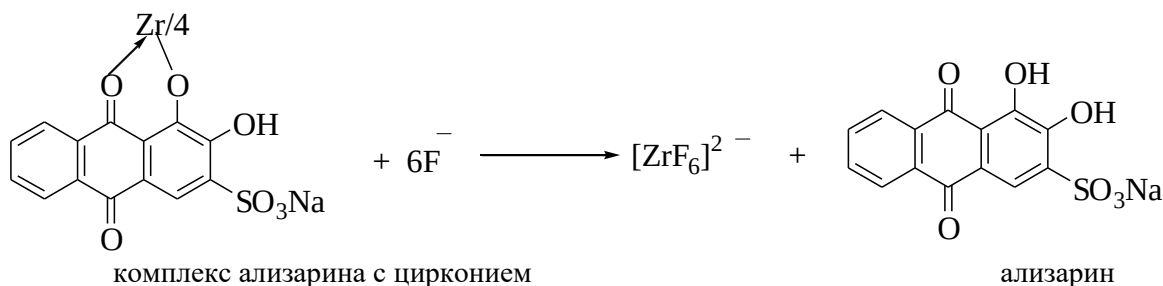
а) после предварительной минерализации со смесью для спекания. Остаток растворяют и при pH 4,0-5,0 действуют раствором кальция хлорида:



б) после сжигания в кислороде в присутствии водорода пероксида. Образовавшиеся фториды обесцвечивают кроваво-красное окрашивание раствора железа (III) тиоционата:



в) после минерализации субстанции действием расплавленного металлического натрия, фториды обнаруживают реакцией с раствором ализарина в присутствии циркония нитрата в среде кислоты хлористоводородной. Образуется растворимое комплексное соединение циркония с фторидом и красно-фиолетовое окрашивание переходит в желтое:



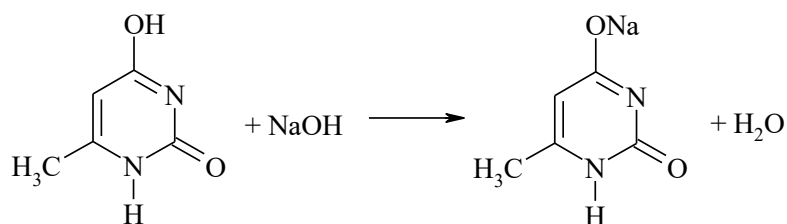
г) во фторурациле можно определять фтор следующей реакцией: субстанцию нагревают с раствором хрома (VI) оксида в концентрированной серной кислоте до образования белых паров, при перемешивании раствор должен стекать по стенкам пробирки пленкой.

5. Калия оротат идентифицируют мурексидной пробой (см. *Кофеин*) – малиново-красное окрашивание и реакцией с железа (III) хлоридом – красно-коричневое окрашивание.

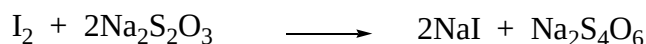
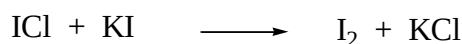
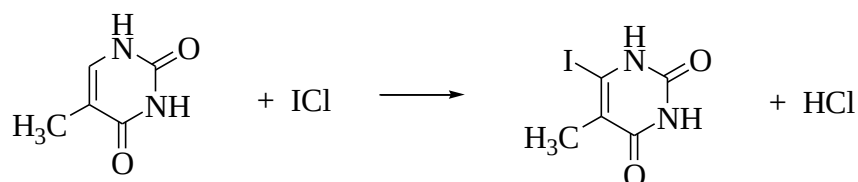
6. Ионы калия в калия оротате обнаруживают после озоления реакцией с натрия кобальтинитритом.

Количественное определение. Метилурацил:

1. Алкалиметрия в неводной среде, прямое титрование (см. *Барбитураты*), $s = 1$:

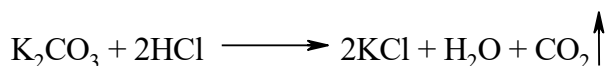


2. Йодхлорметрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s = 1$:



Калия оротат:

1. Ацидиметрия после минерализации (прокаливание в платиновом тигле при 600°C до получения белого остатка калия карбоната), индикатор



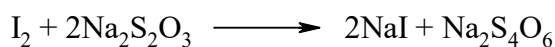
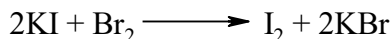
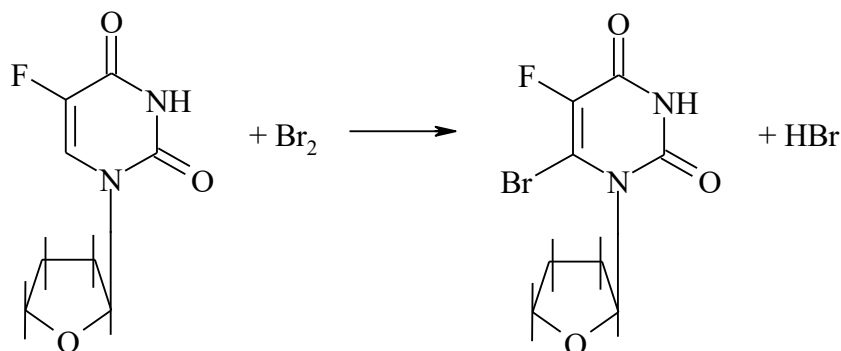
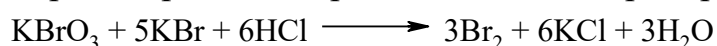
– бромфеноловый синий; $s = 1$:

2. Фотоколориметрия после проведения реакции с железа (III) хлоридом.

3. УФ-спектрофотометрия.

Фторафур:

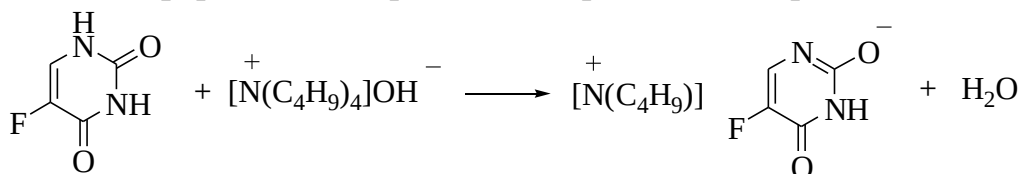
1. Броматометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s = 3$:



2. УФ-спектрофотометрия.

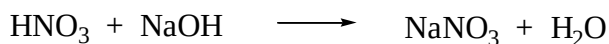
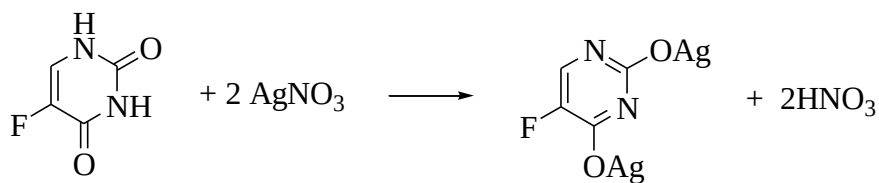
Фторурацил:

1. Алкалиметрия в неводной среде, прямое титрование, индикатор – тимоловый синий, $s = 1$. Титруют раствором тетрабутиламмония гидроксида в среде диметилформамида, параллельно проводят контрольный опыт:



В качестве титрованного раствора можно использовать раствор натрия метилата.

2. Алкалиметрия по заместителю, индикатор – феноловый красный, $s = 1/2$:



3. УФ-спектрофотометрия.

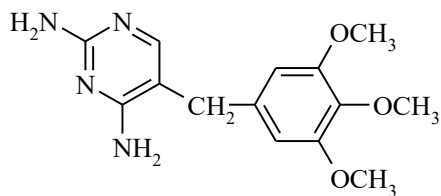
4. Фотоколориметрия после минерализации и проведения реакции на фториды с растворами арсеназо-1 и тория нитрата.

Хранение. Фторафур, фторурацил и метилурацил хранят в сухом, защищенном от света месте, калия оротат в обычных условиях.

Применение. Метилурацил – стимулятор лейкопоза; калия оротат – анаболическое средство; фторурацил и фторафур применяют при злокачественных опухолях желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта.

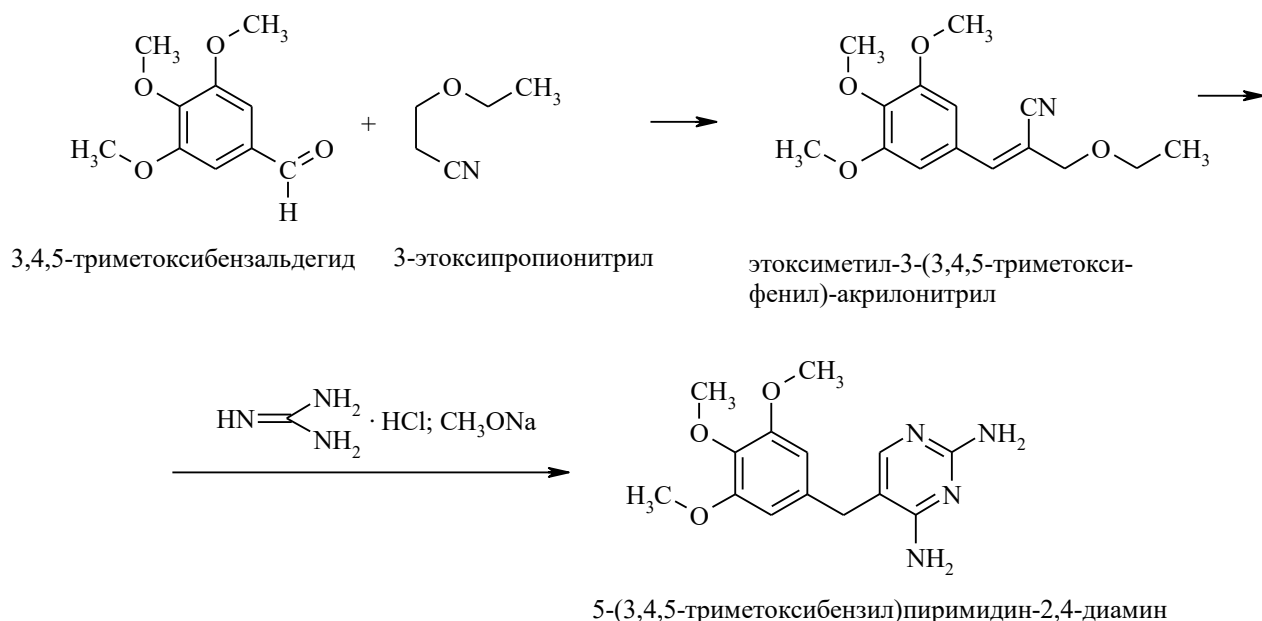
К производным пиримидина относится триметоприм, являющийся составной частью комбинированного лекарственного препарата «Котримоксазол» (Бисептол).

Триметоприм (Trimetoprim) (ГФУ)



5-(3,4,5-Триметоксибензил)пиримидина-2,4-диамин

Получение. Синтез осуществляют по схеме:



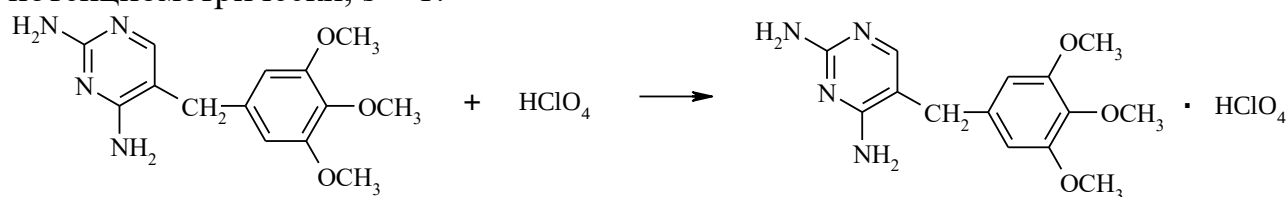
Свойства. Порошок белого или желтовато-белого цвета, очень мало растворим в воде, мало растворим в 96% спирте.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: определение температуры плавления, УФ- и ИК-спектроскопия.

2. К подкисленному раствору субстанции прибавляют раствор калия перманганата в 0,1 M растворе натрия гидроксида, нагревают до кипения, прибавляют раствор формальдегида и раствор кислоты серной. При дальнейшем прибавлении метилхлорида наблюдается зеленая флуоресценция органического слоя в УФ-свете.

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование. Титруют раствором кислоты хлорной потенциометрически, $s = 1$:



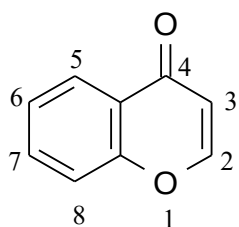
Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Антибактериальное средство.

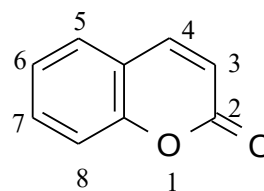
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОПИРАНА

Производные 1,4-бензопирона и 1,2-бензопирона, содержащие кето-группу, называют соответственно γ -хромон и кумарин:



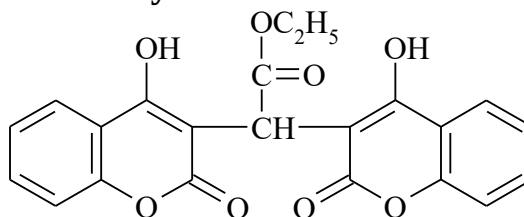
γ-хромон



кумарин

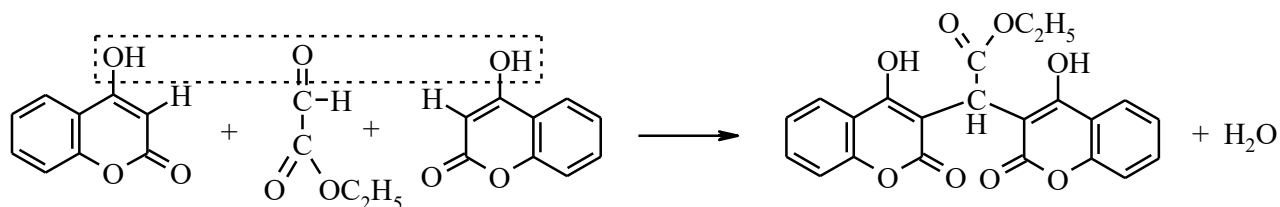
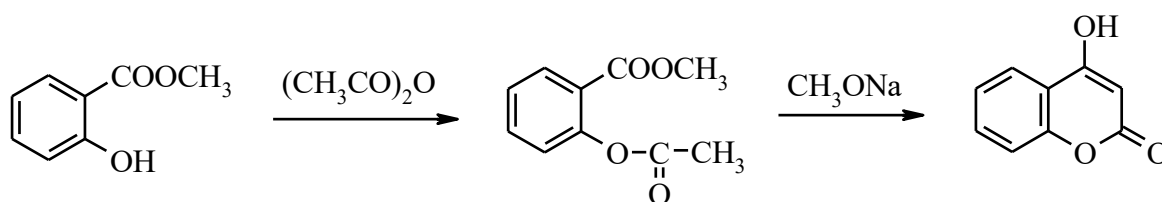
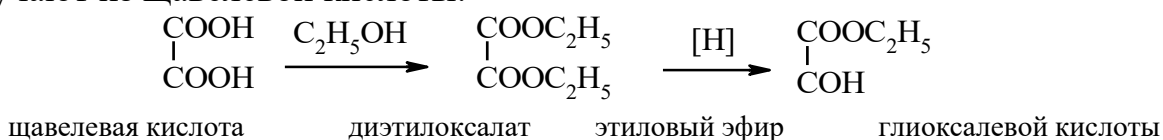
В медицинской практике как антагонист витамина К применяется производное кумарина – неодикумарин.

Неодикумарин (Neodicumarinum) Ethyl biscoumacetate*



Этиловый эфир ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусной кислоты

Получение. Исходным продуктом синтеза неодикумарина служит 4-гидроксикумарин и этиловый эфир глиоксальной кислоты, который получают из щавелевой кислоты:



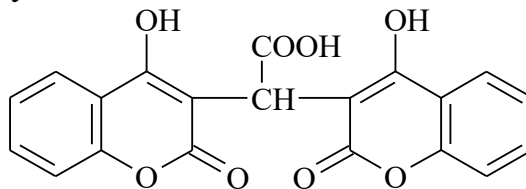
Свойства. Белый, иногда со слегка заметным кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, трудно растворим в ацетоне, мало растворим в спирте и эфире, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Идентификация:

1. УФ- и ИК-спектроскопия.

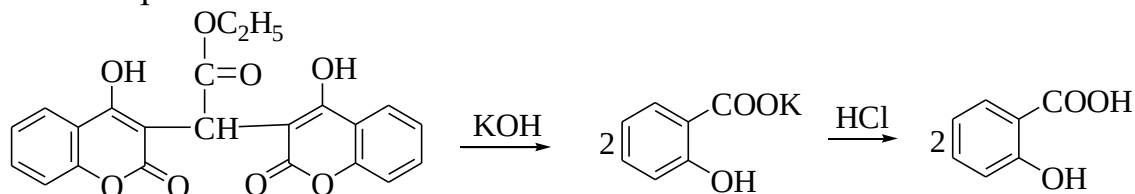
2. При взаимодействии с железа (III) хлоридом спиртовой раствор вещества окрашивается в красно-бурый цвет.

3. При нагревании с кислотой серной концентрированной появляется вначале желтое, а затем оранжевое окрашивание. Разбавление полученного раствора водой приводит к образованию белого осадка – ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусной кислоты:

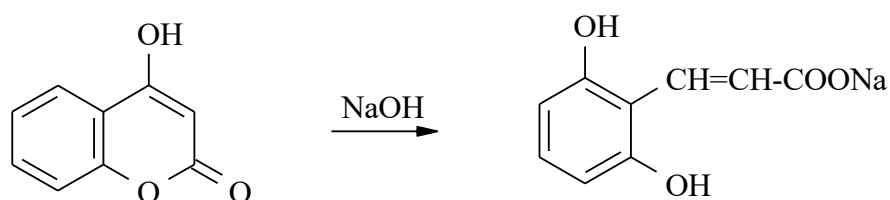


Полученная кислота образует растворимые соли. Содержимое пробирки делят на две части: к одной приливают раствор натрия гидроксида – раствор окрашивается в соломенно-желтый цвет; к другой – прибавляют раствор аммиака – раствор остается бесцветным.

4. При сплавлении неодикумарина с калия гидроксидом происходит разрыв лактонного цикла с образованием салицилат-ионов, последние обнаруживают реакцией с железа (III) хлоридом – образуется сине-фиолетовое окрашивание:



5. В менее жестких условиях (действие очень разведенного раствора натрия гидроксида) щелочной гидролиз приводит к образованию производных фенола, которые обнаруживают реакцией сочетания с диазотированной кислотой сульфаниловой или с другими диазотированными аминами:

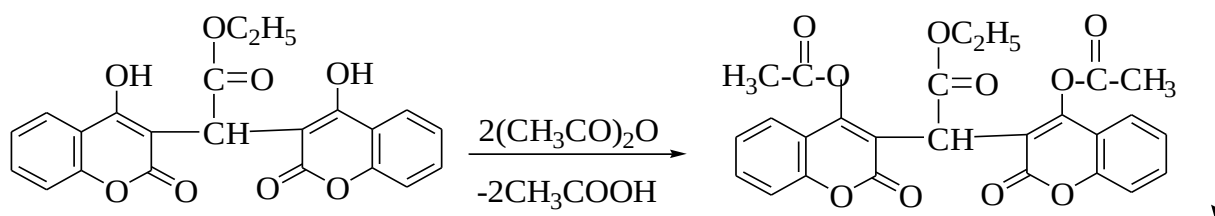


4-гидроксикумарин

Появляется красно-оранжевое или вишнево-красное окрашивание (азокраситель).

6. Остаток этилового эфира подтверждают реакцией с раствором йода и натрия гидроксида, в результате которой образуется желтый осадок йодоформа с характерным запахом.

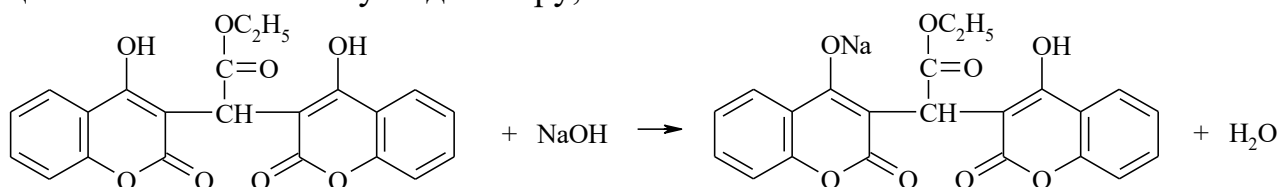
7. Наличие енольных гидроксидов подтверждают реакцией образования диацетата неодикумарина, который идентифицируют по температуре плавления:



Испытания на чистоту. Ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусную кислоту определяют методом бумажной хроматографии в сравнении со стандартным образцом.

Количественное определение:

1. Алкалиметрия, прямое титрование в среде нейтрализованного ацетона по смешанному индикатору, $s = 1$:



Параллельно проводят контрольный опыт.

2. Гравиметрия; весовая форма – диацетат неоидкумарина.

3. Метод ацетилирования (см. *Образование диацетата*). Избыток уксусного ангидрида определяют алкалиметрически, $s=1/2$.

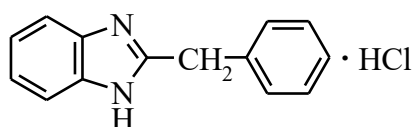
Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Применение. Антикоагулянт непрямого действия; антивитамины группы К. Отклонения в дозировках могут вызвать серьезные осложнения – кровотечения, поэтому лекарственное средство употребляют с осторожностью.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

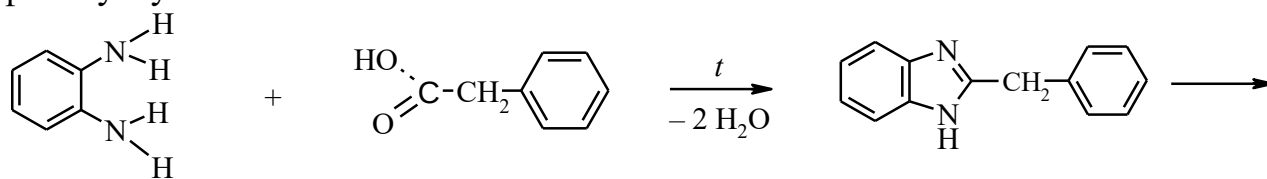
К лекарственным средствам этой группы относятся дибазол и омепразол.

Дибазол (Dibazolum) Bendazol*



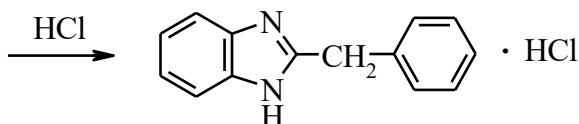
2-Бензилбензимидазола гидрохлорид

Получение. Дибазол синтезируют конденсацией *o*-фенилендиамина с фенилуксусной кислотой:



o-фенилендиамин

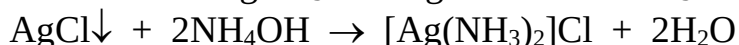
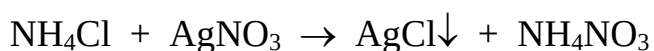
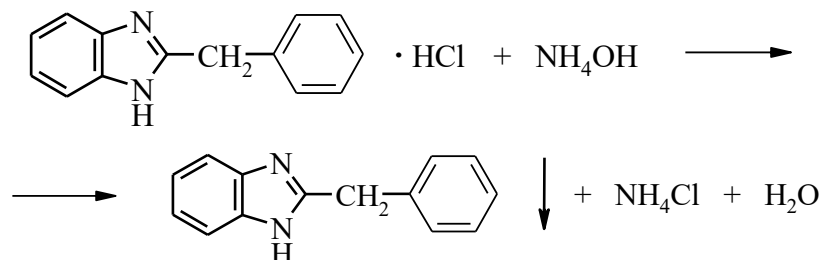
фенилуксусная кислота



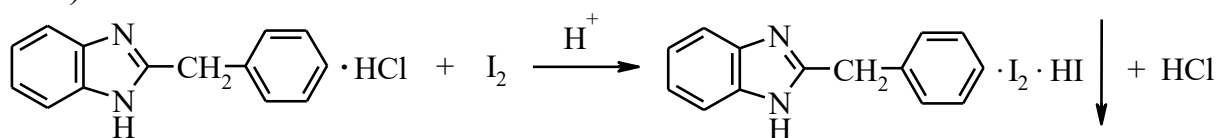
Свойства. Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок, горько-соленого вкуса. Гигроскопичен. В отличие от других гидрохлоридов трудно растворим в воде, легко растворим в спирте и трудно растворим в хлороформе, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. УФ-спектроскопия.
2. После осаждения основания дибазола раствором аммиака в фильтрате определяют хлориды:



3. Наличие гетероциклических атомов азота обуславливает реакцию с раствором йода в кислой среде – образуется осадок красновато-серебристого цвета (температура реакционной смеси не должна превышать 25°C):



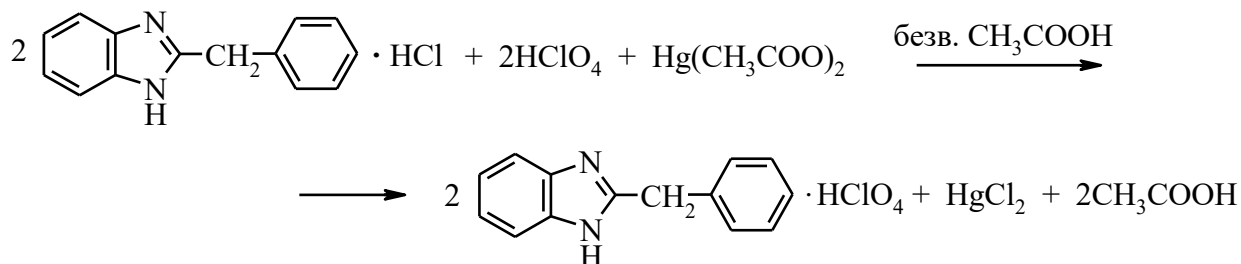
4. Субстанция взаимодействует со спиртовым раствором кобальта (II) нитрата с образованием голубого окрашивания.

5. В присутствии хлороформа дибазол взаимодействует с раствором аммония ванадата в кислоте серной концентрированной. Слой хлороформа постепенно приобретает вишневое окрашивание.

Испытания на чистоту. Специфическую примесь – *о-фенилендиамин* определяют реакцией с железа (III) хлоридом в кислой среде – не должно появляться розовое окрашивание.

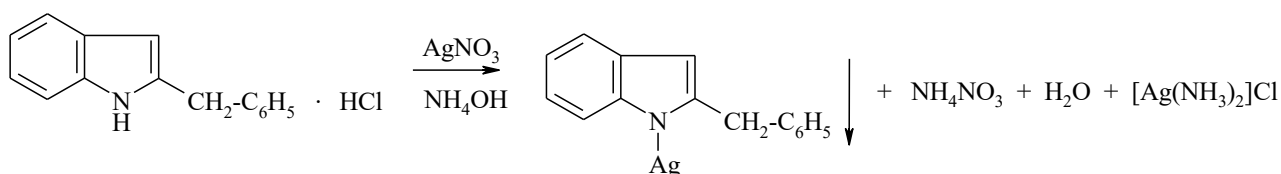
Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s = 1$:



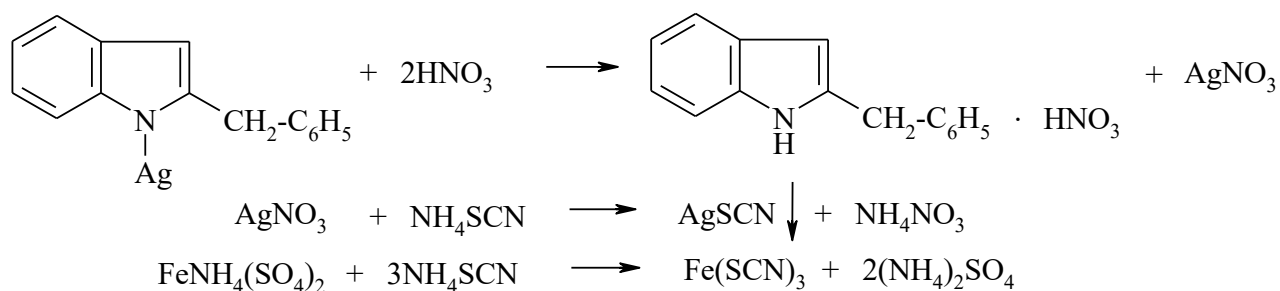
Параллельно проводят контрольный опыт.

2. Тиоцианатометрия по заместителю. При действии на спиртовой раствор субстанции раствором серебра нитрата концентрированным в присутствии аммония гидроксида образуется белый осадок серебряной соли дибазола:

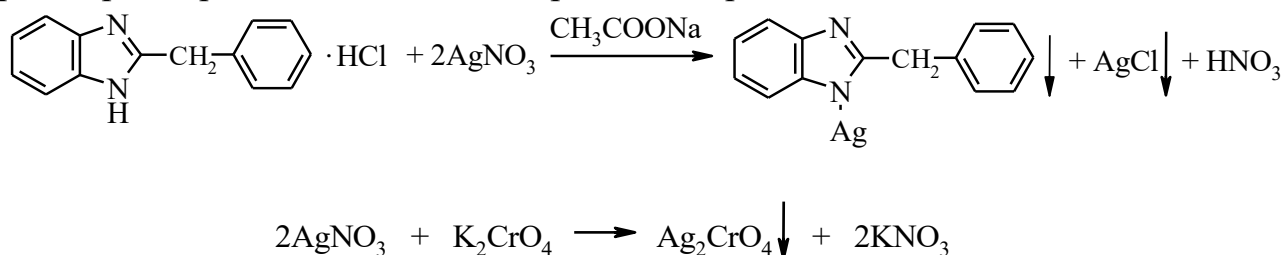


серебряная соль дибазола

Осадок на фильтре растворяют в кислоте азотной. Образовавшееся эквивалентное количество серебра нитрата титруют раствором аммония тиоцианата, индикатор – железа (III) аммония сульфат, $s = 1$:



3. Аргентометрия, прямое титрование в присутствии ацетона и раствора натрия ацетата, индикатор – калия хромат, $s = 1/2$:

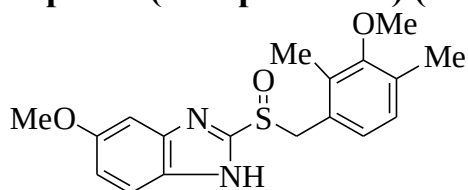


4. Алкалиметрия по связанной кислоте хлористоводородной, $s = 1$.

Хранение. В таре, предохраняющей от действия света и влаги.

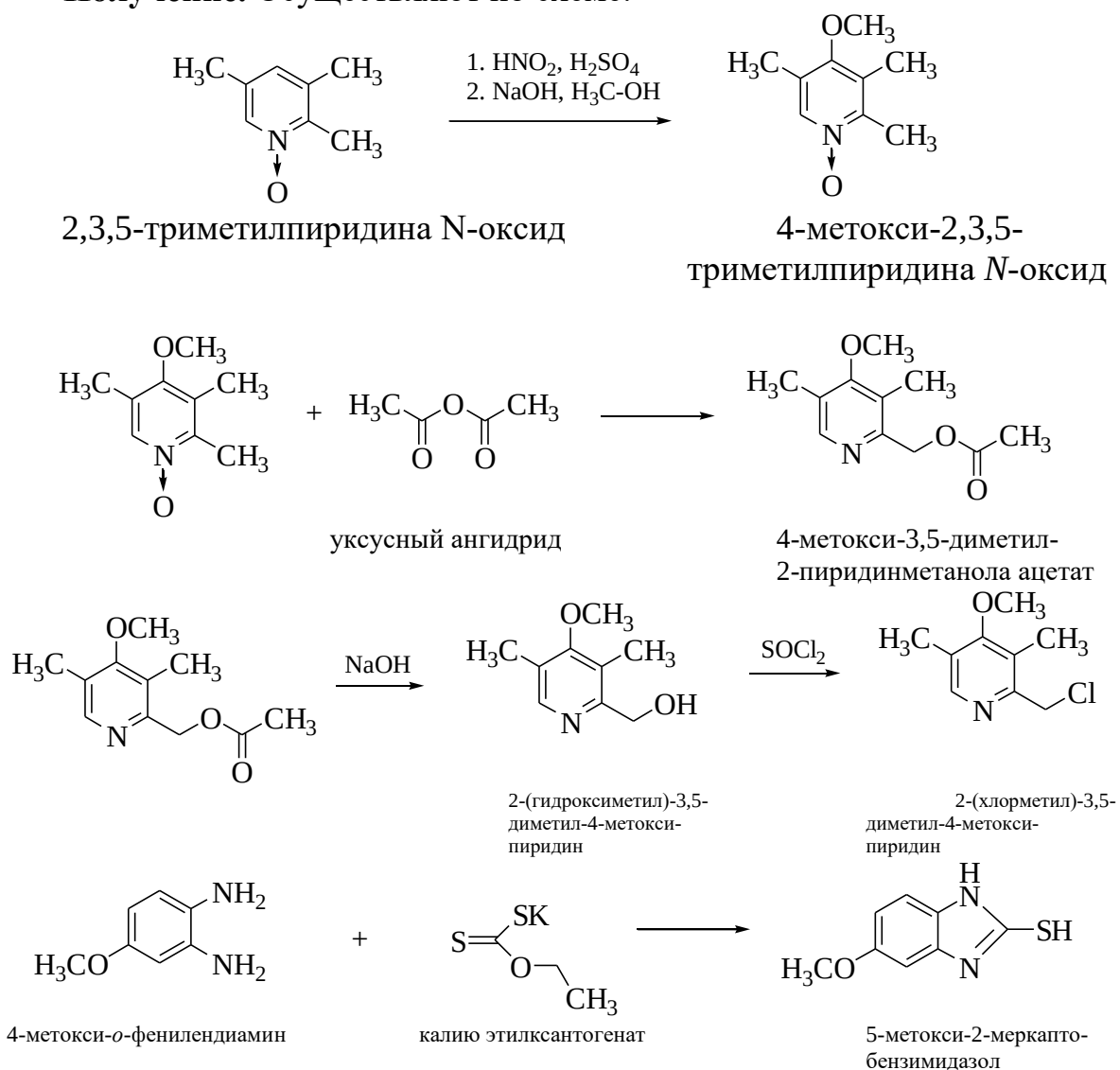
Применение. Дибазол – синтетический аналог папаверина. Применяется в качестве спазмолитического средства при спазмах кровеносных сосудов (при коронарной недостаточности, гипертонических кризах, язвенной болезни желудка, спазмах кишечника) в виде таблеток по 0,02 г и инъекционных растворов (1-2% подкожно). Обладает гипотензивным действием; в последнее время применяют как иммуностимулятор.

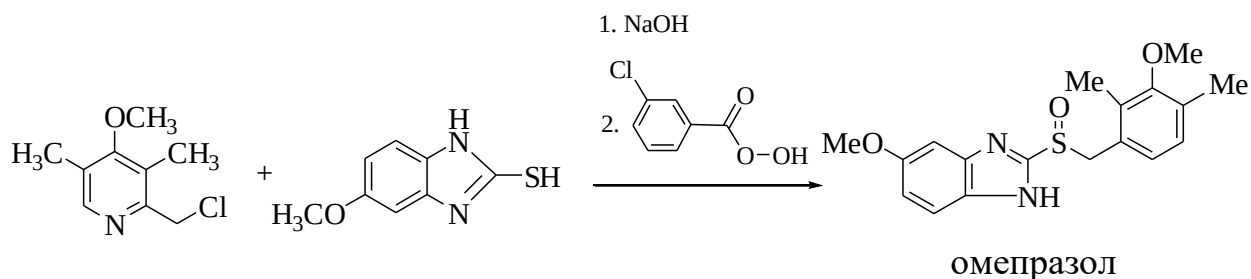
Омепразол (Omeprazolum) (ГФУ)



5-метокси-2-[(RS)-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]сульфинил]-1H-бензимидазол

Получение. Осуществляют по схеме:





Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, очень мало растворим в воде, умеренно растворим в 96%-ном спирте и метаноле, растворим в метиленхлориде. Растворим в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов. Проявляет полиморфизм.

Идентификация. Физико-химическими методами: УФ- и ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

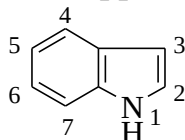
Количественное определение. Алкалиметрия, прямое титрование. Титруют раствором натрия гидроксида в смеси воды и спирта потенциометрически, $s = 1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия воздуха и света, при температуре от 2°C до 8°C.

Применение. Противоязвенное средство. Применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

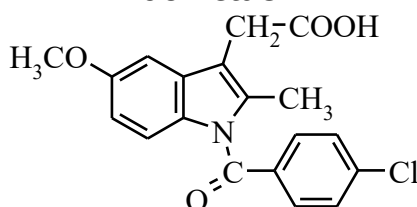
Индол (бенз[*b*]пиррол) – конденсированная гетероциклическая система, состоящая из двух колец – пиррольного и бензольного.



Среди производных индола, которые применяются в медицинской практике, следует отметить индометацин.

Индометацин (Indometacinum)

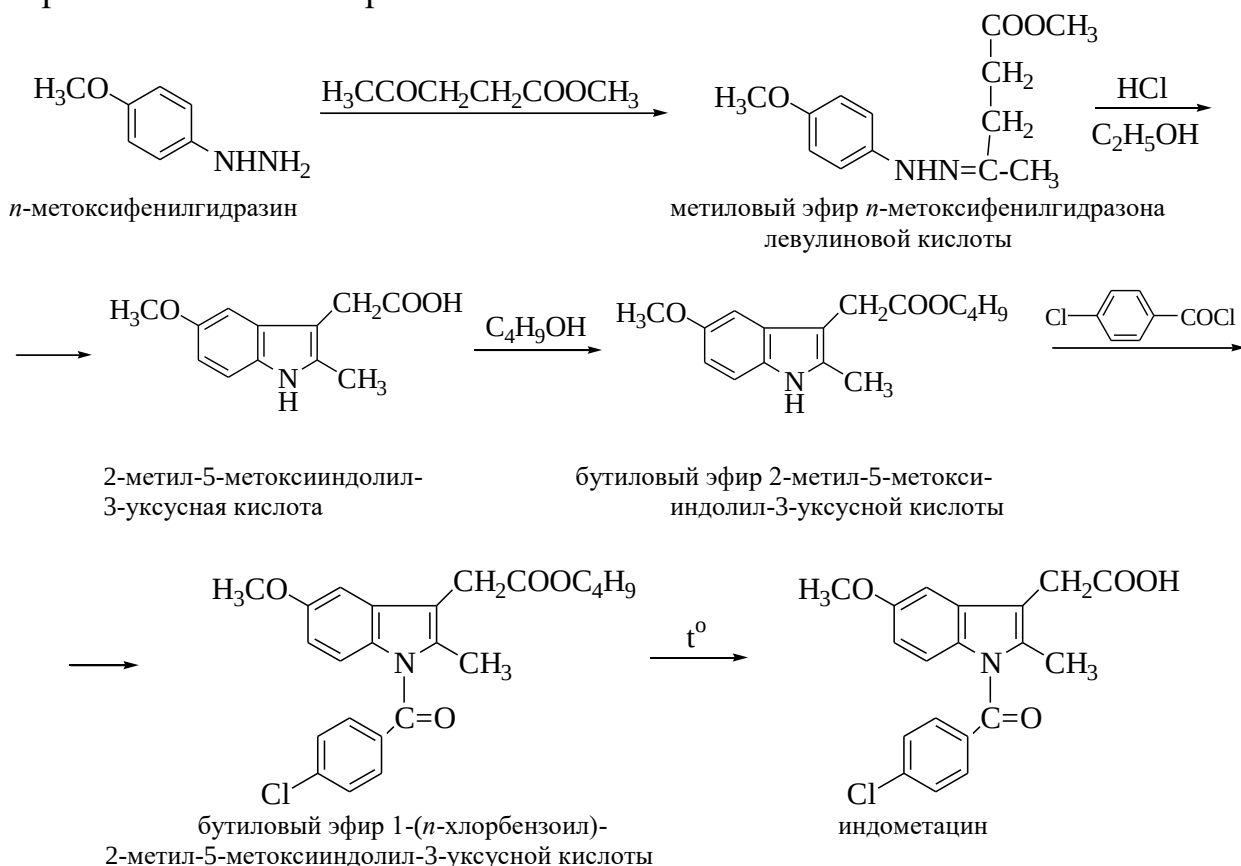
Indometacin*



[1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндол-3-ил]уксусная кислота

Получение. Синтезируют индометацин конденсацией *n*-метоксифенилгидразина и метилового эфира левулиновой кислоты. В результате образуется гидразон, который в условиях реакции Фишера перегруппировывается в производное индола с последующей

этерификацией бутанолом и ацилированием хлорангидридом *n*-хлорбензойной кислоты. Карбоксильную группу высвобождают термическим элиминированием:

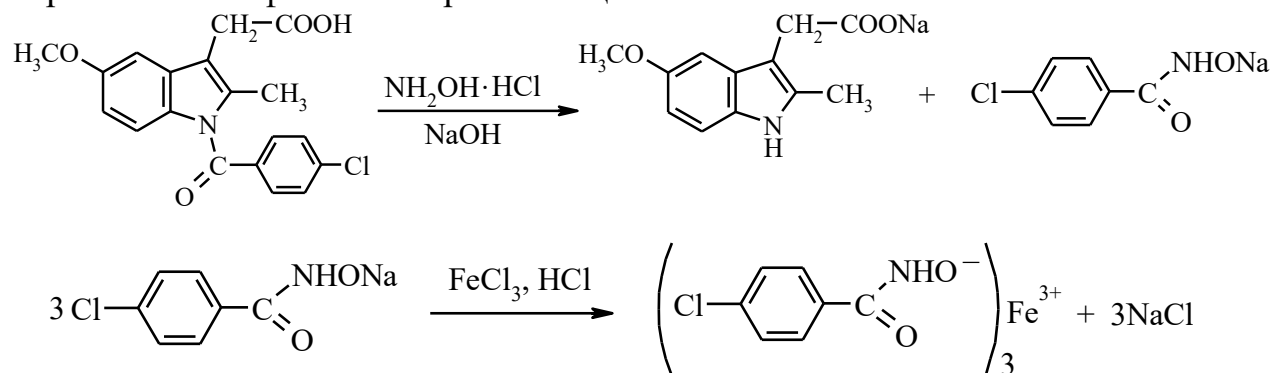


Свойства. Белый или слегка желтоватый порошок без запаха. Практически не растворим в воде, растворим в хлороформе, умеренно растворим в спирте и эфире. Растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: определение температуры плавления, УФ- и ИК-спектроскопия.

2. Субстанция дает реакцию образования железа (III) гидроксамата, окрашенного в фиолетово-розовый цвет:



3. При нагревании спиртового раствора субстанции с раствором *n*-диметиламинобензальдегида в кислоте хлористоводородной

концентрированной образуется серовато-зеленый осадок, который при растворении в спирте окрашивает раствор в фиолетово-розовый цвет.

Не фармакопейные реакции:

4. Карбоксильную группу обнаруживают по реакции с раствором натрия гидрокарбоната; выделяются пузырьки газа.

5. Ковалентно связанный хлор обнаруживают после минерализации субстанции реакцией с раствором серебра нитрата.

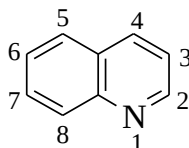
Количественное определение. Алкалиметрия, прямое титрование в среде ацетона, насыщенного азотом, индикатор – раствор фенолфталеина, $s = 1$. Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Индометацин принадлежит к производным индолуксусной кислоты. Является одним из наиболее активных нестероидных противовоспалительных средств. Сильный ингибитор биосинтеза простагландинов. Обладает анальгетической активностью. Применяется при ревматизме, ревмокардите, болезни Бехтерева. Недостатком является широкий спектр побочного действия (диспепсия, желудочные кровотечения, ulcerогенное действие). Выпускается в капсулах и драже по 0,025 г и в виде свечей по 0,05 г.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

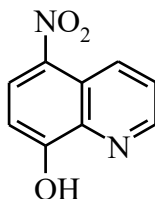
Хинолин – конденсированная гетероциклическая система, которая состоит из бензольного и пиридинового циклов:



В медицинской практике наиболее широко применяют три ряда производных хинолина: производные 8-оксихинолина – антибактериальные, антисептические средства, в частности нитроксолин; производные 4-аминохинолина – антималярийные средства шизонтотропного действия, в частности хингамин; производные 8-аминохинолина – антималярийные средства гаметотропного действия, в частности хиноцид.

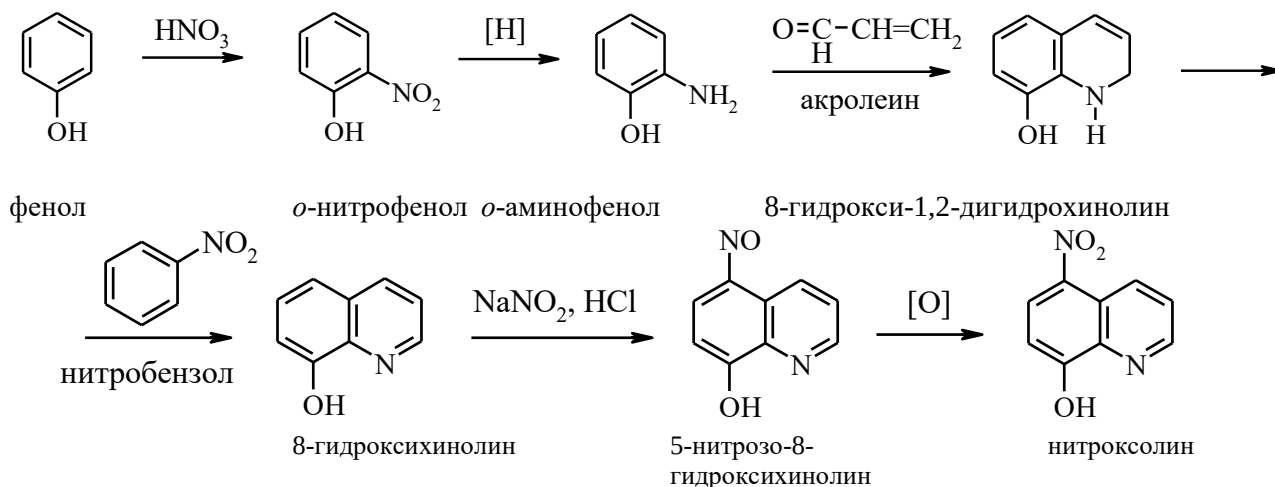
Нитроксолин (Nitroxolinum)

Nitroxoline*



5-Нитро-8-гидроксихинолин

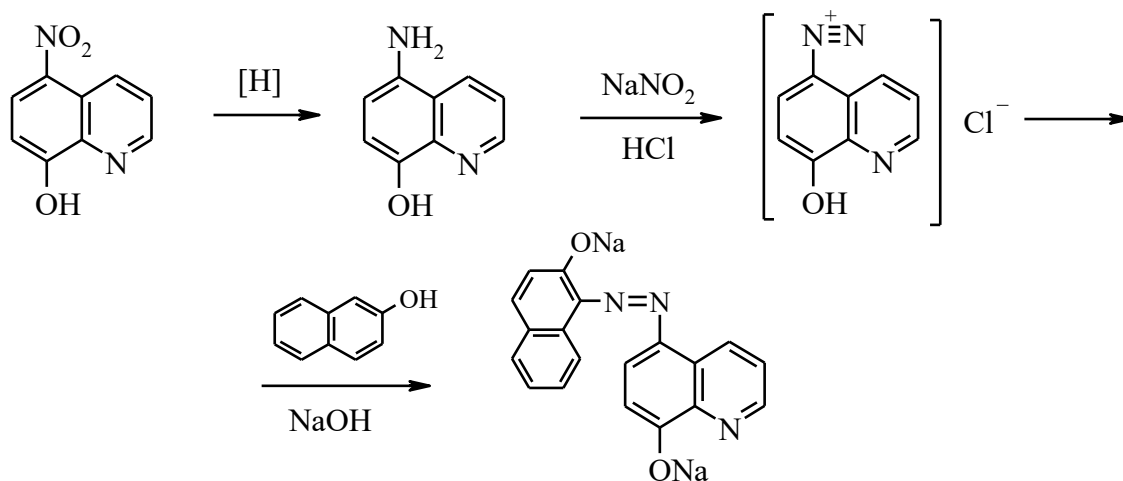
Получение. В качестве исходного продукта используют фенол, из которого последовательно получают *o*-нитрофенол, затем *o*-аминофенол. Последний по методу Скраупа конденсируют с акролеином. Образовавшийся 8-гидроксидигидрохиолин дегидрируют до 8-гидроксихиолина, который нитрозируют, а затем окисляют нитрозогруппу:



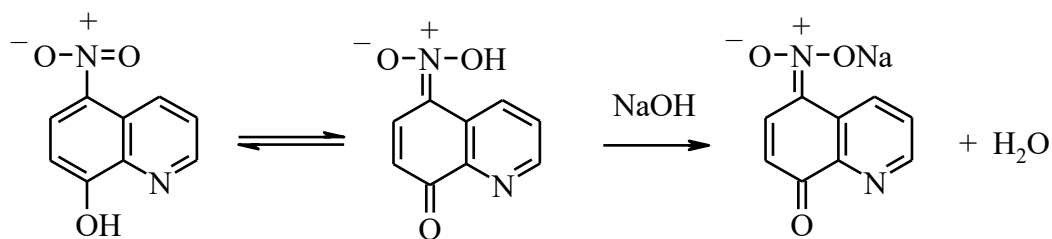
Свойства. Мелкокристаллический порошок желтого или серовато-желтого цвета, допускается легкий зеленоватый оттенок. Практически не растворим в воде.

Идентификация:

1. УФ-спектроскопия.
2. С раствором железа (III) хлорида образуется черно-зеленое окрашивание.
3. Восстанавливают нитрогруппу до аминогруппы и проводят реакции диазотирования и азосочетания – образуется азокраситель оранжево-красного цвета:



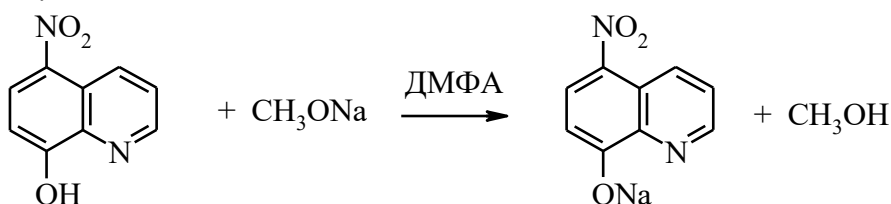
4. С раствором натрия гидроксида нитроксолин образует красно-оранжевое окрашивание:



Испытания на чистоту. 5,7-Динитро-8-гидроксихинолин и 5-нитрозо-8-гидроксихинолин определяют хроматографически.

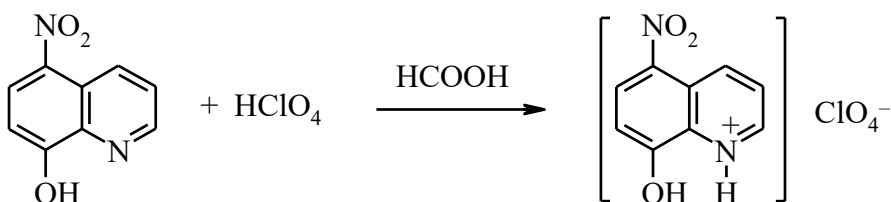
Количественное определение:

1. Алкалиметрия в неводной среде, прямое титрование. Навеску вещества растворяют в ДМФА и титруют раствором натрия метилата от желтой до сине-зеленой окраски, индикатор – раствор тимолового синего в ДМФА, $s = 1$:



Параллельно проводят контрольный опыт.

2. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование. Навеску вещества растворяют в муравьиной кислоте и титруют раствором кислоты хлорной до желтого окрашивания, индикатор – малахитовый зеленый, $s = 1$:



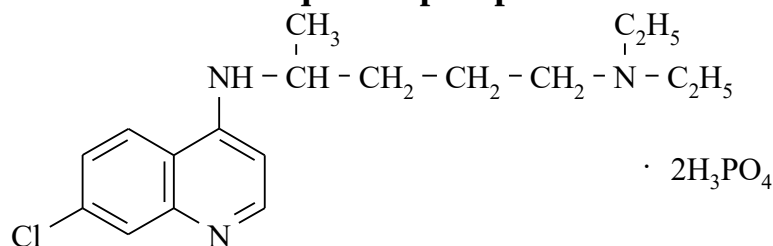
3. Нитритометрия после восстановления нитрогруппы до аминогруппы, $s = 1$.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Применение. Антибактериальное средство при инфекциях уrogenитального тракта (пиелонефрит, цистит и др.) в виде драже по 0,05 г.

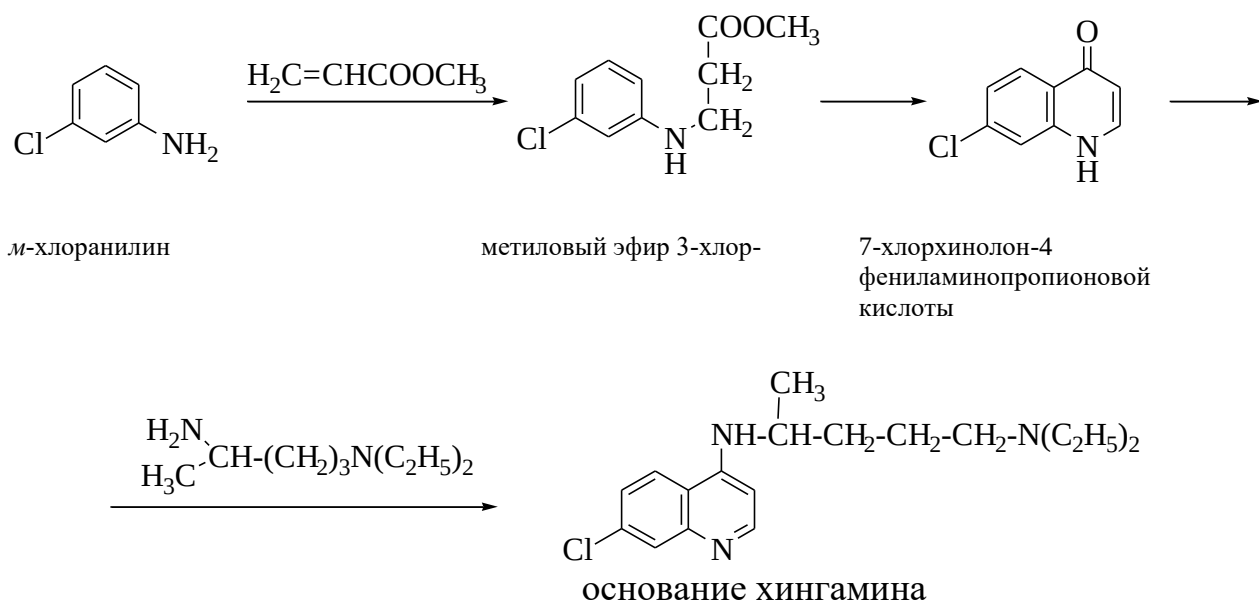
Хингамин (Chingaminum)

Chloroquine diphosphate*



N⁴-(7-Хлорхинолин-4-ил)-N¹,N¹-диэтилпентан-1,4-диамина дифосфат

Получение. Синтезируют из *m*-хлоранилина по схеме:

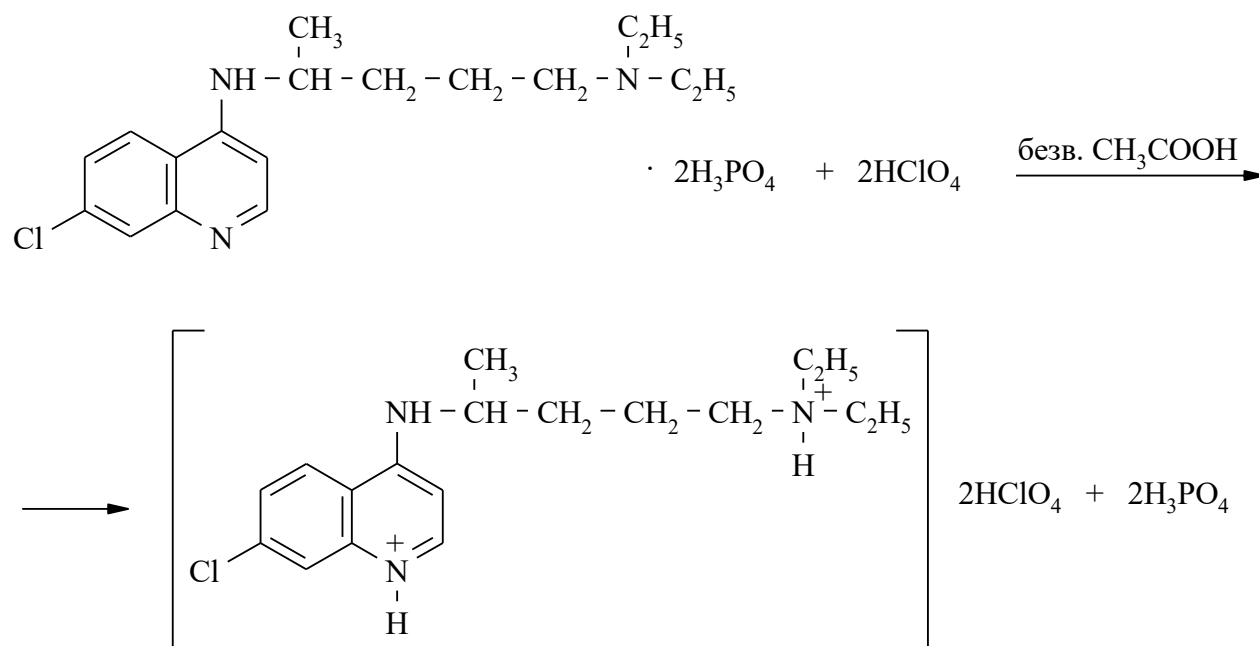


Свойства. Белый или с легким кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха или почти без запаха, горького вкуса. На свету постепенно изменяется. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96%-ном спирте, эфире, хлороформе и бензоле.

Идентификация:

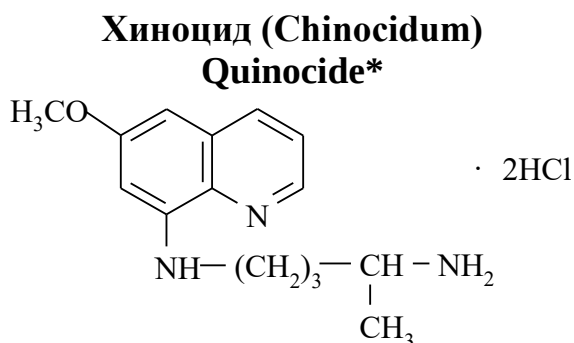
1. Физико-химическими методами: УФ- и ИК-спектроскопия.
2. Образование пикрата, который имеет желтое окрашивание и температуру плавления 204,5-207°C.
3. Субстанция дает характерные реакции на фосфаты после извлечения основания.

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование потенциометрически, $s = 1/2$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Противомаларийное средство шизонтотропного действия; особенно эффективен при острых приступах малярии.



6-Метокси-8-(4'-аминопентил)-аминохинолина дигидрохлорид

Свойства. Оранжево-желтый кристаллический порошок горького вкуса. Очень легко растворим в воде, трудно растворим в 96%-ном спирте, практически не растворим в эфире, бензоле и ацетоне.

Идентификация:

1. При действии на водный раствор хиноцида раствором калия дихромата выпадает осадок светло-коричневого цвета, быстро темнеющий на свету (реакция на хинолиновое ядро).
2. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Количественное определение:

1. Аргентометрия, прямое титрование, $s = 1/2$. Навеску вещества титруют раствором серебра нитрата в уксуснокислой среде в присутствии бария сульфата до изменения цвета от желтоватого до зеленоватого, индикатор – вариаминовый синий. Конец титрования устанавливают также потенциометрически. В качестве индикаторного электрода применяется серебряная проволока.
2. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование в присутствии ртути (II) ацетата потенциометрически, $s = 1/2$.

Хранение. В хорошо укупоренных склянках темного стекла.

Применение. Противомаларийное средство (при трех- и четырехдневной малярии). Нельзя назначать одновременно с другими лекарственными средствами, так как при этом увеличивается токсичность.

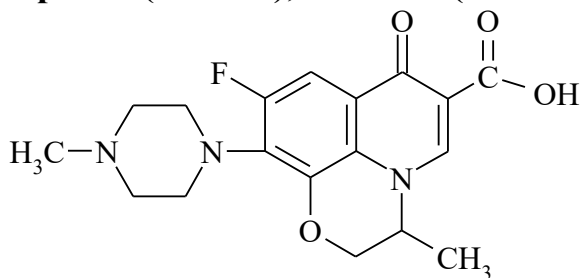
ФТОРХИНОЛОНЫ

К этой группе лекарственных средств относятся фторпроизводные 3-хинолинкарбоновой кислоты антимикробного действия.

Офлоксацин (Ofloxacinum) (ГФУ)

Ofloxacin*

Таривид(Tarivid), Зиноцин(Zinocin)

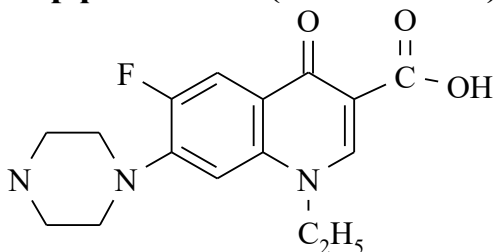


(3*RS*)-9-Фтор-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7*H*-
пиридо[1,2,3-*de*]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота

или

9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7*H*-пиридо
[1,2,3-*de*]1,4-бензоксазинкарбоновая кислота

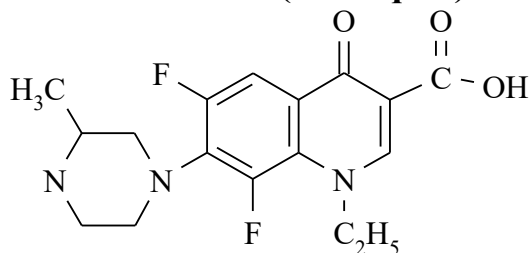
Норфлоксацин (Norfloxacin*)



1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая
кислота

Ломефлоксацин (Lomefloxacin*)

Максаквин (Maxaquin)

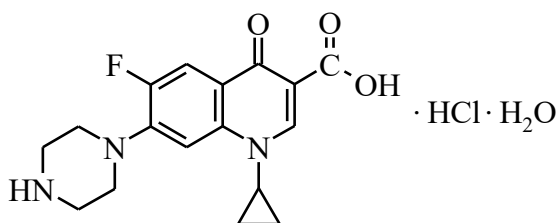


1-Этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-
хинолин-
карбоновая кислота

Ципрофлоксацина гидрохлорид (Ciprofloxacin hydrochloridum) (ГФУ)

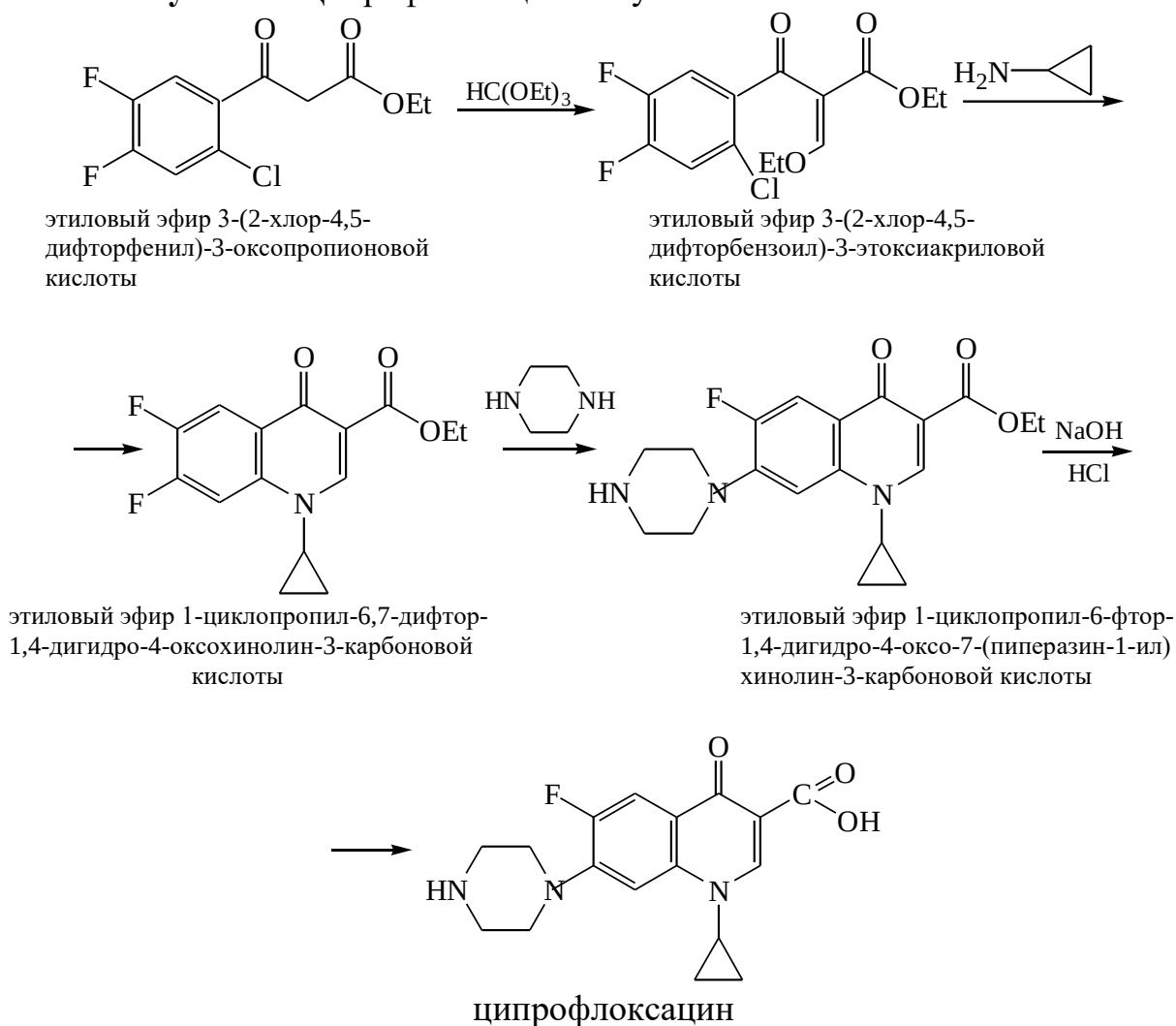
Ciprofloxacin hydrochloride*

Ципробай(Ciprobay), Цифран(Cifran)



1-Циклопропил-6-фтор-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорид

Получение. Ципрофлоксацин получают по схеме:



Свойства. Бледно-желтые кристаллические порошки, норфлоксацин и ципрофлоксацин – гигроскопичные; очень мало или практически не растворимы в воде, мало растворимы в спирте и ацетоне. Норфлоксацин фоточувствителен. Хлористоводородные соли офлоксацина и ципрофлоксацина растворимы в воде и практически не растворимы в спирте, ацетоне и метиленхлориде.

Идентификация:

1. ИК-спектроскопия.
2. Хлористоводородные соли дают реакции на хлориды.

3. Гетероциклический атом азота обнаруживают реакциями с общеалкалоидными осадительными реактивами (раствор калия йодвисмутата, пикриновая кислота и др.).

4. Фтор обнаруживают после минерализации (см. *Фторурацил*).

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование, потенциометрически, $s = 1$.

2. Хлористоводородные соли определяют методом жидкостной хроматографии.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

Применение. Все фторхинолоны активны в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, многих штаммов стафилококков, легионелл, микоплазм, хламидий. Активность увеличивается в ряду офлоксацин – норфлоксацин – цiproфлоксацин – ломефлоксацин.

Норфлоксацин активен в отношении некоторых грамположительных микроорганизмов и микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы. Замена этильного радикала в норфлоксацине на циклопропильный приводит к увеличению активности вещества в 3–8 раз. По сравнению с другими веществами этого ряда ломефлоксацин обладает более высокой степенью всасываемости и проницаемости в ткани и органы. Устойчивая концентрация в плазме сохраняется при однократном ежедневном приеме.

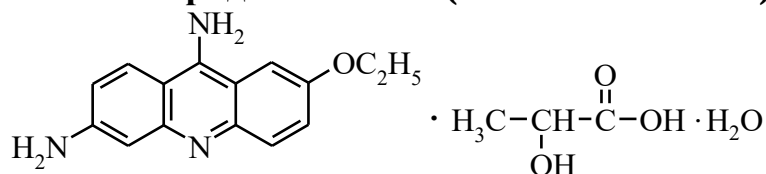
Все вещества выпускаются в виде таблеток по 0,2 и 0,4 г. Цiproфлоксацин выпускают в виде 0,2% раствора во флаконах для инфузий по 50 мл и 100 мл (100 или 200 мг) и 1% раствора в ампулах (концентрат, подлежащий разведению).

Препараты применяют при инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, желудочно-кишечного тракта, послеоперационных инфекциях и других гнойно-воспалительных процессах.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ АКРИДИНА

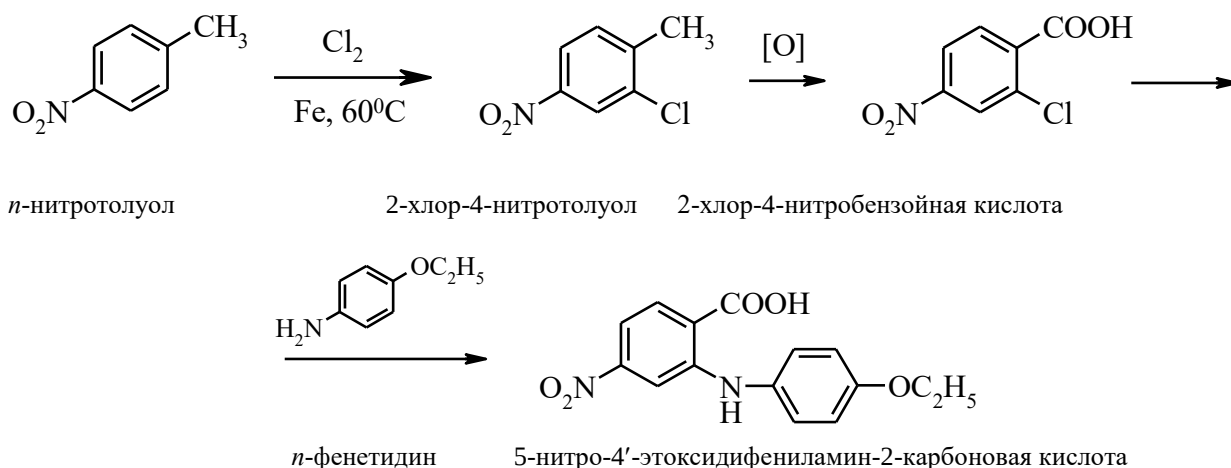
В медицинской практике применяют антисептическое средство этакридина лактат.

Этакридина лактат (*Aethacridini lactas*)

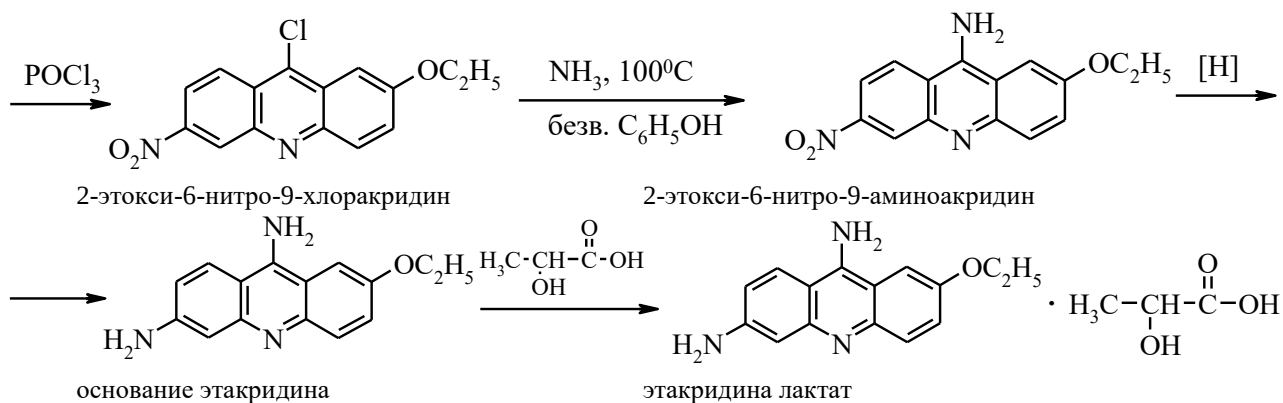


7-Этоксиакридина-3,9-диамина(2RS)-2-гидроксипропаноат
или 2-этокси-6,9-диаминоакридина лактат

Получение. Синтез вещества состоит из двух стадий. Сначала получают производное дифениламин-2-карбоновой кислоты:



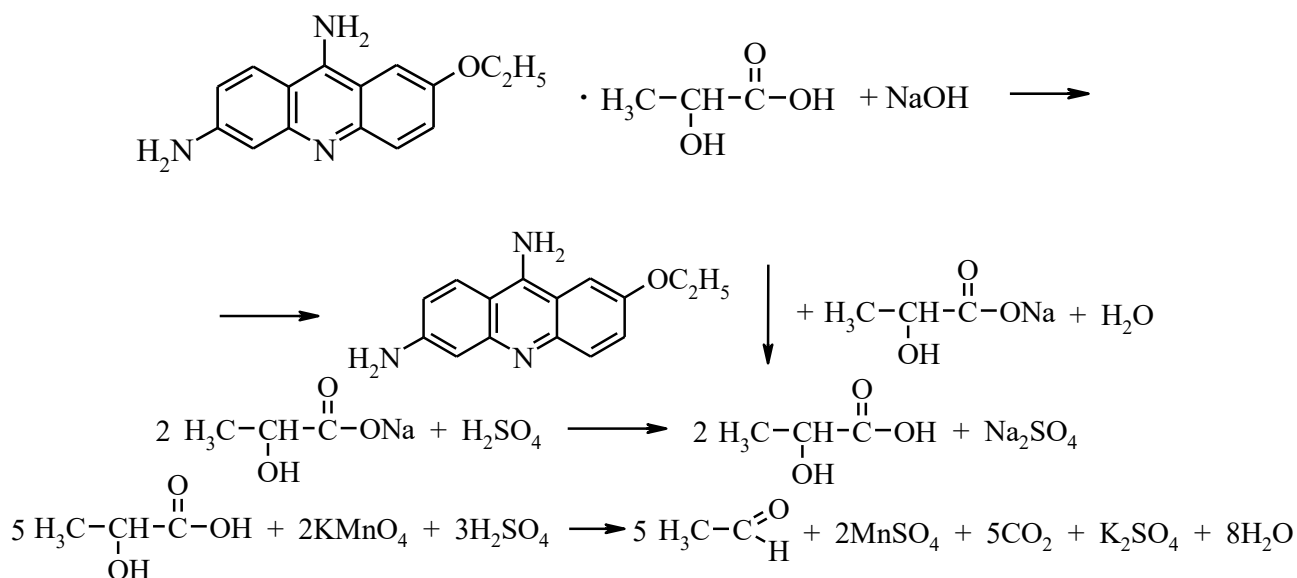
Затем замыкают цикл, действуя трихлороксидом фосфора, и получают производное 9-хлоракридина, которое аминируют в безводной среде в присутствии фенола. После дальнейшего восстановления нитрогруппы получают производное акридина, которое переводят в лактат действием молочной кислоты:



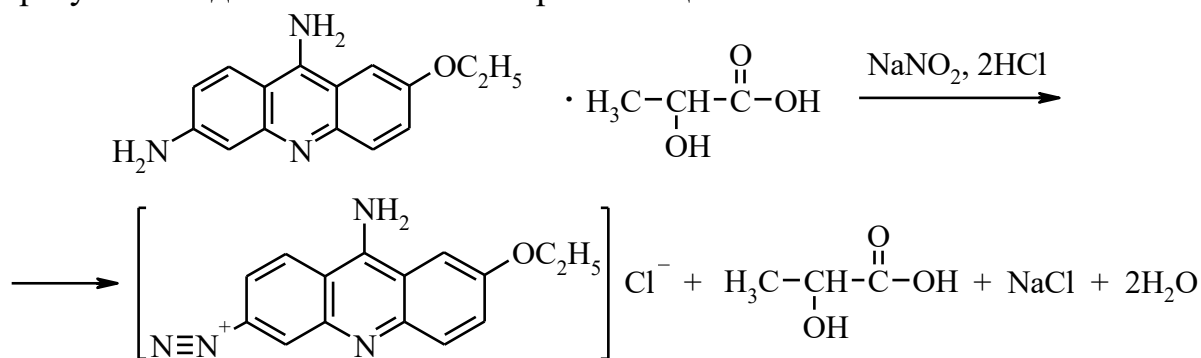
Свойства. Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Мало растворим в холодной воде и спирте, практически не растворим в эфире, растворим в метиленхлориде.

Идентификация:

1. ИК-спектроскопия.
2. Водный раствор этакридина лактата окрашен в желтый цвет с зеленой флуоресценцией, исчезающей при добавлении раствора кислоты хлористоводородной.
3. При взаимодействии субстанции с растворами кобальта (II) хлорида и калия ферроцианида наблюдается зеленое окрашивание.
4. При подщелачивании раствора субстанции выделяется основание этакридина желтого цвета, а в фильтрате, подкисленном кислотой серной разведенной, обнаруживают молочную кислоту реакцией на лактаты (см. Идентификация) или по обесцвечиванию раствора калия перманганата в кислой среде и по запаху уксусного альдегида:



5. С раствором натрия нитрита в кислой среде этакридина лактат образует соль диазония вишнево-красного цвета:

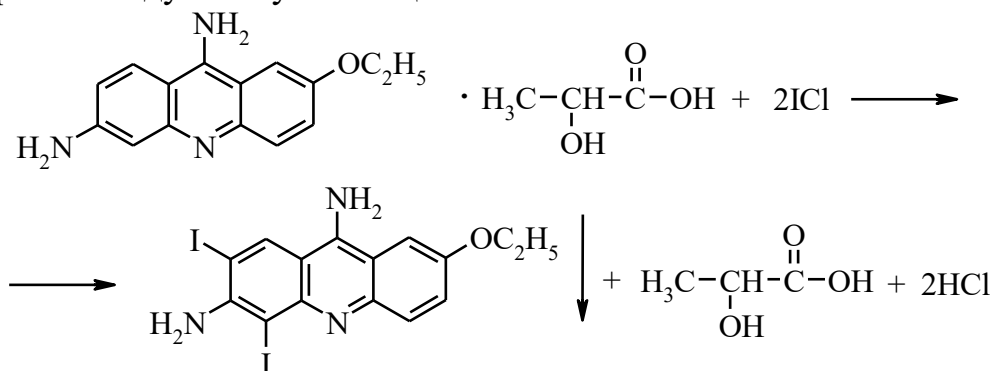


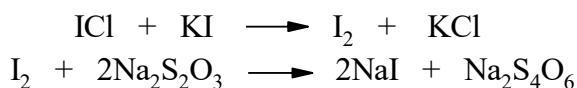
6. С 0,1 M раствором йода субстанция образует осадок сине-зеленого цвета, растворимый в 96% спирте.

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде после растворения предварительно высушенной субстанции в смеси кислоты муравьиной безводной и уксусного ангидрида, прямое титрование, потенциметрически, $s=1$.

2. Йодхлорметрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s = 1/2$. Пересчет ведут на сухое вещество:





Параллельно проводят контрольный опыт.

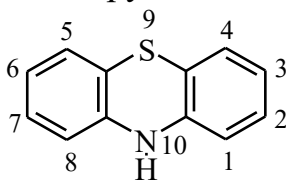
3. Содержание этакридина лактата можно определить также фотоколориметрическим методом, используя реакцию образования окрашенной соли диазония.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Антисептическое средство.

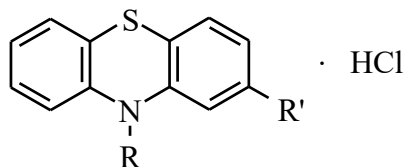
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

Фенотиазин, являясь биологически активным веществом, обладает противоглистным и местноанестезирующим действием.



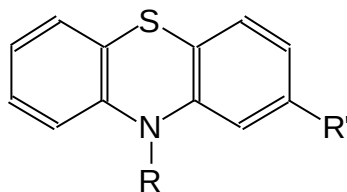
фенотиазин

Лекарственные вещества, производные фенотиазина, имеют общую формулу:



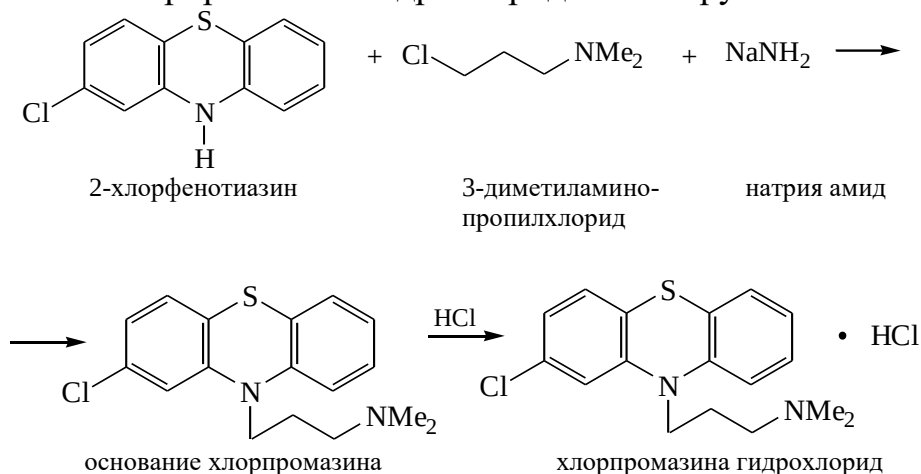
В зависимости от характера заместителя у атома азота в положении 10 производные фенотиазина проявляют различное фармакологическое действие. Так, например, 10-алкилпроизводные (хлорпромазина гидрохлорид, прометазина гидрохлорид, пропазин, трифторпиразина гидрохлорид) применяются как нейролептические и противогистаминные средства, а 10-ацилпроизводные (этмозин, наохлазин) являются эффективными при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА



Лекарственное вещество	R	R'
Хлорпромазина гидрохлорид (ГФУ) Chlorpromazini hydrochloridum Аминазин Aminazinum	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ 3-(2-хлор-10H-фенотиазин-10-ил)'-диметилпропан-1-амин гидрохлорид	Cl
Прометазина гидрохлорид (ГФУ) Promethazini hydrochloridum Дипразин Diprazinum	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ (2RS)-N,N-диметил-1-(10H-фенотиазин-10-ил)пропан-2-амин гидрохлорид	—
Трифторперазина гидрохлорид (ГФУ) Trifluoperazini hydrochloridum Трифтазин Triphthazinum	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_3 \cdot 2\text{HCl}$ 10-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-2-(трифторметил)-10H-фенотиазин дигидрохлорид	CF ₃
Пропазин Propazinum Promazine hydrochloride*	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ 10-(3'-диметиламинопропил)-фенотиазин гидрохлорид	—
Этаперазин Aethaperazinum Perphenazine hydrochloride*	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$ 2-хлор-10[3'-(1''-β-оксиэтилпиперазинил-4'')-пропил]-фенотиазин дигидрохлорид	Cl
Этмозин Aetmozinum Moracizine hydrochloride*	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{O} \cdot \text{HCl}$ 2-карбэтоксиамино-10-(3'-морфолинопропионил)-фенотиазин гидрохлорид	$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$

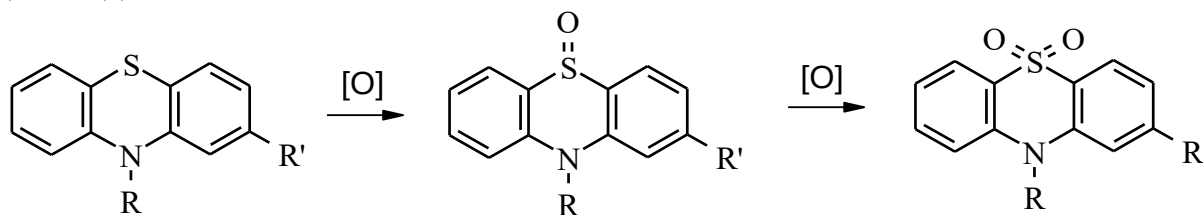
Получение. Хлорпромазина гидрохлорид синтезируют по схеме:



Свойства. Белые или со слабым желтоватым или кремоватым оттенком кристаллические порошки. Очень легко или легко растворимы в воде, легко растворимы или растворимы в спирте, практически не растворимы в эфире. Трифторперазина гидрохлорид гигроскопичен.

Идентификация:

1. ИК- и УФ-спектроскопия, тонкослойная хроматография.
2. Благодаря наличию атома серы производные фенотиазина легко окисляются. Для окисления фенотиазинов используют: кислоту серную концентрированную, бромную воду, кислоту азотную, железа (III) хлорид и др., при этом образуются окрашенные продукты. Указанные реакции малоспецифичны. Продукты окисления имеют красное, вишнево-красное, красно-оранжевое, малиновое окрашивание. В зависимости от условий образуется смесь продуктов окисления: например, 9-S-оксид и 9,9-S-диоксид:



Согласно ГФУ окисление проводят кислотой азотной концентрированной, при этом прометазина гидрохлорид образует оранжевое окрашивание и оранжево-красный осадок; трифторперазина гидрохлорид – темно-красное окрашивание, переходящее в бледно-желтое.

3. Наиболее специфическим среди выше перечисленных реактивов является бромная вода, с которой субстанции образуют:

трифторперазина гидрохлорид – красное окрашивание (ГФУ);

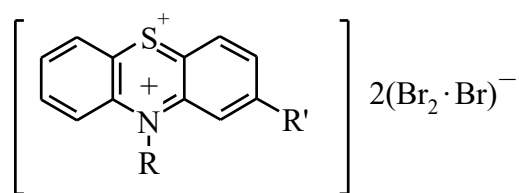
хлорпромазина гидрохлорид – прозрачный светло-малиновый раствор;

прометазина гидрохлорид – мутный темно-вишневый раствор со взвесью;

пропазин – прозрачный коричнево-красный раствор;

этмозин – вначале светло-сиреневый, а затем ярко-фиолетовый раствор.

Полагают, что окрашенные продукты обусловлены образованием пербромпроизводных фенотиазина:



4. С кислотой серной концентрированной образуют:

хлорпромазина гидрохлорид – малиновое окрашивание;

прометазина гидрохлорид – красное или красно-оранжевое окрашивание;

пропазин – красно-оранжевое окрашивание.

5. Трифторперазина гидрохлорид согласно ГФУ идентифицируют по температуре плавления малеата, которая должна быть около 192°C.

6. Хлористоводородные соли дают характерные реакции на хлориды.

7. Производные фенотиазина за счет наличия третичного гетероциклического атома азота образуют осадки с общеалколоидными реактивами.

8. Реакция осаждения оснований из растворов лекарственных веществ при действии натрия гидроксида. Выпавшие в осадок основания отфильтровывают, а в фильтрате определяют хлориды.

9. Серу в фенотиазиновом цикле определяют после минерализации (смесь натрия карбоната и натрия нитрата) действием раствором бария хлорида.

Испытания на чистоту. При исследовании доброкачественности субстанций определяют исходные продукты синтеза: фенотиазин, 2-хлорфенотиазин, а также органические примеси.

Количественное определение:

1. Алкалиметрия в смеси спирта и 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной с потенциометрическим фиксированием конечной точки титрования, $s = 1$ (ГФУ).

2. Ацидиметрия в неводной среде. Титруют кислотой хлорной в присутствии ртути (II) ацетата. В качестве индикаторов используют: в среде ацетона – метиловый оранжевый; в среде ледяной уксусной кислоты – кристаллический фиолетовый, стехиометрическое соотношение зависит от количества молекул связанной кислоты.

3. Алкалиметрия в присутствии хлороформа, стехиометрическое соотношение зависит от количества молекул связанной кислоты.

4. Определение азота после минерализации серной кислотой (раствор аминазина для инъекций).

5. Цериметрия.

6. Йодометрия, йодохлорометрия.

7. Спектрофотометрия.

8. Фотоколориметрия.

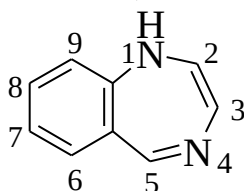
Хранение. С учетом их гигроскопичности и способности легко окисляться – в склянках темного стекла плотно закрытых пробками, залитых парафином, в сухом, защищенном от света месте.

Необходимо строго соблюдать технику безопасности при работе с лекарственными веществами производными фенотиазина, так как они легко проникают в организм через дыхательные пути, кожу и слизистую оболочку, вызывая при этом аллергические реакции (зуд, отеки, снижение артериального давления). *Работать под тягой, в резиновых перчатках! Руки мыть холодной водой, слегка подкисленной (без мыла).*

Применение. Производные фенотиазина обладают более или менее выраженным нейролептическим и седативным действием. Их применяют при психических заболеваниях. Дипразин применяют как антигистаминное средство. Производные фенотиазина, имеющие ацильный заместитель в положении 10 (этмозин), обладают спазмолитическим и антиаритмическим действием.

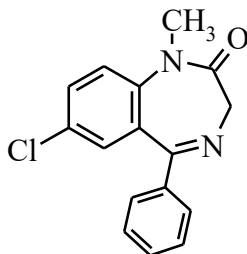
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗДИАЗЕПИНА

Бенздиазепин – гетероциклическая система, включающая ядро бензола и семичленный гетероцикл – 1,4-дiazепин:



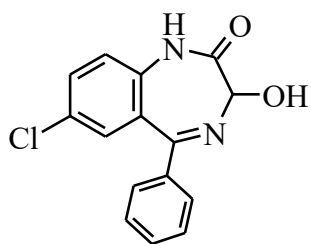
Производные бенздиазепина обладают транквилизирующим (успокаивающим) действием.

Диазепам (Diazepamum) (ГФУ) Sibazonum, Seduxen, Valium



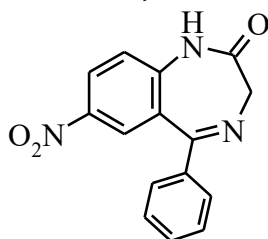
7-Хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2H-1,4-бенздиазепин-2-он

Оксазепам (Oxazepam) (ГФУ) Nozepamum, Tazepam



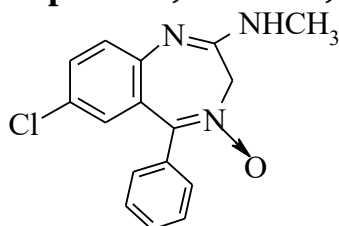
(3RS)-7-Хлор-3-гидрокси-5-фенил-1,3-дигидро-2H-1,4-бенздиазепин-2-он

Нитразепам (Nitrazepamum) (ГФУ)
Radedorm, Eunoclin



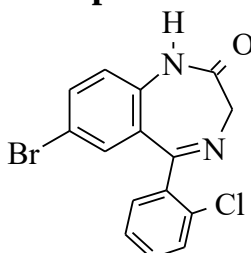
7-Нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2H-1,4-бенздиазепин-2-он

Хлозепид (Chlozepidum)
Chlordiazepoxide*, Elenium, Librium



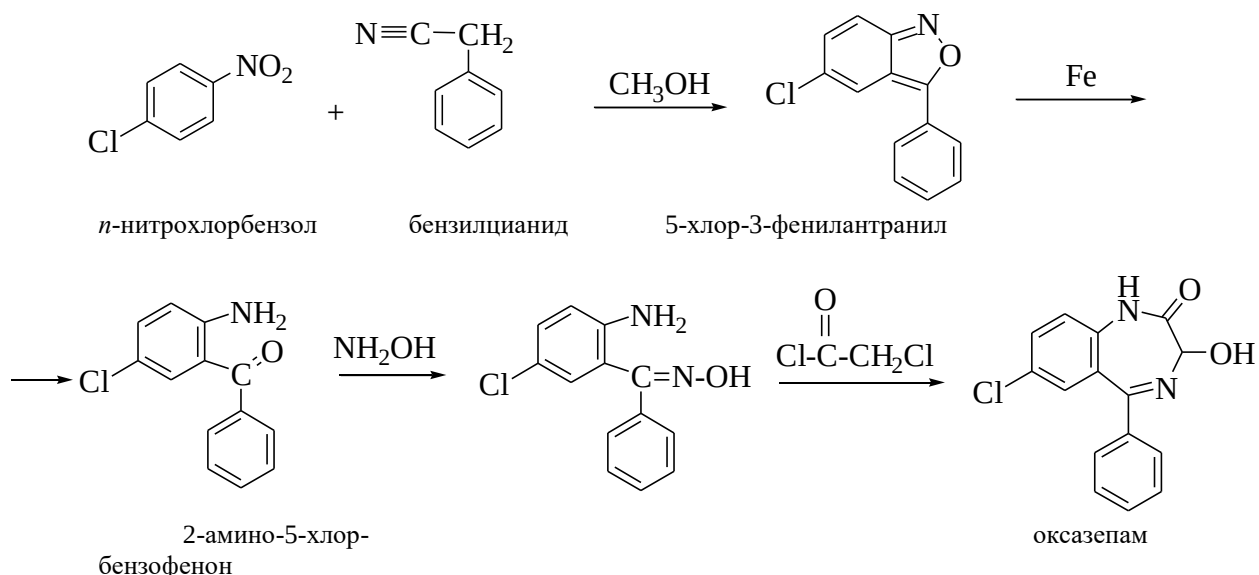
7-Хлор-2-метиламино-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепина-4-оксид

Феназепам (Phenazepamum)
Phenazepam



7-Бром-2,3-дигидро-5-(o-хлорфенил)-1H-1,4-бенздиазепин-2-он

Получение. Синтез производных бенздиазепина может быть рассмотрен на примере промышленного производства оксазепамы:



Свойства. Белые кристаллические порошки с желтоватым или кремовым оттенком. Нитразепам имеет светло-желтую с зеленоватым оттенком окраску. Вещества практически не растворимы в воде, мало растворимы в спирте. При нагревании в растворах минеральных кислот происходит гидролиз лекарственных веществ этого ряда.

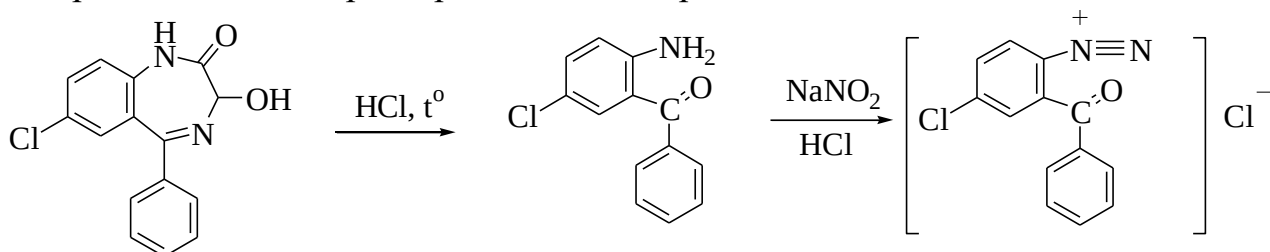
1,4-Бенздиазепины и их дигидропроизводные проявляют слабоосновные свойства за счет гетероциклического азота в положении 4. Соединения с лактамной группировкой $-\text{NH}-\text{CO}-$ являются амфотерными веществами, т.к. проявляют также и слабокислотные свойства, образуя соли со щелочными металлами.

Идентификация:

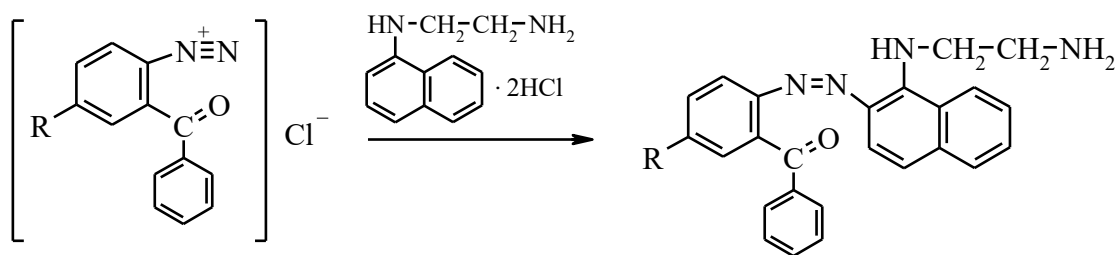
1. По физическими и физико-химическими методами: определение температуры плавления, УФ- и ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. С концентрированными кислотами (H_2SO_4 , HCl , HClO_4) производные бенздиазепина образуют окрашенные соли, которые флуоресцируют в УФ-свете.

3. Общей реакцией на производные бенздиазепина, которые не содержат заместителей в положении 1, является реакция образования азокрасителя после предварительного гидролиза:



В реакции азосочетания используется нафтилэтилендиамина дигидрохлорид:



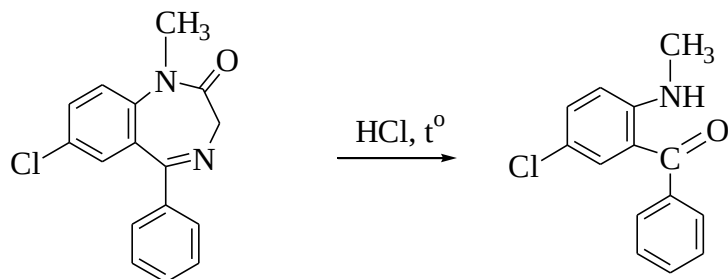
4. Органически связанный хлор в молекуле диазепама определяется после минерализации субстанции действием серебра нитрата.

5. Наличие гетероциклического атома азота обуславливает положительную реакцию с общеалкалоидными осадительными реактивами.

6. Специфической реакцией для производных бенздиазепина является образование окрашенного в зеленый цвет плава при пиролизе.

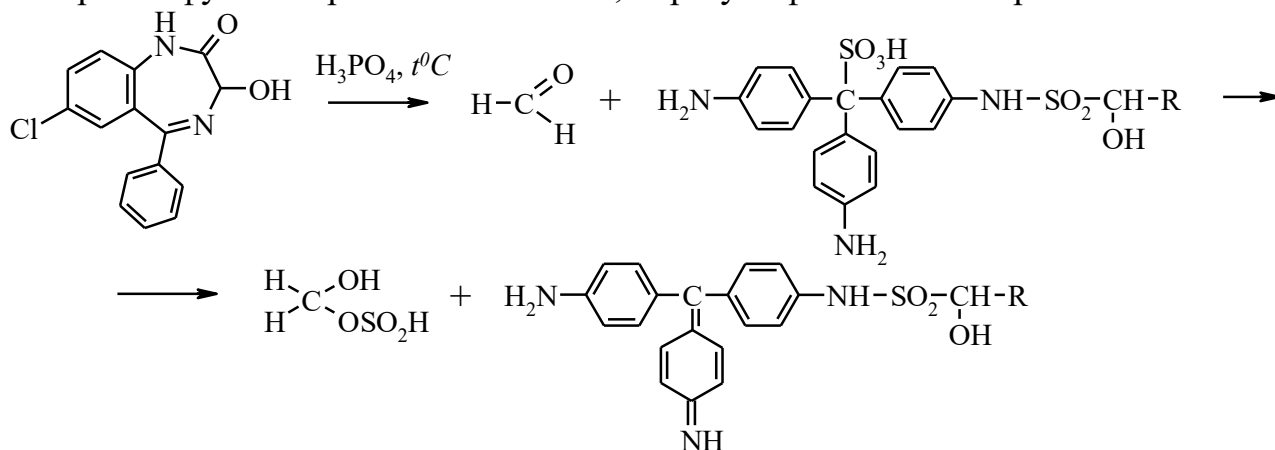
7. Сплавление с натрия гидроксидом приводит к деструкции молекул производных бенздиазепина и выделению аммиака или метиламина (диазепам), обнаруживаемых по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги. Оксазепам в этих условиях образует на стенках пробирки налет изумрудно-зеленого цвета.

8. Вещества, имеющие заместитель в положении 1 (диазепам), после кислотного гидролиза превращаются в окрашенные производные бензофенона:



желтое окрашивание

9. Оксазепам при нагревании с кислотой фосфорной концентрированной гидролизуется с образованием формальдегида, который с фуксинсернистой кислотой, образует фиолетовое окрашивание:



Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде, потенциометрически, $s = 1$ (ГФУ).

Известны также спектрофотометрический и фотоколориметрический методы.

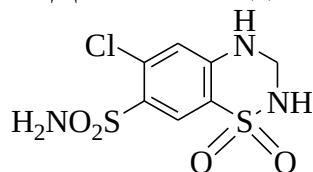
Хранение. В таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

Применение. Транквилизаторы (средства успокаивающие ЦНС и обладающие снотворным действием). Нитразепам помимо снотворного действия, обладает и противосудорожным. Длительное применение вызывает не только привыкание, но и пристрастие. Отпускают строго по рецепту.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАДИАЗИНА

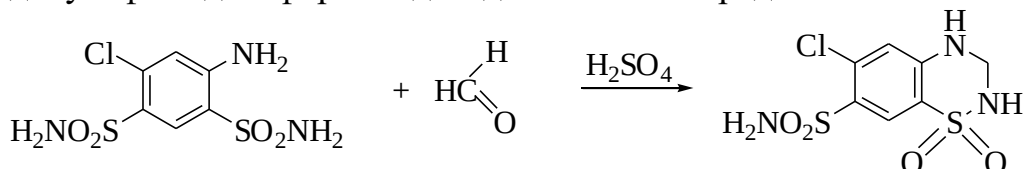
Гидрохлортиазид (Hydrochlorothiazidum) (ГФУ)

Дихлортиазид



6-Хлор-3,4-дигидро-2H-1,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид 1,1-диоксид

Получение. Получают конденсацией 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфонамида с формальдегидом в кислой среде:



Свойства. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха, очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте. Растворим в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: УФ- и ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. После кислотного гидролиза субстанции, выделившийся формальдегид обнаруживают реакцией с хромотроповой кислотой в присутствии кислоты серной концентрированной по образованию фиолетового окрашивания.

Нефармакопейные реакции:

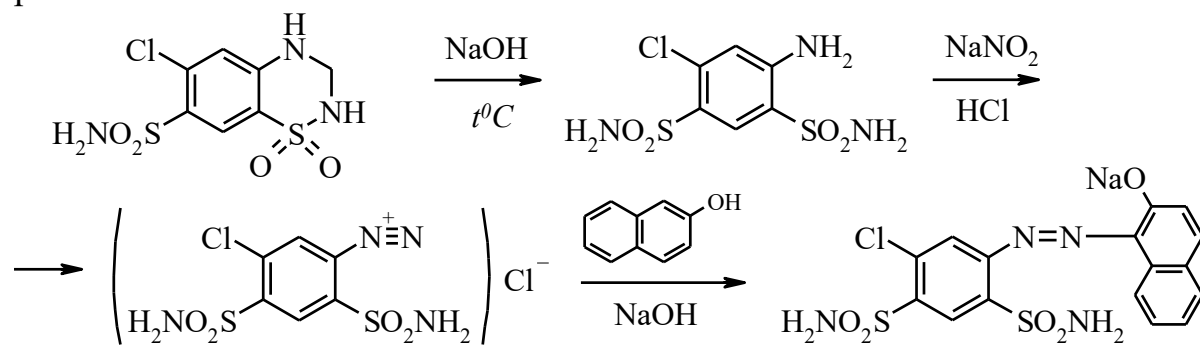
3. Сульфамидную группу обнаруживают по образованию зеленовато-голубого осадка при действии кобальта (II) хлорида на нейтральный раствор субстанции.

4. При сплавлении с калия гидроксидом выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

5. Атом серы обнаруживают после минерализации в присутствии кислоты азотной концентрированной реакцией на сульфаты.

6. Дихлотиазид под действием кислоты серной концентрированной приобретает пурпурное окрашивание.

7. После щелочного гидролиза субстанция дает реакцию на первичные ароматические амины:

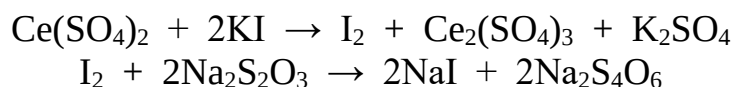
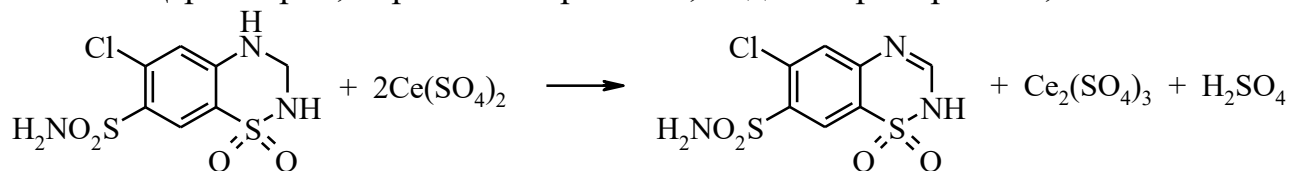


Количественное определение:

1. Жидкостная хроматография

2. Алкалиметрия в неводной среде. Титруют раствором тетрабутиламмония гидроксида в среде диметилсульфоксида потенциометрически или раствором натрия метилата в среде пиридина или 1-бутиламина (индикатор – раствор азофиолетового в бензоле), $s = 1/2$.

2. Цериметрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s = 1/2$:

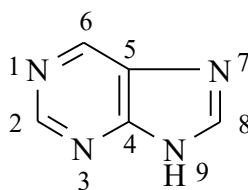


Хранение. В хорошо закупоренных склянках, в сухом, защищенном от света месте.

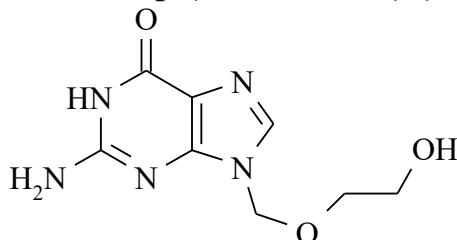
Применение. Диуретическое средство с гипотензивным эффектом.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА – НУКЛЕОЗИДЫ ПУРИНА

Пурин – конденсированная гетероциклическая система, состоящая из двух циклов: пиримидина и имидазола:

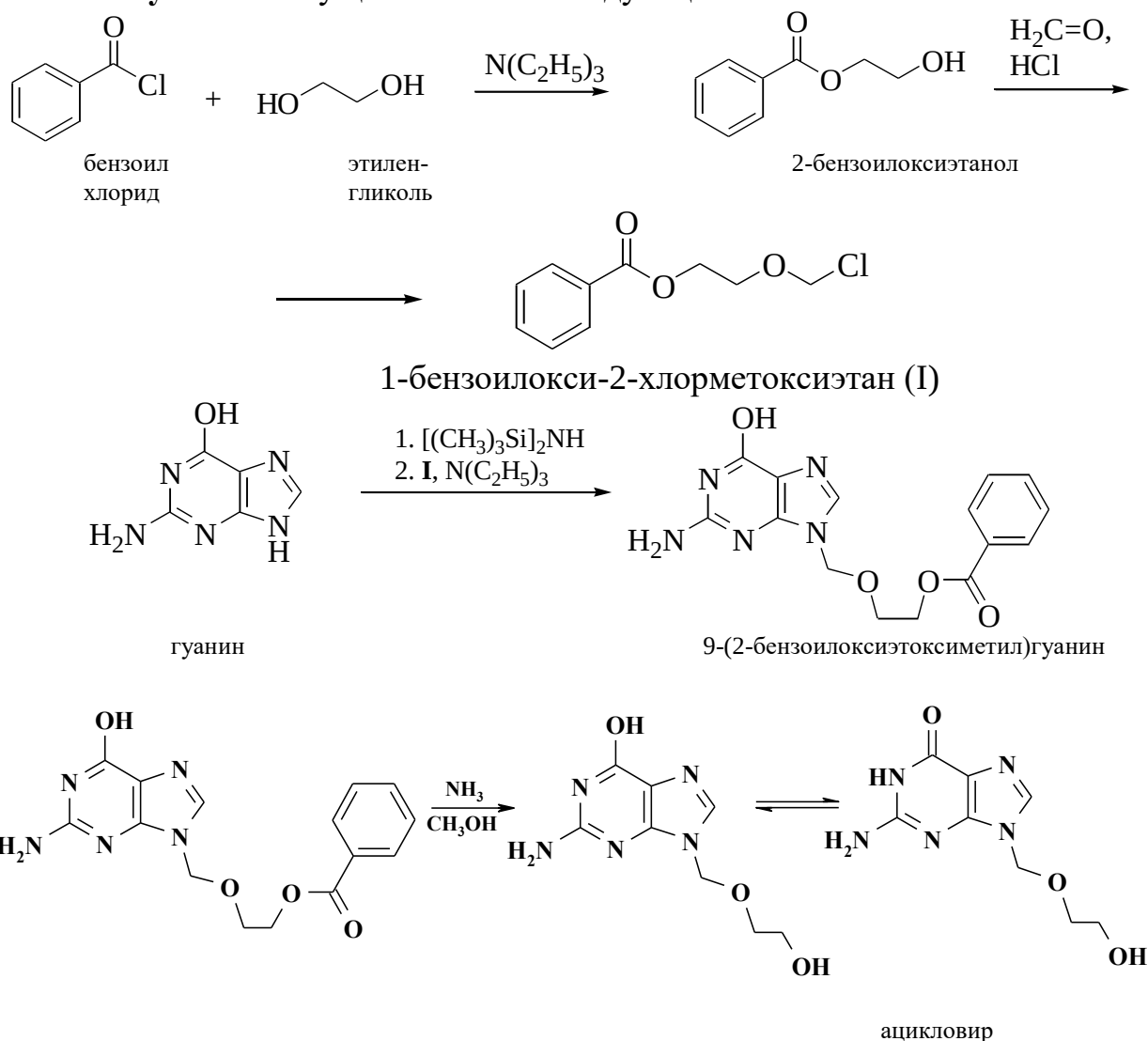


Ацикловир (Aciclovirum) (ГФУ)



2-амино-9-[(2-гидроксиэтокс)метил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он

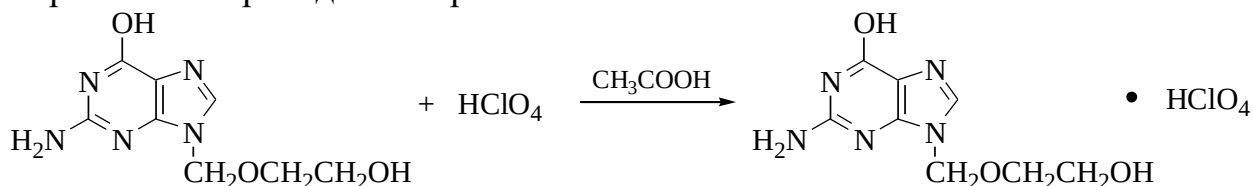
Получение: Осуществляют по следующей схеме:



Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в спирте. Растворим в разведенных растворах минеральных кислот и гидроксидов щелочных металлов.

Идентификация. Инфракрасный спектр субстанции должен отвечать ИК-спектру ФСО ацикловира.

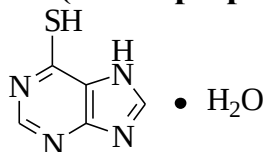
Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде. Титруют раствором кислоты хлорной потенциометрически, $s = 1$. Параллельно проводят контрольный опыт:



Хранение. В хорошо укупоренной таре.

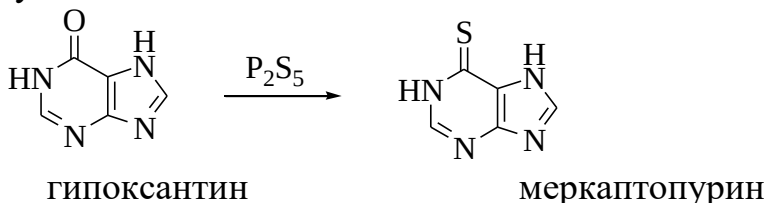
Применение. Противовирусное средство. Применяется при инфекциях кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусами Herpes simplex, Varicella zoster и для профилактики инфекций, вызванных вирусом Herpes simplex у больных с пониженным иммунитетом.

Меркаптопурин (Mercaptopurinum) (ГФУ)



7H-пурин-6-тиол моногидрат

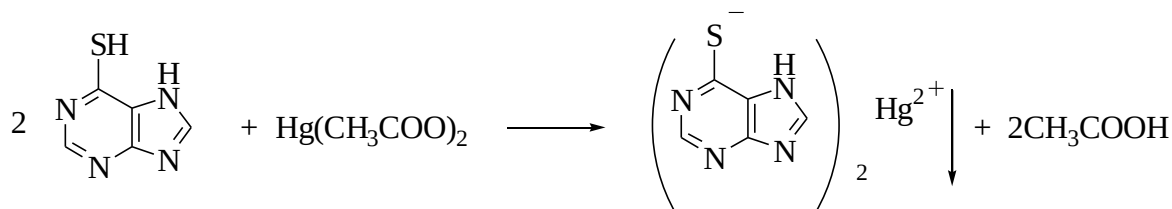
Получение: Осуществляют по схеме:



Свойства. Кристаллический порошок желтого цвета. Практически не растворим в воде и эфире, мало растворим в 96% спирте. Растворяется в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Идентификация:

1. УФ-спектроскопия.
2. При прибавлении к нагретому спиртовому раствору субстанции насыщенного спиртового раствора ртути (II) ацетата образуется осадок белого цвета; с раствором свинца (II) ацетата – осадок желтого цвета:



Применение. Применяют для лечения онкологических заболеваний, таких как острый лейкоз, а также для профилактики и лечения нейрорлейкемии.

АТФ – природная составная часть тканей организма человека и животных, образуется при реакциях окисления и в процессе гликолитического расщепления углеводов. Принимает участие во многих процессах обмена веществ.

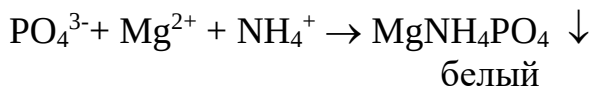
Свойства. Белый кристаллический гигроскопичный порошок. Для медицинского применения выпускается раствор натрия аденозинтрифосфата 1%-ный для инъекций (*Solutio Natrii adenosintriphosphatis 1% pro injectionibus*) – бесцветная или слегка желтоватая жидкость с рН 7,0–7,3.

Идентификация:

1. Остаток рибозы обнаруживают, действуя на субстанцию раствором железа (III) хлорида в концентрированной хлористоводородной кислоте и раствором орцина. После нагревания на кипящей водяной бане в течение 20 минут смесь приобретает зеленое окрашивание.

2. Ион натрия определяют по окрашиванию пламени в желтый цвет.

3. Фосфат-ион обнаруживают при нагревании субстанции на водяной бане с магниальной смесью:



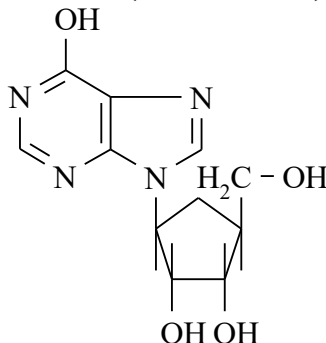
Испытания на чистоту. Обнаруживают наличие примесей других производных пурина.

Количественное определение натрия аденозинтрифосфата двузамещенного проводят спектрофотометрически после предварительного отделения хроматографическим методом примесей аденозина, аденозинмонофосфата и аденозиндифосфата.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Применение. При дистрофии и атрофии мышц, спазмах периферических сосудов, при хронической коронарной недостаточности в виде 1% раствора.

Рибоксин (Riboxinum)



9-β-D-рибофуранозилгипоксантин

Свойства. Белый или со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок, горького вкуса, без запаха. Медленно и трудно

растворим в воде, мало растворим в спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Идентификация:

1. ИК- и УФ-спектроскопия.
2. Остаток рибозы определяют так же, как и в АТФ.
3. Удельное оптическое вращение: от -47 до -54° (1% водный раствор).

Количественное определение. Проводят спектрофотометрическим методом.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Применение. При ишемической болезни сердца, хронической коронарной недостаточности, инфаркте миокарда, миокардиодистрофии, нарушениях ритма, связанных с применением сердечных гликозидов. Назначают также при заболеваниях печени.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ИЗ ГРУППЫ АЛКАЛОИДОВ

Алкалоиды – большая группа органических азотсодержащих веществ основного характера, главным образом растительного происхождения, реже животного, которые не являются продуктами распада белков и проявляют активное биологическое действие.

Большинство алкалоидов по химической структуре являются производными разнообразных азотсодержащих гетероциклов и принадлежат к третичным аминам.

Преобладающая часть алкалоидов – твердые кристаллические вещества, бесцветные, без запаха, горькие на вкус. Некоторые алкалоиды в виде оснований – жидкости, имеющие сильный неприятный запах (кохицин, никотин, физостигмин). Среди алкалоидов много оптически активных веществ.

Алкалоиды-основания мало растворимы или практически не растворимы в воде и хорошо растворимы в различных органических растворителях: спирте, эфире, бензоле и др.

Соли алкалоидов, как правило, растворимы в воде и мало растворимы в органических растворителях. Исключение составляет спирт, который растворяет многие соли алкалоидов. Однако, из этого правила есть исключения: основания кофеина, эфедрина, пилокарпина хорошо растворимы в воде, а некоторые соли – кокаина гидрохлорид и др. растворимы в хлороформе.

Для выделения алкалоидов из растительного сырья используют такие методы:

1. Выделение в виде солей.
2. Выделение в виде оснований.

Большинство растений содержат не один, а несколько алкалоидов. Разделение выделенной суммы алкалоидов проводят следующими методами:

1. Дробной перегонки под вакуумом.
2. По различной растворимости алкалоидов-солей и оснований.
3. По различной силе основности алкалоидов.
4. На основании особенностей химических свойств.
5. По различной адсорбционной способности (хроматография).
6. Методом противоточного распределения.

Для идентификации алкалоидов используют общие, групповые и специфические реакции.

Общие реакции проводят с общеалкалоидными осадительными и специальными реактивами.

Общие осадительные реакции основаны на способности алкалоидов, как оснований, давать простые или комплексные соли с различными, чаще комплексными кислотами, солями тяжелых металлов и др. Эти продукты, как правило, не растворимы в воде, поэтому реактивы называют осадительными.

Общеалкалоидные осадительные реактивы:

1. Раствор калия йодида йодированный (реактив Люголя, Вагнера, Бушарда: раствор йода в калия йодиде).
2. Раствор калия йодвисмутата (реактив Драгендорфа: раствор висмута йодида в калия йодиде).
3. Раствор ртути(II) йодида в калия йодиде (реактив Майера).
4. Раствор кадмия йодида в калия йодиде (реактив Марме).
5. Кислота фосфорномолибденовая (реактив Зонненштейна) $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – очень чувствительный реактив на алкалоиды и дает аморфные осадки желтоватого цвета, которые через некоторое время приобретают синее и зеленое окрашивание (вследствие восстановления молибденовой кислоты).
6. Кислота фосфорновольфрамовая (реактив Шейблера) $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.
7. Кислота кремневольфрамовая (реактив Бертрана) $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.
8. Свежеприготовленный 5% раствор танина.
9. Насыщенный раствор кислоты пикриновой.

Перечисленные реактивы образуют осадки не со всеми алкалоидами, поэтому при определениях нельзя ограничиваться 1-2 пробами, а необходимо провести реакцию не менее, чем с 4-5 реактивами.

Аналитическое значение имеет лишь сумма отрицательных и положительных результатов этих реакций, поскольку с общеалкалоидными реактивами могут давать осадки и другие азотсодержащие органические вещества.

Для алкалоидов также характерны цветные реакции со специальными реактивами, в основе которых лежат следующие химические превращения: дегидратация; окисление; дегидратация и окисление одновременно; конденсация с альдегидами в присутствии водоотнимающих веществ.

Специальные реактивы:

1. Кислота концентрированная серная.
2. Кислота концентрированная азотная.
3. Смесь кислот концентрированных серной и азотной (реактив Эрсмана).
4. Раствор аммония молибдата в кислоте концентрированной серной (реактив Фреде).

5. Раствор формальдегида в кислоте концентрированной серной (реактив Марки).

6. Раствор *n*-диметиламинобензальдегида в кислоте концентрированной серной (Реактив Вазицки).

Для некоторых алкалоидов эти реакции могут быть специфичными; проводят их с кристаллическими веществами в фарфоровых чашках.

Для количественного определения алкалоидов используют:

1. Метод ацидиметрии в неводных средах – для количественного определения, как солей, так и оснований.

2. Метод кислотно-основного титрования:

а) ацидиметрия, прямое титрование оснований кислотами;

б) обратная ацидиметрия – для определения оснований;

в) алкалиметрия – титрование спирто-водных растворов солей алкалоидов в присутствии 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной потенциометрически;

г) алкалиметрия – титрование солей алкалоидов щелочью в водно-спиртовой среде в присутствии фенолфталеина (с применением или без применения органического растворителя, который не смешивается с водой, для экстракции основания алкалоида);

д) алкалиметрия по заместителю.

3. Гравиметрический метод.

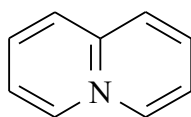
4. Методы, основанные на индивидуальных химических свойствах алкалоидов.

5. Физико-химические методы.

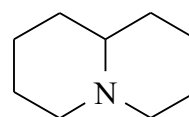
Алкалоиды можно классифицировать по филогенетическому признаку, объединяя соединения, выделенные из одного рода растений.

Самой распространенной является химическая классификация, в основу которой положен характер скелета молекулы алкалоида. Различают:

1. Алкалоиды, производные хинолизина (1) и хинолизидина (2) (цитизин, пахикарпин):

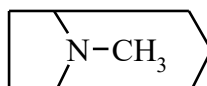


1

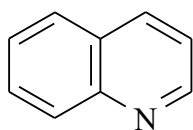


2

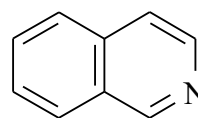
2. Алкалоиды, производные тропана (атропин, гиосциамин, скополамин, кокаин):



3. Алкалоиды, производные хинолина (хинин) (1) и изохинолина (опийные алкалоиды) (2):

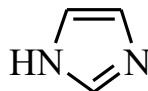


1

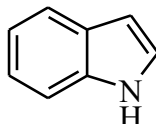


2

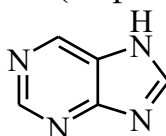
4. Алкалоиды, производные имидазола (пилокарпин):



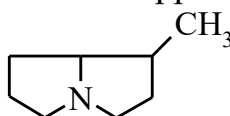
5. Алкалоиды, производные индола (гармин, стрихнин, резерпин):



6. Алкалоиды, производные пурина (кофеин, теобромин, теофиллин):



7. Алкалоиды, производные 1-метилпирролизидина (платифиллин):

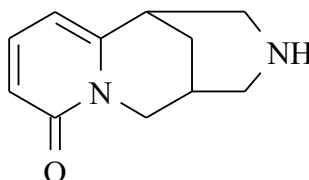


8. Алкалоиды, содержащие экзоциклический азот (сферофизин, эфедрин).

АЛКАЛОИДЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИЗИНА И ХИНОЛИЗИДИНА

Алкалоиды, производные хинолизина и хинолизидина, широко распространены в растительном мире и встречаются, в частности, в растениях семейств *Fabaceae*, *Euphorbiaceae*, *Nymphaeaceae*, *Lycopodiaceae*. Представителями этой группы алкалоидов являются цитизин и пахикарпин.

Цитизин (Cytisinum)



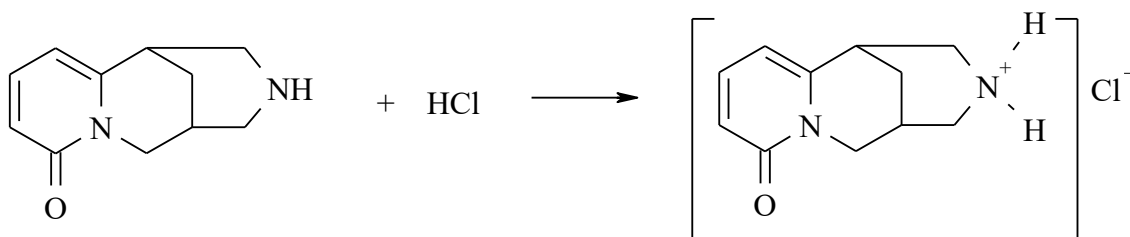
Можно рассматривать как производное 1,2,3,4-тетрагидрохинолизона-6, конденсированного с пиперидином. Выделен из семян раkitника и термопсиса.

Свойства. Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, спирте, хлороформе.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: температура плавления, удельное вращение.
2. Реакция нитрования ароматического кольца с последующим восстановлением нитрогруппы до аминогруппы и получением азокрасителя.
3. С раствором кобальта (II) нитрата – осадок голубовато-зеленого цвета.
4. С раствором железа (III) хлорида – красное окрашивание, исчезающее при добавлении воды.

Количественное определение. Ацидиметрия в водной среде, прямое титрование, индикатор – метиловый красный, $s = 1$:

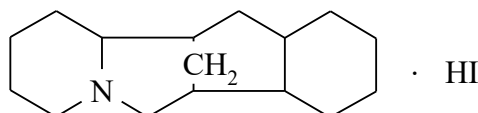


Хранение. Предохраняя от действия влаги.

Применение. Стимулятор дыхания и кровообращения.

Из цитизина готовят 0,15% водный раствор для инъекций – цититон.

Пахикарпина гидроидид (*Pachycarpini hydroiodidum*)



d-Спартеина гидроидид

Пахикарпин содержится в надземных частях софоры толстоплодной.

Свойства. Белый кристаллический порошок. Легко растворим в хлороформе, растворим в спирте и воде, трудно растворим в эфире и ацетоне.

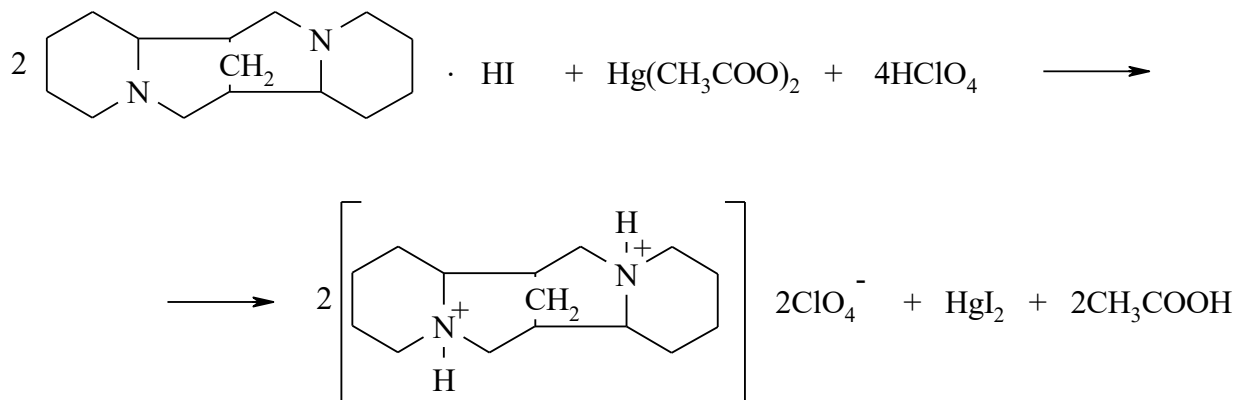
Идентификация:

1. Субстанция дает реакции на йодиды.
2. Выделение основания пахикарпина, которое идентифицируют:
 - а) по образованию пикрата пахикарпина (температура плавления);
 - б) реакцией взаимодействия на фильтровальной бумаге с парами брома и аммиака – после нагревания образуется розовое окрашивание.
3. Со щелочным раствором натрия нитропруссиды – красно-коричневый мелкокристаллический осадок, растворимый в избытке кислоты хлористоводородной.

4. Удельное оптическое вращение от $+8,6^\circ$ до $+9,6^\circ$ (7%-ный раствор в спирте).

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s = 1/2$:



2. Аргентометрия, метод Фаянса, индикатор – натрия эозинат, $s = 1$.

3. Алкалиметрия в спиртовой среде по тимолфталейну, $s = 1$.

4. Фотоколориметрия.

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Ганглиоблокатор; средство, стимулирующее мускулатуру матки.

АЛКАЛОИДЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА

Тропан – бициклическая конденсированная система, состоящая из пиперидинового и пирролидинового циклов. Он является основой ряда алкалоидов и их структурных аналогов. По химической структуре эти соединения делят на две группы: производные спирта тропина (1) и производные тропин-2-карбоновой кислоты – эргонина (2):

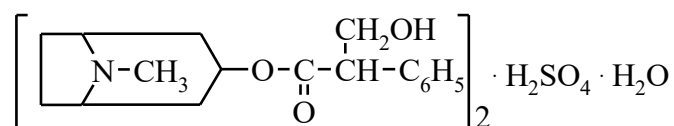


ТРОПАНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ТРОПИНА

Алкалоиды тропанового ряда содержатся в растениях семейства пасленовых (красавка, дурман, белена и др.)

Основные представители алкалоидов группы тропана – рацемический атропин, его левовращающий изомер – гиосциамин и эпоксирированный аналог гиосциаминина – скополамин.

Атропина сульфат (Atropini sulfas) (ГФУ)
Atropine sulphate*

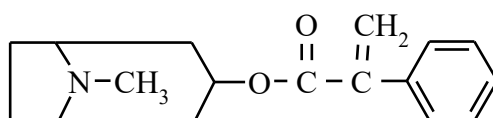


бис[(1R,3r,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил (2RS)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат] сульфат моногидрат

или

бис(1R,3r,5S)-3-[(RS)-(3-гидрокси-2-фенилпропионил)окси]-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октана сульфат

Атропин впервые выделен в 1833 году из белладонны. Однако, в растениях содержится левовращающий изомер – гиосциамин и только следы атропина. Атропин образуется из гиосциаминина в результате рацемизации при температуре 114-116°C, при более высокой температуре образуется апоатропин, не обладающий фармакологической активностью атропина:



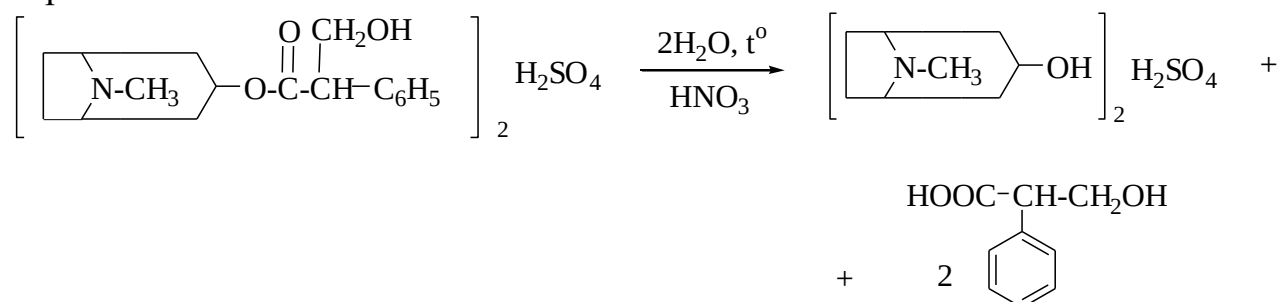
Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, или бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире. Плавится при температуре около 190°C с разложением.

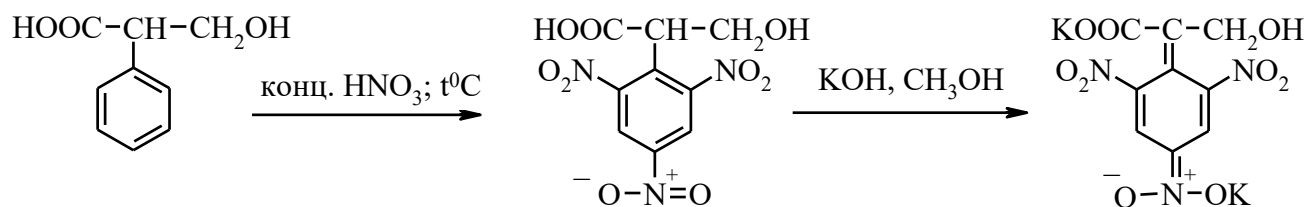
Идентификация:

1. Физико-химическими методами: ИК-спектроскопия и оптическое вращение.

2. По температуре плавления пикрата атропина.

3. Реакция Витали-Морена – групповая реакция на производные троповой кислоты. К субстанции в фарфоровой чашке прибавляют кислоту азотную дымящуюся и упаривают досуха – образуется полинитросоединение желтого цвета, которое растворяют в ацетоне и прибавляют спиртовый раствор калия гидроксида – появляется фиолетовое окрашивание:





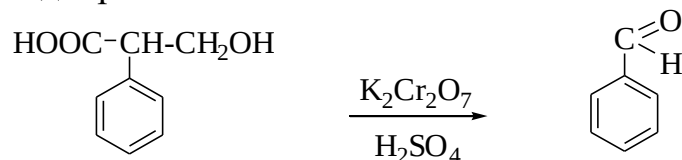
4. Субстанция дает реакции на сульфаты.

5. Субстанция дает общую реакцию на алкалоиды – реакция с раствором калия йодвисмутата в кислой среде; образуется оранжево-красный осадок.

6. Нефармакопейные реакции:

а) определение температуры плавления основания атропина (115-117°C) после осаждения раствором аммиака;

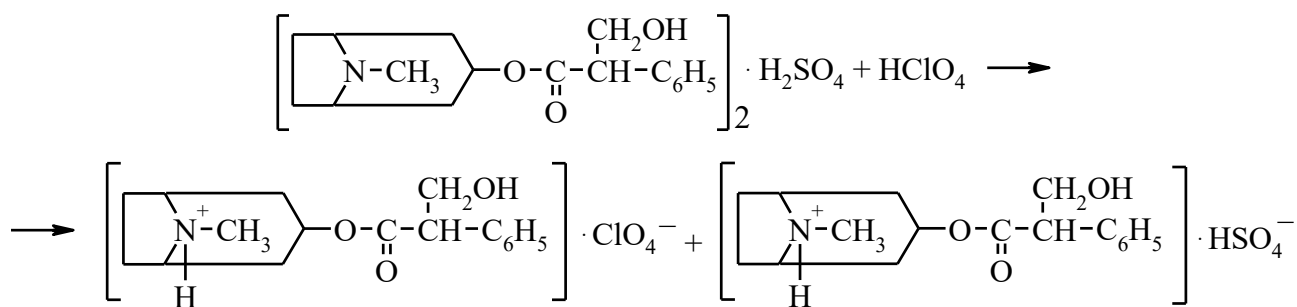
б) образование бензальдегида (запах горького миндаля) при нагревании атропина с кислотой серной концентрированной в присутствии кристаллика калия дихромата:



Испытания на чистоту. Посторонние алкалоиды и продукты разложения определяют методом жидкостной хроматографии и спектрофотометрически.

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование с потенциометрическим фиксированием конечной точки титрования, $s = 1$:



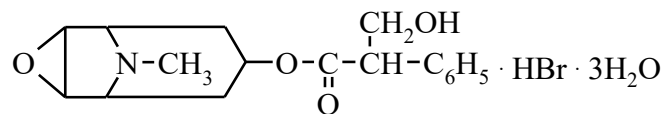
2. Алкалиметрия в спирто-хлороформной среде, $s = 1/2$.

3. Фотоколориметрия по реакции с пикриновой кислотой.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Холинолитическое (спазмолитическое, мидриатическое) средство.

Скополамина гидробромид (Scopolamini hydrobromidum)



Скопинового эфира (-) троповой кислоты гидробромид, тригидрат

Свойства. Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте, очень мало растворим в хлороформе.

Идентификация:

1. Субстанция дает реакции на бромиды.
2. Реакция Витали-Морена (на остаток троповой кислоты).
3. Определение температуры плавления (192-196°C) и удельного оптического вращения: от -22° до -26° (5% водный раствор).

Испытания на чистоту. При испытании на чистоту определяют *апоатропин*, *апоскополамин* и другие восстанавливающие вещества по реакции с 0,1 М раствором калия перманганата – розовая окраска не должна исчезать в течение 5 мин. *Посторонние алкалоиды* определяют добавлением раствора аммиака – не должно быть помутнения.

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s = 1$.
2. Аргентометрия по методу Фаянса в уксуснокислой среде, индикатор бромфеноловый синий; $s=1$.

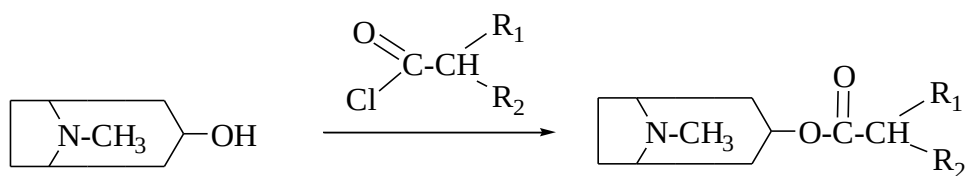
Хранение. В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

Применение. Холинолитическое средство.

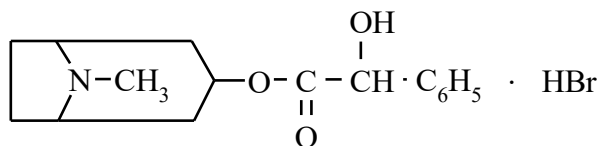
СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ АТРОПИНА

Атропин и скополамин – ценные лекарственные соединения, но они недостаточно избирательны и проявляют побочное действие. В результате поиска новых биологически активных соединений тропанового ряда были синтезированы сложные эфиры тропина с миндальной и дифенилуксусной кислотами – гоматропин и тропацин.

Получение синтетических аналогов тропановых алкалоидов осуществляют взаимодействием тропина с соответствующей кислотой или ее хлорангидридом:



Гоматропина гидробромид (Homatropini hydrobromidum)



Тропинового эфира миндальной кислоты гидробромид

Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. Субстанция дает реакции на бромиды.
2. С раствором йода – бурый осадок перйодида.
3. С раствором калия гидроксида – белый осадок, растворимый в избытке реактива.
4. Основание гоматропина при нагревании со спиртовым раствором ртути (II) хлорида дает желтое окрашивание, переходящее в кирпично-красное (отличие от большинства алкалоидов, за исключением атропина и гиосциамина).
5. Субстанция в отличие от других алкалоидов не дает реакцию Витали-Морена.

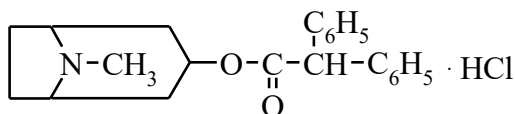
Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор - кристаллический фиолетовый, $s = 1$.
2. Алкалиметрия в водно-спиртовой среде в присутствии хлороформа, $s = 1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Холинолитическое (мидриатическое) средство. Применяют в виде глазных капель.

Тропацин (Tropacinum)



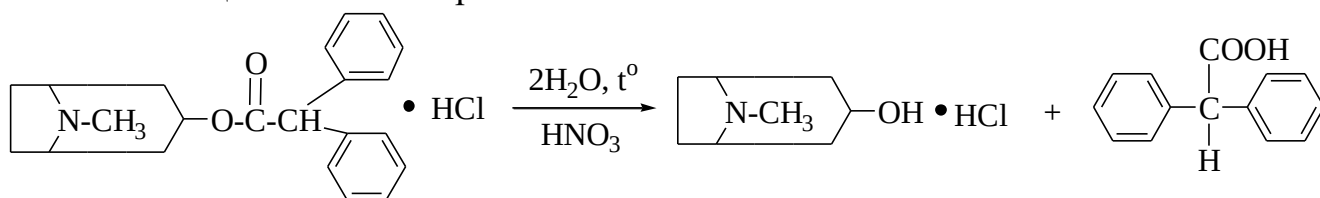
Тропинового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид

Получение. Взаимодействием тропина с хлорангидридом дифенилуксусной кислоты.

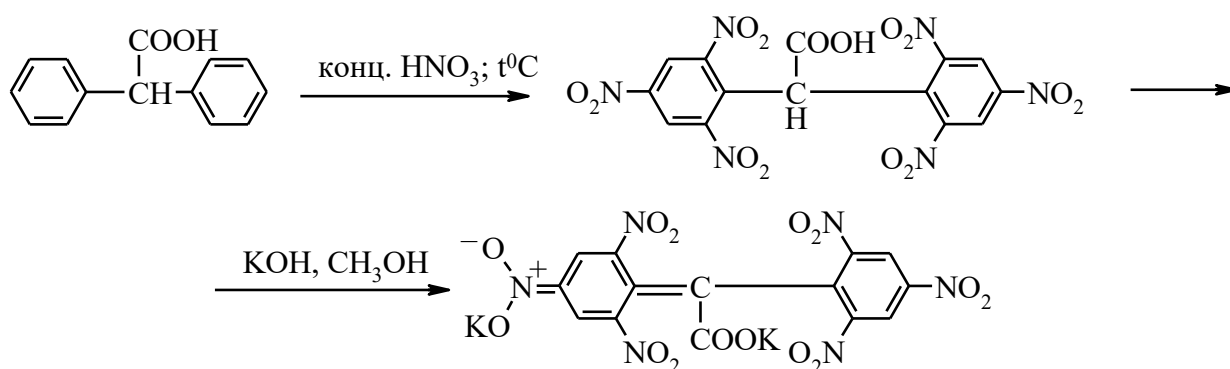
Свойства. Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде, спирте и хлороформе, практически не растворим в эфире и бензоле.

Идентификация:

1. Реакция Витали-Морена:



дифенилуксусная кислота



2. Субстанция дает реакции на хлориды.

3. Определение температуры плавления (212-216° С).

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование в присутствии ртути (II) ацетата, $s = 1$.

Тропаин в таблетках определяют аргентометрически по методу Фольгарда, $s=1$.

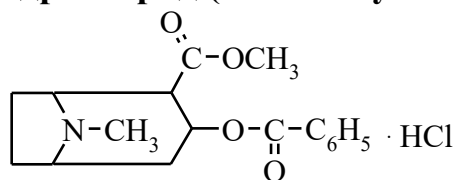
Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Холинолитическое, противопаркинсоническое средство.

ТРОПАНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ЭКГОНИНА

Производные экгонина, в частности кокаин, выделен из листьев кокаинового куста. Кроме кокаина, сырье содержит также близкие к нему по строению – циннамилкокаин и α - и β -труксиллины, а также другие алкалоиды, отличающиеся от кокаина характером органических кислот. Сопутствующие алкалоиды можно гидролизовать до экгонина, а затем синтезировать кокаин.

Кокаина гидрохлорид (Cocaini hydrochloridum)

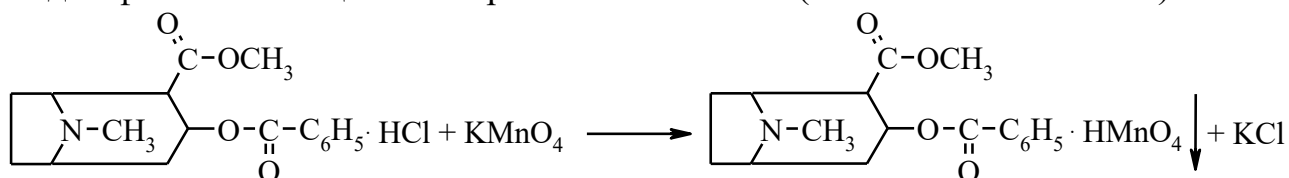


Метилового эфира бензоилэкгонины гидрохлорид

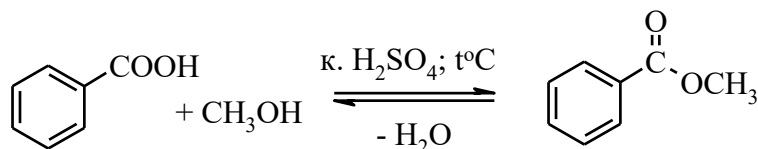
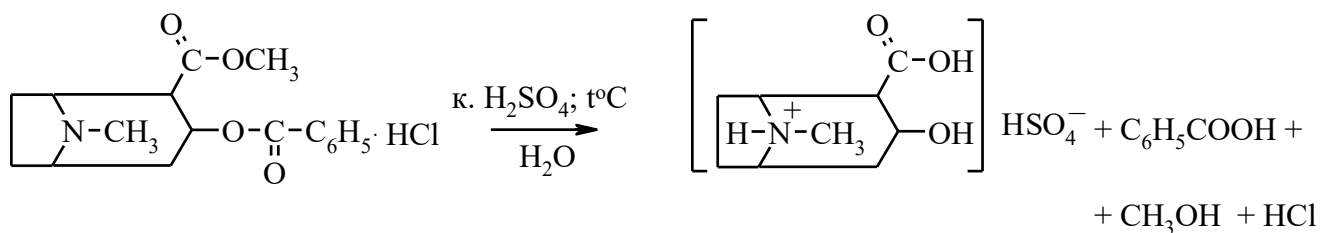
Свойства. Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе и глицерине, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. Субстанция дает характерные реакции на хлориды.
2. С раствором калия перманганата образуется кристаллический осадок фиолетового цвета – перманганат кокаина (отличие от новокаина):



3. При нагревании кокаина гидрохлорида с кислотой концентрированной серной происходит кислотный гидролиз с образованием метилового спирта и бензойной кислоты, которые, взаимодействуя между собой, образуют метиловый эфир бензойной кислоты (метилбензоат) с характерным запахом:



При длительном стоянии из реакционной массы выпадают кристаллы бензойной кислоты.

4. Определяют температуру плавления (не ниже 195°C); удельное оптическое вращение от -71° до -73° (2,5% водный раствор); удельный показатель поглощения.

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s = 1$.
2. Алкалиметрия в присутствии спирта и хлороформа, $s = 1$.
3. Йодометрия, обратное титрование, $s = 1$.

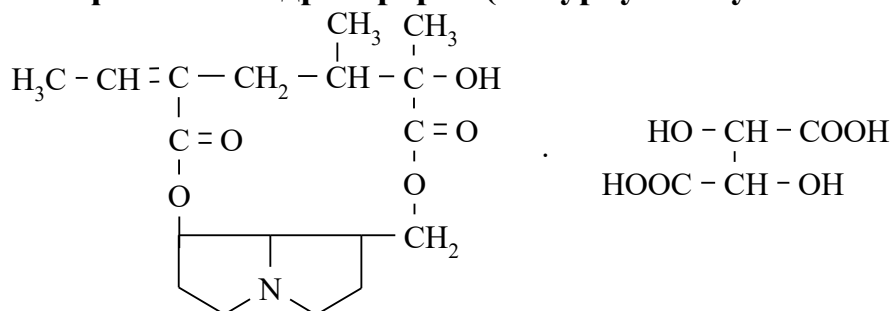
Хранение. В хорошо укупоренных склянках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Применение. Местноанестезирующее средство.

АЛКАЛОИДЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИЗИДИНА

Платифиллин и его спутник сенецифиллин, являющиеся производными 1-метилпирролизидина, были выделены в 1935 году А.П. Ореховым и Р.А. Коноваловой из корней и травы крестовника широколистного.

Платифиллина гидротартрат (Platyphyllini hydrotartras)



Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым специфическим запахом, горького вкуса. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически не растворим в хлороформе и эфире.

Идентификация:

1. Субстанция дает реакцию на тартраты с солями калия – образуется белый кристаллический осадок.
2. С реактивом Майера образует белый осадок.
3. С β -нафтолом в присутствии кислоты серной концентрированной при нагревании образуется зеленое окрашивание.
4. По реакции образования гидроксамата железа (III) красного цвета (на сложноэфирную группу).
5. Удельное оптическое вращение от -38° до -40° (5% водный раствор).

Испытания на чистоту. Сенецифиллин – недопустимая примесь: не должно быть помутнения при прибавлении 5% раствора аммиака.

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование, индикатор – кристаллический фиолетовый; $s = 1$.

2. Алкалиметрия в спирто-хлороформной среде; $s = 1/2$.

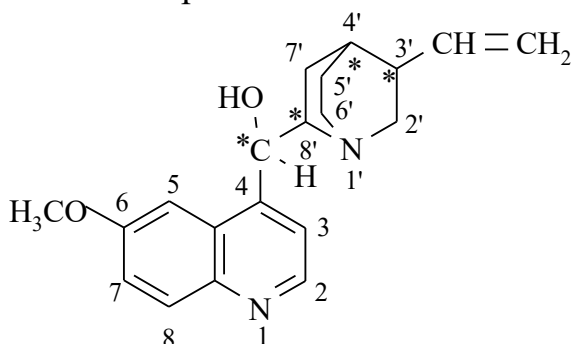
3. Фотоколориметрия – определение платифиллина гидротартрата в растворе для инъекций и таблетках реакцией с тропеолином 000-II.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Холинолитическое (спазмолитическое, мидриатическое) средство.

Алкалоиды, производные хинолина

К этой группе относятся алкалоиды хинной коры – 24 алкалоида, основным представителем которых является хинин:



4-(3'-Этинил-8'-хинуклидилгидроксиметил)-6-метоксихинолин

По химическим свойствам хинин – это двутретичное азотсодержащее основание, которое способно давать два ряда солей:

1) с одним эквивалентом кислоты (водные растворы имеют нейтральный характер);

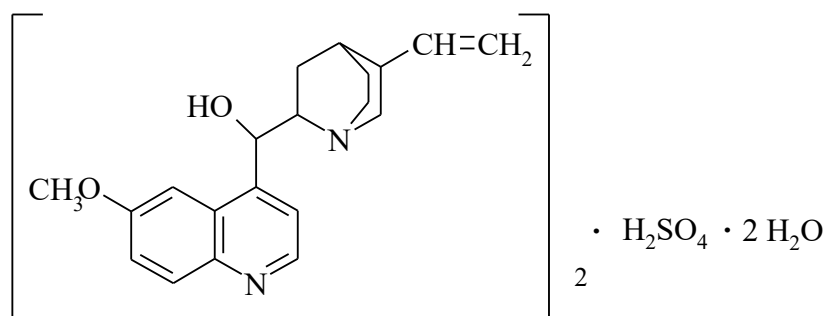
2) с двумя эквивалентами кислоты (растворы имеют кислый характер).

В первую очередь солеобразование протекает по атому азота хинуклидинового цикла, так как он обладает более основными свойствами.

В медицинской практике применяются следующие соли хинина:

Хинина сульфат (Chinini sulfas)

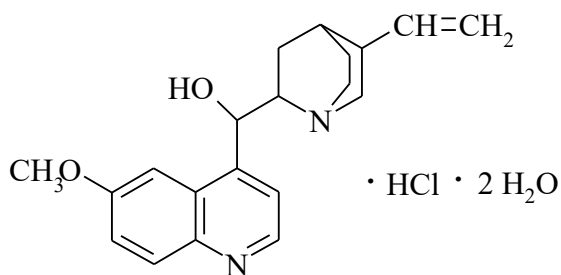
Quinini sulfas*



нейтральная соль

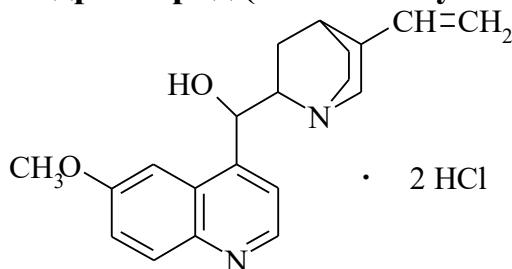
Хинина гидрохлорид (Chinini hydrochloridum)

Quinini hydrochloridum*



нейтральная соль

Хинина дигидрохлорид (Chinini dihydrochloridum)



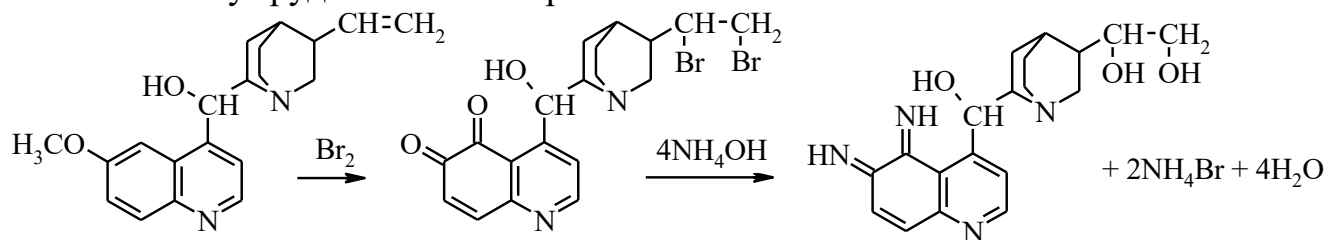
кислая соль

Свойства. Соли хинина – бесцветные кристаллические вещества, без запаха, очень горького вкуса. Под действием света постепенно желтеют. Все они левовращающие оптические изомеры.

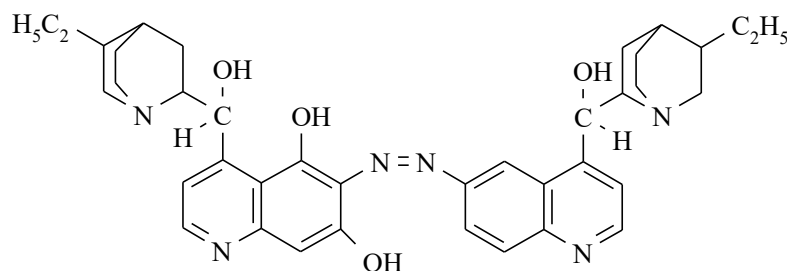
Лекарственные вещества отличаются по растворимости: хинина дигидрохлорид – очень легко растворим; гидрохлорид – растворим, а сульфат – мало растворим в воде.

Идентификация:

1. Групповая реакция – таллейохинная проба: к раствору соли хинина прибавляют несколько капель бромной воды и раствор аммиака – появляется изумрудно-зеленое окрашивание:



В некоторых литературных источниках структура таллейохинина представлена иначе:



2. Растворы всех солей хинина при подкислении их кислотой серной разведенной дают голубую флюоресценцию в ультрафиолетовом свете.

3. Отличительные реакции – на анионы соответствующих солей: хлориды или сульфаты.

4. Удельное оптическое вращение 3% растворов солей в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной в пересчете на сухое вещество составляет для:

хинина дигидрохлорида – 225°;

хинина гидрохлорида – 245°;

хинина сульфата – 240°.

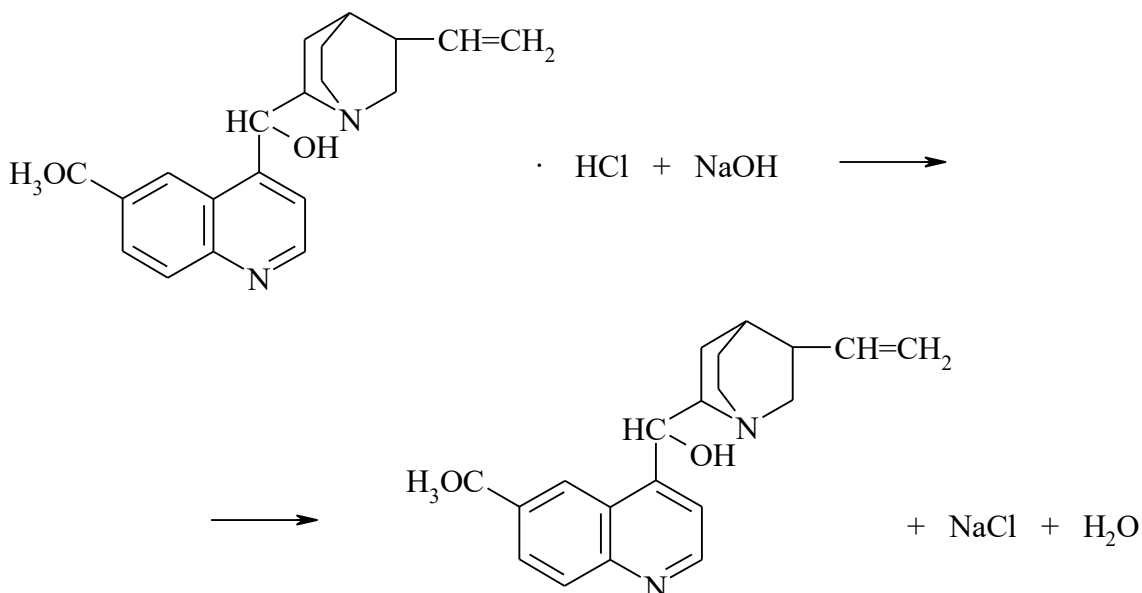
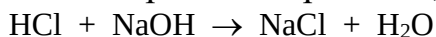
5. При взаимодействии спиртового раствора соли, подкисленной кислотой серной, со спиртовым раствором йода образуются характерные (в виде листиков) блестящие зеленые кристаллы герепатита: $((C_{20}H_{24}O_2N_2)_4 \cdot (H_2SO_4)_2 \cdot (HI)_2 \cdot I_4 \cdot 6H_2O)$.

Испытания на чистоту. Специфическая примесь в хинина гидрохлориде – *барий*; раствор, подкисленный кислотой хлористоводородной, не должен мутнеть в течение 2 часов от прибавления раствора кислоты серной разведенной.

Количественное определение солей хинина.

1. Согласно требованиям Европейской фармакопеи:

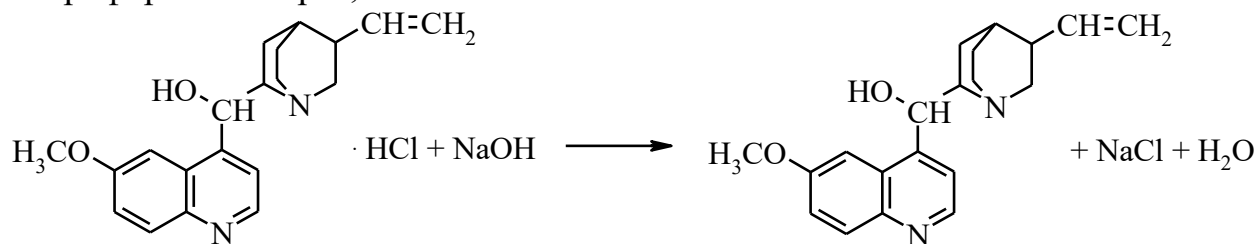
Хинина гидрохлорид определяют методом алкалиметрии в смеси спирта и 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной потенциометрически. В расчет берут разницу объемов титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования, $s = 1$:



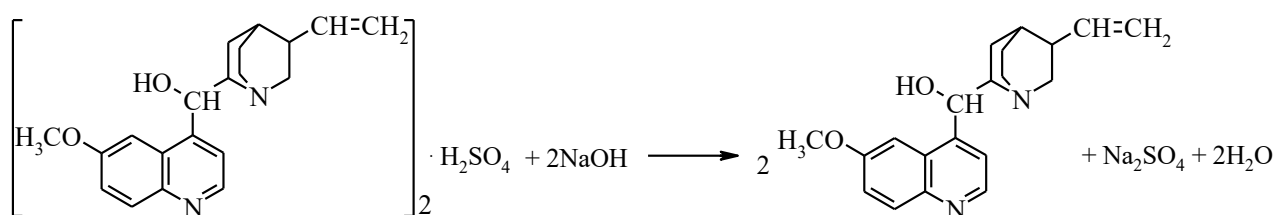
Хинина дигидрохлорид определяют методом ацидиметрии в неводной среде (смесь кислоты уксусной ледяной и уксусного ангидрида) в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s = 1/2$:

где F – гравиметрический фактор (отношение молекулярной массы соответствующей соли к молекулярной массе основания хинина).

3. Соли хинина в лекарственных формах определяют алкаиметрически в нейтрализованной по фенолфталеину смеси хлороформа и спирта, так как хинин – сильное основание.



$$s = 1$$



$$s = 1/2$$

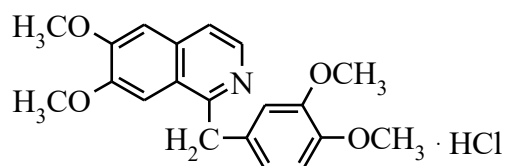
Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Противомаларийные средства. Стимулируют мускулатуру матки (хинина сульфат и хинина гидрохлорид).

АЛКАЛОИДЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНА

Среди алкалоидов этой группы следует отметить папаверина гидрохлорид, широко используемый в медицинской практике.

Папаверина гидрохлорид (Papaverini hydrochloridum)(ГФУ)
Papaverini hydrochloride*



1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорид

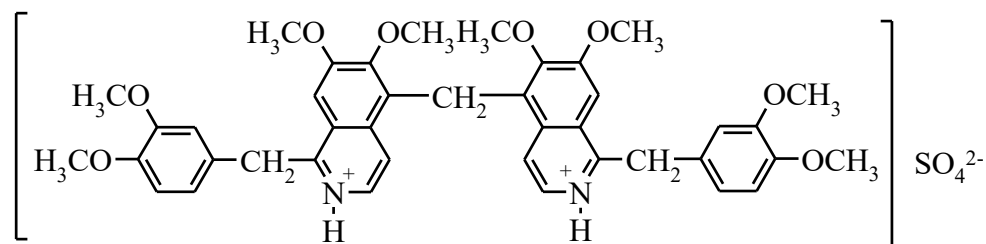
Папаверин впервые был выделен из опия.

Свойства. Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета, умеренно растворим в воде, мало растворим в 96% спирте.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: ИК- и УФ-спектроскопия, ТСХ.
 2. По температуре плавления основания папаверина после осаждения раствором аммиака.
 3. Субстанция дает характерные реакции на хлориды.
- Нефармакопейные реакции:
4. После нагревания субстанции с уксусным ангидридом и кислотой серной – раствор окрашивается в желтый цвет с зеленой флюоресценцией.
 5. С кислотой азотной концентрированной субстанция папаверина гидрохлорида образует желтое окрашивание, переходящее в оранжевое при нагревании в фарфоровой чашке;
 6. При нагревании с кислотой серной концентрированной субстанция окрашивается в фиолетовый цвет;
 7. Субстанция с реактивом Марки – вначале образует красное окрашивание, затем желтое и ярко-оранжевое. Под действием бромной воды и раствора аммиака появляется фиолетовый осадок, растворимый в спирте с образованием фиолетово-красного окрашивания.

При этом образуется сульфат метиленбиспапаверина, который затем окисляется:



Эту реакцию можно использовать для количественного определения папаверина гидрохлорида методом фотоколориметрии.

Количественное определение:

1. Алкалиметрия в смеси спирта и 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной с потенциометрическим фиксированием конечной точки титрования, $s = 1$. В расчет берут разницу объемов титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования (см. *Хинина гидрохлорид*).
2. Ацидиметрия в неводной среде, прямое титрование в присутствии ртути (II) ацетата, $s = 1$.
3. Алкалиметрия в водно-спиртовой среде без добавления хлороформа, так как папаверин очень слабое основание, индикатор – фенолфталеин, $s = 1$.
4. Спектрофотометрия (в лекарственных формах).

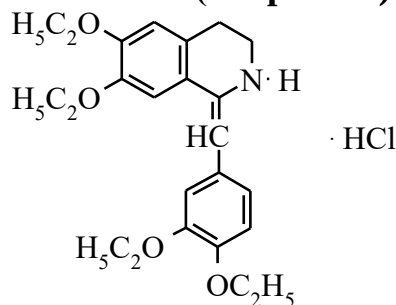
Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Спазмолитическое средство.

Близким по структуре и фармакологическому действию папаверину гидрохлориду является дротаверина гидрохлорид.

Дротаверина гидрохлорид (Drotaverini hydrochloride*)

НО-ШПА (Nospanum)

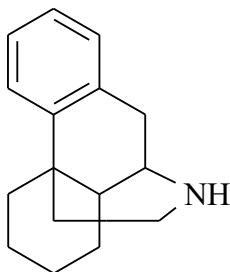


1-(3',4'-Диэтоксбензилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид

АЛКАЛОИДЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРЕНИЗОХИНОЛИНА

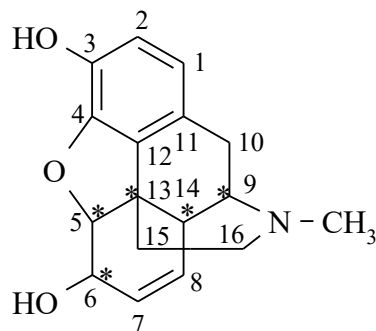
Содержатся в высохшем млечном соке (опии), выделяющемся из надрезов головок снотворного мака. Смесь гидрохлоридов алкалоидов опия применяется под названием *Отпоронит*.

Основной алкалоид опия – морфин (от 3 до 20%), является производным морфинана:



морфинан

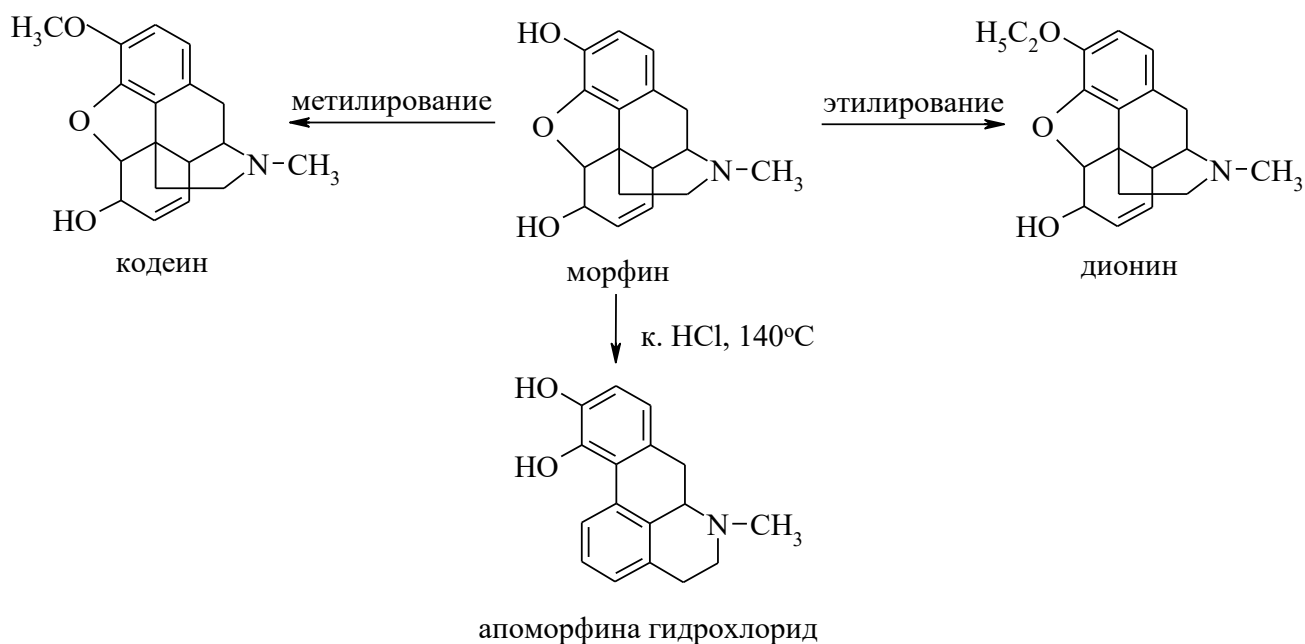
4,5-



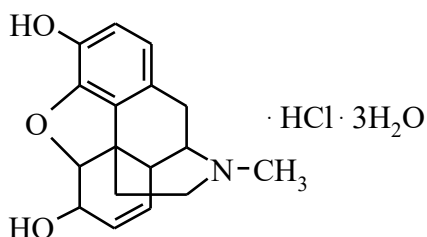
морфин: 3,6-дигидрокси-N-метил-эпоксиморфинен-7

В молекуле морфина 5 асимметрических атомов углерода.

Высокая реакционная способность гидроксигрупп, кислородного мостика, непредельной связи в молекуле морфина позволяет получить большое число его полусинтетических производных:



Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)



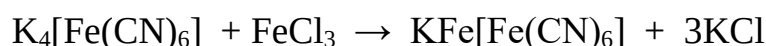
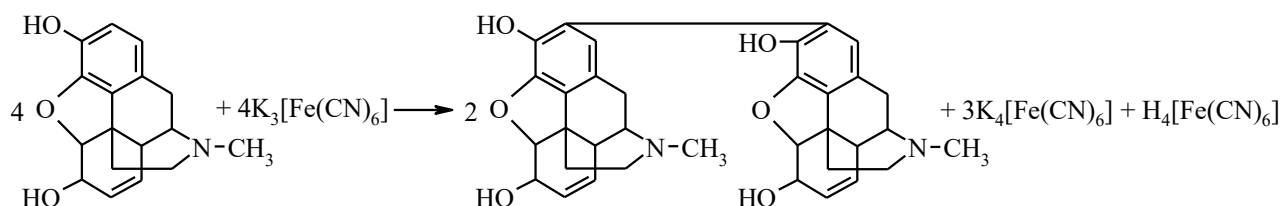
4,5α-Эпокси-3-гидрокси-17-метил-7,8-дидегидроморфинан-6α-ола гидрохлорид

Свойства. Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, слегка желтеющий при хранении. Медленно растворим в воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в хлороформе и эфире.

Идентификация:

1. Субстанция дает характерные реакции на хлориды.
2. С реактивом Фреде – фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, а потом в зеленое.
3. При добавлении к раствору субстанции аммиака выделяется белый кристаллический осадок, растворимый в растворе натрия гидроксида (за счет образования фенолята натрия).
4. С реактивом Марки – пурпурное окрашивание, быстро переходящее в сине-фиолетовое (отличие от кодеина).
5. Удельное оптическое вращение от -97° до -99° (2% водный раствор).
6. С раствором железа (III) хлорида – синее окрашивание (реакция на фенольный гидроксил).
7. С солями диазония – образование азокрасителя.

8. Реакция окисления калия гексацианоферратом (III) в кислой среде с образованием оксидиморфина. При последующем прибавлении к реакционной смеси раствора железа (III) хлорида образуется «берлинская лазурь» (синее окрашивание).



9. При взаимодействии с кислотами хлористоводородной или серной концентрированными образуется апоморфин, который от прибавления кислоты азотной концентрированной приобретает интенсивно-красное окрашивание.

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый; $s = 1$.

2. Аргентометрия по Фольгарду; $s = 1$.

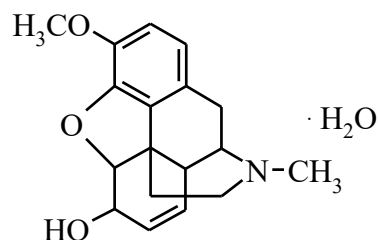
Хранение. В хорошо закрытых склянках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Применение. Анальгезирующее наркотическое средство.

Пролонгированный препарат морфина – морфилонг – 0,5% раствор морфина гидрохлорида в 30% водном растворе поливинилпирролидона.

Кодеин (Codeinum) (ГФУ)

Codeine*



7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6α-ол моногидрат
или

4,5α-эпокси-3-метокси-17-метил-7,8-дидегидроморфинан-6α-ол

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, или бесцветные кристаллы. Растворим в кипящей воде, легко растворим в 96% спирте, растворим в эфире, хлороформе, разведенных кислотах.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: температура плавления, УФ- и ИК-спектроскопия.

2. При нагревании с кислотой серной концентрированной и раствором железа (III) хлорида появляется голубое окрашивание, переходящее в красное при добавлении 1 капли кислоты азотной концентрированной.

3. Нефармакопейные реакции:

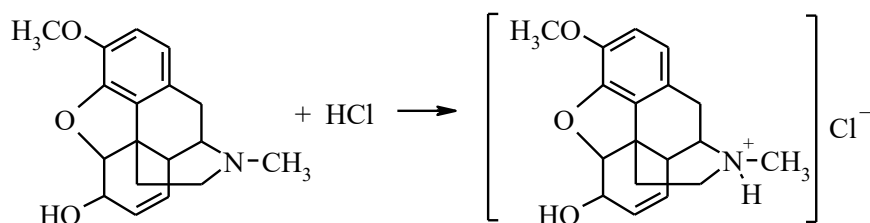
а) с реактивом Марки – сине-фиолетовое окрашивание, усиливающееся при стоянии;

б) с кислотой азотной концентрированной – оранжевое окрашивание.

Количественное определение:

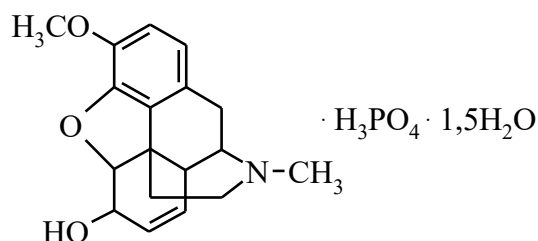
1. Ацидиметрия в неводной среде. Навеску субстанции растворяют в смеси кислоты уксусной безводной и диоксана, титруют раствором кислоты хлорной, индикатор – кристаллический фиолетовый; $s=1$.

2. Кодеин как очень сильное основание определяют ацидиметрически в водно-спиртовой среде, индикатор метиловый красный; $s=1$:



Хранение. В защищенном от света месте.

Кодеина фосфат (Codeini phosphas)



Свойства. Белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса. На воздухе выветривается. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, очень мало растворим в эфире и хлороформе.

Идентификация:

1. Субстанция дает те же реакции, что и кодеин.

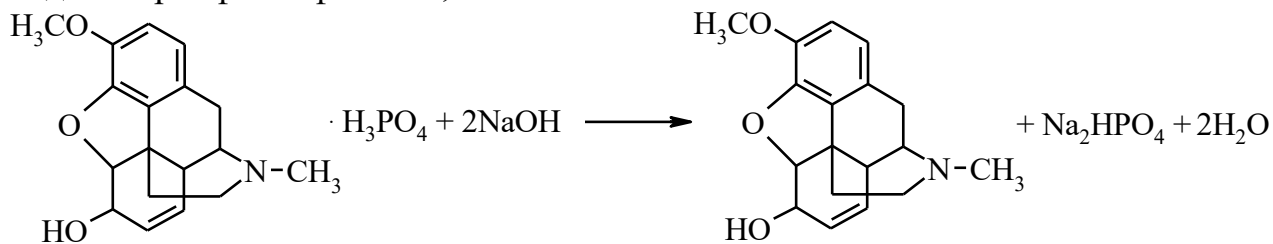
2. Кодеина фосфат идентифицируют также:

а) по реакции на фосфаты с раствором серебра нитрата по образованию желтого осадка;

б) по температуре плавления основания кодеина, выделенного под действием раствора натрия гидроксида (154-157°C).

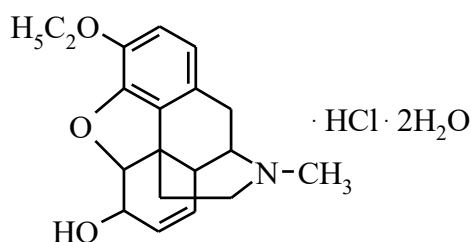
Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде, $s = 1$.
2. Алкалиметрия в присутствии спирто-хлороформной смеси, индикатор – фенолфталеин, $s = 1/2$:



Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Анальгезирующие (наркотические) и противокашлевые средства.

Этилморфина гидрохлорид (Ethylmorphini hydrochloridum) (ГФУ)**Дионин (Dioninum)****Ethylmorphine hydrochloride***

7,8-Дидегидро-4,5 α -эпокси-3-этокси-17-метилморфинан-6 α -ол гидрохлорид
дигидрат
или

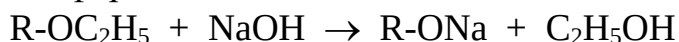
(5R,6S)-4,5-Эпокси-3-этокси-N-метилморфин-7-ен-6-ола гидрохлорид

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде и 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. Физико-химическим методом: ИК-спектроскопия.
2. По температуре плавления основания этилморфина, выделенного под действием раствора натрия гидроксида.
3. При нагревании субстанции с кислотой серной концентрированной и раствором железа (III) хлорида появляется голубое окрашивание, переходящее в красное от прибавления кислоты азотной концентрированной.
4. Субстанция дает реакции на хлориды.
5. Нефармакопейные реакции:

а) йодоформная проба. При нагревании до кипения смеси субстанции, кристаллического йода и раствора натрия гидроксида ощущается характерный запах йодоформа:



б) с кислотой азотной концентрированной – оранжевое окрашивание.

в) УФ-спектрофотометрия.

Количественное определение:

1. Алкалиметрия в смеси спирта и 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной с потенциометрическим фиксированием конечной точки титрования, $s = 1$. В расчет берут разницу объемов титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования.

2. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, потенциометрически, $s = 1$.

3. Алкалиметрия в водно-спиртовой среде с добавлением хлороформа, $s = 1$.

Хранение. В хорошо укупоренных склянках из темного стекла.

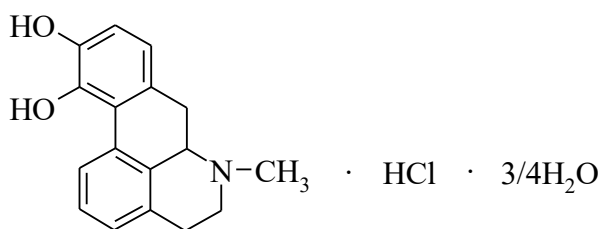
Применение. Анальгезирующее (наркотическое) и противокашлевое средство. Для лечения глаз как противовоспалительное средство.

Лекарственные средства – производные апорфина

Производные апорфина встречаются в природном сырье (глауцин в траве мячка желтого) и могут быть получены синтетически из алкалоидов, производных фенантренизохинолина.

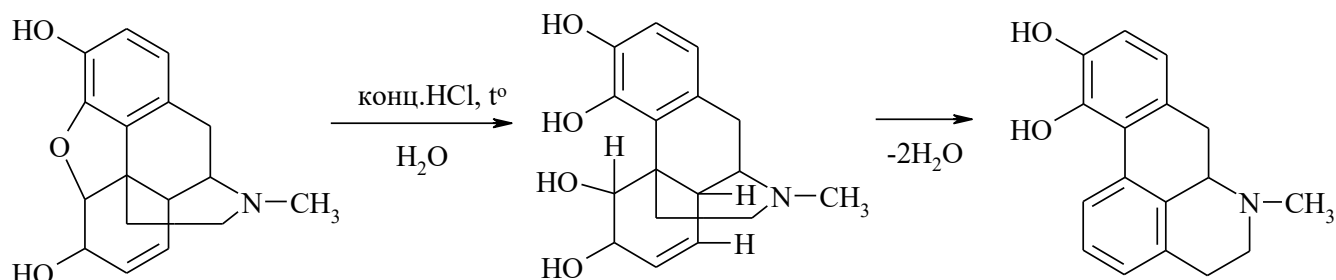
В медицинской практике используют апоморфина гидрохлорид и глауцина гидрохлорид.

Апоморфина гидрохлорид (Apomorphini hydrochloridum)



(6aR)-6-метил-5,6,6a,7-тетрагидро-4H-дibenзо[de,д]хинолин-10,11-диола гидрохлорид

Получение. Нагреванием морфина с кислотой хлористоводородной концентрированной.



Свойства. Белый, слегка сероватый или желтоватый кристаллический порошок. На воздухе и на свету зеленеет. Трудно растворим в воде и спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе. Очень легко окисляется.

Идентификация:

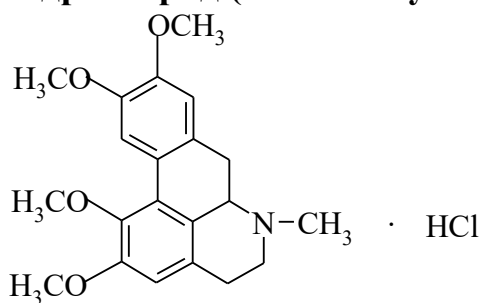
1. Субстанция дает реакцию на хлориды.
2. При прибавлении кислоты азотной концентрированной появляется кроваво-красное окрашивание.
3. При взаимодействии с раствором йода в присутствии натрия гидрокарбоната и эфира, эфирный слой окрашивается в красно-фиолетовый цвет, а водный становится зеленым.
4. Удельное оптическое вращение от -46° до -52° (1,5% раствор в 0,02 *M* растворе кислоты хлористоводородной).

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, $s = 1$.

Хранение. В хорошо закупоренных склянках темного стекла.

Применение. Рвотное и отхаркивающее средство.

Глауцина гидрохлорид (Glaucini hydrochloridum)



4,5,7,8-Тетраметоксиапоморфина гидрохлорид

Алкалоид из травы мачка желтого.

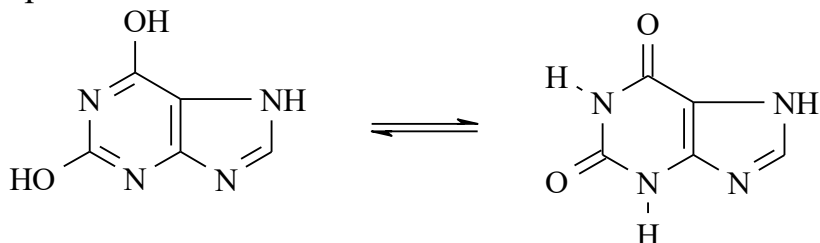
Свойства. Белый или светло-кремовый мелкокристаллический порошок. Растворим в воде, трудно растворим в спирте.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Применение. Противокашлевое средство; в отличие от кодеина не угнетает дыхания, не вызывает привыкания и пристрастия, оказывает умеренное гипотензивное действие.

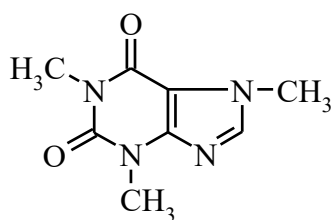
АЛКАЛОИДЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

Пуриновые алкалоиды – производные ксантина – 2,6-дигидроксипурина, который может существовать в виде лактамной и лактимной форм:



В медицинской практике применяют кофеин, теофиллин и теобромин, а также двойные соли – кофеин-бензоат натрия и теофиллин-этилендиамин (эуфиллин), которые отличаются лучшей растворимостью в воде, чем соответствующие алкалоиды.

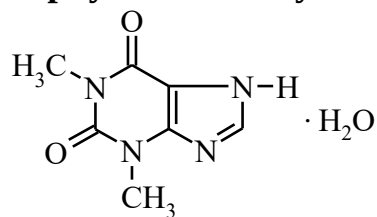
Кофеин (ГФУ) (Coffeinum) Coffeine*



1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1*H*-
пурин-2,6-дион
или: 1,3,7-триметилксантин

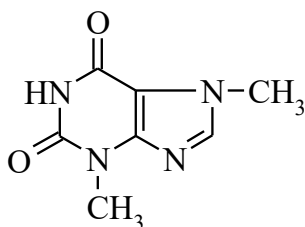
Теофиллин моногидрат (Theophyllinum monohydricum) (ГФУ)

Theophylline monohydrate*



1,3-Диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-
2,6-дион моногидрат
или 1,3-диметилксантин

Теобромин (Theobrominum) (ГФУ) Theobromine*



3,7-диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион
или
3,7-диметилксантин

Природные источники этих алкалоидов – листья чая, бобы какао, зерна кофе. В настоящее время их получают синтетическим путем из мочево́й кислоты.

Свойства. Кофеин – кристаллический порошок или шелковистые кристаллы белого цвета, легко сублимируется. Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, мало растворим в этаноле и эфире. Растворяется в концентрированных растворах бензоатов или салицилатов щелочных металлов.

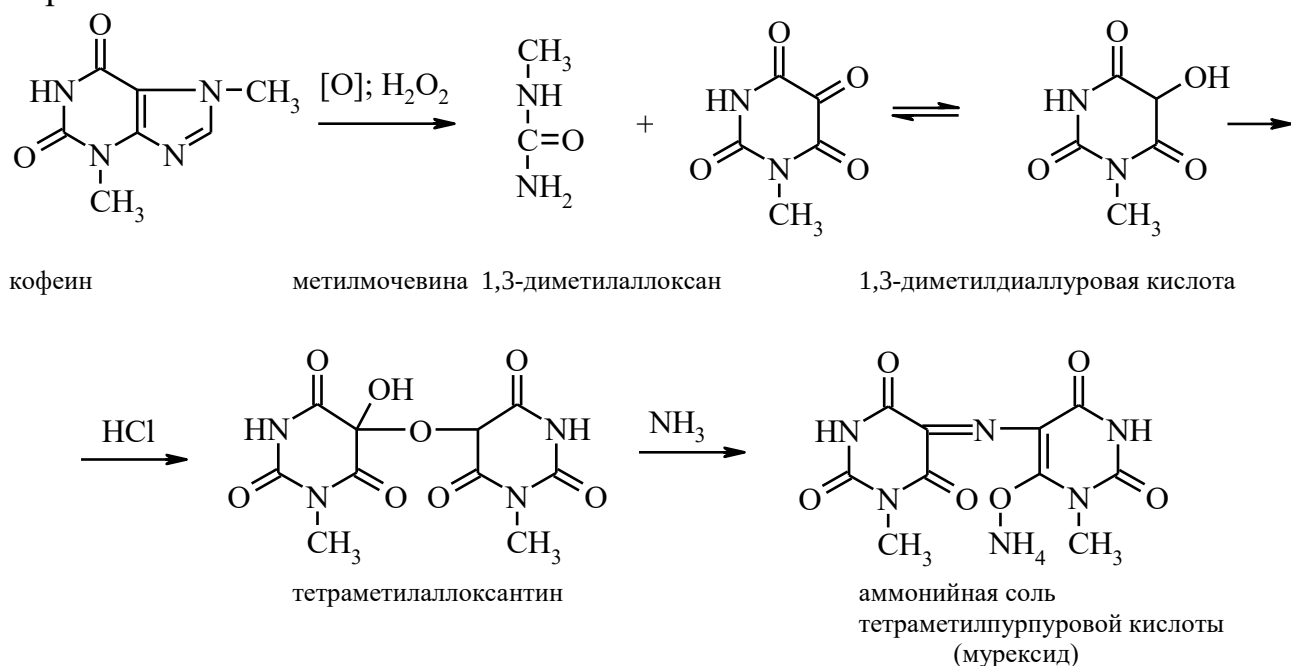
Теобромин – белый кристаллический порошок, горького вкуса. Очень мало растворим в воде, спирте, эфире и хлороформе; мало растворим в кипящей воде и растворе аммиака; легко растворим в разведенных кислотах и щелочах.

Теофиллин – белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, спирте и хлороформе, легко растворим в горячей воде. Растворяется в растворах гидроксидов щелочных металлов, в растворе аммиака и минеральных кислотах.

Кофеин – очень слабое основание, образует с кислотами нестойкие соли за счет азота в 9 положении.

Теобромин и теофиллин – амфотерные соединения с преобладанием кислот-ных свойств (за счет подвижного атома водорода при азоте в положении 1 или 7).

Идентификация: Групповая фармакопейная реакция – реакция на ксантины (мурексидная проба или реакция на алкалоиды пуринового ряда). Субстанцию в фарфоровой чашке обрабатывают окислителем (H_2O_2 , Br_2 , конц. HNO_3 и др.) и упаривают на водяной бане досуха. При смачивании остатка 1-2 каплями раствора аммиака появляется пурпурно-красное окрашивание:



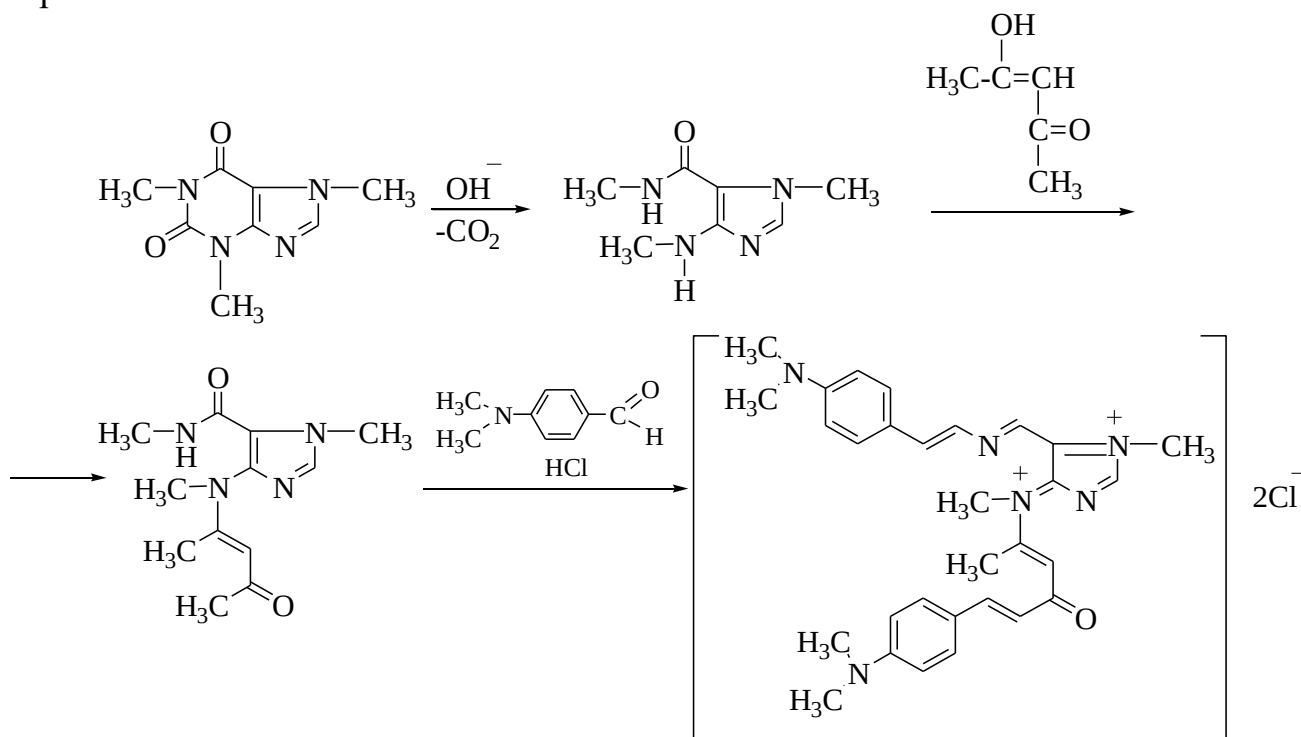
Специфические методы идентификации:

Кофеин:

1. Физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия.

2. Реакция с раствором калия йодида йодированным в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной – образуется коричневый осадок, растворимый при нейтрализации раствором натрия гидроксида разведенным.

3. Реакция с ацетилацетоном и диметиламинобензальдегидом. Раствор субстанции в смеси ацетилацетона и раствора натрия гидроксида разведенного нагревают на водяной бане, охлаждают и прибавляют раствор диметиламинобензальдегида в кислоте хлористоводородной и еще раз нагревают. Охлаждают и прибавляют воду – появляется интенсивное синее окрашивание:

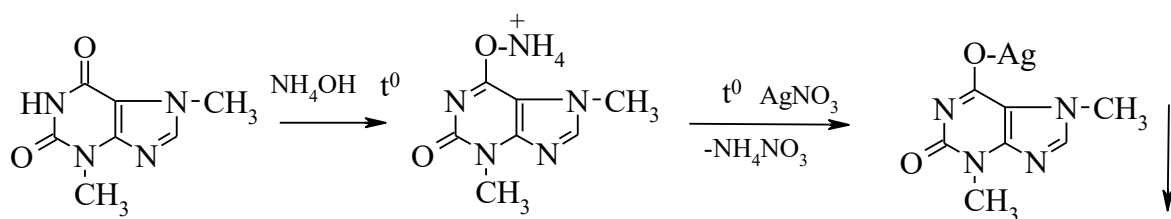


4. Нефармакопейная реакция – с раствором танина образуется белый осадок, растворимый в избытке реактива.

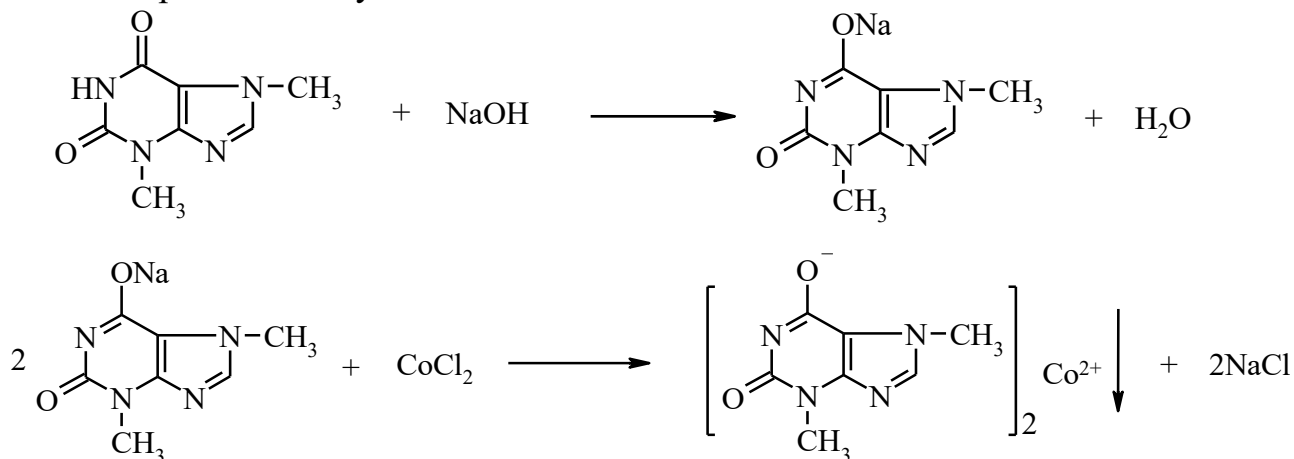
Теобромин:

1. ИК-спектроскопия.

2. При взаимодействии аммонийной соли теобромина с раствором серебра нитрата - раствор остается прозрачным. При дальнейшем кипячении смеси в течение нескольких минут - выпадает белый кристаллический осадок



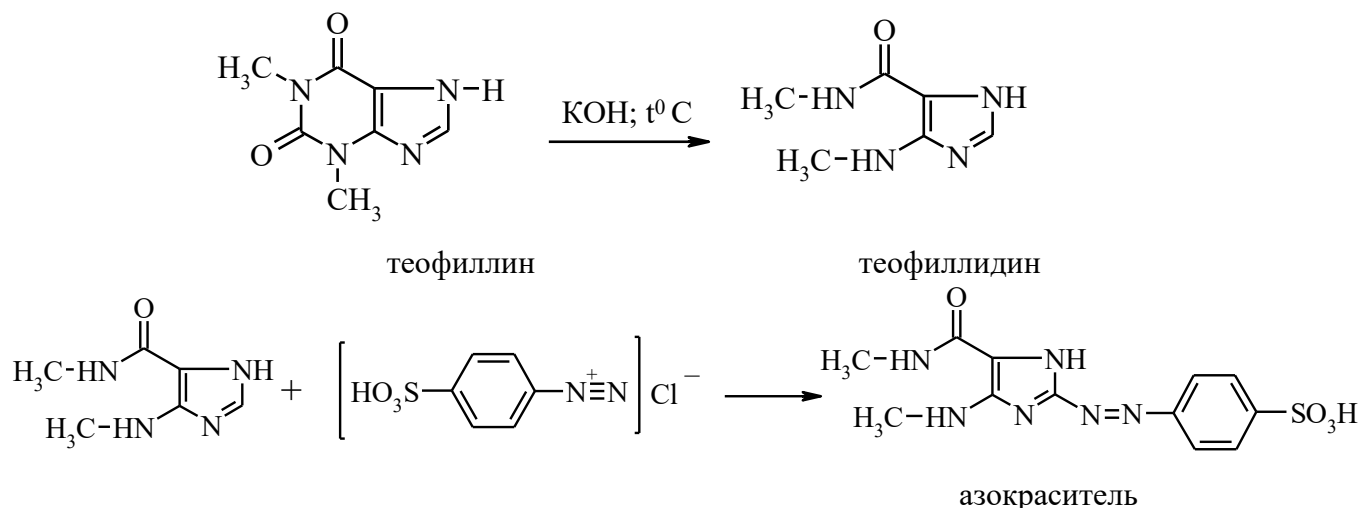
3. Нефармакопейная реакция - реакция натриевой соли теобромина, полученной при взаимодействии натрия гидроксида с избытком теобромина (используется фильтрат) с раствором кобальта (II) хлорида – появляется быстро исчезающее интенсивное фиолетовое окрашивание и образуется осадок серовато – голубого цвета:



Теofilлин:

1. Физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия.

2. Теофиллин после щелочного гидролиза (с концентрированным раствором калия гидроксида при нагревании) образует теофиллидин, который с диазотированным раствором сульфаниловой кислоты постепенно образует красное окрашивание (азокраситель):



Нефармакопейные реакции:

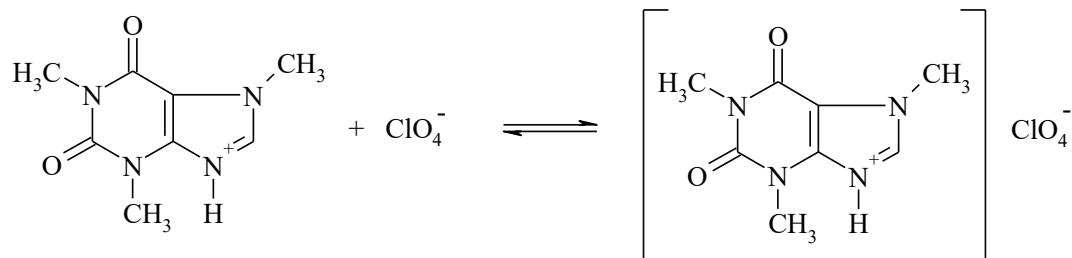
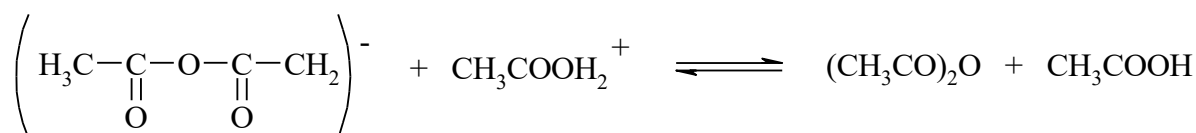
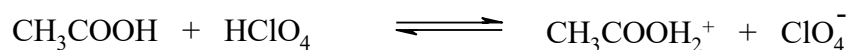
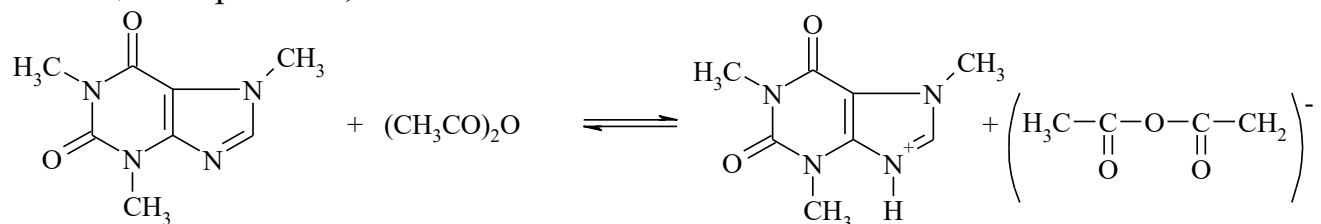
3. Реакция натриевой соли теофиллина с раствором кобальта (II) хлорида – образуется белый с розовым оттенком осадок кобальтовой соли.

4. Со щелочным раствором натрия нитропруссид – образуется зеленое окрашивание, исчезающее при прибавлении избытка кислоты.

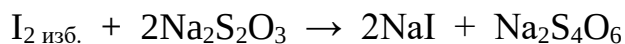
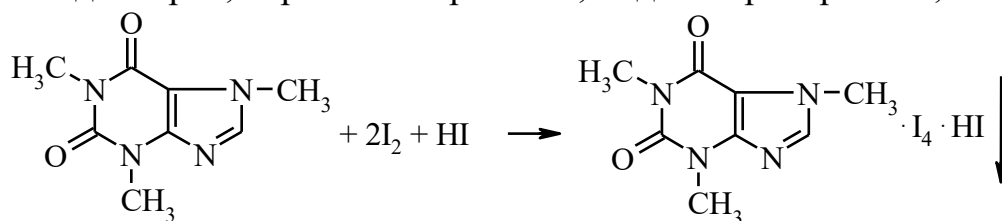
Количественное определение.

Кофеин:

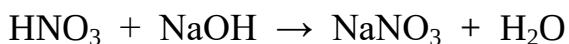
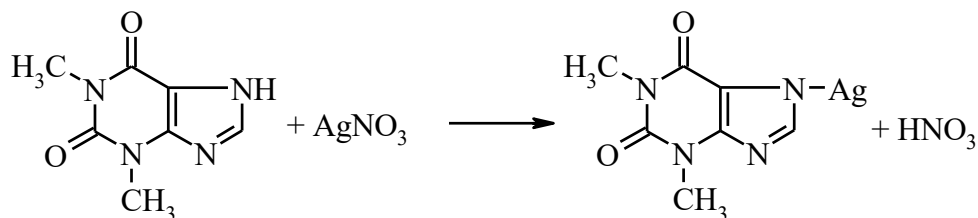
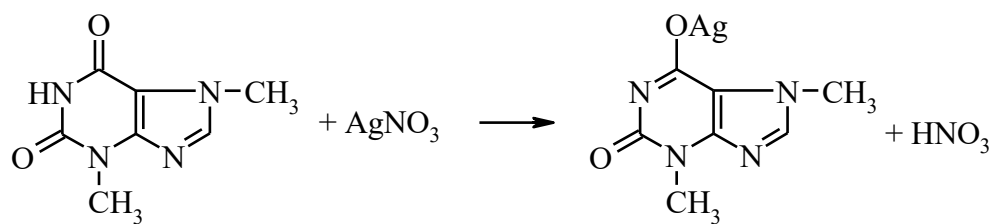
1. Ацидиметрия в неводной среде в смеси кислоты уксусной безводной, уксусного ангидрида и толуола, прямое титрование потенциометрически, $s=1$:



2. Йодометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал; $s=1/2$:



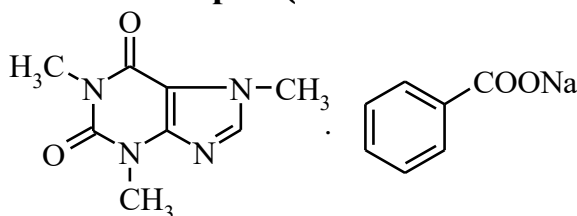
Теобромин и теофиллин определяют методом алкалиметрии по заместителю (непрямая алкалиметрия), основанным на образовании солей серебра с выделением эквивалентных количеств кислоты азотной, которую оттитровывают 0,1 M раствором натрия гидроксида, индикатор – фенолфталеин (теобромин) или бромтимоловый синий (теофиллин), или феноловый красный, $s = 1$:



Хранение. Лекарственные средства пуриновых алкалоидов хранят в хорошо укупоренной таре. Теофиллин предохраняют от действия света.

Применение. Кофеин применяют как стимулятор центральной нервной системы, кардиотоническое средство, при спазмах сосудов; теобромин и теофиллин – спазмолитические (сосудо-, бронхорасширяющие) и диуретические средства.

Кофеин-бензоат натрия (Coffeinum-natrii benzoas)



Получение. Получают смешиванием и упариванием досуха водных растворов, содержащих эквимолекулярные количества кофеина и натрия бензоата.

Свойства. Белый порошок без запаха, слабогорького вкуса. Легко растворим в воде, трудно – в спирте.

Идентификация:

1. Кофеин после экстрагирования хлороформом из щелочного раствора определяют:

- а) по температуре плавления (234-237°C);
- б) реакцией на ксантины (мурексидная проба);
- в) реакцией с раствором танина;
- г) реакцией с раствором йода.

2. Натрия бензоат:

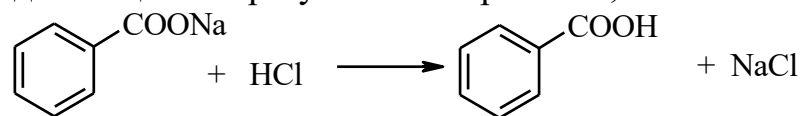
а) реакцией с раствором железа (III) хлорида – осадок светло-желтого цвета (см. *Натрия бензоат*);

б) по окраске пламени в желтый цвет (катион натрия).

Количественное определение:

1. Содержание кофеина определяют йодометрически (см. *Кофеин*). В перерасчете на сухое вещество его должно быть не менее 38,0% и не более 40,0%.

2. Натрия бензоат определяют ацидиметрически в присутствии смешанного индикатора – раствор метилового оранжевого и метиленового синего в соотношении (1:1) и эфира для экстрагирования кислоты бензойной, выделяющейся в результате титрования, $s = 1$.



Натрия бензоата в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 58,0% и не более 62,0%.

В лекарственных формах кофеин-бензоат натрия чаще всего определяют ацидиметрически по натрия бензоату. Титр кофеин-бензоата натрия рассчитывают, исходя из содержания натрия бензоата в лекарственном веществе.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

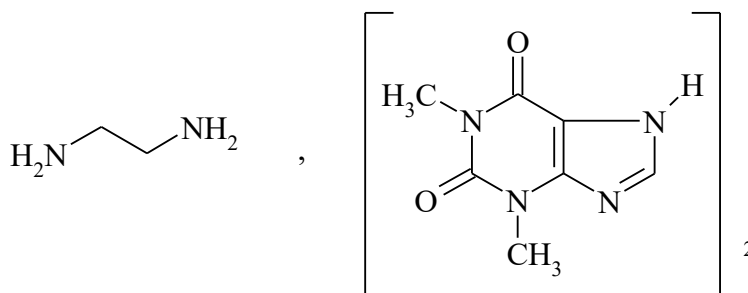
Применение. Стимулятор центральной нервной системы и кардиотоническое средство. Благодаря растворимости в воде используется, в частности, в виде инъекционных растворов.

Теofilлин-этилендиамин безводный (Theophyllum et ethylenediaminum anhydricum) (ГФУ)

Эуфиллин (Euphyllum)

Theophylline-ethylenediamine, anhydrous*

Aminophylline*

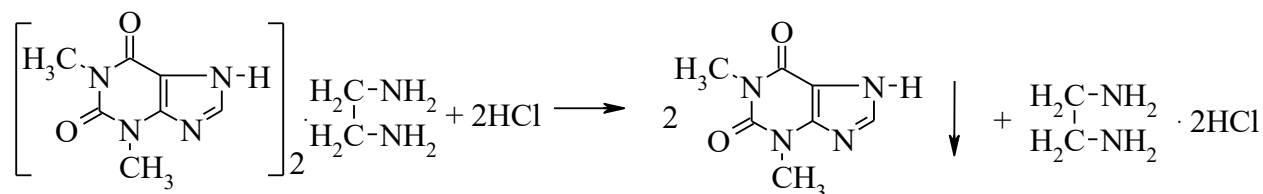


Теofilлин с 1,2-этилендиамином

Свойства. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом. Гигроскопичный. На воздухе поглощает углекислоту, при этом уменьшается растворимость. Растворим в воде, водные растворы имеют щелочную реакцию, практически не растворим в этаноле.

Идентификация:

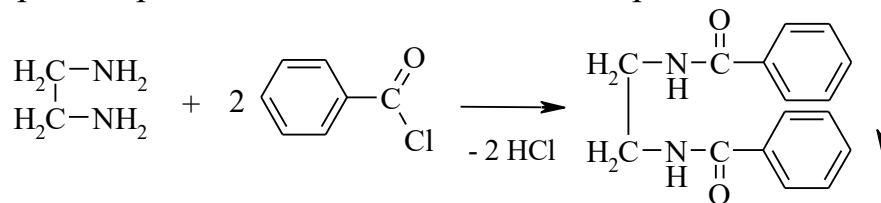
Перед проведением испытаний разделяют оба компонента соли действием раствора кислоты хлористоводородной:



Осадок отфильтровывают, сушат и идентифицируют теofilлин (см. *Теофиллин*):

1. физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия.
2. теofilлидиновой пробой;
3. реакцией на ксантины.

В фильтрате определяют *этилендиамин* после подщелачивания смеси раствором натрия гидроксида действием бензоилхлорида:



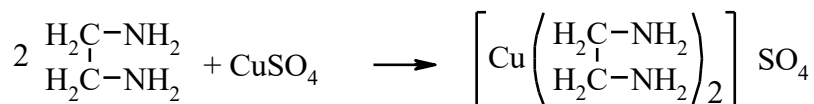
Образовавшийся осадок идентифицируют по температуре плавления.

Нефармакопейные реакции:

1. Натриевую соль теofilлина определяют с раствором кобальта (II) хлорида

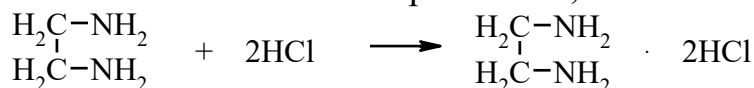
по образованию белого осадка с розовым оттенком (см. *Теофиллин*).

2. Этилендиамин – реакцией с раствором меди (II) сульфата – образуется ярко-фиолетовое окрашивание:



Количественное определение:

1. Этилендиамин определяют ацидиметрически, индикатор бромкрезоловый зеленый или метиловый оранжевый, $s=1/2$:



Этилендиамина в эуфиллине должно быть 13,5-15,0% или в эуфиллине для инъекций – 18-22%.

2. Теофиллин определяют методом алкаиметрии по заместителю после высушивания навески в сушильном шкафу при 125-130° С до исчезновения запаха аминов, $s=1$.

Содержание безводного теофиллина в эуфиллине должно быть 84,0-87,4%, в эуфиллине для инъекций – 75-82%.

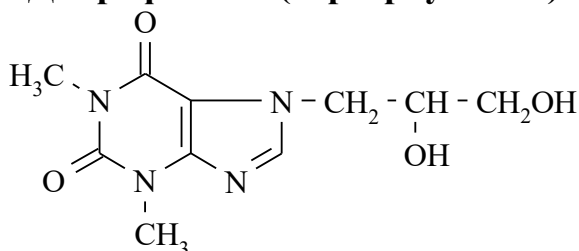
В экстемпоральных лекарственных формах эуфиллин чаще всего определяют по этилендиамину с учетом его нормативного процентного содержания в веществе.

Хранение. Учитывая способность поглощать углекислый газ, хранят в хорошо укупоренной, заполненной доверху таре, предохраняя от действия света и влаги.

Применение. Спазмолитическое, бронхорасширяющее и диуретическое средство. Применяют перорально, внутримышечно (12 и 24% растворы) и внутривенно (2,4% раствор).

Близкими к теофиллину по действию и структуре являются синтетические вещества – дипрофиллин и ксантинола никотинат.

Дипрофиллин (Diprophyllinum)

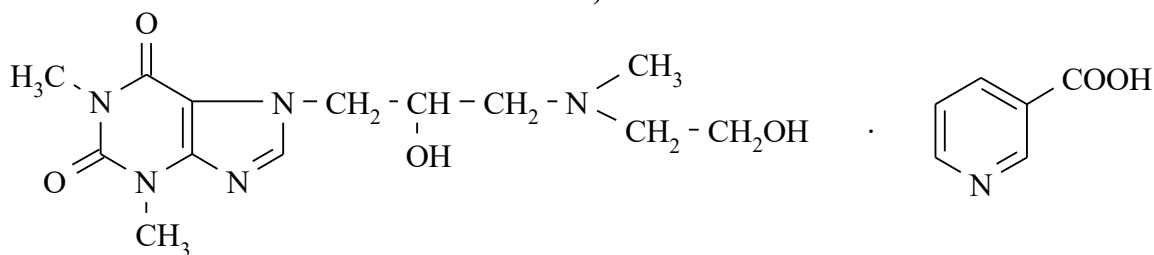


7-(2',3'-Дигидроксипропил)-теофиллин

Применение. Менее токсичен, чем теофиллин. Применяют при спазмах коронарных сосудов, сердечной и бронхиальной астме, гипертонической болезни.

Ксантинола никотинат (Xantinoli nicotinas)

Компламин, Теоникол



7-[2'-Гидрокси-3'-(*N*-метил-β-гидроксиэтиламино)-пропил]-теофиллина
никотинат

Применение. Средство для улучшения периферического и церебрального кровообращения.

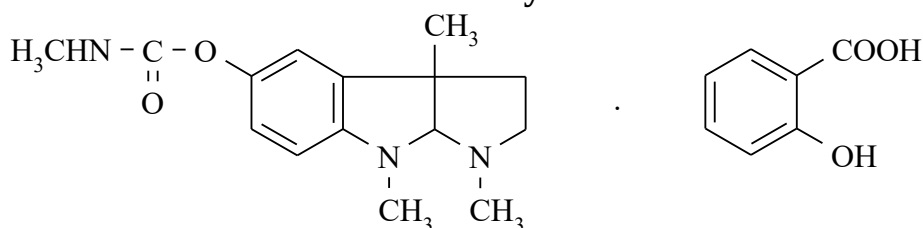
АЛКАЛОИДЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

Основные представители индольных алкалоидов:

- 1) алкалоиды калабарских бобов – физостигмин;
- 2) алкалоиды рвотного ореха – стрихнин;
- 3) алкалоиды раувольфии – резерпин;
- 4) алкалоиды спорыньи (маточных рожков) – эргоалкалоиды.

Физостигмина салицилат (*Physostigmini salicylas*)

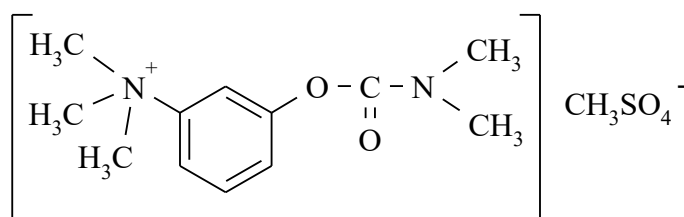
*Eserini salicylas**



Синтетическим заменителем по действию является прозерин.

Прозерин (*Proserinum*)

*Neostigmine methylsulfate**



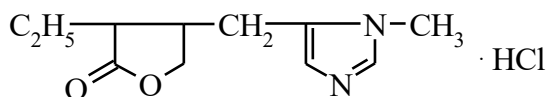
Хранение. В хорошо укупоренных склянках темного стекла, предохраняя от действия света.

Применение. Антихолинэстеразные, миотические средства – при глаукоме. Прозерин применяют также при миастении, двигательных нарушениях, невритах.

АЛКАЛОИДЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

Алкалоиды, производные имидазола, содержатся в некоторых видах растений рода *Pilocarpus*. В медицинской практике применяют, выделенный из растения *Pilocarpus jaborandi* либо синтетический пилокарпина гидрохлорид.

Пилокарпина гидрохлорид (Pilocarpini hydrochloridum)



α -Этил- β -(1-метилимидазолил-5-метил)- γ -бутиролактона гидрохлорид

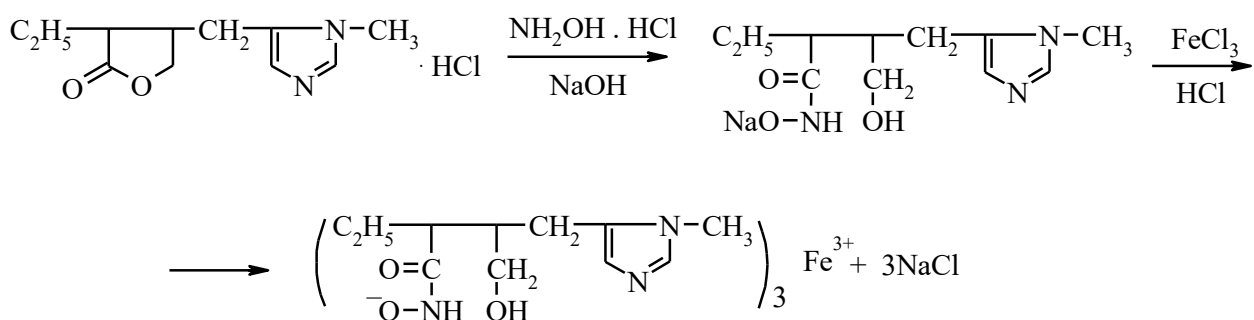
Активностью обладает природный правовращающий цис-изомер.

Свойства. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Идентификация:

1. Сульфангидрид дает реакции на хлориды.
2. Реакция образования надхромовых кислот (смесь пероксида водорода, кислоты серной концентрированной и калия дихромата), которые в присутствии пилокарпина извлекаются хлороформом и окрашивают хлороформный слой в сине-фиолетовый цвет. В отсутствие пилокарпина окрашенный продукт хлороформом не экстрагируется.
3. Удельное оптическое вращение от $+88,5^\circ$ до $+91^\circ$ (2% водный раствор).
4. Реакция Легала на лактонное кольцо. С раствором натрия нитропруссидом в щелочной среде образуется вишневое окрашивание, не исчезающее при прибавлении избытка кислоты хлористоводородной. Эту реакцию можно использовать для фотоколориметрического определения пилокарпина в 1% водных растворах.

5. Гидроксамовая проба (бутиролактон):



красно-фиолетовое окрашивание

Количественное определение:

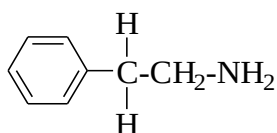
1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, $s=1$.
2. Алкалиметрия в спиртовой среде, $s=1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

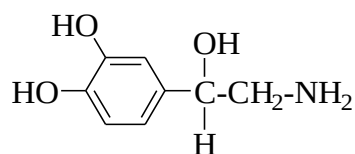
Применение. Холинолитическое (миотическое) средство. Назначают в виде глазных капель или мазей для лечения глаукомы.

АЛКАЛОИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭКЗОЦИКЛИЧЕСКИЙ АЗОТ

Среди биологически активных веществ этой группы в медицинской практике наибольшее применение нашел производное β -фенилэтиламина – эфедрин, близкий по своей структуре к гормонам адреналин и норадреналин.

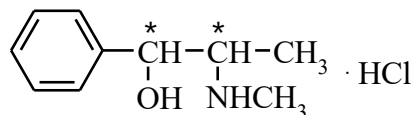


β -фенилэтиламин



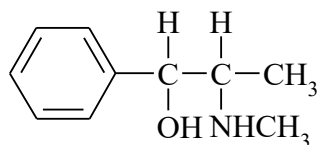
норадреналин

Эфедрина гидрохлорид (*Ephedrini hydrochloridum*)

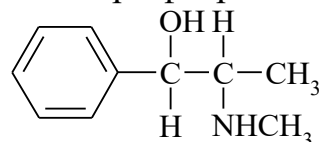


(-) 1-Фенил-2-метиламинопропанола-1 гидрохлорид

Получение. Эфедрин и его изомер – псевдоэфедрин находятся в различных видах эфедры. В настоящее время получают синтетически. Природный алкалоид – левовращающий *эритро*-изомер эфедрина.



эфедрин
(*эритро*-изомер)



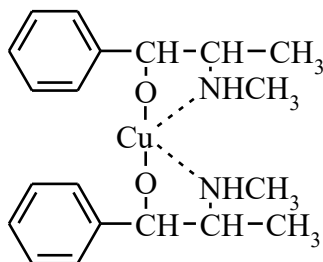
псевдоэфедрин
(*трео*-изомер)

Свойства. Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически не растворим в эфире.

Основание эфедрина растворимо в воде, поэтому при действии растворов едких щелочей на раствор соли осадок не выпадает. Этим эфедрина гидрохлорид отличается от большинства других солей алкалоидов.

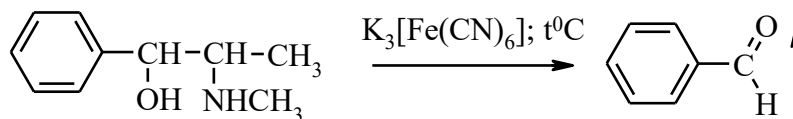
Идентификация:

1. Субстанция дает реакции на хлориды.
2. При прибавлении к раствору субстанции раствора меди (II) сульфата в присутствии натрия гидроксида образуется комплексное соединение синего цвета:



При взбалтывании этого раствора с эфиром, эфирный слой окрашивается в фиолетово-красный цвет, водный – сохраняет синее окрашивание.

3. При нагревании с кристалликом калия феррицианида ощущается запах бензальдегида (горького миндаля):



4. Удельное оптическое вращение: от -33° до -36° (5% водный раствор).

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, s = 1.
2. Алкалиметрия в спирто-хлороформной среде, s = 1.
3. Аргентометрия по связанной кислоте хлористоводородной, s = 1.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Симпатомиметическое (сосудосуживающее, бронхорасширяющее) средство.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ИЗ ГРУППЫ УГЛЕВОДОВ И ГЛИКОЗИДОВ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ИЗ ГРУППЫ УГЛЕВОДОВ

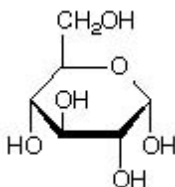
Углеводы (глициды) – группа органических соединений, состоящих из углерода, водорода и кислорода. Большинство углеводов соответствует общей формуле $C_m(H_2O)_n$. По химическим свойствам углеводы – полигидроксильные соединения, содержащие или образующие в результате таутомерных превращений или после гидролиза альдегидную или кето-группу.

Углеводы классифицируют:

- 1) по количеству атомов углерода в молекуле – тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы и т.д.;
- 2) по основной функциональной группе – альдозы и кетозы;
- 3) по характеру образованного цикла (для циклических структур) – фуранозы и пиранозы;
- 4) по числу моносахаридных единиц в молекуле – простые углеводы (моносахариды, монозы), олигосахариды (от 2 до 10 моносахаридов) и полисахариды (свыше 10 моносахаридов).

Глюкоза безводная (Glucosum anhydricum)(ГФУ)

Glucosae anhydrous*



(+)-D-глюкопираноза

Получение. Для медицинских целей глюкозу получают гидролизом картофельного или кукурузного крахмала в присутствии минеральных кислот.



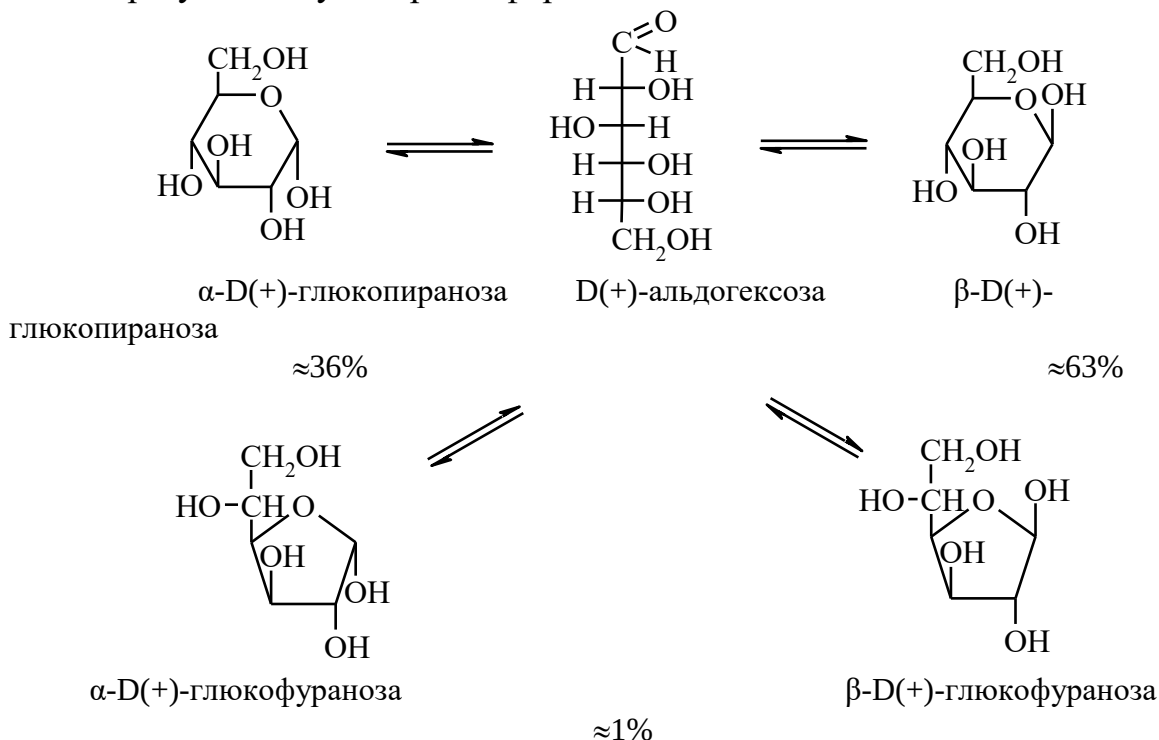
Очищают глюкозу перекристаллизацией из водных или водно-спиртовых растворов, причем, если кристаллизацию проводить при температуре выше 30°C получают безводную глюкозу, а при температуре ниже 30°C – кристаллогидрат, содержащий 1 молекулу воды: $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$.

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, сладкий на вкус. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96% спирте.

Идентификация:

1. Поскольку глюкоза — оптически активное вещество, для ее идентификации и испытания на чистоту фармакопей рекомендует определять удельное оптическое вращение (от $+52,5^\circ$ до $+53,3^\circ$, в пересчете на сухое вещество). Определение проводят для 10%-ного водного раствора в присутствии раствора аммиака.

Для глюкозы характерно явление **мутаротации** — изменение с течением времени угла вращения свежеприготовленных растворов углеводов. Явление мутаротации объясняется следующим образом: глюкоза может существовать в нескольких таутомерных формах. Кристаллическая глюкоза, полученная перекристаллизацией из водно-спиртовых растворов, на 100% α -D-(+) глюкопираноза. При растворении в воде образуются таутомерные формы соответственно схеме:



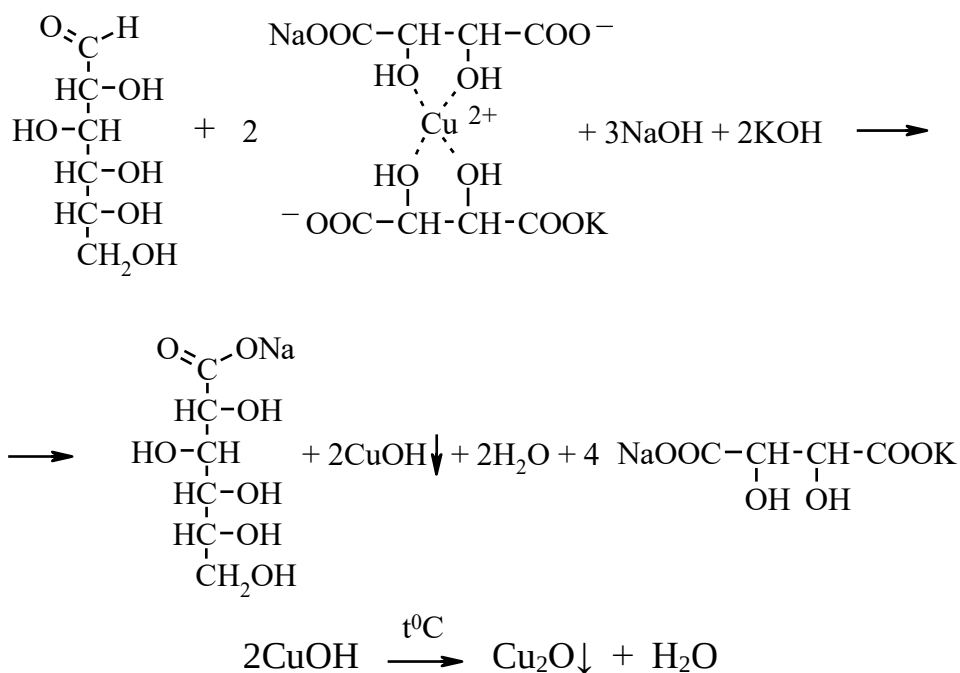
α -D-(+)-глюкопираноза имеет удельное оптическое вращение около $+119^\circ$; β -D-(+)-глюкопираноза — около $+19^\circ$. В результате взаимных превращений образуется равновесная смесь различных таутомерных форм D-глюкозы, содержащая $\approx 63\%$ β -D-(+)-глюкопиранозы, $\approx 36\%$ α -D-(+)-глюкопиранозы и менее одного процента суммы ациклической формы и глюкофураноз. Удельное оптическое вращение этой смеси составляет $+51,5^\circ$ — $+53^\circ$. Для более быстрого наступления равновесия в качестве катализатора к раствору глюкозы прибавляют несколько капель раствора аммиака.

Хиральный центр, возникший в результате внутримолекулярного образования полуацеталя или полукеталя, называют аномерным, а α - и β -

формы – аномерами. В общих случаях α -формой монозы называется циклическая форма, у которой полуацетальный гидроксил обращен в ту же сторону, что и гидроксил у последнего асимметрического атома углерода; β -форма содержит гидроксил, направленный в сторону, противоположную той, в которую направлен гидроксил у последнего асимметрического атома углерода.

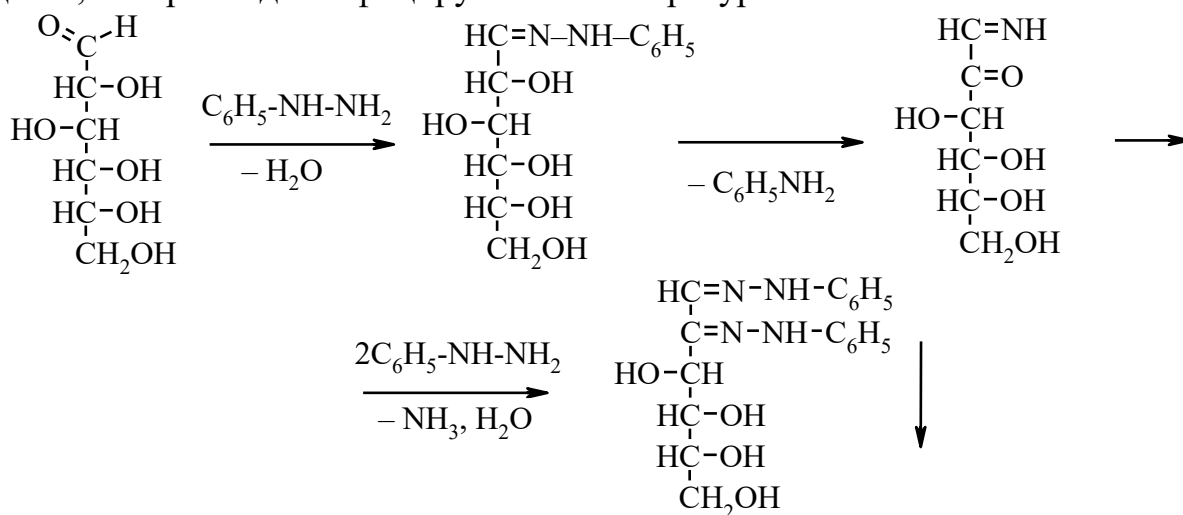
2. Тонкослойная хроматография.

3. При нагревании субстанции с медно-тарtratным раствором (реактив Фелинга) образуется красный осадок:

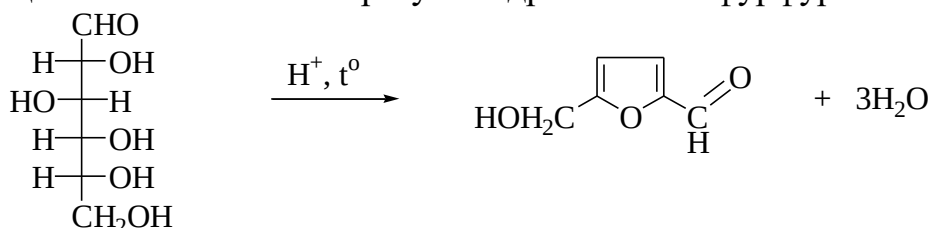


Кроме реактива Фелинга, для окисления глюкозы может быть использован аммиачный раствор серебра нитрата (реакция «серебряного зеркала») и реактив Несслера.

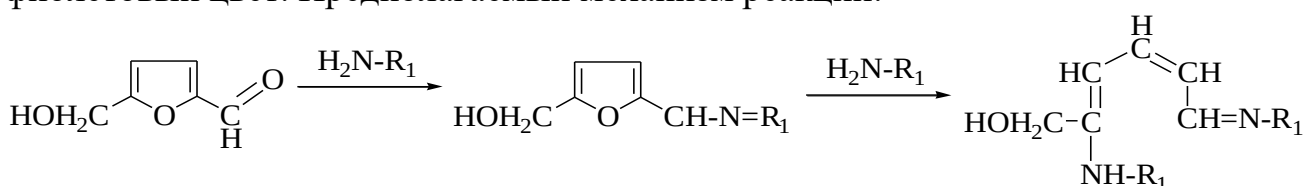
4. Нефармакопейные реакции: а) глюкоза с фенилгидразином образует осадок фенилгидразона, который при нагревании образует озазон желтого цвета, который идентифицируют по температуре плавления:



б) при нагревании с минеральными кислотами или кислотой щавелевой глюкоза образует гидроксиметилфурфурол:



Гидроксиметилфурфурол – летучее соединение, взаимодействует с анилином или новокаином, нанесенным на фильтровальную бумагу, которой накрывают пробирку. Вначале образуется основание Шиффа светло-желтого цвета, а затем фурановый цикл раскрывается с образованием полиметинового красителя, окрашенного в малиново-фиолетовый цвет. Предполагаемый механизм реакции:



В методиках экспресс-анализа лекарственных форм для идентификации глюкозы используют также реакцию с тимолом и кислотой серной концентрированной – появляется темно-красное окрашивание; или взаимодействие с резорцином и кислотой хлористоводородной разведенной – при нагревании до кипения появляется розовое окрашивание.

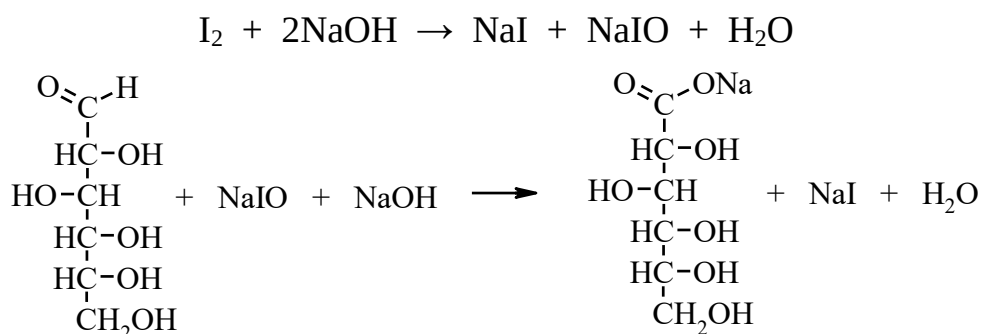
Количественное определение. Согласно ГФУ количественное определение глюкозы в субстанции не проводится.

1. Содержание глюкозы в растворах для инъекций определяют методом поляриметрии.

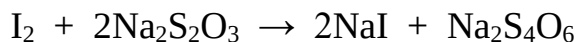
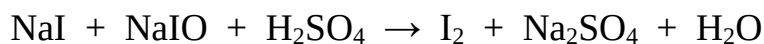
2. Рефрактометрия.

3. Йодометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, s=1.

К субстанции прибавляют избыток титрованного раствора йода и раствор натрия гидроксида:



Через некоторое время прибавляют раствор кислоты серной и избыток йода оттитровывают натрия тиосульфатом:



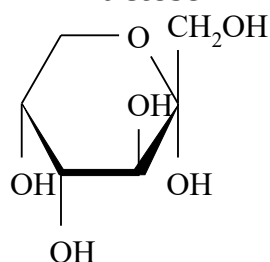
Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. При различных заболеваниях сердца, при шоке, коллапсе, в качестве источника легко усваиваемого организмом питания, улучшающего функции различных органов.

Фруктоза (Fructosum) (ДФУ)

Fructose*

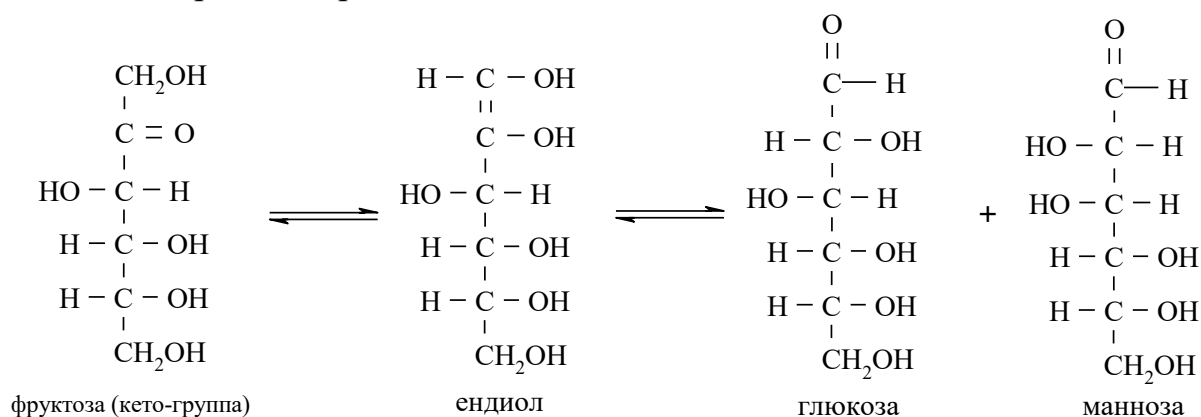


D-арабино-Гекс-2-улопираноза

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, очень сладкий на вкус. Очень легко растворим в воде, растворим в этаноле.

Идентификация:

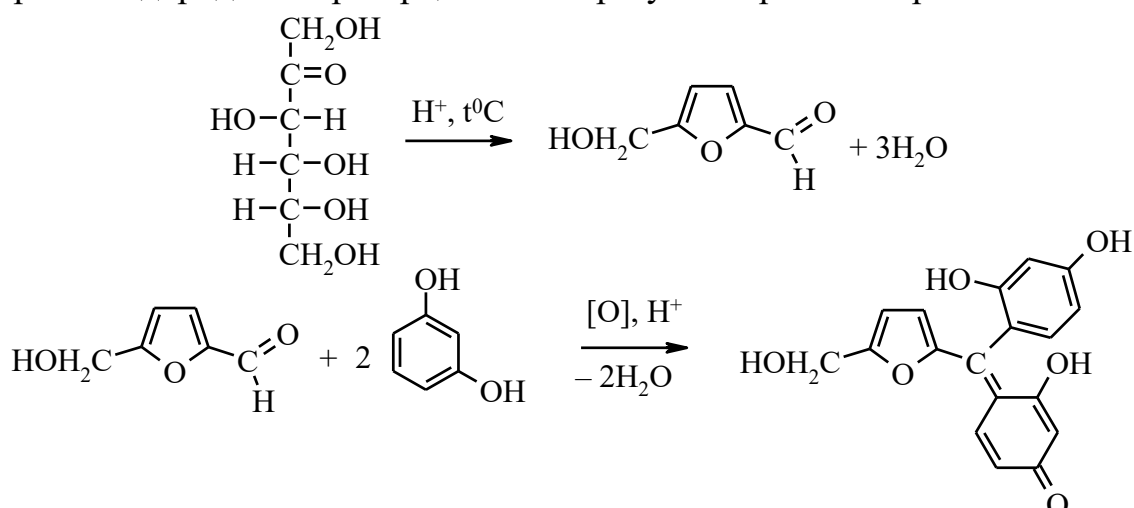
1. Методом тонкослойной хроматографии.
2. Субстанция при нагревании с медно-тартратным раствором образует красное окрашивание. Фруктоза принадлежит к кетозам, а кетоны как известно не восстанавливают ни реактив Феллинга, ни реактив Толленса. В отличие от остальных кетоз, фруктоза изомеризуется в щелочной среде с образованием смеси альдоз – глюкозы и маннозы:



Образовавшаяся в результате кето-альдозной изомеризации, смесь альдоз вступает в реакцию с медно-тартратным раствором (см. Глюкоза).

3. С кислотой хлористоводородной концентрированной при нагревании субстанция образует коричневое окрашивание.

4. При нагревании субстанции со смесью кислоты хлористоводородной и резорцином – образуется красное окрашивание:



5. Нефармакопейные реакции.

а) при взаимодействии субстанции с α -нафтолом в присутствии кислоты серной концентрированной образуется фиолетовое окрашивание;

б) субстанция дает реакцию с фенилгидразом (см. *Глюкоза*);

Количественное определение. ГФУ не предусматривает определение количественного содержания фруктозы в субстанции.

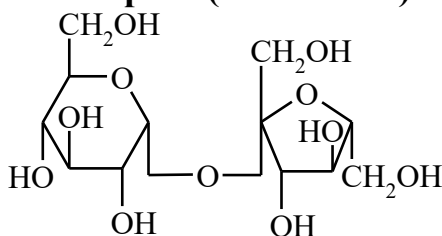
1. Поляриметрия.

2. Йодометрия в щелочной среде, обратное титрование, индикатор – крахмал, $s = 1$ (см. *Глюкоза*).

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Регидратирующее и гепатопротекторное средство. Препарат для углеводного питания. Применяют при гиповолемии, заболеваниях печени, повышенном внутричерепном давлении, глаукоме, кахексии, остром алкогольном опьянении, дефиците глюкозы в до- и послеоперационном периоде.

Сахароза (Saccharum)



2 α -D-глюкопиранозидо- β -D-фруктофуранозид

Сахароза – тростниковый или свекловичный сахар.

Свойства. Белое кристаллическое вещество, без запаха, сладкое на вкус. Растворим в 0,5 частях воды и в 60 частях спирта, не растворим в эфире и хлороформе.

Плавится при температуре 184–185°C, при дальнейшем нагревании темнеет и превращается в бурую, горькую на вкус массу (карамель).

Поскольку гликозидную связь в молекуле сахарозы образуют полуацетальные гидроксилы глюкозы и фруктозы, т.е. полуацетальный гидроксил глюкозы связан, она является не восстанавливающим и не мутаротирующим сахаром.

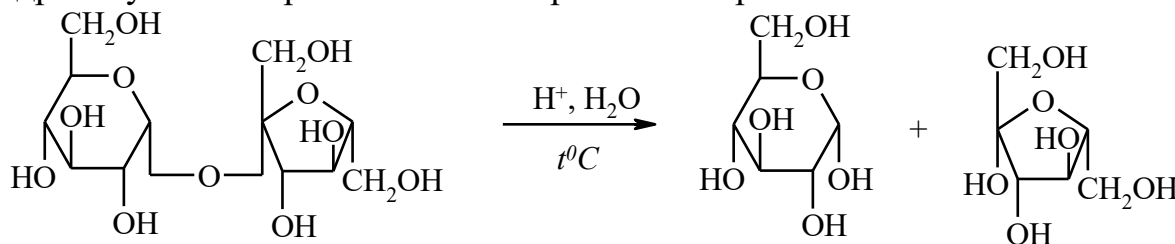
Идентификация:

1. К раствору субстанции прибавляют раствор меди (II) сульфата и натрия гидроксида – образуется интенсивное синее окрашивание (полигидроксисоединение), которое не изменяется при нагревании (невосстанавливающий сахар). К горячему раствору прибавляют раствор кислоты хлористоводородной, нагревают и добавляют избыток раствора натрия гидроксида – постепенно выпадает оранжевый осадок (реакция на глюкозу, образовавшуюся в результате гидролиза).

2. Реакция с кобальта нитратом в щелочной среде появляется характерное фиолетовое окрашивание.

3. В лекарственных формах сахарозу идентифицируют реакцией с резорцином – при нагревании в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной появляется красное окрашивание.

4. При нагревании подкисленных водных растворов сахароза легко гидролизуется с образованием инвертного сахара:



Удельное оптическое вращение раствора сахарозы до гидролиза составляет:

$$[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$$

В результате гидролиза образуется равновесная смесь сахаров, состоящая из равных количеств:

$$\text{глюкозы } [\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ \text{ и фруктозы } [\alpha]_D^{20} = -93^\circ$$

Общее суммарное вращение будет отрицательным ($\approx -20^\circ$). Таким образом, **явление изменения не только угла, но и знака вращения после гидролиза называют явлением инверсии.**

Испытания на чистоту. Примесь инвертного сахара определяют взаимодействием с медно-тартратным раствором – не должен выпадать желтый или красный осадок.

Количественное определение. Проводят рефрактометрическим, поляриметрическим методом или после гидролиза в присутствии кислоты хлористоводородной методом Бертрана по продуктам взаимодействия с реактивом Фелинга.

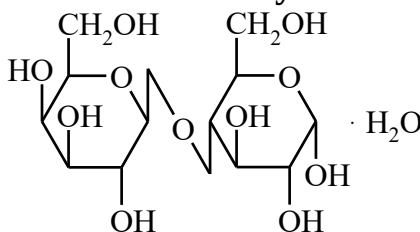
Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Для приготовления сиропов и как вспомогательное вещество при изготовлении лекарственных форм.

Лактоза моногидрат (Lactosum monohydricum)(ГФУ)

Сахар молочный (Saccharum lactis)

Lactose monohydrate*



O-β-D-галактопиранозил-(1→4)-α-D-глюкопираноза моногидрат
или

4-β-D-галактопиранозида-α-D-глюкопираноза

Уже название этого сахара говорит о том, что он встречается в молоке млекопитающих; женское молоко содержит 5–8% лактозы, коровье – 4-6%.

Получение. В промышленном масштабе лактозу получают в качестве побочного продукта при производстве сыра.

Свойства. Белые кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, слабого сладкого вкуса. Легко, но медленно растворим в воде, мало растворим в спирте, не растворим в эфире и хлороформе.

Кислородный мостик, связывающий два остатка моносахарида в молекуле лактозы, соединяет первый атом галактозы с четвертым атомом углерода остатка глюкозы.

Полуацетальный гидроксил глюкозы в молекуле лактозы, в отличие от молекулы сахарозы, остается свободным, поэтому лактоза является мутаротирующим и восстанавливающим сахаром.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Водный раствор лактозы при нагревании с раствором аммиака окрашивается в красный цвет.

3. Удельное оптическое вращение лактозы составляет от +54,4° до +55,9° (10% водный раствор в пересчете на сухое вещество). Измерение угла вращения проводят через 30 мин после прибавления к раствору лактозы 2 капль раствора аммиака.

Нефармакопейная реакция:

4. Раствор лактозы восстанавливает медно-тарtratный реактив.

Количественное определение Согласно ГФУ количественное определение глюкозы в субстанции не проводится.

В лекарственных формах количественное определение лактозы проводят теми же методами, что и глюкозы.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Лактоза отличается от других сахаров отсутствием гигроскопичности и поэтому используется для приготовления порошков с легко гидролизующимися веществами. Ее кристаллы имеют насыпную плотность, близкую к плотности большинства ядовитых и сильнодействующих веществ, и поэтому лактоза широко применяется для изготовления тритураций. Входит молочный сахар в состав питательных смесей для детского диетического питания.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ИЗ ГРУППЫ ГЛИКОЗИДОВ

Гликозиды – это природные углеводсодержащие вещества, в которых гликозильная часть молекулы (циклическая форма сахаров) связана с органическим радикалом, не являющимся сахаром (агликон или генин).

По природе сахарной части гликозиды делят на две группы: пиранозиды и фуранозиды. Различают также α - и β -гликозиды в зависимости от конфигурации углевода, связанного с агликоном. Сахарная часть молекулы может содержать один или несколько связанных между собой сахаров.

Связь сахарного остатка с генином осуществляется либо через кислород (О-гликозиды), либо через азот (N-гликозиды), либо через серу (тиогликозиды).

О-гликозиды по характеру агликона делят на:

- 1) фенологликозиды (гликозиды толокнянки – арбутин);
- 2) антрахинонгликозиды (гликозиды крушины, ревеня, алоэ);
- 3) флавоногликозиды (катехины, рутин);
- 4) азотсодержащие (амигдалин);
- 5) глюкоалкалоиды (соласодин);
- 6) стероидные гликозиды (сердечные гликозиды);
- 7) дубильные вещества (танин);
- 8) сапонины.

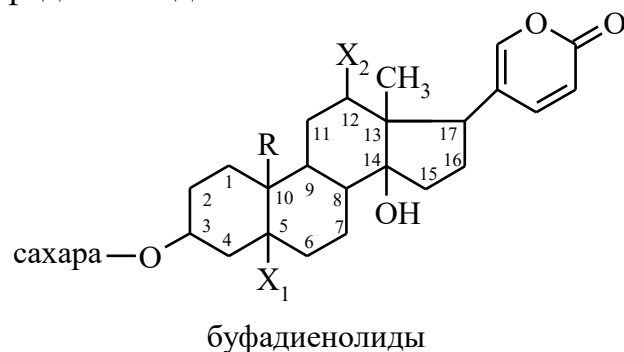
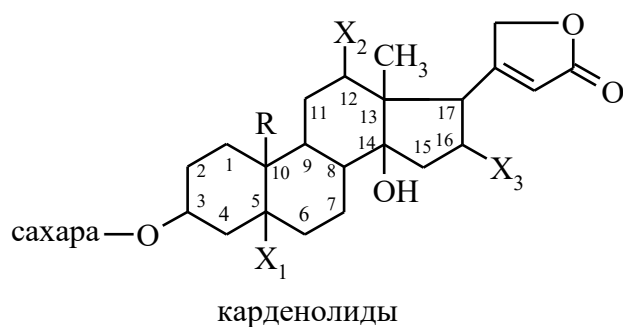
Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды – биологически активные вещества, содержащиеся в некоторых видах растений или выделениях некоторых видов жаб и обладающие способностью в малых дозах оказывать специфическое действие на сердечную мышцу.

Сахара, входящие в состав сердечных гликозидов, за исключением глюкозы и рамнозы, специфичны для данной группы веществ. Это 6-дезоксигексозы (L-рамноза), 2,6-дезоксигексозы (D-дигитоксоза) или их 3-О-метиловые эфиры (D-цимароза, L-олеандроза).

Агликоны (генины) сердечных гликозидов имеют стероидную структуру, т.е. являются производными циклопентанопергидрофенантрена.

По химическому строению агликоны можно разделить на две группы, отличающиеся структурой присоединенного в положении 17 лактонного цикла. Сердечные гликозиды, содержащие пятичленное лактонное кольцо, принято называть карденолидами, а имеющие шестичленное лактонное кольцо с двумя двойными связями – буфадиенолидами.



Специфическое действие гликозида на сердце обусловлено наличием в молекуле агликона лактонного цикла в положении 17 и гидроксила в положении 14. На кардиотоническое действие большое влияние оказывает заместитель в положении 10. Для большинства агликонов это метильная или альдегидная группа.

Радикалы агликонов некоторых кардиенолидов

Агликоны	Радикалы			
	R	X ₃	X ₂	X ₁
Дигитоксигенин	–CH ₃	–	–	–
Гитоксигенин	–CH ₃	–OH	–	–
Дигоксигенин	–CH ₃	–	–OH	–
Олеандригенин	–CH ₃	–OCOCH ₃	–	–
Строфантинин	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	–	–	–OH

Идентификация: Для идентификации сердечных гликозидов могут быть использованы общие реакции.

Первая группа цветных реакций позволяет подтвердить наличие в молекуле **стероидного цикла**. К ним относятся:

1. Реакция *Либермана–Бурхардта*: небольшое количество вещества растворяют в нескольких каплях кислоты уксусной ледяной и смешивают со смесью уксусного ангидрида и кислоты серной концентрированной. Медленно появляется окрашивание, переходящее от розового к зеленому

или синему. Эту реакцию дают гликозиды, которые при обработке сильными кислотами способны к дегидратации.

2. Реакция *Розенхейма*: к хлороформному раствору вещества прибавляют 96% кислоту трихлоруксусную – появляется окрашивание, постепенно изменяющееся от розового до фиолетового и синего. Эта реакция характерна для стероидов, содержащих диеновую группу или способных образовывать ее под действием реактива.

3. Стероидный цикл в карденолидах обнаруживают также флуориметрическим методом, используя в качестве реактива смесь кислот фосфорной и серной с железом (III) хлоридом; раствор железа перхлората в кислоте серной и др.

Вторая группа цветных реакций основана на обнаружении **пятичленного лактонного цикла** в молекуле карденолидов. К их числу относятся:

1. Реакция *Легала* – при взаимодействии в щелочной среде с натрием нитропруссидом появляется и постепенно исчезает красное окрашивание.

2. Реакция *Раймонда* – в щелочной среде с *m*-динитробензолом появляется красно-фиолетовое окрашивание.

3. Реакция *Бальета* – со щелочным раствором кислоты пикриновой появляется оранжево-красное окрашивание. Для подтверждения шестичленного лактонного цикла в буфадиенолидах используют раствор сурьмы (III) хлорида; при нагревании появляется фиолетовое окрашивание.

Третья группа реакций основана на обнаружении **сахарного компонента**. С этой целью после кислотного гидролиза могут быть использованы характерные сахарам реакции, основанные на их восстановительных свойствах (реакции с реактивом Фелинга, "серебряного зеркала" и др.). Специфичными для 2-дезоксисахаров, содержащихся в молекулах большинства сердечных гликозидов, являются:

1. Реакция *Келлера-Килиани*: раствор гликозида в кислоте уксусной ледяной, содержащей железо (III) хлорид, наслаивают на кислоту серную концентрированную. На границе слоев появляется фиолетово-красное или бурое кольцо, верхний слой окрашивается в синий или сине-зеленый цвет. Реакция происходит только тогда, когда дезоксисахар находится в свободном состоянии или занимает крайнее положение в молекуле гликозида.

2. Реакция *Пезеца*: при нагревании гликозида с ксантгидролом или антроном в присутствии кислоты уксусной ледяной с последующим прибавлением нескольких капель кислоты серной или фосфорной появляется красное или зеленое, сине-зеленое окрашивание. В ходе реакции под действием концентрированных кислот сахарный компонент образует фурфурол или его производные, которые конденсируются с ксантгидролом или антроном.

Идентифицировать препараты сердечных гликозидов можно по величине удельного оптического вращения. Перспективен также способ, основанный на получении хроматографических диаграмм, показывающих

зависимость R_f от системы растворителей. Используют также ИК– и УФ–спектроскопию.

Количественное определение проводят спектрофотометрически, фотоколориметрически по продуктам взаимодействия в щелочной среде с нитропроизводными ароматического ряда. Качественную и количественную оценку сердечных гликозидов проводят с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), позволяющего определить не только основные, но и сопутствующие гликозиды.

Биологическим методом контроля устанавливают наименьшие дозы стандартного и испытуемого веществ, вызывающие систолическую остановку сердца подопытных животных. Затем рассчитывают содержание лягушачьих единиц действия (ЛЕД), кошачьих (КЕД), голубиных (ГЕД) в одном грамме исследуемого вещества, в одной таблетке или в одном миллилитре раствора.

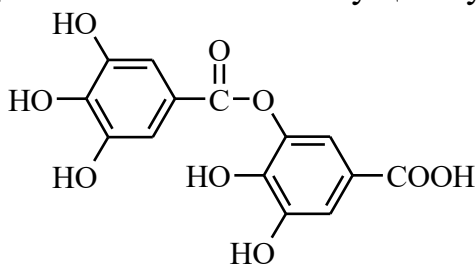
Хранение. Сердечные гликозиды и их препараты хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Применение. В качестве кардиотонических средств. Отличаются они по силе, продолжительности, скорости проявления действия, влияния на центральную нервную систему.

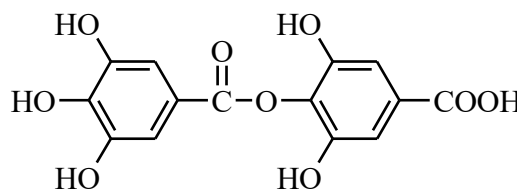
ДУБИЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА ИЛИ ТАНИНЫ

Дубильные вещества делятся на конденсированные или негидролизующиеся танины (так называемые катехиновые танины) и гидролизующиеся танины (галлотанины).

Галлотанины (псевдогликозиды) являются производными глюкозы и дигалловой кислоты. Существует два изомера – *м*- и *п*-дигалловые кислоты.

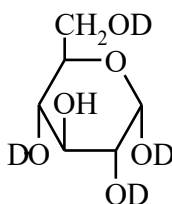


м-дигаллова кислота



п-дигаллова кислота

Из танинов, применяющихся в медицине, наибольшее значение имеет пентадигаллоилглюкоза:



D – остаток дигалловой кислоты

Танинам присущи характерные **свойства**:

Легко растворяются в горячей воде с образованием коллоидных растворов.

Способны осаждать белки из растворов, образовывать нерастворимые соединения с тканями, содержащими желатин (дубит кожу).

Легко окисляются, особенно в щелочной среде; с аммиачным раствором калия феррицианида образуют насыщенное красное окрашивание.

Наличие фенольных гидроксильных групп обуславливает реакцию дубильных веществ с солями железа (III) – появляется черно-зеленое или сине-черное окрашивание.

Танины образуют осадки с растворами многих алкалоидов и других органических веществ основного характера.

Танин (Taninum)

Свойства. Аморфный порошок светло-желтого или буровато-желтого цвета со слабым своеобразным запахом, терпкий на вкус. Легко растворим в воде и спирте, очень мало растворим в эфире, хлороформе и бензоле. Водные растворы имеют кислую реакцию.

Идентификация:

1. Водный раствор танина с равным объемом кислоты серной разведенной образует объемный желтоватый осадок.

2. Раствор танина с раствором железа (III) хлорида дает черное с синим оттенком окрашивание, исчезающее при прибавлении кислоты серной разведенной.

Испытания на чистоту. Примеси камеди, декстрина, сахара и солей определяют, прибавляя к раствору танина спирт, а потом эфир. Раствор должен оставаться прозрачным.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в сухом месте.

Применение. Вяжущее и противовоспалительное средство, для полосканий и смазывания при ожогах.

Так как танин с солями алкалоидов и тяжелыми металлами образует нерастворимые соединения, его применяют как противоядие при отравлении этими веществами (промывание желудка 0,5% водным раствором).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ГРУППЫ ВИТАМИНОВ

Витамины – это органические соединения разной химической структуры. Они входят в состав ферментных систем, которые являются биологическими катализаторами химических реакций, протекающих в живой клетке, и берут участие в обмене веществ. Организм человека и животных не синтезирует витамины или синтезирует их в недостаточном количестве (никотиновая кислота) и поэтому должен получать их с пищей.

В некоторых случаях витамины образуются в тканях животных в результате химических превращений веществ, которые являются их предшественниками (провитаминами).

Сначала существовала классификация витаминов по буквам латинского алфавита, то есть по мере открытия отдельных витаминов их обозначали буквами латинского алфавита, а также классифицировали по биологическому значению. Так, витамин Е – токоферол (отвечающий за деторождение), С – противцинготный.

Была введена также классификация по физическим свойствам, согласно которой все витамины делились по растворимости на две большие группы: водо- и жирорастворимые.

Самой удачной можно считать химическую классификацию, согласно которой все витамины делят на следующие группы:

- I. Витамины алифатического ряда: кислота аскорбиновая (витамин С), кислота пангамовая (витамин В₁₅), кислота пантотеновая (витамин В₃).
- II. Витамины алициклического ряда: ретинолы (витамины группы А), кальциферолы (витамины группы D).
- III. Витамины ароматического ряда: витамины группы К.
- IV. Витамины гетероциклического ряда: токоферолы (витамины группы Е), биофлавоноиды (витамины группы Р), никотиновая кислота и ее амид (витамины группы РР), пиридоксины (витамины группы В₆), тиамин (витамин В₁), кислота фолиевая (витамин В_с), рибофлавин (витамин В₂), кобаламины (витамины группы В₁₂).

ВИТАМИНЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

К производным полигидрокси-γ-лактонов ненасыщенных карбоновых кислот принадлежит кислота аскорбиновая. Она широко распространена в природе. Особенно богат ею растительный мир: свежие овощи, фрукты, хвоя и др. В промышленности кислоту аскорбиновую синтезируют из *D*-глюкозы.

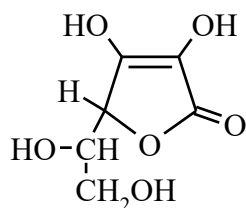
К витаминам алифатического ряда, производным эфиров глюконовой кислоты, принадлежит кислота пангамовая (витамин В₁₅). В медицине используют ее кальциевую соль.

Кислота пангамовая входит в состав рисовых отрубей, дрожжей, крови, печени. По химической структуре – это эфир *D*-глюконовой и диметиламиноуксусной кислот.

К витаминам алифатического ряда, производным β-аминокислот, принадлежит кислота пантотеновая. Богаты ею дрожжи, икра, печень и яичный желток.

В медицинской практике применяется кальциевая соль кислоты пантотеновой.

Кислота аскорбиновая (Acidum ascorbicum) (ГФУ)



(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5*H*)-он
или
γ-Лактон-2,3-дегидро-*L*-гулоновой кислоты

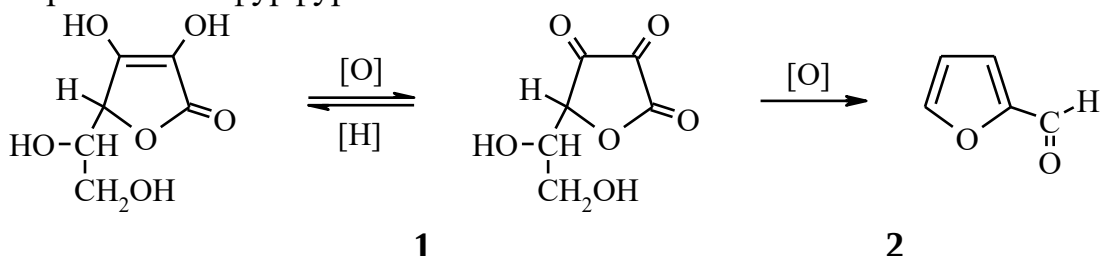
Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы, изменяющие окраску под действием воздуха и влаги. Легко растворим в воде, растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире. Плавится при температуре около 190°C с разложением.

За счет ендиольной группировки кислота аскорбиновая проявляет восстановительные и кислотные свойства.

Ее кислотный характер обусловлен подвижностью водорода гидроксильной группы в положении 3; при титровании щелочью кислота аскорбиновая ведет себя как одноосновная кислота.

Аскорбиновая кислота окисляется в две стадии:

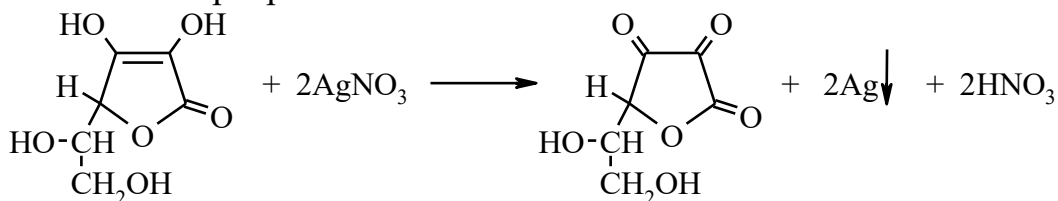
- 1) обратимый процесс окисления до дегидроаскорбиновой кислоты (кетоформа);
- 2) необратимый процесс окисления, который в конце концов приводит к образованию фурфуrolа:



Идентификация:

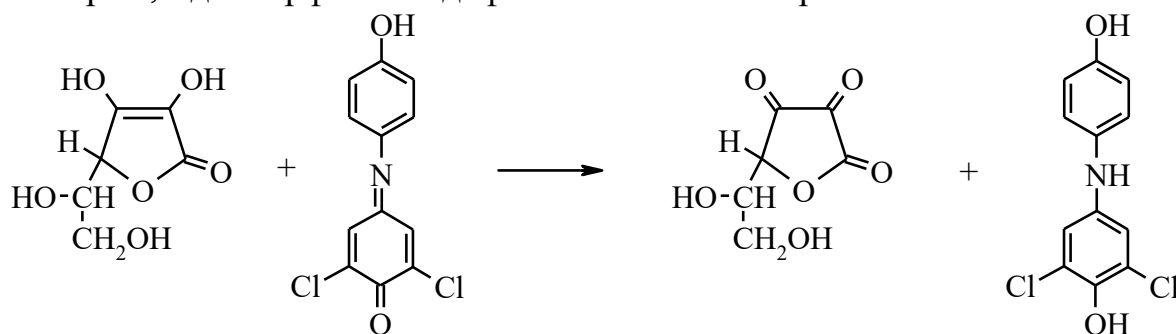
1. Физико-химическими методами: УФ- и ИК-спектроскопия, определение рН и удельного оптического вращения.

2. К раствору кислоты аскорбиновой прибавляют кислоту азотную разведенную и раствор серебра нитрата – выпадает серый осадок металлического серебра:

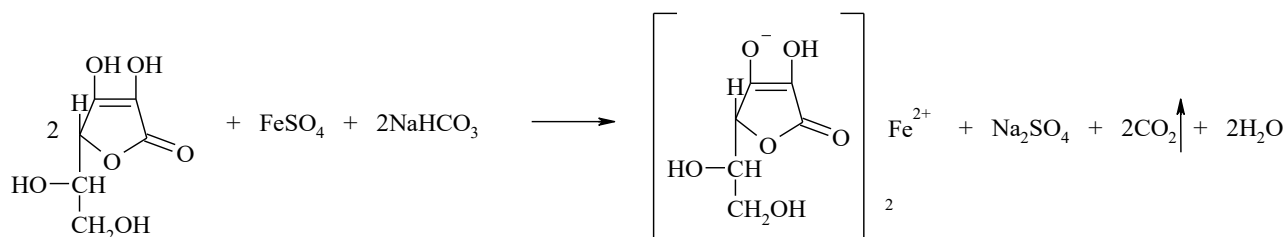


3. Нефармакопейные реакции:

а) при прибавлении к раствору кислоты аскорбиновой по каплям раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола его синее окрашивание исчезает:

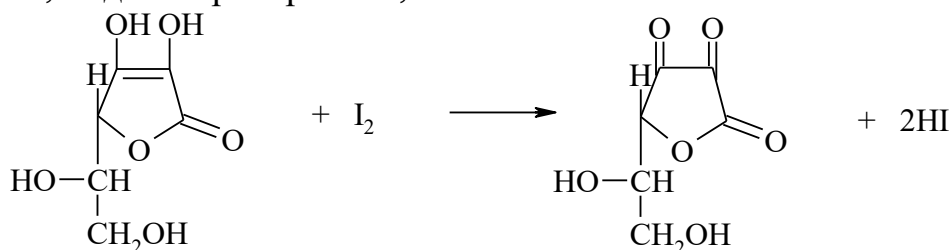


б) кислота аскорбиновая с железа (II) сульфатом в присутствии натрия гидрокарбоната образует железа аскорбинат, окрашенный в фиолетовый цвет:

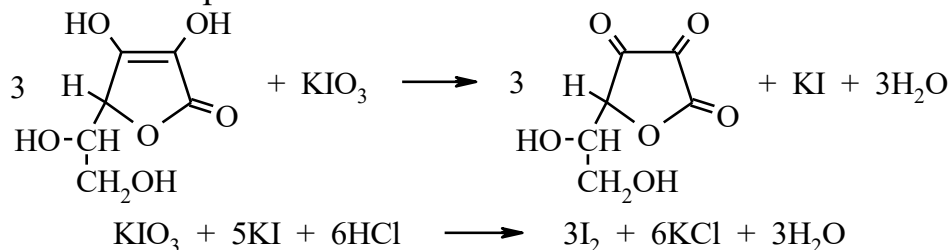


Количественное определение:

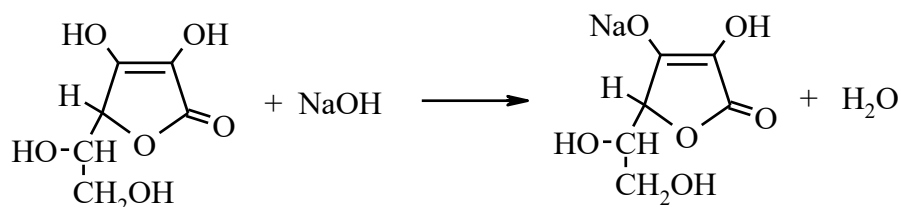
1. Йодометрия в присутствии кислоты серной разведенной, прямое титрование, индикатор – крахмал, $s = 1$:



2. Йодатометрия, прямое титрование в кислой среде в присутствии калия йодида, индикатор – крахмал, $s = 3$. В конечной точке титрование прибавление избыточной капли раствора калия йодата приводит к появлению синего окрашивания:



3. Алкалиметрия, прямое титрование, индикатор – фенолфталеин, $s = 1$:



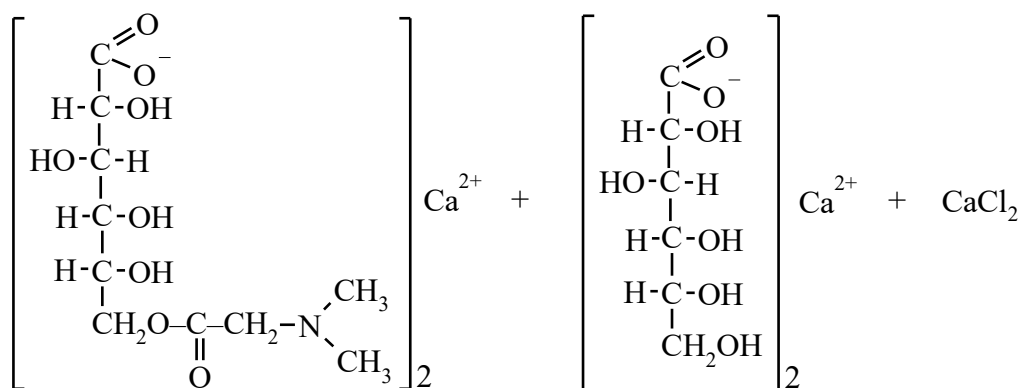
4. Титрование раствором натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята, $s = 1$. Метод используют для определения содержания кислоты аскорбиновой в растительном сырье.

5. Другие редокс-методы (йодхлорметрия, цериметрия и др.).

Хранение. В хорошо укупоренной таре темного стекла.

Применение. В профилактических и лечебных целях при цинге, кровотечениях различной этиологии, инфекционных заболеваниях и интоксикациях, заболеваниях печени и почек.

Кальция пангамат (Calcii pangamas)

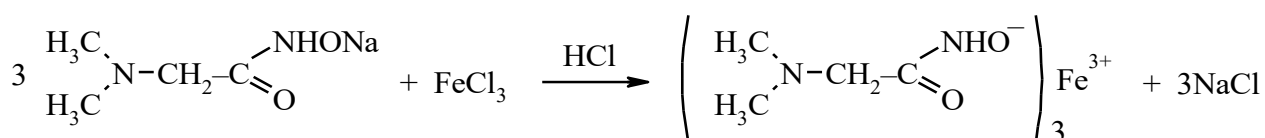
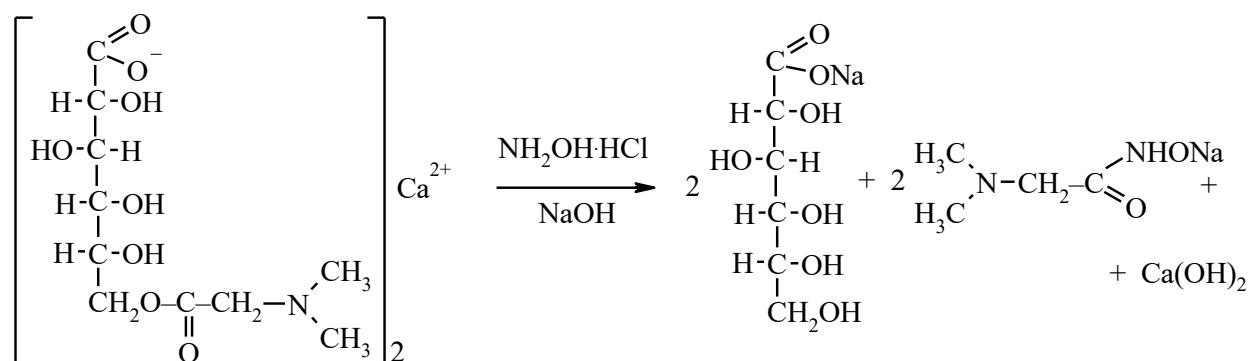


Смесь, содержащая около 69% кальция пангамата, 25% кальция глюконата и 6% кальция хлорида

Свойства. Белый, иногда с желтоватым оттенком кристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен. Легко растворим в воде и практически не растворим в органических растворителях.

Идентификация:

1. Методом ИК-спектроскопии.
2. Субстанция дает реакции на ионы кальция.
3. Остаток кислоты глюконовой подтверждают реакцией с солями железа (III) по образованию светло-зеленого окрашивания.
4. При нагревании раствора субстанции с натрия гидроксидом ощущается запах аминов.
5. Реакция образования окрашенного железа гидроксамата (сложноэфирная группа):



красно-бурое окрашивание

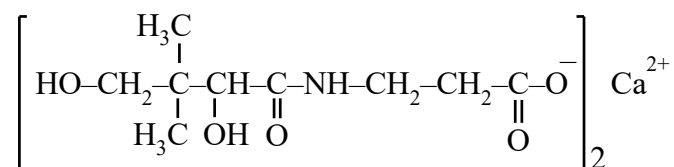
Количественное определение. Учитывая, что субстанция, кроме кальция пангамата, содержит 25% кальция глюконата и 6% кальция хлорида, количественно определяют содержание:

- 1) азота – методом ацидиметрии в неводной среде (3,6-4,2%);
- 2) кальция – методом комплексонометрии (5,8-7,4%);
- 3) хлоридов – методом обратной аргентометрии по Фольгарду (не более 2,2%);
- 4) суму карбоксильных групп – методом ионообменной хроматографии (11,0-15,0%).

Хранение. В сухом месте, в хорошо укупоренной таре.

Применение. При различных формах атеросклероза, цирроза печени, алкоголизме и других заболеваниях. Используют в виде таблеток. Кальция пангамат положительно влияет на обмен веществ – улучшает липидный обмен, повышает усвоение тканями кислорода.

Кальция пантотенат (Calcii pantothenas)



Кальциевая соль *D*-(+)- α,γ -дигидрокси- β,β -диметилбутирил-*N*-амид- β' -аминопропионовой кислоты

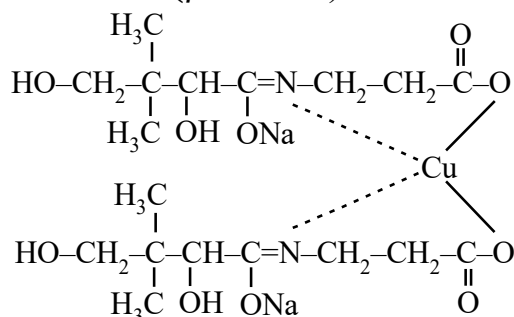
Свойства. Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, очень мало растворим в органических растворителях.

Идентификация:

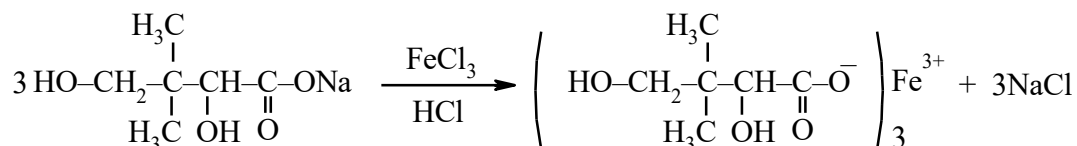
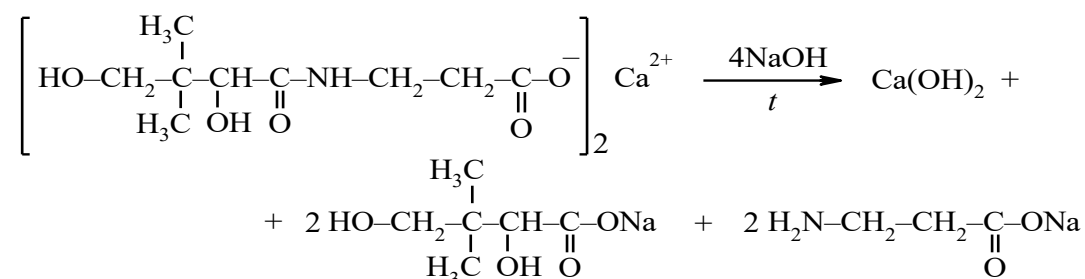
1. Удельное оптическое вращение от +25 до +28° (5%-ный водный раствор).

2. Сущанция дает реакции на ионы кальция.

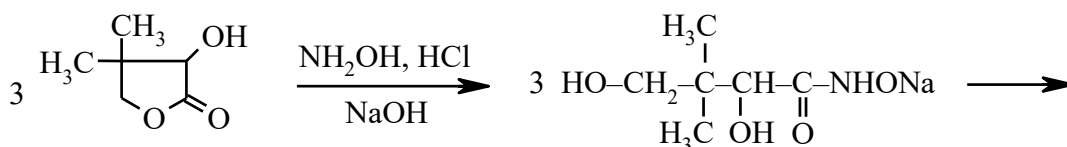
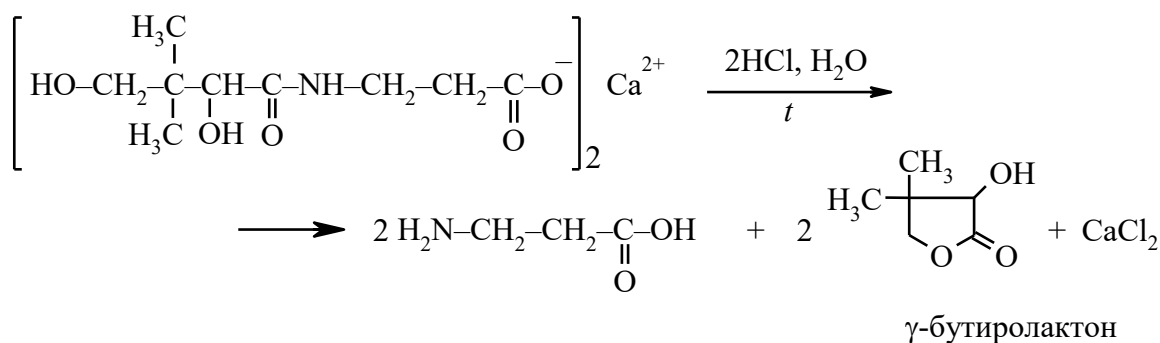
3. С раствором меди (II) сульфата в щелочной среде сущанция образует комплекс синего цвета (β-аланин):

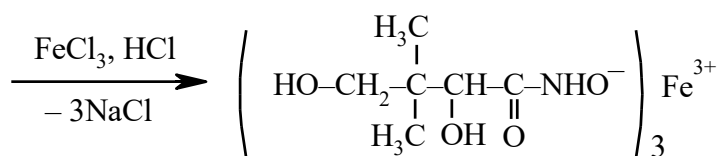


4. Остаток α,γ-дигидрокси-β,β-диметилмасляной кислоты определяют после щелочного гидролиза. Сущанцию кипятят с раствором натрия гидроксида, после охлаждения подкисляют кислотой хлористоводородной и прибавляют раствор железа (III) хлорида – образуется желтое окрашивание:



5. Реакция образования окрашенного железа гидроксамата:





Количественное определение. Содержание катионов кальция (8,2-8,6%) определяют комплексонометрически, а содержание азота (5,7-6,0%) – методом определения азота в органических соединениях.

Хранение. В сухом месте при комнатной температуре, в хорошо укупоренных склянках.

Применение. Для лечения невралгии, экземы, аллергии, полиневрита и других заболеваний, связанных с нарушением обменных процессов, а также при воспалительных процессах.

ВИТАМИНЫ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

К витаминам алициклического ряда принадлежат **ретинолы** (витамины группы А) и **кальциферолы** (витамины группы D). В основе молекулы ретинола лежит триметилциклогексановый цикл, связанный с тетраенольной сопряженной цепочкой, которая заканчивается гидроксильной или альдегидной группой.

Ретинол выделен из печени рыб в 1909 году. В 1928 г. Эйлер установил, что в некоторых растениях существуют вещества, обладающие провитаминной активностью, то есть являются предшественниками витаминов. Провитаминами витамина А являются α-, β- и γ-каротины.

К витаминам группы D, которые называют кальциферолами, или антирахитичными, принадлежат **производные циклогексанолэтиленгидриндана**.

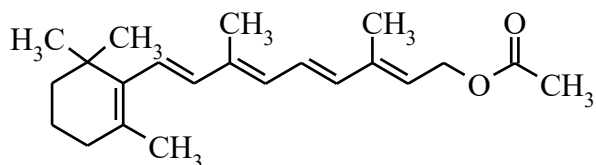
К настоящему времени открыто несколько витаминов группы D: D₁-45D₇, похожих по химическому строению, физико-химическим свойствам и фармакологическому действию. Практическое использование нашли витамин D₂ (эргокальциферол) и витамин D₃ (холекальциферол).

Содержатся витамины D₂ и D₃ в яичном желтке, икре, коровьем масле, молоке. Значительное их количество сопровождает ретинол в печени и жировой ткани рыб и морских животных.

В медицине применяют ретинола ацетат и эргокальциферол.

Ретинола ацетат (Retinoli acetat)

Axerophtholum aceticum*



транс-9,13-Диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонатетраен-7,9,11,13-ола-15 ацетат

Свойства. Белые или бледно-желтые кристаллы со слабым запахом. Очень неустойчивы под действием кислорода воздуха и света. Практически не растворимы в воде, растворимы в 96% спирте, хлороформе, эфире и маслах.

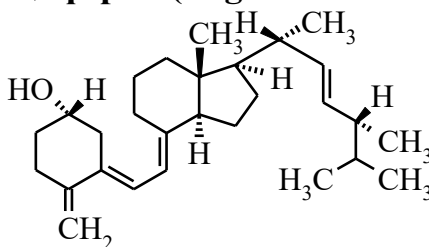
Идентификация. Цветная реакция с сурьмы (III) хлоридом в среде хлороформа – образуется синее окрашивание.

Количественное определение. УФ-спектрофотометрическим методом.

Хранение. В связи с тем, что субстанция легко окисляется, хранят ее в запаянных в токе азота ампулах, предохраняя от действия света, при температуре не выше +5°. Масляные растворы ретинола ацетата хранят в заполненных доверху, хорошо укупоренных склянках темного стекла при температуре не выше +10°C.

Применение. При авитаминозе, заболеваниях и поражениях кожи, заболеваниях глаз. Назначают ретинола ацетат в виде драже, гранул, масляных растворов внутрь, внутримышечно и местно. Во время лечения необходимо учитывать возможность возникновения гипervитаминозов.

Эргокальциферол (Ergocalciferolum) (ГФУ)



(5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10-секоэргоста-5,7,10(19),22-тетраен-3β-ол

Получение. Химическое строение витамина D₂ подобно стероидам. Его получают облучением ультрафиолетом эргостерина, который экстрагируют из дрожжей.

Свойства. Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета или белые или почти белые кристаллы. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, растворим в жирных маслах. Чувствителен к воздействию воздуха, тепла и света. Растворы в летучих растворителях нестабильны и должны быть использованы сразу после приготовления.

В растворах возможна в зависимости от температуры и времени обратная изомеризация в пре-эргокальциферол. Активность субстанции обусловлена двумя компонентами.

Раствор эргокальциферола в масле – это прозрачная маслянистая жидкость от светло-желтого до темно-желтого цвета.

Идентификация:

1. Методом ИК-спектроскопии.

Нефармакопейная реакция.

2. При взаимодействии с раствором сурьмы (III) хлорида в присутствии ацетилхлорида образуется оранжево-розовое окрашивание. Эта реакция используется также для определения примесей методом тонкослойной хроматографии и количественного содержания методом фотоколориметрии.

Количественное определение. Определение проводят методом жидкостной хроматографии.

Хранение. Эргокальциферол хранят в воздухонепроницаемом контейнере, под азотом, в защищённом от света месте, при температуре от 2°C до 8°C. Содержание открытого контейнера должно быть использовано сразу. Лекарственные формы эргокальциферола хранят в герметично укупоренных, доверху заполненных склянках темного стекла, потому что он легко окисляется кислородом воздуха, под действием света постепенно разлагается с образованием токсических продуктов.

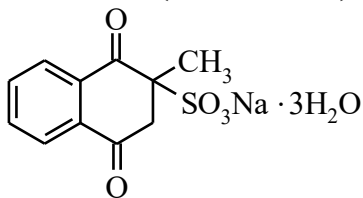
Применение. В медицинской практике используют спиртовой (0,5%) и масляный (0,125%) растворы витамина D₂ для профилактики и лечения рахита, а также при костных заболеваниях, связанных с нарушением кальциевого обмена. Витамины группы D – эффективные средства для лечения всех форм волчанки и других заболеваний кожи.

ВИТАМИНЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

К витаминам ароматического ряда принадлежат **производные 2-метил-1,4-нафтохинона** (витамины группы К). Они обладают антигеморрагическим действием и принимают участие в образовании протромбина.

В медицинской практике используется синтетический аналог витаминов группы К – викасол.

Викасол (Vikasolum)

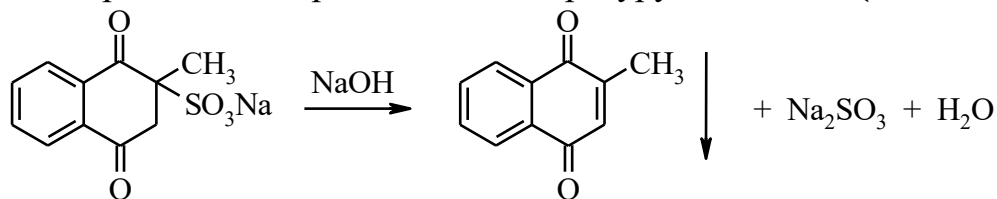


Натрия 2,3-дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат тригидрат

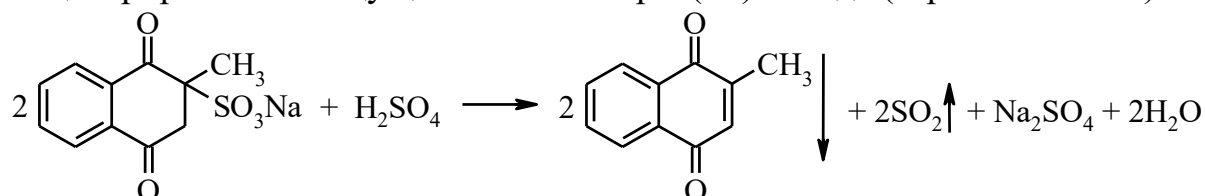
Свойства. Белый, иногда с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире.

Идентификация:

1. При взаимодействии с раствором натрия гидроксида выпадает осадок 2-метил-1,4-нафтохинона, который экстрагируют хлороформом, очищают от примесей и определяют температуру плавления (104-107°C):



2. При взаимодействии викасола с кислотой серной концентрированной ощущается запах серы (IV) оксида (сернистого газа):



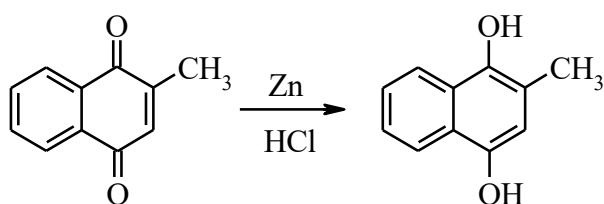
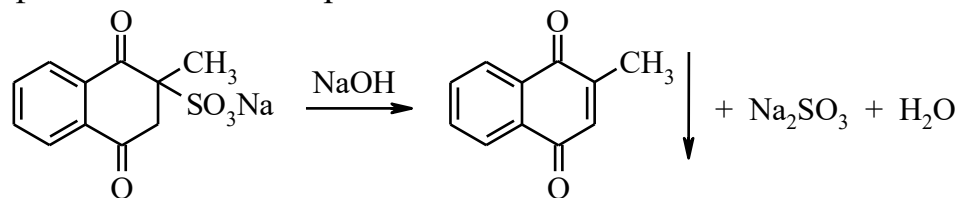
3. Субстанция дает реакции на ионы натрия.

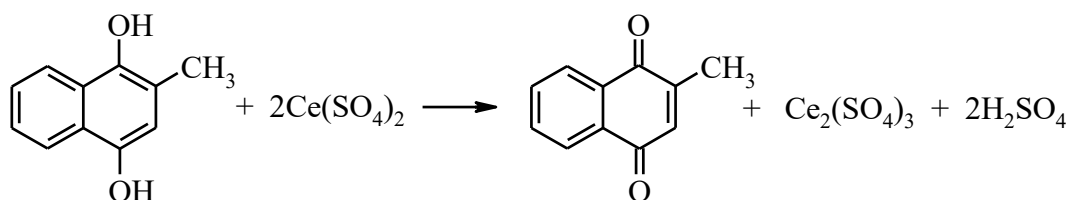
Испытания на чистоту. Специфическими примесями в викаsole являются *натрия гидросульфит* и *2-метил-1,4-нафтогидрохинон-3-сульфонат*.

Натрия гидросульфит определяют количественно йодометрическим методом (не более 2%).

2-Метил-1,4-нафтогидрохинон-3-сульфонат определяют с помощью *о*-фенантролина – не должен образовываться осадок (недопустимая примесь).

Количественное определение. Цериметрия, прямое титрование, индикатор - *о*-фенантролин, $s = 1/2$. Взаимодействием с натрия гидроксидом осаждают 2-метил-1,4-нафтохинон, который экстрагируют хлороформом. После удаления хлороформа его восстанавливают в кислой среде до 2-метил-1,4-дигидроксинафталины, который потом титруют раствором церия (IV) сульфата до зеленого окрашивания:





Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Для повышения свертываемости крови при различных кровотечениях.

ВИТАМИНЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

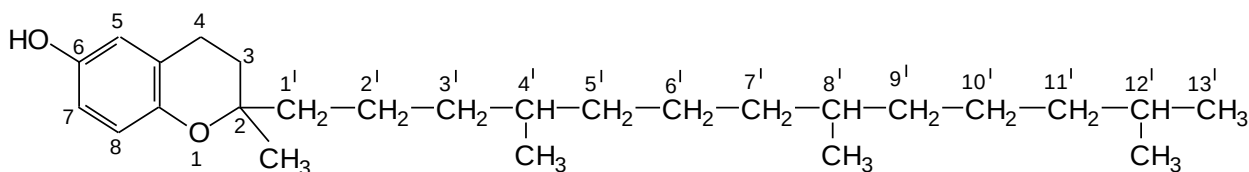
ПРОИЗВОДНЫЕ ХРОМАНА

Витамины гетероциклического ряда, **производные хромана** (витамины группы Е – токоферолы), содержатся в маслах (кукурузном, хлопковом, льняном, арахисовом, облепиховом и др.), а также в зеленых частях растений, особенно в молодых ростках злаков. Они также содержатся в небольшом количестве в молоке, сливочном масле, яичных желтках, мясе, жирах.

Источник получения токоферолов – масло зародышей пшеницы или кукурузы.

В промышленности витамин Е получают из природных источников или путем синтеза.

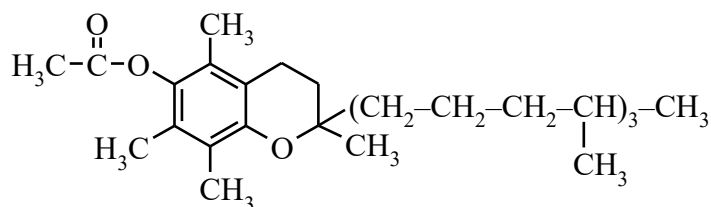
В основе строения витаминов группы Е лежит молекула токола – 6-гидроксиг-2-метил-2(4',8',12'-триметилтридецил)-хромана:



Отличаются токоферолы количеством метильных групп в ядре хромана; существует семь природных витаминов группы Е. Наиболее активный – α-токоферол. В медицинской практике применяют токоферола ацетат.

Витамины, **производные фенилхромана** (биофлавоноиды), принадлежат к витаминам группы Р. Из индивидуальных веществ, проявляющих Р-витаминную активность, широко применяется в медицине рутин.

Токоферола ацетат (Tocopheroli acetat)

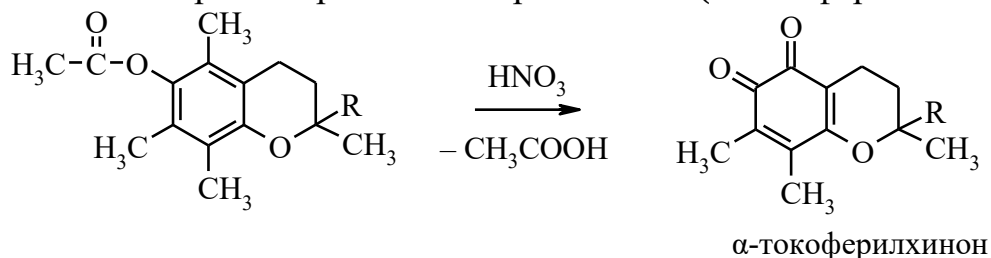


(±)-2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман

Свойства. Светло-желтая, прозрачная, густая, маслянистая жидкость со слабым запахом. Практически не растворима в воде, растворима в 96% спирте и очень легко растворима в эфире, ацетоне, хлороформе и маслах. Под действием света токоферола ацетат окисляется и темнеет.

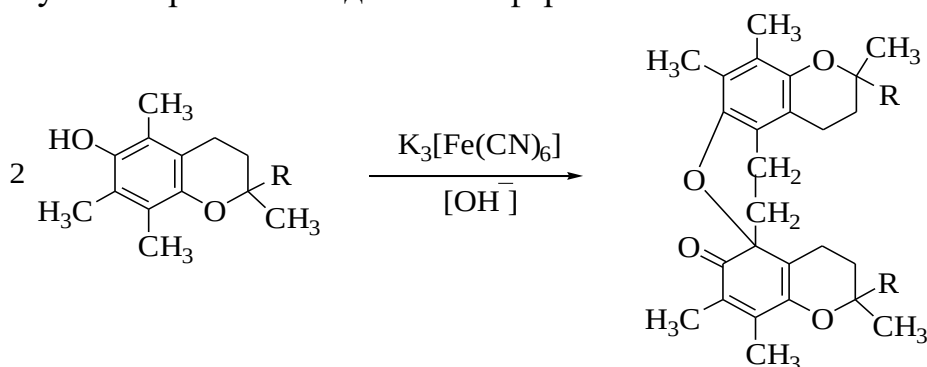
Идентификация:

1. Окисление кислотой азотной дымящей при нагревании на водяной бане – появляется красно-оранжевое окрашивание (*o*-токоферилхинон):

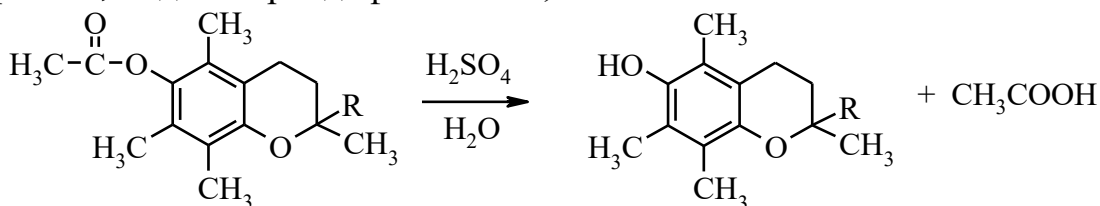


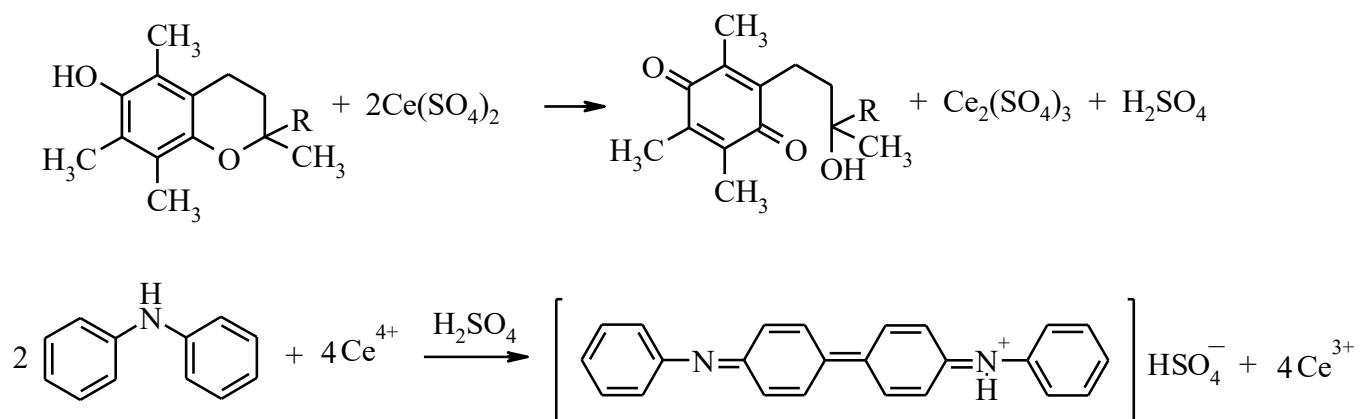
2. Токоферола ацетат гидролизуют раствором калия гидроксида в абсолютном спирте (при нагревании), затем прибавляют кислоту серную концентрированную – ощущается запах этилацетата.

3. При окислении токоферола калия феррицианидом в щелочной среде образуется окрашенный ди- α -токоферол:



Количественное определение. Цериметрия, прямое титрование после гидролиза, индикатор – дифениламин, $s = 1/2$:





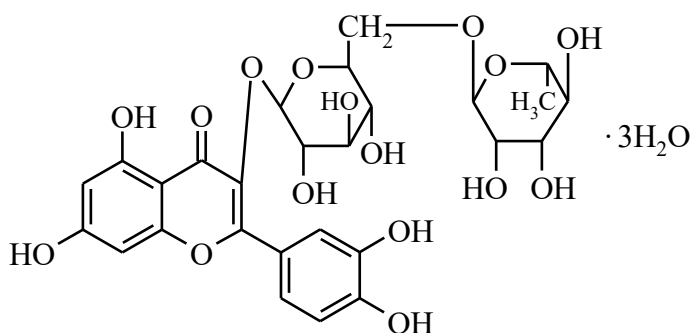
Параллельно проводят контрольный опыт.

Для количественного определения токоферола ацетата можно использовать фотоколориметрический, хроматографический и спектрофотометрический методы.

Хранение. В герметично закрытых, заполненных доверху склянках темного стекла, в прохладном, защищенном от света месте.

Применение. При нервных заболеваниях, мышечных дистрофиях, склерозе, для улучшения зрения, при лучевой болезни применяют спиртовой или масляный концентрат с содержанием от 0,3 до 2% α-токоферола, раствор для парентерального применения, содержащий 0,05, 0,1 и 0,2 г α-токоферола в 1 мл масла, а также драже.

Рутин (Rutinum)



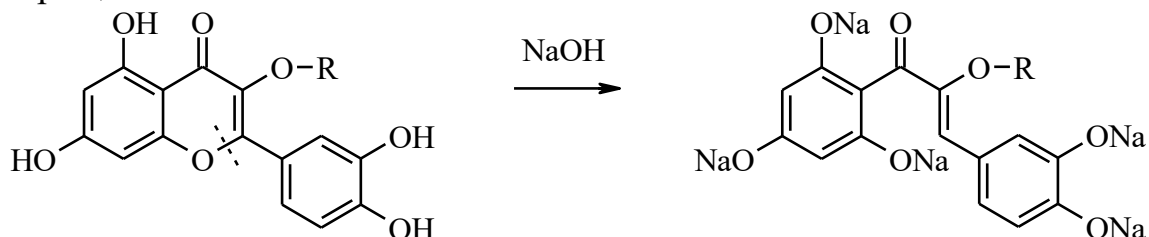
3-Рутинозид кверцетина или 3-рамногликозил-3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавонон

Свойства. Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха и вкуса. Практически не растворим в воде, мало растворим в спирте, трудно растворим в кипящем спирте, практически не растворим в растворах кислот, эфире, хлороформе, ацетоне и бензоле, растворим в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

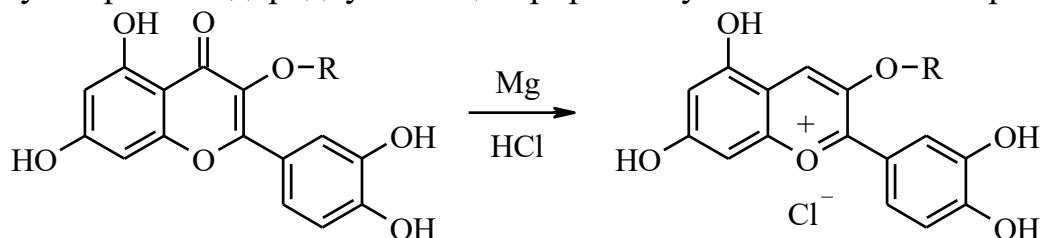
Рутин является гликозидом и при кислотном гидролизе образует агликон кверцетин и дисахарид – рутинозу, состоящую из глюкозы и рамнозы.

Идентификация:

1. При растворении субстанции в растворе натрия гидроксида появляется желто-оранжевое окрашивание. В результате реакции флавоноид превращается в халкон:



2. Рутин восстанавливается в кислой среде, при этом образуются пирилевые соли, окрашенные в красный цвет (цианидиновая реакция). Для проведения этой реакции к спиртовому раствору субстанции прибавляют кислоту хлористоводородную концентрированную и магниевый порошок:



3. Остаток глюкозы определяют после кислотного гидролиза реакцией с медно-тартратным реактивом.

4. Наличие двух максимумов поглощения в УФ-спектре при 259 и 362,5 нм.

Количественное определение. Спектрофотометрия.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Рутин регулирует проницаемость сосудов, усиливает действие кислоты аскорбиновой. Используют его для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза Р, а также для лечения заболеваний, связанных с нарушением проницаемости сосудов и поражением капилляров. Выпускают рутин в порошке и таблетках. Таблетки, содержащие рутин и кислоту аскорбиновую, выпускают под названием "Аскорутин".

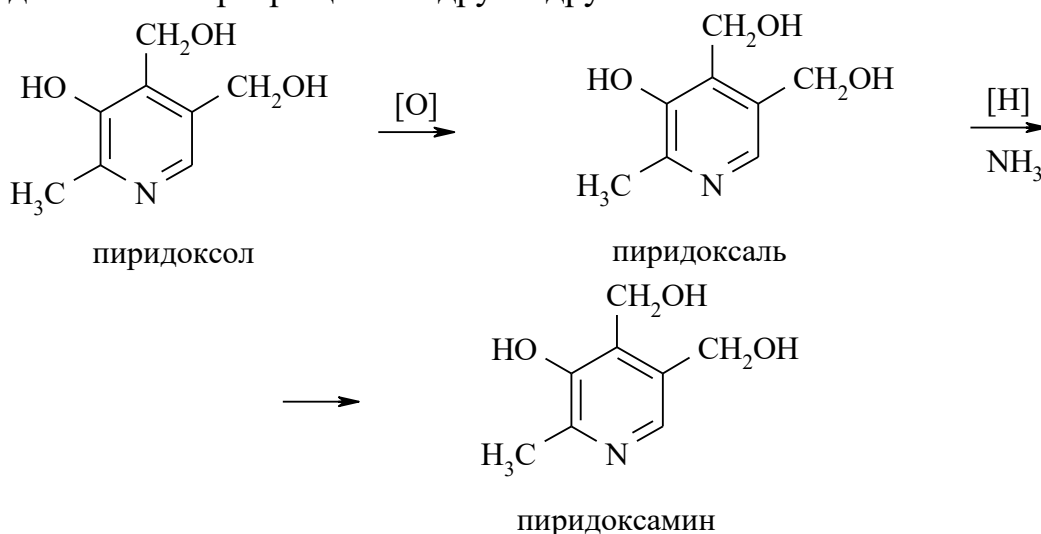
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

К витаминам, производным пиридина, принадлежат никотиновая кислота, ее амид (витамины РР) и оксиметилпиридиновые витамины (группа В₆).

Никотиновая, или β-пиридинкарбоновая, кислота впервые получена синтетически Губером в 1867-1870 годах. Ее витаминные свойства обнаружены в 1937-1938 годах. В природном сырье встречается не сама никотиновая кислота, а никотинамид, который входит в состав многих

ферментов. Таким образом, никотиновая кислота является провитамином никотиамида.

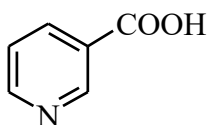
Витамины группы В₆ представлены родственными веществами: пиридоксол (пиридоксин), пиридоксаль и пиридоксамин, которые последовательно превращаются друг в друга:



Фармакопейные лекарственные вещества этой группы витаминов – никотиновая кислота, никотинамид и пиридоксина гидрохлорид.

Никотиновая кислота (*Acidum nicotinicum*) (ГФУ)

Nicotinic acid*



Пиридин-3-карбоновая кислота

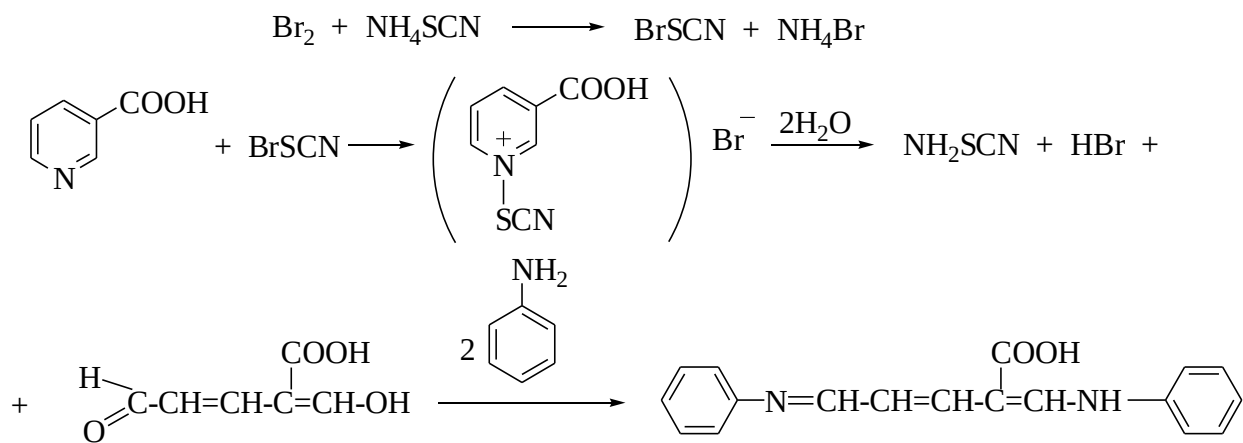
Свойства. Кристаллический порошок белого цвета. Растворим в кипящей воде и кипящем 96% спирте, умеренно растворим в воде, практически не растворим в эфире. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: температура плавления, ИК- и УФ-спектроскопия.

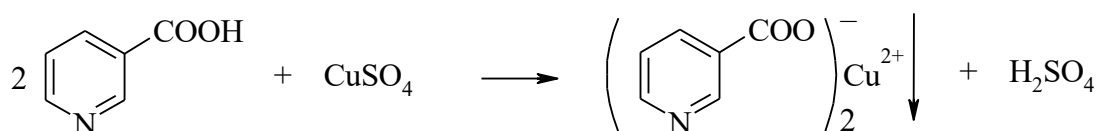
Нефармакопейные реакции:

2. Субстанция при взаимодействии с раствором цианобромида и дальнейшем прибавлении раствора анилина образует желтое окрашивание:

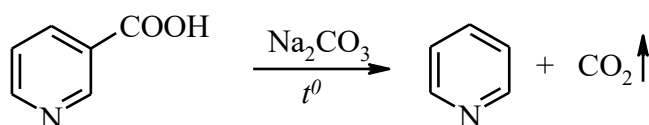


3. Реакция на пиридиновый цикл с 2,4-динитрохлорбензолом (см. *Диэтиламин никотиновой кислоты*).

4. Образование меди никотината синего цвета:



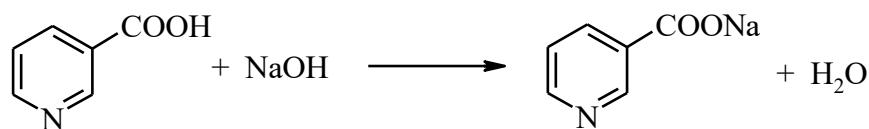
5. При нагревании вещества с безводным натрия карбонатом ощущается запах пиридина:



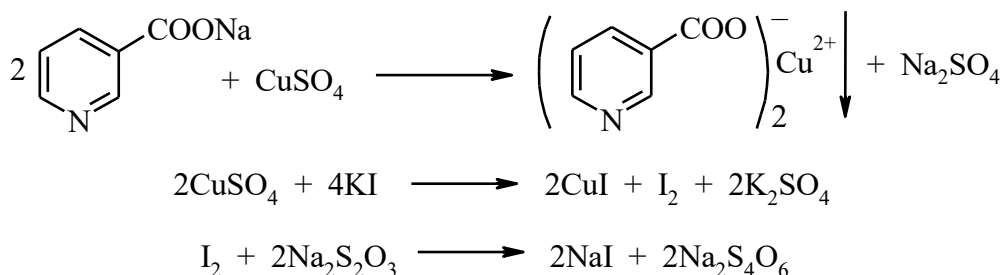
Количественное определение:

1. Алкалиметрия, прямое титрование, индикатор – фенолфталеин, $s =$

1. Параллельно проводят контрольный опыт:



2. В растворах для инъекций количественное содержание кислоты никотиновой определяют куприйодометрическим методом после нейтрализации раствором натрия гидроксида. Меди никотинат отфильтровывают, в фильтрате избыток меди сульфата определяют йодометрически, индикатор – крахмал, $s = 2$:



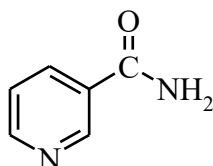
Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Противопеллагрическое средство. Кислота никотиновая обладает сосудорасширяющим и гипохолестеринемическим действием, поэтому ее назначают при заболеваниях печени, спазмах сосудов конечностей, почек, мозга, при инфекционных заболеваниях. Вызывает побочное действие: покраснение лица, ощущение прилива крови к голове.

Никотинамид (Nicotinamidum) (ГФУ)

Nicotinamide*



Пиридин-3-карбоксамид

Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде и этаноле.

Никотинамид обладает основными свойствами.

Идентификация:

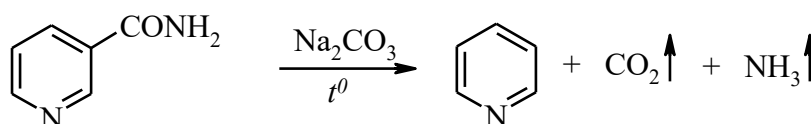
1. Физико-химическими методами: температура плавления, ИК-спектроскопия.

2. Образование аммиака при нагревании вещества с раствором натрия гидроксида:

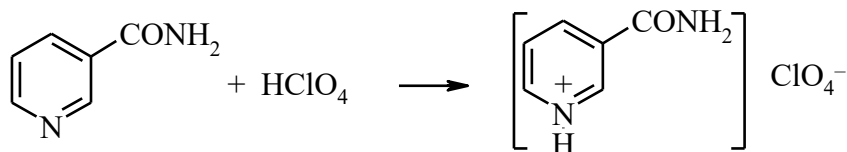


3. Реакция образования оснований Шиффа при взаимодействии с цианбромидным реактивом и анилином (см. *Кислоту никотиновую*).

4. Нефармакопейная реакция. Никотинамид разлагается при нагревании с кристаллическим натрия карбонатом — ощущается запах пиридина:



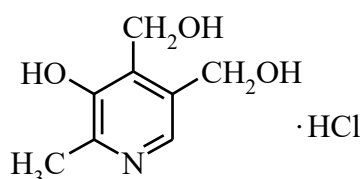
Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде в смеси кислоты уксусной безводной и уксусного ангидрида, индикатор – кристаллический фиолетовый, $s = 1$:



Хранение. В плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Аналогично кислоте никотиновой, но он не вызывает таких побочных реакций.

Пиридоксина гидрохлорид (Pyridoxini hydrochloridum) (ГФУ)

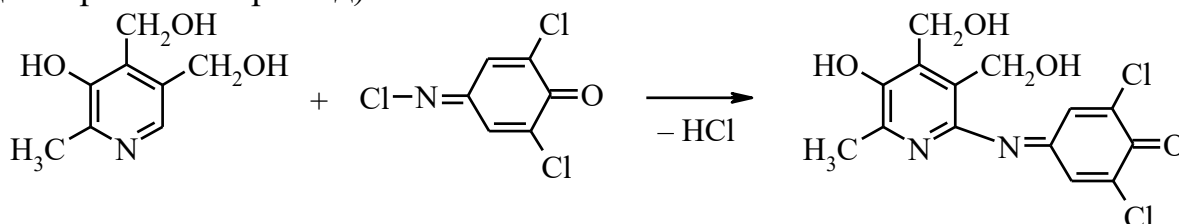


(5-Гидрокси-6-метилпиридин-3,4-диол)-диметанола гидрохлорид

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% спирте. Плавится при температуре около 205°C с разложением.

Идентификация:

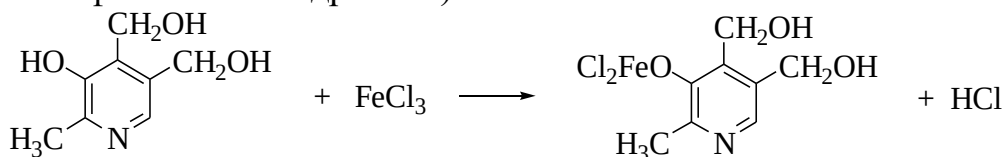
1. Физико-химическими методами: ИК- и УФ-спектроскопия, тонкослойная хроматография (в качестве проявителя используют 2,6-дихлорхинонхлоримид):



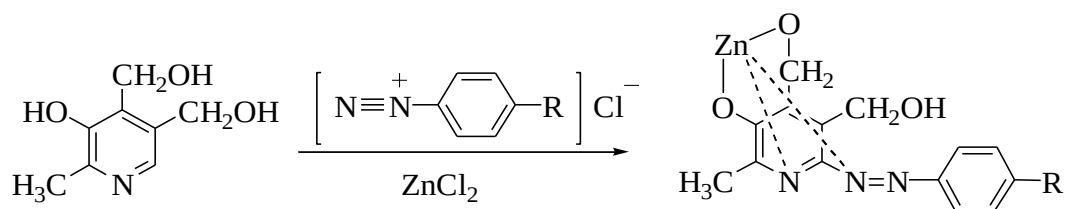
2. Сущанция дает характерные реакции на хлориды.

3. Нефармакопейныереакции:

а) при взаимодействии с раствором железа (III) хлорида образуется красное окрашивание, исчезающее при добавлении кислоты серной (реакция на фенольный гидроксил):

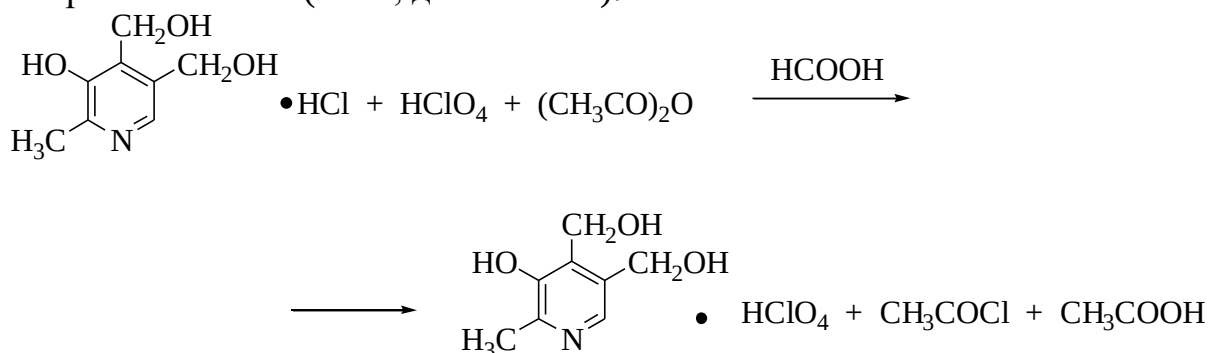


б) пиридоксин вступает в реакцию азосочетания с солями диазония. Образованные азокрасители дают окрашенные комплексы с солями тяжелых металлов, в частности, с цинком:

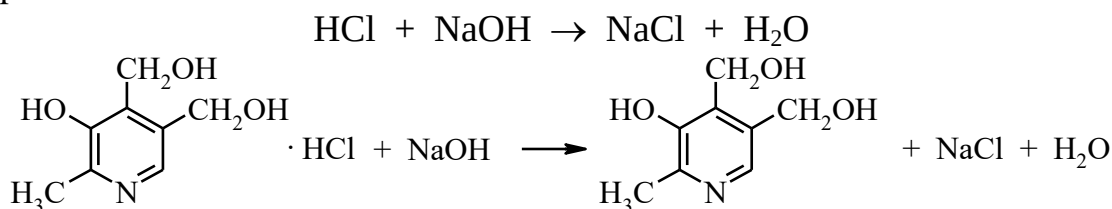


Количественное определение:

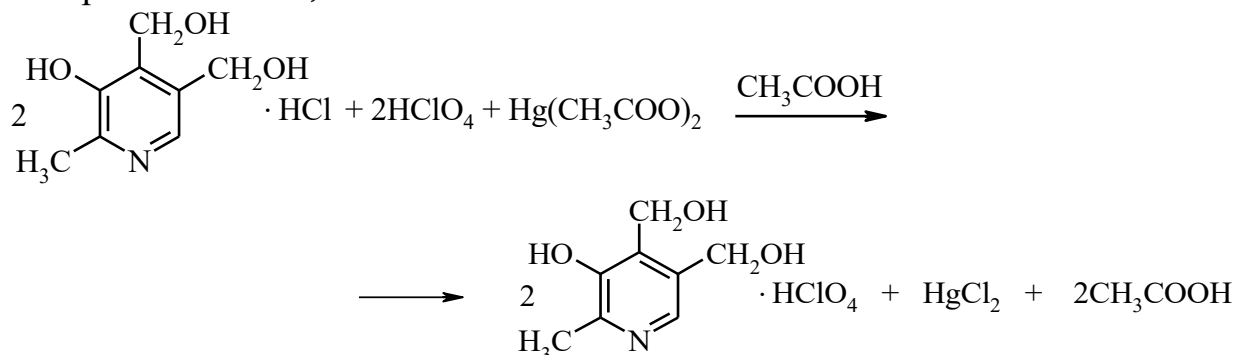
1. Ацидиметрия в неводной среде в смеси кислоты муравьиной и уксусного ангидрида потенциометрически, $s = 1$. Параллельно проводят контрольный опыт (ГФУ, дополнение):



2. Алкалиметрия, прямое титрование в смеси 0,01 M раствора кислоты хлористоводородной и 96% спирта потенциометрически (ГФУ). В расчет берут объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования:



3. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор – кристаллический фиолетовый. Параллельно проводят контрольный опыт, $s = 1$:

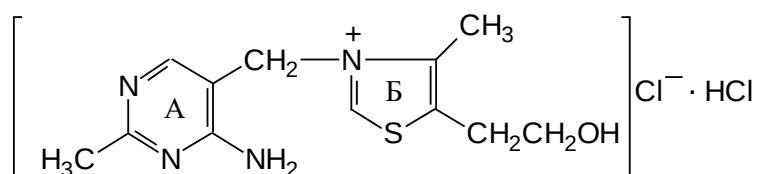


Хранение. В хорошо закупоренных склянках темного стекла, в прохладном месте.

Применение. При различных формах паркинсонизма, хореи, острых и хронических гепатитах.

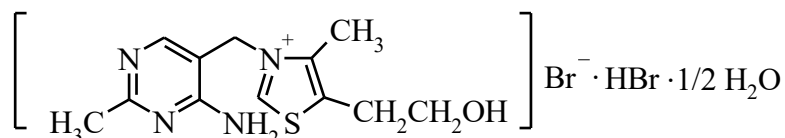
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА И ТИАЗОЛА

Молекула пиримидино-тиазоловых витаминов (витаминов В₁ – тиаминов) состоит из двух гетероциклов – пиримидина (А) и тиазола (Б), связанных между собой метиленовой группой:



В медицинской практике применяются тиамин гидробромид, тиамин гидрохлорид, дифосфорный эфир тиамин гидрохлорида (кокарбоксилаза).

Тиамина гидробромид (Thiaini hydrobromidum) (ГФУ)
Thiamine hydrobromide*



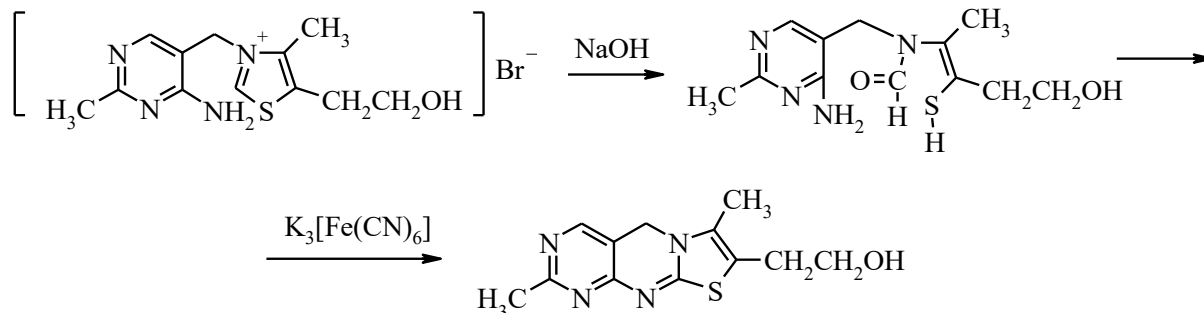
3-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазола бромида гидробромид

Свойства. Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета со специфическим запахом. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. Методом ИК-спектроскопии.

2. Окисляется калия феррицианидом в щелочной среде с образованием тioxрома, который экстрагируют изоамиловым или бутиловым спиртом, – спиртовый слой имеет голубую флуоресценцию в УФ-свете;

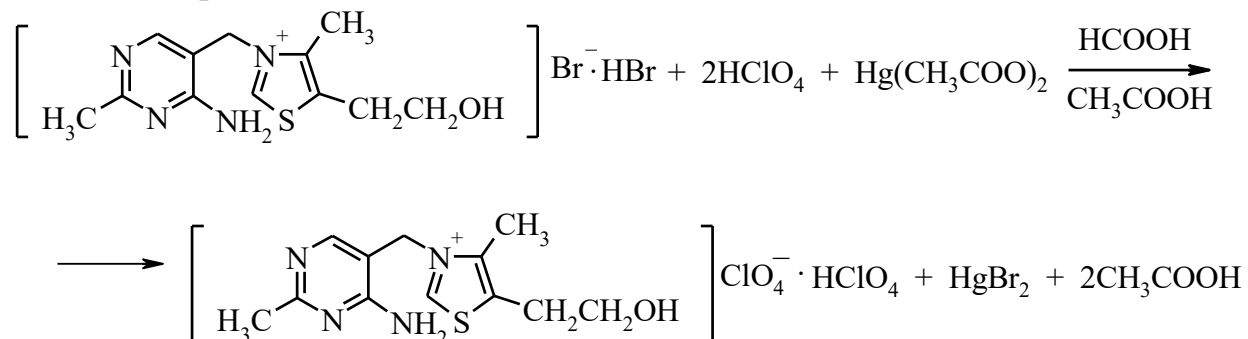


Реакцию окисления повторяют в присутствии натрия сульфита и в более щелочной среде – флюоресценция не наблюдается.

3. Субстанция дает характерные реакции на бромиды.

Количественное определение:

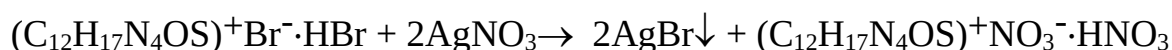
1. Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата потенциометрически, $s = 1/2$ (ГФУ):



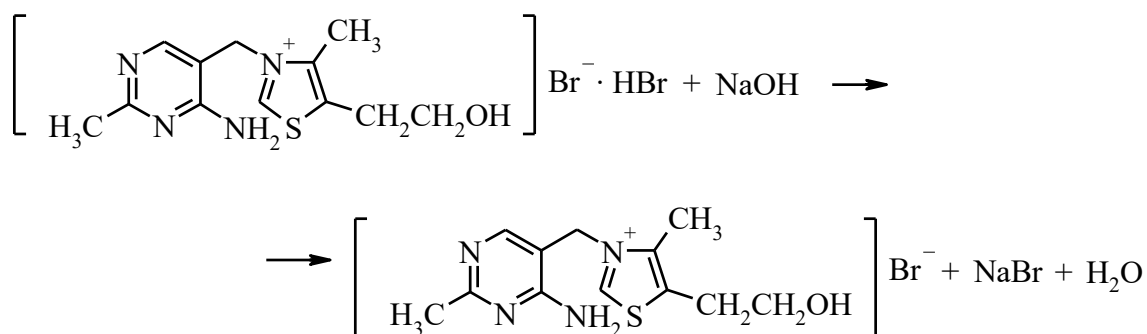
2. Гравиметрия после осаждения лекарственного вещества кремневольтфрамовой кислотой. Состав осадка: $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{OS}$. Масса осадка, умноженная на 0,25 (гравиметрический фактор), отвечает количеству тиамина гидробромида.

3. Алкалиметрия, прямое титрование, индикатор – бромтимоловый синий или фенолфталеин, $s = 1$.

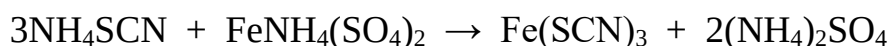
3. Аргентометрия по методу Фаянса, индикатор – бромфеноловый синий, $s = 1/2$:



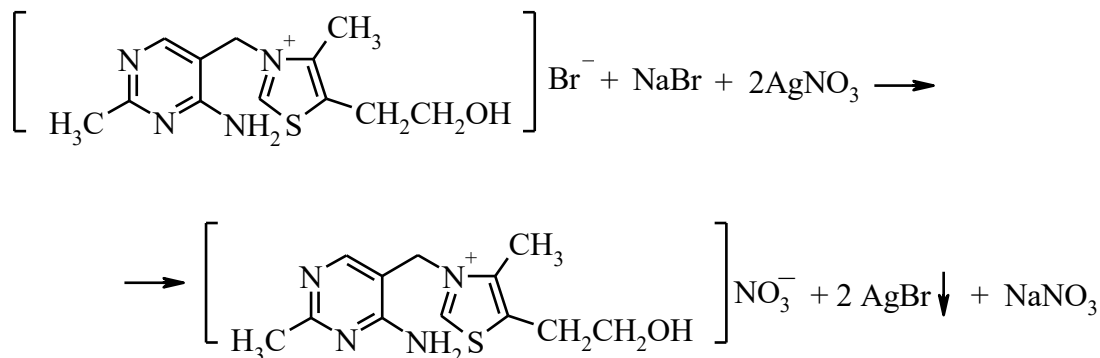
4. Аргентометрия после нейтрализации раствора вещества щелочью. Навеску тиамина бромида титруют раствором натрия гидроксида до голубовато-зеленого окрашивания, индикатор – бромтимоловый синий:



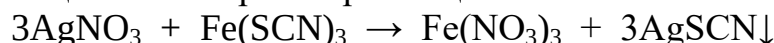
Затем раствор подкисляют кислотой азотной, прибавляют индикатор – железа (III) аммония сульфат и 0,1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата – появляется красное окрашивание вследствие образования железа (III) тиоцианата:



Реакционную смесь титруют 0,1 M раствором серебра нитрата:

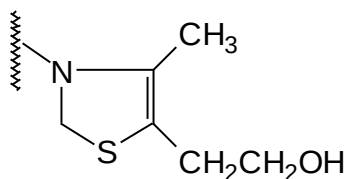


В точке эквивалентности избыток серебра нитрата вступает в реакцию с железа (III) тиоцианатом – раствор обесцвечивается:

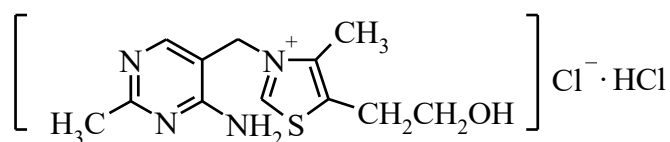


Содержание тиамин бромид рассчитывают по разнице объемов серебра нитрата, аммония тиоцианата и натрия гидроксида, $s = 1$.

Хранение. В герметично закрытой таре, предохраняющей от действия света. Во избежание восстановления тиамин до дигидротиамин, не допускается хранение в металлической таре:



Тиамин гидрохлорид (Thiaini hydrochloridum) (ГФУ) Thiamine hydrochloride*



3-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазола хлорида гидрохлорид

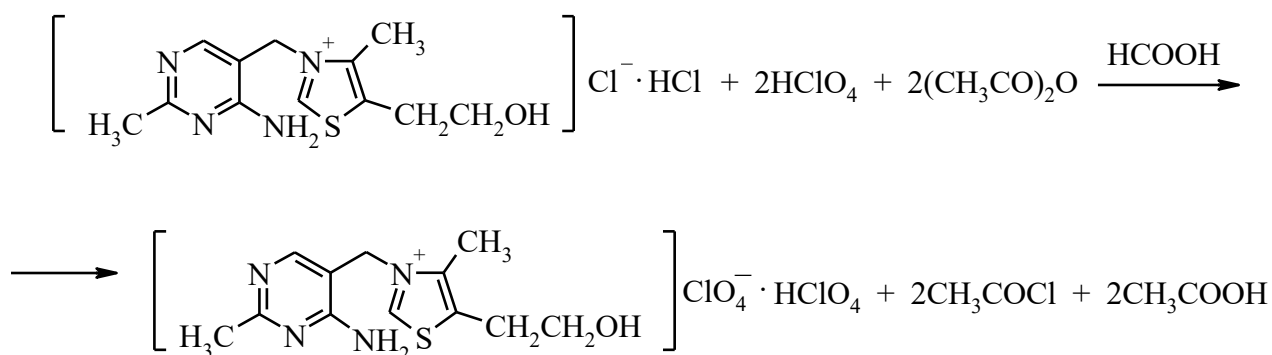
Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, растворим в глицерине, мало растворим в 96% спирте.

Идентификация:

1. Методом ИК-спектроскопии.
2. Образование тиохрома аналогично тиамин бромиду.
3. Субстанция дает характерные реакции на хлориды.

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде в смеси кислоты муравьиной и уксусного ангидрида потенциметрически, $s = 1/2$ (ГФУ, дополнение):



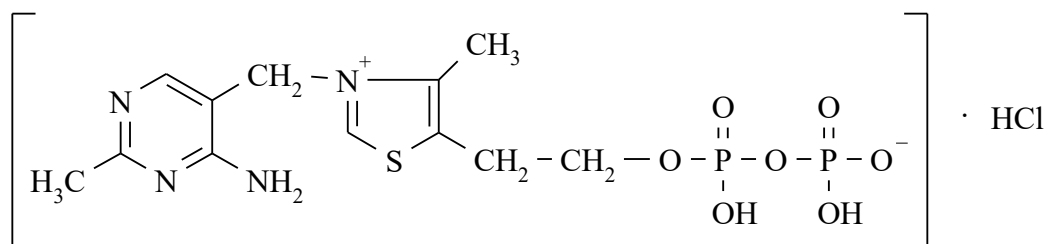
2. Алкалиметрия в смеси 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и 96% спирта потенциометрически (ГФУ). В расчет берут разницу объемов титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования, $s = 1/2$.

Могут быть использованы также другие методы количественного определения гидрохлоридов органических оснований.

Хранение. Аналогично тиамину бромиду.

Применение. Назначают тиамин при различных заболеваниях, особенно связанных с нарушением функции нервной системы.

Кокарбоксилаза (Coccarboxylasum) Coccarboxylase*



Дифосфорный эфир тиамин гидрохлорида

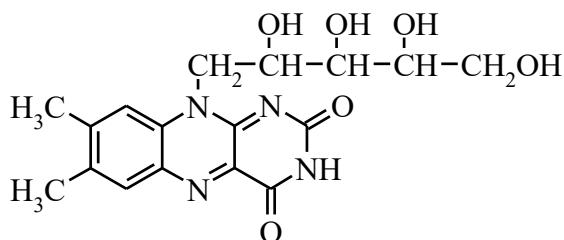
Применение. Кокарбоксилаза регулирует углеводный обмен в организме. Назначают ее при аритмии, недостаточности коронарного кровообращения и других сердечнососудистых заболеваниях.

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОАЛОКСАЗИНА

Впервые изоалоксазиновые витамины (витамин В₂) были выделены из молочной сыворотки. Название витамина В₂ „рибофлавин” происходит от названия остатка многоатомного спирта, производного рибозы, входящего в его структуру, и его растворы имеют желтый цвет (лат. *flavus* – желтый).

Рибофлавин содержится в сыворотке молока, печени, почках, пекарских и пивных дрожжах; в злаках – пшене, ячмене; в овощах – шпинате и томатах.

Рибофлавин (Riboflavinum) (ГФУ) Riboflavine*



7,8-Диметил-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидроксипентил]бензо[g]птеридин-2,4(3H,10H)-дион

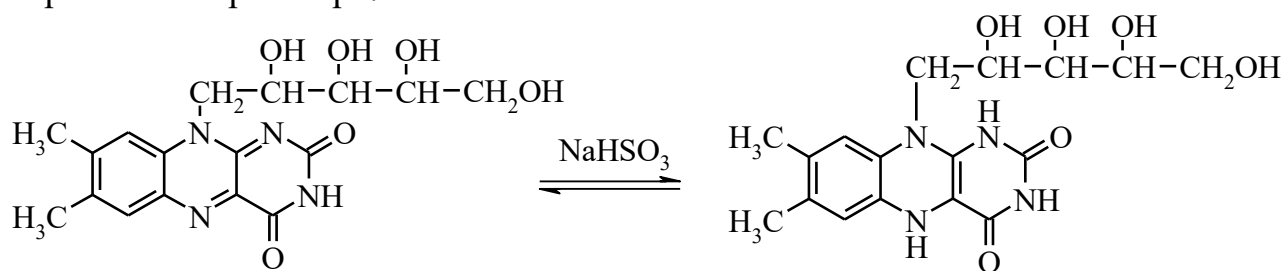
Свойства. Кристаллический порошок желтого или оранжево-желтого цвета. Очень мало растворим в воде, практически не растворим в 96% спирте. Субстанция легче растворима в растворе 9 г/л натрия хлорида, чем в воде. Растворы разлагаются под действием света, особенно в присутствии щелочи. Проявляет полиморфизм.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: удельное вращение, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Раствор субстанции в проходящем свете окрашен в бледно-зеленовато-желтый цвет, в отраженном – имеет интенсивную желтовато-зеленую флуоресценцию, исчезающую от добавления минеральных кислот или щелочей (ГФУ).

При прибавлении натрия гидросульфита исчезает и флуоресценция и окрашивание раствора:



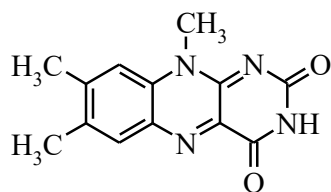
лейкорибофлавин

3. Нефармакопейные реакции:

а) при прибавлении к рибофлаvinу кислоты серной концентрированной появляется красное окрашивание, переходящее в желтое от прибавления воды.

б) с раствором серебра нитрата образуется оранжево-красное окрашивание (наличие имидной группы).

Испытания на чистоту. Определяют *люмифлавин*, образующийся вследствие изменений в химическом строении вещества под действием света и щелочной среды:



Определение примеси люмифлавина основано на растворимости его в хлороформе (рибофлавин в хлороформе не растворим) – окрашивание фильтрата не должно превышать окраску эталона (ГФУ).

Определение примеси люмифлавина проводят методом тонкослойной хроматографии (ГФУ, дополнение).

Количественное определение:

1. Спектрофотометрия (ГФУ).
2. Фотоколориметрия.
3. Флюориметрия.
4. Алкалиметрия после окисления калия перйодатом.
5. Алкалиметрия по заместителю после взаимодействия с раствором серебра нитрата, $s = 1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

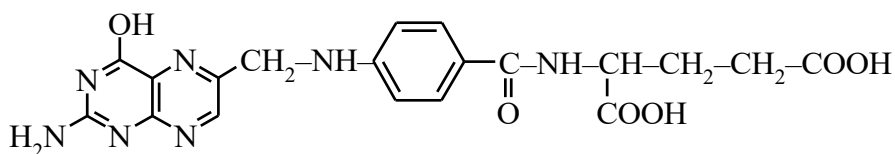
Применение. При авитаминозах, различных заболеваниях глаз, дерматитах, лучевой болезни.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПТЕРИНА

Птериновые витамины, к числу которых принадлежит кислота фолиевая (витамин В_с), содержатся в зеленом листе шпината, петрушке, салате; в бобовых и злаковых культурах (пшеница, рожь, кукуруза), а также в дрожжах, печени. Кислота фолиевая играет важную роль в процессах кроветворения, а также является фактором роста микроорганизмов.

Кислота фолиевая (Acidum folicum) (ГФУ)

Folic acid*



(2S)-2-[[4-[[[(2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]амино]пентандионовая кислота

Свойства. Кристаллический порошок желтого или оранжевого цвета. Практически не растворим в воде и большинстве органических растворителях. Растворяется в разведенных кислотах и растворах щелочей. Разлагается под действием света, гигроскопичен.

Молекула кислоты фолиевой состоит из трех основных частей: 2-амино-4-гидроксиптеридина (птерин), *n*-аминобензойной кислоты и связанного с ней остатка глютаминовой кислоты.

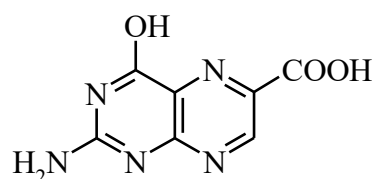
Кислота фолиевая является амфотерным соединением: основные свойства обусловлены азотами птеридина, кислые – карбоксильными группами и гидроксилем в положении 4.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: определение удельного вращения, жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография.

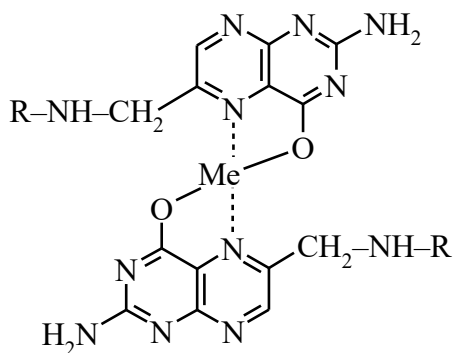
2. Нефармакопейные реакции:

а) реакция окисления под действием калия перманганата с образованием птеридин-6-карбоновой кислоты (2-амино-4-гидрокси-6-птеридинкарбоновая кислота), имеющей голубую флуоресценцию в УФ-свете:



б) определение УФ-спектральных характеристик фолиевой кислоты.

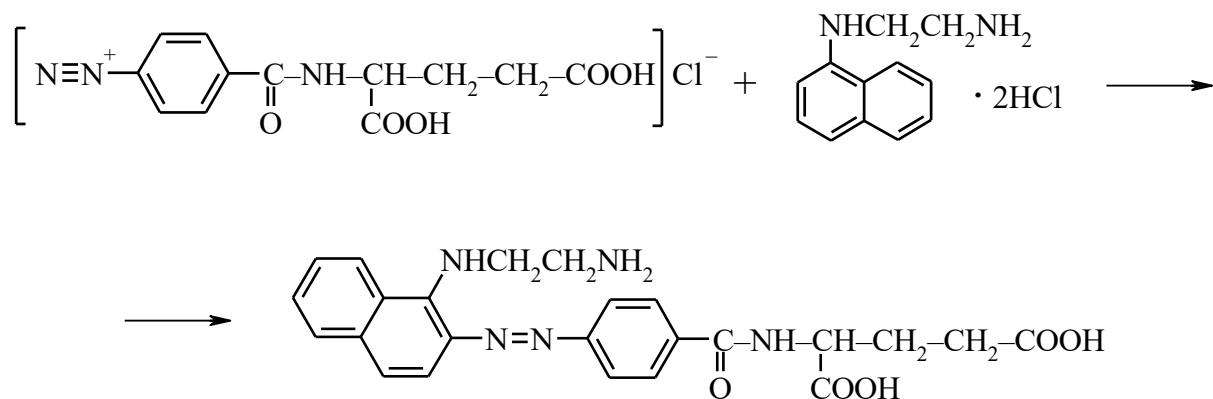
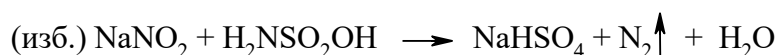
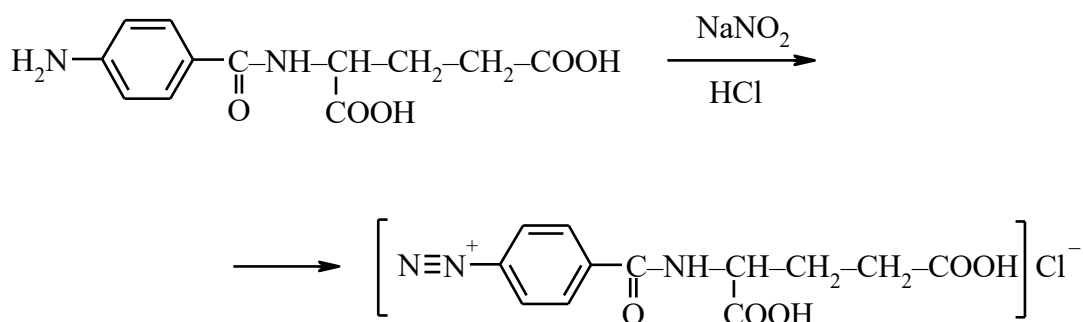
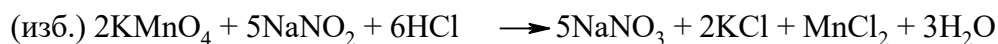
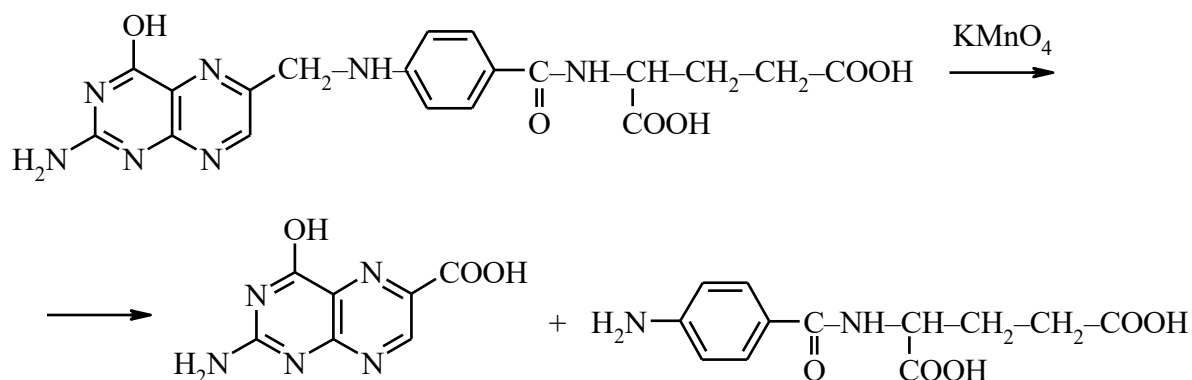
в) благодаря кислотным свойствам кислота фолиевая с солями тяжелых металлов образует нерастворимые окрашенные комплексы. Так, с меди (II) сульфатом – зелёный осадок, с кобальта (II) нитратом – темно-желтый осадок, с железа (III) хлоридом – красно-желтый. Общая формула этих солей:



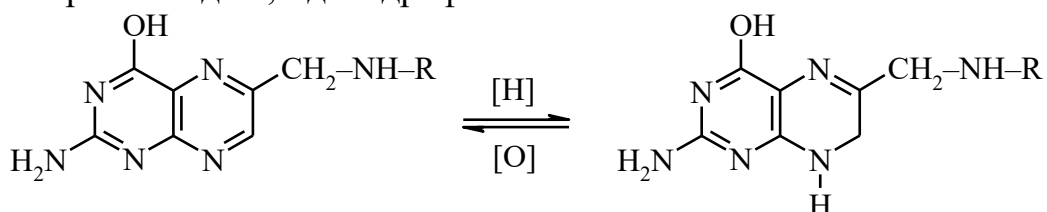
Количественное определение:

1. Методом жидкостной хроматографии (ГФУ).

2. Фотоколориметрический и полярографический методы. Методика фотоколориметрического определения основана на окислении кислоты фолиевой калия перманганатом с образованием *n*-аминобензоилглютаминовой кислоты, ее диазотирования и азосочетания с *N*-(1-нафтил)-этилендиамина дигидрохлоридом. В результате образуется окрашенный в фиолетовый цвет азокраситель:



При полярографическом методе количественного определения кислоты фолиевой используют ее способность восстанавливаться в среде натрия карбоната до 7,8-дигидрофолиевой кислоты:



7,8-Дигидрофолиевая кислота легко окисляется до фолиевой даже кислородом воздуха, поэтому полярографическую ячейку постоянно продувают азотом.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Для усиления эритропоеза, при некоторых видах анемий, в том числе при анемиях и лейкопениях, вызванных лекарствами и ионизирующей радиацией.

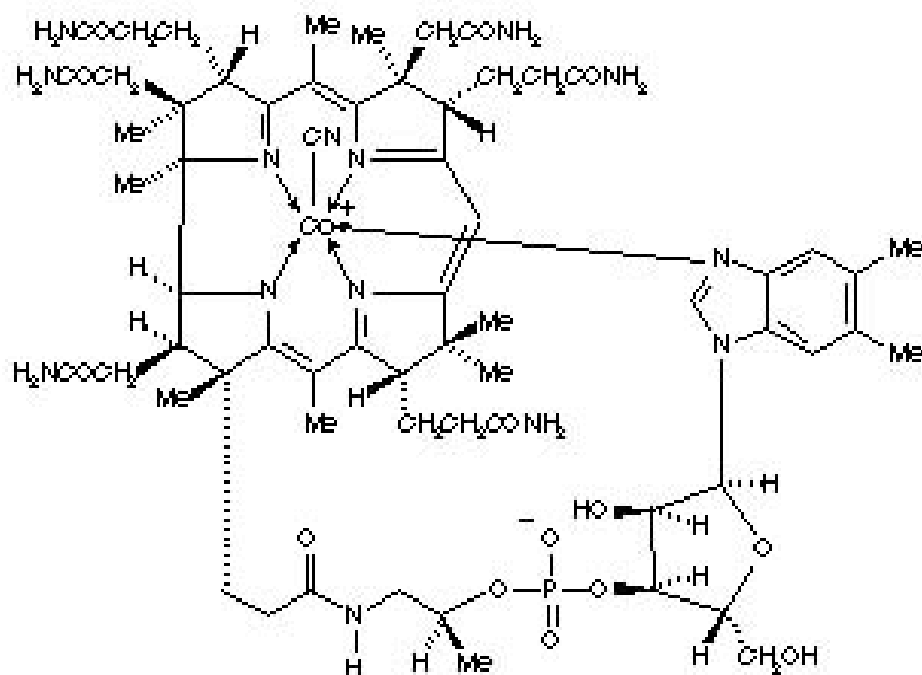
ПРОИЗВОДНЫЕ КОРРИНА

Корриновые витамины (группы B_{12}) были обнаружены в природных продуктах животного происхождения, основным образом, во внутренних органах. Так, наиболее богатым источником витамина B_{12} являются внутренности рыб, высокое его содержание в печени кита и еще большее в мясе моллюсков. В организме человека и животных B_{12} синтезируется микрофлорой кишечника и накапливается в печени, почках, стенках кишечника.

Витамин B_{12} получают из отходов при производстве антибиотиков стрептомицина и хлортетрациклина.

Молекула цианокобаламина состоит из двух основных частей. Первая – нуклеотид, содержащий 5,6-диметилбензимидазол, связанный с рибозой, которая, в свою очередь, связана сложноэфирной связью с кислотой фосфорной. Нуклеотид связан с макроциклической корриновой системой (вторая часть) пептидной связью. Атом азота 5,6-диметилбензимидазола в положении 3 связан координационной связью с атомом кобальта. Кобальт образует хелатное соединение с цианогруппой и атомами азота гидрированных пиррольных циклов корриновой системы.

Цианокобаламин (Cyanocobalaminum)



Свойства. Кристаллический порошок темно-красного цвета, без запаха, гигроскопичен. Трудно растворим в воде, растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире, хлороформе, ацетоне.

Идентификация:

1. Определение УФ-спектральных характеристик.
2. Ионы кобальта определяют после минерализации путем сплавления с калия гидросульфатом по взаимодействию с натрия 1-нитрозо-2-нафтол-3,6-дисульфонатом – появляется красное окрашивание.

Количественное определение. Спектрофотометрия.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в асептических условиях, в защищенном от света месте.

Применение. При злокачественном малокровии, различных видах анемий, заболеваниях печени, нервной системы, заболеваниях кожи и др.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ГРУППЫ ГОРМОНОВ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

Гормоны – биологически активные вещества, которые продуцируются железами внутренней секреции в малых количествах и регулируют все жизненно важные процессы, протекающие в организме.

Сейчас в эндокринологии известно около 50 гормонов. Для нужд медицины гормоны выделяют из эндокринных желез (это могут быть как индивидуальные вещества, так и суммарные биопрепараты). Применяются также синтетические и полусинтетические аналоги гормонов.

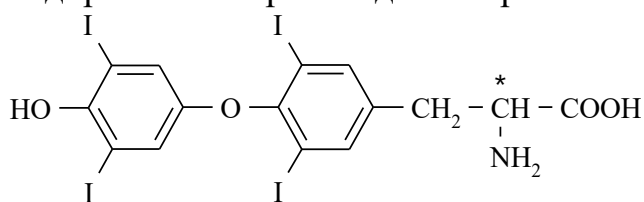
В фармацевтической химии принята химическая классификация гормонов, соответственно которой их можно разделить на две группы, которые, в свою очередь, делят на подгруппы по железе продуценту. К первой группе относят гормоны – аминокислоты, полипептиды, белки и близкие к ним по химической структуре соединения (гормоны мозгового слоя надпочечников, гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, поджелудочной железы).

Вторая группа гормонов имеет стероидную структуру (гормоны коры надпочечников, женские и мужские половые гормоны).

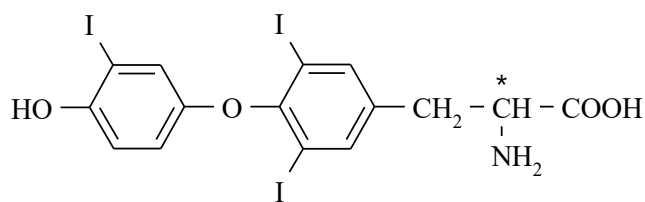
ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа – одна из наиболее важных желез внутренней секреции. Нарушение ее функции вызывает тяжелые расстройства организма: уменьшение обмена веществ, задержка роста, умственного развития (кретинизм).

Щитовидная железа продуцирует биологически активные йодированные производные тиронина:



3,5,3',5'-тетрайодтиронин (тироксин)



3,5,3'-трийодтиронин

В медицинской практике используют синтетический *L*-тироксин, а также тиреоидин, который получают измельчением обезжиренных и высушенных щитовидных желез убойных животных.

Тиреоидин (Thyreoidinum)

Свойства. Желтовато-серый порошок со слабым запахом, характерным для высушенных тканей животных. Не растворим в воде и других растворителях. Содержит гормоны *L*-тироксин и *L*-3,5,3'-трийодтиронин.

Идентификация:

1. Белок обнаруживают по образованию желтого окрашивания после кипячения тиреоидина в растворе натрия гидроксида. При дальнейшем прибавлении кислоты серной разведенной раствор обесцвечивается и выпадает коллоидный осадок.

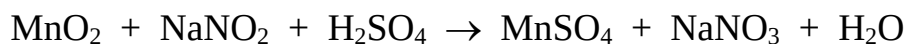
2. Для обнаружения органически связанного йода вещество минерализуют, прокаливая со смесью калия нитрата и натрия карбоната. Образовавшиеся йодиды экстрагируют водой и идентифицируют по реакции окисления хлорамином в среде кислоты хлористоводородной. Выделившийся йод окрашивает хлороформный слой в красно-фиолетовый цвет.

Более перспективным является метод сжигания тиреоидина в колбе с кислородом. В качестве поглотительной смеси используют раствор крахмала, который содержит 0,2% кислоты сульфаминовой. Образовавшийся при сжигании йод, окрашивает поглотительный слой в синий цвет.

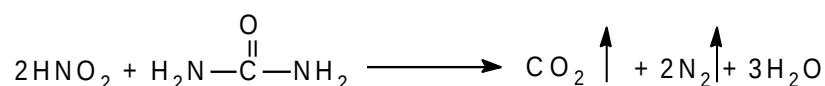
Количественное определение. В тиреоидине определяют содержание органически связанного йода. Минерализацию проводят водорода пероксидом в присутствии кислоты серной концентрированной. Происходит образование йодидов и частичное окисление их до йодатов. После охлаждения йодиды окисляют до йодатов раствором калия перманганата:



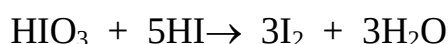
Избыток калия перманганата и марганца (IV) оксида удаляют действием натрия нитрита:

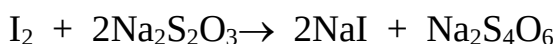


Возможный избыток нитритов разрушают мочевиной:



В растворе остается только один окислитель – кислота йодноватистая в количестве, эквивалентном содержанию йода в навеске тиреоидина. Прибавляют раствор калия йодида, и выделившийся йод оттитровывают натрия тиосульфатом:





Тиреоидин должен содержать 0,17-0,23% йода.

Содержание органически связанного йода в тиреоидине можно также определить, используя метод сжигания в колбе с кислородом.

Хранение. В хорошо закупоренных склянках темного стекла.

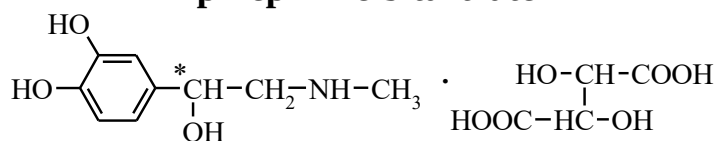
Применение. При гипотиреозе щитовидной железы, которая приводит к гипотиреозу, микседеме, кретинизму, ожирению или эндемическому зобу.

ГОРМОНЫ МОЗГОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

Мозговой слой надпочечников продуцирует гормоны адреналин и норадреналин.

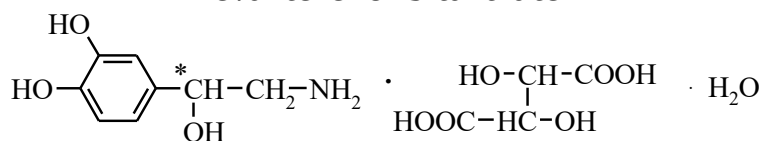
В медицинской практике используют адреналина гидрохлорид, адреналина тартрат (гидротартрат), норадреналина гидротартрат и их синтетические аналоги – мезатон, изадрин и некоторые другие.

Адреналина тартрат (Adrenalin tartras)(ГФУ) Epinephrine bitartrate*



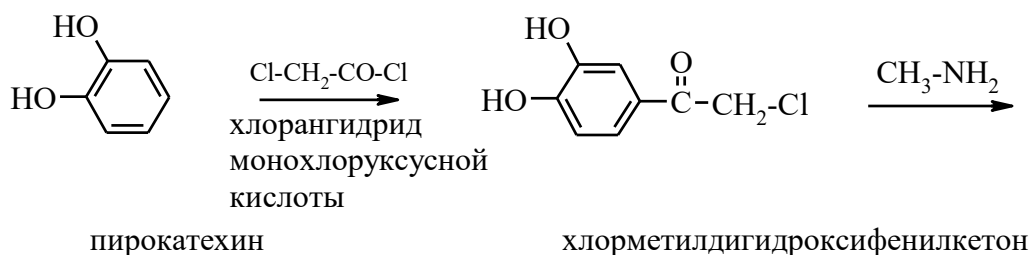
(1R)-1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанола гидроген (2R,3R)-2,3-дигидроксипутандиоат

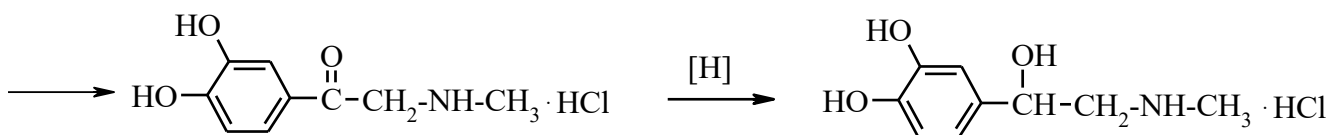
Норадреналина гидротартрат (Noradrenalin hydrotartras) Levarterenol bitartrate*



(-)-(3',4'-Дигидроксифенил)-2-аминоэтанола гидротартрат

Получение. Адреналин и норадреналин синтезируют по следующей схеме:





адреналона гидрохлорид

адреналина гидрохлорид

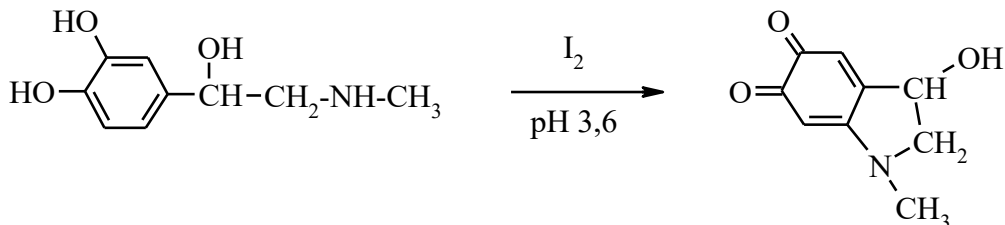
Полученный в результате синтеза рацемат разделяют при помощи винной кислоты, используя различную растворимость гидротартратов в спирте.

Свойства. Адреналина и норадреналина гидротартраты – белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Легко растворимы в воде, практически не растворимы в эфире и хлороформе. В этаноле адреналина и норадреналина гидротартраты мало растворимы. Подобно другим фенолам, эти соединения растворяются в растворах щелочей, способны окисляться. Под действием света и кислорода воздуха образуют окрашенные продукты окисления.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: удельное вращение после предварительного превращения в хлористоводородную соль, УФ- и ИК-спектроскопия.

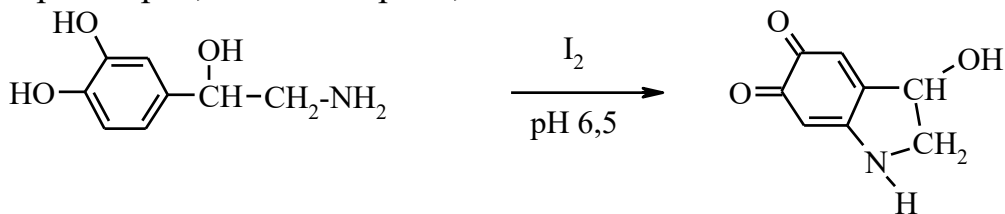
2. Различать адреналин и норадреналин рекомендуется реакцией окисления 0,1 М раствором йода в буферных растворах с pH 3,56 и 6,5. Адреналин в этих условиях образует адренохром, который придает раствору темно-красное (pH 3,56) (ГФУ) или красно-фиолетовое (pH 6,5) окрашивание:



адреналин

адренохром

Норадреналин образует норадренохром (красно-фиолетового цвета) только в растворах, имеющих pH 6,5:



норадреналин

норадренохром

3. К водному раствору субстанции прибавляют раствор диэтокситетрагидрофурана в кислоте уксусной ледяной и нагревают. К охлажденному раствору прибавляют раствор диметиламинобензальдегида в смеси кислоты хлористоводородной и кислоты уксусной ледяной.

Полученный и холостой растворы должны быть окрашены в одинаковый желтый цвет.

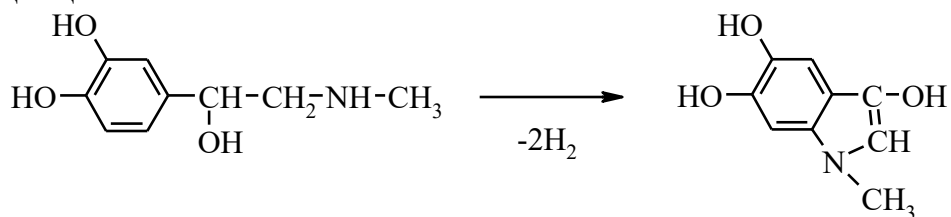
4. Субстанция дает характерную реакцию на тартраты.

5. Нефармакопейные реакции:

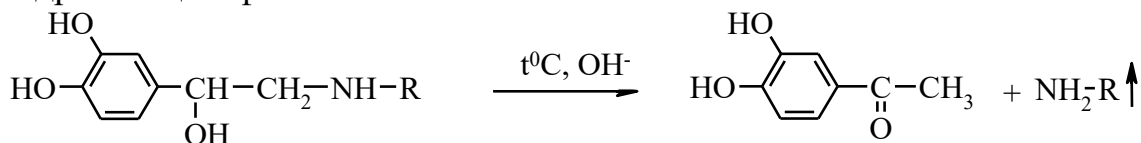
а) с раствором железа (III) хлорида адреналин и норадреналин образуют изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от прибавления капли раствора аммиака в вишнево-красное, затем в оранжево-красное;

б) для обнаружения тартрат-иона используют реакцию с солями калия;

в) в щелочной среде раствор адреналина окисляется кислородом воздуха с образованием адренолютина – появляется желто-зеленая флуоресценция:

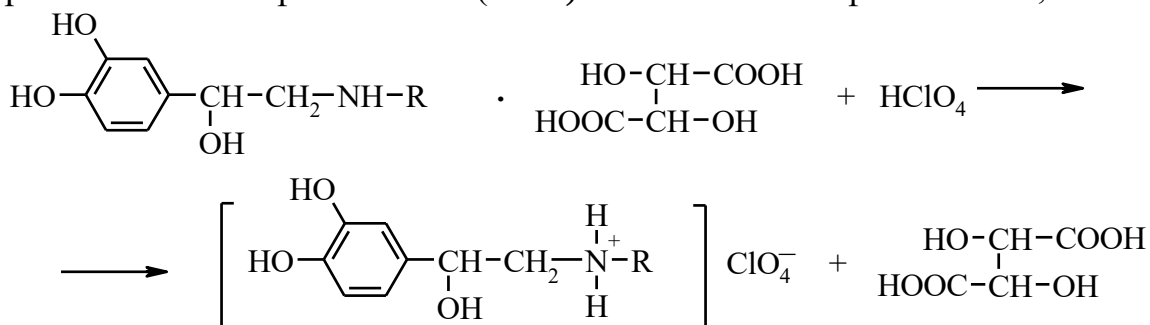


г) при нагревании с натрия или калия гидроксидом адреналин и норадреналин подвергаются гидраминному расщеплению, образуя 3,4-дигидроксиацетофенон и метиламин или аммиак:



Испытания на чистоту. В адреналина гидротартрате определяют *адреналон* и *норадреналин*, в норадреналина гидротартрате – *норадреналон*.

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде. Титруют в среде кислоты уксусной безводной, индикатор – кристаллический фиолетовый (ГФУ) или метиловый фиолетовый, $s = 1$:

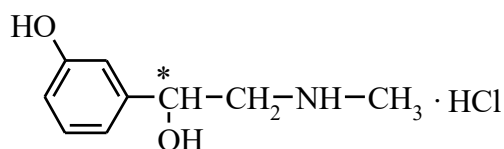


Содержание адреналина и норадреналина гидротартратов в растворах для инъекций определяют методом фотоколориметрии.

Фенилэфрина гидрохлорид (Phenylephrini hydrochloridum) (ДФУ)

Мезатон (Mesatonum)

Phenylephrine hydrochloride*

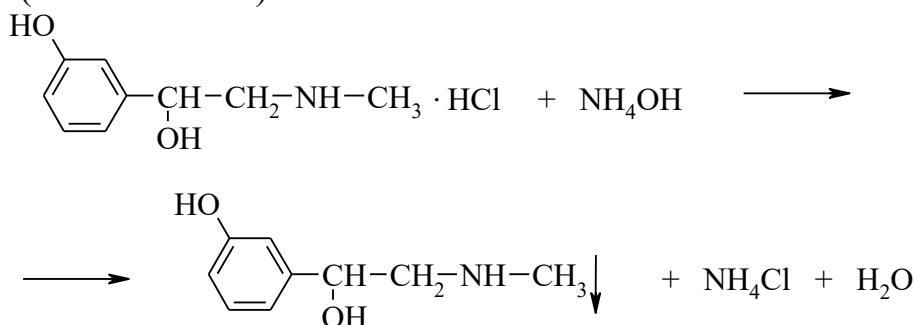


(1*R*)-1-(3-Гидроксифенил)-2-(метиламино)этанола гидрохлорид

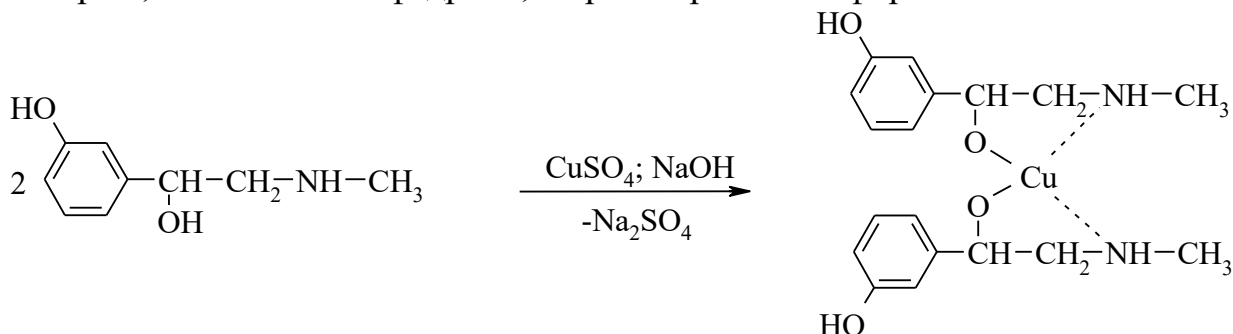
Свойства. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, 96% спирте и практически не растворим в эфире. Плавится при температуре около 143°C.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: по величине удельного оптического вращения, ИК-спектроскопия, по температуре плавления основания (171°C – 176°C):



2. При взаимодействии с раствором меди (II) сульфата в присутствии натрия гидроксида вещество образует комплекс сине-фиолетового цвета, который, в отличие от эфедрина, не растворяется в эфире:

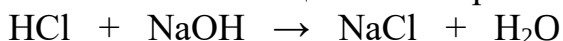


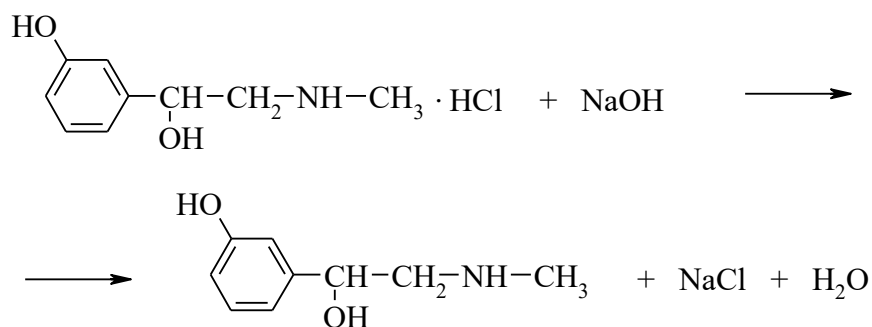
3. Субстанция дает характерные реакции на хлориды.

4. Нефармакопейная реакция. Раствор субстанции от прибавления раствора железа (III) хлорида окрашивается в фиолетовый цвет.

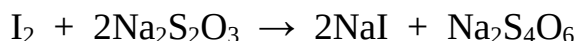
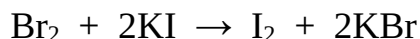
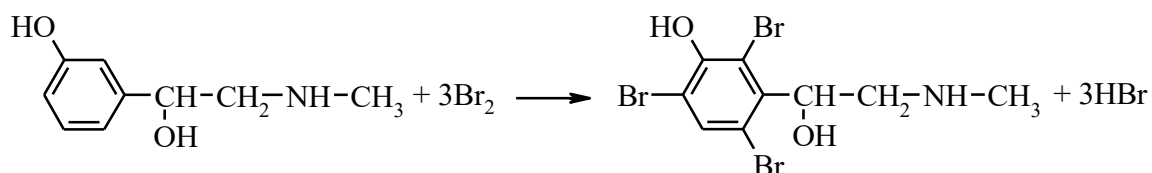
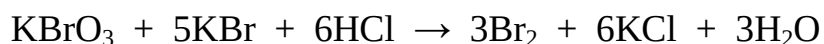
Количественное определение:

1. Алкалиметрия, прямое титрование в смеси 0,01 *M* раствора кислоты хлористоводородной и 96% спирта потенциометрически. Титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида спиртовым. В расчет берут объем титранта между двумя скачками потенциалов на кривой титрования, $s = 1$:





2. Броматометрия, обратное титрование, индикатор – крахмал, s = 1. Параллельно проводят контрольный опыт:



Мезатон количественно можно определить также методом ацидиметрии в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата или по связанной кислоте хлористоводородной методами алкалиметрии, аргентометрии, меркуриметрии.

Хранение. В защищенном от света месте, в герметично укупоренной таре из темного стекла или в запаянных ампулах. Для стабилизации инъекционных растворов адреналина и норадреналина гидротартратов прибавляют 0,1% натрия метабисульфита [натрия пентаоксодисульфита (IV)].

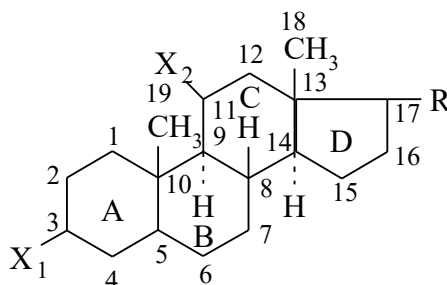
Применение. Адреналина гидротартрат, норадреналина гидротартрат и мезатон используют как адреномиметические (сосудосуживающие) средства. Их препараты назначают при коллапсе, резком снижении артериального давления в результате травм, отравлений, при хирургических вмешательствах, для уменьшения кровотечения и при потерях крови. В глазной и оториноларингологической практике используют 0,1%-ный раствор адреналина и 0,5-1%-ные растворы мезатона.

СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

К стероидным гормонам принадлежат гормоны коркового слоя надпочечников (кортикостероиды) и половые гормоны, которые, в свою очередь, делятся на мужские половые гормоны (андрогены), женские

половые гормоны (эстрогены) и гормоны желтого тела (гестагены, или лутоидные гормоны).

Структурной основой стероидных гормонов является скелет углеводорода циклопентанопергидрофенантрена. Общая формула стероидных гормонов:



Метильные группы, присоединенные к стероидному циклу в положении 10 и 13, называются **ангулярными**. Радикал R и атомы водорода (в положениях 8,9,14) ориентированы в пространстве в *цис*- или *транс*-положении относительно ангулярных групп. Условно принято считать, что ангулярные метильные группы расположены над плоскостью чертежа (связь обозначают сплошной линией). Если другие заместители находятся в *цис*-положении, то есть в одной плоскости с ангулярными группами (β -конфигурация), их связи также обозначают сплошной линией, а если в *транс*-положении (α -конфигурация), то пунктирной.

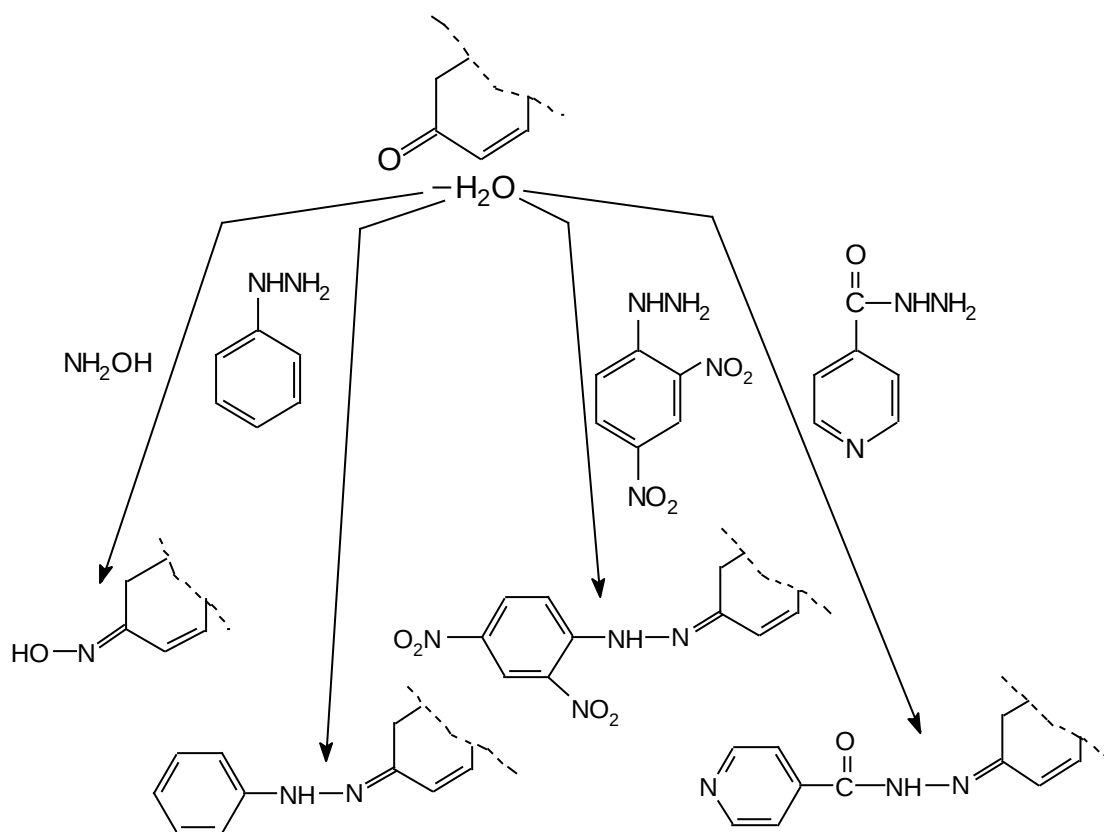
Так как в структуре стероидных гормонов много общего, во многом общими являются и методы их анализа.

Эти соединения – кристаллические вещества, поэтому для них определяют температуру плавления – показатель чистоты и идентичности.

Стероидные гормоны и их аналоги – оптически активные вещества; большинство из них являются правовращающими изомерами (метиландростендиол – левовращающий). АНД для идентификации и подтверждения чистоты рекомендует определять угол вращения растворов анализируемых соединений в этаноле, иногда хлороформе или диоксане и рассчитывать удельное вращение.

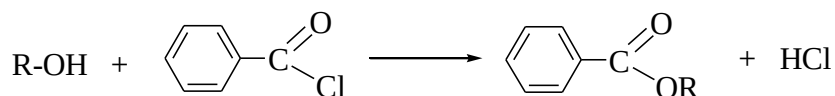
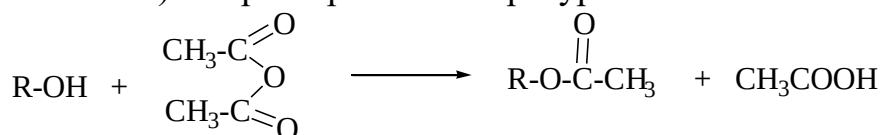
Общей реакцией для всех стероидных гормонов и их синтетических аналогов является реакция с кислотой серной концентрированной. При растворении в ней и нагревании вещества дают специфическое окрашивание, иногда флуоресценцию, при дальнейшем прибавлении воды, хлороформа, раствора железа (III) аммония сульфата окрашивание изменяется, появляется специфическая флуоресценция.

Стероидные гормоны, имеющие кетогруппу в положении 3, вступают в реакцию замещения с гидросиламина гидрохлоридом, фенилгидразином, 2,4-динитрофенилгидразином, изониазидом – наблюдается выпадение осадков с характерной температурой плавления или появляется характерное окрашивание (желтое, оранжево-красное):

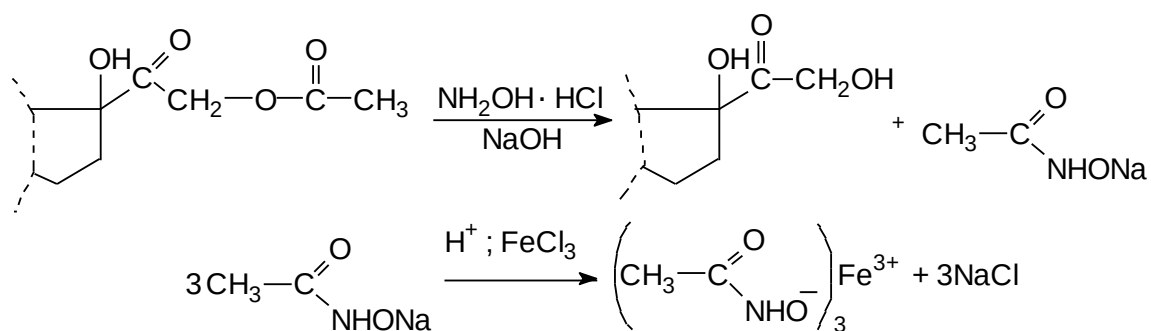


Эти реакции могут быть использованы для количественного определения стероидных гормонов и их аналогов методом гравиметрии (по весу образованного осадка) или фотометрически (по оптической плотности окрашенных растворов).

Для идентификации гормонов, имеющих в положениях 3 или 17 гидроксигруппу, часто используют реакцию образования сложных эфиров (ацетатов, бензоатов) с характерной температурой плавления:



Для идентификации гормонов и их синтетических аналогов, которые применяются в виде сложных эфиров (ацетатов, пропионатов), используется гидроксисовая проба:



Для идентификации и количественного анализа стероидных гормонов и их аналогов широко используют УФ-спектроскопию спиртовых растворов. Идентификацию проводят по положению максимумов и минимумов в определенной области спектра, сравнением со спектром стандартного образца, по отношению оптических плотностей при различных максимумах поглощения или рассчитывая удельный показатель поглощения. Содержание действующего вещества определяют по удельному показателю поглощения или методом стандарта.

Идентификацию веществ подтверждают также по ИК-спектрам, которые сравнивают со спектрами, приведенными в фармакопее, или со спектрами стандартных образцов. Для идентификации и определения наличия посторонних примесей широко применяют метод ТСХ.

КОРТИКОСТЕРОИДЫ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

Корковый слой надпочечников вырабатывает ряд гормонов, называемых кортикостероидами. У всех гормонов этого ряда в третьем положении стероидного цикла всегда находится кетогруппа, одна двойная связь в положении 4. В положении 17 у всех кортикостероидов находится лабильная α -кетольная группировка, и поэтому все кортикостероиды обладают восстановительной способностью.

По действию на организм кортикостероиды условно делят на две группы: минералокортикоиды и глюкокортикоиды. Первая из них активно регулирует минеральный обмен и мало влияет на углеводный и белковый обмен. Проявлению минералокортикостероидной активности способствует отсутствие кислородной функции (кето- или окси-группы) в положении 11 стероидного цикла и окси-группы в положении 17. К минералокортикостероидам, наиболее широко применяемым в медицинской практике, относится дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА).

Основными представителями второй группы – эндогенными (природными) глюкокортикостероидами являются кортизол (гидрокортизон) и кортизон. Они активно влияют на углеводный и белковый обмен, но менее активны в отношении водного и солевого обмена. Способствуют накоплению гликогена в печени, повышают содержание глюкозы в крови, вызывают увеличение выделения азота с мочой. Глюкокортикостероиды оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее и антиаллергическое действие, обладают противошоковым и антитоксическим эффектом.

Высокая терапевтическая активность кортизона и гидрокортизона сопровождается, однако, рядом нежелательных побочных явлений: нарушением водно-солевого и азотистого обмена, отеками, повышением содержания сахара в крови. Длительное применение приводит к угнетению функций коры надпочечников.

С целью уменьшения побочных эффектов, усиления противовоспалительного, десенсибилизирующего и антигистаминного

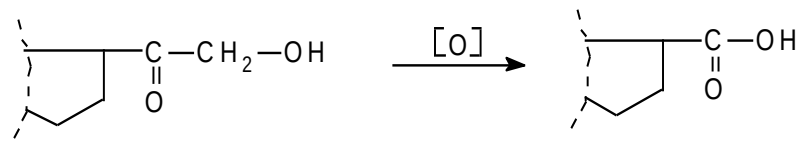
действия получен целый ряд синтетических аналогов кортизона и гидрокортизона. Так, введением двойной связи в положение 1, получен преднизолон.

Введение атома фтора в 9 α -, метильной или окси-групп в 16 α -положения получены дексаметазон и триамцинолон. Они обладают минимальной минералокортикостероидной активностью, но их противовоспалительная активность в 20-40 раз превосходит активность гидрокортизона.

Флюметазона пивалат и флюоцинолона ацетонид (синафлан), содержащие атомы фтора в 9 α - и 6 α -положениях, обладают очень высокой противовоспалительной активностью (в 150-300 раз превосходят активность гидрокортизона). Вместе с тем, они практически не всасываются при местном применении и поэтому, в отличие от других кортикостероидов, не дают побочных эффектов.

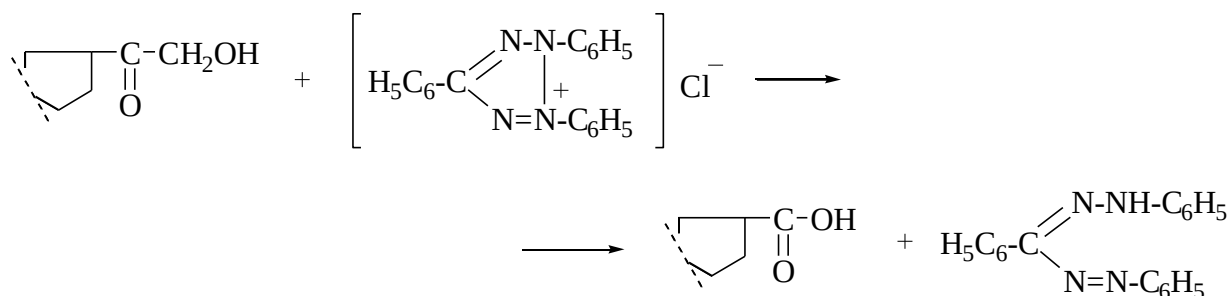
Свойства. Гормоны коры надпочечников и их синтетические аналоги представляют собой белые кристаллические вещества, иногда имеющие желтоватый или кремоватый оттенок, без запаха. Они практически не растворимы в воде, трудно или мало растворимы в большинстве органических растворителей. Дезоксикортикостерона ацетат и кортизона ацетат легко растворимы в хлороформе. Кортикостероиды и их аналоги являются правоповращающими оптическими изомерами.

В методах оценки качества лекарственных веществ из группы кортикостероидов и их аналогов, много общего. При нагревании на водяной бане смеси спиртового раствора вещества и медно-тарtratного реактива, выпадает красно-оранжевый осадок меди (I) оксида. Реакция обусловлена восстановительными свойствами α -кетольной или диоксиацетонной группировки, которая легко окисляется до карбоксильной:



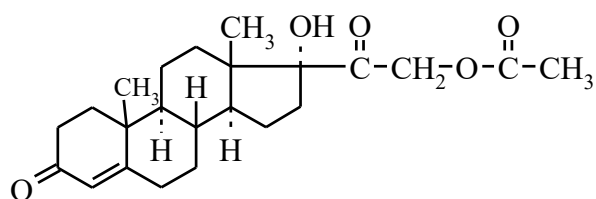
Помимо медно-тарtratного реактива, в качестве окислителя может быть использован аммиачный раствор серебра нитрата (реакция «серебряного зеркала»), фосфорномолибденовая кислота, соли железа (III).

При окислении кортикостероидов этанольным раствором трифенилтетразолия хлорида в присутствии раствора тетраметиламмония гидроксида, как продукты восстановления образуются фармазоны, окрашенные в красный цвет:



Реакцию используют для идентификации и количественного определения методом спектрофотометрии.

Дезоксикортикостерона ацетат (Desoxycorticosteroni acetat) **Desoxycorticosterone acetate***



Прегнен-4-ол-21-диона-3,20-21-ацетат

Идентификация. Восстанавливает медно-тарtratный реактив (α -кетольная группа); образует красно-коричневое окрашивание в реакции гидроксамовой пробы (21-ацетат). При растворении в кислоте серной концентрированной и последующем прибавлении воды появляется вишневое окрашивание с зеленовато-коричневой флюоресценцией. После прибавления хлороформа и встряхивания нижний слой окрашивается в желтый цвет, верхний – в зеленый (стероидный цикл).

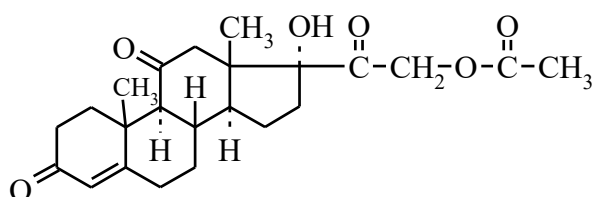
Количественное определение. УФ-спектрофотометрия.

В 0,5% масляном растворе для инъекций содержание дезоксикортикостерона ацетата определяют фотоколориметрическим методом после нагревания с кислотой фосфорной концентрированной.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Для лечения болезни Аддисона, миастении, астении, общей слабости мышц и других заболеваний.

Кортизона ацетат (Cortisoni aetas) **Cortisone acetate***



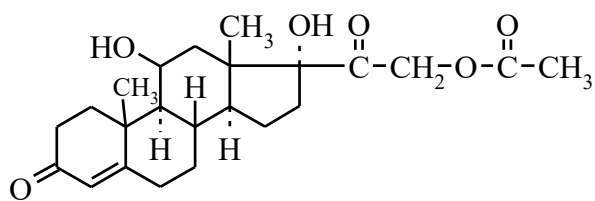
Прегнен-4-диол-17 α ,21-триона-3,11,20-21-ацетат

Идентификация. Образует желтое окрашивание с сульфатом фенилгидразина (кетогруппа в положении 3), восстанавливает медно-тартратный реактив (α -кетольная группа), дает темно-вишневое окрашивание в реакции гидроксамовой пробы (21-ацетат). При растворении в кислоте серной концентрированной постепенно появляется желтое окрашивание (стероидный цикл); через 15-20 мин в УФ-свете наблюдается желтая флуоресценция (отличие от преднизолона).

Количественное определение. УФ-спектрофотометрия в спиртовом растворе при 238 нм по сравнению со стандартным образцом.

Хранение. Лекарственные средства глюкокортикостероидов хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Гидрокортизона ацетат (Hydrocortisoni aetas) (ГФУ) Hydrocortisone acetate*



11 β ,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-ила ацетат

Свойства. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в этаноле и метиленхлориде. Плавится при температуре около 220°C с разложением.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. При растворении в кислоте серной концентрированной образуется интенсивное коричнево-красное окрашивание с зеленой флуоресценцией, особенно интенсивное при рассмотрении в УФ-свете. Полученный раствор прибавляют к воде и перемешивают; раствор обесцвечивается, а флуоресценция не исчезает (стероидный цикл).

3. Субстанция дает характерную реакцию на ацетил.

4. Нефармакопейные реакции:

а) восстанавливает медно-тартратный реактив;

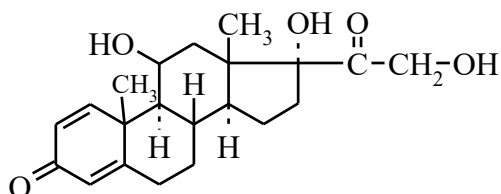
б) с трифенилтетразолия хлоридом в спиртовой среде в присутствии калия гидроксида образуется красное окрашивание (α -кетольная группа);

в) дает реакцию образования этилацетата и ацетилгидроксамата железа(III) (21-ацетат);

г) с изониазидом в присутствии кислоты хлористоводородной и фенилгидразина в присутствии кислоты серной дает желтое окрашивание (кетогруппа в положении 3).

Количественное определение. Спектрофотометрия. Содержание действующего вещества рассчитывают методом удельного показателя поглощения.

Преднизолон (Prednisolonum)

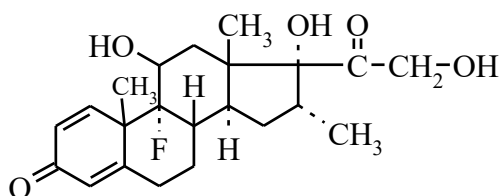


Прегнадиен-1,4-триол-11 β ,17 α ,21-дион-3,20

Идентификация. Восстанавливает медно-тартратный реактив (α -кетольная группа); при нагревании спиртового раствора с сульфатом фенилгидразина дает желтое окрашивание (кето-группа в положении 3). При растворении в кислоте серной концентрированной появляется красное окрашивание с красно-коричневой флюоресценцией (при облучении УФ-светом при длине волны 365 нм); после прибавления воды окраска бледнеет, в УФ-свете видна желтая флюоресценция (стероидный цикл).

Количественное определение. Спектрофотометрия.

Дексаметазон (Dexamethasonum)

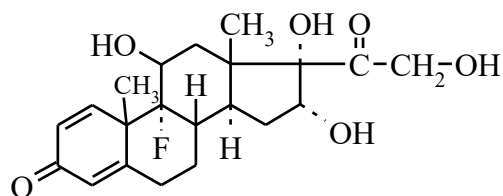


16 α -Метил-9 α -фторпреднизолон

Идентификация. При нагревании спиртового раствора дексаметазона с сульфатом фенилгидразина появляется желтое окрашивание (кето-группа в положении 3). При растворении в кислоте серной концентрированной через 5 мин появляется слабая красно-коричневая окраска, исчезающая от прибавления воды (стероидный цикл). Определяют УФ- и ИК-спектральные характеристики, применяют также метод ТСХ.

Количественное определение. Спектрофотометрический метод.

Триамцинолон (Triamcinolonum)



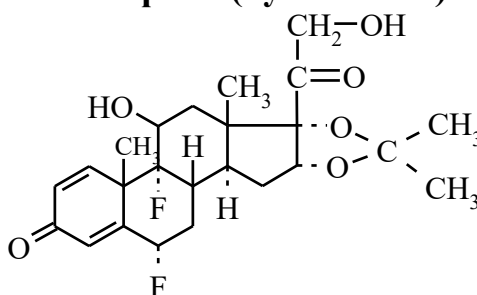
9α-Фтор-16α-гидроксипреднизолон

Идентификация. Наличие фтора в структуре триамцинолона определяют после сжигания в колбе с кислородом, реакцией с тория нитратом в присутствии ализаринового красного в среде буферного раствора калия гидрофталата. Параллельно проводят контрольный опыт. Окрашивание в контрольном растворе должно быть более интенсивным, чем в испытуемом. Для идентификации используют также ИК- и УФ-спектроскопию.

Количественное определение. Спектрофотометрический метод.

Флюоцинолона ацетонид (Fluocinoloni acetonidum*)

Синафлан (Synaflanum)

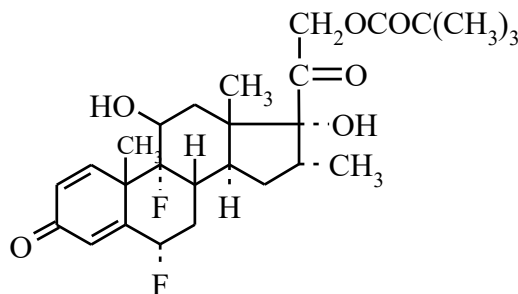


6α, 9α-Дифтор-16α-гидроксипреднизолон-16,17-ацетонид

Идентификация. ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

Количественное определение. Проводят спектрофотометрически по продуктам реакции с трифенилтетразолия хлоридом.

Флюметазона пивалат (Flumetasoni pivalus)

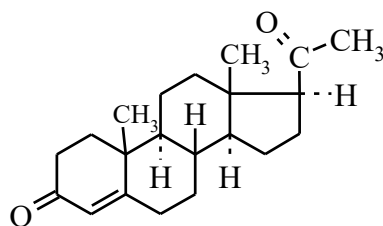


6α, 9α-Дифтор-16α-метилпреднизолон-21-триметилацетат

ГЕСТАГЕННЫЕ ГОРМОНЫ

Гестагенные гормоны (гормоны желтого тела) и их полусинтетические аналоги, так же как и кортикостероиды, в большинстве случаев имеют метильные группы в положениях 10 и 13, кетогруппу в положении 3 и ненасыщенную связь в положении 4 (однако наличие метильной в 10 и кетогруппы в 3 положениях не обязательно). Также как и минералокортикостероиды, гестагены не имеют кислородной функции в положении 11, но, в отличие от них, в положении 17 вместо α -кетольной группы содержат ацетильную (прогестерон) или гидрокси- и этинильную (ацетиленовую) или алильную группы (прегнин).

Прогестерон (Progesteronum)



Прегнен-4-дион-3,20

Свойства. Белый кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, растворим в этаноле и эфире, очень легко растворим в хлороформе.

Идентификация. ИК-спектрофотометрия, тонкослойная хроматография. Раствор прогестерона в кислоте серной концентрированной после прибавления воды приобретает желтое окрашивание с зеленой флюоресценцией. После прибавления хлороформа окраска исчезает (стероидный цикл). При нагревании спиртового раствора прогестерона с м-динитробензолом и натрия гидроксидом появляется розовое окрашивание, переходящее в красно-коричневое. Для идентификации определяют температуру разложения 2,4-динитрофенилгидразона, полученного при количественном определении (кетогруппа в положении 3).

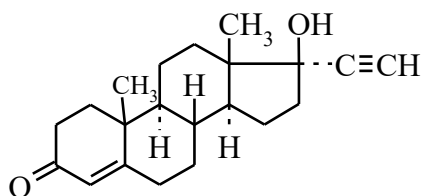
Количественное определение. Гравиметрия по продуктам взаимодействия с 2,4-динитрофенилгидразином или спектрофотометрия в этанольном растворе при длине волны 241 нм.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Гестагенное лекарственное средство.

Прегнин (Praegninum)

Ethisterone*



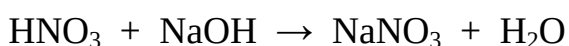
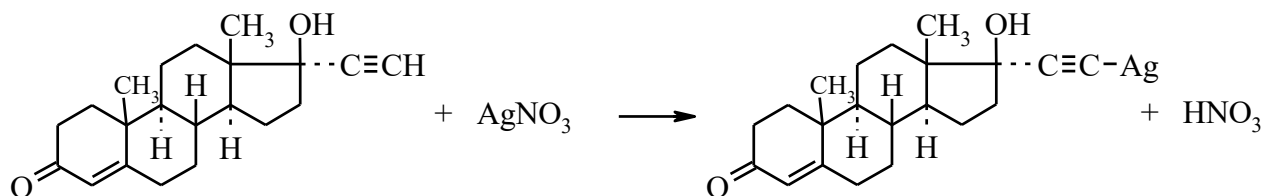
Прегнен-4-ин-20-ол-17β-он-3; или 17α-этинилтестостерон

Свойства. Белый или со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Практически не растворим в воде, очень мало растворим в этаноле и эфире, мало растворим в хлороформе.

Идентификация. ИК-спектрофотометрия, тонкослойная хроматография. При растворении прегнина в кислоте серной концентрированной и прибавлении воды появляется малиновое окрашивание с зеленой флюоресценцией. После добавления хлороформа и перемешивания, нижний слой окрашивается в оранжевый цвет, верхний – почти бесцветный (стероидный цикл). Определяют температуру плавления оксима (кето-группа в положении 3).

Количественное определение:

1. Алкалиметрия по заместителю. К раствору вещества в тетрагидрофуране прибавляют раствор серебра нитрата и выделившуюся азотную кислоту оттитровывают раствором натрия гидроксида по бромкрезоловому зеленому или потенциометрически, $s = 1$:



2. Спектрофотометрия в спиртовом растворе при $\lambda=241$ нм в сравнении со стандартом.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Гестагенное средство. В 5-6 раз менее активен, чем прогестерон, но сохраняет активность при употреблении таблеток сублингвально.

АНДРОГЕННЫЕ ГОРМОНЫ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАБОЛИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

Андрогенные гормоны вырабатываются мужскими половыми железами (тестисулами) в период половой зрелости. Тестостерон,

являющийся эндогенным мужским половым гормоном помимо специфического андрогенного действия, как и все андрогены, влияет на азотистый обмен и может рассматриваться как эндогенный анаболический гормон.

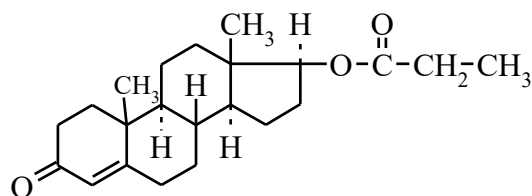
В ходе проведенных исследований установлено, что действие тестостерона становится более длительным после этерификации жирными кислотами. Эфиры создают своеобразное депо в месте введения, из которого они постепенно всасываются, в то время как тестостерон довольно быстро выводится из организма почками. Одним из наиболее активных и устойчивых при хранении эфиров тестостерона является тестостерона пропионат.

Метилтестостерон (17 α -метилтестостерон), хотя по силе действия и уступает тестостерона пропионату, но не разрушается ферментами желудочно-кишечного тракта и сохраняет активность при пероральном приеме.

Поскольку андрогенное действие является как бы побочным для лекарственных веществ, применяемых как анаболики, проводились работы по созданию соединений с большим анаболическим и меньшим андрогенным эффектом. Так был получен метандростенолон, отличающийся от метилтестостерона наличием дополнительной двойной связи в 1 положении. Его андрогенное действие в 100 раз меньше аналогичного действия тестостерона пропионата.

Метиландростендиол отличается от метилтестостерона наличием гидроксигруппы в положении 3 (-диол) и перемещением двойной связи из 4 в 5 положения. Дальнейшего усиления анаболического и ослабления андрогенного действия удалось достичь путем удаления метильной группы в положении 10. Так, был синтезирован феноболин (19-нортестостерона фенилпропионат) – активный, длительно действующий анаболический стероид, оказывающий слабый андрогенный эффект. После однократной инъекции масляного раствора действие сохраняется 7-15 дней.

Тестостерона пропионат (Testosteroni propionas)



Андростен-4-он-3-ола-17 β пропионат

Свойства. Белый кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, очень мало растворим в хлороформе, легко растворим в этаноле и эфире.

Идентификация. Устанавливают: температуру плавления оксима (кето-группа в 3 положении) и тестостерона, полученного в результате

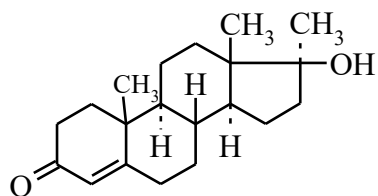
щелочного гидролиза. Сложноэфирную группу в молекуле тестостерона пропионата обнаруживают по красно-коричневому окрашиванию в реакции гидроксисамовой пробы (17β пропионат).

Количественное определение. Спектрофотометрия.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от влаги и действия света.

Применение. Андрогенное лекарственное средство для лечения климактерических, сосудистых и нервных расстройств, а также онкологических заболеваний молочной железы и яичников у женщин.

Метилтестостерон (Methyltestosteronum)



17α-Метиландростен-4-ол-17β-он-3

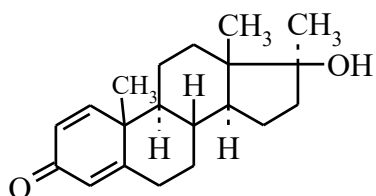
Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха. Практически не растворим в воде, трудно растворим в эфире, мало растворим в маслах, растворим в ацетоне, легко растворим в этаноле.

Идентификация. При растворении метилтестостерона в кислоте серной концентрированной появляется оранжево-желтое окрашивание; после прибавления воды – оранжево-желтое окрашивание с зеленой флюоресценцией (стероидный цикл). Для идентификации определяют также температуру плавления оксима (кето-группа в 3 положении) и ацетата (окси-группа в положении 17).

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от влаги и действия света.

Применение. Андрогенное лекарственное средство. В 2-3 раза менее активен, чем тестостерона пропионат, но сохраняет активность при приеме внутрь и под язык.

Метандростенолон (Methandrostenolonum) Metandienone*



17α-Метиландростадиен-1,4-ол-17β-он-3

Свойства. Белый кристаллический порошок, допускается наличие слабого желтоватого оттенка. Очень мало растворим в воде, мало растворим в эфире, легко растворим в этаноле, хлороформе.

Идентификация. При растворении в кислоте серной концентрированной появляется красное окрашивание (стероидный цикл). При взаимодействии с 2,4-динитрофенилгидразином образуется оранжево-красный осадок (кетогруппа в положении 3).

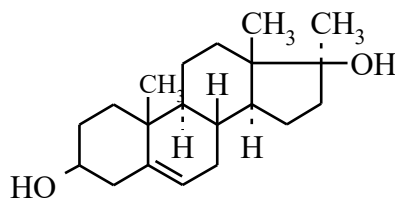
Испытания на чистоту. Наличие примеси посторонних стероидов (*метилтестостерон*) устанавливают методом бумажной хроматографии или ТСХ. Примесь *селена* (не более 0,01%) устанавливают методом сжигания в кислороде с последующей спектрофотометрией.

Количественное определение. Спектрофотометрия. В таблетках определяют фотоколориметрическим методом по реакции взаимодействия с кислотой серной концентрированной.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от влаги и действия света.

Применение. При нарушениях белкового обмена вследствие тяжелых травм, при коронарной недостаточности, язвенной болезни, инфаркте миокарда.

Метиландростендиол (Methylandrostendiolum) Methandriol*



17α-Метиландростен-5-диол-3β,17β

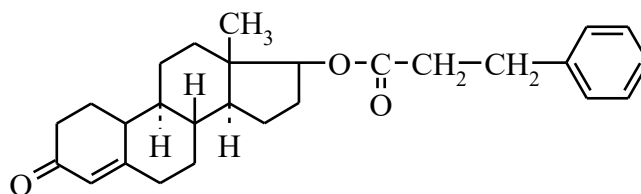
Свойства. Белый кристаллический порошок без запаха. Практически не растворим в воде, растворим в этаноле, трудно растворим в хлороформе.

Идентификация. При растворении в кислоте серной концентрированной появляется желто-оранжевое окрашивание с зеленой флюоресценцией; после прибавления воды раствор окрашивается в желто-оранжевый цвет (стероидный цикл). Определяют также температуру плавления моноацетата.

Количественное определение. Гравиметрия в таблетках.

Хранение и применение. Аналогично метандростенолону.

Феноболин (Phenobolinum) Nandronolone phenylpropionate*



17β-Гидрокси-19-нор-4-андростен-3-он-17β-фенилпропионат,
или (19-нортестостерона фенилпропионат)

Свойства. Белый, иногда с кремовым оттенком кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, трудно растворим в этаноле, легко растворим в хлороформе и ацетоне.

Идентификация. Подтверждают по температуре плавления (95-99°C), инфракрасным спектром и методом тонкослойной хроматографии.

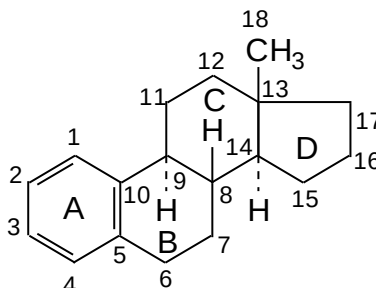
Количественное определение. Спектрофотометрия.

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Анаболический стероид.

ЭСТРОГЕННЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ АНАЛОГИ

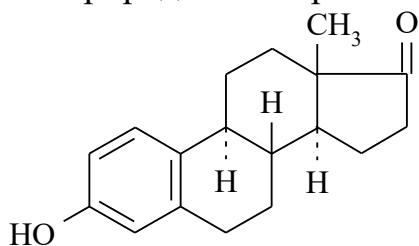
В основе структуры эстрогенных гормонов лежит углеводород эстран:



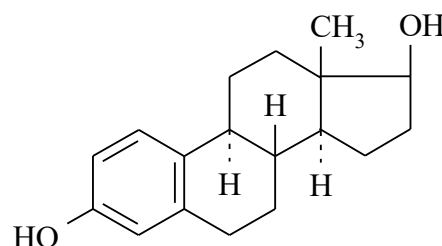
Характерной особенностью эстрогенов, отличающей их от остальных стероидных гормонов, является ароматическое кольцо А. В третьем положении обязательно присутствует фенольный гидроксил. Так же как и у феноболина, у эстрогенов отсутствует метильная группа в положении 10.

В положении 17 обязательно должна присутствовать кислородная функция – кето-группа (эстрон) или гидроксильная группа (эстрадиол, этинилэстрадиол).

Природными гормонами этого ряда являются:



эстрон



эстрадиол

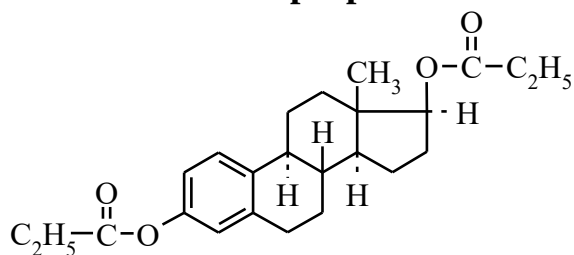
Эстрадиол обладает примерно вдвое более высокой активностью, но быстро инактивируется и выводится из организма.

Эфиры эстрадиола (бензоат и дипропионат) медленно всасываются, выделяются и оказывают длительное влияние на организм.

Этинилэстрадиол, как и прегнин, имеет в положении 17 этинильный радикал. Его введение приводит к значительному усилению активности.

Кроме того, этинилэстрадиол не разрушается в желудочно-кишечном тракте и эффективен при пероральном приеме.

Эстрадиола дипропионат (Oestradioli dipropionas) Estradiol dipropionate*



Эстратриен-1,3,5(10)-диола-3,17β-дипропионат

Свойства. Белый кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте и маслах.

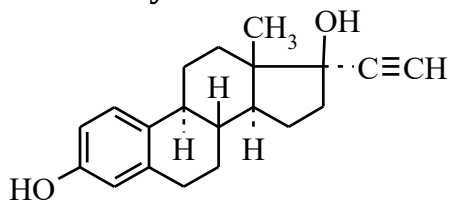
Идентификация: Физико-химическими методами: ИК- и УФ-спектрофотометрия.

После щелочного гидролиза образуется эстрадиол, который идентифицируют по температуре плавления.

Эстрадиола дипропионат под действием кислоты серной концентрированной гидролизует с образованием пропионовой кислоты. Последующее нагревание в присутствии этанола приводит к образованию этилового эфира пропионовой кислоты, имеющего характерный запах.

Количественное определение. Алкаиметрия, обратное титрование. Субстанцию гидролизуют спиртовым раствором калия гидроксида, избыток которого оттитровывают раствором кислоты хлористоводородной по фенолфталеину, $s = 1/2$.

Этинилэстрадиол (Aethinylloestradiolum) Ethinylestradiol*



17α-Этинилэстратриен-1,3,5(10)-диол-3,17β

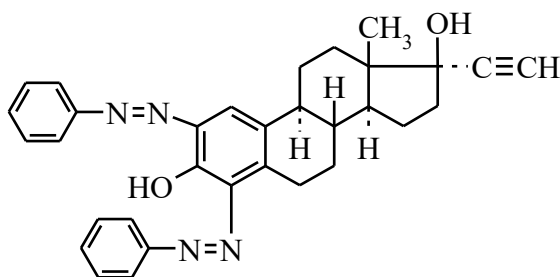
Свойства. Белый или белый с кремовым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Практически не растворим в

воде, мало растворим в растворах щелочей, растворим в спирте, хлороформе, легко растворим в ацетоне, диоксане и эфире.

Идентификация. При растворении в кислоте серной концентрированной образуется оранжево-красное окрашивание с желто-зеленой флюоресценцией в отраженном свете (стероидный цикл). При прибавлении раствора железа (III) аммония сульфата и воды раствор темнеет и выпадает красновато-коричневый осадок. Для идентификации используют ИК- и УФ-спектрофотометрию, а также ТСХ.

Определяют температуру плавления бензоата (фенольный гидроксил).

Количественное определение. Алкалиметрия по заместителю (см. *Прегнин*), или спектрофотометрия или фотоколориметрия по образованию в щелочной среде бис-дiazосоединения при взаимодействии с diaзореактивом:



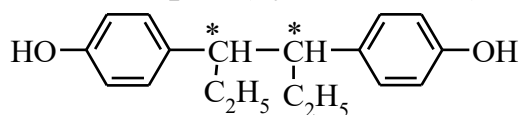
Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Эстрогенное лекарственное средство. Принимают перорально. Входит в состав противозачаточных таблеток.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ЭСТРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

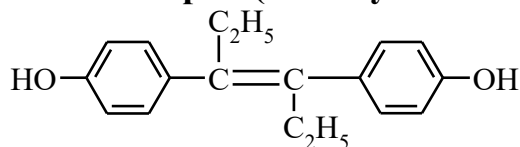
Вещества, обладающие эстрогенной активностью, были обнаружены не только среди стероидных, но и в ряду ароматических соединений. Предполагают, что эстрогенное действие зависит от наличия ароматических ядер в молекуле. Важная роль принадлежит гидроксильным и кетонным группам, способным образовывать водородные связи и взаимодействовать в организме с белками. Для проявления эстрогенного действия имеет значение расстояние между функциональными группами. Установлено, что расстояние между гидроксильными группами (в положении 3 и 17) у эстрадиола равно 1,1 нм, у мезо-формы синэстрола – 1,2 нм, у транс-изомера диэтилстильбэстрола – 1,22 нм. В то же время *цис*-изомер диэтилстильбэстрола, у которого расстояние между гидроксилами составляет 0,75 нм, физиологически неактивен.

Синэстрол (Synoestrolum)



Мезо-3,4-ди-(*n*-оксифенил)-гексан

Диэтилстильбэстрол (Diaethylstilboestrolum)



*транс-3,4-Ди-(*n*-оксифенил)-гексен-3*

Свойства. Синтетические эстрогены (синэстрол и диэтилстильбэстрол) представляют собой белые кристаллические порошки (синэстрол может иметь желтоватый оттенок), без запаха. Практически не растворимы или очень мало растворимы в воде. Синэстрол легко растворим в этаноле, диэтилстильбэстрол мало растворим в хлороформе.

Идентификация:

1. При взаимодействии хлороформного раствора синэстрола с кислотой серной концентрированной в присутствии формалина слой хлороформа окрашивается в вишнево-красный цвет (фенильные радикалы). Раствор диэтилстильбэстрола в кислоте серной концентрированной окрашен в оранжевый цвет, постепенно исчезающий после разбавления водой.

2. При действии бромной воды на раствор синэстрола в ледяной уксусной кислоте выделяется осадок желтого цвета (см. *Количественное определение*). Диэтилстильбэстрол с бромной водой в присутствии жидкого фенола при нагревании образует изумрудно-зеленое окрашивание, после прибавления нескольких крупинок сахара и нагревания окраска переходит из темно-голубой в коричневато-вишневую.

3. Наличие фенольных гидроксильных групп в молекулах лекарственных веществ можно обнаружить с помощью железа (III) хлорида. АНД рекомендует эту реакцию для идентификации диэтилстильбэстрола, спиртовые растворы которого окрашиваются в зеленый цвет, постепенно переходящий в желтый.

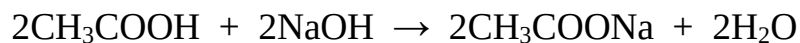
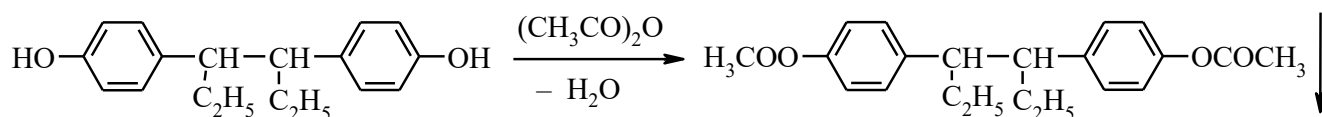
4. Для идентификации и количественного определения используют УФ-спектрофотометрию.

5. Идентифицировать и количественно определить синтетические эстрогены можно реакцией этерификации. При действии на синэстрол и диэтилстильбэстрол уксусным ангидридом или бензоилхлоридом образуются диацетаты (дибензоаты), имеющие характерную температуру плавления.

Количественное определение:

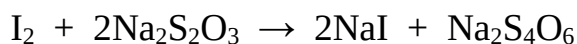
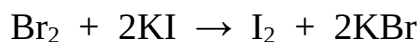
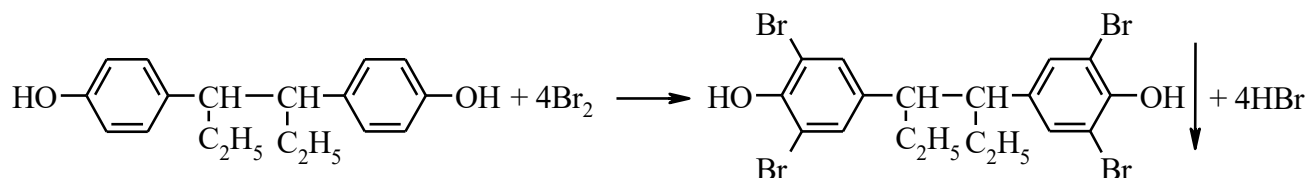
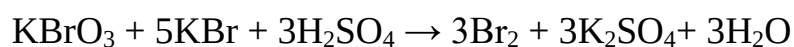
1. Метод ацетилирования. Основан на получении сложных эфиров (диацетильных производных) при нагревании с уксусным ангидридом в присутствии пиридина. Избыток уксусного ангидрида, превращенный в кислоту уксусную, оттитровывают раствором натрия гидроксида, индикатор – фенолфталеин, $s = 1/2$. Параллельно проводят контрольный опыт.

Химизм этого процесса при определении синэстрола:

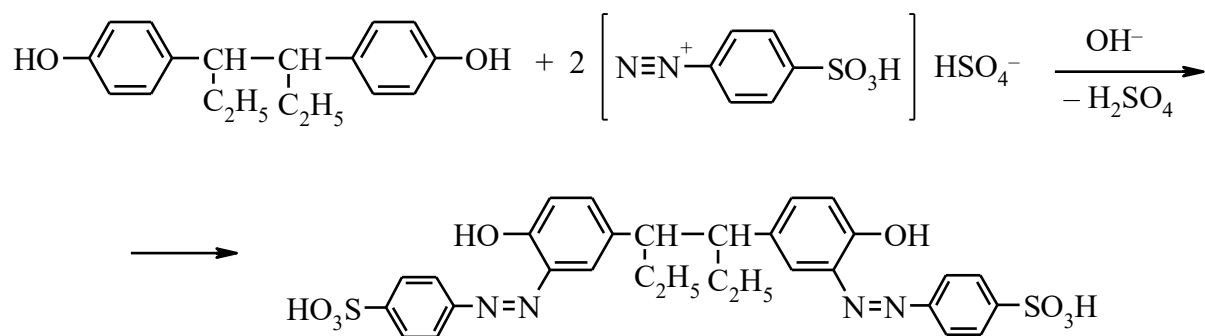


Аналогичный процесс происходит при определении диэтилстильбэстрола.

2. Количественное определение синэстрола в масляном растворе проводят после экстракции водным раствором натрия гидроксида методом обратной броматометрии с контрольным опытом; $s=4/3$:



3. Синэстрол и диэтилстильбэстрол можно определить фотометрически по реакции азосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой:

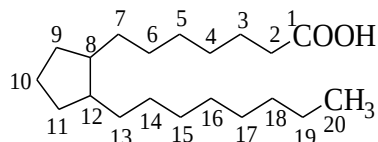


Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. По фармакологическому действию они близки к природным гормонам. При пероральном приеме не разрушаются в желудочно-кишечном тракте, быстро всасываются. Назначают в виде таблеток по 2 мг и внутримышечно в виде масляных растворов 0,1 и 2-3%-ных концентраций (для лечения злокачественных новообразований).

ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Простагландины – биологически активные вещества, содержащиеся в различных органах и тканях организма (крови, легких, почках, кишечнике, матке и др.). Они являются своеобразными внутриклеточными гормонами, оказывающими влияние на многие функции организма. Простагландины представляют собой безазотистые соединения, в основе строения которых лежит протаноевая кислота:



Подобно витаминам, простагландины делят на группы по схожей химической структуре. Каждая из них имеет латинский индекс E, F, A, B (сокращенное написание ПГЕ, ПГФ, ПГА, ПГВ).

Получение. Методы получения можно разделить на три группы.

1. Экстракция из животных источников (семенной жидкости, животных тканей и др.).
2. Биосинтез из предшественников – полиненасыщенных жирных кислот в присутствии соответствующих ферментов.
3. Синтетические методы получения простагландинов.

Свойства. Выделенные в виде индивидуальных соединений простагландины представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в органических растворителях. Для исследования химического строения простагландинов используют УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, рентгеноструктурный анализ.

Идентификация. Для анализа простагландинов широко используют различные виды хроматографии: колоночную, бумажную, тонкослойную, газожидкостную (ГЖХ) и др. Особенно эффективным для количественного анализа является сочетание ГЖХ и масс-спектрометрии.

Для оценки физиологической активности и содержания простагландинов в тканях используют биологические методы, основанные на их способности воздействовать на гладкую мускулатуру (желудка, кишечника, матки), кровяное давление и другие функции.

Применение. Простагландины влияют на сократительную активность гладкой мускулатуры, функции нервной и сердечнососудистой систем, кровообращения, поддерживают тонус мочевых путей и мочевого пузыря, оказывают бронхолитическое и бронхосуживающее действие, влияют на воспалительные процессы. Простагландины E₁ и E₂ влияют на функцию бронхов; ПГЕ тормозит секрецию желудочного сока, группы ПГЕ и ПГФ вызывают сокращения мускулатуры матки; ПГА₁ и ПГА₂ влияют на сосуды и понижают артериальное давление.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ГРУППЫ АНТИБИОТИКОВ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

Антибиотики – это химиотерапевтические вещества, продуцируемые различными микроорганизмами, растениями, животными в процессе их жизнедеятельности, а также их синтетические аналоги и производные, обладающие способностью убивать или избирательно подавлять рост возбудителей заболеваний (бактерий, вирусов, грибов, простейших) или задерживать развитие злокачественных опухолей.

Явление антагонизма микроорганизмов впервые открыл Л. Пастер в 80-е годы XIX века, изучая свойства плесени рода *Penicillium notatum*.

Английский ученый А. Флеминг в 1928 году обнаружил в плесени антибиотические свойства. Чистый антибиотик – пенициллин выделили из плесени ученые Х. Флори и Дж. Чейн в 1934-1940 годах.

Существует несколько типов классификации антибиотиков:

- по видам продуцента;
- в зависимости от характера биологического действия;
- по химической структуре.

Наиболее совершенная – химическая классификация, которая позволяет изучать зависимость между химической структурой, физико-химическими свойствами и действием антибиотиков, разрабатывать способы контроля качества антибиотиков, исходя из особенностей их структуры.

По химической классификации выделяют следующие группы антибиотиков:

1. Антибиотики алициклического строения (группа тетрациклинов, их полусинтетических аналогов и др.).
2. Антибиотики ароматического ряда (группа левомицетина).
3. Антибиотики гетероциклической структуры (пенициллины, их полусинтетические аналоги; цефалоспорины и др.)
4. Антибиотики гликозидного строения:
 - стрептомицины;
 - аминогликозиды (канамицины, неомицины, гентамицины, мономицины);
 - макролиды (эритромицины и олеандомицины);
 - анзамицины (рифамицины и их полусинтетические аналоги).
5. Полиеновые антибиотики с гликозидоподобной структурой (нистатин, амфотерицин, микогептин).
6. Антибиотики полипептидного строения (грамицидины, полимиксины и др.).
7. В отдельную группу выделяют противоопухолевые антибиотики:
 - производные ауреоловой кислоты;

- антрациклины;
- производные хинолин-5,8-диона;
- актиномицины.

Широкое применение антибиотиков как лекарственных средств в медицине, ветеринарии, различных отраслях сельского хозяйства, пищевой и консервной промышленности способствовало созданию особой отрасли производства – промышленности антибиотиков.

Существующие способы получения антибиотиков можно разделить на три группы:

1. *Микробиологический синтез* на основе плесневых (*Penicillium*) или лучистых (*Streptomyces*) грибов. Этим способом получают антибиотики тетрациклинового ряда, природные пенициллины, антибиотики гликозидного строения, макролиды и др.

Получение антибиотиков микробиологическим синтезом основано на биосинтезе, осуществляемом в клетке микроорганизма. Этот метод включает такие основные этапы:

- подбор высокопроизводительных штаммов продуцентов;
- подбор питательных сред;
- процесс биосинтеза (ферментации);
- выделение и очистка антибиотика.

2. *Химический синтез* (левомецетин и его производные).

3. *Химико-микробиологический синтез*. Для получения полусинтетических антибиотиков на основе трансформации молекул природных антибиотиков (полусинтетические тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины и др.).

При анализе антибиотиков используют биологические, химические, физические и физико-химические методы.

Биологические методы количественного анализа антибиотиков основаны на сравнительной оценке их способности угнетать рост тест-культуры микроорганизмов. Активность устанавливают диффузионным или турбидиметрическим методом.

Наиболее широко применяют метод диффузии в агар, заключающийся в сравнении действия определенных концентраций испытуемого и стандартного образцов антибиотика на тест-микроорганизм. После завершения инкубации измеряют диаметры зон задержки роста тест-микроорганизма.

Расчет биологической активности производят по стандартной кривой, предварительно построенной на основании результатов определения пяти концентраций стандартного образца антибиотика.

Биологическая активность антибиотиков выражается в единицах действия (ЕД).

ЕД – это минимальное количество антибиотика, подавляющего развитие тест-микроорганизма в определенном объеме питательной среды.

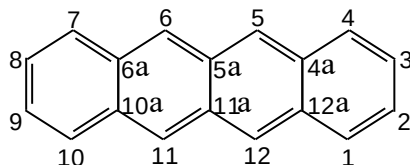
Количество граммов действующего вещества в 1 ЕД для различных антибиотиков различно.

Среднее значение активности, найденной биологическим методом, несколько ниже, чем теоретическая активность. В соответствующей АНД приводятся значения теоретической активности и нижний допустимый предел активности испытуемого антибиотика (в ЕД/мг).

В последние годы разработаны ускоренные биологические методы определения антибиотиков: модифицированный метод диффузии в агар, уреазный метод (прост, доступен, но менее точен); ферментативный и радиоиммунный методы (наиболее точные, но требуют наличия радиоактивных веществ и особых условий при работе с ними).

АНТИБИОТИКИ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ (ТЕТРАЦИКЛИНЫ)

В основе их химической структуры лежит частично гидрированное ядро тетрацена (нафтацена):

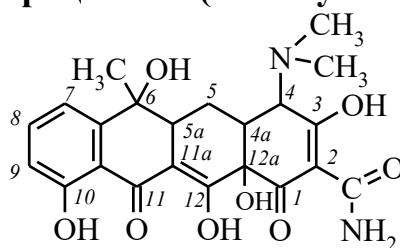


Получение. Получают лекарственные вещества антибиотиков тетрациклинового ряда из штаммов: *Streptomyces rimosus* и *Streptomyces aureofaciens*.

В медицинской практике применяют природные тетрациклины и их полусинтетические аналоги.

ПРИРОДНЫЕ ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Тетрациклин (Tetracyclinum)



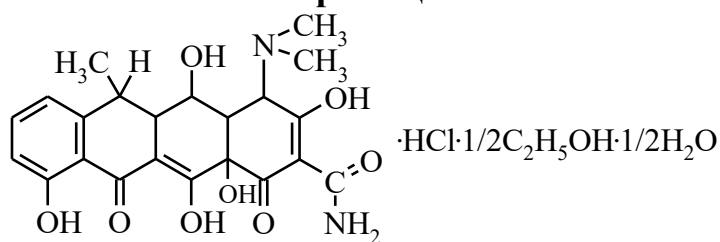
4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-диоксонафтацен-2-карбоксамид

В медицинской практике применяется в виде основания или гидрохлорида (Tetracyclini hydrochloridum).

ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Доксициклина хиклат (Doxycyclini hyclas) (ГФУ)

Вибрамицин



Свойства. Кристаллический порошок желтого цвета. Гигроскопичный. Легко растворим в воде, метаноле, умеренно растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире.

1. Методом тонкослойной хроматографии.
2. По появлению желтого окрашивания при взаимодействии с кислотой серной концентрированной.

Количественное определение. Метод тонкослойной хроматографии.

Methacycline hydrochloride*

CN(C)C(O)(O)C(=O)c1c(O)c(O)c2c(c1O)cc(O)c2C(=O)c3ccc(O)cc3 · HCl

4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,10,12,12а-пентаокси-6-метилен-1,11-диоксонафтацен-2-карбоксамидагидрохлорид

- олететрин (тетрациклин+олеандомицин) или сигмамицин;
- витациклин (тетрациклин+витамины С, В₁, В₂).

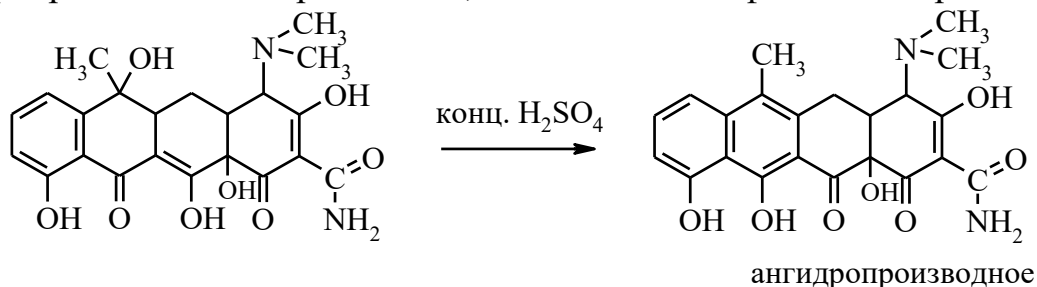
Свойства. По физическим свойствам тетрациклины – это кристаллические вещества желтого или светло-желтого цвета, без запаха, горького вкуса. Их растворы в хлористоводородной кислоте вращают плоскость поляризованного луча влево.

Тетрациклины-основания мало растворимы в воде, а соли – хорошо растворимы. В спирте все лекарственные вещества группы тетрациклинов трудно растворимы, но за счет амфотерных свойств легко растворимы в разбавленных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов. Основные свойства обусловлены наличием диметиламиногруппы

в положении 4, а кислотные – фенольного гидроксила в положении 10 и енольных в 3 и 12.

Идентификация:

1. Реакции с кислотой серной концентрированной – образуются ангидропроизводные тетрациклина, имеющие специфическое окрашивание:



2. УФ-спектрофотометрия. Определяют максимумы и минимумы поглощения и рассчитывают удельный показатель поглощения.

3. Определение удельного вращения.

4. Образование окрашенных комплексных солей в спиртовой среде с железа (III) хлоридом – коричневое или красно-коричневое окрашивание (фенольный гидроксил в положении 10).

5. Образование окрашенных комплексов с солями меди (II), цинка.

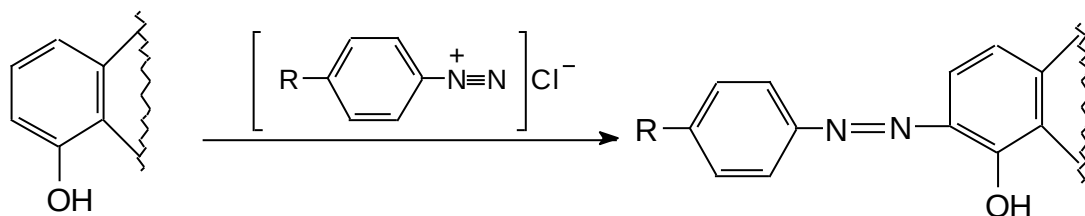
6. Хлористоводородные соли тетрациклинов дают положительную реакцию на хлориды.

7. Метод ТСХ при сравнении со стандартом.

8. Образование в определенных условиях флуоресцирующих продуктов.

9. В экспресс-анализе лекарственных средств тетрациклинового ряда применяют цветные реакции с натрия нитропруссидом, *n*-диметиламинобензальдегидом, с калия тетраiodмеркуратом щелочным (реактивом Несслера), диазореактивом.

Образование азокрасителя возможно за счет наличия фенольного гидроксила:



Количественное определение:

1. Антибиотики тетрациклинового ряда количественно определяют биологическим методом диффузии в агар. При этом 1 мкг = 1 ЕД, следовательно 1,0 г вещества = 1000000 ЕД.

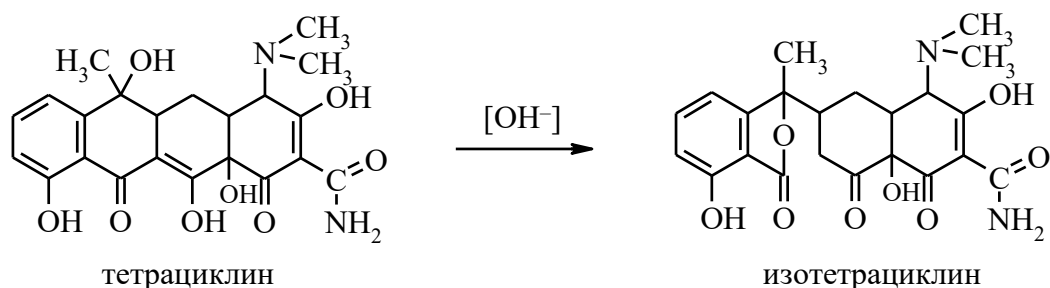
2. Спектрофотометрия в УФ-области, фотоколориметрия и флуориметрия.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре, в склянках темного стекла.

При хранении антибиотиков группы тетрациклина наблюдается изменение цвета – потемнение в результате образования примесей ангидротетрациклина и 4-эпиангидротетрациклина и продуктов их превращения. Эти вещества более токсичны, чем исходные лекарственные средства.

Водные растворы солей лекарственных веществ тетрациклинового ряда вследствие выпадения оснований постепенно мутнеют.

В слабокислой среде растворы гидрохлоридов относительно устойчивы, но в растворах кислот и щелочей они легко разрушаются. Например, в щелочной среде образуются изотетрациклиновые производные:



Применение. Лекарственные средства тетрациклинового ряда применяются как антибиотики широкого спектра действия при пневмонии, дизентерии, гонорее, тифе и других инфекционных заболеваниях.

Назначают обычно внутрь в виде таблеток, капсул, суспензий, реже для внутримышечных инъекций. Наружно в виде мазей для лечения ожогов, флегмон и глазных заболеваний.

Доксициклина гидрохлорид высоко эффективен при инфекциях верхних дыхательных путей (бронхит, плеврит, пневмония), имеет пролонгированное действие (1-2 приема в сутки). Метациклина гидрохлорид лучше всасывается при пероральном приеме (капсулы), дольше сохраняется в крови и эффективен при лечении гонореи. Следует отметить, что антибиотики этой группы вызывают перекрестную устойчивость и в то же время к ним меньшая привыкаемость микроорганизмов, чем к пенициллинам.

Побочные действия. Образуют комплексы с ионами кальция, железа и могут откладываться в костях, эмали зубов. Поэтому не рекомендуется прием тетрациклинов беременным женщинам и детям.

При приеме этих лекарственных средств не следует принимать в пищу молочные продукты, препараты железа и антациды, содержащие соли алюминия, магния, кальция.

Полусинтетические тетрациклины менее токсичны, т.к. быстрее всасываются и быстрее выводятся из организма.

АНТИБИОТИКИ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

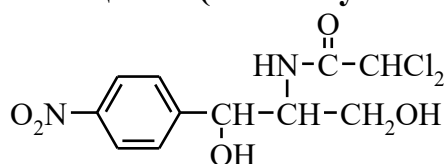
В медицинской практике из антибиотиков, имеющих ароматическую структуру, применяется левомецетин или хлорамфеникол, который был выделен в 1947 году из культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces venezuelae*, а в 1949 году была установлена его химическая структура.

Левомецетин был первым антибиотиком, который стали получать химическим синтезом, в то время как большинство антибиотиков получают биосинтезом.

В качестве лекарственного средства применяют левомецетин, левомецетина стеарат, левомецетина сукцинат растворимый.

Хлорамфеникол (Chloramphenicol)* (ГФУ)

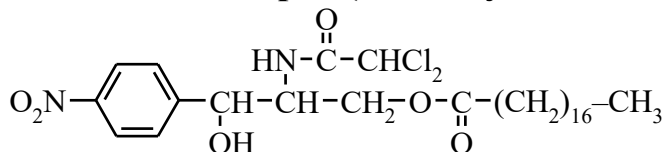
Левомецетин (Laevomycetinum)



2,2-Дихлор-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-1-гидроксиметил-2-(4-нитрофенил)этил]-ацетамид

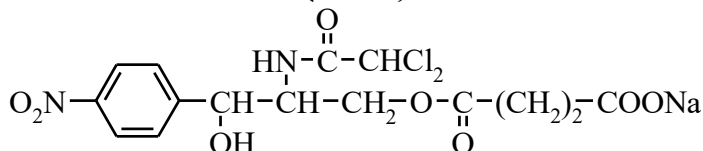
или D-(-)-*трео*-1-*n*-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3

Левомецетина стеарат (Laevomycetini stearas)



D-(-)-*трео*-1-*n*-Нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиола-1,3-3-стеарат

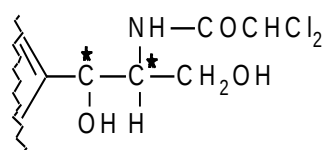
Хлорамфеникола натрия сукцинат (Chloramphenicoli natrii succinas) (ГФУ)



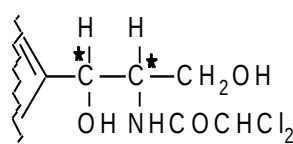
Смесь в переменных пропорциях натрия (2R,3R)-2-[(дихлорацетил)амино]-3-гидрокси-3-(4-нитрофенил)пропил бутандиоата и натрия (1R,2R)-2-[(дихлорацетил)амино]-3-гидрокси-1-(4-нитрофенил)пропил бутандиоата или D-(-)-*трео*-1-*n*-Нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиола-1,3-3-сукцинат натрия

Молекула левомецетина имеет 2 асимметрических атома углерода и поэтому возможно существование четырех изомеров: D- и L-*трео*-, D- и L-

эритро-, которые отличаются пространственным расположением функциональных групп:



трео-изомер



эритро-изомер

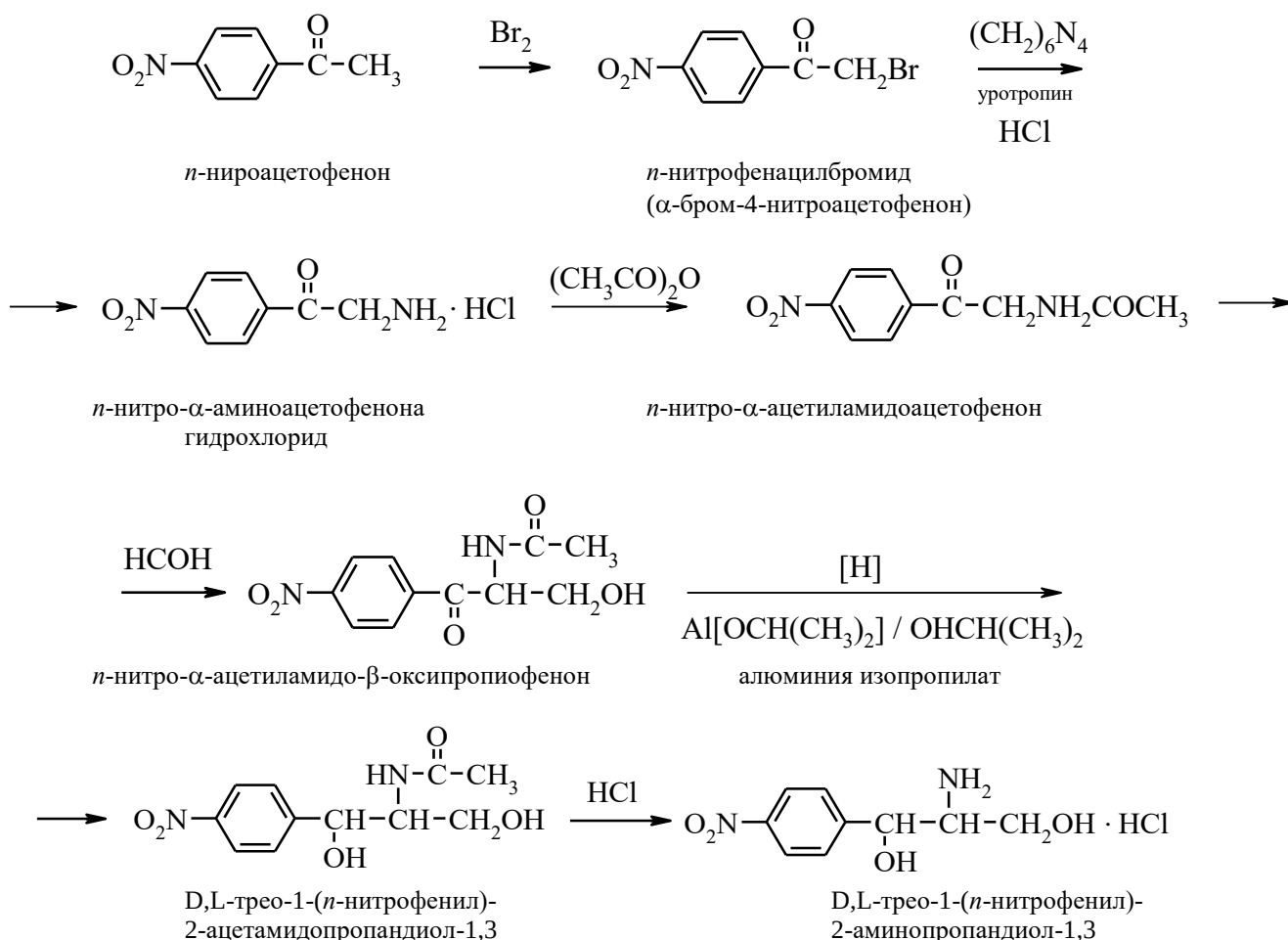
Этот вид изомерии наблюдается также в эфедрине.

Левомецетин является левовращающим *трео*-изомером D ряда.

Смесь D(–) и L(+) *трео*-изомеров левомецетина – это рацемат, оптически неактивное вещество, известное под названием синтомицин (обладает 50% физиологической активности левомецетина).

Эритро-формы в медицине не применяются, так как являются токсичными веществами.

Получение. Левомецетин синтезируют из *n*-нитроацетофенона, выделяя на определенных этапах синтеза необходимые изомеры:



Полученное, так называемое, основание левомецетина разделяют на оптические антиподы последовательной кристаллизацией из водного раствора или с применением D-винной кислоты. Затем выделенный D-трео-

изомер ацилирует метиловым эфиром дихлоруксусной кислоты и получают левомицетин:



D-(-)-трео-1-(*n*-нитрофенил)-2-аминопропандиол-1,3

левомицетин

Свойства. Левомицетин и его стеарат – это белые с желтоватым или желтовато-зеленым оттенком кристаллические вещества без запаха.

Левомицетина сукцинат растворимый – белая или с желтоватым оттенком пористая масса со слабым специфическим запахом.

Левомицетин – горький на вкус. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте.

Левомицетина сукцинат растворимый – горький на вкус. Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте, гигроскопичный.

Левомицетина стеарат – без вкуса. Практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте, во всех растворителях образует мутные растворы.

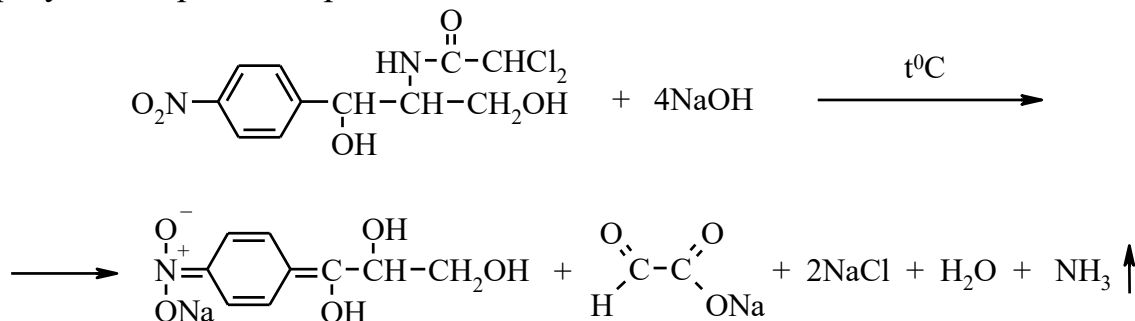
5%-ные растворы в спирте имеют удельное вращение: от +18° до +21° (левомицетин) и от +15° до +20° (левомицетина стеарат), от -11 до -12,6° (левомицетина сукцинат в смеси метанола, воды и кислоты хлористоводородной).

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: температура плавления, ИК- и УФ-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Используют реакции гидролитического расщепления в кислой или щелочной среде с последующей идентификацией образующихся продуктов.

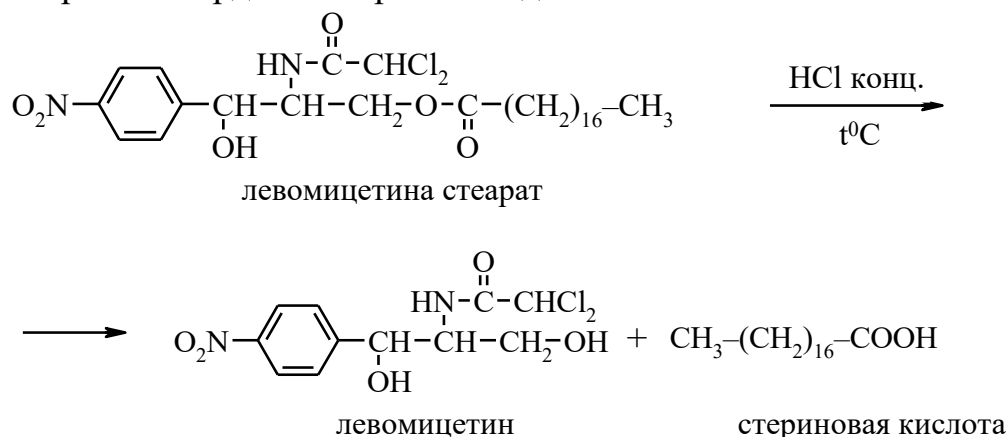
Так, при нагревании левомицетина с раствором натрия гидроксида вначале образуется желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое (за счет образования ацинитроформы), а при дальнейшем нагревании образуется кирпично-красный осадок и появляется запах аммиака:



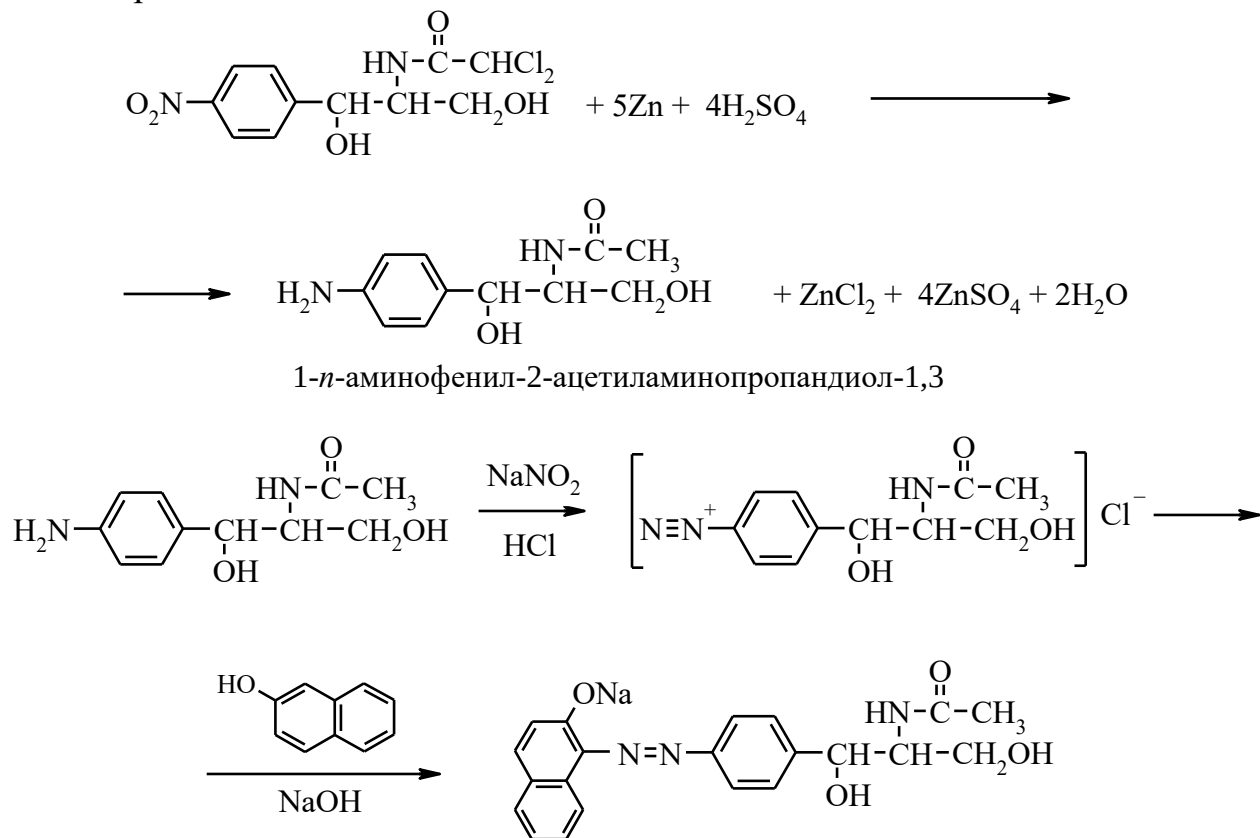
Реакционную смесь фильтруют, в фильтрате подтверждают наличие хлоридов.

3. Левомицетина стеарат при нагревании с кислотой хлористоводородной концентрированной гидролизруется – образуется

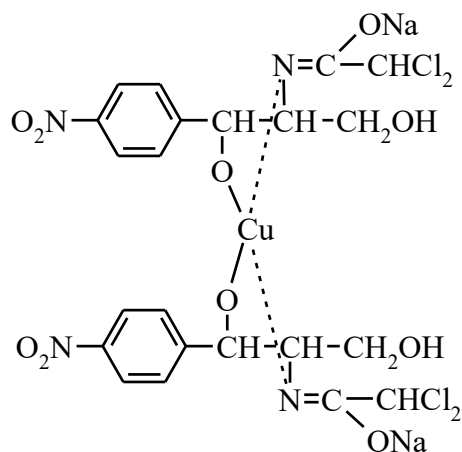
стеариновая кислота, которая всплывает на поверхность в виде маслянистых капель, которые затвердевают при охлаждении:



4. Реакцией образования азокрасителя красного цвета после восстановления нитрогруппы до аминогруппы с последующим диазотированием и азосочетанием:

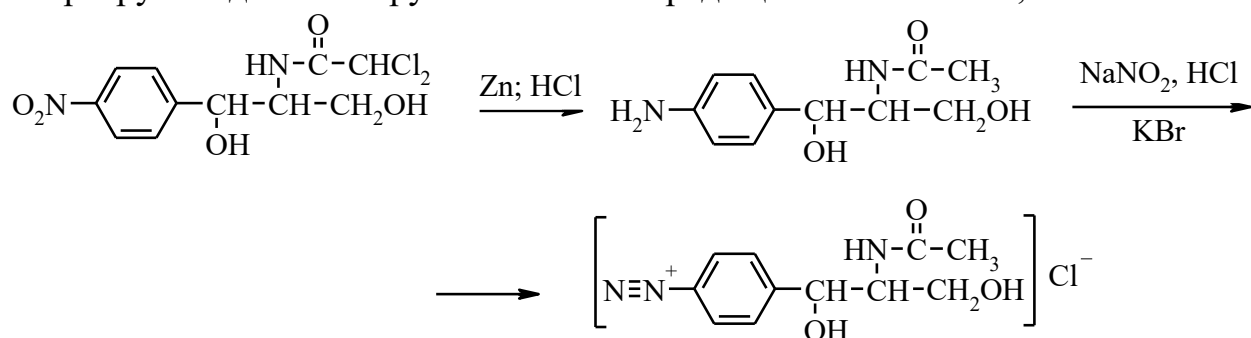


5. В экспресс-анализе применяют реакцию левомецитина с меди (II) сульфатом в щелочной среде в присутствии *n*-бутанола - спиртовый слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет за счет образования комплексной соли предполагаемой структуры:



Количественное определение:

1. Нитритометрия после предварительного восстановления нитрогруппы до аминогруппы в кислой среде цинковой пылью, $s=1$:

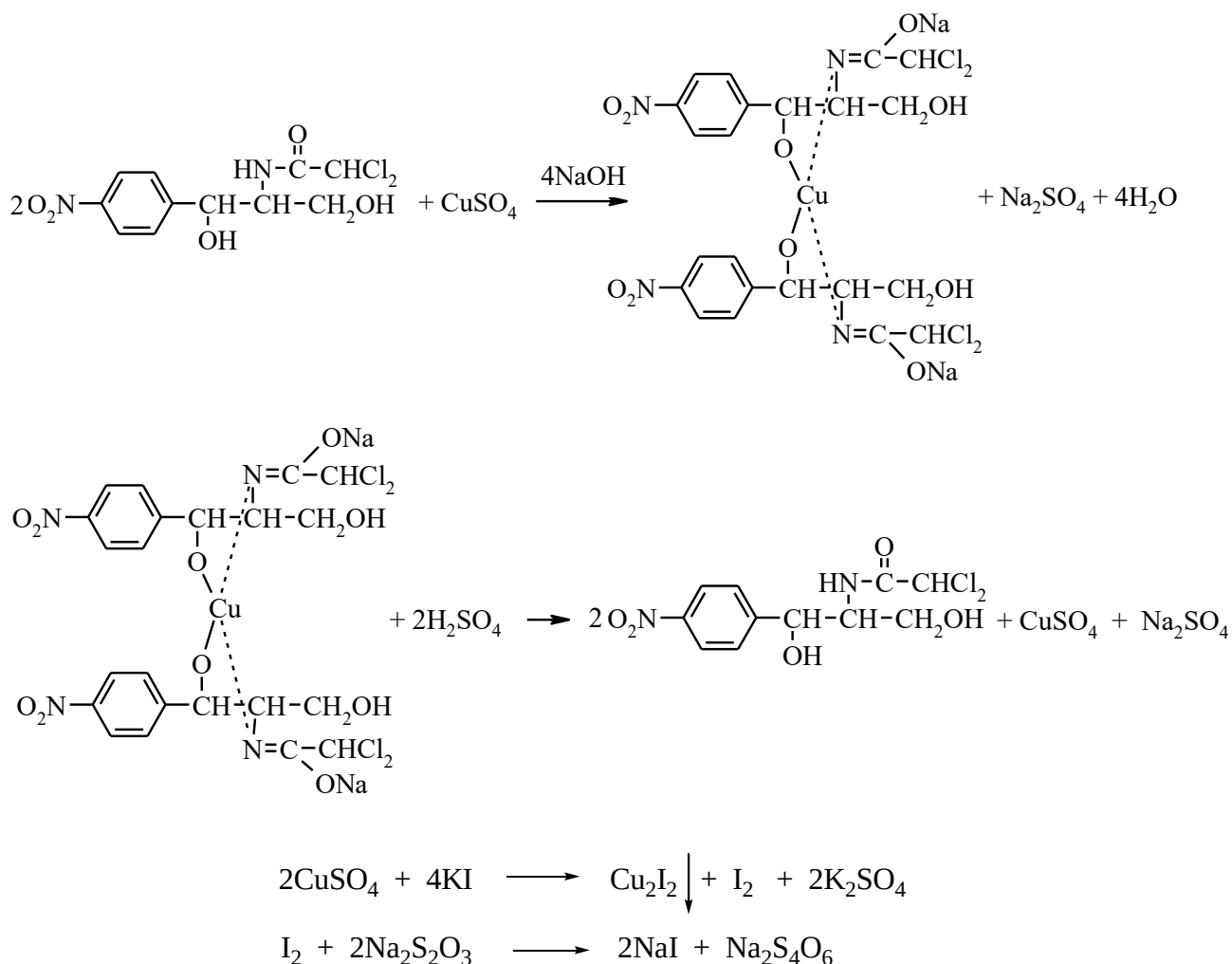


2. Метод жидкостной хроматографии.

3. Спектрофотометрия при $\lambda=278$ нм (левомицетин), 272 нм (левомицетина стеарат) и 275 нм (левомицетина сукцинат растворимый).

4. Куприметрия, прямое титрование: Метод основан на образовании растворимого комплексного соединения левомицетина с раствором меди (II) сульфата в щелочной среде (см. *Идентификация*). Титрант – свежеприготовленный 0,01 М раствор меди (II) сульфата, индикатор – мурексид. Титрование ведут от фиолетового до коричнево-красного окрашивания, одинакового с окрашиванием контрольного опыта; $s = 2$.

5. Куприйодометрия, прямое титрование по заместителю. К раствору левомицетина в щелочной среде прибавляют раствор меди (II) сульфата. Осадок меди (II) гидроксида отфильтровывают, а в фильтрате растворимый медно-левомицетиновый комплекс разрушают действием кислоты серной с образованием эквивалентного количества меди (II) сульфата, которое определяют йодометрически, индикатор – крахмал. Параллельно проводят контрольный опыт, $s = 2$:



6. Аргентометрия или меркуриметрия. Методы основываются на окислении левомицетина водорода пероксидом в щелочной среде, в результате которого образуются 2 молекулы натрия хлорида, которые определяют аргентометрически по Фольгарду или меркуриметрически с индикатором дифенилкарбазидом, $s = 1/2$.

7. Фотокolorиметрия по образованию азокрасителя после восстановления нитрогруппы до аминогруппы с дальнейшим диазотированием и азосочетанием.

8. Йодометрия. Метод основывается на окислении продуктов щелочного гидролиза левомицетина. Экспериментально установлено, что $s = 1/3$.

9. Броматометрия, обратное титрование, $s = 1,5$.

10. Ацидиметрия в неводной среде после кислотного гидролиза, $s = 1$.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в склянках темного стекла.

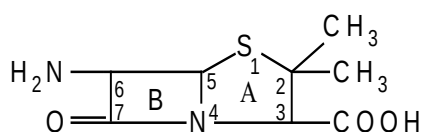
Применение. Левомицетин относится к антибиотикам широкого спектра действия, применяется для лечения дизентерии, пневмонии, коклюша, брюшного тифа и других инфекционных заболеваний. Курс лечения 8-10 дней. В детской практике применяют левомицетина стеарат, который не имеет горького вкуса.

Побочные эффекты. Нарушает функцию кроветворных органов, поэтому при лечении левомицетином необходимо контролировать картину крови. Может вызвать дисбактериоз.

АНТИБИОТИКИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

В основе молекулы пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), состоящая из конденсированных тиазолидинового (А) и β-лактамного (В) циклов:



6-АПК

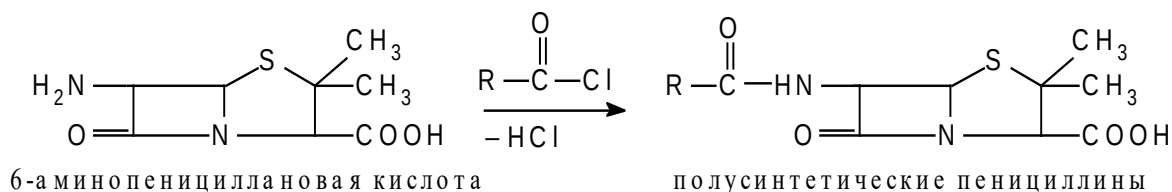
Получение. Природные пенициллины получают микробиологическим синтезом из штаммов *Penicillium notatum* и *Penicillium chrysogenum*.

Для проявления биологической активности большое значение имеет целостность β-лактамного цикла, который очень неустойчив в кислой и щелочной средах.

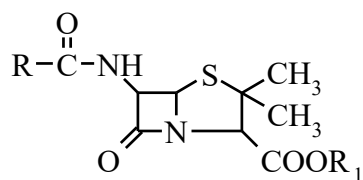
Пенициллин стоит у истоков эры антибиотиков и в связи с его широким применением в настоящее время 80-90% штаммов стафилококков устойчивы к нему, вырабатывая фермент пенициллиназу, которая расщепляет β-лактамный цикл.

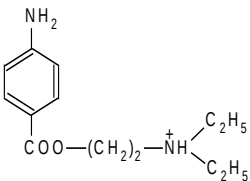
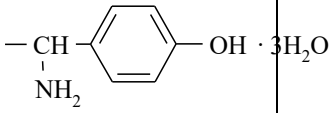
Учитывая это и тот факт, что пенициллины наименее токсичны по сравнению с другими антибиотиками, очень широко проводится поиск полусинтетических пенициллинов на основе 6-АПК.

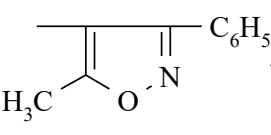
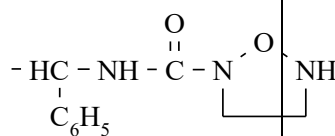
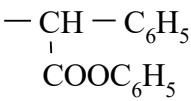
Полусинтетические пенициллины – это ацильные производные 6-АПК. Ацилирующими агентами выступают хлорангидриды соответствующих карбоновых кислот:



В медицинской практике применяют следующие лекарственные средства пенициллинов общей формулы:



Природные пенициллины		
R	R ₁	Названия
1	2	3
–CH ₂ –C ₆ H ₅	Na(K)	Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль (ГФУ) Benzylpenicillinum natricum (kalicum) Benzylpenicillin sodium* (potassium*) Натрия (калия) (2S,5R,6R)-3,3-диметил-7- оксо-6-[(фенилацетил)амино]-4-тиа-1- азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат
–CH ₂ –O–C ₆ H ₅	H	Феноксиметилпенициллин Phenoxymethylpenicillinum (Penicillium V – пенициллин фау)
–CH ₂ –C ₆ H ₅		Бензилпенициллина новокаиновая соль Benzylpenicillinum novocainum
Полусинтетические пенициллины		
–CH–C ₆ H ₅ · 3H ₂ O NH ₂	H	Ампициллина натриевая соль (ГФУ) Ampicillinum natricum Ampicillinsodium* Натрия (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-амино- 2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил- 7-оксо-4-тиа-1- азабицикло[3.2.0]гептан-2- карбоксилат
	H	Амоксициллина тригидрат (ГФУ) Amoxicillinum trihydricum Amoxicillin trihydrate* (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-амино-2-(4- гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3- диметил-7-оксо-4-тиа-1- азабицикло[3.2.0]гептан-2- карбоновая кислота

	Na	Оксациллина натриевая соль Oxacillinum natrium Натриевой соли 3-фенил-5-метил-4-изоксазолилпенициллина моногидрат
	Na	Карбенициллина динатриевая соль Carbenicillinum dinatrium Динатриевая соль 6-[2-карбокси-2-фенилацетамид]-пенициллановой кислоты
	Na	Азлоциллина натриевая соль Azlocillinum natrium Натриевая соль 6-[D-2-(2-оксо-1-илидазолиден-1-карбоксамидо)-2-фенилацетамидо]пенициллановой кислоты
	Na	Карфециллина натриевая соль Carphecillinum natrium Натриевая соль 6-(L-феноксикарбонил)-фенилацетамидо-пенициллановой кислоты

Применяют еще комбинированный препарат – ампиокс (ампициллина и оксациллина натриевые соли).

Свойства. Лекарственные средства природных и полусинтетических пенициллинов – это белые кристаллические вещества, без запаха, горького вкуса. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина гигроскопичны и легко растворимы в воде. Новокаиновая соль бензилпенициллина, феноксиметилпенициллин и ампициллин мало растворимы в воде.

Водные или спиртовые растворы пенициллинов вращают плоскость поляризованного луча вправо.

Идентификация:

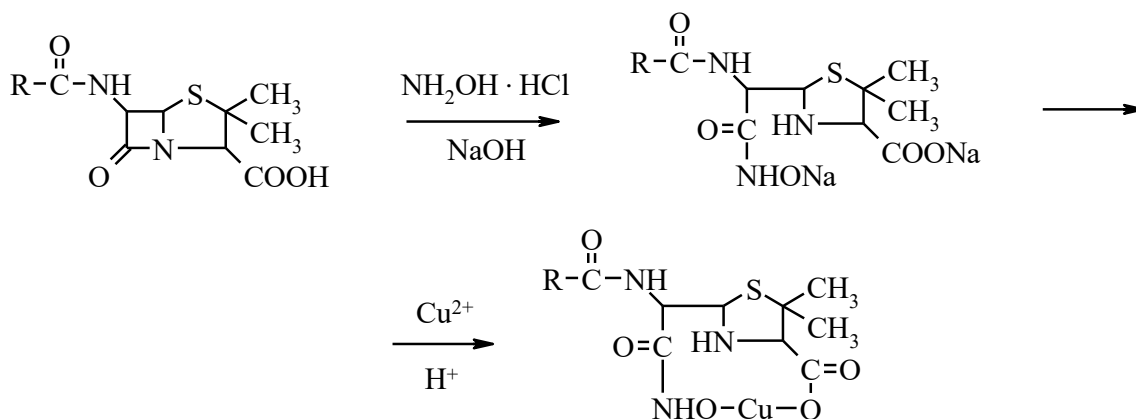
1. Физико-химическими методами: ИК- и УФ-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Реакция с формальдегидом в присутствии кислоты серной концентрированной. Эта реакция отличительная, так как каждый пенициллин образует при этом характерное окрашивание (бензилпенициллины красновато-коричневое окрашивание, амоксициллин – темно-желтое и т.д.).

3. Субстанции дают реакции на ионы калия, натрия и новокаин.

4. Нефармакопейные реакции:

а) реакция образования меди (II) (зеленого) или железа (III) (красного цвета) пенициллоиногидроксаматов после гидроксиламинолиза β-лактамного цикла:



б) реакция с хромотроповой кислотой в присутствии кислоты серной концентрированной, которая является отличительной, поскольку каждый пенициллин дает продукт характерного окрашивания (бензилпенициллины дают коричневое окрашивание, ампициллин – фиолетовое и т.д.);

в) определение органически связанной серы, после превращения ее в сульфид-ион при сплавлении со щелочами;

г) определяют температуру плавления N-этилпиперидиновой соли бензилпенициллина (для природных пенициллинов);

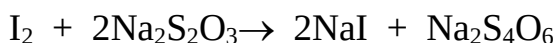
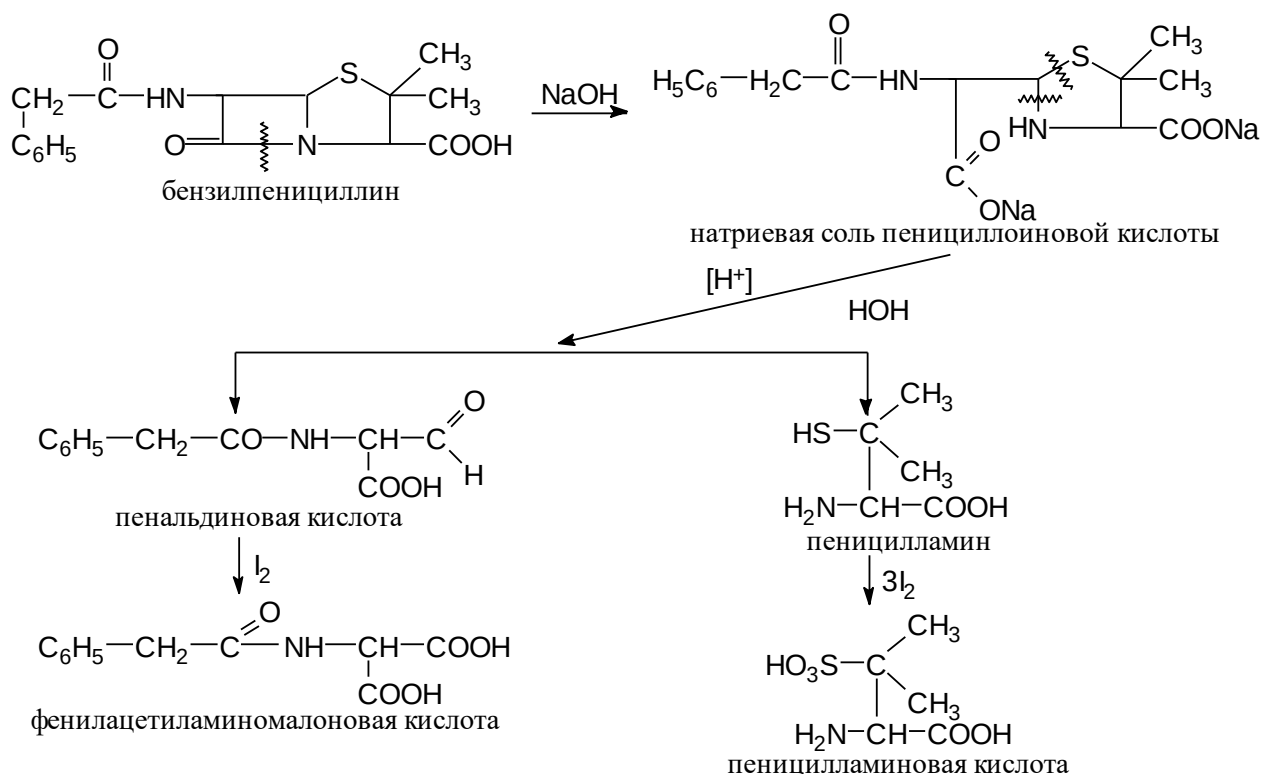
д) реакция на алифатическую аминогруппу (ампициллин, амоксициллин) – при нагревании с раствором нингидрина наблюдается фиолетовое окрашивание.

Испытания на чистоту. Измеряют оптическую плотность растворов природных пенициллином при длинах волн 264, 280 и 325 нм. Специфические примеси определяют методом жидкостной хроматографии; остаточные количества органических растворителей – методом газовой хроматографии. Определяют также пирогенны, аномальную токсичность и стерильность.

Количественное определение:

1. Метод жидкостной хроматографии (ГФУ).
2. Микробиологическим методом диффузии в агар (воспроизводимость результатов – 5-10%).
3. Химическим методом, проводимым в два этапа:
 - определение суммы пенициллинов;
 - определение содержания соответствующего лекарственного вещества.

Сумма пенициллинов для лекарственных средств природных пенициллинов определяется йодометрическим методом. Сущность метода заключается в том, что продукты щелочного гидролиза пенициллина способны окисляться йодом в присутствии ацетатного буфера с pH=4,5 (химизм на примере бензилпенициллина):



Параллельно проводят контрольный опыт с исследуемым раствором, который не подвергают щелочному гидролизу, $s=1/4$.

Формула расчета результатов определения суммы пенициллинов, %:

$$\% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot C \cdot 100}{5 \cdot m}$$

где: V – разность в объемах 0,01 М раствора натрия тиосульфата, израсходованных в контрольном и основном опыте, мл;

T – количество грамм стандартных образцов натриевой соли бензилпенициллина или феноксиметилпенициллина в пересчете на химически чистое вещество соответствующее 1 мл 0,01 М раствора йода, которые находим по таблице фармакопей с учетом температуры;

K – коэффициент поправки 0,01 М раствора тиосульфата натрия;

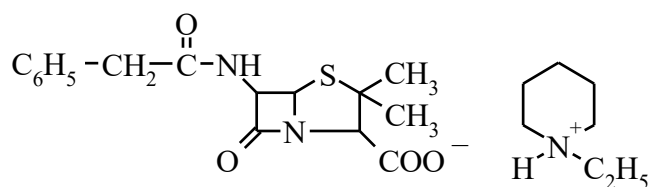
C – коэффициент пересчета стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина на исследуемый пенициллин, указанный в соответствующей фармакопейной статье;

m – навеска, г;

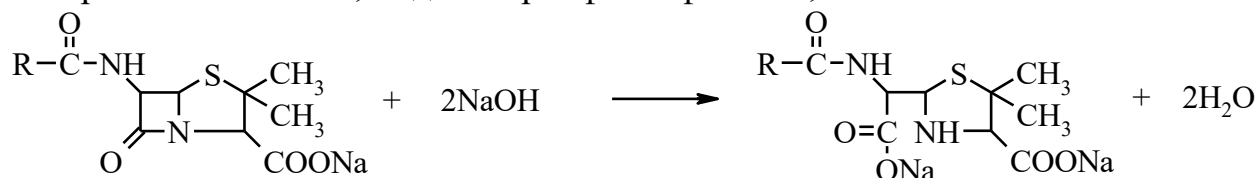
100/5 – разведение.

Этот метод дает несколько завышенные результаты.

Определение содержания бензилпенициллина проводится гравиметрическим методом по реакции образования N-этилпиперидиновой соли:



Сумму пенициллинов в полусинтетических лекарственных средствах определяют алкалиметрическим методом обратного титрования, с контрольным опытом, индикатор – фенолфталеин, $s=1$:



4. Спектрофотометрическое определение полусинтетических пенициллинов.

Хранение. В сухом месте при комнатной температуре.

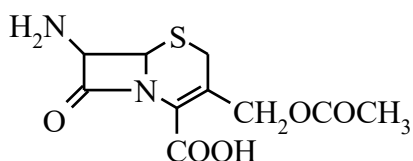
Применение. Природные пенициллины действуют на грамположительные микроорганизмы и применяются для лечения пневмоний, гонореи, сифилиса, гнойных инфекций, дифтерии, скарлатины. Их нельзя принимать *per os*, так как в кислой среде происходит инактивация (устойчивы в кислой среде феноксиметилпенициллин и полусинтетические пенициллины).

Природные пенициллины разрушаются под действием пенициллиназы, полусинтетические аналоги устойчивы по отношению к ней и имеют более широкий спектр действия.

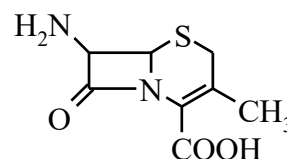
Побочные действия. Пенициллины могут вызывать желудочно-кишечные расстройства; очень редко – аллергические реакции.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Цефалоспорины также относятся к антибиотикам гетероциклической структуры и являются производными 7-аминоцефалоспоровой кислоты (7-АЦК) и 7-аминодезацетоксицефалоспоровой кислоты (7-АДЦК).



7-АЦК



7-АДЦК

В основе структуры цефалоспоринов лежит конденсированная система, состоящая из β -лактамного и дигидротиазинового цикла.

Плесневые грибы *Cephalosporium salmosynnematum* и актиномицеты продуцируют природный антибиотик – цефалоспорин С, который не нашел применения в медицине из-за низкой активности.

Цефалоспорин С является источником получения полусинтетических цефалоспоринов.

На основе 7-АДЦК синтезированы цефалексин, цефалоридин и др., а 7-АЦК – цефалотин, цефалоглицин и др.

В медицинской практике применяют современные полусинтетические цефалоспорины трех поколений:

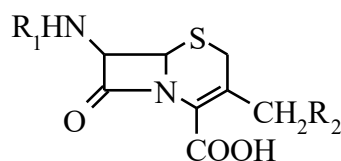
1. Цефалотин, цефалоридин (цепорин Ю), цефалексин (цепорекс Ю), цефалоглицин, цефазолин (цефамезин, кефзол Ю).

2. Цефуроксим, цефокситим, цефапирин.

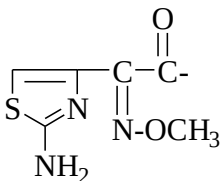
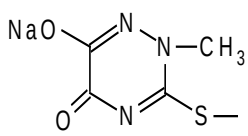
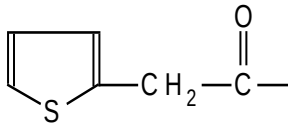
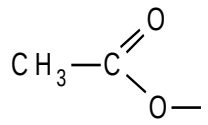
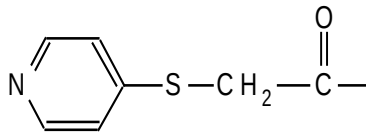
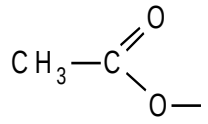
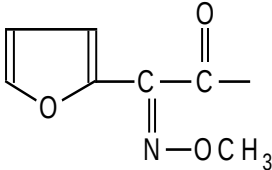
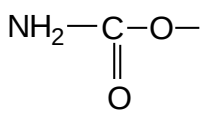
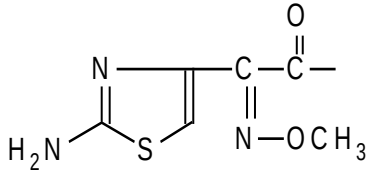
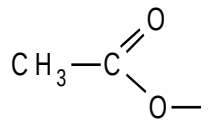
3. Цефтриаксон, цефтазидим, цефметазол, цефатаксим.

Предполагают, что антибиотическая активность цефалоспоринов обуславливается наличием β -лактамного цикла, индуктивным эффектом ацильного заместителя и стерическим эффектом молекулы.

Общая формула лекарственных средств группы цефалоспоринов:



Производные 7-АДЦК		
Название лекарственного средства	R ₁	R ₂
1	2	3
Цефалексин (ГФУ) Cefalexinum Cefalexin* (6R,7R)-7-[(R)-2-амино-2-фенилацетиламино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновой кислоты моногидрат		H
Цефалоридин** (цепорин) Cefaloridinum ** – в 4 положении –COO ⁻		
Цефазолин (кефзол) Cephalozolin		

Цефтриаксоннатриевая соль (ГФУ) Ceftriaxonumnatricum Ceftriaxonesodium* Динатрия (Z)-(6R,7R)-7-[2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)-ацетида]-8-оксо-3-[(2,5-дигидро-2-метил-6-оксидо-5-оксо-1,2,4-триазин-3-ил)-тиометил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата		
Производные 7-АЦК		
Цефалотин Cefalotinum		
Цефапирин Cefapirinum		
Цефуроксим Cefuroxim		
Цефотаксимнатриевая соль (ГФУ) Cefotaximumnatricum Cefotaximesodium* Натрия (6R,7R)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[[Z]-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат		

Свойства. Лекарственные вещества – белые или белые с желтоватым оттенком порошки. Мало растворимы в воде (за исключением натриевых солей цефалексина, цефтриаксона и цефотаксима), трудно – в спирте. Некоторые имеют характерный запах и чувствительны к действию света.

Оптически активные вещества группы цефалоспоринов вращают плоскость поляризации вправо.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: ИК- и УФ-спектрофотометрия, тонкослойная хроматография.

2. Реакция с формальдегидом в присутствии кислоты серной концентрированной. Реакция отличительная, поскольку каждый из них образует характерное окрашивание (цефалексин – светло-желтое окрашивание, переходящее в темно-желтое; цефтриаксона натрия соль – зеленовато-желтое окрашивание, переходящее в желтое; цефотаксима натрия соль – ярко-желтое, переходящее в коричневое).

3. Наличие β -лактамного цикла обуславливает реакцию образования гидроксаматов меди (II) или железа (III).

4. Со смесью кислот серной и азотной цефалексин приобретает желтое окрашивание, цефалотина натрия соль – оливково-зеленое, переходящее в красно-коричневое.

5. Натриевые соли дают соответствующие реакции на катион натрия.

Количественное определение:

1. Метод жидкостной хроматографии (ГФУ).

2. Химические методы (аналогично пенициллинам).

3. Биологические методы.

4. Физико-химические методы (спектрофотометрия, фотоколориметрия).

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

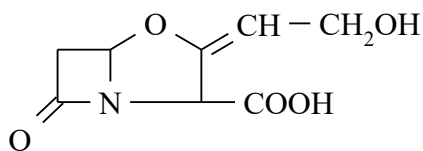
Применение. Цефалоспорины проявляют более широкий спектр действия, чем пенициллины и меньшую токсичность.

Отличие в химической структуре пенициллинов и цефалоспоринов обуславливает устойчивость цефалоспоринов к стафилококковой пенициллиназе и большую кислотоустойчивость. Поэтому цефалоспорины назначают для лечения пенициллиноустойчивых инфекций.

Лекарственные средства цефалоспоринов применяют при острых и хронических заболеваниях органов дыхания, мочевых путей, половых органов; при послеоперационных и других инфекциях.

ДРУГИЕ АНТИБИОТИКИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Структура, сочетающая β -лактамный и оксазолидоновый циклы – **клавулановая кислота:**



3-(2-Гидроксиэтилиден)-7-оксо-4-окса-1-азабицикло[3.2.0]-гептан-2-карбоновая кислота

Применяется как ингибитор β -лактамаз грамположительных и грамотрицательных бактерий в сочетании с пенициллинами и цефалоспорины, усиливая их действие.

Открыты также новые антибиотики гетероциклической структуры: цефамицины, тиенамицины и др.

АНТИБИОТИКИ-ГЛИКОЗИДЫ

Это большая группа антибиотиков, широко применяющихся в медицинской практике. К ней принадлежат, в том числе стрептомицины.

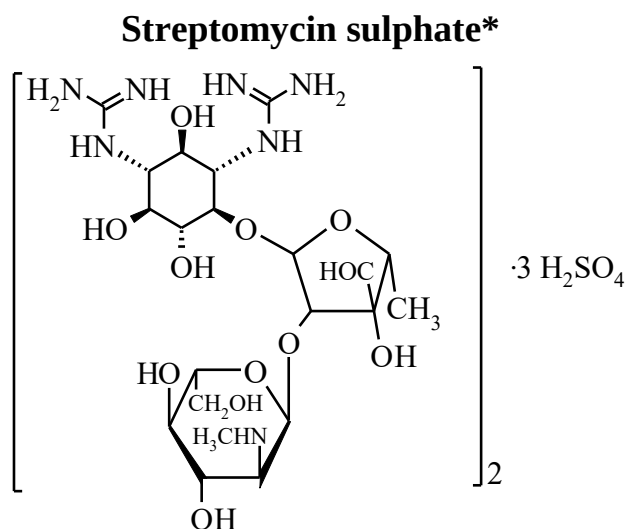
СТРЕПТОМИЦИНЫ

Стрептомицин впервые открыт в 1944 г. американским ученым З. Ваксманом.

Получение. Микробиологическим синтезом из актиномицета *Streptomyces griseus*.

В медицинской практике применяется лекарственное средство – стрептомицина сульфат.

Стрептомицина сульфат (Streptomycini sulfas) (ГФУ)



Сульфат бис-[N,N'-бис(аминоиминометил)-4-O-[5-деокси-2-O-[2-деокси-2-(метиламино)-α-L-глюкопиранозил]-3-C-формил-α-L-лихсофуранозил]-D-стрептамина]трисульфат

Гликозид стрептомицин состоит из агликона – стрептидина (1,3-дигуанидино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан) и сахарной части – дисахарида стрептобиозамина (N-метил-L-глюкозамин и L-стрептоза).

Свойства. Порошок белого или почти белого цвета. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле и эфире.

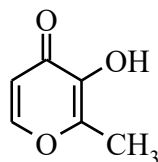
Стрептомицин проявляет основные свойства за счет наличия в молекуле азотосодержащих групп (две гуанидиновые и одна N-метильная) и поэтому легко образует соли.

В слабокислой среде растворы стрептомицина устойчивы, а в сильнокислой и особенно в щелочной легко гидролизуются на стрептидин и

стрептобиозамин, который далее распадается на N-метил-L-глюкозамин и L-стрептозу.

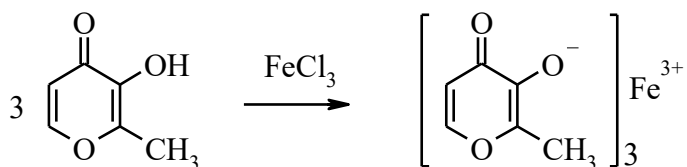
Идентификация:

1. Методом тонкослойной хроматографии.
2. Мальтольная проба обусловлена способностью стрептозы в щелочной среде превращаться в мальтол в результате дегидратации и изомеризации:



Мальтол (α -метил- β -окси- γ -пирон)

При взаимодействии с ионами железа (III) в кислой среде мальтол образует соединения, имеющие фиолетовое окрашивание:



3. Остаток гуанидина в молекуле стрептомицина открывают по образованию фиолетово-красного окрашивания, которое возникает под действием α -нафтола и натрия гипохлорита концентрированного в щелочной среде.

4. После кислотного гидролиза субстанция не дает реакцию с α -нафтолом и натрия гипохлоритом в щелочной среде.

5. Субстанция дает реакцию на сульфаты.

6. К экспрессным методам идентификации стрептомицина относятся реакции:

– выделения аммиака при нагревании вещества с раствором натрия гидроксида (гуанидин);

– бурое окрашивание с калия тетраiodмеркуратом щелочным (реактивом Несслера) и красный осадок с медно-тартратным раствором (реактивом Феллинга) (альдегидная группа).

Количественное определение:

1. Микробиологический метод (ГФУ).
2. Фотоколориметрия, основанная на образовании мальтольной пробы.

Хранение. В сухом месте, учитывая его гигроскопичность.

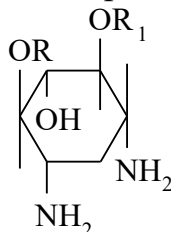
Применение. При лечении туберкулеза, пневмонии, перитонита, гонореи, бруцеллеза.

Побочные действия. Нефро- и ототоксическое, угнетение дыхания, очень быстро развивается резистентность (2-3 дня).

АНТИБИОТИКИ-АМИНОГЛИКОЗИДЫ

В медицинской практике применяют гентамицина сульфат (ГФУ), канамицина моносulfат (ГФУ), неомицина сульфат, мономицин, амикацина сульфат.

Общая формула лекарственных средств аминогликозидов:



где R, R₁—аминосахара

Свойства. По физическим свойствам антибиотики-аминогликозиды — это порошки белого, желтоватого или кремового цвета, без запаха, гигроскопичны. Легко растворимы в большинстве органических растворителей, оптически активны.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: температура плавления, УФ-спектроскопия, тонкослойная хроматография, жидкостная хроматография.
2. Реакция на алифатическую аминогруппу канамицина моносulfата — при нагревании с нингидрином образуется фиолетовое окрашивание.
3. Субстанции дают реакции на сульфаты.
4. Для идентификации канамицина моносulfата и неомицина сульфата используют цветную реакцию со спиртовым раствором орцина и кислотой хлористоводородной концентрированной в присутствии железа (III)хлорида. Раствор приобретает зеленое окрашивание.

Количественное определение:

1. Микробиологические методы (ГФУ).
2. Поляриметрия (гентамицина сульфат).
3. Фотокolorиметрия.
4. Абсорбционная спектрофотометрия в УФ- и видимой областях.

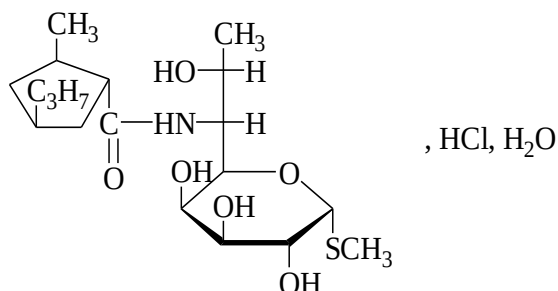
Хранение. В герметичной упаковке, в защищенном от света месте.

Применение. Антибиотики-гликозиды обладают более широким спектром антибактериального действия, чем антибиотики гетероциклической структуры. Назначают для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, туберкулеза, инфекционных заболеваний кожи, сепсиса, инфекций мочевых путей.

ЛИНКОМИЦИНЫ

В медицинской практике используются линкомицина гидрохлорид и клиндамицин.

Линкомицина гидрохлорид (Lyncomycini hydrochloridum) (ГФУ)
Lyncomycin hydrochloride*



Моногидрат метил-6,8-дидеокси-6-[(2S,4R)-1-метил-4-пропилпиролидин-2-карбоксамидо]-1-тио-D-эритро-α-D-галакто-октопиранозидогидрохлорид

Получение. Антибиотик продуцирует штамм *Streptomyces lincolnesis* var. *Lincolnesis* или полученный любыми другими способами.

Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96% спирте, очень мало растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире.

Идентификация:

1. Физико-химическими методами: ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.

2. Серу определяют после нагревания раствора субстанции с кислотой хлористоводородной разведенной по реакции с раствором натрия нитропруссидом с добавлением натрия карбоната; постепенно появляется фиолетово-красное окрашивание.

3. Субстанция дает характерные реакции на хлориды.

Количественное определение. Методом газовой хроматографии.

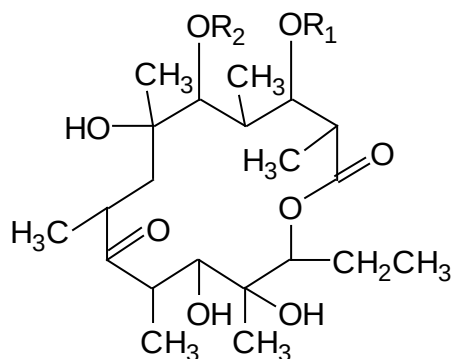
Хранение. В герметической упаковке, при комнатной температуре.

Применение. Лечение септических состояний, вызванных стафилококками, при острых и хронических остеомиелитах, пневмониях, гнойных инфекциях кожи и мягких тканей, рожистом воспалении, отитах.

АНТИБИОТИКИ-МАКРОЛИДЫ

В основе структуры антибиотиков-макролидов лежит макроциклическое лактонное кольцо с 12-17 атомами углерода в цикле, связанное с аминасахарами (по типу аминогликозидов) и нейтральными сахарами. Интересен тот факт, что сахарные компоненты антибиотиков-макролидов подобны сахарам, входящим в структуру сердечных гликозидов.

В настоящее время известно около 100 антибиотиков-макролидов общей формулы:



В медицинской практике применяют эритромицина фосфат (Erythromycini phosphas), олеандомицин, мидекамицин, джозамицин.

Хранение. В герметической упаковке, при комнатной температуре.

Применение. По спектру действия близки к пенициллинам. Применяют для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, ревматических пороков сердца, заболеваний мочеполовой системы.

АНТИБИОТИКИ-АНЗАМИЦИНЫ

В основе строения лежит ароматическое ядро, связанное с макроциклической алифатической цепью, называемой анза-цепью. Алифатическая цепь не содержит характерных для антибиотиков-макролидов лактонных связей и присоединяется к ядру амидным атомом азота.

К анзамицинам относятся антибиотики рифамицины, стрептоварицины, толипомицины, галомицины, нафтомицины и др.

В качестве лекарственных средств применяются рифамицины и их полусинтетические аналоги: рифампицин [3-(4-метил-1-пиперазинилиминометил)-рифамицин], рифабутин, рифапентил и комбинированные препараты.

Применение. Широкий спектр действия антибиотиков-анзамицинов сочетается с высокой эффективностью. Назначают в тех случаях, когда остальные антибиотики не эффективны. Для лечения всех форм туберкулеза, при поражении желудочно-кишечного тракта и при гнойных инфекциях в дозах 0,3-0,45 г.

Очень быстро наступает устойчивость микроорганизмов к рифампицину.

ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Применяемые в медицинской практике антибиотики с противогрибковым действием в основном имеют полиеновую структуру. Представляют собой смеси веществ, очень близких по строению. Молекула каждого из компонентов состоит из агликона, имеющего макроциклическую структуру, и аминоксахара, соединенных между собой гликозидной связью.

Полиеновая структура агликона имеет 6-7 двойных связей и 35-40 углеродов.

В медицинской практике применяют следующие лекарственные средства: нистатин, амфотерицин В, леворин, трихомицин, кандицин, микогептины, гризеофульвин, амфоглюкамин и др.

Применение. Для лечения кандидомикозов, дерматомикозов, трихомониаз, грибковых заболеваний.

АНТИБИОТИКИ-ПОЛИПЕПТИДЫ

Антибиотики-полипептиды по своему аминокислотному составу, химической структуре отличаются от других пептидов (белков, гормонов).

В качестве лекарственных средств применяется грамицидин С, полимиксин М, ристомицин и др.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Применение. При тяжелых септических и желудочно-кишечных заболеваниях, когда не эффективны другие антибиотики, для промывания гнойных ран, язв, пролежней.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

В 1940 г. американский ученый З. Ваксман выделил антибиотик актиномицин, а в 1952 г. установлена его противоопухолевая активность. В настоящее время все ученые мира широко проводят исследования по изысканию новых противораковых средств и, в первую очередь, антибиотиков.

Противоопухолевые антибиотики, применяемые в медицинской практике, можно разделить на:

- производные ауреоловой кислоты (оливомицин);
- производные антрациклина (рубомицин);
- производные хинолин 5,8-диона (брунеомицин).

Анализ этих лекарственных средств основан на использовании физических, физико-химических и химических методов.

Хранение. В хорошо укупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.