

Под редакцией
Г. В. Раменской

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

Электронное издание

Рекомендовано
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова»
в качестве учебника для студентов
высшего профессионального образования,
обучающихся по специальности «Фармация»
по дисциплине «Фармацевтическая химия»

Регистрационный номер рецензии 532 от 18 декабря 2014 года
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»



Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний
2015

УДК 615.1/4
ББК 52.8я73
Ф24

Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] :
Ф24 учебник / под ред. Г. В. Раменской. — Эл. изд. — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 470 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-9963-2915-1

Учебник подготовлен сотрудниками кафедры фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова с учетом всех требований, предъявляемых современному учебнику Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования последнего поколения, и на основе многолетнего опыта и традиций отечественной школы по фармацевтической химии, заложенных академиком РАМН А. П. Арзамасцевым. Фармацевтическая химия — одна из основополагающих наук современного фармацевтического образования. В книге подробно и всесторонне рассмотрена классификация лекарственных веществ, взаимосвязь между структурой, химическими свойствами и фармакологическим действием.

Учебник составлен в соответствии с программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» по специальности «33.05.01, 060301, 060108 — Фармация» и предназначен для студентов фармацевтических вузов и факультетов, аспирантов и провизоров.

УДК 615.1/4
ББК 52.8я73

Деривативное электронное издание на основе печатного аналога: Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Г. В. Раменской. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — 467 с. : ил. — ISBN 978-5-9963-1899-5.

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

ISBN 978-5-9963-2915-1

© БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015

Предисловие

Фармацевтическая химия — одна из основополагающих наук современного фармацевтического образования. Основные задачи фармацевтической химии: моделирование и синтез новых лекарственных веществ, изучение фармакокинетики и др., и особое место занимают вопросы стандартизации и оценки качества лекарственных средств.

Фармакопейный анализ лекарственных веществ включает оценку качества по множеству показателей. Например, устанавливают подлинность лекарственного средства, анализируют его на чистоту, проводят количественное определение.

Первоначально для такого анализа применяли исключительно химические методы: реакции подлинности, реакции на содержание примесей, титрование при количественном определении.

В современных условиях обеспечение качества лекарственных средств достигается за счет повышения уровня стандартизации и приведения нормативной базы в соответствие с международными требованиями.

В этих условиях возрастает исключительная роль фармакопеи как основного документа, направленного на унификацию и стандартизацию испытаний и норм, обеспечивающих надлежащее качество лекарственных средств. Стандартизации подвергаются общие и частные статьи при обеспечении их научного уровня в соответствии с современными достижениями в химии синтетических и природных лекарственных веществ, путем установления новых характеристик (кристалличность, дифракция рентгеновских лучей и др.), разработки новейших технологий их получения.

В настоящее время осуществляется стандартизация фармакопейных требований (показателей, методов и норм) в рамках Международной конференции по стандартизации (ICN) фармакопеями Британской, Европейской, США и Японской.

Со временем повысились требования к качеству лекарственных средств, введены новые показатели качества лекарственных препаратов и новые современные методы оценки.

Для оценки подлинности, посторонних примесей, тестов растворения, однородности дозирования, количественного определения и других показателей широко применяются спектральные методы (инфракрасная и ультрафиолето-

вая спектрофотометрия), спектроскопия ЯМР, различные виды хроматографии — тонкослойная, высокоэффективная, газовая.

В пособии особое внимание уделено фармацевтическому анализу. Для тем «Барбитураты» и «Производные 1,4-бензодиазепина» приведены упрощенные схемы синтеза. Для отдельных групп лекарственных веществ представлены данные о связи химического строения молекул с фармакологическим действием, данные по стандартизации требований к контролю качества лекарственных средств.

Пособие составлено в соответствии с программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» по специальности «33.05.01, 060301, 060108 — Фармация» и предназначено для студентов фармацевтических вузов и факультетов, аспирантов и провизоров.

Дорогому учителю — Александру Павловичу Арзамасцеву



25.03.1933–23.12.2008

Александр Павлович Арзамасцев — выдающийся ученый, первый академик РАМН в области фармации, заслуженный деятель науки, лауреат премии правительства Российской Федерации в области науки и техники, доктор фармацевтических наук, профессор.

Ведущий специалист в области фармакопейного анализа и фармацевтической химии, руководил фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения РФ. Более 20 лет возглавлял фармацевтический факультет и более 30 лет (до последнего дня жизни) заведовал кафедрой фармацевтической химии ММА им. И. М. Сеченова (в настоящее время Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова).

Автор приоритетных исследований по синтезу, стандартизации, контролю качества и фармакокинетики лекарственных средств; пяти монографий, учебников, более 450 научных статей и 26 изобретений.

Под его руководством подготовлено 10 докторов и 75 кандидатов фармацевтических наук. Его ученики работают по всей России и во многих странах.

Двери его кабинета всегда были открыты для каждого.

Авторский коллектив

Аксенова Элеонора Николаевна	— канд. фарм. наук, доцент
Андрианова Ольга Павловна	— канд. фарм. наук, доцент
Арзамасцев Александр Павлович	— академик РАМН, доктор фарм. наук, профессор
Власов Александр Михайлович	— канд. фарм. наук
Дементьев Сергей Петрович	— канд. фарм. наук
Дорофеев Владимир Львович	— доктор фарм. наук, профессор
Карташев Владислав Сергеевич	— доктор фарм. наук, профессор
Касумова Калерия Викторовна	
Коваленко Людмила Ивановна	— канд. фарм. наук, доцент
Кузина Вера Николаевна	— канд. фарм. наук
Печеников Валерий Михайлович	— канд. фарм. наук, доцент
Прокофьева Вера Ивановна	— доктор фарм. наук, профессор
Раменская Галина Владиславовна	— доктор фарм. наук, профессор
Родионова Галина Михайловна	— канд. фарм. наук, доцент
Рыженкова Александра Петровна	— канд. фарм. наук, доцент
Садчикова Наталья Петровна	— доктор фарм. наук, профессор
Трухачева Людмила Андреевна	— канд. фарм. наук
Филатова Ирина Сергеевна	
Чернова Светлана Викторовна	— канд. фарм. наук, доцент
Чугаев Дмитрий Владиславович	— канд. фарм. наук
Чумакова Зинаида Васильевна	— канд. фарм. наук
Щепочкина Ольга Юрьевна	— канд. фарм. наук, доцент

Сокращения

ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВЭЖХ	— высокоэффективная жидкостная хроматография
ГЕД	— голубиная единица действия
ГЖХ	— газожидкостная хроматография
ГСО	— государственный стандартный образец
ГФ	— Государственная фармакопея
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОКА	— дезоксикортикостерона ацетат
ЕД	— единица действия
ИК	— инфракрасный
КЕД	— кошачья единица действия
ЛАЛ-реактив	— лизат амебоцитов (клеток крови) мечехвоста <i>Limuluspolyphemus</i>
ЛЕД	— лягушачья единица действия
ЛС	— лекарственное средство
М	— молярный
м.д.	— миллионная доля
МЕ	— международная единица
МНН	— международное непатентованное название
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МФ III	— III издание Международной фармакопеи
НД	— нормативная документация
НИИ	— научно-исследовательский институт
ПМР	— протонный магнитный резонанс
ПР	— предел растворимости
РСО	— рабочий стандартный образец
СИ	— международная система единиц
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита

ТСХ	— тонкослойная хроматография
$T_{пл}$	— температура плавления
УФ	— ультрафиолетовый
ФС	— фармакопейная статья
ФЭК	— фотоэлектроколориметрия
ЦНС	— центральная нервная система
ЭДС	— электродвижущая сила
ЭДТА	— этилендиаминотетрауксусная кислота
ЯМР	— ядерно-магнитный резонанс
6-АПК	— 6-аминопенициллановая кислота
7-АДЦК	— 7-аминодезацетоксицефалоспоровановая кислота
7-АЦК	— 7-аминоцефалоспоровановая кислота
pH	— водородный показатель
pK_a	— отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации кислоты на ион водорода и анион кислотного остатка
RP	— обращенная фаза
R_f	— отношение расстояния от стартовой линии до центра пятна вещества к расстоянию, пройденному фронтом подвижной фазы при хроматографии
R_s	— отношение R_f анализируемого вещества к R_f вещества, принятого за стандарт
S_E -реакция	— реакция электрофильного замещения

Общие методы и приемы анализа качества лекарственных средств

Все химические вещества, применяемые как лекарственные средства (ЛС), должны отвечать требованиям Государственной фармакопеи (ГФ) по внешнему виду (раздел «Описание»), растворимости (раздел «Растворимость»), химическому составу (раздел «Испытания на подлинность»), чистоте (раздел «Испытания на чистоту»), а также показателям качества: рН, удельный показатель поглощения, удельное вращение, температура плавления и др. Количественное содержание действующего вещества или нескольких веществ должно находиться в пределах, указанных в разделе «Количественное определение».

Физические и физико-химические методы исследования лекарственных средств

Определение температуры плавления и температурных пределов перегонки

По ГФ XII температура плавления вещества — температура, при которой происходит переход вещества из твердого состояния в жидкое. Чистое вещество имеет четкую температуру плавления, а незначительное количество примесей изменяет ее. В фармакопейном анализе определение этого показателя используется для идентификации и установления чистоты. При использовании лекарственных веществ «фармакопейного качества», т. е. содержащих ряд примесей, в частных фармакопейных статьях ГФ дается предел температуры плавления. Так, для парацетамола ГФ XII дает интервал температур от 168 до 172 °С (в пределах 3 °С).

В зависимости от физических свойств веществ ГФ XII применяет капиллярный метод, метод мгновенного плавления (для твердых веществ, легко превращаемых в порошок), открытый капиллярный метод, метод каплепадения (для аморфных веществ, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды).

Для веществ, которые плавятся с разложением, указывают температуру разложения, при которой резко изменяется физическое состояние вещества (вспенивание). В ГФ XII температура плавления в капиллярном методе озна-

чает не интервал температур начала и конца плавления, а температуру конца плавления. Если вещество образует при нагревании газообразные продукты (например, гексаметилентетрамин), определить температуру его плавления невозможно.

Для идентификации лекарственных веществ определяется температура плавления самих веществ, их производных (оксимов, гидразонов, пикратов и др.), продуктов их гидролиза, а также органических кислот и оснований, выделенных из солей.

Предварительная подготовка веществ для определения температуры плавления (измельчение, сушка, заполнение капилляра) имеет основное значение. Условия подготовки вещества зависят от его физических и химических свойств и регламентированы ГФ. Так, твердые вещества, легко превращаемые в порошок, тонко измельчают, сушат, если в частных статьях ГФ отсутствуют другие указания, при температуре 100–105 °С в течение 2 ч или 24 ч над серной кислотой концентрированной в эксикаторе или в вакууме над безводным силикагелем 24 ч.

Определение температуры плавления проводят в приборах, описанных в ГФ XII. Скорость подъема температуры, с учетом устойчивости препарата к нагреванию указана в статьях ГФ XII. Для неустойчивых при нагревании веществ скорость подъема температуры самая высокая — от 2,5–3,5° в 1 мин. Калибровку приборов, используемых для определения температуры плавления, проводят стандартными веществами, имеющими температуру плавления, близкую к температуре плавления испытуемого вещества.

Интервал между температурой начала и конца кипения при нормальном давлении по ГФ XII называют температурным *пределом перегонки*.

Температура начала кипения — температура, при которой в приемник перегнались первые 5 капель жидкости, конца — температура, при которой в приемник перешло 95% жидкости. В соответствующей частной статье ГФ указан интервал, в котором должен находиться показатель температуры кипения. Более растянутый интервал свидетельствует о наличии примесей. Определение проводят в приборе, состоящем из колбы для перегонки с отводной трубкой, холодильника, аллонжа, приемника (цилиндр с делениями), укороченного термометра с ценой деления 0,2 °С, источника нагрева. Охлаждение водяное для жидкостей, кипящих при температуре < 150 °С, воздушное — для жидкостей, кипящих при температуре > 150 °С. В качестве источника нагрева используют газовую горелку или электроплитку. Выбор источника нагрева зависит от свойства лекарственного вещества. Так, при перегонке эфира медицинского нельзя пользоваться газовой горелкой. Перед перегонкой эфир медицинский обязательно проверяют на содержание перекисей, которые могут взрываться. При наличии перекисей перегонку проводить нельзя! Определение температурных пределов перегонки эфира медицинского проводят на предварительно нагретой водяной бане при температуре 54–58 °С, куда помещают перегонную колбу с эфиром. Проводят два параллельных определения, при этом допускаются расхождение результатов не более 1 °С.

Для приведения определенных температурных пределов перегонки к нормальному давлению используют формулу:

$$t_{\text{испр}} = t + k(P - P_1), \quad (1)$$

где t — наблюдаемая температура, °С; P — нормальное барометрическое давление, мм рт. ст.; P_1 — барометрическое давление во время опыта, мм рт. ст.; k — поправочный коэффициент, зависящий от температуры кипения перегоняемой жидкости (приведен в ГФ XII).

Определение точки кипения проводят в вышеописанном приборе. Нижний конец ртутного шарика термометра должен находиться на уровне нижнего конца горла перегонной колбы. Определяют температуру, при которой жидкость начинает поступать в холодильник. Эту температуру приводят к нормальному давлению по формуле (1).

Для идентификации веществ используют микрометод определения температуры кипения в приборе для определения температуры плавления. Описание метода приведено в ГФ XII.

Рефрактометрия

Общие положения

Если луч света пересекает границу раздела двух прозрачных сред, то направление луча изменяется — происходит его *преломление*, или *рефракция*. Отношение синусов углов падения и преломления — величина постоянная:

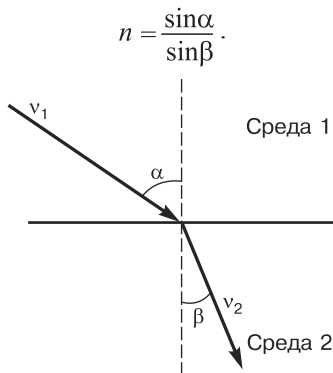


Рис. 1.1

Коэффициент n , или показатель преломления, — безразмерная величина. Наиболее часто его определяют относительно воздуха. Показатель преломления зависит от факторов:

- природы вещества;
- плотности вещества;
- концентрации вещества в растворе;
- температуры и давления, при которых проводится измерение (так как они влияют на плотность вещества);
- длины волны света.

Показатель преломления измеряют рефрактометром. В фармацевтическом анализе определяют показатель преломления для D -линии спектра натрия (589,3 нм — среднее значение для дублета) при 20 °С — n_D . При этом поддерживают температуру исследуемой пробы с помощью встроенного в рефрактометр термостата.

В фармакопейном анализе метод рефрактометрии в основном применяют для установления подлинности и анализа чистоты жидких лекарственных веществ (в последнем случае — как косвенный показатель). В экспресс-анализе (т. е. нефармакопейном) данный метод широко используется для количественного анализа растворов лекарственных веществ. С этой целью применяются рефрактометры, позволяющие определять показатель преломления с относительно высокой точностью: $n \sim 0,0001$.

Анализ жидких лекарственных форм, содержащих одно растворенное вещество. Наиболее точный количественный рефрактометрический анализ возможен только в определенном диапазоне концентраций. Для большинства лекарственных веществ верхний предел этого диапазона находится в области 20–30%. Регламентируется также и нижний предел концентрации: в общем случае он составляет 3%. Это связано с тем, что при низком содержании вещества в растворе недопустимо возрастает относительная погрешность рефрактометрического анализа. В частности, изотонический раствор натрия хлорида (т. е. 0,9%) не анализируют методом рефрактометрии.

Определение концентрации раствора по показателю преломления. Первый метод заключается в использовании рефрактометрических таблиц, в которых приводятся значения показателей преломления и соответствующих им концентраций. В том случае, если в таблице отсутствует найденная экспериментально величина, для нахождения промежуточных значений используют метод интерполяции.

Второй метод состоит в нахождении уравнения, описывающего зависимость показателя преломления раствора от концентрации растворенного вещества (и наоборот). Если эта зависимость линейна, то искомое уравнение в общем случае имеет вид:

$$n = n_0 + F_x \cdot C_x,$$

где n_0 — показатель преломления растворителя (для воды $n_D = 1,3330$); F_x — фактор показателя преломления вещества X, физический смысл которого заключается в том, что он равен величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1%; C_x — концентрация раствора вещества X, %.

Для нахождения концентрации раствора вещества X (%) по показателю преломления, определенному с помощью рефрактометра, расчет ведут по формуле:

$$C_x = \frac{n - n_0}{F_x}.$$

Если содержание определяемого компонента в препарате необходимо получить в граммах (m_x), расчет ведут по формуле:

$$m_x = \frac{n - n_0}{F_x} \cdot \frac{V_{\text{препарата}}}{100},$$

где $V_{\text{препарата}}$ — общий объем препарата, мл; 100 — коэффициент для перевода концентрации из % (г/100 мл) в г/мл.

Значение фактора показателя преломления F находят для каждого вещества на основании экспериментальных данных. Примером линейной зависимости показателя преломления раствора от массообъемной концентрации растворенного вещества могут служить водные растворы глюкозы. Для этого лекарственного вещества фактор показателя преломления для массообъемной концентрации $F = 0,00142\%$ и линейное уравнение имеет вид:

$$n = 1,3330 + 0,00142 \cdot C.$$

Для большинства лекарственных веществ во всем диапазоне концентраций зависимость n от C нелинейна, т. е. фактор показателя преломления F меняется вместе с концентрацией. Учитывая это, на основании экспериментальных данных были рассчитаны значения F для конкретных концентраций и составлены таблицы зависимости фактора показателя преломления F от концентрации для ряда веществ. В этом случае для расчета концентрации вещества X (C_x) в формулу подставляют значение F , которое соответствует предполагаемой концентрации вещества X .

Учет температуры

Для жидкостей и газов при повышении температуры (t) величина показателя преломления уменьшается, при понижении — увеличивается. Эта зависимость в узком интервале температур (20 ± 5 °С) для разбавленных водных растворов приближенно описывается уравнением:

$$n^t = n^{20} + (20 - t) \cdot 0,0001,$$

где 0,0001 — температурный коэффициент, °С⁻¹.

Таким образом, при изменении температуры на 1 °С показатель преломления разбавленного водного раствора изменяется приблизительно на 0,0001. Отсюда:

$$n^{20} = n^t - (20 - t) \cdot 0,0001.$$

Данную формулу можно использовать вместо термостатирования исследуемой пробы.

На практике чаще применяют другой подход. Существует правило: при колебаниях температуры в пределах 20 ± 5 °С показатели преломления растворителя и разбавленного раствора твердого лекарственного вещества изменяются практически на одну и ту же величину. Это позволяет не термостатировать растворы, а определять показатель преломления растворителя и исследуемого раствора при одной температуре и использовать полученные значения для расчета концентрации растворенного вещества. Поскольку это правило не распространяется на смеси жидкостей, то оно не может быть применено, например к спирто-водным растворам при определении концентрации этанола, но может применяться при определении концентрации твердых веществ в спирте.

Анализ многокомпонентных лекарственных препаратов

Рефрактометрический анализ смесей лекарственных веществ основывается на правиле аддитивности (сложения) показателей преломления:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 \dots + n_i = n_0 + C_1F_1 + C_2F_2 \dots + C_iF_i.$$

Показатель преломления раствора равен сумме показателей преломления всех его компонентов (растворителя и растворенных веществ). Из этого уравнения можно вывести формулу для расчета концентрации одного из компонентов смеси:

$$C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2F_2 + \dots + C_iF_i)}{F_1}.$$

При этом имеется в виду, что все остальные компоненты смеси определяют другими методами, например титриметрически, и перед проведением расчета концентрации одного из компонентов смеси все концентрации, кроме C_1 , уже известны.

Если содержание определяемого компонента в препарате необходимо получить в граммах (m_1), расчет ведут по формуле:

$$m_1 = \frac{n - (n_0 + C_2F_2 + \dots + C_iF_i)}{F_1} \cdot \frac{V_{\text{препарата}}}{100},$$

где $V_{\text{препарата}}$ — общий объем препарата, мл; 100 — коэффициент для перевода концентрации из % (г/100 мл) в г/мл.

Поляриметрия

Оптическое вращение — способность вещества вращать плоскость поляризации при прохождении через него поляризованного света.

В зависимости от природы оптически активного вещества вращение плоскости поляризации может иметь различное направление и величину. Если плоскость поляризации вращается по часовой стрелке, вещество называют правовращающим и перед его названием ставят знак «+», если против часовой стрелки, вещество называют левовращающим и обозначают знаком «-».

Величину отклонения плоскости поляризации от начального положения, выраженную в угловых градусах, называют углом вращения и обозначают греческой буквой α . Величина угла вращения зависит от природы оптически активного вещества, длины пути поляризованного света в оптически активной среде и длины волны света. Для растворов величина угла вращения зависит от природы растворителя и концентрации оптически активного вещества. Величина угла вращения прямо пропорциональна толщине слоя оптически активного вещества или его раствора. Влияние температуры в большинстве случаев незначительно.

Для сравнительной оценки способности различных веществ вращать плоскость поляризации света вычисляют величину удельного вращения $[\alpha]$. *Удельное вращение* — это константа оптически активного вещества. Удельное вращение $[\alpha]$ представляют собой угол поворота плоскости поляризации монохроматического света при длине волны (D) спектра натрия (589,3 нм) на пути

длиной 1 дм в среде, содержащей оптически активное вещество, при условном приведении концентрации этого вещества к 1 г/мл.

При отсутствии специальных указаний определение оптического вращения проводят при температуре 20 °С.

При определении $[\alpha]$ в растворах оптически активного вещества его величина может зависеть от природы растворителя и концентрации вещества. Замена растворителя может привести к изменению $[\alpha]$ не только по величине, но и по знаку. Поэтому в ГФ приводится величина удельного вращения и указываются растворитель и концентрация раствора.

Величину удельного вращения рассчитывают по одной из следующих формул. Для веществ, находящихся в растворе:

$$[\alpha] = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C},$$

где α — измеренный угол вращения, градусы; l — толщина слоя, дм; C — концентрация раствора, г/100 мл.

Для жидких веществ:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \cdot \rho},$$

где α — измеренный угол вращения, градусы; l — толщина слоя, дм; ρ — плотность жидкого вещества, г/мл.

Измерение величины угла вращения проводят для оценки чистоты оптически активного вещества или для определения его концентрации в растворе. Для оценки чистоты вещества рассчитывают величину его удельного вращения. Концентрацию оптически активного вещества в растворе находят по формуле:

$$C = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot [\alpha]}.$$

Величина $[\alpha]$ постоянна только в определенном интервале концентраций. Поэтому возможность использования данной формулы ограничена этим интервалом.

Измерение угла вращения проводят на поляриметре, позволяющем определить угол вращения с точностью $\pm 0,02^\circ$.

Примером оценки качества лекарственных средств по величине удельного вращения являются соли хинина (удельное вращение 3%-го раствора хинина гидрохлорида в 0,1М растворе кислоты хлороводородной около -245°).

Для некоторых оптически активных лекарственных веществ, характеризующихся относительной степенью чистоты, дается интервал удельного вращения. Например, для рибофлавина он составляет от -110° до -130° в 0,1М растворе натрия гидроксида.

Спектральные методы анализа

Спектральные методы анализа основаны на взаимодействии вещества и электромагнитного излучения. Они применяются в фармацевтическом анализе для установления подлинности, количественного определения и определения чистоты лекарственных средств.

В зависимости от физико-химических процессов, лежащих в основе спектроскопии, методы можно разделить по объекту и типу взаимодействия (табл. 1.1).

Таблица 1.1

**Виды спектральных методов,
используемых в фармацевтическом анализе**

Тип/объект	Молекула	Атом	Атомное ядро
Поглощение (абсорбция, экстинкция)	ИК-спектрофотометрия УФ-спектрофотометрия	Атомно- абсорбционная спектроскопия	Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)
Испускание (эмиссия)	Флуориметрия (спектрофлуориметрия)	Атомно-эмиссионная спектроскопия	

Спектрофотометрия в инфракрасной области спектра

Инфракрасная (ИК) спектроскопия — это раздел спектроскопии, включающий получение, исследование и применение спектров поглощения. ИК-спектроскопия применяется главным образом для изучения молекул, так как ИК-спектры получаются за счет изменения энергии колебательных и вращательных энергетических уровней.

Впервые метод ИК-спектроскопии (для целей фармацевтического анализа) был включен в ГФ Х.

Инфракрасная область спектра находится в диапазоне от 780 до 400 000 нм и подразделяется на:

- ближнюю область 780 – 2 500 нм;
- среднюю область 2 500 – 250 00 нм;
- дальнюю область 25 000 – 400 000 нм.

Чтобы не пользоваться такими большими числами при обозначении длин волн, в ИК-спектроскопии их обычно выражают в см^{-1} или мкм. Так, средняя область соответствует диапазону $4\,000\ \text{см}^{-1}$ – $400\ \text{см}^{-1}$ или 2,5 – 25 мкм.

ИК-спектроскопия в средней области в настоящее время является ведущим методом установления подлинности фармацевтических субстанций. Селективность и правильность этого метода настолько высоки, что довольно часто результаты не нуждаются в подтверждении химическими реакциями. ИК-спектроскопия может применяться и в отношении ЛС, готовых к применению. В этом случае анализ предполагает предварительное извлечение анализируемого вещества из лекарственной формы. Есть методики, которые демонстрируют возможность получения ИК-спектров препаратов при относительно высоком содержании основного вещества в ЛС без извлечения вещества.

В современных ИК-спектрометрах вместо монохроматоров стоят интерферометры, а полученные результаты обрабатываются по принципу преобразования Фурье, что значительно отличает его от приборов с традиционной оптической системой.

Таблица 1.2

Подготовка образцов для получения ИК-спектров

Образец	Методика	Примечание
Жидкость	Поместить в виде пленки между двумя пластинами, прозрачными в ИК-области. Поместить в кювету толщиной 0,01–0,05 мм из прозрачного материала	Пластины и кюветы для ИК-спектрометрии изготавливают из солевых материалов (NaCl, KBr, CaF ₂ , LiF и др.)
Жидкость или твердое вещество в растворе	См. выше. Поглощение растворителя компенсируют, поместив в канал сравнения аналогичную кювету, содержащую растворитель	Хорошие результаты получают при концентрациях от 5 до 15 г/л при толщине слоя от 0,1 до 1 мм
Твердый образец	Прессование дисков: образец тщательно растирают с калия бромидом и прессуют диск (таблетку). Получение суспензии: 5–20 мг вещества растирают с 1–2 каплями вазелинового масла и помещают между пластинками из бромида калия	Все компоненты смеси предварительно сушат. Растирают в ступке без пор, чтобы не попала влага
Газы	Помещают в кювету с толщиной до 100 мм. Воздух из кюветы предварительно удаляют и заполняют образцом через кран или клапан	

Так как совокупность всех полос поглощения, образующая ИК-спектр данного вещества, определяется его структурой и является очень специфичной, ИК-спектрофотометрия используется в основном как метод испытания на подлинность.

Применение ИК-спектроскопии**для идентификации лекарственных средств**

В фармакопейном анализе применяется две методики:

1) Идентификация с использованием стандартных образцов. Анализ сводится к последовательному снятию спектров аналогичным образом приготовленных проб испытуемого вещества и его стандартного образца. Совпадение полос поглощения (минимумы пропускания и максимумы поглощения) двух спектров свидетельствует об идентичности данных веществ. Если эти полосы не согласуются, то возникает предположение о возможности существования различий в кристаллической форме. Далее следует провести определение в растворе и вновь сопоставить спектры. Если определение в растворе невозможно, то можно попытаться получить одинаковую кристаллическую форму путем перекристаллизации испытуемого вещества и стандартного образца.

2) Идентификация с использованием эталонных спектров. Для этого составляются сборники (атласы) спектров, в которых помимо спектров должны быть указаны точные условия приготовления пробы. Для того чтобы сделать допуск на возможную разницу в калибровке шкалы длин волн между прибором, на котором был получен спектр сравнения и спектр испытуемого вещества, используют стандартный спектр пленки полистирола. Этот спектр накладывают на спектр исследуемого вещества и на спектр сравнения.

Идентификация лекарственных веществ методом ИК-спектроскопии в общем случае проводится сопоставлением полученных спектров, однако знание основных групповых частот может быть полезным при первичной оценке полученных спектров. Такие групповые частоты связаны с наличием определенных функциональных групп в структуре вещества (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Некоторые функциональные группы и соответствующие им частоты

Группа	Частота, см ⁻¹ (интенсивность)
ОН	3 650–3 200 (переменная)
NH	3 500–2 900 (средняя)
СН	3 300–2 700 (сильная – средняя)
NH	Около 2 550 (средняя – слабая)
С–С	Около 2 200 (слабая)
С=N	Около 2 200 (средняя – слабая)
С=O	1 850–1 650 (сильная)
С=C	Около 1 650 (средняя – слабая)
СО	1 300–1 000 (сильная – средняя)

Подтверждение правильности калибровки шкалы длин волн и степени разрешения прибора проводят путем оценки ИК-спектра пленки полистирола. Для этого определяют длины волн в см⁻¹ на спектре полистирола, полученном на приборе, и сопоставляют с теоретическими величинами (табл. 1.4).

Таблица 1.4

Проверка шкалы длин волн

Минимумы пропускания, см ⁻¹	Степень разрешения прибора как разность в процентах пропускания
3060,0	
2849,5	T (2870) – T (2849,5)
1942,9	
1601,2	T (1589) – T (1583)
1583,0	
1154,5	

Разность пропускания (%) между минимумом при 2870 см⁻¹ и максимумом при 2849,5 см⁻¹ должна быть более 18, а разность между минимумом при 1589 см⁻¹ и максимумом 1583 см⁻¹ должна быть более 12.

Если полоса полистирола при определенной длине волны смещена по сравнению с теоретической величиной, то положение полос образца должно быть исправлено на эту величину смещения.

Для оценки ИК-спектра вазелинового масла, применяемого для приготовления суспензий лекарственных веществ, получают спектр вазелинового масла в чистом виде и производят отнесение полос поглощения. Вазелиновое масло состоит из насыщенных углеводородов. На спектре отмечают валентные колебания С–Н: 2950 см^{-1} , 2920 см^{-1} и 2850 см^{-1} , а также деформационные колебания С–Н: 1460 см^{-1} , 1375 см^{-1} , слабая полоса при 722 см^{-1} .

В качестве примера рассмотрим ИК-спектр (рис. 1.3) дезоксикортикостерона ацетата (ДОКА), для которого пока не описаны полиморфные формы (рис. 1.2).

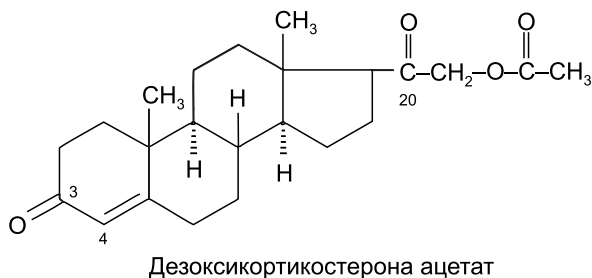


Рис. 1.2

Основным группировкам дезоксикортикостерона соответствуют следующие полосы поглощения в области $1800\text{--}1600\text{ см}^{-1}$: полоса средней интенсивности при 1605 см^{-1} , обусловленная валентными колебаниями группировки С=C при C_4 ; интенсивная полоса поглощения при 1656 см^{-1} , связанная с сопряженной группировкой С=О при C_3 .

Наблюдается также интенсивная полоса поглощения при 1684 см^{-1} , обычно относимая к группе С=О при C_{20} . Ацетильная группа проявляется в виде полосы сильной степени интенсивности в области $1800\text{--}1600\text{ см}^{-1}$ при 1733 см^{-1} (валентные колебания группы С=О) и широкой полосы при 1231 см^{-1} (группа СО ацетильного остатка). Как и следовало ожидать, в спектре ДОКА отсут-

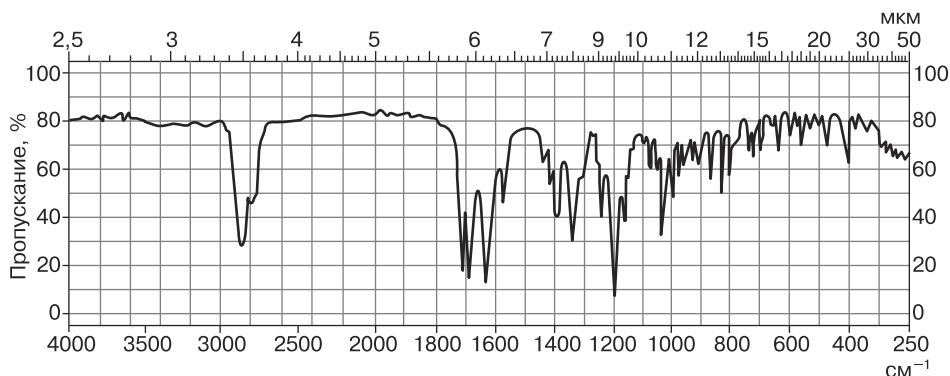


Рис. 1.3. Инфракрасный спектр дезоксикортикостерона ацетата

ствуется полоса поглощения при 3480 см^{-1} , характерная для валентных колебаний группы ОН.

Хотя ИК-спектр ДОКА может служить подходящим примером для выявления полос поглощения в почти точном соответствии с любой корреляционной таблицей частот и функциональных групп, не следует сразу приступать к интерпретации всего спектра, не выделив отдельных группировок. Если в общем случае задача упрощена и сводится к сопоставлению спектров испытуемого и стандартного вещества, значение характеристических полос поглощения может служить дополнительной ориентацией для подтверждения подлинности лекарственных веществ.

В последние годы все более широкое распространение в фармацевтическом анализе приобретает спектроскопия в ближней инфракрасной области (БИК-спектроскопия). БИК-спектроскопия уже вошла в зарубежные фармакопеи, и планируется введение соответствующей общей фармакопейной статьи в ГФ. Однако в настоящее время используется данный метод пока еще относительно редко: в Европейской и Британской фармакопеях предусмотрены испытания на содержание воды в препаратах крови. Тем не менее ряд исследований демонстрирует широкие возможности БИК-спектроскопии в отношении установления подлинности фармацевтических субстанций и ЛС.

Одним из основных преимуществ данного метода является то, что практически отсутствует пробоподготовка. Более того, в ряде случаев субстанции и ЛС можно сканировать через упаковку.

В БИК-спектрометрах спектры получают в области от $12\,000$ до $4\,000 \text{ см}^{-1}$, в которую попадают комбинационные полосы, первые, вторые и третьи обертоны. При этом в анализе часто ограничиваются диапазоном $10\,000$ – $4\,000 \text{ см}^{-1}$, поскольку область третьих обертонов (более $9\,500 \text{ см}^{-1}$) проявляется на спектре в виде очень слабых полос или не проявляется вовсе.

Для получения БИК-спектров используют три основных способа:

- спектры пропускания, получаемые в кюветном отделении;
- спектры диффузного отражения, получаемые с использованием интегрирующей сферы;
- спектры диффузного отражения, получаемые с использованием оптоволоконного датчика.

Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра

Абсорбционная УФ-спектрофотометрия основывается на измерении электромагнитного излучения, поглощенного веществом, в определенной области спектра. Обычно для спектроскопии в ультрафиолетовой области используют монохроматическое излучение от 190 до 380 нм , а для спектрофотометрии в видимой области — от 380 до 780 нм .

В ГФ XII (ОФС 42–0042-07) используются термины:

1) *пропускание* (T) — отношение интенсивности света, прошедшего через вещество, к интенсивности света, падающего на вещество, т. е. доля или часть излучения, прошедшая через вещество.

$$T = I/I_0$$

2) *оптическая плотность* (A) — десятичный логарифм отношения интенсивности света, падающего на вещество, к интенсивности света, прошедшего через кювету. Физический смысл — это степень, показывающая во сколько раз произошло ослабление электромагнитного излучения. Как и пропускание размерности не имеет:

$$A = \lg(I_0 / I) = \lg(1 / T)$$

3) *молярный показатель поглощения* (ε) — коэффициент пропорциональности между оптической плотностью и произведением концентрации (c) на толщину кюветы (l). Как правило, в эксперименте и расчетах толщина кюветы составляет 1 см. Физический смысл — это оптическая плотность раствора, концентрация вещества которого 1 моль/л и толщина слоя 1 см.

Как коэффициент пропорциональности *молярный показатель поглощения* является множителем линейной зависимости оптической плотности от концентрации и толщины кюветы:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l$$

Эта зависимость является следствием закона Бугера–Ламберта–Бера и используется в расчетах для количественного определения веществ методами абсорбционной спектроскопии.

Размерность молярного показателя поглощения — л/[моль · см].

4) *удельный показатель поглощения* ($A_{1\text{ см}}^{1\%}$) — показатель поглощения для раствора с концентрацией 1% (т. е. 1 г/100 мл, или 10 г/л) и толщиной кюветы 1 см.

Удельный показатель поглощения и молярный показатель поглощения связаны отношением:

$$A_{1\text{ см}}^{1\%} = 10 / M \cdot m$$

5) *спектр поглощения* — графическое выражение зависимости поглощения (оптическая плотность, пропускание) от длины волны.

Приборы. Фармакопея не указывает определенные типы приборов, рекомендованные для выполнения измерений. Для обеспечения качества измерений приборы должны быть откалиброваны как по шкале длин волн, так и по фотометрической шкале.

Точность калибровки прибора по шкале длин волн проверяют по спектральным линиям водородной или дейтериевой разрядной лампы, линиям паров ртути кварцево-ртутной дуговой лампы, а также по максимумам поглощения раствора гольмия перхлората (готовый реактив для калибровки спектрофотометра представляет собой 4%-й раствор гольмия оксида в 1,4М растворе хлорной кислоты). Допустимое отклонение составляет ± 1 нм для ультрафиолетовой и ± 3 нм для видимой области.

Для проверки шкалы оптической плотности используют стеклянные фильтры или раствор калия дихромата при длинах волн, указанных в общей фармакопейной статье, где для каждой длины волны приведено точное значение удельного показателя поглощения A и допустимые пределы.

Разрешающая способность (для качественного анализа). Если есть указание в частной статье, определяют разрешающую способность спектрофотометра следующим образом. Записывают спектр 0,02%-й (о/о) раствора толуола в гексане. Минимально допустимое значение отношения оптической плотности в максимуме поглощения при 269 нм к оптической плотности в минимуме поглощения при 266 нм указывают в частной статье.

Ширина спектральной щели (для количественного анализа). В случае использования спектрофотометра с изменяемой шириной спектральной щели при выбранной длине волны возможны погрешности, связанные с шириной этой щели. Для их исключения ширина щели должна быть малой по сравнению с полушириной полосы поглощения (шириной на половине оптической плотности) и в то же время должна быть максимально велика для получения высокого значения интенсивности падающего монохроматического излучения (I_0). Таким образом, ширина щели должна быть такой, чтобы дальнейшее ее уменьшение не изменяло величину измеряемой оптической плотности.

Кюветы. Допустимые отклонения в толщине слоя используемых кювет должны быть не более $\pm 0,005$ см. Кюветы, предназначенные для испытуемого раствора и раствора сравнения, должны иметь одинаковое пропускание (или оптическую плотность) при заполнении одним и тем же растворителем. В противном случае это различие следует учитывать.

Требования к растворителям. Для анализа в ультрафиолетовой и видимой областях образец растворяют в подходящем растворителе, который не должен поглощать излучение в аналитической области длин волн. Для УФ- и видимого диапазона (табл. 1.5) пригодны вода, спирты, хлороформ, низшие углеводороды, эфиры и разбавленные растворы сильных кислот и щелочей. Однако следует также учитывать возможные ограничения, связанные с использованием растворителей.

Таблица 1.5

Спектральная характеристика растворителей

Растворитель	Нижняя граница длин волн, нм	Растворитель	Нижняя граница длин волн, нм
Вода	180	Метилена хлорид	220
Ацетонитрил	190	Хлороформ	240
Петролейный эфир	195	Тетрахлоруглерод	257
Циклогексан	195	Бензол	270
Метанол	200	Диоксан	320
Этанол	200	Ацетон	330
Диэтиловый эфир	218		

Примечание. Ниже указанных длин волн применение метода невозможно из-за собственного поглощения растворителей.

В ряде случаев предпочтительнее применять растворители специального качества (для спектрофотометрии) с минимальным содержанием оптически активных примесей. Как правило, поглощение этанола, метанола и циклогексана, используемых в качестве растворителей, измеренное в кювете с тол-

щиной слоя 1 см при 240 нм, не должно превышать 0,10. По рекомендациям ГФ оптическая плотность кюветы с растворителем должна быть не более 0,4, а желательна не более 0,2.

Испытания на подлинность. Наличие определенных полос поглощения в спектре исследуемого вещества может указывать на присутствие в структуре этого соединения определенной функциональной группы, проявляющей хормоформные или аусохромные свойства. Этим объясняется сходство спектров веществ, содержащих фенильный радикал (эфедрин, димедрол, бензилпенициллин, атропин, апрофен и др.), характеризующихся тремя полосами поглощения около 251, 257 и 263 нм. Для фенолов (адреналин, изопреналин, эстрадиол, местранол, морфин и др.) характерен максимум поглощения около 280 нм, а для веществ содержащих сопряженную еноновую систему, — около 238 нм (рис. 1.4).

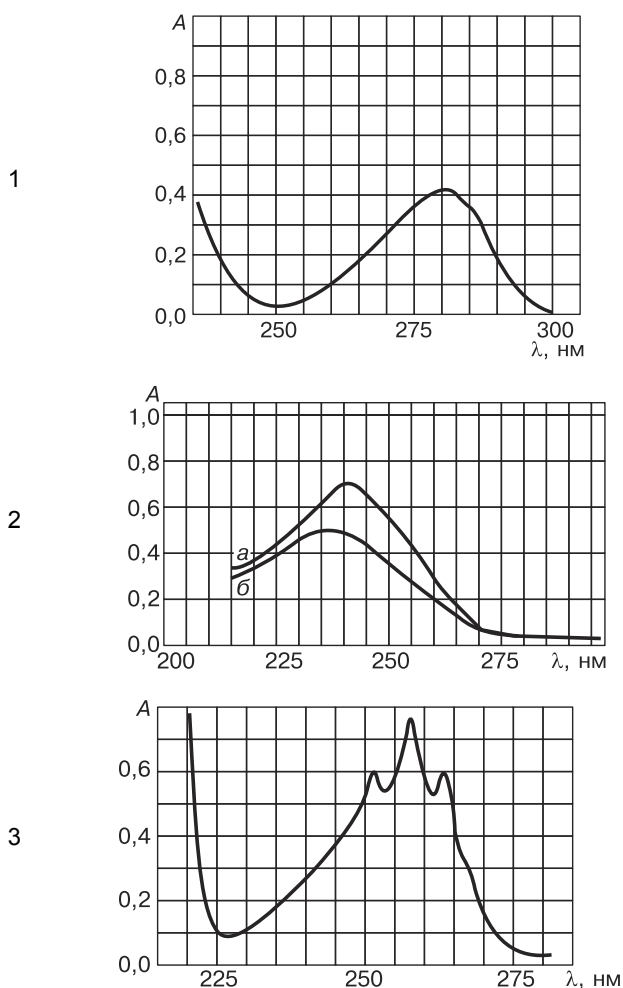


Рис. 1.4. Ультрафиолетовые спектры поглощения: 1) адреналина гидротартрата; 2) гидрокортизона ацетата (а) и кортизона ацетата (б); 3) эфедрина гидрохлорида

Испытания на подлинность лекарственных веществ методом УФ-спектрофотометрии, проводятся двумя способами:

1) сравнением спектров испытуемого раствора и раствора стандартного образца: должно наблюдаться совпадение положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба.

Например, УФ-спектр 0,0005%-м раствора этинилэстрадиола в 95%-м спирте должен иметь максимумы и минимумы при тех же длинах волн, что и раствор стандартного образца, одинаковой концентрации и одновременно измеренный; соответствующие величины поглощения, рассчитанные на сухое вещество, при максимуме поглощения около 281 нм не должны отличаться более чем на 3%;

2) описанием положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба; расхождение между наблюдаемыми и указанными длинами волн в максимумах и минимумах поглощения не должно превышать 2 нм.

Например, спектр поглощения раствора пиридоксина гидрохлорида в фосфатном буферном растворе (рН 7,4) с концентрацией 0,5 мг/мл в области от 220 до 350 нм имеет максимумы при 252 и 323 нм (ГФ XII).

Так же могут использоваться и другие способы, например, удобным приемом при испытаниях на подлинность является определение отношения величин поглощения при двух длинах волн. Это делается для уменьшения влияния характеристик прибора на испытание и исключения необходимости использования стандартного образца. Так, для натрия *пара*-аминосалицилата отношение оптических плотностей 0,001%-го раствора при длине волн 265 и 299 нм должно быть в пределах 1,50–1,56 при измерении в кювете с толщиной слоя 1 см.

Иногда величину поглощения при определенной длине волны указывают в виде удельного показателя $A_{1\text{ см}}^{1\%}$. Удельный показатель поглощения левомецитина при длине волны 278 нм равен 290–305.

В ряде случаев (производные барбитуровой кислоты, сульфаниламиды, фенолы и др.) характер спектра может изменяться в зависимости от рН раствора, поэтому в частной фармакопейной статье указывается рН, при котором проводится изменение.

Испытание на чистоту. В тех случаях, когда примеси или продукты разрушения поглощают в области, отличной от поглощения исследуемого вещества, спектральные методы применяют при испытаниях на чистоту или стабильность. Например, определение примесей адреналона и норадреналона соответственно в адреналине и норадrenalине. Полоса поглощения кетонов около 310 нм, для основных веществ — около 278 нм. Предел содержания поглощающих примесей устанавливают по отношению поглощения при различных максимумах (ФС на цианокобаламин, ретинола ацетат, токоферола ацетат).

Количественное определение. Спектрофотометрия в УФ-области широко используется для количественного определения ЛС и включена во все современные фармакопеи. Чувствительность метода определяется в основном способностью вещества к поглощению и выражается, как было указано выше, молярным коэффициентом поглощения. Предельные концентрации веществ,

анализируемые при помощи спектрофотометрии, как правило, меньше, чем в титриметрических или гравиметрических методах. Этим объясняется использование спектрофотометрии при определении небольших количеств веществ, особенно в различных лекарственных формах.

Основным условием для количественного анализа является соблюдение закона Бугера–Ламберта–Бера в пределах соответствующих концентраций. Для этого строят график зависимости поглощение–длина волны или рассчитывают фактор для каждого стандартного раствора и определяют область концентраций, в пределах которой величина ε остается постоянной. По рекомендации ГФ РФ, наиболее оптимальная концентрация такая, для которой A находится в диапазоне от 0,2 до 0,8.

Существуют два способа расчетов в количественном определении методами спектрофотометрии.

1) Содержание вещества в процентах (x) рассчитывают на основании предварительно вычисленной величины молярного показателя поглощения или по величине $A_{1\text{ см}}^{1\%}$:

$$x = \frac{A \cdot b}{A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot a},$$

где A — оптическая плотность; b — разведение; a — масса навески, г.

Примером может служить определение содержания кортизона ацетата в таблетках.

Недостатком приведенного определения является то, что спектрофотометры (даже различные приборы одной и той же модели и одного производства) могут давать значительные отклонения по величине поглощения для одного и того же стандартного раствора.

2) Более достоверные и воспроизводимые результаты обеспечивает другой способ: сравнение поглощения испытуемого вещества с поглощением стандартного образца в одинаковых условиях. При этом учитывают многочисленные факторы, влияющие на спектрофотометрические измерения, например установка длины волны, ширина щели, поглощение кюветы и растворителя и др.

При анализе ЛС с использованием физико-химических методов, как правило, проводят их сравнение со стандартными образцами. Эти образцы подразделяются на Фармакопейные стандартные образцы и рабочие стандартные образцы (РСО).

Выпуск Фармакопейных стандартных образцов осуществляют уполномоченные фармакопейные органы (EP CRS, BP CRS, USP RS, государственные стандартные образцы (ГСО). В РФ Фармакопейные стандартные образцы выпускаются в соответствии с фармакопейной статьей на ГСО, которая разрабатывается и пересматривается предприятиями (организациями), выпускающими или разрабатывающими ЛС, согласовывается с уполномоченным регуляторным органом и утверждается в установленном порядке.

В качестве РСО используют образцы фармацевтических субстанций, стандартизованных с использованием Фармакопейных стандартных образцов. При расчете количественного содержания определяемого вещества в лекарствен-

ной форме учитывают фактическое содержание данного вещества в стандартном образце.

В спектрофотометрии расчет количественного содержания индивидуально-го вещества в процентах (x) при использовании стандартного образца проводится по формуле:

$$x\% = \frac{A_1 \cdot C_0 \cdot b \cdot 100\%}{A_0 \cdot a},$$

где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца;

C_0 — концентрация раствора стандартного образца, г/мл;

b — разведение;

a — масса навески, г.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Метод спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) основан на регистрации индуцированных радиочастотным полем переходов между ядерными магнитными энергетическими уровнями молекул вещества, помещенного в постоянное магнитное поле. Такие переходы возможны для ядер ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P и др. Наибольшее распространение при изучении ЛС получила спектроскопия ЯМР с использованием ядер изотопов водорода ^1H (ЯМР ^1H) и углерода ^{13}C (ЯМР ^{13}C).

Основными характеристиками спектра ЯМР, т. е. совокупности сигналов переходов между энергетическими уровнями ядер молекул, являются химический сдвиг, мультиплетность, константа спин-спинового взаимодействия и площадь сигнала резонанса. Химический сдвиг (δ) определяет положение сигнала резонанса в спектре ЯМР и зависит от химического окружения данного ядра или группы ядер. Химический сдвиг выражается в миллионных долях (м. д.) и измеряется относительно сигнала резонанса эталонного соединения (эталона измерения химического сдвига), добавляемого к анализируемым растворам. Распространенными эталонами измерения химических сдвигов являются тетраметилсилан, $\delta = 0,00$ м. д. (в растворах органических растворителей для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C), 2,2-диметил-2-силапентан-5-сульфонат натрия, $\delta = 0,015$ м. д. (в водных растворах для спектров ЯМР ^1H), и диоксан, $\delta = 67,40$ м. д. (в водных растворах и в растворах органических растворителей для спектров ЯМР ^{13}C).

Мультиплетность сигнала резонанса определяется числом компонент сверхтонкой структуры сигнала, на которые он расщепляется под влиянием соседних ядер. Интенсивности компонент в мультиплетах спектров первого порядка, т. е. спектров, в которых разность химических сдвигов мультиплетных сигналов резонанса взаимодействующих ядер, выраженная в герцах, значительно превышает константу спин-спинового взаимодействия, пропорциональны биномиальным коэффициентам. Для дублетных сигналов отношение интенсивностей компонент составляет 1 : 1, для триплетных — 1 : 2 : 1, для квартетных — 1 : 3 : 3 : 1 и т. д.

Константа спин-спинового взаимодействия (J , Гц) определяется расстоянием между компонентами мультиплетов спектров первого порядка. Площадь сигнала резонанса (S) спектра ЯМР пропорциональна числу ядер, обуславливающих данный сигнал.

Аппаратура, материалы и методики эксперимента. Спектры ЯМР высокого разрешения регистрируют для легкоподвижных жидкостей или растворов твердых веществ, как правило, в дейтерированных растворителях: хлороформе- d_1 , воде тяжелой- d_2 , метаноле- d_4 , ацетоне- d_6 , бензоле- d_6 , диметилсульфоксиде- d_6 и др.

Для регистрации спектров ЯМР ^1H используют спектрометры с рабочими частотами 60 МГц и более. Спектрометр ЯМР состоит из следующих основных функциональных узлов: магнита с системой стабилизации и коррекции магнитного поля, системы генерации радиочастотного электромагнитного облучения образца и системы регистрации спектра. Раствор анализируемого вещества готовят, как указано в частной статье. Обычно к навеске 2–20 мг (для спектров ЯМР ^1H) или 20–200 мг (ЯМР ^{13}C) образца добавляют 0,2–2,0 мл дейтерированного растворителя до полного растворения образца. Раствор переносят в спектральную ампулу и проводят регистрацию заданной области спектра на бланке.

Отнесение сигналов ЯМР определенным структурным фрагментам молекул анализируемых ЛС проводят на основании их спектральных характеристик, а также применяя специальные методики (двойной ЯМР, сдвигающие реактивы, двумерную спектроскопию и др.).

Области применения. Основные области применения спектроскопии ЯМР в фармации: идентификация лекарственных средств, их комплексов с другими соединениями; исследование стабильности и метаболизма, определение примесей и оптической чистоты ЛС; количественное определение компонентного состава лекарственных средств, действующих веществ в различных лекарственных формах.

Идентификацию основных компонентов или примесей в ЛС методом спектроскопии ЯМР проводят на основании химических сдвигов, мультиплетностей, констант спин-спинового взаимодействия и площадей сигналов резонанса, путем отнесения сигналов резонанса определенным структурным фрагментам молекул анализируемых соединений. При необходимости для подтверждения идентификации к анализируемому образцу после первичной регистрации спектра добавляют определенное количество каждого компонента или примеси с последующей записью спектра. Увеличение площадей сигналов, относящихся к соответствующим ядрам молекул основных компонентов или примесей, служит доказательством идентификации анализируемых соединений.

При идентификации (определении подлинности) ЛС спектроскопическими методами обычно используют стандартные образцы и стандартные спектры (спектры сравнения). При определении подлинности методом спектроскопии ЯМР ^1H использование спектра сравнения ограничено рабочей частотой прибора. Ее изменение приводит к изменению общего вида спектра, что препятствует идентификации ЛС по типу «отпечатков пальцев». Целесообразность использования стандартного образца в этом случае очевидна. В отличие от сложных мультиплетов протонных спектров спектры ЯМР ^{13}C представляют собой набор синглетных сигналов резонанса соответствующих атомов углерода молекулярной структуры при полном подавлении протон-углеродных

взаимодействий. Взаимное перекрытие сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C маловероятно. Общая картина спектра практически не подвержена влиянию изменения рабочей частоты прибора. Подлинность лекарственного средства при этом может быть подтверждена сопоставлением спектра ЯМР ^{13}C только со спектром сравнения.

С другой стороны, в случаях, когда предполагается заменить ранее применяемый стандартный образец, разработать отечественный, но уже существующий в мировой практике стандартный образец или когда разрабатывается впервые новый стандартный образец, возникает необходимость подтвердить идентичность материала, предлагаемого в качестве стандартного образца. В первом случае достаточно сопоставить спектры ЯМР заменяемого и предлагаемого стандартного образца. Во втором случае целесообразно сравнение спектров разрабатываемого отечественного и соответствующего ему существующего международного стандартного образца. Когда же стандартный образец разрабатывается впервые и не с чем его сравнить, обычно используют комплекс аналитических методов для его идентификации, в том числе и спектроскопию ЯМР.

Спектроскопию ЯМР используют для количественного определения относительного или абсолютного содержания основных компонентов или примесей в ЛС. Количественное определение относительного содержания основных компонентов или примесей в ЛС проводят путем сопоставления площадей сигналов ЯМР, относящихся к соответствующим группам атомов молекул основных компонентов или примесей. Для определения абсолютного содержания основных компонентов или примесей в ЛС площади сигналов ЯМР этих соединений измеряют относительно площадей сигналов вещества, добавленного к анализируемому образцу в качестве внутреннего количественного стандарта. Стандарт количественных измерений должен растворяться в используемом растворителе, не взаимодействовать с растворителем и анализируемым веществом, иметь постоянный состав, описываемый химической формулой. Сигнал резонанса стандарта количественных измерений регистрируется в виде пика, не перекрывающегося другими сигналами. Значения химических сдвигов характерных сигналов некоторых веществ, используемых в качестве стандартов количественных измерений по спектрам ЯМР ^1H : малеиновая кислота (2CH_2 , $\delta = 6,60$), бензилбензоат (CH_2 , $\delta = 5,30$), малоновая кислота (CH_2 , $\delta = 3,30$), сукцинимид (2CH_2 , $\delta = 2,77$), ацетанилид (CH_3 , $\delta = 2,12$), трет-бутанол (3CH_3 , $\delta = 1,30$), гексаметилциклотрисилоксан (6CH_3 , $\delta = 0,15$).

Хроматография

Хроматография — физико-химический метод разделения смесей, в котором разделяемые компоненты распределены между двумя фазами. Одна из этих фаз (стационарная фаза) неподвижна, а другая (подвижная фаза) постоянно движется в определенном направлении.

Хроматограмма — последовательность пятен, зон или пиков, соответствующих компонентам исходной смеси после их хроматографического разделения. Хроматограмму часто представляют в виде графика (рис. 1.5) зависимости сигнала детектора, пропорционального концентрациям разделяемых компо-

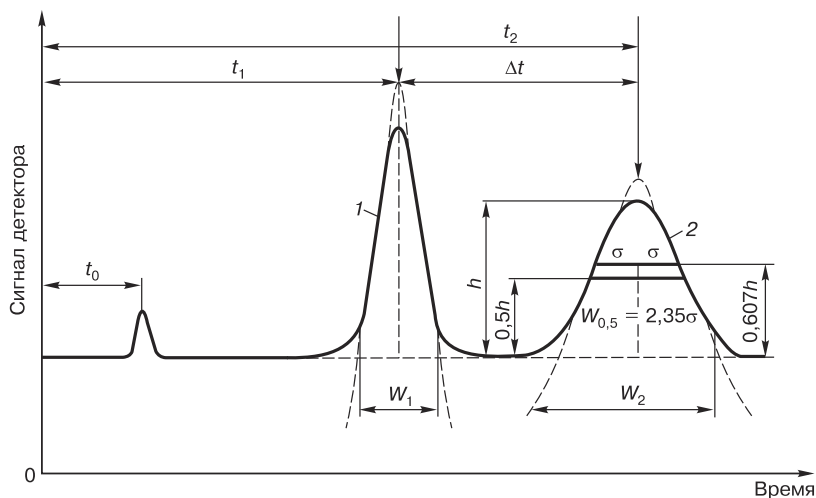


Рис. 1.5. Хроматограмма и основные хроматографические параметры

нентов, от времени или в виде (ГЖХ, ВЭЖХ) или последовательности пятен (ТСХ).

Пояснения к рисунку и расчетные величины: t_i — время удерживания компонента соответствует времени появления максимума пика на хроматограмме, где i — индекс, соответствующий i -му компоненту разделяемой смеси; t_0 — время удерживания несорбирующегося компонента; $t_R = t_i - t_0$ — приведенное время удерживания компонента; R_r — относительное время удерживания компонента 2 по компоненту 1: $R_r = t_2/t_1$, где t_1 и t_2 — время удерживания двух компонентов, измеренное от момента инъекции; r — относительное удерживание компонента 2 по компоненту 1:

$$r = \frac{t_2 - t_0}{t_1 - t_0};$$

$k = (t_i - t_0)/t_0$ — коэффициент емкости хроматографической колонки; W — ширина пика у основания; $W_{0,5}$ — ширина пика на половине высоты; R — разрешение хроматографической системы для двух компонентов смеси:

$$R = \frac{2 \cdot (t_2 - t_0)}{W_1 + W_2} \quad \text{или} \quad R = \frac{1,18 \cdot (t_2 - t_0)}{(W_{0,5})_1 + (W_{0,5})_2}.$$

При $R \geq 1,5$ компоненты разделены полностью (до базовой линии).

Коэффициент p/v (отношение «пик/впадина») используют для оценки эффективности хроматографической системы, если компоненты смеси разделяются неполностью:

$$p/v = \frac{H_p}{H_v};$$

N — число теоретических тарелок:

$$N = 16 \cdot \left(\frac{t_i}{W_i} \right)^2 \quad \text{или} \quad N = 5,54 \cdot \left(\frac{t_i}{W_{i,0,5}} \right)^2;$$

T — фактор асимметрии пика (хвостовой фактор):

$$T = \frac{W_{0,05}}{2f},$$

где $W_{0,05}$ — ширина пика на 5% (1/20) его высоты; f — расстояние между перпендикуляром, опущенным из максимума пика, и восходящей стороной пика на 5% его высоты.

При $T = 1$ пик симметричен.

RSD (%) — относительное стандартное отклонение.

Для оценки эффективности хроматографической системы в колоночной хроматографии обычно используют следующие параметры: R_f ; r ; k ; R ; p/v ; N ; T ; RSD — как по отдельности, так и в различном сочетании.

В планарной хроматографии аналогом времени удерживания является фактор удерживания:

$$R_f = a/b,$$

где a — расстояние от точки нанесения пробы до центра пятна;

b — расстояние от линии старта до линии фронта элюента;

R_s — отношение R_f одного вещества к R_f другого, принятого за стандарт.

Одним из наиболее часто используемых видов хроматографии является высокоэффективная жидкостная хроматография.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) — метод колоночной хроматографии, в котором подвижной фазой (ПФ) служит жидкость, движущаяся через хроматографическую колонку, заполненную неподвижной фазой (сорбентом).

В зависимости от механизма разделения веществ различают ВЭЖХ: адсорбционную, распределительную, ионообменную, эксклюзионную и др.

В адсорбционной хроматографии разделение веществ происходит за счет их различной способности адсорбироваться и десорбироваться с поверхности адсорбента с развитой поверхностью, например силикагеля.

В распределительной ВЭЖХ разделение происходит за счет различия коэффициентов распределения разделяемых веществ между неподвижной (как правило, химически привитой к поверхности неподвижного носителя) и подвижной фазами.

По полярности ПФ и НФ ВЭЖХ разделяют на нормально-фазовую и обращенно-фазовую ВЭЖХ.

Нормально-фазовым называют вариант хроматографии, в котором используются полярный сорбент (например, силикагель или силикагель с привитыми NH_2 - или CN -группами) и неполярная ПФ (например, гексан с различными добавками). В обращенно-фазовом варианте хроматографии используют неполярные химически модифицированные сорбенты (например, неполярный алкильный радикал C_{18}) и полярные подвижные фазы (например, метанол, ацетонитрил и др.).

В ионообменной хроматографии молекулы веществ смеси, диссоциировавшие в растворе на катионы и анионы, разделяются при движении через сорбент (катионит или анионит) за счет их разной скорости обмена с ионными группами сорбента.

В эксклюзионной хроматографии молекулы веществ разделяются по размеру за счет их разной способности проникать в поры неподвижной фазы. При этом первыми из колонки выходят наиболее крупные молекулы, способные проникать в минимальное число пор неподвижной фазы, а последними выходят вещества с малыми размерами молекул.

Часто разделение протекает не по одному, а по нескольким механизмам одновременно.

Для проведения анализа используют жидкостные хроматографы. В их состав входят основные узлы:

- узел подготовки ПФ, включая емкость с подвижной фазой (или емкости с отдельными растворителями, входящими в состав подвижной фазы) и систему дегазации ПФ;
- насосная система;
- смеситель подвижной фазы (при необходимости);
- система ввода пробы (инжектор);
- хроматографическая колонка (может быть установлена в термостате);
- детектор;
- система сбора и обработки данных.

При анализе используются различные способы детектирования. Наиболее распространенными являются спектрофотометрические детекторы (включая диодно-матричные), регистрирующие изменение оптической плотности в различных областях спектра от 190 до 800 или 900 нм.

Традиционно используемый спектрофотометрический детектор позволяет проводить детектирование при любой длине волны в его рабочем диапазоне. Применяются также мультиволновые детекторы, позволяющие проводить детектирование при нескольких длинах волн одновременно.

С помощью диодно-матричного детектора можно практически мгновенно получать оптический спектр ПФ в любой момент времени, что значительно упрощает качественный анализ разделяемых компонентов.

Чувствительность флуоресцентных детекторов примерно в 1 000 раз выше чувствительности спектрофотометрических. При этом используется либо собственная флуоресценция, либо флуоресценция соответствующих производных, если само анализируемое вещество не флуоресцирует. Современные флуоресцентные детекторы позволяют не только получать хроматограммы, но и регистрировать спектры возбуждения и флуоресценции анализируемых соединений.

Для анализа образцов, не поглощающих в УФ- и видимой областях спектра (например, углеводов), используют рефрактометрические детекторы (рефрактометры). Недостатки этих детекторов — низкая (по сравнению со спектрофотометрическими детекторами) чувствительность и значительная температурная зависимость интенсивности сигнала (детектор необходимо термостатировать).

Используются также электрохимические детекторы (кондуктометрические, амперометрические и др.), масс-спектрометрические и Фурье-ИК-детекторы, детекторы светорассеивания, детекторы радиоактивности и др.

Потенциометрия

Потенциометрическое измерение рН

Водородным показателем (рН) называется отрицательный десятичный логарифм активности ионов водорода $pH = -\lg[H^+]$. Величина рН характеризует кислотность или основность растворов и является одним из показателей качества лекарственных средств.

Измерение рН проводят колориметрическим или потенциометрическим методом. Потенциометрический метод более точен, у него меньше ограничений, связанных с присутствием в растворе окислителей или восстановителей, может применяться для определения рН в окрашенных, мутных или гелеобразных растворах.

Измерение рН заключается в сравнении потенциала индикаторного электрода, погруженного в испытуемый раствор, с потенциалом того же электрода в стандартном буферном растворе с известным значением рН.

В ГФ приведены растворы веществ, применяемых в качестве стандартных буферных растворов для проверки рН-метров. В качестве индикаторных электродов для измерения рН на практике применяют стеклянный и хингидронный электроды.

Для измерения рН используют высокоомные потенциометры различных систем или рН-метры, шкала которых градуирована в милливольтгах или единицах СИ.

Подготовка рН-метра и электродной системы производится согласно инструкциям, прилагаемым к прибору. Калибровка и проверка рН-метров проводятся по стандартным буферным растворам. Если значение рН контролируемого раствора отличается менее чем на единицу от значения рН стандартного буферного раствора, то достаточно проверить прибор по одному буферному раствору, величина рН которого находится в том же диапазоне измерения, что и значения рН контролируемого раствора.

Если значения рН контролируемых растворов находятся в широких пределах, то проверку рН-метров следует производить по двум стандартным буферным растворам в соответствии с инструкцией.

При измерении рН контролируемых растворов отсчет рН по шкале прибора производят после того, как показания прибора примут установившееся значение. Время установления показаний определяется буферными свойствами и температурой раствора (обычно время установления показаний не превышает 2 мин). Определение рН проводят при 25 ± 2 °С, иначе необходимо сделать соответствующие поправки.

Для приготовления буферных и контролируемых растворов применяют дистиллированную воду с $pH = 5,0-7,0$. Она должна быть освобождена от углекислого газа, для чего воду необходимо прокипятить перед использованием. Если значение рН дистиллированной воды после кипячения не соответствует указанным пределам, то необходима дополнительная очистка, например с помощью ионообменных колонок.

Потенциометрическое титрование

Потенциометрическое титрование используется для индикации точки эквивалентности при количественном определении методами нейтрализации, осаждения, комплексообразования, окисления–восстановления и др. Этот метод может быть применен также при титровании окрашенных и мутных растворов.

Потенциометрическим титрованием называется способ определения эквивалентного объема титранта путем измерения в процессе титрования электродвижущей силы (ЭДС) специально подобранной электродной парой.

Электродная пара состоит из индикаторного электрода и электрода сравнения. Индикаторный электрод выбирается таким образом, чтобы его потенциал зависел от концентрации ионов, принимающих участие или образующихся в процессе титрования. Потенциал электрода сравнения во время титрования должен сохранять постоянную величину.

Как правило, электродную пару при титровании погружают в анализируемый раствор. Однако в тех случаях, когда ионы, диффундирующие из электрода сравнения, могут помешать проведению титрования, контакт электрода сравнения с анализируемым раствором осуществляется через электролитический мост. Последний представляет собой П-образную трубку, заполненную раствором электролита, ионы которого не мешают при титровании.

При потенциометрическом титровании в неводных средах электролитический мост или электрод сравнения заполняют растворами хлоридов калия или лития в соответствующих неводных растворителях.

При проведении анализа титрованный раствор прибавляют из бюретки равными объемами, постоянно перемешивая. Вблизи точки эквивалентности прибавляют по 0,1 и 0,05 мл и после каждого прибавления измеряют ЭДС. Измерение последней, возникающей за счет разности потенциалов между индикаторным электродом и электродом сравнения, осуществляется с помощью высокоомных потенциометров (рН-метров).

Величина ЭДС особенно изменяется вблизи точки эквивалентности. Абсолютное значение отношения изменения ЭДС (E) к приращению объема прибавляемого титранта (V) в этой точке будет максимальным.

Результаты титрования чаще представляют графически, а полученную кривую используют для определения точки эквивалентности, которую можно также определить расчетным путем по максимальному значению E/V и соответственно (E/V).

В общей статье ГФ «Потенциометрическое титрование» приведена кривая потенциометрического титрования, например расчета эквивалентного объема титранта, а также таблица с характеристикой электродных систем при различных методах титрования. В таблице показано, что выбор индикаторного электрода определяется типом протекающей реакции. Так, при кислотном титровании применяют стеклянный электрод, при использовании метода осаждения — серебряный. При окислительно-восстановительных реакциях индикаторным электродом служит платиновый.

Определение подлинности лекарственных средств

Для установления подлинности ЛС в ГФ используется комплекс испытаний: характеристика внешнего вида, растворимость, температура плавления, температурные пределы перегонки, удельное вращение или угол вращения, рН, удельный показатель поглощения, максимум поглощения в УФ- или видимой областях спектра, химические реакции на катионы, анионы или функциональные группы и др.

В настоящее время с целью совершенствования способов идентификации вводятся современные физические и физико-химические методы, такие как ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР. Применение этих методов, как уже указывалось, требует использования стандартных образцов лекарственных веществ.

Характеристика внешнего вида

В частной статье на каждое лекарственное вещество в разделе «Описание» в ГФ приводится характеристика главным образом физических свойств (агрегатное состояние, цвет, запах). Указывается, является ли данное лекарственное вещество аморфным или кристаллическим порошком, характеризуются размер (крупнокристаллический, мелкокристаллический) и форма кристаллов (игльчатые, кубические и др.). Иногда приводятся дополнительные сведения (тяжелый, рыхлый, легкий порошок и др.).

В зависимости от условий технологического процесса форма кристаллов одного и того же лекарственного вещества может быть различной.

Важным показателем подлинности и чистоты лекарственных веществ является их цвет. Определение цвета порошков проводится визуально. Цвет порошков определяют на матово-белом фоне при рассеянном дневном свете.

Характеризуя цвет лекарственного вещества, ГФ иногда указывает и на возможность его изменения. Так, резорцин описывается как белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Отмечается также, что под влиянием света и воздуха он постепенно приобретает розовый цвет. Таким образом, обращается внимание на нестабильность и возможность изменения химической структуры веществ под влиянием факторов окружающей среды, влекущих за собой изменение внешнего вида. В данном случае изменение цвета является следствием окисления двухатомного фенола.

Изменение внешнего вида лекарственных веществ может проходить под влиянием различных факторов окружающей среды (свет, влага, пониженная и повышенная температура, кислород, оксид углерода (IV) и другие газы, сухой воздух, пыль) и выражается в увлажнении, изменении цвета, выпадении осадков из растворов и др. При этом могут проходить химические реакции различных типов (окисление, восстановление, осаждение, гидролиз).

В связи с этим в разделе «Описание» указывается на возможность изменения лекарственных веществ при хранении. Так, для натрия йодида отмечается, что он гигроскопичен и на воздухе разлагается с выделением йода. Некоторые кристаллогидраты (меди сульфат, натрия тетраборат, магния сульфат и др.) выветриваются на воздухе (теряют часть кристаллизационной воды), что вызы-

вает появление белых вкраплений наряду с бесцветными (натрия тетраборат, магния сульфат) и синими (меди сульфат) кристаллами.

Выветривание кристаллизационной воды может привести к нарушению дозировки (увеличению количества основного вещества в навеске) лекарственных средств, в том числе сильнодействующих и ядовитых.

Для правильного вывода о соответствии внешнего вида лекарственного вещества требованиям ГФ важно уметь связать изменение внешнего вида с химическими процессами, происходящими под влиянием факторов окружающей среды. Провизор должен обеспечить правильное хранение ЛС, для каждого из которых установлены режим (прохладное или темное место и др.) и сроки хранения. В ГФ XII включена ОФС «Сроки годности лекарственных средств».

Растворимость

Для обозначения растворимости лекарственных веществ в ГФ приняты условные термины («очень легко растворим», «растворим», «практически нерастворим и др.), которые определяют соотношение объема растворителя к одной весовой части лекарственного вещества. Так, для сульфацил-натрия растворимость обозначается термином «легко растворим в воде», что означает растворимость 1 г лекарственного вещества в воде объемом от 1 до 10 мл.

Для характеристики растворимости некоторых лекарственных веществ ГФ приводит соотношения веществ и растворителя. Так, для натрия хлорида – «растворим в 3 частях воды», что является показателем чистоты субстанций.

ГФ характеризует растворимость ЛС, как правило, в воде, а также в ряде растворителей (чаще всего в 95%-м спирте, хлороформе), иногда в кислотах и щелочах. Так, растворимость и в кислотах, и в щелочах характерна для таких амфотерных соединений, как цинка оксид, большинство сульфаниламидов, кислота глутаминовая и, таким образом, является одним из характерных показателей для них.

Изменение растворимости лекарственного вещества указывает на присутствие или появление в процессе хранения менее растворимых примесей и, таким образом, характеризует изменение его качества.

У некоторых лекарственных веществ растворимость изменяется под влиянием факторов окружающей среды. Например, в растворах натриевых солей барбитуратов под действием оксида углерода (IV) образуется осадок нерастворимой в воде кислотной формы.

Определение подлинности химическими реакциями

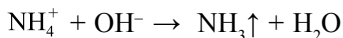
В нормативных документах приводится сочетание групповых и специфических химических реакций для идентификации лекарственных веществ. Так, реакция диазотирования и образования азокрасителя является групповой на первичные ароматические амины и доказывает принадлежность лекарственного вещества к этой группе. Ароматическую аминогруппу содержат сульфаниламиды, производные *n*-аминобензойной, *n*-аминосалициловой кислот и др. Групповой является мурексидная реакция на пуриновые алкалоиды, идентификацию же отдельных алкалоидов этой группы проводят с помощью специфических реакций. Сочетание групповых и специфических (качественных)

реакций, характерных для каждого ЛС, наряду с учетом всех физических и химических свойств позволяет надежно идентифицировать их.

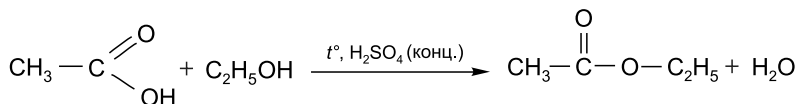
Большое количество лекарственных веществ содержат один и тот же ион или одну и ту же функциональную группу. Это позволило создать унифицированные методики для идентификации их с помощью химических реакций на ионы или функциональные группы и объединить в общую фармакопейную статью «Общие реакции на подлинность».

Амины ароматические первичные. Для лекарственных веществ, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, характерна реакция диазотирования и азосочетания, в результате которой образуется азокраситель (химизм и методики см. глава 9).

Аммоний. При нагревании растворов солей аммония с растворами щелочей выделяется аммиак, имеющий характерный запах и изменяющий окраску влажной красной лакмусовой бумаги на синюю:

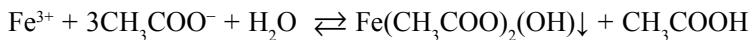
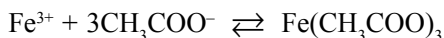


Ацетаты. Определяют ацетаты по реакции образования сложного эфира — этилацетата, имеющего характерный запах:

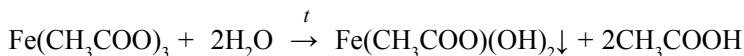


В условиях проведения реакции обнаруживаются ацетат-ион и ацетильный радикал в органических соединениях.

Другое испытание на ацетат-ион, включенное в ГФ, — взаимодействие с железом (III) хлоридом. При добавлении к нейтральному раствору, содержащему ацетат-ион раствора железа (III) хлорида появляется красно-бурое окрашивание из-за образования железа (III) гидроксиацетата (образуется на первой степени гидролиза средней соли):



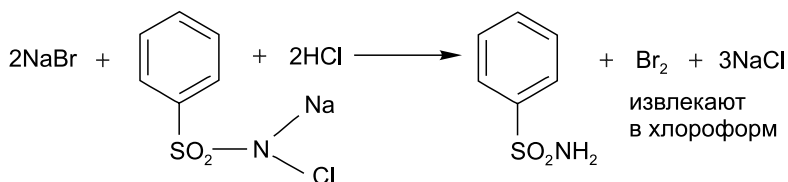
При кипячении полученного раствора выпадает хлопьевидный осадок из-за углубления гидролиза на второй степени становящегося необратимым:



Бензоаты. Нейтральные растворы бензоатов с железом (III) хлоридом образуют осадок розовато-желтого цвета растворимый в эфире:



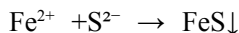
Бромиды. Идентифицируют бромиды по реакции выделения брома в результате окислительно-восстановительной реакции между бромидом и хлоратином в кислой среде. Выделяющийся в результате реакции молекулярный бром извлекают хлороформом. Хлороформный слой окрашивается при этом в желто-бурый цвет.



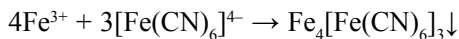
Растворы бромидов с раствором серебра нитрата образуют желтоватый творожистый осадок серебра бромида, нерастворимый в азотной кислоте, и трудно растворимый в растворе аммиака (химизм см. глава 2).

Висмут. Растворы солей висмута, образуют коричневато-черный осадок с сульфидами (химизм см. глава 4). Ион висмута с раствором калия йодида образует черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желтовато-оранжевого цвета (химизм см. глава 4).

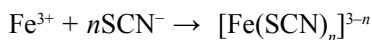
Железо (II). Растворы солей железа (II) с гексацианоферрат (III)-ионом образуют синий осадок гексацианоферрата (III) железа (II), возможно также образование $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$, $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Осадок нерастворим в неорганических кислотах; разрушается при действии щелочей с образованием железа (II) гидроксида (химизм см. гл. 4). Ион железа (II) образует с раствором сульфида аммония черный осадок, растворимый в разбавленных неорганических кислотах:



Железо (III). Растворы солей железа (III) образуют с раствором калия гексацианоферрата (II) синий осадок берлинской лазури:

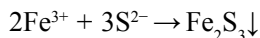


При реакции с тиоцианатами растворы солей железа (III) образуют продукты красного цвета:



$[\text{Fe}(\text{SCN})_n]^{3-n}$ легко подвергается гидролизу.

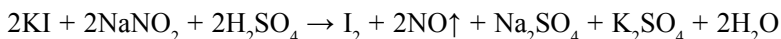
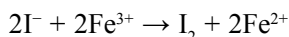
С растворимыми сульфидами в нейтральной или слабо щелочной среде соли железа (III) дают черный осадок:



Осадок железа (III) сульфида растворяется в неорганических кислотах.

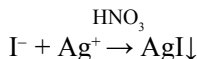
Йодиды. Являются сильными восстановителями. Поэтому слабые окислители выделяют молекулярный йод из йодидов. Йод окрашивает крахмал в синий цвет; раствор йода в хлороформе окрашен в фиолетовый цвет.

Сильные окислители переводят йодиды в бесцветные гипойодиты (IO^-) или йодаты (IO_3^-), поэтому выбор окислителя и его концентрация имеет большое значение. ГФ рекомендует использовать для окисления йодидов растворы железа (III) хлорида или натрия нитрита:

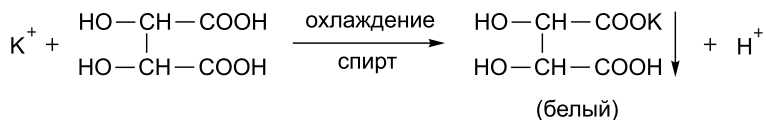


В качестве реактива ГФ предлагает также применять серную кислоту концентрированную, при действии которой на кристаллы солей йодидов при нагревании выделяются фиолетовые пары йода.

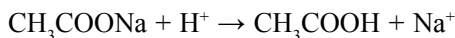
С раствором серебра нитрата в присутствии азотной кислоты йодиды образуют желтый осадок, нерастворимый в растворе аммиака:



Калий. Соли калия с раствором виннокаменной кислоты образуют белый кристаллический осадок кислой соли:



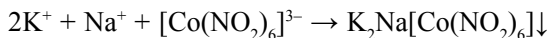
Осадок растворим в неорганических кислотах и нерастворим в уксусной кислоте. К реакционной смеси добавляют натрия ацетат:



Образованию осадка способствуют добавление 95%-го спирта и встряхивание пробирки.

Осадок растворим в неорганических кислотах и растворах едких щелочей.

С раствором натрия гексанитрокобальтата (III) соли калия образуют желтый кристаллический осадок гексанитрокобальтата (III) калия, натрия, нерастворимый в уксусной кислоте, растворимый в неорганических кислотах:

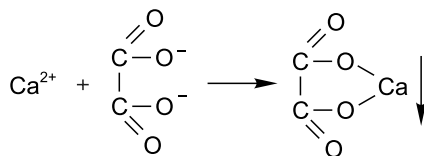


В сильноокислой среде образуется нестойкая гексанитрокобальтовая кислота $\text{H}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$, разлагающаяся в момент выделения. В щелочной среде образуется бурый осадок кобальта гидроксида $\text{Co}(\text{OH})_3$.

Поскольку с данным реактивом образуют осадок и ионы аммония, соль калия предварительно перед проведением реакции прокаливают для удаления солей аммония.

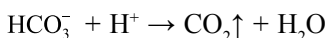
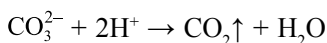
Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет, а при рассматривании через синее стекло пламя имеет пурпурно-красный цвет.

Кальций. Растворы солей кальция с оксалат-ионом образуют белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте, растворимый в разбавленных неорганических кислотах:

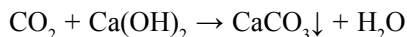


Соль кальция, смоченная хлороводородной кислотой, окрашивает бесцветное пламя горелки в кирпично-красный цвет.

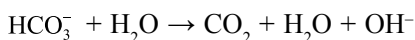
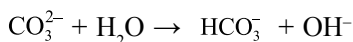
Карбонаты и гидрокарбонаты. При действии на карбонаты и гидрокарбонаты разбавленных кислот появляются пузырьки оксида углерода (IV) вследствие разложения выделяющейся нестойкой угольной кислоты:



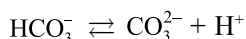
При пропускании выделяющегося оксида углерода (IV) через известковую воду образуется белый осадок кальция карбоната:



Отличить карбонаты от гидрокарбонатов можно по реакции среды с использованием индикатора фенолфталеина. Карбонаты и гидрокарбонаты в растворе подвергаются гидролизу:



Карбонаты имеют сильно щелочную реакцию среды в отличие от гидрокарбонатов, в которых происходит помимо гидролиза и диссоциация гидрокарбонат-иона:



В связи с этим реакция среды растворов гидрокарбонатов становится слабощелочной.

Таким образом, растворы карбонатов окрашивают фенолфталеин в розовый цвет, а растворы гидрокарбонатов не окрашивают его, если в них нет примеси карбонатов.

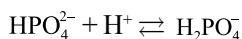
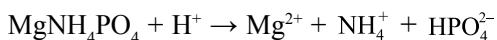
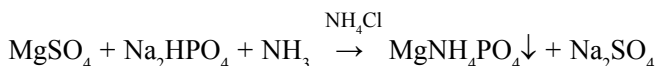
С насыщенным раствором магния сульфата растворы карбонатов образуют белый осадок:



Растворы гидрокарбонатов образуют такой же осадок, но при кипячении смеси (из-за перехода гидрокарбоната в карбонат):



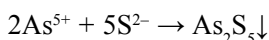
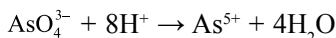
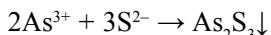
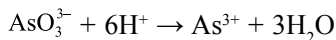
Магний. Соли магния в присутствии аммония хлорида образуют с раствором натрия фосфата и раствором аммиака белый кристаллический осадок магний-аммоний фосфата, растворимый в уксусной кислоте:



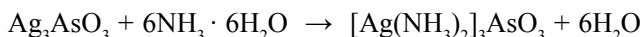
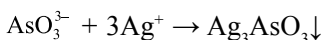
Для предупреждения образования осадка магния гидроксида к реакционной смеси добавляют аммония хлорид.

Мышьяк. Мышьяк в ЛС присутствует в виде соединений со степенью окисления +3 и +5. В ГФ приводятся реакции на арсениты AsO_3^{3-} и арсенаты AsO_4^{3-} .

В среде хлороводородной кислоты арсениты и арсенаты образуют желтые осадки с сульфид-ионом, нерастворимые в хлороводородной кислоте концентрированной, но образующие растворимые комплексы с раствором аммиака:

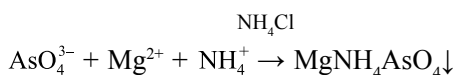


С раствором серебра нитрата арсениты образуют желтый осадок серебра арсенита, растворимый как в азотной кислоте, так и в растворе аммиака:

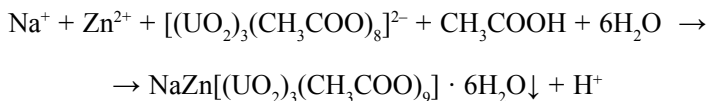


Арсенаты с раствором серебра нитрата образуют коричневый осадок серебра арсената Ag_3AsO_4 , также растворимый в азотной кислоте и растворе аммиака с образованием в последнем случае комплекса $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]_3\text{AsO}_4$.

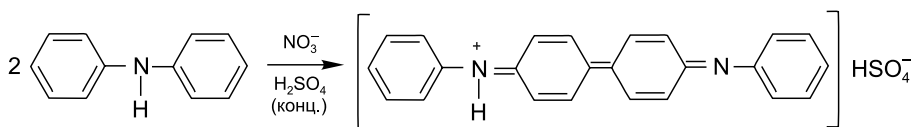
С ионами магния и аммония в присутствии аммония хлорида арсенаты образуют белый кристаллический осадок, растворимый в хлороводородной кислоте разбавленной. Эта реакция позволяет отличить арсенаты от арсенитов:



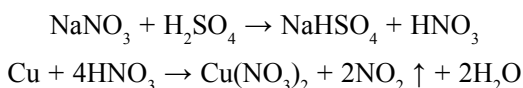
Натрий. Соль натрия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет. Соли натрия образуют желтый кристаллический осадок с цинкуранилацетатом. Осадок нерастворим в уксусной кислоте:



Нитраты. Общей реакцией на нитраты и нитриты является реакция с дифениламином, основанная на окислении этого реактива (в присутствии нитратов или нитритов) в среде серной кислоты концентрированной до дифенилдифенохинондиимина гидросульфата, окрашенного в синий цвет. Раствор дифениламина готовится на серной кислоте концентрированной:



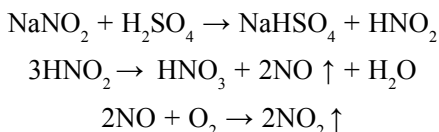
Нитраты можно обнаружить с помощью реакции с серной кислотой концентрированной и металлической медью по выделению бурых паров азота диоксида:



В отличие от нитритов, обладающих еще и восстановительными свойствами, нитраты не обесцвечивают раствор калия перманганата.

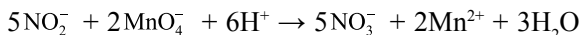
Нитриты. Также как и нитраты, их можно идентифицировать с помощью дифениламина в присутствии серной кислоты концентрированной (см. Нитраты).

Нитриты являются солями неустойчивой азотистой кислоты. При выделении последней из ее солей идет реакция окислительно-восстановительного диспропорционирования с выделением характерных газообразных продуктов:



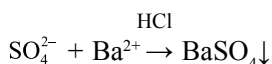
Нитриты при реакции с антипирином в кислой среде образуют продукт замещения нитрозоантипирин зеленого цвета (химизм см. Глава 12).

В отличие от нитратов нитриты обесцвечивают раствор калия перманганата:



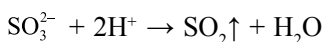
Салицилаты. Обладают кислотными свойствами, обусловленными наличием карбоксильной группы и фенольного гидроксила, образуют с железа (III) хлоридом в нейтральной среде соли, окрашенные в красно-фиолетовый или сине-фиолетовый цвет. Состав и соответственно цвет соли зависят от соотношения количества реактива и салицилат-иона (различная степень кислотности карбоксила и фенольного гидроксила). Неорганические кислоты вытесняют кислоту салициловую из солей с ионом железа (III), окраска исчезает, выпадает белый осадок кислоты салициловой (химизм см. глава 9).

Сульфаты. С растворимыми солями бария в присутствии хлороводородной кислоты дают белый осадок, нерастворимый в кислотах и щелочах:

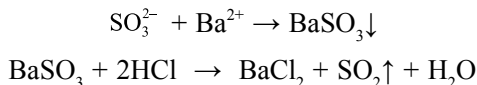


При добавлении HCl растворяются другие соли бария (сульфиты, карбонаты и др.).

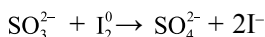
Сульфиты. Сернистая кислота, являясь неустойчивой, при разложении выделяет сернистый газ, имеющий резкий характерный запах. Это свойство сернистой кислоты используется для обнаружения ее солей сульфитов, из которых кислоту вытесняют хлороводородной кислотой разбавленной:



С ионами бария сульфиты образуют белый осадок, который в отличие от сульфата бария растворим в хлороводородной кислоте разбавленной:



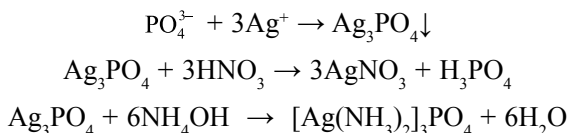
Сульфиты, являясь восстановителями, обесцвечивают растворы йода:



Тартраты. С солями калия образуют белый кристаллический осадок (см. Калий).

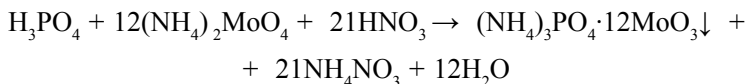
При нагревании тартратов с серной кислотой концентрированной и резорцином появляется вишнево-красное окрашивание.

Фосфаты. Фосфат-ион осаждается из растворов серебра нитратом с образованием желтого осадка, растворимого в азотной кислоте и растворе аммиака:

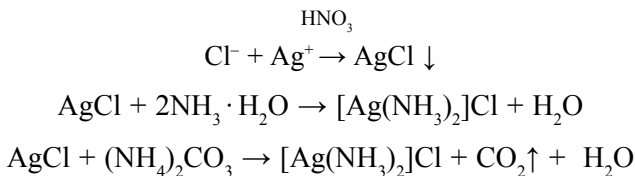


Магнезиальная смесь осаждает из растворов фосфат-ион в виде осадка магний-аммоний фосфата (см. Магний).

Растворы фосфатов в азотной кислоте разбавленной при взаимодействии с аммония молибдатом при нагревании окрашиваются в желтый цвет, затем образуется желтый кристаллический осадок аммония фосфомолибдата:

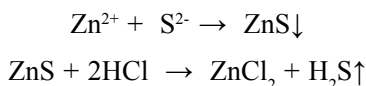


Хлориды. Растворы хлоридов с серебра нитратом образуют белый творожистый осадок, растворимый в аммиаке, аммония карбонате и нерастворимый в азотной кислоте:

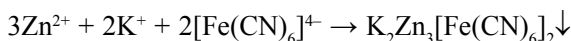


Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка серебра хлорида проводят после отделения осадка и промывания его водой.

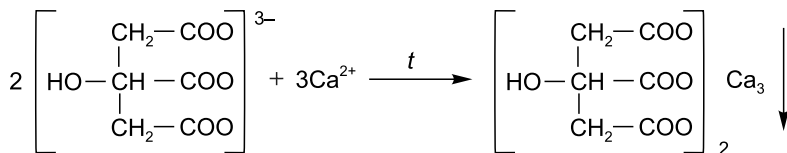
Цинк. Растворы солей цинка образуют с сульфид-ионом осадок цинка сульфида белого цвета, легко растворимый в хлороводородной кислоте разбавленной и нерастворимый в уксусной кислоте:



С гексацианоферрат (II)-ионом соли цинка образуют белый студенистый осадок гексацианоферрат (II) цинка, калия, нерастворимый в хлороводородной кислоте разбавленной:



Цитраты. Цитрат-ион образует с ионом кальция соль, растворимую в воде при комнатной температуре и образующую осадок при кипячении:



Осадок растворим в хлороводородной кислоте.

При нагревании цитратов с ангидридом уксусным появляется красное окрашивание.

Анализ чистоты лекарственных средств

Анализ чистоты ЛС является неотъемлемой и важной частью контроля их качества, поскольку наличие примесных соединений не только может снизить фармакологический эффект (например, появление 4-эпитетрациклинов в тетрациклине), оказать противоположное действие (примесь иона-антагониста по фармакологическому действию), а также сделать препарат более токсичным (наличие примеси броматов в калия бромиде) или опасным для здоровья (примесь растворимых солей бария в бария сульфате для рентгеноскопии).

Основным принципом в требованиях к чистоте лекарственных средств является отсутствие или ограниченное содержание тех примесей, которые могут отрицательно влиять на их физические, химические и фармакологические свойства.

Примеси в ЛС в зависимости от характера и свойств могут оказывать влияние на фармакологическое действие или не иметь специфического действия, а их присутствие указывает на степень очистки вещества (например, примеси хлоридов, сульфатов). Однако для такого рода примесей необходимо устанавливать предельное количество их содержания.

Нормирование содержания примесей предусмотрено в частных статьях ГФ. Уровень требований к качеству ЛС зависит не только от технологического процесса их получения, но и способа назначения лекарственной формы. Например, к лекарственным веществам, используемым в инъекционных растворах, предъявляются дополнительные требования в отношении качества.

Источники примесей в лекарственных веществах — это технологический процесс получения (качество исходного сырья, растворители, аппаратура, полупродукты синтеза), окружающая среда, упаковка. Примеси появляются в лекарственных средствах и при их хранении: под действием кислорода, оксида углерода (IV), влаги, света и других факторов.

В частной статье на каждое лекарственное средство приведен перечень показателей, по которым устанавливается его чистота. Несоответствие

лекарственного вещества хотя бы одному из предусмотренных НД показателей указывает на изменение его качества, наличие или появление примесей в процессе хранения.

Применяется в медицине только ЛС, отвечающее всем требованиям ГФ.

В ГФ имеется общая статья «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей», в которой приведены унифицированные методики для определения примесей хлорид-ионов, сульфат-ионов, ионов аммония, кальция, железа, цинка, тяжелых металлов, мышьяка. Приготовление эталонных растворов на примесные соединения проводится по методикам частных статей ГФ (например, определение количества примеси салициловой кислоты в кислоте ацетилсалициловой).

ГФ использует два метода определения наличия или предела содержания примесей: безэталонный и эталонный.

Безэталонный метод

В тех случаях, когда в частной статье ГФ на лекарственное вещество указано, что примесного вещества или иона «не должно быть», проводится испытание на это примесное вещество или ион и положительным результатом будет отсутствие их в лекарственном веществе. Так, в лекарственном веществе натрия хлорид должны отсутствовать ионы калия (антагонисты по фармакологическому действию). Реакция с виннокаменной кислотой должна быть отрицательной. В воде очищенной не должно быть примесей ионов Cl^- , Ca^{2+} . Реакция на эти ионы должна быть отрицательной.

Причем отрицательная реакция на определяемый примесный ион или вещество может означать, что чувствительность реакции недостаточна для определения данной примеси, т. е. говорить о полном отсутствии данной примеси нельзя.

Эталонный метод

Если предел содержания примесей дан в числовом выражении (например, в процентах), то используется эталонный метод. Так, содержание примеси хлоридов в препарате «Меди сульфат» по требованию частной статьи должно быть не более 0,005%.

Для определения содержания допустимого предела примесей в ЛС проводят их количественную оценку с помощью эталонных растворов цветности, мутности, эталонных растворов на примесные вещества и ионы.

Эталонные растворы содержат определенное количество примесного иона или примесного вещества. Сравнение проводится колориметрическим (определение окраски) или нефелометрическим (определение мутности) методом.

Допустимое количество примесей в лекарственном веществе определяют также путем титрования (например, количество HI в 10%-м спиртовом растворе йода определяют титрованием NaOH), хроматографическим методом (например, посторонние стероиды в преднизолоне), колориметрическим, спектрофотометрическим и другими методами.

Для определения примесей химическими реакциями используются специфические и высокочувствительные реакции. Специфическими являются реакции, позволяющие обнаружить одни вещества в присутствии других.

Специфичность реакции во многом зависит от выбора оптимальных условий (создание необходимой реакции среды и др.). Чувствительность реакции характеризуется наименьшим количеством исследуемого вещества, определяемого с помощью соответствующих реактивов в определенных условиях.

При испытании на чистоту должны соблюдаться требования ГФ, изложенные в общих замечаниях.

Для проведения испытания на определение нормированного предела содержания примеси готовят раствор ЛС (концентрация указана в соответствующей частной статье) и эталонный раствор примесного иона или вещества той концентрации, которая соответствует требованию ГФ к содержанию данной примеси в ЛС.

Для установления содержания примеси проводят цветную реакцию или реакцию осаждения на испытуемую примесь, как в анализируемом соединении, так и в эталонном растворе. Сравнивают интенсивность окраски или степень мутности в обеих пробирках.

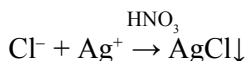
При определении примесей в частных статьях ГФ указана навеска, которую нельзя уменьшать, поскольку в меньшем количестве вещества искомую примесь можно не обнаружить. В некоторых случаях берут довольно большие навески и после приготовления растворов проводят испытания на примеси. Так, после растворения 16,0 г натрия хлорида в 160 мл воды проводят в отдельных частях этого объема испытания на: «Прозрачность и цветность», «Кислотность или щелочность», «Кальций», «Магний», «Барий», «Железо», «Тяжелые металлы».

Примесные соединения и ионы при недостаточной очистке могут присутствовать в ЛС или появиться в процессе хранения под действием факторов окружающей среды (влаги, света, кислорода или оксид углерода (IV), тара и др.).

Для установления чистоты лекарственных веществ используют физические, химические и физико-химические методы анализа.

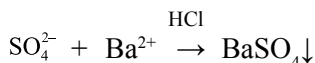
Для обнаружения примесей ионов, наиболее часто встречающихся в лекарственных средствах, созданы унифицированные методики, включенные в общую статью ГФ «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей».

Хлориды. Для обнаружения примеси хлоридов используется реакция с серебра нитратом в среде азотной кислоты:



Появление белой взвеси (осадка) или опалесценции (в зависимости от количества примеси), нерастворимой в азотной кислоте, свидетельствует о наличии хлоридов. При проведении реакции на хлориды необходимо учитывать рН раствора самого лекарственного вещества. В щелочной среде серебра нитрат образует серебра оксид темного цвета, который маскирует результат реакции. Необходимо устранить влияние лекарственных веществ, которые сами реагируют с серебра нитратом. Так, натрия тиосульфат, натрия нитрит предварительно подвергают разложению азотной кислотой. Солевые формы барбитуратов, сульфаниламидных лекарственных веществ переводятся в нерастворимые кислотные формы, отделяются, а в фильтрате определяют примесь хлоридов.

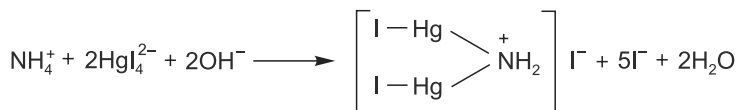
Сульфаты. Примесь сульфатов определяют по реакции с бария хлоридом в среде хлороводородной кислоты:



При наличии примеси сульфатов в испытуемом растворе появляется взвесь.

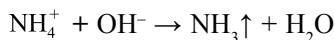
Соли аммония. ГФ для обнаружения этой примеси предлагает два метода.

1) Примесь аммиака и солей аммония определяют с помощью реактива Несслера, позволяющего определить следовые количества солей аммония. Это высокочувствительная реакция. Реактив Несслера (раствор K_2HgI_4 в KOH) с аммиаком и солями аммония дает желтое окрашивание или бурый осадок:



Если лекарственное средство содержит щелочноземельные или тяжелые металлы, то их осаждают гидроксидом или карбонатом натрия, отфильтровывают, в фильтрате определяют примесь аммиака.

2) Аммиак выделяют из солей действием щелочи, а обнаруживают по запаху или изменению окраски влажной красной лакмусовой бумаги на синий цвет:



Соли кальция. Примесь солей кальция определяют по реакции с аммоний оксалатом. При наличии примесей появляется взвесь (см. глава 1).

При определении примеси ионов кальция в ЛС, имеющих кислую или щелочную реакцию среды, доводят реакцию среды до нейтральной раствором аммиака или уксусной кислотой. К реакционной смеси добавляется буферный раствор (аммония хлорид, раствор аммиака).

Соли железа. Примесь солей железа (II и III) определяется тремя методами.

1) По образованию в аммиачной среде комплексов коричневатого-красного или желтого цвета (в зависимости от количества примеси) с сульфосалициловой кислотой. Влияние ионов магния, образующих в аммиачной среде магния гидроксид $\text{Mg}(\text{OH})_2$, устраняется при добавлении аммония хлорида; влияние ионов алюминия, образующих алюминия гидроксид $\text{Al}(\text{OH})_3$, — при добавлении натрия гидроксида.

2) С тиогликолевой кислотой в аммиачной среде ($\text{HS}-\text{CH}_2-\text{COOH}$).

3) С аммония тиоцианатом в кислой среде (NH_4CNS).

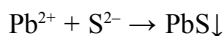
Во втором и третьем методах железо (II) переводят в железо (III). Образуются розового или красного цвета растворы.

Соли цинка. Примесь солей цинка определяют по реакции с раствором $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (реакцию см. глава 1).

Проведению реакции мешает наличие примеси солей железа (III), образующих с реактивом синий осадок берлинской лазури $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$. Влияние солей железа устраняют действием раствора аммиака, образующего с соля-

ми железа осадок гидроксида, который отделяют фильтрованием. Соли цинка остаются в растворе, так как образуют с аммиаком растворимый комплекс $[\text{Zn}(\text{NH}_3)_4](\text{OH})_2$.

Соли тяжелых металлов. Примесь солей тяжелых металлов определяется двумя методами. 1) Реакция с натрия сульфидом в уксуснокислой среде — появляется бурое окрашивание раствора (Pb^{2+} , Bi^{3+} , Ag^+ , Cu^{2+} и др.):



2) Реакция с тиоацетамидным реактивом ($\text{CH}_3\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$) в присутствии ацетатного буферного раствора $\text{pH} = 3,5$. Появляется бурое окрашивание.

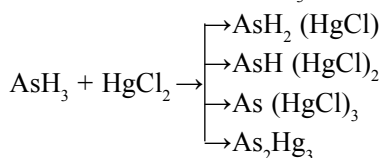
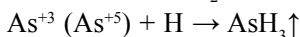
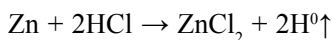
Мышьяк. ГФ для определения примеси мышьяка предлагает два метода.

1) Определяет наличие или отсутствие примеси, или допустимый предел содержания ее в ЛС.

2) Позволяет установить только наличие или отсутствие примеси мышьяка.

Первый метод основан на восстановлении соединений мышьяка в мышьяковистый водород, образующий с ртути дихлоридом соединения, окраска которых в зависимости от количества мышьяка варьирует от оранжевого до желтого цвета.

Восстановление соединений мышьяка, определяемых как примесь, до мышьяковистого водорода, осуществляется цинковой пылью в хлороводородной кислоте.



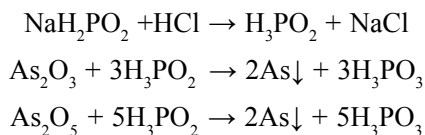
Определение проводится в приборе, состоящем из конической колбы, в отверстие которой опускается бумага, смоченная сулемой. Образующиеся в процессе реакции летучие продукты, реагирующие с сулемой, улавливаются ватой, пропитанной ацетатом свинца и вставленной в стеклянную трубку. Параллельно ставится опыт с эталонным раствором мышьяка. Для определения предела содержания примеси в испытуемом ЛС сравнивают окраску бумаги, образующейся в опыте, с окраской бумаги, полученной в опыте с эталонным раствором мышьяка. Используемые реактивы не должны содержать мышьяк. В том случае, когда устанавливают отсутствие примеси мышьяка, бумага не должна быть окрашена.

Бумага, пропитанная ртути дихлоридом и окрашенная в желтый или оранжевый цвет (в зависимости от количества примеси мышьяка), после смачивания раствором калия иодида приобретает буровато-коричневый цвет.

Лекарственные средства, содержащие нитраты, нитриты и образующие в условиях опыта галогены, сероводород, сернистый ангидрид и фосфи-

ны, обрабатывают предварительно при кипячении серной кислотой концентрированной и пергидролем для удаления этих веществ, мешающих определению вследствие взаимодействия с сулемой.

Второй метод основан на восстановлении соединений мышьяка фосфорноватистой кислотой до мышьяка (бурый осадок или окрашивание) при нагревании. Если к реакционной смеси после охлаждения добавить эфир и взболтать, то мышьяк образует на границе жидкостей бурюю пленку. Фосфорноватистая кислота получается в процессе реакции из натрия гипофосфита в среде хлороводородной кислоты:



Метод применим в случае определения примеси мышьяка в ЛС, содержащих висмут, ртуть, серебро, сульфиды, сульфиты.

Определение прозрачности и степени мутности жидкостей.

Определение окраски жидкостей

При оценке качества ряда ЛС ГФ предусматривает определение прозрачности, бесцветности, степени мутности или окраски их растворов. Прозрачной считается жидкость, если она по прозрачности не отличается от воды или растворителя, или ее опалесценция (мутность) не превышает опалесценцию эталона мутности 1 (ГФ XII). Раствор сравнивают с растворителем, взятым для приготовления данной жидкости, на черном фоне. Бесцветными считаются жидкости, не отличающиеся по цвету от воды, а при испытании иных растворов — от взятого растворителя или выдерживают сравнение с эталоном цветности B_9 , т. е. должны быть окрашены не более интенсивно, чем эталон B_9 (ГФ XII). Испытание проводят, сравнивая жидкости при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.

Если необходимо определить количество менее растворимых, чем лекарственное вещество примесей, или количество окрашенных примесей, то растворы сравнивают с эталонами мутности и цветности. Приготовление эталонных растворов описано в общих ФС: «Прозрачность и степень мутности жидкостей» и «Степень окраски жидкостей». При определении степени окраски или мутности жидкости берут в равных объемах. Пробирки, в которых проводится определение, должны быть одинакового диаметра, из бесцветного, прозрачного стекла.

Освоение методик анализа чистоты ЛС осуществляется на примере воды очищенной.

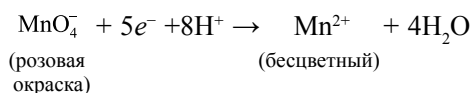
Вода очищенная (*Aqua purificata*)

Получают методами дистилляции, обратным осмосом, ионным обменом и др. Наиболее часто воду используют в качестве растворителя лекарственных веществ, а также на ней готовят микстуры, жидкости для наружного применения и инъекционные растворы, глазные капли.

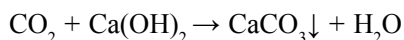
К воде очищенной предъявляют определенные требования чистоты: это должна быть бесцветная, прозрачная жидкость без запаха и вкуса, с pH = 5,0–7,0. Определение, по требованиям ГФ, должно проводиться потенциометрическим методом.

В воде очищенной определяют сухой остаток после выпаривания 100 мл. После высушивания при 100–105 °С до постоянного веса остаток не должен превышать 0,001%.

В воде очищенной не должно быть восстанавливающих веществ (остатки микроорганизмов). Для определения проводят кипячение 100 мл воды, 1 мл 0,01н раствора KMnO_4 и 2 мл H_2SO_4 разбавленной в течение 10 мин. Розовая окраска раствора должна сохраниться. Если же в воде очищенной присутствуют восстанавливающие вещества, то розовая окраска KMnO_4 исчезнет:



В воде легко растворяется оксид углерода (IV). Этого примесного вещества в воде очищенной не должно быть. Обнаруживают его по помутнению с известковой водой ($\text{Ca}(\text{OH})_2$). Определение ведут в закрытом сосуде, заполненном доверху равными объемами испытуемой воды и воды известковой в течение часа. Помутнение укажет на наличие оксида углерода (IV) в воде очищенной:



В воде очищенной должны отсутствовать нитраты и нитриты, которые определяют по изменению окраски раствора дифениламина на синий цвет (Химизм см. глава 1).

Раствор дифениламина готовят на концентрированной H_2SO_4 .

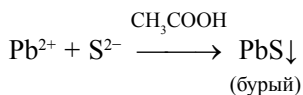
Примесный ион аммония в воде очищенной допускается в количестве не более 0,00002%. Для оценки регламентированного количества аммиака в воде необходимо использовать эталонный раствор, содержащий 0,00002% аммиака. В испытуемой воде и в эталонном растворе проводят реакцию с реактивом Несслера (раствор K_2HgI_4 в KOH). Окраска испытуемой воды должна соответствовать окраске эталонного раствора (Химизм см. глава 1).

В воде очищенной должны отсутствовать хлориды, сульфаты, ионы кальция и тяжелых металлов. Хлорид-ионы открывают по реакции с раствором AgNO_3 в присутствии азотной кислоты (Химизм см. глава 1). Не должно быть помутнения или опалесценции. Азотная кислота делает реакцию селективной, так как осадки серебра нитрата с другими ионами (за исключением Br^- и I^- -ионов) в ней растворяются.

Сульфаты обнаруживают по реакции с раствором BaCl_2 в присутствии HCl , в которой растворяются осадки иона бария с другими ионами, например, SO_3^{2-} , CO_3^{2-} (Химизм см. глава 1). Не должно быть помутнения.

Ионы кальция обнаруживаются с раствором оксалата аммония в присутствии аммиачного буфера, создающего оптимальные условия для реакции (Химизм см. глава 1). Не должно быть помутнения.

Ионы тяжелых металлов обнаруживают по реакции с раствором натрия сульфида в среде уксусной кислоты. Данной реакцией обнаруживают ионы тяжелых металлов, дающие с S^{2-} -ионами темные осадки. Так как концентрация ионов крайне мала, наличие примесей ионов тяжелых металлов характеризуется появлением бурого окрашивания:



Микробиологическая чистота должна соответствовать требованиям на питьевую воду (не более 100 микроорганизмов в 1 мл) при отсутствии бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Испытания проводят в соответствии со статьей «Испытание на микробиологическую чистоту».

Хранится вода очищенная в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

Вода для инъекций (*Aqua pro injectionibus*)

Требования, предъявляемые к воде для инъекций и воде очищенной, одинаковы. Вода для инъекций должна быть апиrogenной, не содержать антимикробных веществ и других добавок. Определение пирогенности проводят в соответствии со статьей «Испытание на пирогенность». Его проводят сравнивая температуру тела кролика до и после инъекции. Используют воду для инъекций свежеприготовленной или хранят при температуре от 5 до 10 °С или от 80 °С до 95 °С в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды, защищающих воду от попадания механических включений и микробиологического загрязнения, не более 24 ч.

Бактериальные эндотоксины. В ГФ XII введена общая ФС, описывающая метод определения бактериальных эндотоксинов в ЛС для парентерального введения, а также в субстанциях, которые используются для их изготовления.

В ФС «Бактериальные эндотоксины» описаны требования к ЛАЛ-реактиву, процедура анализа, расчеты предельного содержания бактериальных эндотоксинов. Основан тест на способности лизата амебоцитов (клеток крови) мечехвоста *Limulus polyphemus* (ЛАЛ-реактив) специфически реагировать с эндотоксинами бактерий (липополисахаридами). Реакция между эндотоксинами и лизатом дает помутнение реакционной смеси и увеличение ее вязкости вплоть до образования плотного геля. Такой результат является доказательством присутствия эндотоксинов. Анализ называется гель-тромб-тест. Метод используется для определения соответствия реальному содержанию бактериальных эндотоксинов предельному содержанию бактериальных эндотоксинов, указанному в частной статье ГФ (качественный анализ), а также для определения содержания бактериальных эндотоксинов в испытуемом веществе (количественный анализ).

Основным методом проведения анализа на соответствие показателю «Бактериальные эндотоксины» является качественный анализ. Если в частной статье ГФ нет других указаний, анализ проводится с помощью качественного анализа. Этот метод является также арбитражным.

ЛАЛ-реактив представляет собой лиофилизированное соединение. Вода для ЛАЛ-теста должна соответствовать требованиям, которые предъявляются к «Воды для инъекций». Она не должна содержать бактериальные эндотоксины в количествах, определяемых используемым ЛАЛ-реактивом в данном тесте.

Преимущество данного теста заключается в его высокой чувствительности. Кроме того, определение не требует много времени, так как результат может быть получен через 30–60 мин.

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

ГЛАВА 2

Галогеносодержащие соединения, водорода пероксид, натрия нитрит, натрия тиосульфат

Большинство лекарственных веществ неорганической природы — электролиты, поэтому их анализ (качественный и количественный) связан с определением ионов, также как идентификация специфических примесей.

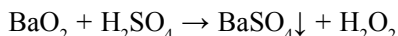
Водорода пероксид

Водорода пероксид (H_2O_2) — бесцветная жидкость, $T_{\text{кип}} = 152^\circ\text{C}$. Более высокая температура кипения по сравнению с водой обусловлена ассоциацией молекул за счет водородных связей, что, как следствие, приводит к повышению вязкости жидкости.

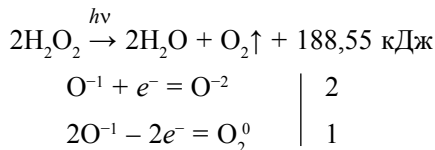
Водорода пероксид проявляет слабые кислотные свойства:



Соли водорода пероксида неустойчивы. При действии на них растворов неорганических кислот выделяется водорода пероксид:



Водорода пероксид обладает окислительно-восстановительной двойственностью и диспропорционирует с образованием воды и кислорода:



Процесс происходит на свету в присутствии катализаторов — марганца (IV) оксида, ионов тяжелых металлов, щелочи.

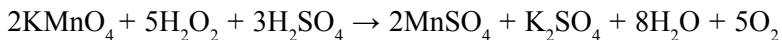
Карбоновые кислоты и их амиды стабилизируют растворы водорода пероксида. В качестве стабилизатора 3%-го раствора водорода пероксида используют натрия бензоат.

Рассмотрим ЛС водорода пероксида:

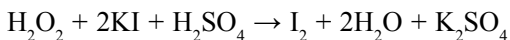
- раствор водорода перекиси концентрированный (пергидроль) (*Solutio hydrogenii peroxydi concentrata*), содержание водорода пероксида 30%;
- раствор водорода пероксида (*Solutio hydrogenii peroxydi diluta*), содержание водорода пероксида 3%;

- магнезия пероксид (*Magnesii peroxydum*) — смесь магнезия пероксида и магнезия оксида;
- гидроперит (*Hydroperitum*) — комплекс водорода пероксида с мочевиной.

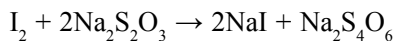
Окислительно-восстановительные свойства водорода пероксида используют для идентификации и количественного определения его в ЛС. Так, реакция окисления водорода пероксида стандартным раствором марганца перманганата лежит в основе его прямого перманганатометрического количественного определения (безиндикаторным способом):



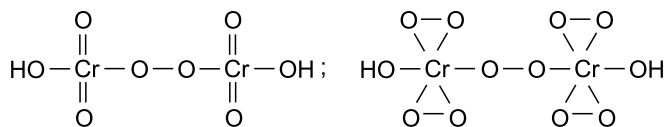
При взаимодействии с выраженными восстановителями (например, с калия йодидом) водорода пероксид ведет себя как окислитель:



Данную реакцию можно использовать как для идентификации, так и для количественного определения водорода пероксида косвенным йодометрическим методом. В последнем случае выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



Специфичной реакцией на водорода пероксид служит образование надхромовых кислот, образующихся при взаимодействии его с раствором калия дихромата. Состав надхромовых кислот зависит от условий проведения реакции (температуры, pH, концентрации водорода пероксида):



Эти вещества крайне неустойчивы, особенно в таком полярном растворителе, как вода. Синее окрашивание, характерное для них, быстро исчезает в воде, и раствор приобретает зеленую окраску за счет образования солей хрома (III). Добавление неполярного растворителя (эфира диэтилового), в котором надхромовые кислоты устойчивы, сохраняет синий цвет продуктов реакции.

В качестве стабилизатора в раствор водорода пероксида добавляется натрия бензоат. Количественно натрия бензоат определяют алкалиметрическим титрованием 0,05М раствором хлороводородной кислоты (индикатор — смесь метилового оранжевого и метиленового синего) в присутствии эфира для извлечения образующейся бензойной кислоты.

Хранят ЛС водорода пероксида в прохладном, защищенном от света, месте. Концентрированный раствор водорода пероксида взрывоопасен.

Раствор водорода пероксида применяют в качестве антисептического, дезодорирующего и депигментирующего средства. Наружно.

Производные галогенов

Выделяют две группы неорганических лекарственных веществ производных галогенов:

1) ЛС свободного (в молекулярном состоянии) галогена — йода. Действие таких ЛС, как известь хлорная (действующее вещество — кальция хлорид-гипохлорит), хлорамин и пантоцид (хлорпроизводные бензолсульфамида) также основано на выделении молекулярного хлора. ЛС свободных галогенов применяют в качестве антисептиков. Используются и перорально при лечении атеросклероза, хронических воспалительных процессов дыхательных путей, гипертиреоза и для профилактики эндемического зоба и др;

2) хлористоводородная кислота и ЛС, являющиеся солями галогеноводородных кислот (калия и натрия хлориды, бромиды и йодиды, натрия фторид).

Йод и его лекарственные средства

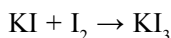
Йод (от греч. «йодос» — фиолетовый) открыт в 1811 г. французским фармацевтом Б. Куртуа в золе морских водорослей. Особенно богаты йодом (0,7–2,0%) красные морские водоросли рода *Phyllophora*. Морская капуста — ламинария (*Laminaria*) — содержит около 0,5% йода. В промышленных масштабах йод получают из буровых вод, чилийской селитры и морских водорослей.

Таблица 2.1

Свойства йода

Лекарственное вещество	Описание
<p><i>Iodum.</i> Йод Структурная формула: I-I Эмпирическая формула: I₂ М.м. 253,8 А.м. 126,9 Стабильный изотоп ¹²⁷I</p>	<p>Серовато-черные с металлическим блеском пластинки или сростки кристаллов с характерным запахом. Летуч при комнатной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Очень мало растворим в воде, легко растворим в водном растворе йодидов, растворим в 10 ч. 95%-го спирта, эфире и хлороформе</p>

Йод очень мало растворим в воде, лучше — в спирте, глицерине и неполярных органических растворителях (эфир, хлороформ, бензол, петролейный эфир и др.) (табл. 2.1). Растворы йода в хлороформе, эфире и некоторых других растворителях имеют красно-фиолетовое окрашивание. Растворимость йода в воде значительно повышается при добавлении калия йодида из-за образования растворимого калия трийодида:



Свободный йод обладает менее слабыми окислительными свойствами, чем хлор. Йод окисляет, в частности, сульфиды, сульфиты, тиосульфаты. Реакция

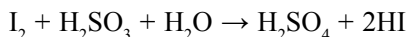
йода с натрия тиосульфатом лежит в основе его количественного определения (см. ниже).

Подлинность йода можно подтвердить несколькими испытаниями. Наиболее специфичными являются его способность к возгонке и взаимодействие с крахмалом. В первом случае несколько кристаллов йода нагревают в сухой пробирке: появляются фиолетовые пары, а на верхней холодной части пробирки образуется кристаллический синевато-черный налет с металлическим блеском.

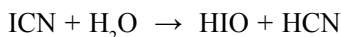
Очень чувствительна качественная реакция на йод с крахмалом, который в присутствии даже следов йода окрашивается в синий цвет. Механизм этой реакции объясняется тем, что полисахариды (амилоза и амилопектин, составляющие крахмал), по мнению Ф. Крамера, образуют с йодом соединения, содержащие цепочки йода внутри каналов гигантских молекул полисахарида. Такая модификация йода с крахмалом, называемая «синий йод», применяется в качестве ЛС.

Анализ чистоты. В случае получения йода из морских водорослей опасной примесью может быть йодистый циан (ICN), образующийся из углерода и азота растений при неполном сжигании водорослей.

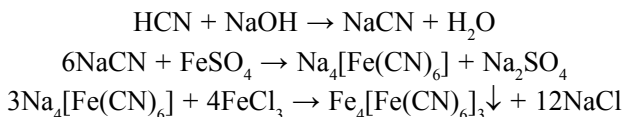
Примесь йодистого циана определяют по образованию гексацианоферрата (II) железа (III) — берлинской лазури. Для ее обнаружения вначале навеску ЛС растирают с водой и фильтруют; аликвотную часть фильтрата обесцвечивают от йода раствором сернистой кислоты или натрия гидросульфитом:



Йодистый циан реагирует с водой с образованием синильной и йодноватистой кислот:



Далее прибавляют раствор железа (II) сульфата, раствор железа (III) хлорида и раствор натрия гидроксида. При наличии примеси появляется синяя взвесь, раствор приобретает синее окрашивание:

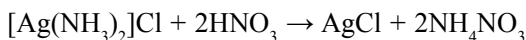


Так как примесь недопустима, именно отсутствие окрашивания будет свидетельствовать и об отсутствии примеси йодистого циана в лекарственном веществе.

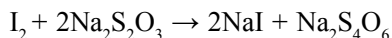
Допускается примесь (не более 0,02%) галогенидов. Для их обнаружения к аликвотной доле фильтрата, полученного при испытании на йодистый циан, прибавляют по каплям раствор сернистой кислоты до обесцвечивания йода (см. выше).

Далее к полученному раствору добавляют в избыточном количестве по отношению к галогенидам раствора серебра нитрата. В среде раствора аммиака серебра йодид и серебра бромид выпадают в осадок, а серебра хлорид раство-

ряется с образованием комплексного соединения $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}$ — диамминсеребра хлорида. После фильтрования к бесцветному фильтрату добавляют избыток азотной кислоты концентрированной. При наличии хлоридов в среде азотной кислоты появляется взвесь нерастворимого серебра хлорида:



Количественное определение йода осуществляют титрованием его навески при добавлении KI 0,1М раствором натрия тиосульфата в присутствии индикатора — крахмала до обесцвечивания:



Содержание йода в субстанции рассчитывают по формуле:

$$X (\%) = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot 100\%}{a},$$

где V — объем стандартного раствора натрия тиосульфата, пошедший на титрование, мл; k — поправочный коэффициент титрованного раствора натрия тиосульфата; T — титриметрический фактор пересчета; a — масса навески лекарственного вещества, взятая для титрования, г. Содержание йода в препарате должно быть не менее 99,5%.

К ЛС, где действующим началом является молекулярный йод, можно отнести: йода раствор спиртовой 5%-й раствор Люголя с глицерином; микройод.

Таблица 2.2

Состав и свойства 5%-го раствора йода спиртового

Состав препарата	Описание
Йода — 50 г Калия йодида — 20 г Воды и спирта 95% поровну до 1 л	Прозрачная жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом

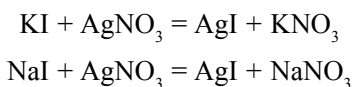
Этот раствор устойчив из-за образующего прочного калия трийодида (KI_3), препятствующего взаимодействию йода со спиртом. Кроме того, калия йодид способствует лучшему растворению йода в спирте.

Так как лекарственное вещество имеет красно-бурое окрашивание, то подлинность определяют только по йоду (реакцией с крахмалом с получением синего окрашивания).

Согласно НД, количественно определяют содержание йода и калия йодида. Следует отметить, что калия йодид невозможно определить на фоне интенсивно окрашенного йода. Поэтому вначале определяют йод титрованием аликвотной доли 0,1М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания раствора.

В этой же аликвотной доле проводят количественное определение калия йодида. Для этого к оттитрованному раствору добавляют уксусную кислоту и титруют 0,1М раствором серебра нитрата до перехода окраски осадка от желтой к розовой (индикатор — эозинат натрия). Однако надо отметить, что

кроме калия йодида с титрантом взаимодействует и натрия йодид, образовавшийся в эквивалентном количестве к йоду, после взаимодействия последнего с натрия тиосульфатом:



Поэтому объем серебра нитрата, пошедшего на титрование непосредственно калия йодида, определяют по разности между общим объемом серебра нитрата, пошедшего на титрование суммы йодидов, и объемом стандартного раствора натрия тиосульфата, пошедшего на определение йода:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \cdot k_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot k_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}) \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{KI}} \cdot 100\%}{V_{\text{аликв. доли}}}$$

Применяют раствор йода главным образом наружно — в качестве антисептического средства.

Кислота хлористоводородная и кислота хлористоводородная разбавленная

Кислота хлористоводородная (хлороводородная) HCl, М.м. 36,5 относится к сильным кислотам (K_d 1,0107). В качестве ЛС применяются несколько ЛС кислоты хлористоводородной (или комбинированных лекарств, в состав которых входит кислота хлористоводородная) различной концентрации для внутреннего и наружного применения.

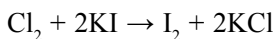
Примером ЛС для внутреннего применения является ацидин-пепсин — таблетки, содержащие 1 часть пепсина и 4 части ацидина (бетаина гидрохлорида). При попадании в желудок бетаина гидрохлорид легко гидролизует и выделяет свободную хлористоводородную кислоту; при этом 0,4 г бетаина гидрохлорида эквивалентны примерно 16 каплям разбавленной хлористоводородной кислоты. В различных концентрациях хлористоводородная кислота входит в состав многокомпонентных растворов для внутривенного введения, а также в состав инъекционных растворов в качестве стабилизатора.

Согласно ГФ, кислота хлористоводородная концентрированная с содержанием хлороводорода в пределах 35,0–39,0% применяется в качестве вспомогательного вещества для приготовления ЛС, например, разбавленной хлористоводородной кислоты (содержание хлороводорода 8,2–8,4%).

Подлинность. Хлорид-ион в ЛС определяют качественной реакцией на галогениды с серебра нитратом или по взаимодействию с окислителями. Хлорид-ион проявляет слабые восстановительные свойства и окисляется до молекулярного хлора при действии сильных окислителей, таких, как калия перманганат, марганца оксид (IV), калия дихромат:

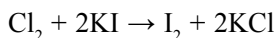


Выделяющийся хлор можно обнаружить по реакции с калия йодидом:



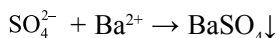
Анализ чистоты включает общие испытания (прозрачность, цветность, тяжелые металлы и др.) и испытания на специфические примеси (свободный хлор, сульфаты, сульфиты).

Определение проводят следующим образом: к указанной в статье аликвотной части испытуемого вещества добавляют раствор калия йодида, хлороформа и встряхивают; хлороформный слой должен оставаться бесцветным в течение определенного времени, указанного в статье. При наличии хлора выделился бы свободный йод и окрасил слой хлороформа в фиолетовый цвет:

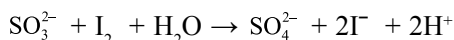


Оба ЛС — бесцветные прозрачные жидкости с кислой реакцией среды. Кислота хлористоводородная — летучая жидкость, поэтому ее хранят в склянках с притертыми пробками.

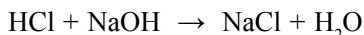
Примесь сульфатов (допустимое содержание до 0,002%) обнаруживают по реакции с бария хлоридом (качественная реакция на сульфаты):



Примесь сульфитов (недопустимую) открывают по реакции с йодом:



Количественное определение проводят методом кислотно-основного титрования — прямой алкалиметрией:



Титрант — 1М раствор натрия гидроксида; индикатор — метиловый красный.

Расчет содержания хлористого водорода в препарате проводят по формуле:

$$X(\%) = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot k_{\text{NaOH}} \cdot T_{\text{NaOH/HCl}}}{a} \cdot 100\%$$

Соли галогеноводородных кислот

Лекарственными средствами являются соли всех галогеноводородных кислот — от фтороводородной до йодоводородной.

Соли галогеноводородных кислот со щелочными металлами

В медицине издавна применяются ЛС, являющиеся солями галогеноводородных кислот со щелочными металлами. Свойства лекарственных веществ данной группы представлены в табл. 2.3 (порядок перечисления соответствует положению элементов в Периодической системе Д. И. Менделеева).

Таблица 2.3

**Лекарственные средства
группы галогенидов щелочных металлов**

Наименование (латинское и русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<i>Natrii fluoridum.</i> Натрия фторид NaF М.м. 41,99	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Лекарственные формы и применение: средство от кариеса, зубные пасты, таблетки детские для рассасывания
<i>Natrii chloridum.</i> Натрия хлорид NaCl М.м. 58,44	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Лекарственные формы и применение: таблетки; порошки во флаконах, изотонические растворы в ампулах и флаконах, в составе физиологических растворов Рингера, Рингера–Локка и др.
<i>Kalii chloridum.</i> Калия хлорид KCl М.м. 74,56	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Лекарственные формы и применение: таблетки, растворы пероральные и для инъекций. Применяют при гипокалиемии различной этиологии, аритмиях
<i>Natrii bromidum.</i> Натрия бромид NaBr М.м. 102,90	Белый кристаллический порошок или бесцветные прозрачные или непрозрачные кристаллы, легко растворим в воде, гигроскопичен, растворим в спирте. Лекарственные формы и применение: таблетки, растворы, в том числе детские с фруктовым сиропом. Применяют при различных видах неврастении и начальных формах артериальной гипертензии

Окончание таблицы 2.3

Наименование (латинское и русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<i>Kalii bromidum.</i> Калия бромид КBr М.м. 119,01	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, легко растворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственные формы и применение: см. натрия бромид
<i>Natrii iodidum.</i> Натрия йодид NaI М.м. 149,89	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, гигроскопичен; очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и глицерине. Лекарственные формы и применение: порошок, таблетки. Применяют при гипертиреозе, эндемическом зобе, для профилактики радиоактивного поражения щитовидной железы
<i>Kalii iodidum.</i> Калия йодид KI М.м. 166,0	Бесцветные или белые кубические кристаллы, или белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в глицерине, растворим в спирте. Лекарственные формы и применение: см. натрия йодид

Реакции осаждения и комплексообразования

Общей реакцией подлинности хлоридов, бромидов и йодидов является их взаимодействие с серебра нитратом с образованием различно окрашенных осадков (табл. 2.4). При этом следует учесть, что серебра нитрат способен давать осадки не только с галогенидами, но и с другими веществами неорганической и органической природы. Так, с фосфатами образуется желтый осадок фосфата серебра, а с барбитуратами, кислотой никотиновой и некоторыми другими лекарственными веществами — осадки белого цвета. Кроме того, серебра нитрат может вступать не только в реакции обмена и комплексообразования, но и в окислительно-восстановительные реакции, где ион серебра выступает в роли окислителя и в результате восстанавливается до металлического серебра (реакции серебряного зеркала с препаратами группы альдегидов и другими восстановителями, например, аскорбиновой кислотой и изониазидом).

Таблица 2.4

Растворимость галогенидов серебра

Галогенид серебра	Растворимость в реактиве		
	$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$
AgCl (белый творожистый осадок)	$[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}$ (бесцветный прозрачный раствор)	$[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}$ (бесцветный прозрачный раствор)	$\text{Na}_3[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$ (бесцветный прозрачный раствор)
AgBr (желтоватый творожистый осадок)	$[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{Br}$ (бесцветный прозрачный раствор). Растворяется в концентрированном растворе аммиака	не растворяется	$\text{Na}_3[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$ (бесцветный прозрачный раствор)
AgI (желтый творожистый осадок)	не растворяется	не растворяется	$\text{Na}_3[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$ (бесцветный прозрачный раствор)

Таким образом, в анализе галогенидов решающее значение имеют условия, при которых проводят реакции, а именно наличие вспомогательного реактива (азотной кислоты) и последующего растворения осадков в определенных реактивах. Так, в присутствии азотной кислоты с нитратом серебра не реагируют ни фосфаты, ни альдегиды и многие другие вещества.

Растворение некоторых осадков галогенидов серебра в различных реактивах делает фармакопейные испытания лекарственных веществ изучаемой группы еще более специфичными (данные о растворимости галогенидов серебра с образованием комплексных соединений приведены в табл. 2.4).

Растворение осадков галогенидов серебра позволяет идентифицировать хлориды, бромиды и йодиды при их совместном присутствии в многокомпонентных лекарственных смесях (табл. 2.5).

Таблица 2.5

**Использование реакций осаждения и комплексообразования
в фармацевтическом анализе**

Реагент	Анион	Состав осадка	Произведение растворимости	Использование в фармацевтическом анализе
AgNO_3 ($+\text{HNO}_3$)	Cl^-	$\text{AgCl}\downarrow$	$1,78 \cdot 10^{-10}$	1. Подлинность 2. Чистота 3. Количественное определение — аргентометрические методы
AgNO_3 ($+\text{HNO}_3$)	Br^-	$\text{AgBr}\downarrow$	$4,9 \cdot 10^{-13}$	1. Подлинность 2. Количественное определение — аргентометрические методы
	I^-	$\text{AgI}\downarrow$	$9,98 \cdot 10^{-17}$	1. Подлинность 2. Количественное определение — аргентометрические методы
$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	I^-	$\text{PbI}_2\downarrow$	$8,7 \cdot 10^{-9}$	Подлинность
$\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$	I^-	$\text{HgI}_2\downarrow$		Количественное определение — меркуриметрия

Окислительно-восстановительные реакции

Свободные галогены являются окислителями (при этом окислительные свойства снижаются от фтора к йоду); галогенид-ионы, напротив, проявляют восстановительные свойства, возрастающие от хлорид-иона к иодид-иону (табл. 2.6).

Таблица 2.6

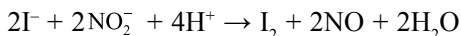
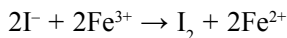
Восстановительные свойства галогенидов

Название галогенида	Уравнение полуреакции	Стандартный окислительно-восстановительный потенциал (E^0), В
Хлорид-ион	$2\text{Cl}^- - 2e^- \rightarrow \text{Cl}_2$	1,3590
Бромид-ион	$2\text{Br}^- - 2e^- \rightarrow \text{Br}_2$	1,0876
Йодид-ион	$2\text{I}^- - 2e^- \rightarrow \text{I}_2$	0,5360

Различие в проявлении восстановительных свойств галогенидов используют в фармацевтическом анализе ЛС изучаемой группы.

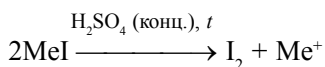
Реакции подлинности йодид-иона

1) Для идентификации йодид-иона (самого сильного восстановителя в ряду галогенидов) используют слабые окислители, например, FeCl_3 или NaNO_2 :



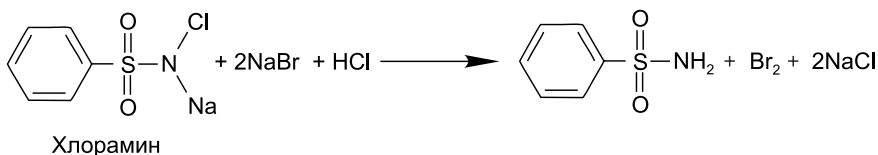
Выделяющийся йод извлекают в хлороформ. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

2) При нагревании кристаллических йодидов с серной кислотой концентрированной выделяются фиолетовые пары йода:



Реакции подлинности бромид-иона

Для образования свободного брома из бромид-иона требуются более сильные окислители по сравнению с йодид-ионом. Например, хлорная вода или хлорамин:



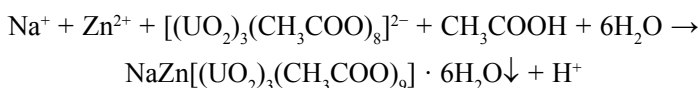
Выделившийся в результате реакции бром идентифицируют по окраске слоя хлороформа в желто-бурый цвет.

Анализ индивидуальных лекарственных средств

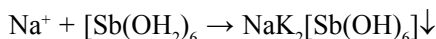
Натрия и калия хлориды

Относятся к сильным электролитам. Их водные растворы имеют нейтральную реакцию среды, так как соли образованы сильной кислотой и сильными основаниями, поэтому не подвергаются гидролизу. Химические свойства данных лекарственных веществ обусловлены наличием соответствующих ионов, например катионы калия и натрия окрашивают пламя соответственно в желтый и фиолетовый цвета.

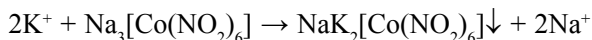
Соли натрия образуют желтый кристаллический осадок (нерастворимый в кислоте уксусной) с цинка урацилацетатом:



Гексагидроксостибат-ион в строго нейтральной среде образует с ионами натрия белый кристаллический осадок натрия гексагидроксостибата:



Соли калия с раствором гексанитрокобальтата (III) натрия образуют желтый кристаллический осадок гексанитрокобальтата (III) натрия и калия:

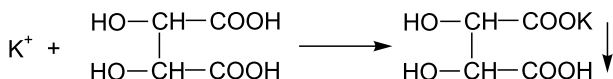


Осадок не растворяется в уксусной кислоте, растворяется в неорганических кислотах. В сильнокислой среде образуется нестойкая гексанитрокобальтовая кислота $\text{H}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$, разлагающаяся в момент выделения.

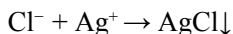
В щелочной среде образуется бурый осадок кобальта (III) гидроксида.

Проведению реакции мешают ионы аммония, также дающие с реактивом осадок. Для их удаления соль калия предварительно прокаливает.

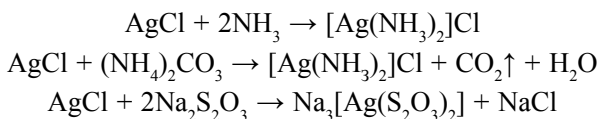
С раствором кислоты винно-каменной соли калия образуют осадок калия гидротартрата, который не растворяется в уксусной кислоте, но растворяется в неорганических кислотах и щелочах:



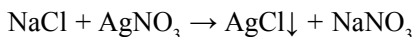
Хлорид-ион в данных лекарственных веществах определяют по взаимодействию с раствором серебра нитрата: образуется белый творожистый осадок:



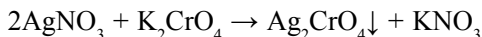
Реакцию проводят в присутствии азотной кислоты в качестве вспомогательного реактива, в котором не растворяются галогениды серебра. Особенность серебра хлорида, в отличие от бромида и йодида, заключается в способности легко растворяться в растворах аммиака, натрия карбоната и натрия тиосульфата:



Количественное определение индивидуально натрия хлорида и калия хлорида по Фармакопее проводят методом прямой аргентометрии по Мору. Титрование ведут в нейтральной среде стандартным раствором серебра нитрата в присутствии калия хромата в качестве индикатора. Серебра хлорид ($\text{ПР}_{\text{AgCl}} = 1,78 \cdot 10^{-10}$) значительно менее растворим, чем серебра хромат ($\text{ПР}_{\text{Ag}_2\text{CrO}_4} = 2 \cdot 10^{-12}$). По этой причине хлорид-ионы осаждаются первыми:



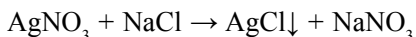
Далее после полного осаждения хлорид-ионов выпадает красно-оранжевый осадок серебра хромата:



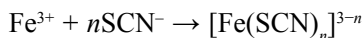
Обязательное условие проведения методики — соблюдение нейтральной или слабощелочной реакции среды ($\text{pH} = 7,0-10,0$). Иначе в кислой среде

хромат-ион переходит в дихромат-ион и чувствительность индикатора резко понижается.

Если определение хлоридов методом Мора невозможно (например, при анализе лекарственных смесей, имеющих кислую реакцию среды или содержащих вещества, реагирующие наряду с хлоридами с ионами серебра), применяют метод обратного аргентометрического определения по Фольгарду. При этом хлориды осаждают избытком титрованного раствора серебра нитрата и оттитровывают остаток серебра нитрата стандартным раствором аммония тиоцианата:



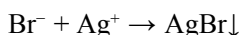
В качестве индикатора используют растворы солей трехвалентного железа, например, аммония железа (III) сульфата (квасцы железоаммониевые $[\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$), которые с избыточной каплей аммония тиоцианата образуют комплексные соли красного цвета:



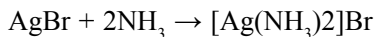
Натрия и калия бромиды

Это белые кристаллические порошки, хорошо растворимые в воде; реакция среды водных растворов нейтральна. Натрия бромид гигроскопичен. Степень увлажнения можно определить по потере массы при высушивании.

Для идентификации применяют реакции на катионы и анионы, так как бромиды натрия и калия (как и хлориды) — сильные электролиты. Бромиды с раствором серебра нитрата образуют желтоватый творожистый осадок:

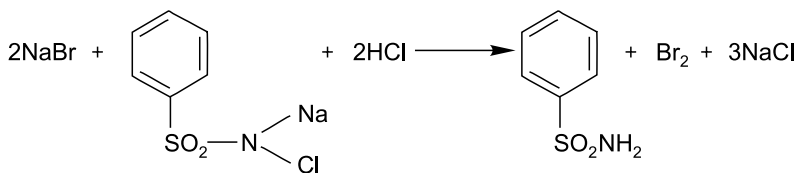


Серебра бромид в отличие от серебра хлорида не растворяется в растворе аммония карбоната и трудно растворяется в избытке концентрированного раствора аммиака:



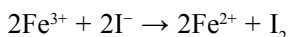
Серебра бромид растворяется (как и хлориды, и йодиды) в растворе натрия тиосульфата.

Бромиды окисляются до свободного галогена легче хлоридов, поэтому их идентифицируют также по реакции выделения брома в результате окислительно-восстановительной реакции с хлорамином в кислой среде. Выделяющийся в результате реакции бром извлекают хлороформом, в котором он растворяется лучше, чем в воде, окрашивая его в желто-бурый цвет:



Анализ чистоты

Специфическими примесями в калия и натрия бромидах могут быть ионы йодидов, бария, кальция, броматов. Йодиды определяют с помощью слабого окислителя, каким является железа (III) хлорид, не окисляющий бромиды:



Выделяющийся йод обнаруживают в присутствии крахмала по возникновению синего окрашивания.

Ионы бария, кальция и бромат-ион идентифицируют одним реактивом — серной кислотой концентрированной. При добавлении реактива к испытуемому раствору не должно, согласно требованиям ГФ, появляться помутнения или окрашивания (соли бария и кальция образуют нерастворимые сульфаты, а броматы в присутствии бромидов в кислой среде выделяют бром, придающий раствору желтый цвет):



Количественное определение калия и натрия бромидов (как и калия, и натрия хлоридов) по ГФ проводят методом прямого аргентометрического титрования по Мору.

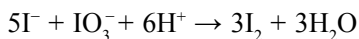
Натрия и калия йодиды

Это бесцветные или белые кристаллические порошки, гигроскопичны, отсыревают на влажном воздухе. Являясь восстановителями, вступают в реакцию с кислородом воздуха, выделяя при этом йод, вследствие чего порошки и растворы данных лекарственных веществ желтеют при неправильном хранении. Свет, примеси тяжелых металлов, кислород воздуха инициируют процессы окисления йодидов.

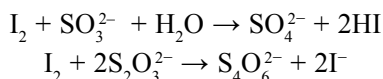
Анализ чистоты

ГФ требует определять специфические примеси в калия и натрия йодидах, таких как ионы бария, йодата, тиосульфата. Ионы бария определяют по реакции с серной кислотой (в течение 15 мин раствор должен оставаться прозрачным).

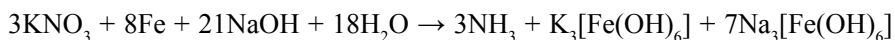
Йодноватую кислоты, тиосульфаты и сульфиты определяют в одной пробе. Для этого к раствору ЛС добавляют серную кислоту разбавленную в крахмал. По условию ФС в течении 30 с не должно появиться синее окрашивание, заметное при рассматривании жидкости по оси пробирки. При наличии йодноватой кислоты пройдет реакция:



Синее окрашивание появится при добавлении не более 1 капли 0,1М раствора йода. Следовательно, при отсутствии йодноватой кислоты сумма двух восстановителей (тиосульфата и сульфита) не должна превышать количества добавленного йода:

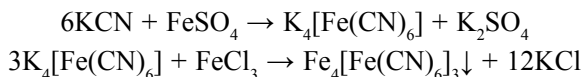


Для определения примеси нитратов (недопустимой) их восстанавливают до аммиака кипячением испытуемого раствора с железными опилками в щелочной среде:



Выделяющийся аммиак окрашивает помещенную в пары жидкости влажную лакмусовую бумагу в синий цвет.

Примесь цианидов (недопустимую) определяют по реакции образования гексацианоферрата (II) железа (III) — берлинской лазури.



Для определения примеси к раствору ЛС добавляют раствор железа (II) сульфата, железа (III) хлорид и натрия гидроксид; нагревают. После подкисления хлороводородной кислотой раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

Общий способ количественного определения йодидов по ГФ — прямая аргентометрия с применением адсорбционного индикатора (метод Фаянса). Сущность метода заключается в том, что адсорбционный индикатор (по ГФ — натрия эозинат) не меняет своего окрашивания (желтовато-красного) до наступления точки эквивалентности.

Затем в точке эквивалентности индикатор адсорбируется на осадке серебра йодида, и цвет осадка становится красно-фиолетовым. Это обусловлено тем, что до точки эквивалентности на осадке серебра йодида адсорбируется неоттитрованный йодид-ион (как ион, входящий в состав осадка). Возникающий на поверхности осадка отрицательный заряд препятствует адсорбции на нем индикатора в виде аниона. После того как йодид будет оттитрован полностью, на поверхности осадка будут адсорбироваться ионы серебра (также входящие в состав осадка). При этом на поверхности осадка возникает вызванный ионами серебра положительный заряд, и тогда происходит адсорбция анионов индикатора, вызывающая переход окрашивания осадка. В итоге соединение, находящееся в осадке, примет следующий вид:



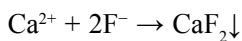
Наряду с аргентометрическим возможно применение и других методов количественного определения йодидов (перманганатометрия и другие окислительно-восстановительные методы).

Натрия фторид

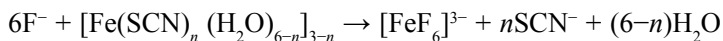
Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок; растворим в воде. Являясь солью средней по силе кислоты фтороводородной, подвергается гидролизу.

Испытания подлинности связаны с аналитическими реакциями на фторид-ион: взаимодействие с ионами щелочноземельных металлов и тиоцианатными комплексами железа (III), реакция с комплексным соединением циркония (IV) и ализарина.

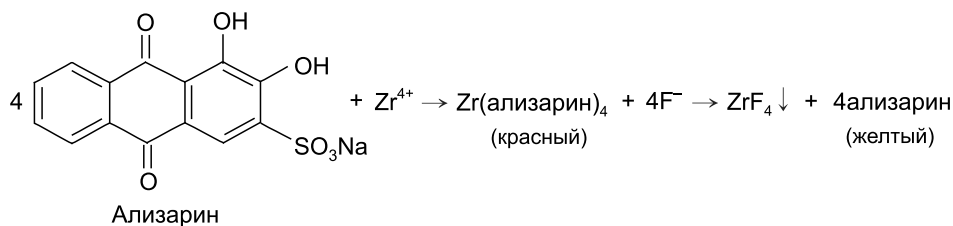
С солями бария и кальция фториды дают белый осадок:



Под действием фторидов тиоцианатные комплексы железа (III) красного цвета разрушаются и переходят в бесцветные соединения:



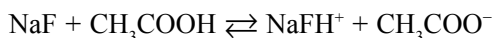
Цирконий-ализариновый комплекс красного цвета разрушается фторидами. При этом выделяется свободный ализарин желтого цвета:



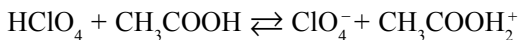
Выделяющийся при этом белый осадок циркония (IV) фторида может растворяться в избытке фторидов с образованием бесцветного $[\text{ZrF}_6]^{2-}$.

Количественное определение натрия фторида, единственного из ЛС группы галогенидов, проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Титрование веществ проводят в среде протогенных растворителей (безводные муравьиная и уксусная кислоты, ангидрид уксусный и их смеси).

В среде уксусной кислоты ледяной натрия фторид становится сопряженной кислотой:



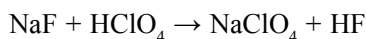
Титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты готовят на уксусной кислоте ледяной. Поэтому титрант представляет ионную пару из перхлорат-иона (сопряженного основания) и иона ацетония (сопряженной кислоты):



Далее происходит титрование первой ионной пары:



Сокращенное уравнение титрования натрия фторида:



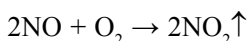
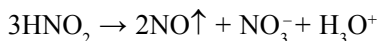
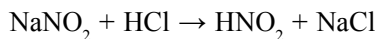
Конец титрования определяют с помощью индикатора кристаллического фиолетового. Расчет количественного содержания натрия фторида проводят по формуле:

$$X(\%) = \frac{V_{\text{HClO}_4} \cdot k_{\text{HClO}_4} \cdot T_{\text{HClO}_4/\text{NaF}}}{a} \cdot 100\%$$

Натрия нитрит

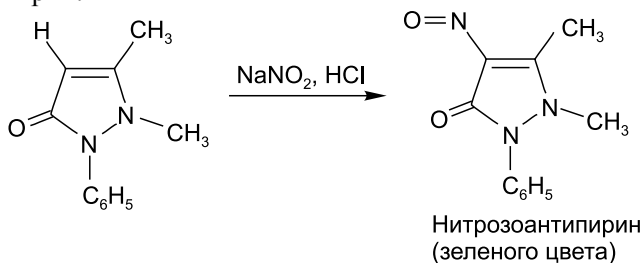
Натрия нитрит — белые или белые со слабым желтоватым оттенком кристаллы. Гигроскопичен. Водный раствор имеет слабо щелочную реакцию вследствие гидролиза. Дает качественные реакции на катион натрия и нитрит-ион.

Натрия нитрит в зависимости от условий проявляет свойства окислителя или восстановителя. В кислой среде диспропорционирует с образованием двух оксидов азота (II и IV), высший оксид выделяется в виде желто-бурых паров:



Эту реакцию используют как для определения подлинности нитритов, так и для отличия их от нитратов.

Подлинность нитритов подтверждают также их взаимодействием в кислой среде с антипирином. В результате образуется окрашенный в зеленый цвет нитрозоантипирин:



Нитриты можно идентифицировать по взаимодействию с дифениламино в среде серной кислоты концентрированной (возникает синее окрашивание).

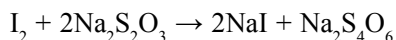
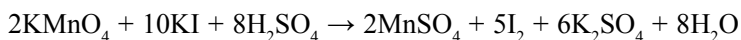
При нанесении капли подкисленного раствора, содержащего нитрит-ион, на пропитанную бумагу калия йодидом и крахмалом появляется пятно синего цвета (реакция йода):



Количественное определение натрия нитрита по ГФ проводят с помощью метода обратной перманганатометрии. При этом в колбу для титрования сначала помещают отмеренный объем раствора калия перманганата и серной кислоты, а затем туда же добавляют аликвотную долю натрия нитрита. Такой порядок определения предотвращает разложение натрия нитрита в кислой среде до его взаимодействия с титрантом:



Далее (через 20 мин) в реакционную среду добавляют избыток калия йодида и выделившийся йод титруют стандартным 0,1M раствором натрия тиосульфата:



Натрия нитрит хранят в темном месте, в хорошо укупореженных склянках из оранжевого стекла.

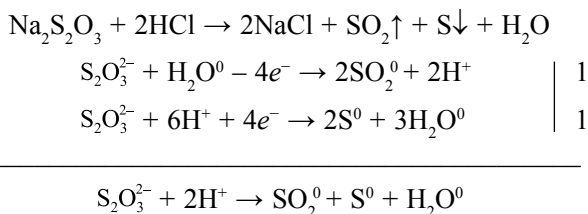
Натрия нитрит назначают внутрь, подкожно и внутривенно (в виде 1%-го раствора) как коронарорасширяющее средство при стенокардии.

Натрия тиосульфат

По агрегатному состоянию натрия тиосульфат представляет собой бесцветные прозрачные кристаллы состава $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Легко растворим в воде. В теплом сухом воздухе выветривается, во влажном воздухе слегка расплывается. При 50°C плавится в кристаллизационной воде.

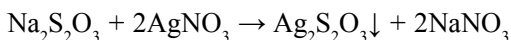
Натрия тиосульфат — соль средней по силе и крайне неустойчивой тиосерной кислоты. Обладает сильными восстановительными свойствами и способностью к комплексообразованию.

В кислой среде разлагается с образованием свободной серы и оксида серы (IV):

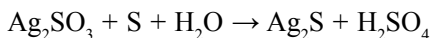
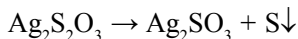


Реакции с хлороводородной кислотой и серебра нитратом ГФ использует в качестве испытаний подлинности натрия тиосульфата.

При взаимодействии раствора натрия тиосульфата с водным раствором серебра нитрата сначала образуется нерастворимая соль белого цвета — серебра тиосульфат:

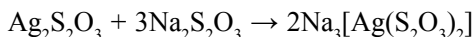


Затем серебра тиосульфат разлагается в результате внутримолекулярной окислительно-восстановительной реакции до серебра сульфида:



Цвет осадка при этом меняется последовательно — от белого через желтый и бурый до черного.

Если реакцию натрия тиосульфата с серебра нитратом проводить по другой методике (к раствору серебра нитрата добавлять раствор натрия тиосульфата), то выпавший белый осадок растворится в избытке реактива:

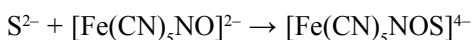


Натрия тиосульфат взаимодействует также с солями Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} . Эти реакции (как и взаимодействие с серебра нитратом) идут в два этапа: солеобразование и окисление-восстановление.

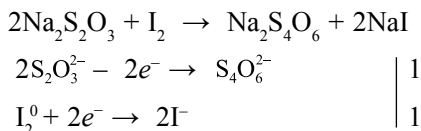
Подлинность натрия тиосульфата можно подтвердить реакцией с железом (III) хлоридом, по образованию фиолетового быстро исчезающего окрашивания.

Специфическими примесями натрия тиосульфата бывают сульфиты, сульфаты и сульфиды. Сульфиты и сульфаты определяют в одной пробе. При этом к испытуемому раствору добавляют по каплям раствор йода до желтоватого окрашивания (сульфиты при этом окисляются до сульфатов), затем прибавляют раствор бария нитрата. Жидкость должна оставаться прозрачной (помутнение указывает на примесь сульфитов или сульфатов).

Для обнаружения сульфидов ГФ использует способность последних (как восстановителей) взаимодействовать с натрия нитропруссидом с образованием комплексного аниона состава:



Фармакопейный метод количественного определения натрия тиосульфата — йодометрия:



Хранят натрия тиосульфат в герметично закрытой таре. Под действием света и углекислоты воздуха растворы натрия тиосульфата постепенно мутнеют из-за выделения серы.

Натрия тиосульфат применяют в качестве противотоксического и десенсибилизирующего средства. При отравлении цианидами после приема внутрь 10%-го раствора натрия тиосульфата (20–30 мл) образуются менее токсичные тиоцианаты.

При отравлении солями тяжелых металлов (ртути, мышьяка, таллия, свинца) под действием натрия тиосульфата образуются малорастворимые сульфиды.

ГЛАВА 3

Натрия гидрокарбонат, лития карбонат, соединения магния, кальция, бария и бора

К данной группе ЛС относятся широко применяемые в медицине неорганические соединения (табл. 3.1) магния, используемые парентерально как успокаивающее, спазмолитическое, гипотензивное средство и путем приема внутрь как слабительное (магния сульфат). Магния оксид — антацидное средство.

Кальция хлорид применяют в качестве источника ионов Ca^{2+} , антиаллергического и кровоостанавливающего средства. Кальция сульфат, имеющий формулу $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, используют для наложения твердых повязок при переломах, так как он обладает способностью затвердевать при смешивании с водой, образуя при этом дигидрат кальция сульфата.

Натрия гидрокарбонат применяют как антацидное средство. Его также используют в качестве наполнителя при таблетировании ЛС. Натрия гидрокарбонат применяют и как стабилизатор при изготовлении некоторых инъекционных растворов (например, раствор натрия тиосульфата). Лития карбонат используют в психиатрии для купирования маниакальных приступов.

Производные бора — наружные антисептические средства.

Применение бария сульфата основано на его способности не пропускать рентгеновские лучи. Его используют при рентгенологических исследованиях желудка и кишечника.

Таблица 3.1

Лекарственные средства: натрия гидрокарбонат, лития карбонат, соединения магния, кальция, бария и бора

Название (русское, латинское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<i>Natrii hydrocarbonas</i> . Натрия гидрокарбонат NaHCO_3	Белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Устойчив в сухом воздухе, медленно разлагается во влажном. Антацидное средство

Продолжение таблицы 3.1

Название (русское, латинское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<i>Lithii carbonas.</i> Лития карбонат Li_2CO_3	Белый кристаллический порошок, трудно растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Психотропное средство
<i>Magnesii sulfas.</i> Магния сульфат $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	Белый порошок или бесцветные призматические кристаллы. Выветривается на воздухе. Легко растворим в воде, очень легко — в кипящей воде, практически нерастворим в спирте. Гипотензивное (в виде инъекций) и слабительное (при приеме внутрь) средство
<i>Magnesii oxydum.</i> Магния оксид MgO	Белый мелкий легкий порошок без запаха. Практически нерастворим в воде и спирте. Растворим в разбавленных хлороводородной, серной и уксусной кислотах. Антацидное средство
<i>Calcii chloridum.</i> Кальция хлорид $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Бесцветные призматические кристаллы без запаха. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте. Гигроскопичен, на воздухе расплывается. Противоаллергическое, противовоспалительное, гемостатическое средство
<i>Calcii sulfas ustus.</i> Кальция сульфат жженный $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$	Сухой мелкий аморфный порошок белого или слегка сероватого цвета. Плохо растворим в воде. Применяют для изготовления гипсовых повязок
<i>Barii sulfas.</i> Бария сульфат BaSO_4	Белый, тонкий, рыхлый порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, разбавленных кислотах и щелочах, органических растворителей
<i>Acidum boricum.</i> Борная кислота H_3BO_3 $\text{B}(\text{OH})_3$	Бесцветные, блестящие, слегка жирные на ощупь чешуйки или мелкий кристаллический порошок, без запаха. Растворим в воде, спирте и глицерине. Антибактериальное, противогрибковое, вяжущее средство
<i>Natrii tetraboras.</i> Натрия тетраборат $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	Бесцветные, прозрачные, легко выветривающиеся кристаллы или белый кристаллический порошок. Растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, практически нерастворим в спирте, легко растворим в глицерине

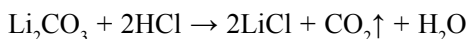
Натрия гидрокарбонат и лития карбонат

Данные лекарственные вещества — соли, образованные щелочными металлами и слабой угольной кислотой. Растворимая в воде соль — натрия гидрокарбонат, имеет слабощелочную реакцию среды.

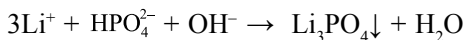
Определение подлинности. Подлинность ЛС проверяют по катиону и аниону.

Реакции на ион Na^+ . Схему реакции см. с. 40.

Реакции на ион Li^+ проводят после растворения лития карбоната в кислоте, так как в воде вещество не растворяется:



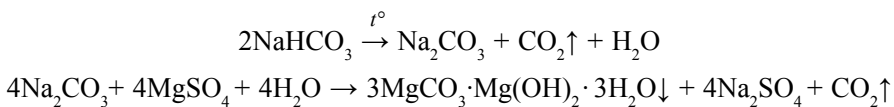
Растворимые соли лития с раствором натрия фосфата в слабощелочной среде дают белый осадок лития фосфата:



Соли лития окрашивают бесцветное пламя горелки в карминово-красный цвет.

Реакции на анионы HCO_3^- и CO_3^{2-} основаны на вытеснении разбавленными неорганическими кислотами угольной кислоты из ее солей. Угольная кислота нестойкая, при ее разложении выделяется CO_2 (в виде пузырьков газа), который дает белый осадок при пропускании его через известковую воду (схему реакции см. с. 39).

При кипячении с насыщенным раствором магния сульфата гидрокарбонат-ион (как и карбонат-ион, так как при кипячении гидрокарбонат-ион переходит в карбонат) дает белый осадок:

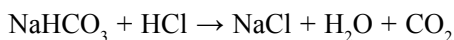


Чистота. У натрия гидрокарбоната определяют наличие менее растворимых примесей по эталону мутности № 4.

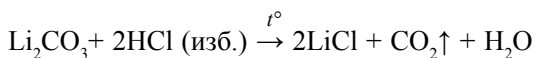
Для приготовления инъекционных растворов натрия гидрокарбоната используют натрия гидрокарбонат, который должен быть бесцветным и прозрачным.

Количественно примесь карбонатов определяют прокаливанием. Потеря в массе при этом должна быть не менее 36,6%. Чем больше примеси карбонатов, тем меньше потеря в массе при прокаливании.

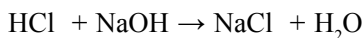
Количественное определение. Натрия гидрокарбонат и лития карбонат количественно определяют ацидиметрически. Титрант — 0,1М раствор хлороводородной кислоты, индикатор — метиловый оранжевый. Определение натрия гидрокарбоната проводят прямым методом:



Лития карбонат определяют обратным способом, так как препарат в воде не растворяется. Кроме того, необходимо удалить выделяющийся CO_2 , способный повлиять на результат количественного определения:



Полученный раствор кипятят до удаления CO_2 , остаток хлороводородной кислоты титруют стандартным раствором натрия гидроксида:



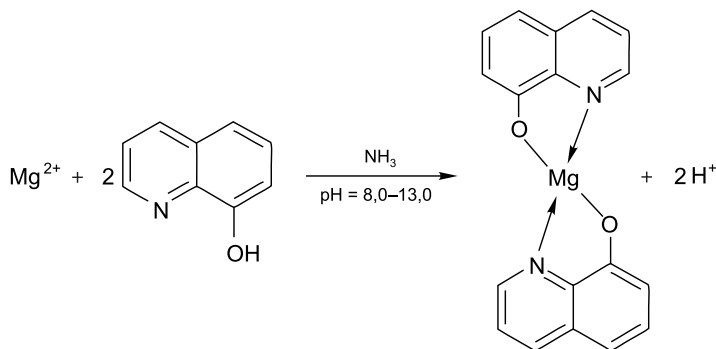
Хранят лекарственные вещества в хорошо укуренной таре.

Соединения магния и кальция

Магний и кальций обладают ярко выраженными металлическими свойствами.

Со щелочами ионы магния и кальция образуют осадки гидроксидов белого цвета $\text{Mg}(\text{OH})_2$ и $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Ион магния, в отличие от иона кальция, образует нерастворимый гидроксид с раствором аммиака.

Определение подлинности. Реакции подлинности на ионы магния и кальция см. с. 38–39. На соединения магния часто проводят реакцию с 8-оксихинолином. Испытание проводят в среде аммиачного буферного раствора ($\text{pH} = 8,0\text{--}13,0$; нагревание ускоряет процесс), в результате выпадает желто-зеленый кристаллический осадок внутримолекулярного хелата — 8-оксихинолята магния:



Реакции на анионы: хлориды и сульфаты см. с. 41–42.

Количественное определение. Общим методом количественного определения лекарственных веществ группы магния и кальция служит комплексонометрия (см. «Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии» — М.: Медицина, 2001. — С. 123). Комплексонометрия — титриметрический метод, основанный на реакциях комплексообразования ионов металлов с комплексоном. Комплексономы называют полидентатные хелатообразующие органические соединения, отличающиеся наличием в их молекулах основных и кислотных групп, которые обеспечивают образование прочных растворимых в воде комплексов (хелатов) с ионами различных металлов.

В качестве титранта наиболее часто применяют комплексон III, трилон Б, динатриевую соль этилендиаминотетрауксусной кислоты (ЭДТА) — династрия

эдтат. С большинством металлов, имеющих более одного положительного заряда, титрант образует бесцветные хорошо растворимые в воде устойчивые хелатные комплексы.

Точку эквивалентности в комплексонометрии устанавливают с помощью металлоиндикаторов. Металлоиндикаторы — органические красители, образующие с ионами титруемого металла интенсивно окрашенные комплексы, цвет которых отличается от окраски свободного индикатора, свойственного ему при данном значении рН.

Титрование раствором ЭДТА. Прямое титрование применяют для определения ионов металлов, быстро реагирующих с титрантом, при условии существования подходящего индикатора для определения конечной точки титрования. В ГФ принята общая фармакопейная статья «Комплексонометрическое титрование», в которой приведены методики определения катионов висмута, кальция, магния, цинка и др.

Определение катиона магния. Титрование проводят в аммиачном буферном растворе при рН = 9,5–10,0 с индикатором эриохром черный Т (переход окраски от красно-фиолетовой до синей).

Определение катиона кальция. Определение кальция проводят либо с индикатором хромовым темно-синим при рН = 9,5–10,0 (аммиачный буфер), либо с индикатором кислотой кальконкарбоновой при добавлении натрия гидроксид.

Хромовый темно-синий (кислотный хромовый темно-синий) в щелочной среде (рН = 9,5–10,0) имеет сине-фиолетовую окраску, а его комплексы с кальцием, магнием и цинком в тех же условиях — вишнево-красную.

Хранение. При хранении учитывают, что кристаллогидраты, например $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, $CaSO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, выветриваются, $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ — гигроскопичен и расплывается на воздухе. Магния оксид поглощает оксид углерода (IV) из воздуха, превращаясь в магния карбонат. По этим причинам указанные лекарственные вещества хранят в хорошо укупореженной таре, а кальция хлорид — в хорошо укупореженных стеклянных банках с пробками, залитыми парафином, в сухом месте.

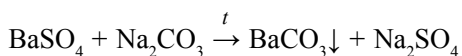
Бария сульфат

Это вещество непроницаемо для рентгеновских лучей, что позволяет применять его для рентгенологических исследований желудочно-кишечного тракта.

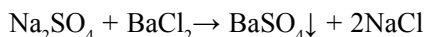
Бария сульфат относится к числу практически нерастворимых соединений (ПР = $1,1 \cdot 10^{10}$).

Растворимые соли бария окрашивают безцветное пламя горелки в желтовато-зеленый цвет.

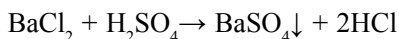
Определение подлинности. Для проведения анализа на подлинность необходимо сначала получить ионы Ba^{2+} и SO_4^{2-} , что достигается кипячением ЛС с раствором натрия карбоната:



Нерастворимый в воде бария карбонат отфильтровывают. В фильтрате определяют сульфат-ионы:

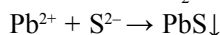
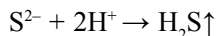


Осадок на фильтре растворяют в хлороводородной кислоте разбавленной, и в фильтрате определяют ион бария:

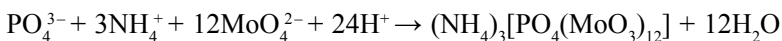


Чистота. Ионы бария токсичны, вызывают паралич сердечной мышцы; соединения бария, растворимые в кислотах, например, бария карбонат, опасны из-за их растворения в кислой среде желудка. В соответствии с ФС в ЛС проводят определение кислотно-растворимых веществ нагреванием с ледяной уксусной кислотой, жидкость упаривают, масса полученного остатка должна быть не более 0,3% в субстанции. Затем обнаруживают ионы бария после добавления к пробе серной кислоты разбавленной (жидкость должна оставаться прозрачной в течение 1 ч).

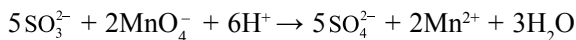
Определение примеси сульфидов проводят после кипячения лекарственного вещества с хлороводородной кислотой и нагревания до кипения в колбе, накрытой фильтровальной бумагой, смоченной раствором свинца ацетата; не должно наблюдаться потемнения бумаги:



Примесь фосфатов обнаруживают после кипячения с раствором азотной кислоты. После фильтрования к фильтрату прибавляют раствор аммония молибдата; в течение 1 ч не должен образовываться желтый осадок:



Сульфиты и другие восстановители определяют по реакции с калия перманганатом в сернокислой среде:



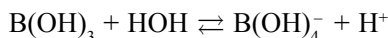
В течение 10 мин не должно происходить обесцвечивание жидкости.

Количественное определение проводят после кипячения навески бария сульфата с хлороводородной кислотой (25%). Осадок переносят на бумажный фильтр, промывают горячей водой до отрицательной реакции на хлориды. Осадок вместе с фильтром прокаливают во взвешенном тигле. Тигель после прокаливания взвешивают. Содержание бария сульфата должно быть в пределах 97,5–100,5%.

Производные бора

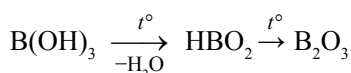
Борная кислота

Борная кислота — слабая одноосновная кислота. Кислотные свойства она проявляет, присоединяя гидроксид-ион:



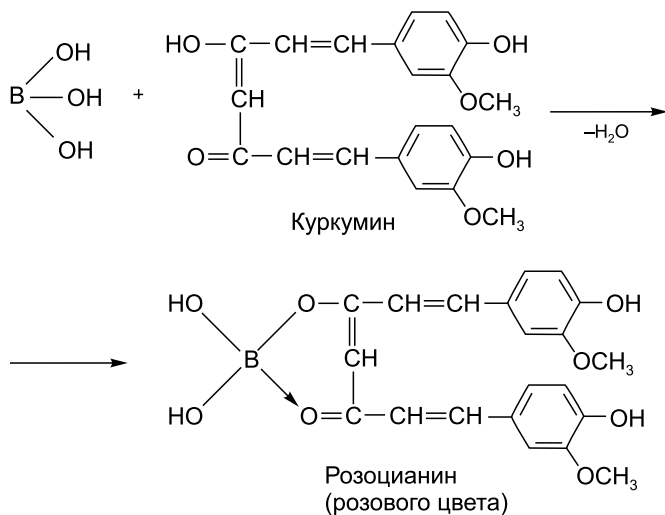
Водный раствор имеет слабокислую реакцию. Кислотные свойства борной кислоты усиливаются при ее взаимодействии с полиолами, например с глицерином или маннитом, что используют в количественном анализе.

При прокаливании борной кислоты происходит образование стеклообразной массы и в дальнейшем образуется борный ангидрид (B_2O_3):

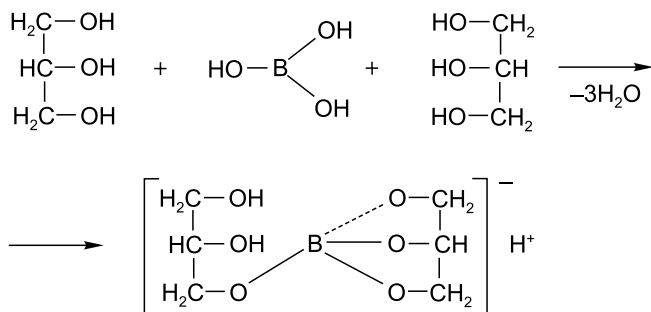


Определение подлинности. Раствор борной кислоты в этаноле горит пламенем с характерной зеленой каймой.

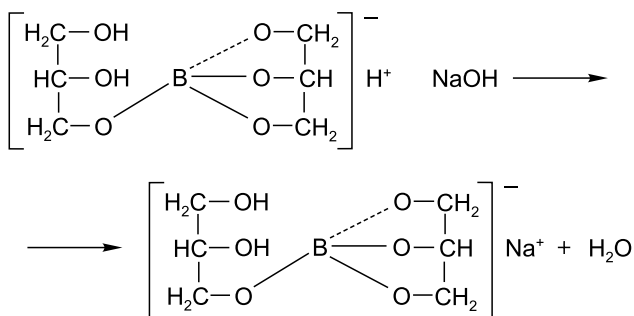
Реакция с куркумином. Борная кислота с природным красителем куркумином, нанесенным на фильтровальную бумагу, образует комплексное соединение — розоцианин (розовый цвет). При дальнейшем смачивании полученного комплекса раствором аммиака образуется зеленое окрашивание, переходящее в черное:



Количественное определение. Борная кислота образует комплексное соединение с глицерином, которое можно оттитровать щелочью как более сильное, чем исходная борная кислота. Глицерин необходимо предварительно нейтрализовать щелочью, так как он имеет слабокислую реакцию среды из-за наличия нескольких спиртовых гидроксидов:



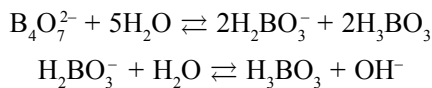
Далее полученную глицероборную кислоту оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора фенолфталеина:



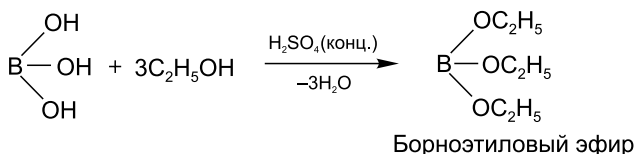
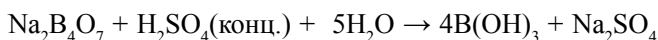
Глицерин добавляют частями, так как он является ассоциирующим растворителем и препятствует диссоциации глицероборной кислоты.

Натрия тетраборат

При растворении в воде натрия тетраборат дает щелочную реакцию среды вследствие гидролиза:

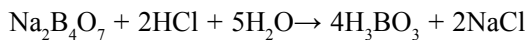


Определение подлинности. Включает все реакции, используемые для борной кислоты, а также реакцию на Na^+ . Реакцию образования борноэтилового эфира проводят со спиртом в присутствии серной кислоты концентрированной.



Полученный эфир горит пламенем с зеленой каймой.

Количественное определение натрия тетрабората проводят методом ацидометрии в присутствии индикатора метилового оранжевого:



Верхний предел содержания натрия тетрабората (не более 103%) связан с тем, что ГФ регламентирует степень выветривания кристаллизационной воды.

Хранят натрия тетраборат в хорошо укупоренной таре.

Соединения висмута, цинка, меди, серебра, железа, платины и гадолиния

Соединения висмута, цинка, серебра, меди, железа обладают широкой терапевтической активностью (табл. 4.1). Их применяют как антисептические, подсушивающие, вяжущие, прижигающие, противовоспалительные и антианемические средства. В последнее время интенсивно разрабатывают ЛС на основе платины (цитостатические средства) и гадолиния (рентгеноконтрастные средства).

Многие металлы служат необходимыми микроэлементами для жизнедеятельности организма и входят в состав ферментов. Известно, что железо и медь участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в организме. Они необходимы для синтеза гемоглобина. При недостатке железа или меди развивается гипохромная анемия.

Цинк регулирует иммунные и метаболические процессы. Недостаток цинка может привести к снижению иммунитета, нарушению роста волос, дерматиту.

Таблица 4.1

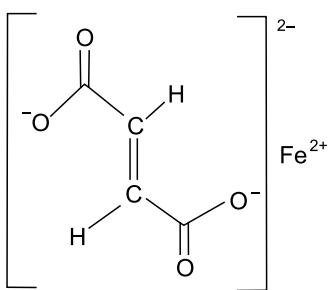
Лекарственные средства соединений висмута, цинка, меди, серебра, железа, платины, гадолиния

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Bismuthi subnitras.</i> Висмута нитрат основной</p> <p style="text-align: center;"> $\text{Bi}(\text{OH})(\text{NO}_3)_2 \cdot$ $\text{Bi}(\text{OH})_2\text{NO}_3 \cdot$ $\text{Bi}(\text{O})\text{NO}_3 \cdot$ Bi_2O_3 </p>	<p>Белый аморфный или мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в азотной и хлороводородной кислотах. Порошок, смоченный водой, окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет.</p> <p>Лекарственные формы: таблетки, присыпки, мази. Входит в состав викалина, викаира и ряда других препаратов.</p> <p>Гастропротектор, обволакивающее, вяжущее, противовоспалительное действие. Наряду с висмута нитратом основным применяют висмута субгаллат, висмута субсалицилат, висмута трикалиядидцитрат</p>

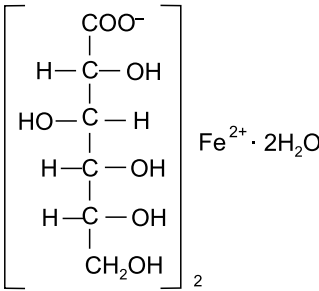
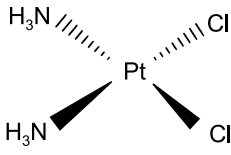
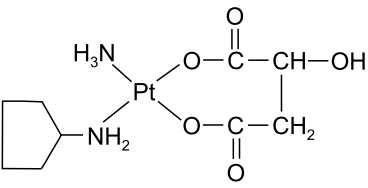
Продолжение таблицы 4.1

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Zinci sulfas.</i> Цинка сульфат</p> <p style="text-align: center;">$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$</p>	<p>Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается. Водный раствор имеет кислую реакцию среды. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте.</p> <p>Лекарственные формы: капли глазные; внутрь принимают в виде растворов.</p> <p>Антисептическое, противовоспалительное, вяжущее, раздражающее, прижигающее, рвотное средство</p>
<p><i>Zinci oxidum.</i> Цинка оксид</p> <p style="text-align: center;">ZnO</p>	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок без запаха. Поглощает углекислоту воздуха. Практически нерастворим в воде и спирте, растворим в растворах щелочей, разбавленных неорганических кислотах, а также в уксусной кислоте.</p> <p>Лекарственные формы: наружно — присыпки, мази, пасты, линименты.</p> <p>Подсушивающее, антисептическое, противовоспалительное действие</p>
<p><i>Argentii nitras.</i> Серебра нитрат</p> <p style="text-align: center;">$AgNO_3$</p>	<p>Бесцветные прозрачные кристаллы в виде пластинок или белых цилиндрических палочек, без запаха. Под действием света ЛС темнеет. Очень легко растворим в воде, трудно растворим в спирте.</p> <p>Бактерицидное, антисептическое, вяжущее, прижигающее средство.</p> <p>Сильнодействующее вещество</p>
<p><i>Protargolum.</i> Протаргол (<i>Argentum proteicum.</i>)</p>	<p>Коричнево-желтый или коричневый легкий порошок. Без запаха, слегка вяжущего вкуса. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 95%-м спирте, эфире и хлороформе. Гигроскопичен.</p> <p>Лекарственные формы: капли глазные и для носа, растворы для промывания (в урологии).</p> <p>Антисептическое, противовоспалительное, вяжущее средство</p>

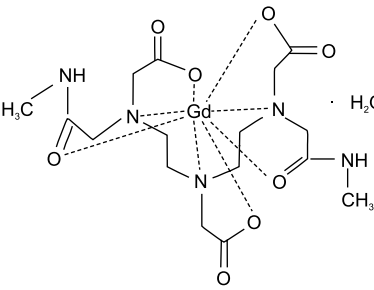
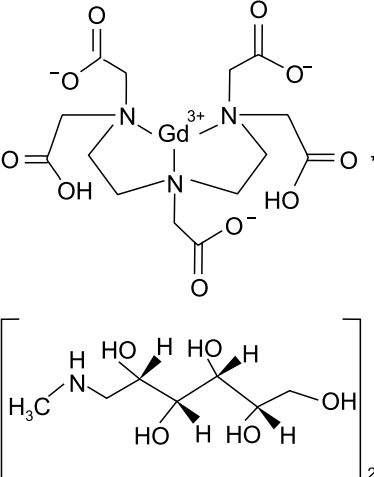
Продолжение таблицы 4.1

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Collargolum.</i> Колларгол (<i>Argentum colloidalе.</i> Серебро коллоидальное)</p>	<p>Зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском. Растворим в воде с образованием коллоидного раствора. Золь вещества (1 : 2000) имеет желтовато или красновато-бурый оттенок, прозрачен в проходящем и слегка опалесцирует в отраженном свете.</p> <p>Лекарственные формы: капли глазные, капли в нос, растворы для промывания гнойных ран и в урологии, мази.</p> <p>Антисептическое, противовоспалительное, вяжущее средство</p>
<p><i>Cupri sulfas.</i> Меди сульфат</p> <p style="text-align: center;">$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$</p>	<p>Синие кристаллы или синий кристаллический порошок без запаха, металлического вкуса. Выветривается на воздухе. Легко растворим в воде и глицерине, почти нерастворим в 95%-м спирте.</p> <p>Лекарственные формы: капли глазные, растворы для промывания желудка.</p> <p>Антисептическое, вяжущее, рвотное средство</p>
<p><i>Ferri (II) sulfas.</i> Железа (II) сульфат</p> <p style="text-align: center;">$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$</p>	<p>Призматические прозрачные кристаллы светлого голубовато-зеленого цвета или кристаллический бледно-зеленый порошок. Растворим в воде с образованием раствора слабокислой реакции. На воздухе выветривается.</p> <p>Входит в состав комплексных ЛС в виде таблеток, растворов для инъекций (ферроплекс, феррум лек и др.)</p>
<p><i>Ferri fumaras.</i> Железа фумарат. Железа (II) бутендиоат, соль (1 : 1)</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>Порошок от красновато-оранжевого до красно-коричневого цвета. Без запаха. Может содержать мягкие комки, которые при раздавливании оставляют желтый след. Мало растворим в воде, очень мало — в спирте.</p> <p>Лекарственные формы: таблетки железа фумарата и натрия докюзата пролонгированного действия.</p> <p>Используют при лечении железодефицитных анемий</p>

Продолжение таблицы 4.1

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Ferri gluconas.</i> Железа глюконат. Железа (II) D-глюконат (2 : 1) дигидрат</p> 	<p>Желтовато-серый или бледный зеленовато-желтый тонкий порошок или гранулы со слабым запахом жженого сахара. Растворим в воде при слабом нагревании, практически нерастворим в спирте. Раствор 1 : 20 имеет кислую среду по лакмусу. Лекарственные формы: капсулы, таблетки, эликсир. Используют при лечении железодефицитных анемий</p>
<p><i>Cisplatinum.</i> Цисплатин. <i>Цис</i>-дихлордиамминплатина (II)</p> 	<p>Кристаллический порошок от желтого до желто-оранжевого цвета. Мало растворим в изотоническом (0,9%) растворе натрия хлорида и в 0,1M растворе хлороводородной кислоты, очень мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте 95%-м. Лекарственные формы: раствор для инъекций. Противоопухолевое средство. Сильно действующее вещество</p>
<p><i>Cicloplatumum.</i> Циклоплатам. S(-)-малатоаммин (циклопентиламин)платина (II)</p> 	<p>Белый или белый с желтоватым или сероватым оттенком порошок, без запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 95%-м спирте, эфире, хлороформе. Лекарственная форма: раствор для инъекций. Противоопухолевое средство. Сильнодействующее вещество</p>

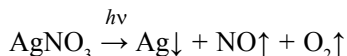
Окончание таблицы 4.1

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Gadodiamidum. Гадодиамид. Аква[N,N-бис[2-[(карбоксиметил) [(метилкарбамоил) метил]амино] этил]-глициinato(3-)] гадолиний гидрат</p> 	<p>Белый порошок без запаха. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в этаноле, легко растворим в ацетоне и хлороформе. Лекарственная форма: раствор для внутривенных инъекций. Используют при магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга, дифференциальной диагностике вида патологического процесса. Усиливает контрастность изображения</p>
<p>Gadopentetate Dimeglumin Injection. Гадопентетат димеглумин для инъекций</p> 	<p>Прозрачный свободный от частиц раствор для внутривенных инъекций. Парамагнетик, МРТ-контрастное средство</p>

Хранение. Лекарственные вещества данной группы хранят в хорошо укупоренной таре с притертой пробкой во избежание выветривания кристаллогидратов (цинка сульфат, меди сульфат, железа (II) сульфат) или поглощения углерода диоксида (цинка оксид).

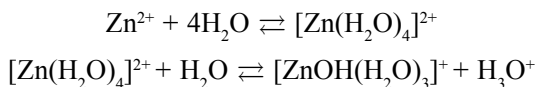
Такие препараты, как серебра нитрат, колларгол, протаргол, железа (II) сульфат, препараты платины, необходимо хранить в склянках темного стекла.

К примеру, под действием света бесцветные кристаллы серебра нитрата темнеют в результате восстановления до металлического серебра:

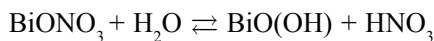


Железа (II) сульфат ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) под действием света и кислорода воздуха может окисляться и изменять внешний вид.

Цинка сульфат образован сильной кислотой и слабым основанием, поэтому при гидролизе дает кислую реакцию среды:



При смачивании водой порошок висмута нитрата основного окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет вследствие выделившейся азотной кислоты:

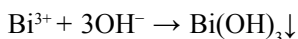


Общие химические реакции, используемые в анализе

В анализе лекарственных средств данной группы используют общие химические реакции катионов тяжелых металлов: с раствором аммиака, осаждение сульфидами, комплексообразования, окисления-восстановления.

Висмута нитрат основной

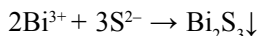
Реакция с раствором аммиака. Ион висмута (III) с раствором аммиака образует осадок висмута гидроксида белого цвета, нерастворимый в избытке реактива и растворимый в неорганических кислотах:



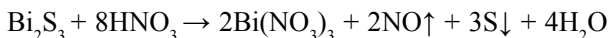
Реакция в основном имеет значение в анализе чистоты при определении примеси соединений меди. Примесь не должна обнаруживаться в пределах чувствительности реакции с раствором аммиака. При наличии примеси иона меди с раствором аммиака образуется комплексный ион $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, окрашенный в темно-синий цвет. Кроме иона меди (II) из примесей ионов тяжелых металлов определяют недопустимую примесь иона свинца (II) с серной кислотой разбавленной; по эталону определяют примесь иона серебра с хлороводородной кислотой разбавленной и др.

Реакция осаждения сульфидами

Ион висмута с сульфид-ионом образует коричневато-черный осадок:



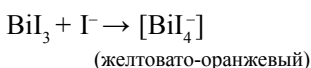
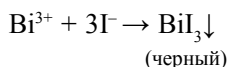
Осадок нерастворим в неорганических кислотах, за исключением азотной кислоты концентрированной, в которой осадок растворяется с выделением свободной серы:



Реакцию используют для определения подлинности иона висмута и при определении примеси солей щелочных и щелочноземельных металлов. Для этого сначала ион висмута осаждают сероводородом до висмута сульфида, осадок отфильтровывают, а в фильтрате количественно по остатку после прокаливания определяют примесь.

Реакция комплексообразования с раствором калия йодида

Ион висмута с раствором калия йодида при добавлении серной кислоты разбавленной образует осадок черного цвета, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желтовато-оранжевого цвета, содержащего ионы тетрагидривисмутата (III) общей формулы $[\text{BiI}_4]^-$:



Реакцию используют для определения подлинности иона висмута.

Тетрагидривисмутат (III) калия (реактив Драгендорфа) служит общим реагентом для идентификации азотсодержащих органических веществ.

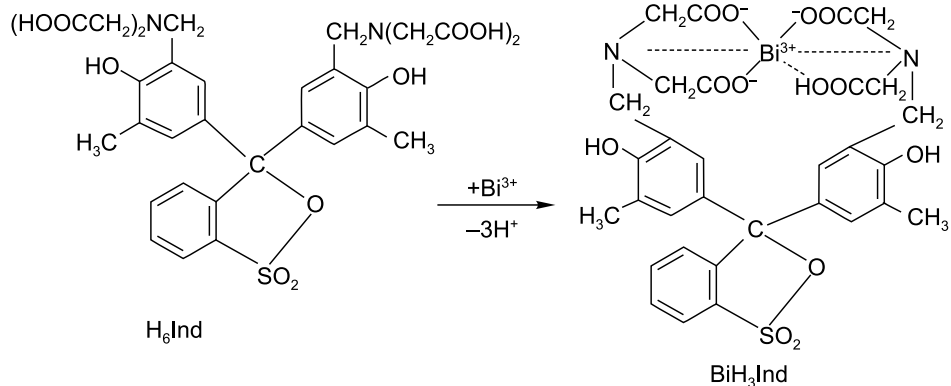
Прокаливание

При прокаливании порошка висмута нитрата основного образуется остаток ярко-желтого цвета, выделяются бурые пары азота (IV) оксида:

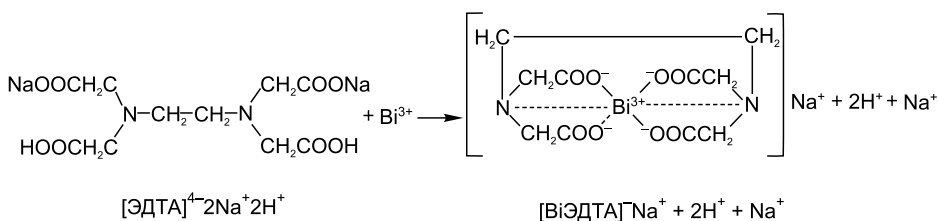


Комплексометрия. Способ титрования прямой. Титрант 0,05М стандартный раствор натрия ЭДТА (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, или трилон Б). Индикатор — ксиленоловый оранжевый (группа трифенилметановых красителей). Определение проводят в кислой среде при $\text{pH} = 1,0-2,0$.

Висмута нитрат основной (смесь основных солей висмута нитрата $\text{Bi}(\text{OH})_2\text{NO}_3$, $\text{BiOH}(\text{NO}_3)_2$, BiONO_3) растворяют в горячей азотной кислоте, при этом образуется висмута нитрат, который с индикатором образует комплекс, окрашенный в красный цвет:

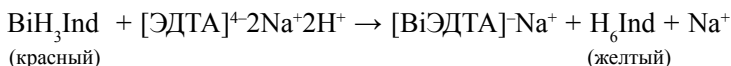


Далее проводят титрование стандартным раствором ЭДТА свободных ионов висмута. При этом образуется бесцветный растворимый комплекс титранта с металлом:



На последней стадии происходит разрушение комплекса металл–индикатор и образование более устойчивого комплекса металл–ЭДТА и свободного индикатора (конечная точка титрования достигается после того, как все ионы висмута будут оттитрованы и добавлен избыток раствора ЭДТА (1–2 капли)).

При этом красная окраска раствора переходит в желтую (цвет свободного индикатора).



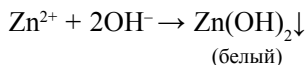
Висмута нитрат основной не имеет постоянного состава, поэтому расчет количественного содержания ведут по висмута оксиду, которого в лекарственном веществе должно быть не менее 79% и не более 82,0%:

$$\begin{aligned}
 M(1/z) \text{ Bi}_2\text{O}_3 &= M(\text{Bi}_2\text{O}_3)/2 = 466,0/2 = 233,0 \\
 T[\text{ЭДТА}]2\text{Na}/\text{Bi}_2\text{O}_3 &= 0,05_{\text{H}} \cdot 233,0/1000 = 0,01165 \text{ г/мл}
 \end{aligned}$$

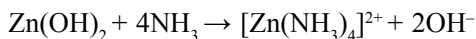
Цинка оксид и цинка сульфат

Реакция с раствором аммиака

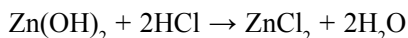
Ион цинка с раствором аммиака образует осадок цинка гидроксида белого цвета:



При добавлении избытка раствора аммиака образуется растворимый бесцветный комплексный ион тетраамминцинка:

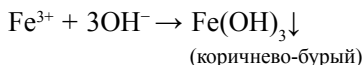


Цинка гидроксид растворим в неорганических кислотах:

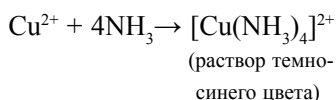
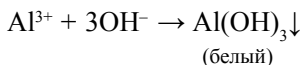


Реакцию с раствором аммиака используют в анализе чистоты при определении примесей железа, меди и алюминия, которые не должны обнаруживаться в пределах чувствительности реакции. При наличии примесей соединений железа, меди и алюминия с раствором аммиака выпадают осадки гидроксидов

соответствующих металлов и образуется ион тетраамминмеди темно-синего цвета:

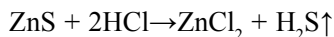
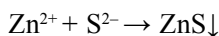


Железо (II) легко окисляется под действием света и кислорода воздуха до железа (III):



Реакция осаждения сульфидами

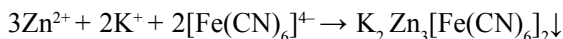
Ион цинка образует с сульфид-ионом осадок цинка сульфида белого цвета. Он легко растворим в растворе хлороводородной кислоты разбавленной и нерастворимый в разбавленной уксусной кислоте:



Данную реакцию используют для определения примеси других тяжелых металлов, дающих с реактивом осадки черного цвета, в отличие от осадка цинка сульфида белого цвета.

Реакция осаждения гексацианоферратом (II)-ионом

Ион цинка с реактивом образует белый студенистый осадок гексацианоферрата (II) цинка, калия, нерастворимый в хлороводородной кислоте разбавленной:



Реакцию используют для определения подлинности иона цинка и доказательства примеси иона цинка в других лекарственных веществах.

Для доказательства соединений цинка можно использовать реакцию образования зелени Ринмана: фильтровальная бумага, смоченная растворами соли цинка и кобальта нитрата, после сжигания дает золу, окрашенную в зеленый цвет (реакция образования смешанного оксида кобальта и цинка — зелень Ринмана составом CoZnO_4 до CoZnO_2).

Прокаливание цинка оксида. При прокаливании лекарственное вещество окрашивается в желтый цвет, а при охлаждении меняет цвет (белый).

Реакция на сульфат-ион. См. с. 41.

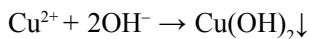
Количественное определение

Комплексонометрия. Определение проводят в среде гексаметилентетрамина, который связывает ионы водорода при титровании.

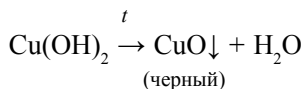
Меди сульфат

Реакция с раствором аммиака

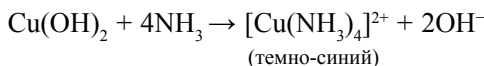
Ион меди (II) с раствором аммиака образует осадок меди (II) гидроксида голубого цвета:



При нагревании $\text{Cu}(\text{OH})_2$ происходит отщепление воды с образованием меди (II) оксида черного цвета:



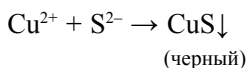
При добавлении к меди (II) гидроксиду избытка раствора аммиака образуется растворимый комплексный ион тетраамминмеди (II):



Реакцию с раствором аммиака используют для доказательства подлинности иона меди.

Реакция осаждения сульфидами

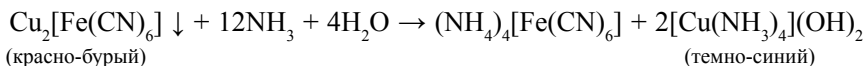
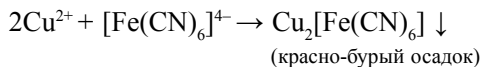
Ион меди (II) с сульфид-ионом образует осадок меди (II) сульфида черного цвета, нерастворимый в хлороводородной кислоте разбавленной:



Реакция используется ГФ при определении примесей солей металлов, не осаждаемых сероводородом (ионы Na^+ , K^+), для предварительного осаждения ионов меди в виде меди сульфида и дальнейшего определения примесей по остатку после прокаливанию.

Реакция осаждения гексацианоферратом (II)-ионом

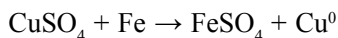
Ион меди (II) с гексацианоферратом (II)-ионом образует красно-бурый осадок комплексной соли, нерастворимый в разбавленных кислотах и растворимый в растворе аммиака с образованием комплексного иона тетраамминмеди (II) $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ темно-синего цвета:



Реакцию используют для доказательства подлинности иона меди.

Реакция окисления-восстановления

Металлы (железо, цинк, алюминий) восстанавливают ион Cu^{2+} до металлической меди. Раствор меди сульфата при соприкосновении с железом покрывает его красным налетом металлической меди, что используют для идентификации меди сульфата:



Окрашивание пламени

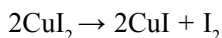
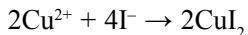
Соли меди (II) окрашивают пламя в зеленый цвет в присутствии хлороводородной кислоты.

Реакция на сульфат-ион. См. с. 41.

Меди сульфат входит в состав реактива Фелинга, применяемого в реакциях подлинности лекарственных средств, обладающих восстанавливающими свойствами, таких как глюкоза, производные стероидов и др.

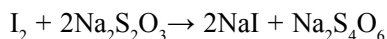
Количественное определение

Метод йодометрии. В основе метода лежит реакция восстановления Cu^{2+} до Cu^{1+} избытком калия йодида. В процессе реакции образуется меди (II) йодид и эквивалентное количество йода. Титрант — 0,1М раствор натрия тиосульфата; индикатор — крахмал:



В этой реакции йодид служит не только восстановителем меди (II), но и осадителем меди (I) — белого кристаллического осадка.

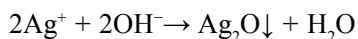
Выделившийся йод титруют раствором натрия тиосульфата:



Серебра нитрат. Протаргол. Колларгол

Реакция с раствором щелочи и аммиака

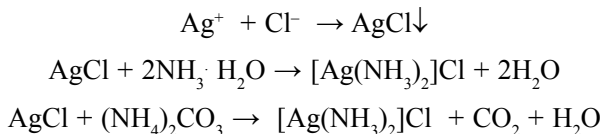
Серебра нитрат с раствором аммиака образует осадок серебра оксида черного цвета, растворимого в избытке реактива с образованием растворимого бесцветного иона диамминсеребра $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$:



Реакцию с раствором аммиака применяют при определении в лекарственном веществе примесей висмута, меди, свинца. При наличии примесей ионы висмута и свинца образуют с раствором аммиака белые осадки гидроксидов, ион меди — комплексный ион тетраамминмеди (II) $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, окрашенный в темно-синий цвет.

Реакции осаждения

Ион серебра с хлорид-ионом образует белый творожистый осадок серебра хлорида, нерастворимый в азотной кислоте, растворимый в растворах аммиака и аммония карбоната с образованием диамминсеребра хлорида:

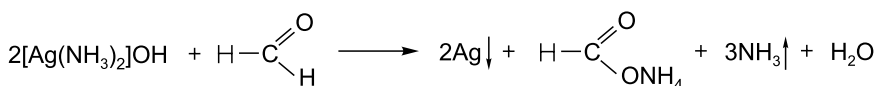


Реакция рекомендована как реакция подлинности на ион серебра.

Для иона серебра характерны реакции осаждения ионами: S^{2-} , SO_3^{2-} , SO_4^{2-} , CrO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, Br^- , I^- и другими, но все осадки растворимы в азотной кислоте разбавленной, за исключением галогенидов серебра.

Реакция окисления-восстановления — «серебряного зеркала»

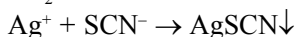
Аммиачный раствор соли серебра вступает в реакцию с альдегидами, восстанавливающими серебро до металлического, вследствие чего при нагревании образуется налет серебра на стенках пробирки в виде «серебряного зеркала». Реакцию используют для доказательства подлинности серебра нитрата:



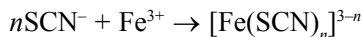
Реакция на нитрат-ион. См. с. 40.

Количественное определение

Метод тиоцианатометрии (роданометрии). Способ прямой. Стандартный раствор — 0,1М раствор аммония тиоцианата; индикатор — железоаммониевые квасцы $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$:



Титрование ведут до слабо-розовой окраски раствора вследствие образования комплексных ионов:



Для предотвращения гидролиза иона Fe^{3+} титрование ведут в слабокислой среде с добавлением азотной кислоты разбавленной.

Коллоидные соединения серебра. Серебро в коллоидных соединениях (протаргол, колларгол) не находится в диссоциированном состоянии в виде иона. Для того чтобы провести анализ на серебро, необходимо перевести его в ионное состояние, а затем идентифицировать качественными реакциями на ион серебра. Для этого проводят минерализацию полным озолением. Полученный серовато-белый остаток обрабатывают азотной кислотой разбавленной, в результате чего серебро, связанное с белком, переходит в ионное состояние. Далее проводят реакции на ион серебра.

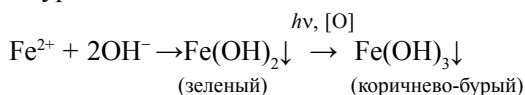
Определение белка. При сжигании 0,1–0,2 г вещества происходит обугливание и распространяется запах жженого рога.

Биуретовая проба. Реакция основана на способности белков (аминокислот) образовывать окрашенный комплекс с меди сульфатом в фиолетовый цвет.

Количественное определение. Используют метод тиоцианатометрии после предварительной минерализации серной и азотной кислотами концентрированными при нагревании в колбе Кьельдаля для перевода связанного серебра в ионное состояние. Затем проводят количественное определение методом тиоцианатометрии.

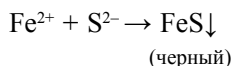
Железа (II) сульфат

Реакция с раствором аммиака. Ион железа (II) с раствором аммиака образует железа (II) гидроксид зеленого цвета, переходящий на воздухе в железа (III) гидроксид коричнево-бурого цвета:



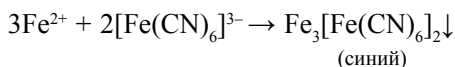
Реакцию с раствором аммиака применяют для определения недопустимой примеси солей меди. При наличии примеси образуется окрашенный комплекс тетраамминмеди $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ темно-синего цвета.

Реакция осаждения сульфидами. Ион железа (II) с сульфид-ионом образует осадок черного цвета, растворимый в разбавленных неорганических кислотах:



Реакцию применяют для определения примеси тяжелых металлов. Для этого сначала окисляют Fe^{2+} до Fe^{3+} пергидролем при нагревании, затем осаждают ион железа (III) концентрированным раствором аммиака до железа (III) гидроксида, осадок отфильтровывают и в фильтрате определяют примесь тяжелых металлов с сульфид-ионами по эталону.

Реакция осаждения калия гексацианоферратом (III). Ион железа (II) с гексацианоферратом (III)-ионом образует синий осадок гексацианоферрата (III) железа (II):



Возможно также образование комплексов: $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ и $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$.

Осадок нерастворим в неорганических кислотах, в щелочной среде образует железа (II) гидроксид зеленого цвета.

Реакция на сульфат-ион. См. с. 41.

Количественное определение железа (II) сульфата проводят методом перманганатометрии. Способ прямой. Стандартный раствор и индикатор — 0,02M раствор калия перманганата, титрование ведут до устойчивой розовой окраски раствора:

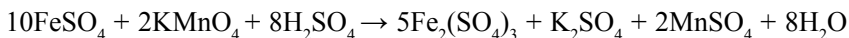


Таблица 4.2

**Методы анализа комплексных соединений
железа, платины и гадолиния**

Название	Подлинность	Количественное определение
Железа фумарат	<ul style="list-style-type: none"> • Фумарат-ион: ИК-спектр. • Ион Fe^{2+}: (см. железа (II) сульфат) 	Цериметрия. Прямое титрование. Титрант — 0,1М раствор церия сульфата. Индикатор — <i>o</i> -фенантролин, который с Fe^{2+} образует комплекс красного цвета (ферроин). В точке эквивалентности цвет меняется до зеленого
Железа глюконат	<ul style="list-style-type: none"> • Глюконат-ион: с железа (III) хлоридом светло-зеленое окрашивание; • Ион Fe^{2+}: (см. железа (II) сульфат) 	Цериметрия (см. выше железа фумарат)
Цисплатин	<ul style="list-style-type: none"> • УФ-спектры лекарственного вещества и раствора стандартного образца должны совпадать. • Аммиак: при кипячении ЛС со смесью цинковой пыли и натрия гидроксида происходит выделению аммиака, который обнаруживают красным лакмусом: $\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pt} + 4\text{NaOH} + \text{Zn} + 2\text{H}_2\text{O} = 2\text{NH}_3\uparrow + \text{Na}_2[\text{Pt}(\text{OH})_2\text{Cl}_2] + \text{H}_2\uparrow + \text{Na}_2[\text{Zn}(\text{OH})_4].$ • Платина: восстановление платины муравьиной кислотой (выпадает черный осадок): $\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pt} + \text{HCOOH} = \text{Pt}\downarrow + 2\text{NH}_4\text{Cl} + \text{CO}_2\uparrow.$ (черный) • Хлорид-ион: с серебра нитратом 	Гравиметрия. Метод Кьельдаля. ВЭЖХ

Окончание таблицы 4.2

Название	Подлинность	Количественное определение
Циклоплатам	<ul style="list-style-type: none">Доказательство наличия платины: препарат дает с раствором SbCl_2 желтое окрашивание.Остаток яблочной кислоты: с раствором β-нафтола в серной кислоте концентрированной при нагревании появляется желто-зеленое окрашивание с синей флуоресценцией.Аммиак: с цинковой пылью, серной кислотой при нагревании и последующем добавлении избытка натрия гидроксида и реактива Несслера выделяется осадок красно-бурого цвета.Сложно-эфирная группа: образование окрашенных гидроксаматов железа, меди или кобальта.Доказательство наличия хлорид-иона с серебра нитратом	Гравиметрия. Спектрофотометрия
Гадолиамид	<ul style="list-style-type: none">ИК-спектроскопия.Атомно-адсорбционная спектроскопия	Атомно-адсорбционная спектроскопия. ВЭЖХ

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

ГЛАВА 5

Алифатические алканы, их галогено- и кислородосодержащие производные

Органические вещества и их выделение из природных источников было продиктовано практическими потребностями человека. С давних пор известны масла, жиры, сахар, крахмал и многие другие вещества.

Первый период развития органической химии, эмпирический, — от первого знакомства человека с органическими веществами до возникновения органической химии как науки. В этот период познание органических веществ, способов их выделения и переработки происходило опытным путем. К концу эмпирического периода были известны многие органические соединения.

Второй период, аналитический, связан с появлением методов определения состава органических веществ. Именно в этот период было установлено, что все органические соединения содержат углерод. Кроме углерода в состав органических соединений входят водород, азот, фосфор, которые называют элементами-органогенами. Стало ясно, что органические соединения отличаются от неорганических прежде всего по составу.

ЛС органического происхождения составляют большую часть лекарственных веществ. В отличие от неорганических, большинство органических соединений не являются электролитами, поэтому для их анализа обычно применяют реакции ионного типа. В то время как большинство реакций между неорганическими соединениями протекают мгновенно (вследствие обмена ионами). Реакции органических веществ, как правило, идут медленно, и часто их можно остановить на образовании промежуточных продуктов.

Характерная особенность органических соединений — наличие в их молекуле функциональных групп, которые не только определяют реакции подлинности, но и лежат в основе метода количественного определения лекарственных веществ.

В исследовании органических ЛС большое значение имеет определение физических констант. Так, для твердых ЛС характерным показателем служит температура плавления, а для отдельных ЛС — показатель температурных интервалов перегонки, плотность, показатель преломления и удельное вращение. Для идентификации масел и жиров характерны химические константы: кислотное число, число омыления, йодное число и т. д. Эти показатели не только важны в определении подлинности ЛС, но и являются критериями чистоты.

Галогенопроизводные углеводородов

К данной группе относятся производные углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода заменены атомами галогена.

Таблица 5.1

Лекарственные средства галогенопроизводных углеводородов

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p><i>Halothanum.</i> Галотан. <i>Phthorothanum.</i> Фторотан 1,1,1-Трифтор-2-хлор-2-бромэтан</p> $ \begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Cl} \\ \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{Br} \end{array} $	<p>Прозрачная бесцветная, тяжелая, подвижная, легко летучая жидкость с запахом, напоминающим хлороформ; не воспламеняется. Содержит 0,01% тимола, добавляемого в качестве стабилизатора. Мало растворим в воде, смешивается с безводным спиртом, эфиром, хлороформом, трихлорэтиленом и летучими маслами.</p> <p>Средство для ингаляционного наркоза</p>
<p><i>Aethylchloridum.</i> Этилхлорид хлорэтил $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$</p>	<p>Прозрачная бесцветная, легко летучая жидкость со своеобразным запахом. Горит, окрашивая пламя в зеленый цвет. Умеренно растворим в воде (приблизительно в 50 частях). Смешивается во всех соотношениях со спиртом и эфиром.</p> <p>Средство для ингаляционного (кратковременного) наркоза и местного охлаждения тканей</p>

По характеру галогена различают фтор-, хлор-, бром- и йодпроизводные.

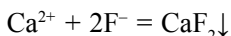
В соответствии со шкалой Полинга, галогены — более электроотрицательные элементы, чем атом углерода, находящийся в состоянии sp^3 -гибридизации. Вследствие этого электронная плотность ковалентной связи углерод-галоген (табл. 5.2) смещена в сторону атома галогена, другими словами, связь C–Hal полярна. Пара валентных электронов, образующих эту связь, сдвинута к более электроотрицательному атому. Следовательно, повышается вероятность того, что при разрыве полярной связи оба электрона уйдут к более электроотрицательному атому.

Таблица 5.2

Основные характеристики ковалентных связей в галогеналканах

Связь	Энергия связи, кДж/моль	Длина связи, нм
C–H	414	0,112
C–C	347	0,154
C–F	448	0,142
C–Cl	326	0,177
C–Br	285	0,191
C–I	213	0,213

Реакция с растворимыми солями кальция и бария. Фториды при взаимодействии с растворимыми солями кальция и бария дают белые осадки:



Реакция со смесью калия хромата и серной кислотой концентрированной (ГФ). Нагревание фторсодержащих органических соединений в смеси калия хромата и серной кислоты концентрированной приводит к образованию кислоты фтороводородной (плавиковой). Последняя взаимодействует со стеклом, образуя маслянистые капли.

Сжигание в колбе с кислородом. Метод сжигания веществ в атмосфере кислорода применяют для определения галогенов (хлора, брома, йода, фтора), а также серы и фосфора.

Сущность метода состоит в разрушении органических веществ сжиганием в атмосфере кислорода, растворении образующихся продуктов сгорания в поглощающей жидкости с последующим определением элементов, находящихся в растворе в виде ионов.

В колбу для сжигания наливают воду или другую поглощающую жидкость (для хлора и брома — раствор водорода пероксида, для йода — раствор гидроксида натрия, для фтора — вода) и пропускают в течение 3–5 мин ток кислорода. Затем поджигают свободный конец узкой полоски фильтровальной бумаги и немедленно плотно закрывают колбу пробкой, смоченной водой. Во время сжигания следует придерживать пробку рукой. По окончании сжигания колбу оставляют на 30–60 мин при периодическом перемешивании, после чего проводят определение элемента.

Минерализация хлор- и бромсодержащих органических соединений и доказательство хлорид- и бромид-ионов

Выполняют следующие действия:

- нагревание с кристаллическим натрием гидрокарбонатом;
- нагревание с водным (левомецетин) или спиртовым (хлорэтил) раствором натрия гидроксида;
- восстановление цинковой пылью в кислой или щелочной среде при нагревании (бромкамфора);
- сжигание в колбе с кислородом.

Минерализация йодсодержащих органических соединений и доказательство йодид-ионов

Выполняют следующие действия:

- нагревание кристаллического вещества в сухой пробирке (выделение фиолетовых паров йода);
- нагревание с серной кислотой концентрированной;
- нагревание со спиртовым раствором серебра нитрата;
- сжигание в колбе с кислородом.

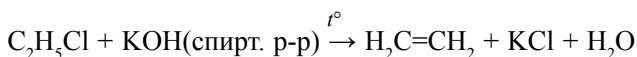
Дополнительные испытания. Для идентификации фторотана кроме указанных реакций используют следующие испытания:

- ИК-спектр фторотана и стандартного образца фторотана должны быть идентичны (ГФ);
- определяют показатель преломления (1,3695–1,3705), плотность (1,865–1,870 г/мл), температуру кипения (49–51 °С) (ГФ);
- после добавления раствора фторотана к серной кислоте концентрированной ЛС должно находиться в нижнем слое. Плотность фторотана (1,865–1,870 г/мл) больше, чем у серной кислоты концентрированной (1,8300–1,8350 г/мл). Это испытание позволяет также отличить фторотан от хлороформа (1,474–1,483 г/мл) (ГФ).

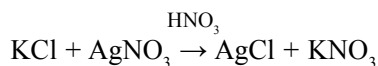
Во фторотане в водной вытяжке определяют предел кислотности или щелочности (титрование стандартными растворами натрия гидроксида и хлороводородной кислоты).

Фторотан не должен содержать хлоридов и бромидов (обнаруживают по реакции с раствором серебра нитрата в азотнокислой среде), а также свободных хлора и брома (обнаруживают по реакции с калия йодидом и крахмалом).

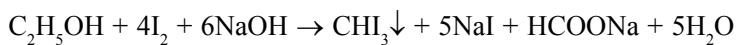
Ковалентно связанный хлор в хлорэтиле минерализуют спиртовым раствором калия гидроксида при нагревании с обратным холодильником (ГФ):



Охлажденный раствор дает качественную реакцию на хлориды:



Показателями качества также служат температура кипения 12–13 °С и плотность 0,919–0,923 г/мл при 0 °С, кислотность. Не должно содержаться примесей, например спирта этилового, определяют по реакции образования йодоформа:



Раствор не должен становиться мутным.

Спирты

Спирты — производные углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода заменены на гидроксильные группы. В зависимости от числа гидроксильных групп спирты подразделяют на одно-, двух-, трехатомные и т. д., а в зависимости от характера углеводородного радикала — на алифатические, алициклические и ароматические.

К лекарственным веществам группы алифатических спиртов относят этанол (спирт этиловый) и глицерол (глицерин). Свойства данных лекарственных веществ приведены в табл. 5.3.

Таблица 5.3

Лекарственные средства группы алифатических спиртов

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p><i>Spiritus aethylicus</i> 95%. Спирт этиловый 95%.</p> <p><i>Spiritus aethylicus</i> 90, 70 и 40%. Спирт этиловый 90, 70 и 40%</p> <p>C_2H_5OH</p>	<p>Кипит при 78 °С. Легко воспламеняется, горит синеватым, слабо светящимся бездымным пламенем.</p> <p>Смешивается во всех отношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном и глицерином. Прозрачная, бесцветная, подвижная жидкость с характерным запахом</p>
<p><i>Glycerinum</i>. Глицерин</p> $\begin{array}{c} CH_2 - CH - CH_2 \\ \quad \quad \\ OH \quad OH \quad OH \end{array}$	<p>Густая, прозрачная, бесцветная или почти бесцветная гигроскопичная жидкость.</p> <p>Смешивается с водой и спиртом, мало с эфиром</p>

Физические свойства спиртов существенно зависят от строения углеводородного радикала и положения гидроксильной группы. Так, этанол и глицерин смешиваются с водой во всех отношениях. С ростом молекулярной массы растворимость спиртов в воде резко падает.

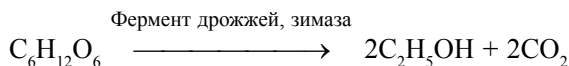
С увеличением числа гидроксильных групп происходит повышение относительной плотности и температуры кипения спиртов. Спирты обладают очень высокими температурами кипения по сравнению с представителями таких классов органических соединений, как алканы, тиолы, амины. К примеру, температура кипения этанола 78 °С, тогда как хлорэтана — 13 °С, а этана — 88,5 °С. Эти различия обусловлены особенностями строения спиртов. Атом кислорода в молекуле спирта обладает большой электроотрицательностью и оттягивает на себя электронную плотность связанных с ним атомов, в частности атома водорода. Связь O—H в молекуле спирта сильно поляризована.

Электронная плотность на атоме водорода оказывается пониженной, поэтому он может взаимодействовать с неподеленной парой электронов атома кислорода другой молекулы спирта. Между двумя молекулами возникает водородная связь. Молекулы, связанные между собой водородными связями, образуют ассоциаты.

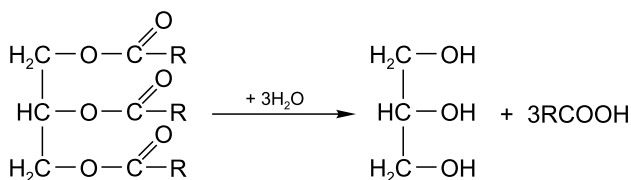
Прочность водородных связей невелика, но для их разрыва при переходе молекулы из газообразного состояния требуется дополнительная энергия. Этим и обусловлены высокие температуры кипения спиртов. Наибольшую склонность к образованию водородных связей проявляют первичные спирты. У вторичных и, особенно третичных спиртов, способность к ассоциации уменьшается, поскольку образованию водородных связей препятствуют разветвленные углеводородные радикалы.

Получение

Спирт этиловый для медицинских целей получают из природного сырья, богатого сахарами или полисахаридами (например, картофеля, злаков, фруктов и др.). Процесс сводится к обогащению углеводной фракции, гидролизу полисахаридов до мальтозы или глюкозы и получению спирта в результате брожения последней:



Глицерин впервые был выделен из жиров К. Шееле в 1779 г. Этот способ, заключающийся в гидролизе жиров под действием липаз или других катализаторов, лежит в основе современного получения глицерина:



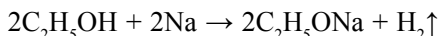
Химические свойства и реакции подлинности

Следствие большой электроотрицательности атома кислорода в молекуле спирта — поляризация связей O—H и C=O. На атомах водорода и углерода, непосредственно связанных с атомом кислорода, возникают частичные положительные заряды. Полярность связи O—H определяет ее склонность к гетероциклическому разрыву. Атом водорода гидроксильной группы становится подвижным, способным отщепляться в виде протона. Следовательно, спирты могут выступать в роли OH-кислот. В то же время наличие в молекуле спирта атома кислорода, имеющего неподеленную пару электронов, предопределяет проявление спиртами свойств оснований.

Связь углерода с кислородом вследствие ее полярности способна к гетеролитическому разрыву. Атом углерода, связанный с гидроксильной группой, несет частичный положительный заряд, может выступать в роли электрофильного центра и, следовательно, подвергаться атаке нуклеофильным реагентом, а благодаря наличию в молекуле спирта атома кислорода с неподеленной парой электронов спирты способны выступать в роли нуклеофильных реагентов в реакциях с другими соединениями.

Кислотные свойства

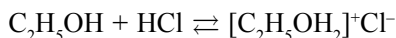
Спирты, как кислоты, взаимодействуют с активными металлами (K, Na, Ca) с образованием алкоголятов:



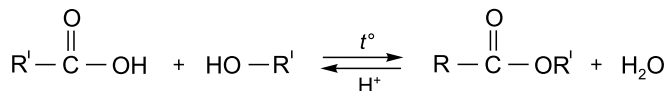
В присутствии следов влаги алкоголяты разлагаются до исходных спиртов. Это доказывает, что спирты — более слабые кислоты, чем вода, и не способны образовывать алкоголяты при действии щелочей.

Основные свойства

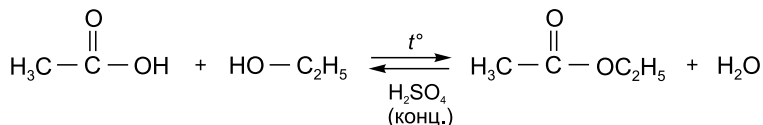
Основным центром в молекуле спирта является гетероатом кислорода, обладающий неподеленной парой электронов. При действии на спирты сильными кислотами происходит присоединение к нему протона и образуется неустойчивый алкилоксониевый ион:



Нуклеофильное замещение. При действии на спирты кислот образуются сложные эфиры:



Образование этилацетата — реакция подлинности для спирта этилового. Испытание основано на способности спиртов (в т. ч. и спирта этилового) к реакции этерификации. Сложные эфиры, полученные при взаимодействии этанола с карбоновыми кислотами с малым числом атомов углерода, обладают приятным фруктовым или цветочным запахом.



Реакции окисления. Первичные спирты окисляются до альдегидов, способных окисляться до карбоновых кислот. Вторичные спирты окисляются до кетонов. Третичные спирты более устойчивы к окислению. Если окисление все же происходит, то при этом происходит разрыв углеродной цепи и образуются карбоновые кислоты (или кетоны), содержащие меньшее число атомов углерода, чем в спирте.

Окисление спиртов обычно проводят сильными окислителями — хромовой смесью или смесью калия перманганата с серной кислотой.

Образование йодоформа. При нагревании спирта этилового с йодом в щелочной среде ощущается характерный запах йодоформа и постепенно образуется желтый осадок.

Данная реакция неспецифична: в нее вступают и некоторые другие вещества (например, кетоны, оксикислоты). Эту реакцию применяют при определении спирта этилового как примеси в других ЛС.

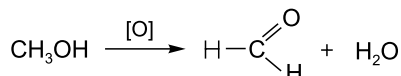
При действии сильных окислителей (перманганата калия в среде серной кислоты) спирт этиловый окисляется до ацетальдегида и далее до уксусной кислоты. Если накрыть пробирку фильтровальной бумагой, смоченной растворами нитропрусида натрия и пиперидина, в результате окисления спирта летучий ацетальдегид оставит на ней синее пятно.

У спирта этилового определяют такие показатели, как плотность, предел кислотности или щелочности. Спирт этиловый не должен содержать примесей метанола, сивушных масел, альдегидов, фурфурола.

Примесь альдегидов определяют с помощью метода фотоэлектроколориметрии по реакции с фуксинсернистой кислотой.

Примесь альдегидов можно также определить по реакции с реактивом Несслера.

Спирт метиловый и другие летучие вещества определяют методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ). Кроме этого, примесь метанола после окисления его до формальдегида:



можно определить по реакции с динатриевой солью хромотроповой кислоты (с. 113).

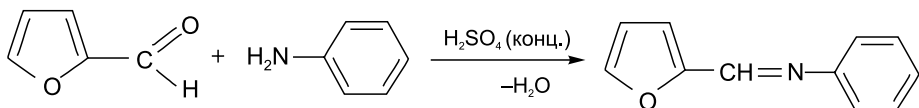
Наличие примеси восстанавливающих веществ устанавливают по реакции испытуемого спирта с калия перманганатом.

При определении органических примесей ЛС смешивают с серной кислотой концентрированной в пробирке, погруженной в ледяную воду. Полученный раствор должен оставаться бесцветным (органические примеси от действия серной кислоты концентрированной обугливаются).

Через некоторое время красно-фиолетовая окраска смеси постепенно изменяется и должна достичь окраски эталона не ранее чем через 20 мин.

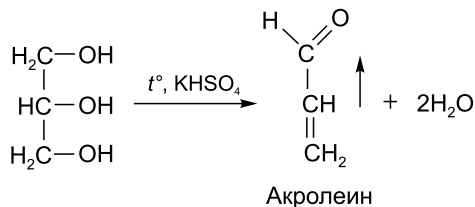
Для определения сивушных масел полоску фильтровальной бумаги смачивают смесью, состоящей из испытуемого спирта, воды и глицерина. После испарения жидкости не должен ощущаться посторонний запах.

Фурфурол определяют реакцией образования окрашенного основания Шиффа с анилином:

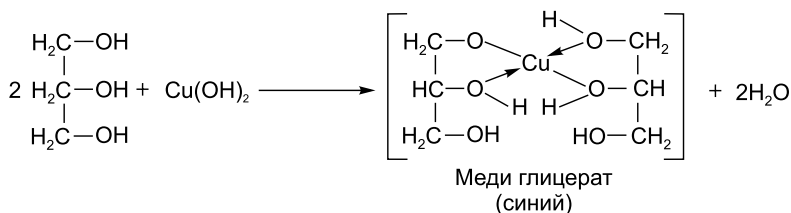


Количественное определение спирта этилового проводят по плотности. Среди известных методов количественного анализа лекарственного вещества оптимален метод ГЖХ.

Для идентификации глицерина используют реакцию дегидратации в присутствии калия гидросульфата, что приводит к образованию непредельного альдегида — акролеина, характеризующегося неприятным специфическим и раздражающим запахом (ГФ):



Глицерин, как многоатомный спирт, проявляет более сильные кислотные свойства и взаимодействует не только с металлическим натрием, но и с гидроксидами металлов:

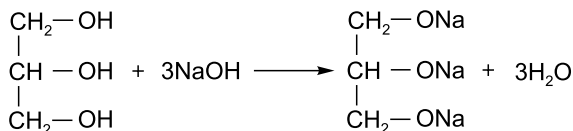


Регламентируется определение показателей: плотность (1,225–1,235 г/мл), температура кипения, предел кислотности и щелочности.

У глицерина определяют предел щелочности и кислотности. Не должно быть примеси акролеина и восстанавливающих веществ. Для этого глицерин нагревают с раствором аммиака — не должно быть пожелтения раствора. При добавлении к раствору серебра нитрата не должно образоваться ни темного осадка, ни потемнения жидкости (отсутствие восстанавливающих веществ).

Количественное определение глицерина проводят по плотности и другими методами, такими как кислотно-основное титрование или реакция окисления ЛС периодатами.

Варианты кислотно-основного титрования глицерина — ацелирование и алкалиметрия. При алкалиметрическом определении глицерина его нагревают с избытком титрованного раствора натрия гидроксида. Затем остаток натрия гидроксида оттитровывают стандартным раствором хлороводородной кислоты:



Расчеты проводят по формуле обратного титрования:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{NaOH}} \cdot k - V_{\text{HCl}} \cdot k) T_{\text{NaOH/глиц.}}}{m_{\text{навески}}} \cdot 100\%$$

Простые эфиры

Простые эфиры — производные спиртов и фенолов, в которых атом водорода гидроксильной группы заменен на углеводородный радикал.

Простые эфиры имеют общую формулу R–O–R.

ЛС алифатического простого эфира диэтилового — эфир медицинский и эфир для наркоза стабилизированный (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Лекарственные средства эфира диэтилового

Название препарата (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства
<p><i>Aether medicinalis.</i> Эфир медицинский</p> $\text{C}_2\text{H}_5\text{—O—C}_2\text{H}_5$	<p>Бесцветная, прозрачная, весьма подвижная, легко воспламеняющаяся летучая жидкость со своеобразным запахом. Пары эфира с воздухом, кислородом и оксидом азота (I) в определенных концентрациях образуют взрывчатую смесь. Растворим в 12 частях воды, смешивается во всех соотношениях со спиртом 95%-м, бензолом, хлороформом, петролевым эфиром, жирными и эфирными маслами</p>
<p><i>Aether pro narcosi stabilisatum.</i> Эфир для наркоза стабилизированный</p>	<p>ЛС стабилизировано антиоксидантом <i>n</i>-фенилендиамином</p>

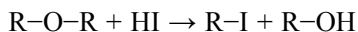
Простые эфиры — бесцветные жидкости, плотность которых меньше воды. Они кипят при более низких температурах, чем спирты, из которых их получают, несмотря на то, что содержат удвоенное количество атомов углерода. К примеру, температура кипения этанола 95–78 °С, а эфира диэтилового — 36 °С. Это различие обусловлено тем, что простые эфиры не способны образовывать водородные связи. По той же причине плотность эфиров меньше, чем соответствующих спиртов.

Основные свойства. Простые эфиры проявляют свойства оснований за счет наличия в молекуле атома кислорода, имеющего неподеленную электронную пару. Основные свойства алифатических простых эфиров выражены сильнее, чем у спиртов. Алифатические эфиры — более сильные основания, чем ароматические, поэтому при действии неорганических кислот на простые эфиры образуются оксониевые соли:

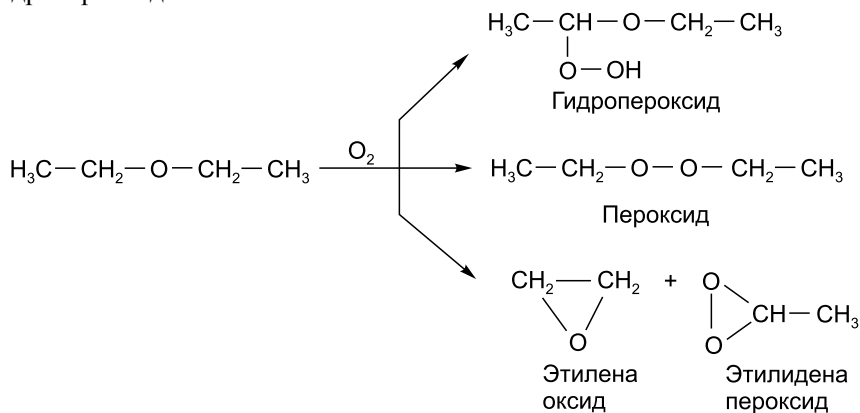


Оксониевые соли легко гидролизуются при действии воды.

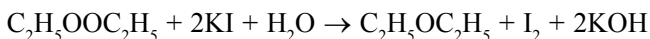
Расщепление простых эфиров. Простые алифатические эфиры и арилаллифатические эфиры (в отличие от диарилловых эфиров) расщепляются при действии бромоводородной или йодоводородной кислот с образованием галогеналкана и спирта:



Окисление простых эфиров. При хранении, особенно на свету, простые эфиры медленно окисляются кислородом воздуха с образованием пероксидов и гидропероксидов:

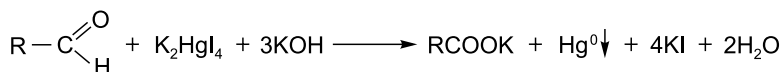


Способность эфира медицинского к окислению необходимо учитывать при работе с ним. Пробу на наличие пероксидных соединений проводят с раствором калия йодида. Если в эфире содержатся перекисные соединения, они окисляют калия йодид до свободного йода, окрашивающего и эфирный и водный слои в желтый цвет. При проведении анализа поблизости не должно находиться источников огня:



При определении температуры кипения и нелетучего остатка эфир следует предварительно проверить на содержание перекисей. При наличии перекисей указанные исследования проводить нельзя.

Кроме пероксидов в эфире медицинском проверяют наличие примесей альдегидов (образующиеся в процессе окисления эфира). При добавлении к пробе эфира медицинского реактива Несслера допустимо возникновение желто-бурой окраски, а также помутнение нижнего слоя, но не должно быть образования осадка:



При определении данной примеси в эфире для наркоза стабилизированном добавление реактива Несслера не должно вызывать ни окраски, ни помутнения реактива. Допустима слабая опалесценция.

У эфира медицинского и эфира для наркоза стабилизированного определяют такие показатели, как плотность, кислотность, нелетучий остаток. В эфире для наркоза стабилизированном определяют содержание воды с пикриновой кислотой в сухой пробирке с притертой пробкой. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски эталонного раствора.

Содержание *n*-фенилендиамина в эфире для наркоза стабилизированном определяют с помощью метода УФ-спектрофотометрии.

Хранят ЛС в герметически укупоренных склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте, вдали от огня.

Сложные эфиры (алифатические)

К данной группе относятся нитроглицерин (табл. 5.5), а также пентаэритрити-латетранитрат (эринит).

Таблица 5.5

Лекарственное средство нитроглицерина

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<i>Nitroglycerinum</i>. Нитроглицерин. Глицерина тринитрат $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{HC}-\text{O}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{NO}_2 \end{array}$	Бесцветная или бледно-желтая маслообразная жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте и эфире. Антиангинальное средство

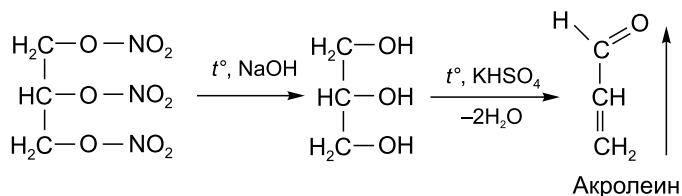
Нитроглицерин применяют в различных лекарственных формах:

- для приема внутрь:
 - нитрокор — 6,5 мг в микрокапсулах;
 - сустак мите и сустак форте — 2,6 и 6,4 мг соответственно;
 - сустонит по 2,6; 6,5 и 15 мг;
 - нитронг форте по 6,5 мг;
- трансдермальные:
 - нитро 2%-я мазь;
- буккальные:
 - тринитролонг по 1, 2, 4 мг.

Соприкосновение с кожей даже небольшого количества ЛС может вызвать сильные головные боли.

Необходимо обращаться с осторожностью при переливании, отвешивании, хранении, так как нитроглицерин взрывоопасен.

Подлинность нитроглицерина (спиртового раствора) доказывают по образованию акролеина. Для этого нитроглицерин смешивают с раствором натрия гидроксида и выпаривают на водяной бане до полного удаления спирта. Остаток смешивают с измельченным калия гидросульфатом и нагревают до вспенивания и начинающегося обугливания. Появляется острый характерный запах акролеина:

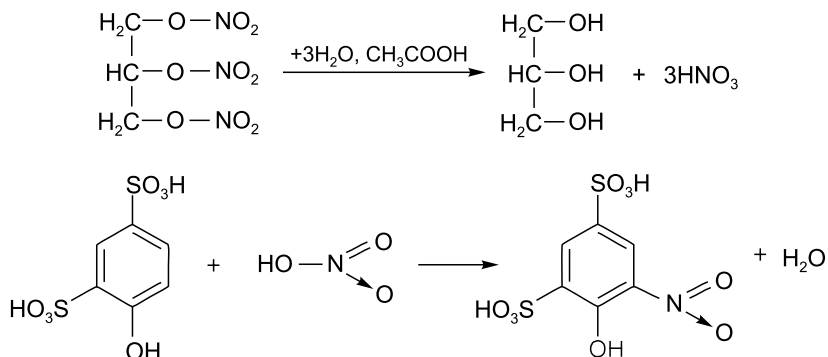


Нитроглицерин дает также характерную реакцию на нитраты.

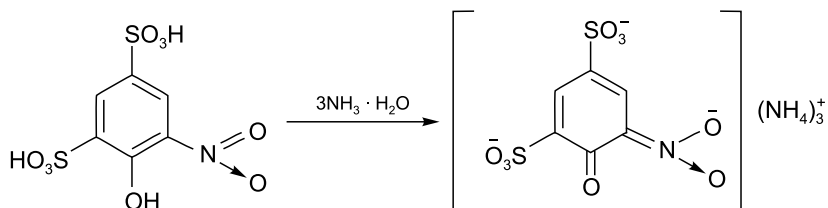
Определяют предел кислотности, неорганические нитраты, сопутствующие вещества.

Количественное определение нитроглицерина можно проводить с помощью физико-химических и титриметрических методов.

Спектрофотометрически в видимой части спектра нитроглицерин определяют после гидролиза в присутствии уксусной кислоты с последующим взаимодействием образовавшейся азотной кислоты с реактивом — кислотой фенолдисульфоновой:



В кислой среде окраска продукта менее интенсивна, чем в щелочной. По этой причине добавление избытка аммиака приводит к перегруппировке с образованием более интенсивно окрашенной аци-формы:



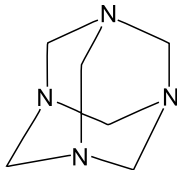
Хранение. Сильнодействующее средство. Небольшими количествами, в хорошо закупоренных склянках, в прохладном, защищенном от света месте, вдали от огня.

Альдегиды

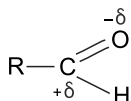
Органические лекарственные вещества, содержащие альдегидную группу, или их функциональные производные очень разнообразны по химической структуре и применению.

Таблица 5.6

Лекарственные средства группы альдегидов и их производных

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<i>Solutio formaldehydi.</i> Раствор формальдегида $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	Прозрачная бесцветная жидкость со своеобразным острым запахом. Смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом. Стабилизируют прибавлением спирта метилового, не более 1%. Антисептическое средство
<i>Chloralum hydratum.</i> Хлоралгидрат. 2,2,2-Трихлорэтандиол-1,1 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CCl}_3-\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок с характерным острым запахом. Гигроскопичен. На воздухе медленно улетучивается. Очень легко растворим в воде, спирте 95%-м и эфире, легко растворим в хлороформе. Снотворное, противосудорожное средство
<i>Methenaminum.</i> Метенамин. <i>Hexamethylenetetraminum.</i> Гексаметиленetetрамин. 1,3,5,7-Тетраазатрицик ло[3.3.1.1. ^{3.7}] декан 	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, при нагревании улетучивается не плавясь. Особенность приготовления растворов для инъекций — отсутствие стадии стерилизации. Растворы готовят в асептических условиях. Легко растворим в воде, растворим в спирте 95%-м и хлороформе, очень мало растворим в эфире. Урантисептическое средство

Структура альдегидной группы (дипольный момент карбонила, частично положительный заряд на атоме углерода, поляризуемость двойной связи) обуславливает высокую реакционную способность веществ, содержащих эту функциональную группу:



Наиболее характерны для них реакции окисления и нуклеофильного присоединения.

Реакции окисления. Для альдегидов характерно окисление слабыми окислителями в щелочной среде (реакция ускоряется при нагревании).

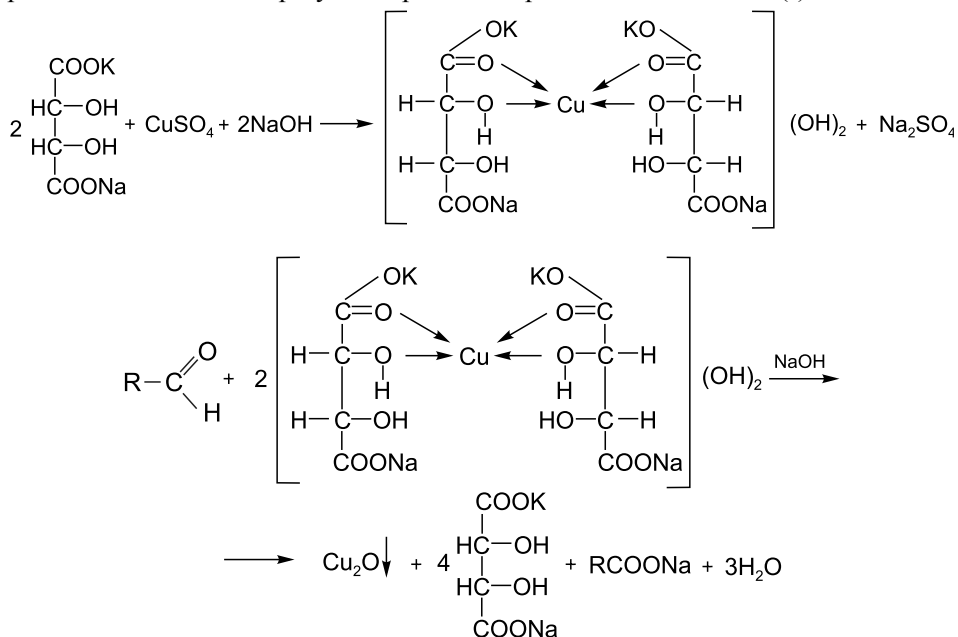
Реакция «серебряного зеркала». При действии на альдегиды аммиачного раствора серебра нитрата (реактив Толленса) на стенках пробирки выделяется тонкий слой «серебряного зеркала» или выпадает серый осадок:



Реакция с реактивом Фелинга. Реактив Фелинга — смесь равных объемов растворов:

- водного раствора меди сульфата, подкисленного серной кислотой;
- щелочного раствора калия–натрия тартрата разбавленного (сеньетова соль).

Реактив готовят перед употреблением. При взаимодействии альдегидов с реактивом Фелинга образуется оранжево-красный осадок меди (I) оксида:

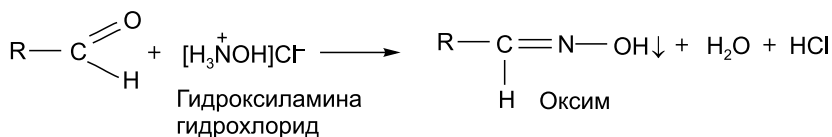


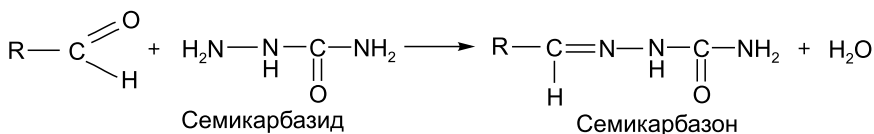
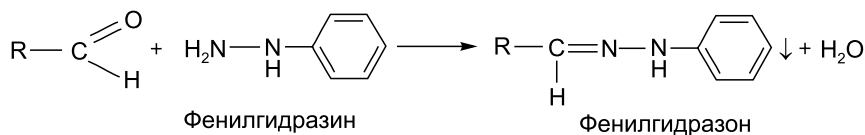
Реакция с реактивом Несслера. Реактив представляет собой щелочной раствор калия тетраiodмеркурата. При взаимодействии с ним альдегиды дают осадок металлической ртути серого или черного цвета.

Следует отметить, что реакция с реактивом Несслера более чувствительна, поэтому ее применяют главным образом для обнаружения примесей альдегидов в других ЛС.

Нуклеофильное присоединение

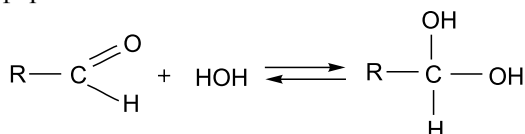
Присоединение аминов. Из реакций присоединения наибольший интерес представляет присоединение аминов и их производных. В качестве реагентов применяют гидросиламин, фенилгидразин, семикарбазид. При взаимодействии с альдегидами получают соответствующие азометины (основания Шиффа): оксимы, фенилгидразоны, семикарбазоны:





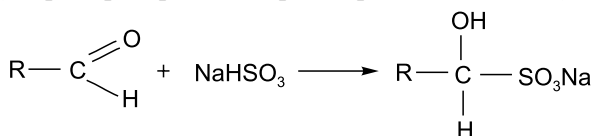
Оксимы, гидразоны и семикарбазоны, как правило, бывают нерастворимыми соединениями с характерными температурами плавления. По этой причине данные реакции применяют для качественного и количественного (гравиметрического) определения альдегидов. Образование оксимов лежит в основе оксимного титрования, используемого для количественного определения лекарственных веществ. Выделяющуюся в результате реакции хлороводородную кислоту оттитровывают стандартным раствором щелочи. Эти же реакции используют и в синтезе лекарственных веществ.

Присоединение воды. Альдегиды обратимо взаимодействуют с водой, образуя гидратные формы:

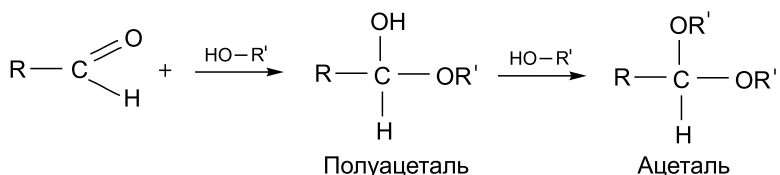


Иногда при наличии некоторых атомов или функциональных групп можно получить устойчивые соединения, например хлоралгидрат.

Присоединение натрия гидросульфита. Данную реакцию используют для получения лекарственных веществ с лучшей, чем у предшественников, растворимостью (например, стрептоцид растворимый, анальгин):



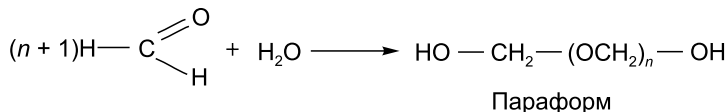
Присоединение спиртов. Альдегиды присоединяют спирты с образованием полуацеталей и ацеталей:



В кислой среде полуацетали гидролизуются до исходных альдегидов и спиртов, однако в умеренно щелочной среде они стабильны.

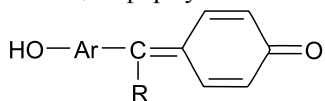
Полуацетальями являются некоторые лекарственные вещества (например, углеводы, гликозиды). Реакцию используют также в синтезе, в частности для защиты карбонильной группы (в щелочной среде).

Полимеризация. В водных растворах при определенных условиях альдегиды, в том числе формальдегид, могут полимеризоваться:

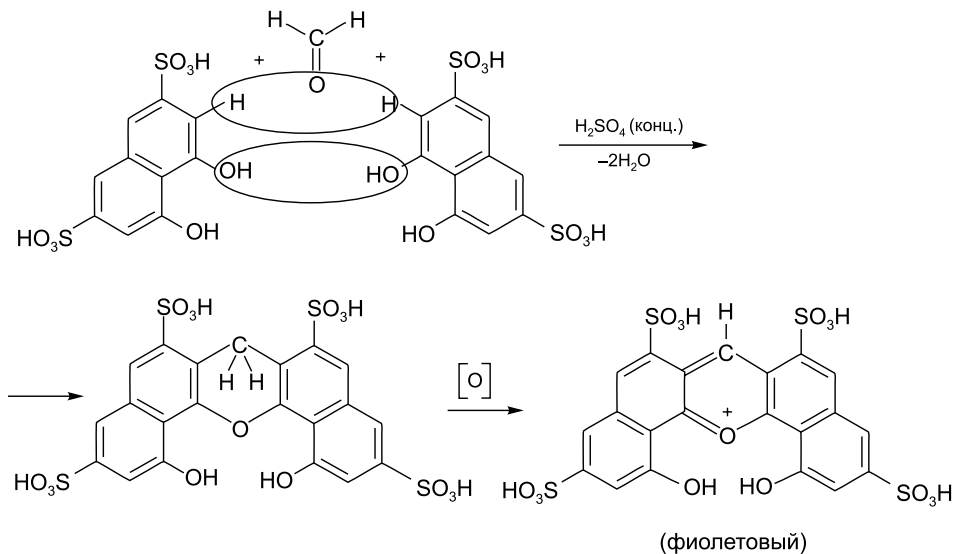


Данное свойство ЛС группы альдегидов учитывают при их хранении, так как в результате полимеризации получаются вещества с иными физико-химическими, а также фармакологическими свойствами, чем исходные лекарственные вещества.

Конденсация с фенолами. Со многими веществами разнообразной структуры альдегиды реагируют с образованием окрашенных соединений. Наиболее распространенными для дифференциации лекарственных веществ группы альдегидов служат реакции с фенолами, в результате которых образуются арилметановые красители с общей формулой:



Окраска этих красителей и чувствительность реакции зависят от структуры альдегида и реагента. Очень чувствительна и избирательна реакция формальдегида с кислотой хромотроповой (1,8-диоксиафталин-3,6-дисульфоновой):



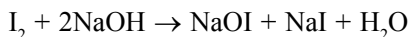
Данную реакцию можно использовать и для определения подлинности лекарственных веществ, образующих формальдегид при гидролитическом расщеплении (анальгин, дихлотиазид, гексаметиленetetрамин и др.).

По реакции с наиболее активными альдегидами, например формальдегидом, определяют морфина гидрохлорид, кодеин, салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, сульфаниламиды, барбитураты.

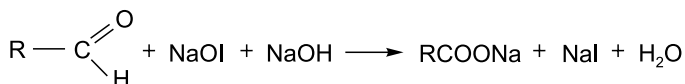
Ароматические альдегиды, такие как *n*-диметиламинобензальдегид и ванилин, дают характерно окрашенные соединения в анализе атропина сульфата, ментола, камфоры, платифиллина и др.

С помощью этой же реакции определяют примесь метанола (после его окисления до формальдегида) в лекарственных веществах, например в барбитале натрия.

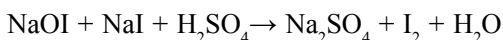
Количественное определение (йодометрия). Определение основано на окислении альдегидной группы стандартным раствором йода в щелочной среде, где образуется гипойодит:



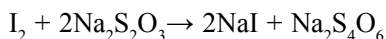
Образовавшийся гипойодит окисляет альдегиды в щелочной среде до солей соответствующих карбоновых кислот:



Затем в раствор добавляют избыток серной кислоты, чтобы выделить йод из не вступившего в реакцию взаимодействия с альдегидом гипойодита:



Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



Расчет количества альдегида ведут по следующей формуле:

$$X(\%) = \frac{(V_{I_2} \cdot k_{I_2} - V_{Na_2S_2O_3} \cdot k_{Na_2S_2O_3}) \cdot T_{I_2/RCHO}}{V_{I_2/RCHO}} \cdot 100\%$$

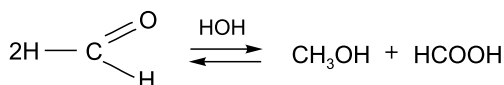
Раствор формальдегида

Раствор формальдегида — водный раствор формальдегида с содержанием действующего вещества 36,5–37,5%. В качестве стабилизатора добавляют спирт метиловый (до 1%), препятствующий образованию муравьиной кислоты.

Для идентификации ГФ рекомендует:

- реакция «серебряного зеркала». Испытание проводят с реактивом Толленса;
- образование арилметанового красителя. Формальдегид вступает в реакцию конденсации и окисления с салициловой кислотой (фенолоксиклотой) в среде серной кислоты концентрированной. В результате получается краситель красного цвета.

В водном растворе препарата протекает реакция диспропорционирования:



поэтому специфической примесью в препарате является муравьиная кислота. Предел ее содержания определяют алкалиметрически.

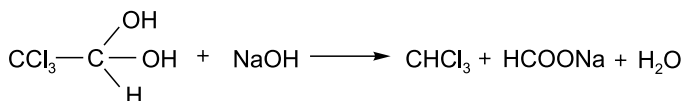
Количественное определение. Содержание формальдегида в ЛС определяют йодометрически.

Раствор формальдегида относится к скоропортящимся ЛС, поэтому его хранят в плотно закрытой таре (летуч) темного стекла (светочувствителен) при температуре не ниже 9 °С (во избежание образования параформа).

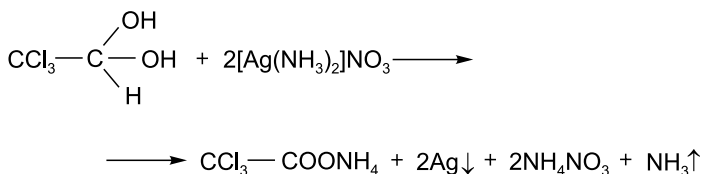
Хлоралгидрат

Устойчивая гидратная форма трихлорацетальдегида (благодаря наличию в молекуле трех атомов галогена), т. е. ЛС, можно рассматривать и как галогенопроизводное, и как гидратную форму альдегида хлораля. Так, дегидратировать хлоралгидрат можно уже только при действии серной кислоты концентрированной.

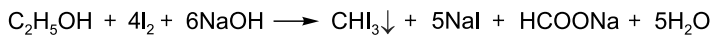
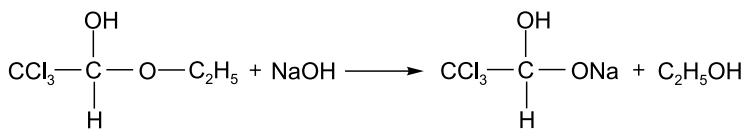
По НД проводят гидролиз раствором щелочи, что приводит к образованию хлороформа (обнаруживают по запаху):



Другой реакцией подлинности служит реакция окисления хлоралгидрата аммиачным раствором серебра нитрата за счет гидратной формы альдегида хлораля.

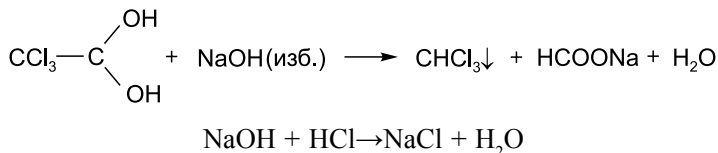


В хлоралгидрате не должна обнаруживаться примесь хлоралалкоголята (процесс синтеза), обнаружение которой проводят после щелочного гидролиза по йодоформной реакции.



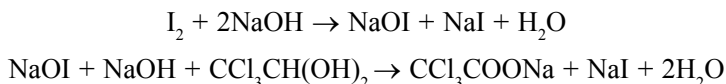
Количественное определение (ГФ). Хлоралгидрат количественно определяют после щелочного гидролиза. Сначала навеску хлоралгидрата гидролизуют определенным объемом стандартного раствора натрия гидроксида. Затем

избыток натрия гидроксида оттитровывают стандартным раствором кислоты хлороводородной в присутствии фенолфталеина (индикатор):

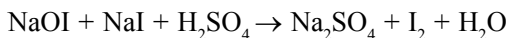


Проводят контрольный опыт.

Так же хлоралгидрат, как и другие альдегиды, можно определять йодометрически в щелочной среде:



Затем в реакционную среду добавляют избыток серной кислоты:

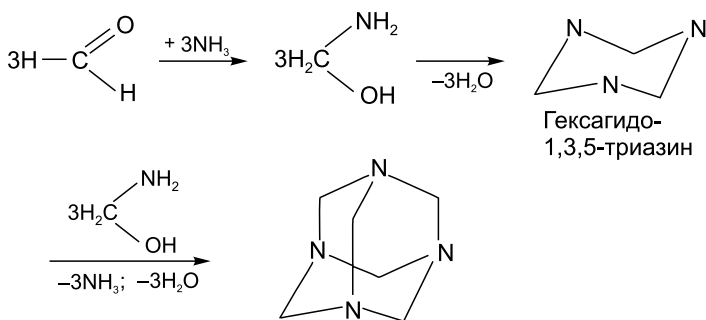


Выделившийся при этом йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.

Гексаметилентетрамин (метенамин)

Был впервые синтезирован А. М. Бутлеровым в 1860 г. при взаимодействии водных растворов формальдегида и аммиака. Как ЛС его стали применять только через 35 лет.

Получение проводят в несколько стадий. Сначала образуется гексагидро-1,3,5-триазин, а затем и гексаметилентетрамин:

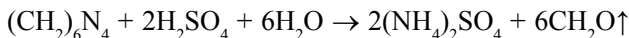


Гексаметилентетрамин по структуре сходен с адамантаном и его можно рассматривать как тетразаадамантан. Кристаллическая решетка гексаметилентетрамина напоминает кристаллическую решетку алмаза.

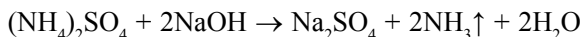
Гексаметилентетрамин подвергается гидролизу в кислой среде с образованием формальдегида и солей аммония. В щелочной среде он относительно устойчив.

Подлинность

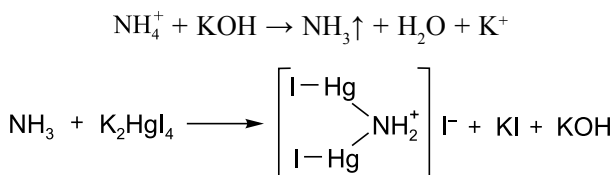
1. Проводят ИК-спектрометрию (сравнение со спектром стандартного образца).
2. После гидролиза в среде серной кислоты разбавленной при нагревании ощущается запах формальдегида:



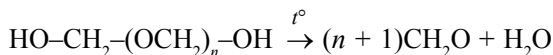
3. При последующем добавлении избытка раствора натрия гидроксида и нагревании ощущается запах аммиака:



По НД недопустимыми примесями считают соли аммония и параформ, что связано с синтезом. Обе примеси открывают реактивом Несслера (после добавления реактива не должно появляться ни желтого окрашивания, ни осадка). Для этого к раствору ЛС добавляют реактив и нагревают на водяной бане до 50 °С. В присутствии солей аммония образуется желтое окрашивание:



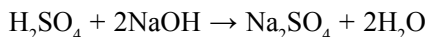
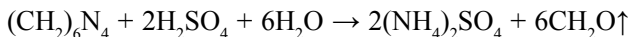
Параформ при нагревании дает формальдегид



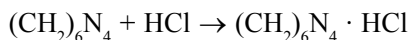
который с реактивом Несслера образует металлическую ртуть.

Методы количественного определения

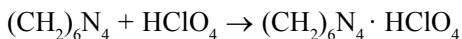
Химические свойства гексаметилентетрамина позволяют применить для количественного определения лекарственного вещества различные титриметрические методы, например, после проведения кислотного гидролиза избытком стандартного раствора серной кислоты, избыток кислоты оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида (ГФ). Проводят контрольный опыт:



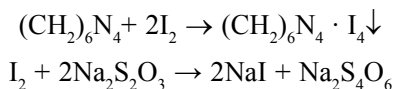
Ацидиметрия. В водной среде гексаметилентетрамин титруют как однокислотное основание стандартным раствором хлороводородной кислоты в присутствии смешанного индикатора (метиленовый синий и метиловый оранжевый):



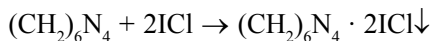
Кислотно-основное титрование в неводной среде. В среде метанола гексаметилентетрамин титруют стандартным раствором хлорной кислоты как третичное основание. Конец титрования определяют потенциометрически (Британская фармакопея, 2001):



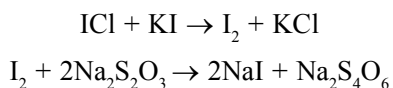
Йодометрия. Будучи азотистым основанием, гексаметилентетрамин взаимодействует со стандартным раствором йода (как общеалкалоидным осадительным реактивом) с образованием малорастворимого тетраиодида. Избыток раствора йода оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



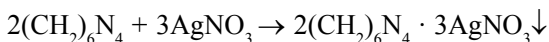
Йодхлорметрия. В результате реакции между гексаметилентетрамином и избытком титрованного раствора йодмонохлорида образуется осадок комплексного соединения:



После фильтрования к фильтрату добавляют избыток калия йодида, и выделившийся йод титруют стандартным раствором натрия тиосульфата:



Осадительное титрование. Метод основан на способности гексаметилентетрамина образовывать нерастворимые комплексные соединения с солями тяжелых металлов, в частности с серебра нитратом:



Избыток серебра нитрата титруют стандартным раствором аммония тиоцианата в присутствии железо-аммониевых квасцов (индикатор).

Углеводы

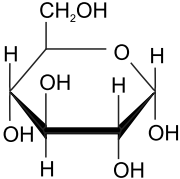
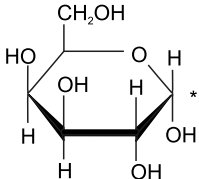
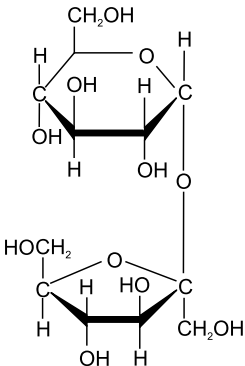
Углеводы составляют обширную группу природных веществ, выполняющих в растительных и животных организмах разнообразные функции. Углеводы получают главным образом из растительных источников. Это связано с тем, что углеводы — первичные продукты фотосинтеза, осуществляемого растениями из оксида углерода (IV) и воды. Углеводы представляют собой своеобразный «мост» между неорганическими и органическими соединениями.

Углеводы получили свое название благодаря общей формуле первых известных представителей этого класса $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$ и формально их можно отнести к «гидратам углерода».

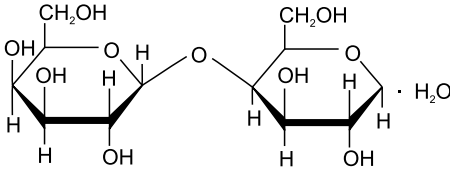
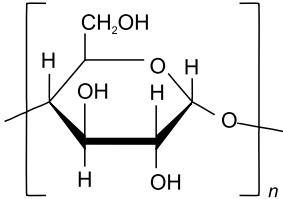
Наиболее значимое ЛС данной группы — декстроза (глюкоза). К группе углеводов относятся также сахароза, лактоза, галактоза и крахмал (табл. 5.7).

Таблица 5.7

Лекарственные средства группы углеводов

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение</p>
<p>Glucosum anhydricum. Глюкоза ангидридная. <i>D</i>-(+)-глюкопираноза</p> 	<p>Бесцветные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Легко (медленно) растворим в воде, мало растворим в спирте 95%-м, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: растворы для инъекций и инфузий, таблетки</p>
<p>Galactosum. Галактоза. <i>D</i>-галактопираноза</p>  <p>эпимер по C₁</p>	<p>Белый кристаллический или мелко гранулированный порошок, легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Saccharum. Сахароза. α-<i>D</i>-глюкопиранозил-β-<i>D</i>-фруктофураноза</p> 	<p>Бесцветные или белые кристаллы, куски или белый кристаллический порошок (допустим голубоватый оттенок), без запаха, сладкого вкуса. Очень легко растворим в воде, образует раствор нейтральной реакции, почти нерастворим в безводном спирте, эфире, хлороформе</p>

Окончание таблицы 5.7

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение</p>
<p>Lactosum. Лактоза. β-D-галактопиранозил-(1→4)-α-D-глюкопираноза</p> 	<p>Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>
<p>Amylum. Крахмал.</p> 	<p>Полисахарид, состоящий из амилозы (фрагментов α-D-глюкозы, соединенных по 1,4-положениям) и амилопектина — разветвленного полисахарида, где фрагменты α-D-глюкозы связаны между собой как по положениям 1,4, так и по положениям 1,6. Содержание амилозы в крахмале составляет около 20%, амилопектина — 80%. Белый порошок без запаха или куски неправильной формы, при растирании легко рассыпающиеся в порошок. В холодной воде нерастворим, в горячей набухает с образованием клейстера</p>

При приготовлении растворов глюкозы для инъекций лекарственное вещество берут в большем количестве, чем указано в рецепте, с учетом содержания кристаллизационной воды, по следующему расчету:

$$\frac{a \cdot 100}{100 - b},$$

где a — количество глюкозы ангидридной; b — процентное содержание воды в препарате по анализу.

Растворы глюкозы 5, 10, 25 и 40% для инъекций стабилизируют раствором кислоты хлороводородной до pH = 3,0–4,0 и натрия хлоридом.

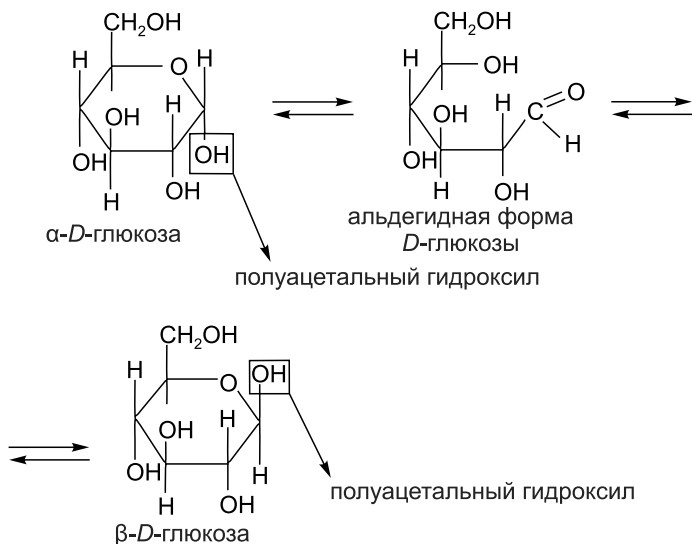
Требования НД к качеству глюкозы как ЛС соответствуют требованиям к химически чистым веществам. Характерные физические и физико-химические свойства глюкозы следующие: определенная форма крупных или мелких кристаллов, оптическая активность с сильно выраженным вращением плоскости поляризации (удельное вращение 10%-го раствора глюкозы +52,3°), температура плавления глюкозы ангидридной, показатель цветности.

Определение удельного вращения глюкозы имеет свои особенности. В свежеприготовленных растворах глюкозы происходит мутаротация (изменение во

времени величины угла вращения; через определенный временной интервал эта величина становится постоянной).

Мутаротацию можно ускорить путем прибавления к раствору глюкозы раствора аммиака, но в количестве не более 0,1%. Если же проводить определение угла вращения глюкозы сразу после ее растворения и без прибавления к этому раствору аммиака, то величина угла вращения будет $+109,16^\circ$ и конечного значения $+52,3^\circ$ достигнет только через несколько часов.

Явление мутаротации обусловлено тем, что при растворении глюкозы, которая в кристаллическом состоянии находится в какой-либо одной циклической форме, образуется ее альдегидная форма, через которую получаются аномерные циклические формы глюкозы: α - и β -формы, отличающиеся расположением полуацетального гидроксила относительно первого углеродного атома. Для α -D-глюкозы угол вращения составляет $+109,6^\circ$, а для β -D-глюкозы — $+20,5^\circ$. Конечное значение угла вращения соответствует состоянию равновесия между α - и β -формами, которые через альдегидную форму в растворе превращаются друг в друга:



Физико-химические, химические свойства и методы анализа

Глюкоза и галактоза относятся к моносахаридам, сахароза и лактоза — к олигосахаридам, крахмал — к полисахаридам. Моносахариды, вещества с двойственными функциями, вступают во многие реакции, характерные для спиртов и карбонильных соединений (альдегидов) или полуацеталей. Олигосахариды и полисахариды подвергаются гидролизу (ферментативному или кислотному) с образованием соответствующих моносахаридов.

Реакции на спиртовые гидроксилы. Как многоатомные спирты глюкоза, галактоза, сахароза и лактоза, подобно глицерину, способны взаимодействовать с меди (II) гидроксидом с образованием комплексных соединений синего цвета.

Лекарственные вещества группы углеводов способны также к реакциям этерификации.

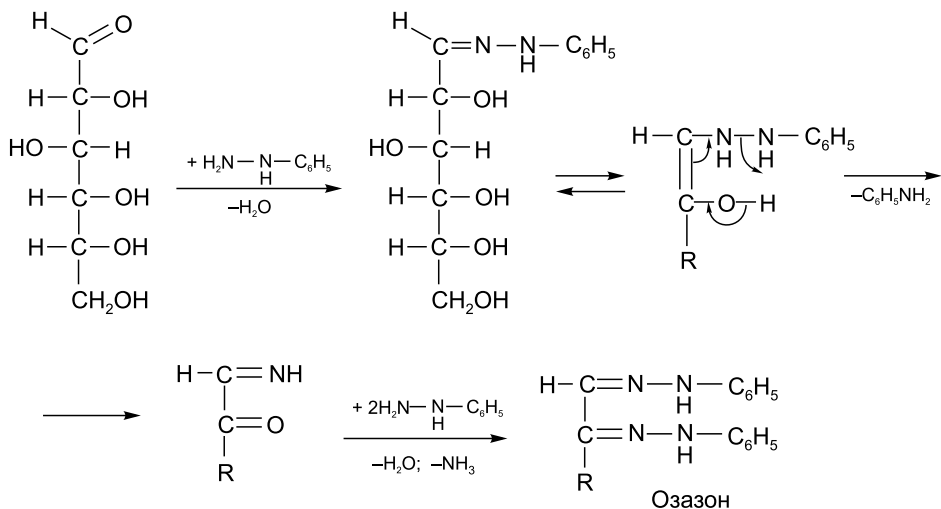
Реакции на альдегидную группу (полуацетальный гидроксил)

Окисление. В зависимости от условий окисления моносахариды превращаются в различные продукты. В щелочной среде моносахариды окисляются под воздействием таких мягких окислителей, как реактивы Толленса и Фелинга. С реактивом Толленса проходит реакция «серебряного зеркала», характерная для альдегидов.

С реактивом Фелинга моносахариды образуют меди (I) оксид красно-оранжевого цвета. Обе реакции используют для обнаружения моносахаридов, например глюкозы, в биологических жидкостях (например, кровь, моча).

Гликозиды и другие производные углеводов (полисахариды), не содержащие полуацетального гидроксила, не могут переходить в альдегидную форму, поэтому они не обладают восстанавливающей способностью и дают реакции с указанными реактивами после гидролиза.

Образование озонов. При нагревании моносахаридов с фенолгидразином сахара превращаются в кристаллические соединения, плохо растворимые в воде, — озоны. На первой стадии образуется фенолгидразон, который перегруппировывается в ходе внутримолекулярной окислительно-восстановительной реакции в моноимин 1,2-дикарбонильного соединения. Из последнего образуется озон (Вейганд, 1940):



Озоны — кристаллические вещества желтого цвета с четкой температурой плавления. Реакцию образования озонов широко используют для определения подлинности сахаров, а также для выделения их из смесей.

Декстроза (глюкоза)

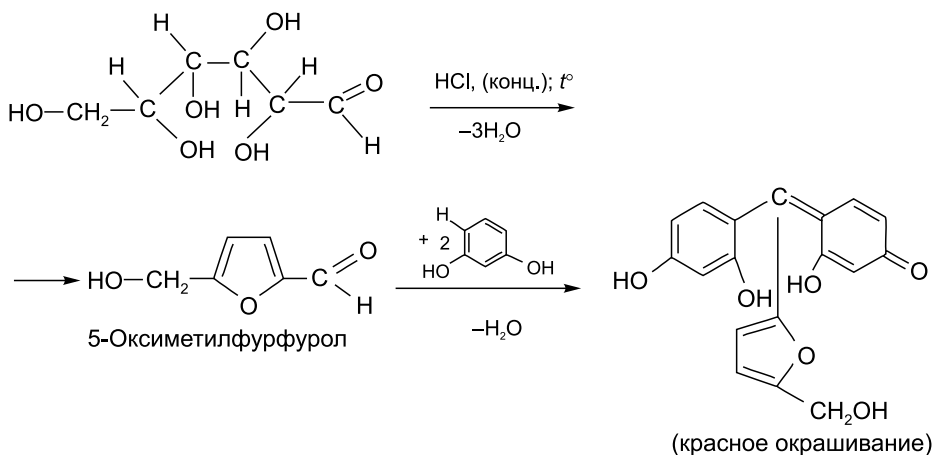
Для идентификации глюкозы ГФ рекомендовано определение $[\alpha]$ удельного вращения, температуры плавления, растворимости, показателя цветности,

причем показатель цветности различен для лекарственного вещества и его лекарственной формы.

ИК-спектр глюкозы должен быть идентичен ИК-спектру стандартного образца.

Реакцией подлинности служит реакция с реактивом Фелинга.

Известны и другие чувствительные и специфические реакции на глюкозу, используемые в основном при определении глюкозы в смесях. Под действием серной или хлороводородной кислот концентрированных образуется 5-оксиметилфурфурол, который при конденсации с каким-либо фенолом (резорцином, тимолом, α -нафтолом) или ароматическим амином в серной или хлороводородной кислотах концентрированных дает красное окрашивание:



С меди (II) сульфатом глюкоза при подщелачивании (без нагревания!) образует растворимый фиолетово-синий комплекс за счет спиртовых гидроксильных групп. При стоянии раствора происходит окислительно-восстановительная реакция с выделением меди (I) оксида красно-оранжевого цвета. Таким образом, одновременно идентифицируют и альдегидную, и спиртовую функциональные группы.

При определении примесей НД для глюкозы включает испытания на прозрачность и цветность, причем цветность для лекарственного вещества определяют по эталону цветности № 7а, а в растворе для инъекций по эталону цветности № 6б, проводят определение кислотности. В глюкозе не должно быть примесей ионов кальция, бария и декстрина.

Растворы для инъекций проверяют на пирогенность, определяют рН раствора (примеси тяжелых металлов не должны превышать 0,0001% в ЛС). Спектрофотометрически определяют примесь 5-гидрокси-метилфурфуrolа и других родственных соединений.

Глюкоза легко изменяется в щелочной среде, поэтому в качестве стабилизатора к растворам ЛС для инъекций добавляют определенное количество хлороводородной кислоты. Однако большие концентрации кислоты разлагают глюкозу, особенно при нагревании, до оксиметилфурфуrolа, обладающего нефротоксическим эффектом.

Количественное определение глюкозы ангидридной и раствора для инъекций по НД проводят поляриметрическим методом с добавлением раствора аммиака. Применяют также рефрактометрический метод. Кроме того, для внутриаптечного контроля глюкозы в смесях можно использовать йодометрический метод.

Сахароза

Является невосстанавливающим дисахаридом (олигосахаридом), так как образование гликозидной связи произошло за счет полуацетальных гидроксильных групп глюкозы и фруктозы. По этой причине сахароза не окисляется (в обычных условиях) реактивами Толленса и Фелинга, окисление возможно после гидролиза. Она не образует фенилозазона и не мутаротирует. Сахароза — самый распространенный дисахарид, главный источник углеводов в пище человека. В фармации сахарозу применяют в виде сиропа как средство для улучшения вкуса.

Сахароза не должна содержать инвертированного сахара и других восстанавливающих веществ, которые обнаруживают с реактивом Фелинга при кипячении. Осадок меди (I) оксида не должен тотчас образовываться.

Количественное определение можно провести поляриметрически без добавления раствора аммиака $[\alpha] 66,5-66,8^\circ$ (10%-й водный раствор).

Сахар молочный, или лактоза

Сахар молочный, или лактоза, — восстанавливающий сахар, гликозидная (ацетальная) связь образована спиртовым гидроксильным группом глюкозы и полуацетальным гидроксильным группом фруктозы. По этой причине подлинность ЛС доказывают добавлением при нагревании реактива Фелинга, в результате чего выпадает кирпично-красный осадок меди (I) оксида.

Определяют прозрачность, цветность и кислотность раствора ЛС.

Подлинность. У лактозы гликозидная связь образована полуацетальным и спиртовым (C_4) гидроксильными группами, поэтому подлинность лекарственного вещества доказывают (схемы реакций см. выше раздел «Альдегиды»).

Чистота. См. «Глюкоза».

Количественное определение. Не проводят. Можно провести поляриметрически ($[\alpha]$ от $+52^\circ$ до $53,5^\circ$). Определение проводят с добавлением раствора аммиака.

Соли алифатических карбоновых кислот и оксикислот, аскорбиновая кислота, алифатические аминокислоты и их производные

Алифатические кислоты играют большую роль в жизнедеятельности организма (молочная, пировиноградная, лимонная, уксусная). Их соли, применяемые как ЛС, имеют анионы, не чуждые организму, хотя использование их основано на действии на организм катионов (за исключением натрия цитрата для инъекций).

Изучаемая в данной теме аскорбиновая кислота (витаминное ЛС) — лактон ненасыщенной оксикислоты, проявляет кислотные свойства из-за присутствия в молекуле енольных гидроксильных групп.

Так как ни один живой организм не обходится без аминокислот, их широко используют как ЛС, участвующие в азотистом обмене и функционировании нервной системы.

Соли алифатических карбоновых кислот и оксикислот

Таблица 6.1

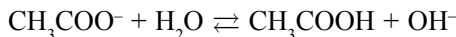
Лекарственные средства группы солей алифатических карбоновых кислот и оксикислот

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение
<i>Kalii acetat.</i> Калия ацетат CH_3COOK	Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты. Гигроскопичен, расплывается на воздухе. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте. Источник ионов калия, диуретическое средство

Окончание таблицы 6.1

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение</p>
<p><i>Calcii lactas.</i> Кальция лактат</p> $\left[\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{COO} \\ \\ \text{OH} \end{array} \right]_2 \text{Ca} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	<p>Белый мелкий порошок почти без запаха. На воздухе выветривается. Растворим в воде (медленно). Легко растворим в горячей воде. Источник ионов кальция. Антиаллергическое средство. Лекарственные формы: порошок, таблетки</p>
<p><i>Calcii gluconas.</i> Кальция глюконат</p> $\left[\begin{array}{ccccccc} & \text{H} & \text{H} & \text{OH} & \text{H} & & \text{O} \\ & & & & & & // \\ \text{CH}_2 & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & \\ & & & & & & \backslash \\ \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} & \text{H} & \text{OH} & & \text{O} \end{array} \right]_2 \text{Ca} \cdot \text{H}_2\text{O}$	<p>Белый зернистый или кристаллический порошок без запаха. Медленно растворим в 50 частях воды, растворим в 5 частях кипящей воды. Источник ионов кальция, антиаллергическое средство. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций</p>
<p><i>Natrii citras pro injectionibus.</i> Натрия цитрат для инъекций</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{COONa} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{COONa} \cdot 5,5 \text{H}_2\text{O} \\ \\ \text{CH}_2-\text{COONa} \end{array}$	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, солоноватого вкуса, выветривается на воздухе. Растворим в 1,5 частях воды. Используют в виде растворов для консервирования крови</p>

Физические свойства. Приведенные в табл. 6.1 лекарственные вещества — растворимые в воде соли алифатических карбоновых кислот. Кальция глюконат используют в виде инъекционного раствора. Калия ацетат при растворении в воде дает щелочную реакцию среды:



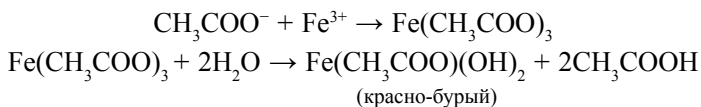
4–5%-е растворы натрия цитрата используют для консервирования крови, так как он связывает ионы кальция крови, участвующие в процессе ее свертывания. Растворимость для натрия цитрата указана в частях, что связано со способом его применения.

Гигроскопичность калия ацетата необходимо учитывать при его хранении (хорошо закупоренная тара). Кристаллогидраты (кальция лактат, натрия цитрат для инъекций, кальция глюконат) при хранении выветриваются, поэтому их тоже хранят в закупоренной таре.

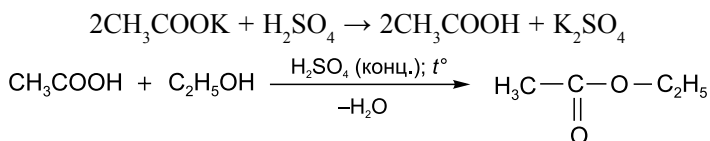
Определение подлинности

Ацетат-ион:

- реакция с железа (III) хлоридом:

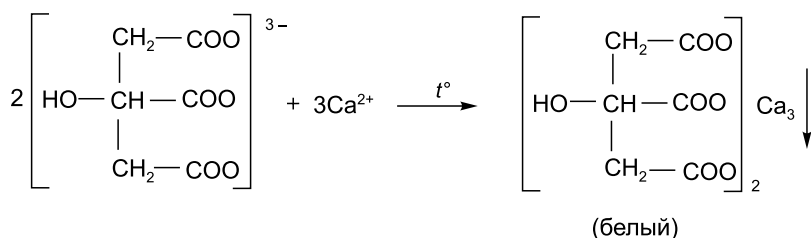


- реакция образования этилацетата, обладающего характерным запахом:



Цитрат-ион:

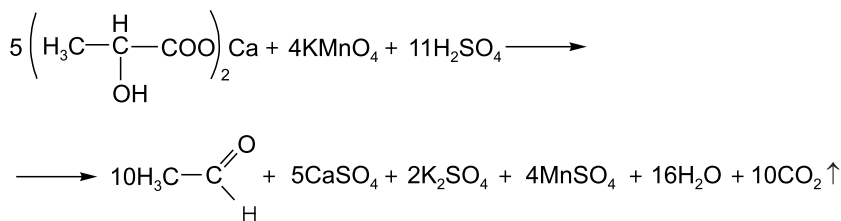
- реакция с раствором кальция хлорида:



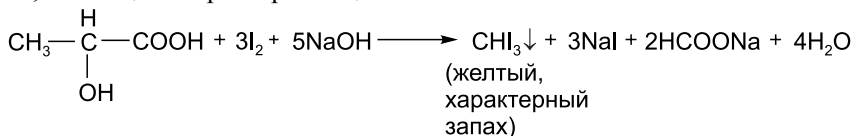
Осадок образуется только при кипячении. При комнатной температуре цитрат кальция в воде растворим.

Глюконат-ион: реакция с железа (III) хлоридом. Наличие нескольких оксигрупп и карбоксильной группы позволяет образовать соль с FeCl_3 светло-зеленого цвета. Соль в воде растворима. В анализе подлинности кальция глюконата используют снятие ИК-спектра.

Лактат-ион: используют способность оксикислот к окислению с образованием различных продуктов. При окислении лактат-иона калия перманганатом получается ацетальдегид, обнаруживаемый по запаху:



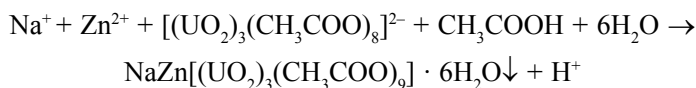
Окисление лактата йодом в щелочной среде приводит к образованию йодоформа, имеющего характерный цвет и запах:



Катионы натрия, калия, кальция идентифицируют обычными аналитическими реакциями.

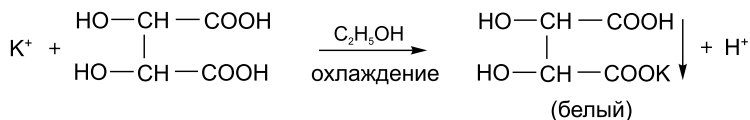
Ион натрия:

- по окрашиванию пламени в желтый цвет;
- по реакции с цинка уранилацетатом:



Ион калия:

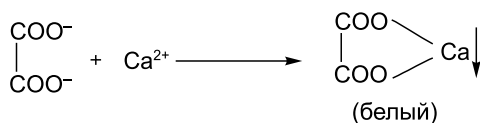
- по окрашиванию пламени в фиолетовый цвет;
- по реакции с виннокаменной кислотой:



В результате реакции образуется уксусная кислота, в которой осадок нерастворим.

Ион кальция:

- по кирпично-красному окрашиванию пламени;
- по реакции с аммония оксалатом:

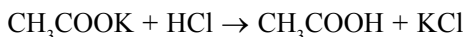


Методы количественного определения

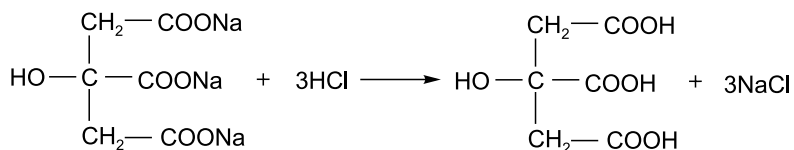
Ацидиметрия в водной среде

Метод основан на способности сильных неорганических кислот вытеснять органическую кислоту из ее соли.

При определении калия ацетата тропеолин 00 (индикатор) изменяет окрашивание от избыточной капли хлороводородной кислоты и не изменяет — от выделяющейся уксусной кислоты:



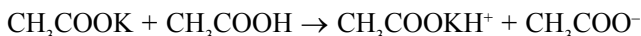
Количественное определение натрия цитрата проводят титрованием хлороводородной кислотой:



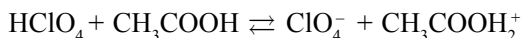
К реакционной смеси добавляют эфир диэтиловый, не смешивающийся с водой, но извлекающий лимонную кислоту, которая в нем растворяется: таким образом, окраска индикатора (метиленовый синий + метиловый оранжевый) меняется от лишней капли HCl.

Кислотно-основное титрование в неводной среде. Неводный растворитель — уксусная кислота ледяная; титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты; индикатор — кристаллический фиолетовый.

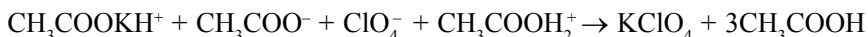
Калия ацетат растворяют в уксусной кислоте ледяной:



Титрант готовят растворением хлорной кислоты в уксусной кислоте ледяной, поэтому титрант представляет собой ионную пару:



Титрование завершается образованием слабого электролита, в данном случае — уксусной кислоты:



В таких же условиях определяют натрия цитрат для инъекций.

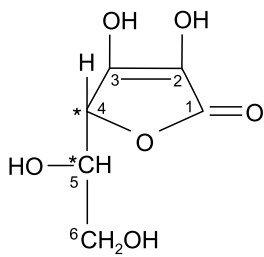
Комплексометрия. Кальция лактат и кальция глюконат определяют по иону кальция комплексометрически (с. 75).

Аскорбиновая кислота

Витамин С содержится во многих растениях. Аскорбиновая кислота — γ -лактон, содержащий два спиртовых гидроксила у C_5 и C_6 и два енольных гидроксила у C_2 и C_3 .

Таблица 6.2

Лекарственное средство аскорбиновой кислоты

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Acidum ascorbinicum.</i> Аскорбиновая кислота. (5R)5-5[(1S)-1,2дигидроксиэтил]- 2,3-дигидроксифуран 2(5H)-ОН</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, таблетки, драже, раствор для инъекций. Витаминное средство</p>

Имеет два асимметрических атома углерода. Оптически активна.

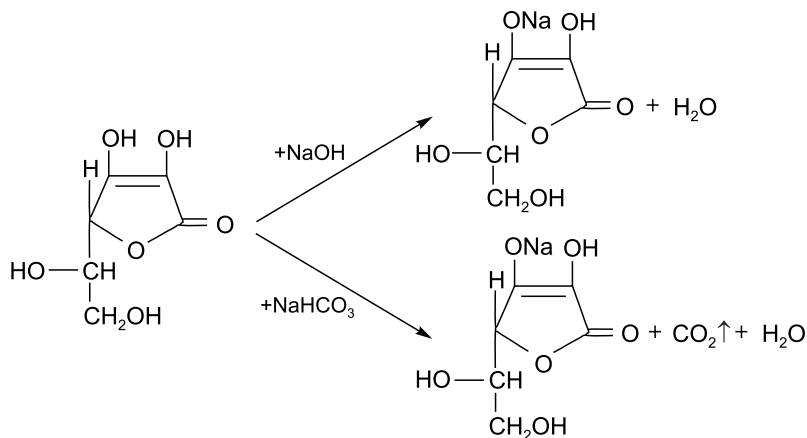
ГФ требует определить угол вращения $[\alpha]$ 2%-го раствора и рассчитать удельное вращение по следующей формуле:

$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C}$, где C — концентрация раствора; l — длина трубки поляриметра = 1 дм.

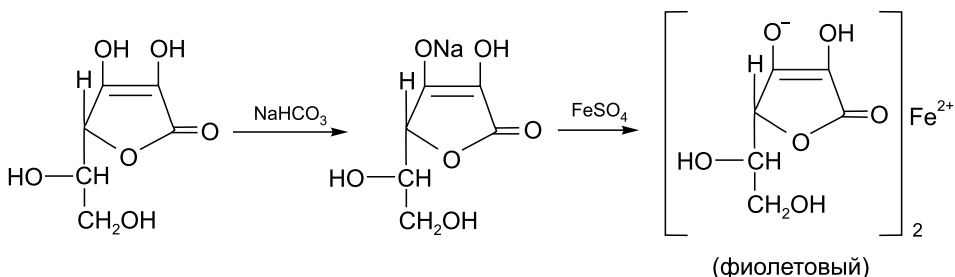
Определяют рН 5%-го водного раствора.

В анализе подлинности аскорбиновой кислоты используют спектрофотометрию в УФ-области и спектрометрию в ИК-области спектра.

Кислотные свойства. Енольные гидроксила обладают кислотными свойствами, дают кислую реакцию на лакмус, взаимодействуют и с гидроксидом и гидрокарбонатом натрия (NaOH и NaHCO_3). Кислотные свойства более выражены у гидроксила в C_3 :



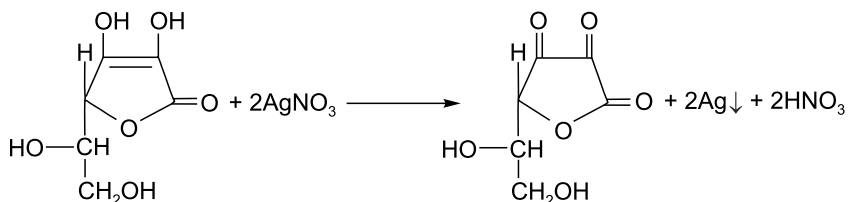
На наличии кислотных свойств основана реакция образования аскорбината железа. Реактив — железа (II) сульфат, не обладающий свойствами окислителя:



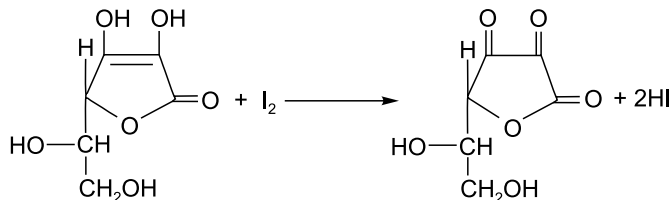
Следует иметь в виду, что аскорбиновая кислота — лактон, и при действии сильных щелочей лактонное кольцо гидролизуеться.

Восстановительные свойства. Окислители (AgNO_3 , KMnO_4 , I_2 , FeCl_3 , реактив Фелинга и др.) окисляют аскорбиновую кислоту до кислоты дикето-аскорбиновой.

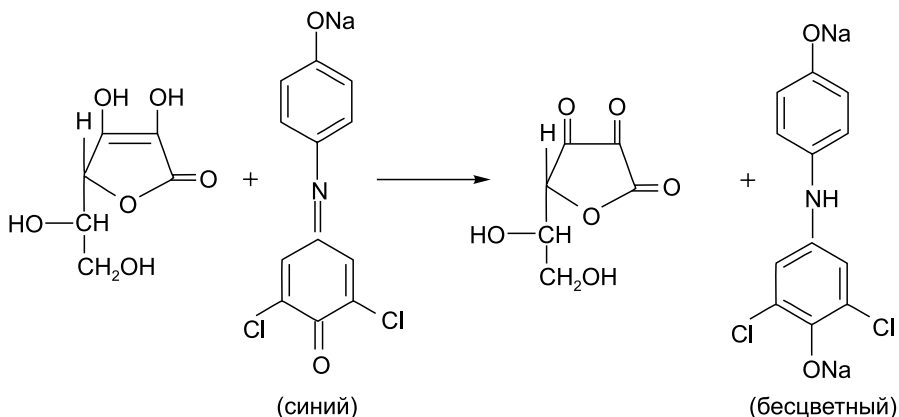
Для определения подлинности препарата ГФ XII использует в качестве окислителей растворы йода и серебра нитрата. При взаимодействии аскорбиновой кислоты с раствором серебра нитрата выпадает темный осадок металлического серебра:



Раствор йода обесцвечивается:



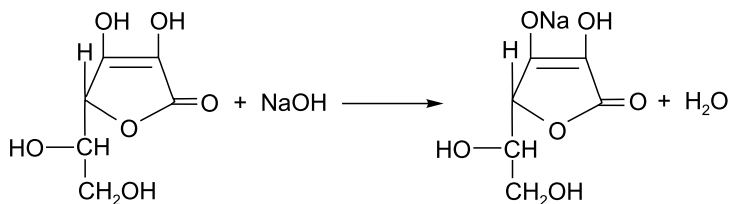
Окрашивание 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия (синее) исчезает при действии на реактив аскорбиновой кислотой:



При действии сильных окислителей образуется фуффуrol.

Методы количественного определения

Алкалиметрия. Кислотные свойства аскорбиновой кислоты выражены в достаточной степени, что позволяет количественно определять лекарственное вещество алкалометрически. Аскорбиновая кислота титруется стандартным раствором натрия гидроксида как одноосновная кислота по енольному гидроксилу в положении 3:



Восстановительные свойства аскорбиновой кислоты лежат в основе нескольких методик количественного определения данного лекарственного вещества (йодатометрия, йодометрия).

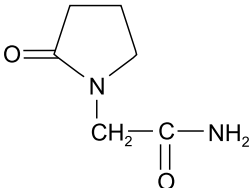
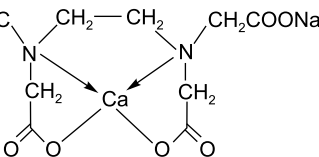
Йодатометрия. Аскорбиновую кислоту титруют в присутствии калия йодида, небольшого количества хлороводородной кислоты и крахмала 0,0167М стандартным раствором калия йодата до синего окрашивания:

Таблица 6.3

Лекарственные средства аминокислот и их производных

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение
<p><i>Acidum glutaminicum.</i> Глутаминовая кислота. Кислота α-аминоглутаровая. 2(S)-2-аминопентандионовая кислота</p> $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	<p>Белый кристаллический порошок с едва ощутимым запахом. Мало растворим в воде, растворим в горячей воде, практически нерастворим в спирте и эфире. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Применяется при эпилепсии и психозах</p>
<p><i>Aminalonom.</i> Гамма-аминомасляная кислота (аминалон). Кислота γ-аминомасляная, или кислота 4-аминобутановая</p> $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	<p>Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Ноотропное средство</p>
<p><i>Cysteinum.</i> Цистеин. L-Цистеин</p> $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{SH} \end{array}$	<p>Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Растворим в воде. Регулирует процессы обмена веществ хрусталика глаза</p>
<p><i>Methioninum.</i> Метионин. Кислота D,L-α-амино-γ-метилтиомасляная</p> $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \end{array}$	<p>Белый кристаллический порошок с характерным запахом. Трудно растворим в воде, легко растворим в разбавленных неорганических кислотах, растворах едких щелочей и аммиака, растворим в растворе карбоната натрия. Лекарственная форма: таблетки. Применяют при заболеваниях печени</p>
<p><i>Penicillaminum.</i> Пеницилламин. Кислота D-2-амино-3-меркапто-3-метилмасляная</p> $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{SH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<p>Белый со специфическим запахом порошок. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, капсулы. Противовоспалительное средство</p>

Окончание таблицы 6.3

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение
<p><i>Pyracetatum</i>. Пирацетам. 2-Оксо-1-пирролидинацетамид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: капсулы, таблетки, покрытые оболочкой, растворы для инъекций. Ноотропное средство</p>
<p><i>Solutio Tetacini-calcii 10% pro injectionibus</i>. Натрия кальция эдетат NaOOCCH₂C(CH₂)₂N(CH₂)₂N(CH₂)₂COONa</p> 	<p>Бесцветная прозрачная жидкость. Детоксицирующее средство. Лекарственные формы: растворы для инъекций</p>

Физические свойства

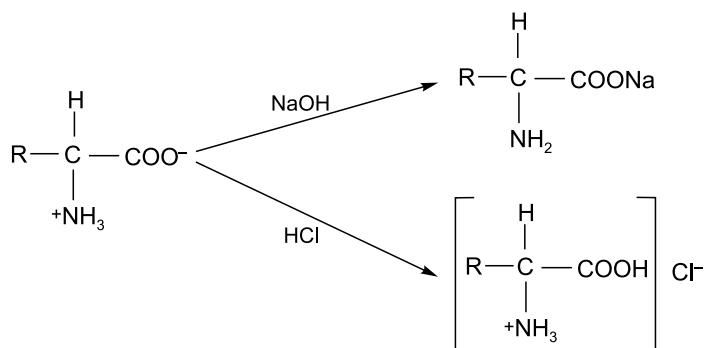
ЛС из группы аминокислот — обычно белые кристаллические порошки со слабым характерным запахом.

За счет образования внутренних солей аминокислоты растворимы в воде.

У оптически активных лекарственных веществ ГФ требует определять величину удельного вращения. Метионин — рацемат.

Кислотно-основные свойства

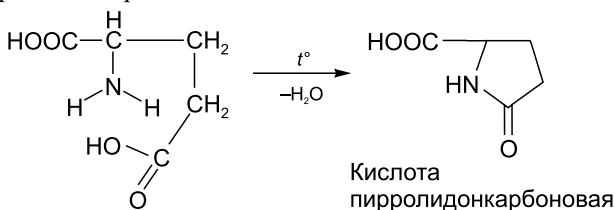
Аминокислоты — амфолиты (основные свойства NH₂-группы и кислотные свойства COOH-группы). В нейтральной среде, а также и в твердом виде аминокислоты находятся в виде биполярного иона (цвиттер-иона). Растворяются в кислотах и щелочах:



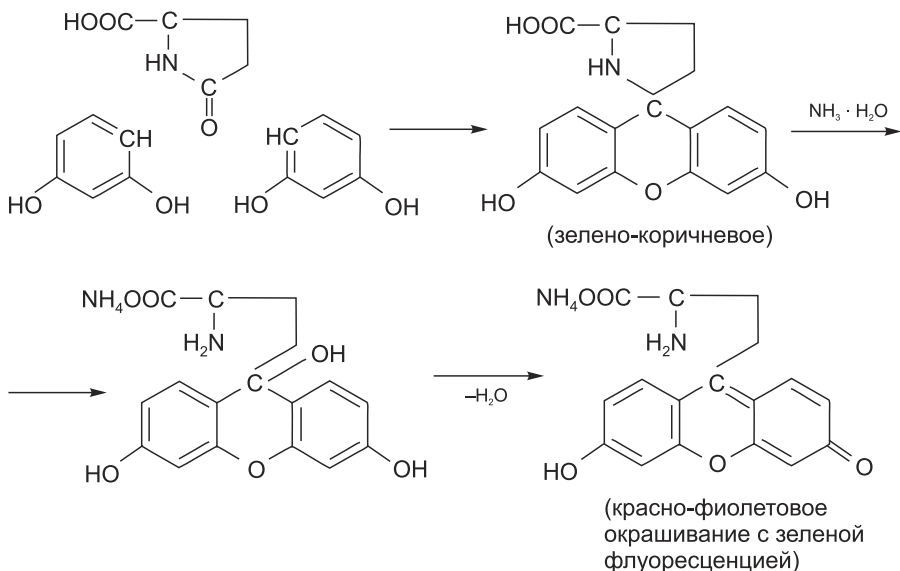
Частные реакции

Глутаминовая кислота

Дикарбоновая глутаминовая кислота при нагревании дегидратируется с образованием пирролидонкарбоновой кислоты:

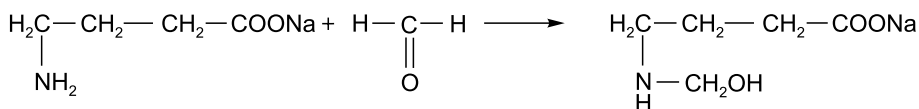
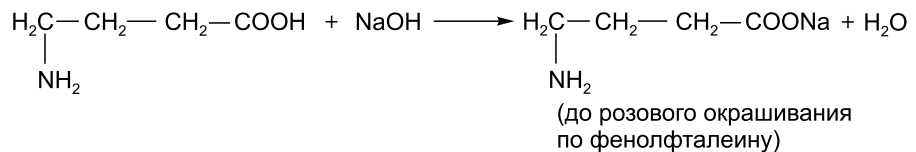


Полученная пирролидонкарбоновая кислота конденсируется с резорцином, образуя продукт, имеющий в растворе аммиака красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флуоресценцией:



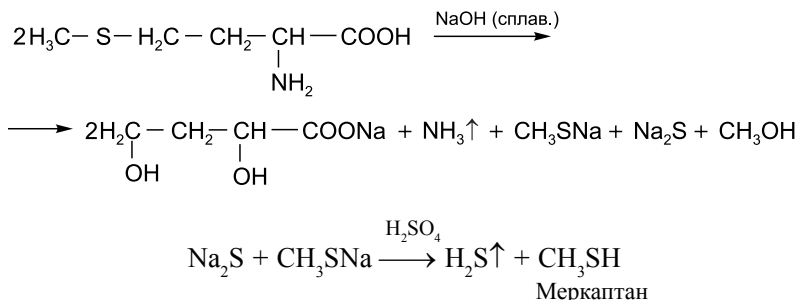
Аминалон

Основные свойства аминокислот исчезают после блокирования аминогруппы альдегидами. К аминалону добавляют раствор натрия гидроксида до розового окрашивания по фенолфталеину. После добавления к этому раствору формальдегида окрашивание исчезает:

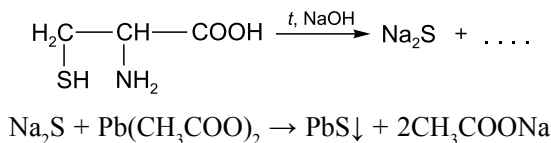


Метионин

При взаимодействии с 30%-й щелочью и последующем подкислении возникает резкий запах меркаптанов:

Цистеин

При нагревании со щелочью цистеин выделяет сульфид натрия, имеющий резкий запах и вызывающий почернение бумаги, смоченной ацетатом свинца:

Пеницилламин

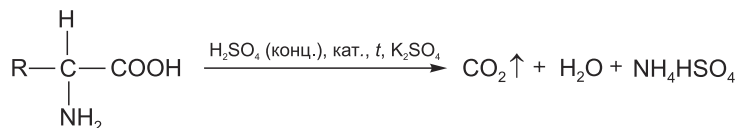
Пеницилламин с фосфорновольфрамовой кислотой ($\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3$) дает голубое окрашивание (меркапто-группа).

Методы количественного определения

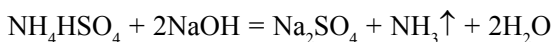
Определение содержания общего азота (метод Кьельдаля)

Определение азота проводят в несколько стадий.

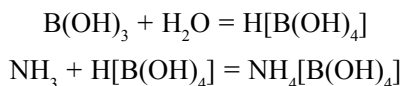
На первой стадии аминокислота минерализуется нагреванием с серной кислотой концентрированной в присутствии катализаторов (соли Cu^{2+} , Hg^{2+} , металлического Se) и калия сульфата (для увеличения температуры кипения):

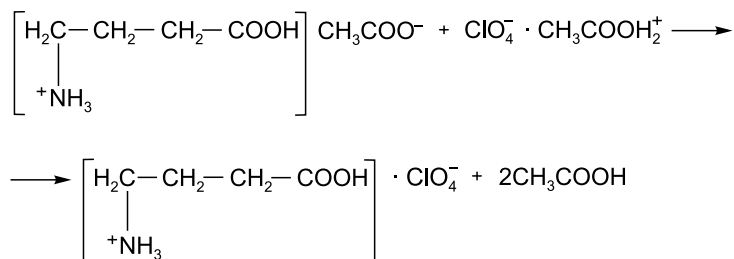


На второй стадии в реакционную среду добавляют избыток щелочи и выделившийся аммиак отгоняют с водяным паром в приемник с борной кислотой:



Борная кислота улавливает аммиак с образованием аммония тетрагидроксобората:



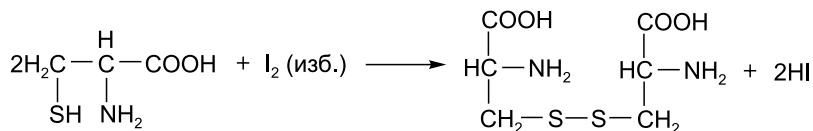


Индикатор — кристаллический фиолетовый.

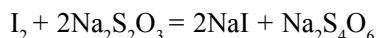
Для серосодержащих аминокислот используют йодометрию, основанную на окислении серы.

Цистеин

Определяют йодометрически способом обратного титрования:

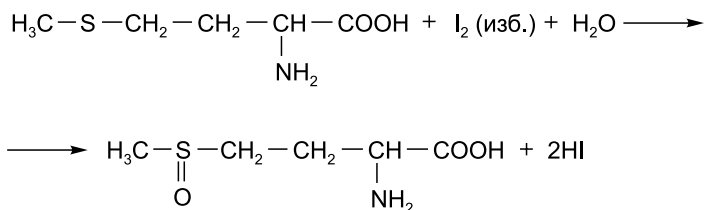


Затем избыток йода оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



Метионин

Количественное определение метионина также проводят йодометрическим способом обратного титрования. В среде фосфатного буферного раствора метионин окисляется до сульфоксида:



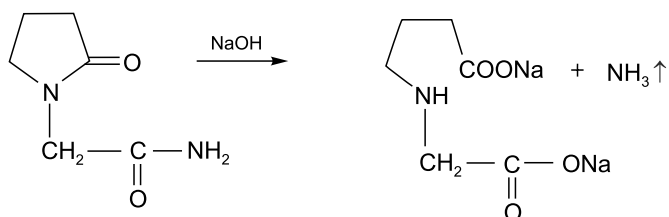
Избыток йода оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.

Пеницилламин

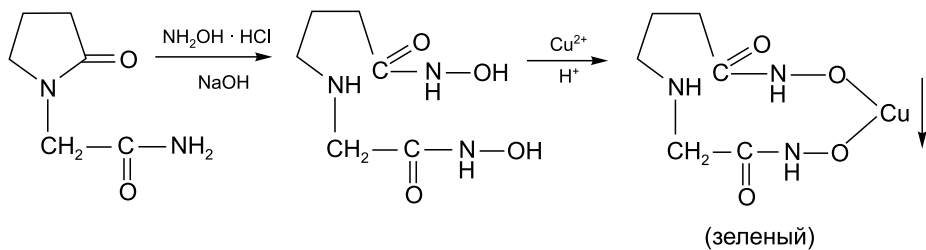
Количественное определение пеницилламина проводят с помощью метода меркуриметрии с индикатором дитизоном.

Раствор тетрацикла кальция 10%-й для инъекций

Чтобы идентифицировать кальций, связанный с ЭДТА, его необходимо вытеснить из комплекса металлом, образующим более прочный комплекс. С этой целью используют $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$:



Как лактам и амид, лекарственное вещество вступает в гидроксамовую реакцию:



Количественное определение проводят методом определения содержания азота после щелочного гидролиза по количеству образовавшегося аммиака.

Производные β -лактамидов и аминогликозидов

Аминогликозиды и β -лактамиды — антибиотики, обладающие выраженной биологической направленной активностью. Лекарственные вещества этой группы — полифункциональные соединения сложной химической структуры. Изучение их физических, физико-химических и химических свойств, выявление общих и частных признаков основано на знании общих закономерностей, приобретенном ранее в курсах теоретических химических и биологических дисциплин, ранее изученных тем курса фармацевтической химии и других специальных дисциплин.

Антибиотики — это химиотерапевтические вещества, образуемые микроорганизмами или полученные из других природных источников, а также их производные и синтетические продукты, обладающие способностью избирательно подавлять в организме больного возбудителей (бактерий) заболевания или задерживать развитие злокачественных новообразований.

Антибиотики отличаются от других лекарственных средств гетерогенностью, т. е. многокомпонентностью состава. Например, аминогликозид гентамицин состоит из трех компонентов; в солях бензилпенициллина сумма пенициллинов должна быть не менее 96,0%, а содержание бензилпенициллина — не менее 90,0%.

Для антибиотиков характерно отношение к действию определенных ферментных систем. Для каждого антибиотика существует фермент, который его инактивирует, например пенициллиназа инактивирует природные и некоторые полусинтетические пенициллины.

Оценку качества природных и полусинтетических антибиотиков проводят по дополнительным показателям — токсичность, а для некоторых (например, для стрептомицина сульфата) — определение веществ гистаминоподобного действия. Эти показатели определяют биологическими методами на животных.

Значительную часть антибиотиков выпускают в виде герметически укупоренных сухих распылок вследствие их нестабильности в водных растворах.

Антибиотики занимают первое место среди ЛС, вызывающих побочные реакции, например прямая токсичность, дисбактериозы, нефро- и ототоксичность (стрептомицин), аллергические реакции (пенициллины).

Поскольку антибиотики в большинстве случаев представляют собой смеси веществ, их активность определяют в единицах действия (ЕД). На этикетках

большинства антибиотиков, являющихся растворимыми солями или другими растворимыми производными, как правило, указывают содержание биологического вещества, чаще в пересчете на основание или кислоту, например «Оксациллин 1,0 г».

К β-лактамам относятся пенициллины и цефалоспорины. Они имеют сходную химическую структуру: содержат β-лактамное кольцо и являются N-ацильными производными соответствующих аминокислот — 6-аминопенициллановой (пенициллины) и 7-аминоцефалоспороановой или 7-аминодезацетоксицефалоспороановой (цефалоспорины).

Пенициллины

Бензилпенициллин был открыт А. Флемингом в 1929 г. и до сих пор широко используется в медицине.

Русские исследователи и врачи задолго до выделения Флемингом пенициллина наблюдали антибиотическое действие зеленой плесени (В. А. Манассеин и др.). Русские врачи А. Г. Полотебнов и М. Г. Тарковский применяли зеленую плесень в лечебных целях. Эти замечательные открытия ученых не получили широкой известности в то время (XIX в.).

Заслуга создания отечественного пенициллина, разработка способа его получения (1942 г.) принадлежит З. В. Ермольевой, профессору, впоследствии академику.

Во Всесоюзном НИИ антибиотиков (в настоящее время — Государственный научный центр по антибиотикам) получены полусинтетические пенициллины — метициллин, оксациллин, ампициллин, карбенициллин и др., а также полусинтетические цефалоспорины и ряд других антибиотиков (С. М. Навашин и др.).

Большой вклад в развитие исследований антибиотиков внесли советские ученые М. М. Шемякин, А. С. Хохлов, а в изучение молекулярных механизмов действия антибиотиков академики Ю. А. Овчинников, В. А. Энгельгардт, А. С. Спирин.

Для промышленного производства пенициллинов наибольшее значение имеют *Penicillium notatum* и *Penicillium chrysogenum*.

К природным пенициллинам относят бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин.

Бензилпенициллин — сильная кислота, гигроскопичен, быстро инактивируется, поэтому его применяют в виде соли с неорганическими и органическими основаниями.

Феноксиметилпенициллин обладает большей устойчивостью, его применяют в виде кислоты, а за рубежом и в виде калиевой соли.

Соли бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина активны в отношении грамположительных микроорганизмов (относительно узкий спектр действия), неустойчивы к действию кислот (кроме феноксиметилпенициллина) и пенициллиназы.

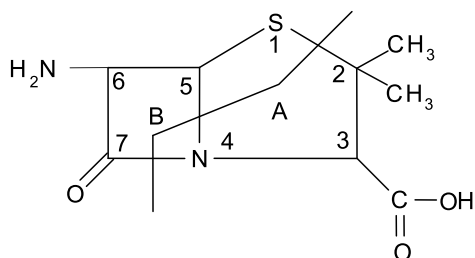
Эти недостатки природных пенициллинов стимулировали поиск новых антибиотиков. В конце 1950-х годов начались работы по созданию активных

полусинтетических антибиотиков на основе 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), которая была выделена в качестве продукта биосинтеза пенициллина в 1959 г. 6-АПК получают и ферментативным гидролизом бензилпенициллина. Ацилирование 6-АПК хлорангидридами различных кислот позволило получить ряд полусинтетических пенициллинов, устойчивых к кислотам, что дает возможность применять их внутрь, пенициллиназе и имеющих более широкий спектр действия.

Химическое строение, физические и физико-химические свойства

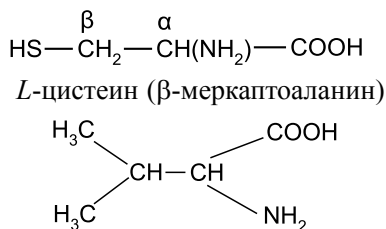
В основе строения пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), представляющая собой гетероциклическую систему, состоящую из двух конденсированных колец:

- четырехчленного — β -лактамного (B)
- пятичленного — тиазолидинового (A).



6-Аминопенициллановая кислота (6-АПК)

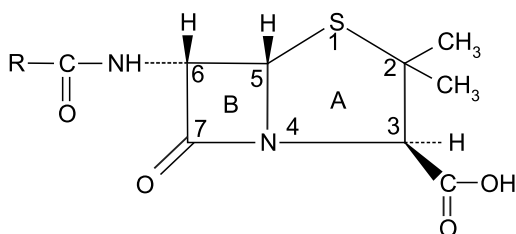
6-АПК — дипептид, состоящий из *L*-цистеина и *L*-валина



L-валин (*L*- α -аминоизовалериановая кислота)

Пенициллины являются ацильными производными 6-АПК и отличаются друг от друга строением ацильного остатка в аминогруппе 6-АПК.

Общая формула пенициллинов:



Наряду с природными пенициллинами (бензилпенициллин в виде солей и феноксиметилпенициллин) в медицине применяют полусинтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин и др.). Структура ацильных радикалов и соответствующих им остатков кислот представлена в табл. 7.1.

Таблица 7.1

Строение ацильных радикалов пенициллинов

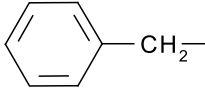
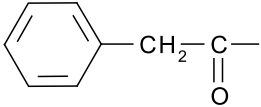
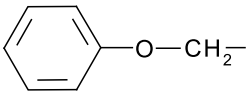
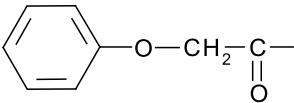
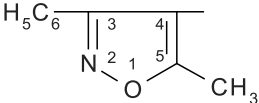
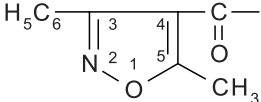
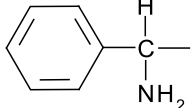
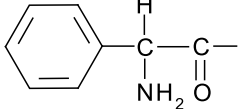
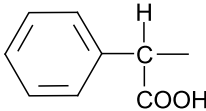
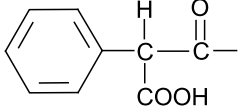
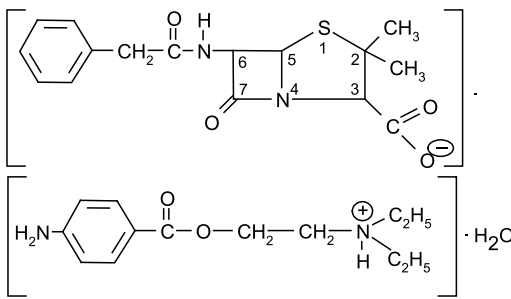
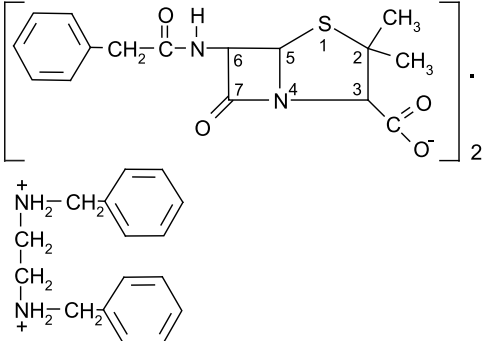
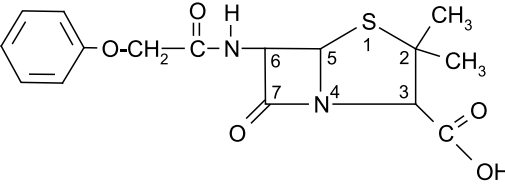
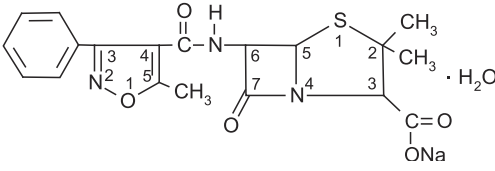
Название лекарственного вещества	Радикал	Остаток кислоты $R-C(=O)-$
Бензилпенициллин (натриевая, калиевая, новокаиновая соли)	 Бензил	 Фенилацетил (остаток фенилуксусной кислоты)
Феноксиметилпенициллин	 Феноксометил	 Фенилоксиацетил (остаток фенилоксидуксусной кислоты)
Оксациллин (натриевая соль)	 3-Фенил-5-метил-4-изоксазолпил	 Остаток 5-метил-3-фенилизоксазоксол-4-карбоновой кислоты
Ампициллин (натриевая соль)	 Аминобензил	 Фениламиноацетил (остаток фениламинуксусной кислоты)
Карбенициллин (динатриевая соль)	 Карбоксибензил	 Карбоксифенилацетил (остаток карбоксифенилуксусной кислоты)

Таблица 7.2

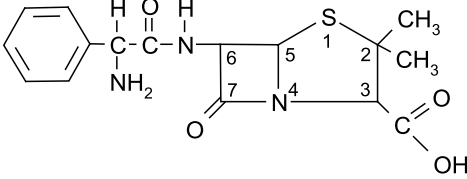
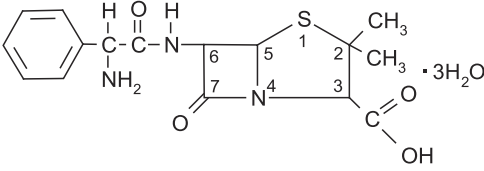
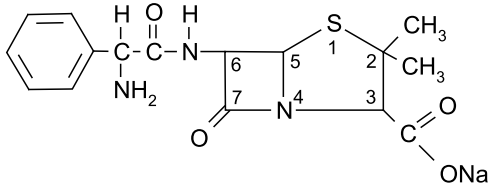
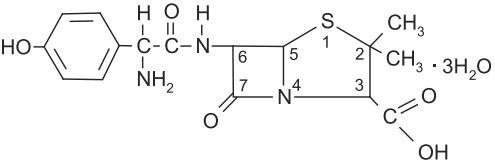
Лекарственные средства β -лактамов

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение</p>
<p><i>Benzylpenicillinum-natrium (kalium).</i> Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль</p> 	<p>Белые мелкокристаллические порошки горького вкуса, слегка гигроскопичны. Легко разрушаются при действии кислот, щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы. Медленно разрушаются при хранении в растворах при комнатной температуре. Очень легко растворимы в воде, растворимы в этиловом и метиловом спиртах. Активны в отношении грамположительных микроорганизмов.</p> <p>Лекарственная форма: во флаконах, герметически закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками по 250 000, 500 000 и 1 000 000 ЕД</p>
<p><i>Benzylpenicillinum-novocainum.</i> Бензилпенициллина новокаиновая соль</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко разрушается при действии кислот, щелочей, а также при действии фермента пенициллиназы. Мало растворим в воде, этиловом и метиловом спиртах, трудно растворим в хлороформе. По спектру антимикробного действия не отличается от натриевой и калиевой солей бензилпенициллина.</p> <p>Лекарственная форма: в герметически закрытых флаконах по 300 000, 600 000 и 1 200 000 ЕД</p>

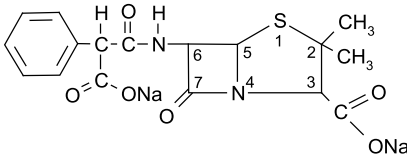
Продолжение таблицы 7.2

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение</p>
<p><i>Benzathini Benzylpenicillinum.</i> Бензатина бензилпенициллин. <i>Vicillinum-1.</i> Бициллин-1. N,N'-дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина</p> 	<p>Белый порошок почти без запаха и почти без вкуса. Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в хлороформе и эфире. Лекарственные формы: во флаконах по 300 000; 600 000; 1 200 000 и 2 400 000 ЕД из расчета на бензилпенициллин</p>
<p><i>Phenoxymethylpenicillinum.</i> Феноксиметилпенициллин</p> 	<p>Белый кристаллический порошок кисловато-горького вкуса, негигроскопичен. Устойчив в слабокислой среде. Легко разрушается при кипячении в растворах щелочей, при действии окислителей и пенициллиназы. Очень мало растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах, ацетоне, хлороформе, бутилацетате и глицерине. Лекарственные формы: таблетки по 0,1 г и 0,25 г; драже по 0,1 г</p>
<p><i>Oxacillinum-natrium.</i> Оксациллина натриевая соль. Натриевой соли 3-фенил-5-метил-4-изоксазолил — пенициллина моногидрат</p> 	<p>Полусинтетический пенициллин. Белый кристаллический порошок горького вкуса. Устойчив в слабокислой среде и к действию пенициллиназы. Легко растворим в воде, трудно растворим в 95%-м спирте, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в ацетоне, эфире и бензоле. Лекарственные формы: во флаконах, герметически укупоренных, по 0,25 и 0,5 г (в пересчете на оксациллин); таблетках и капсулах по 0,25 г</p>

Продолжение таблицы 7.2

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение</p>
<p><i>Ampicillinum. Ампициллин.</i> 6-[D(-)-α-Аминофенилацетамидо]-пенициллановая кислота</p> 	<p>Полусинтетический пенициллин. Мелкокристаллический порошок белого цвета, горького вкуса, устойчив в кислой среде, не устойчив к пенициллиназе. Мало растворим в воде, практически не растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки и капсулы по 0,25 г</p>
<p><i>Ampicillini trihydras. Ампициллина тригидрат</i></p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Растворим в воде (1 : 300), практически нерастворим в спирте. Лекарственные формы: в таблетках и капсулах по 0,25 г</p>
<p><i>Ampicillinum-natrium. Ампициллина натриевая соль</i></p> 	<p>Порошок или пористая масса белого (или с кремоватым оттенком) цвета, горького вкуса. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, растворим в спирте. Применяется внутримышечно и внутривенно. Лекарственные формы: в герметически укупоренных флаконах по 0,25 и 0,5 г</p>
<p><i>Amoxicillini trihydras. Амоксициллина тригидрат.</i> 6-(α-<i>n</i>-гидроксифенил-D-глицил-амино)-пенициллановая кислота</p> 	<p>Полусинтетический пенициллин. Устойчив к кислотам, неустойчив к пенициллиназе. Белый или почти белый кристаллический порошок. Растворим в 400 частях воды, в 1000 частей 96% этанола, в 200 частях метанола, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Лекарственные формы: таблетки и капсулы по 0,25 и 0,5 г</p>

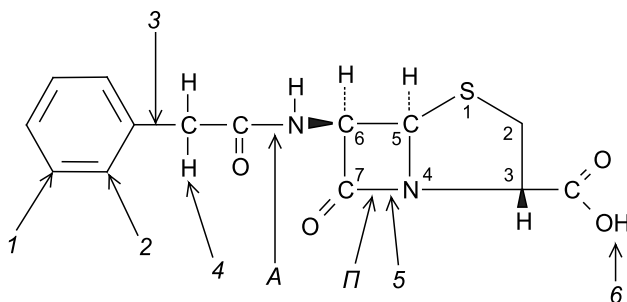
Окончание таблицы 7.2

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение</p>
<p><i>Carbenicillinum-dinatricum.</i> Карбенициллина динатриевая соль. Динатриевая соль 6-(α-карбокси-фенилацетиламино)-пенициллановой кислоты</p> 	<p>Полусинтетический пенициллин. Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, медленно — в спирте. Обладает широким спектром антимикробной активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Неустойчив по отношению к кислотам и пенициллиназе. Вводят внутримышечно или внутривенно. Лекарственная форма: в герметически укупоренных флаконах по 1 г</p>

Пенициллины — белые или почти белые кристаллические порошки. Пенициллины со свободной карбоксильной группой в положении 3 (например, феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксициллин) мало растворимы в воде. Соли щелочных металлов (бензилпенициллина натриевая и калиевая соли, оксациллина натриевая соль, ампициллина натриевая соль, карбенициллина динатриевая соль) легко растворимы в воде; соли органических оснований (бензилпенициллина новокаиновая соль и бензатина бензилпенициллин) мало растворимы в воде.

Соли бензилпенициллина неустойчивы в растворах и разрушаются при приеме внутрь (в кислой среде), поэтому их выпускают в виде герметически укупоренных сухих рассыпок для парентерального введения. Феноксиметилпенициллин более устойчив в кислой среде, его можно применять внутрь в виде таблеток.

Зависимость между химическим строением и биологическим действием пенициллинов



П — пенициллиназа расщепляет β-лактамное ядро.

А — амидаза расщепляет амидную связь

- 1 — характер радикала определяет степень связывания пенициллина белками;
- 2 — заместитель в *o*-положении фенильного радикала влияет на устойчивость к пенициллиназе;
- 3 — характер связи фенильного радикала с метиленовой группой определяет устойчивость к кислотам пенициллинов;
- 4 — заместитель атома водорода в метиленовой группе определяет спектр действия пенициллина;
- 5 — расщепление β -лактамной связи приводит к исчезновению фармакологических свойств пенициллинов и появлению аллергического действия;
- 6 — заместитель в карбоксильной группе дает возможность получения солевых форм пенициллинов.

Поскольку в молекулах пенициллинов содержатся асимметрические атомы углерода (C_3 , C_5 и C_6), растворы пенициллинов оптически активны и вращают плоскость поляризации вправо, что используется для характеристики их качества (определения удельного вращения).

β -лактамиды поглощают в ИК-области спектра. При наличии стандартных образцов это отличный способ идентификации лекарственных веществ, который используют в НД, главным образом для полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов. Определение проводят в дисках с бромидом калия или в пасте с вазелиновым маслом. Полученный ИК-спектр испытуемого ЛС сравнивают с ИК-спектром стандартного образца.

Для удобства оценки полос поглощения рекомендуется весь спектр разделить условно на три области: от 4 000 до 3 000, от 1 800 до 1 500 и от 1 500 до 650 см^{-1} .

Общие характеристические полосы поглощения пенициллинов находятся в области 1 800–1 500 см^{-1} , на которую приходится интенсивная полоса поглощения при 1 775–1 755 см^{-1} , соответствующая β -лактамному кольцу, сопряженному с тиазолидиновым циклом.

Амидная группа пенициллинов обуславливает первую и вторую амидные полосы вторичного нециклического амида в областях 1 690–1 645 см^{-1} , вызванную валентными колебаниями карбонильной группы, и 1 585–1 550 см^{-1} , соответствующую деформационным колебаниям NH-группы.

Большинство пенициллинов является солями, образованными органической кислотой, поэтому их карбоксильные группы ионизированы, что подтверждается наличием полосы при 1 615–1 600 см^{-1} .

Наличие полос поглощения в области 3 500–3 200 см^{-1} иногда обусловлено валентными колебаниями свободной гидроксильной группы, на характер которой могут влиять водородные связи, а также колебания вторичных амидов и аминов.

Для ИК-спектров оксациллина натриевой соли кристаллогидрата характерны четко выраженные полосы поглощения, соответствующие общим группировкам пенициллинов. Так, интенсивная полоса поглощения при 1760 см^{-1} обусловлена наличием β -лактамной группировки, полоса поглощения при

1 645 см^{-1} — амидной группы. Последнюю иногда обозначают как полоса амид-1. Полоса интенсивного поглощения при 1 600 см^{-1} обусловлена валентными колебаниями ионизированной карбоксильной группы. Для ИК-спектров пенициллинов характерно также в области 1 600–1 500 см^{-1} наличие сильной полосы — около 1 550 см^{-1} , соответствующей вторичной амидной группировке (полоса амид-2). Кроме того, в области 4 000–3 000 см^{-1} имеется интенсивная полоса при 3 410 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям NH-группы вторичного амида. Наличие второй амидной группировки в оксациллине проявляется в виде дублета полос при 3 210 и 3 180 см^{-1} , которые относят к *транс*- и *цис*-изомерам. Полоса валентных колебаний NH-группы около 3 060 см^{-1} очень слабо выражена. Эту полосу можно рассматривать как соответствующую обертоны полосы амид-2. Полоса валентных колебаний OH-группы кристаллогидрата проявляется в виде интенсивного поглощения при 3 610 см^{-1} .

Натриевая соль оксациллина для инъекций, получаемая лиофильной сушкой, имеет ИК-спектр, отличающийся от кристаллогидрата. Широкая полоса поглощения при 3 380–3 400 см^{-1} с максимумом около 3 400 см^{-1} указывает на наличие оксациллина, частично потерявшего при сушке воду. При дальнейшей перекристаллизации вещества получают спектр, соответствующий кристаллогидрату.

Метод ИК-спектроскопии позволил подтвердить структуру пенициллинов как β -лактамидов по наличию полосы поглощения при 1 760 см^{-1} .

Пенициллины поглощают в УФ-области спектра за счет ароматического ацильного радикала в аминогруппе 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК).

Сама 6-АПК не имеет максимума поглощения в УФ-области спектра. УФ-спектры поглощения бензилпенициллина, ампициллина, карбенициллина и других пенициллинов аналогичны спектрам соответствующих кислот.

Бензилпенициллин и его соли имеют в УФ-области спектра два выраженных максимума при 257 и 263 нм, которые обусловлены наличием бензильного радикала.

При получении и хранении соли бензилпенициллина могут подвергаться превращениям с образованием продуктов, характеризующихся наличием полос с $\lambda_{\text{max}} = 280$ нм.

В процессе получения бензилпенициллина посторонние пенициллины могут достигать 10%, что определяют методом УФ-спектрофотометрии.

Данный показатель (280 нм) используют для нормирования содержания побочных продуктов в бензилпенициллина калиевой и натриевой солях. Оптическая плотность 0,18% растворов лекарственных веществ в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 280 нм составляет не более 0,18. Разность между оптическими плотностями при длинах волн 263 нм и 280 нм не менее 0,72.

Феноксиметилпенициллин имеет две полосы поглощения с интенсивными максимумами при 268 нм и 274 нм, обусловленными феноксигруппой. Значения отношений оптических плотностей при этих максимумах ГФ используют для определения чистоты лекарственного вещества (A_{268}/A_{274} должно быть не менее 1,21 и не более 1,24).

Метод УФ-спектрофотометрии используют также для количественного определения феноксиметилпенициллина в растворе гидрокарбоната натрия при длине волны 268 нм.

По МФ III УФ-спектрофотометрию используют для определения подлинности (оптическая плотность раствора феноксиметилпенициллина в 0,1М растворе гидроксида натрия должна быть не менее 0,56 и не более 0,60) и чистоты феноксиметилпенициллина (примесь *n*-оксифеноксиметилпенициллина в феноксиметилпенициллине определяют в растворе лекарственного вещества в том же растворителе; при длине волны 306 нм оптическая плотность должна быть не более 0,36).

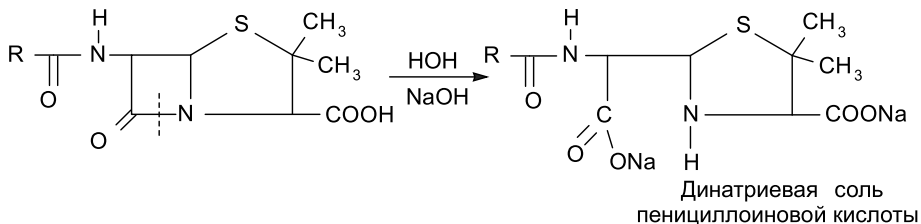
Светопоглощающие примеси в ампициллине натриевой соли определяют методом УФ-спектрофотометрии (оптическая плотность раствора лекарственного вещества в воде при 325 нм должна быть не более 0,3).

Спектрофотометрический метод применяют также для количественного определения некоторых полусинтетических пенициллинов.

Химические свойства

Наиболее лабильная часть молекулы пенициллина — это β-лактамное кольцо, которое подвергается гидролитическому расщеплению под действием щелочей, кислот, фермента пенициллиназы с потерей биологической активности.

Щелочи и пенициллиназа гидролизуют β-лактамное кольцо с образованием неактивной пенициллоиновой кислоты:

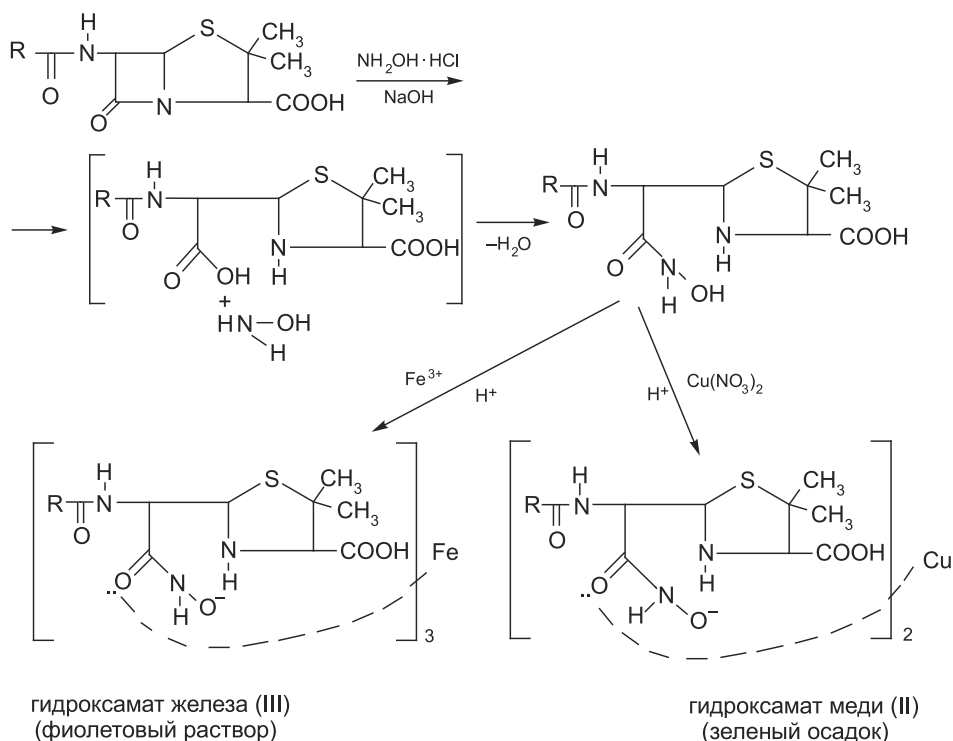


Легкий гидролиз β-лактамного цикла пенициллинов по сравнению с другими β-лактамами обусловлен влиянием соседнего серосодержащего тиазолидинового цикла.

Реакцию щелочного гидролиза пенициллинов используют в гидроксамовой реакции, в количественном йодометрическом определении суммы пенициллинов в солях бензилпенициллина и феноксиметилпенициллине, а также в алкалиметрическом определении суммы пенициллинов в полусинтетических пенициллинах.

Гидроксамовая реакция. Общегрупповой реакцией на β-лактамы служит гидроксамовая реакция. Она основана на наличии β-лактамного кольца в молекуле пенициллина. При взаимодействии пенициллинов со щелочным раствором гидроксиламина гидрохлорида происходит реакция гидроксиламинолиза с образованием гидроксамовой кислоты, которая после подкисления образует окрашенные комплексные соли с солями тяжелых металлов: с солями железа (III) — фиолетового цвета раствор гидроксамата железа (III), а с солями меди (II) — осадок гидроксамата меди (II) зеленого цвета.

Сначала происходит щелочной гидролиз лекарственного вещества с образованием пенициллоиновой кислоты; в момент гидролиза пенициллоиновая кислота реагирует с гидроксиламином, образуя гидроксамовую кислоту:



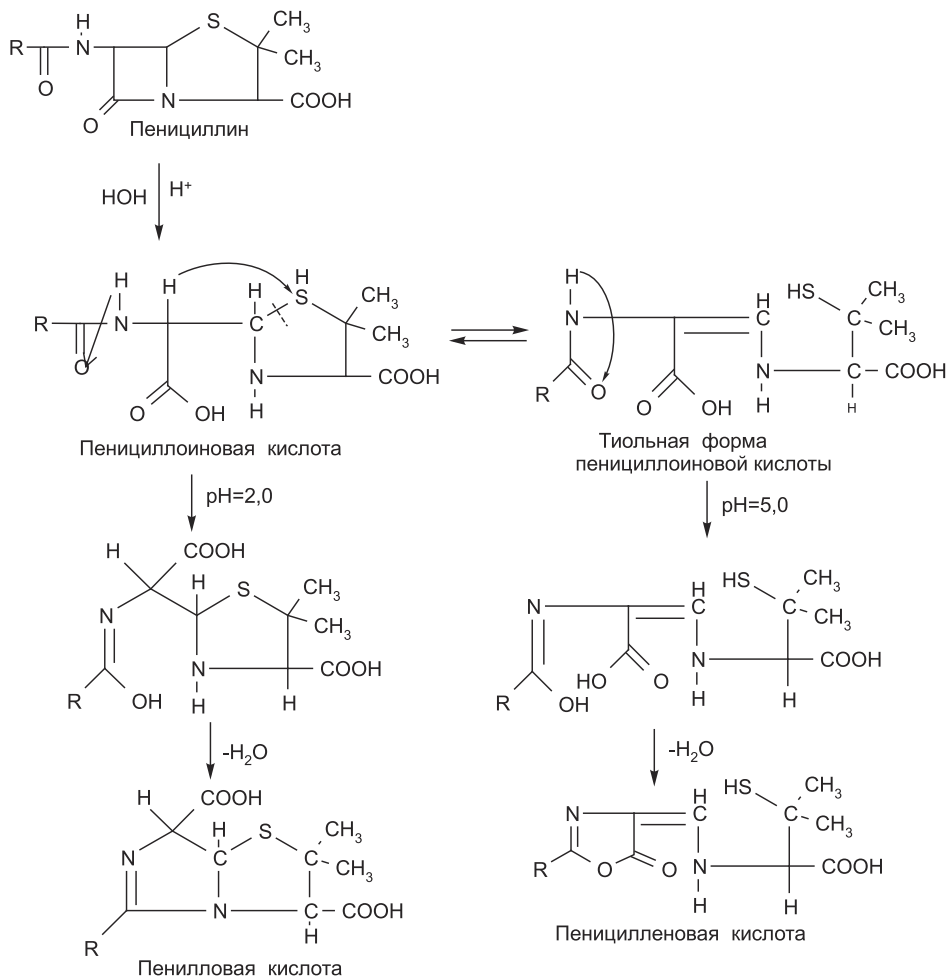
Реакцию используют для идентификации и количественного спектрофотометрического в видимой области спектра или для фотоэлектроколориметрического (гидроксамат меди — после растворения в подходящем растворителе) определения пенициллинов.

Образование пенилловой и пенициллоиновой кислот, их использование в анализе

Под действием кислот пенициллины инактивируются с образованием пенилловой и пенициллоиновой кислот — продуктов изомеризации пенициллина. Пенилловая кислота образуется при $\text{pH} \sim 2,0$, а пенициллоиновая — при $\text{pH} \sim 5,0$.

В обоих случаях на первом этапе расщепляется β-лактамный цикл с образованием пенициллоиновой кислоты. Затем происходит конденсация карбоксильной группы (пенициллоиновая кислота) или аминогруппы (пенилловая кислота) с гидроксильной группой ацильного радикала.

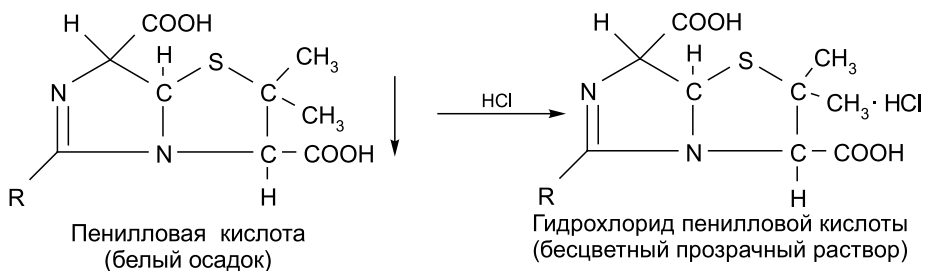
Образование пеницилленовой и пенилловой кислот представлено на следующей схеме:



На реакции образования пенилловой кислоты основана одна из реакций подлинности на растворимые соли пенициллинов.

При взаимодействии растворимых солей пенициллина (натриевых, калиевых) с 25%-й хлороводородной кислотой выделяется белый осадок кислотной формы пенициллина, который растворяется при добавлении избытка реактива.

Кислотная форма пенициллина при взаимодействии с избытком хлороводородной кислоты подвергается гидролитическому расщеплению и изомеризации до пенилловой кислоты, которая является амфолитом и за счет основных свойств атомов азота образует с хлороводородной кислотой растворимую соль — гидрохлорид:



Образование солей пеницилленовой кислоты с солями ртути (II) и меди (II) используют в спектрофотометрическом количественном определении ряда пенициллинов (ампициллина натриевой соли, амоксициллина и др.).

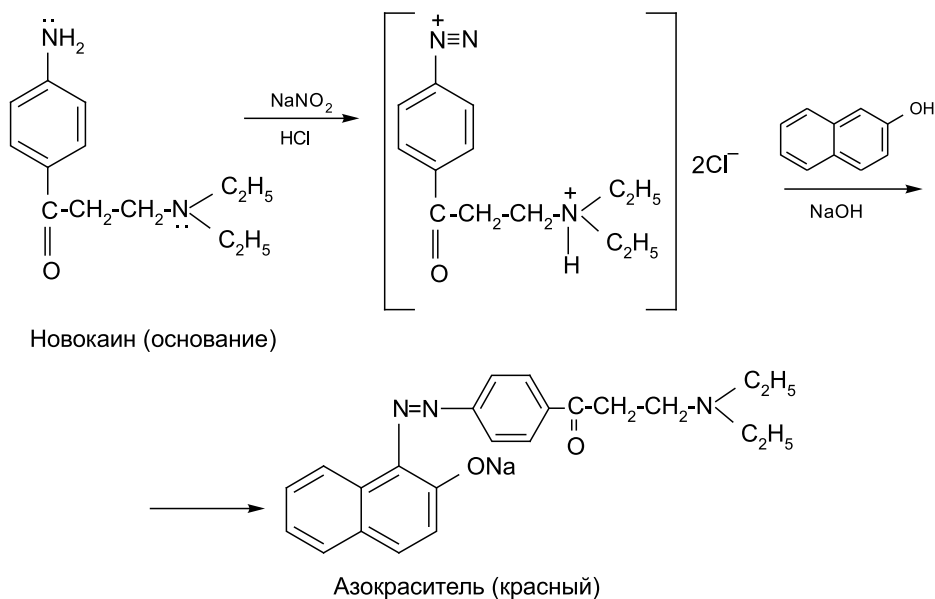
Реакции на катионы солей пенициллинов

Реакция на калий: около 0,1 г лекарственного вещества сжигают в тигле. Остаток дает характерную реакцию на калий — с виннокаменной кислотой.

Реакция на натрий: ЛС дает характерную реакцию на натрий — по окраске пламени.

Реакция на новокаин — основание в новокаиновой соли бензилпенициллина:

- реакция образования азокрасителя на первичную ароматическую аминогруппу:



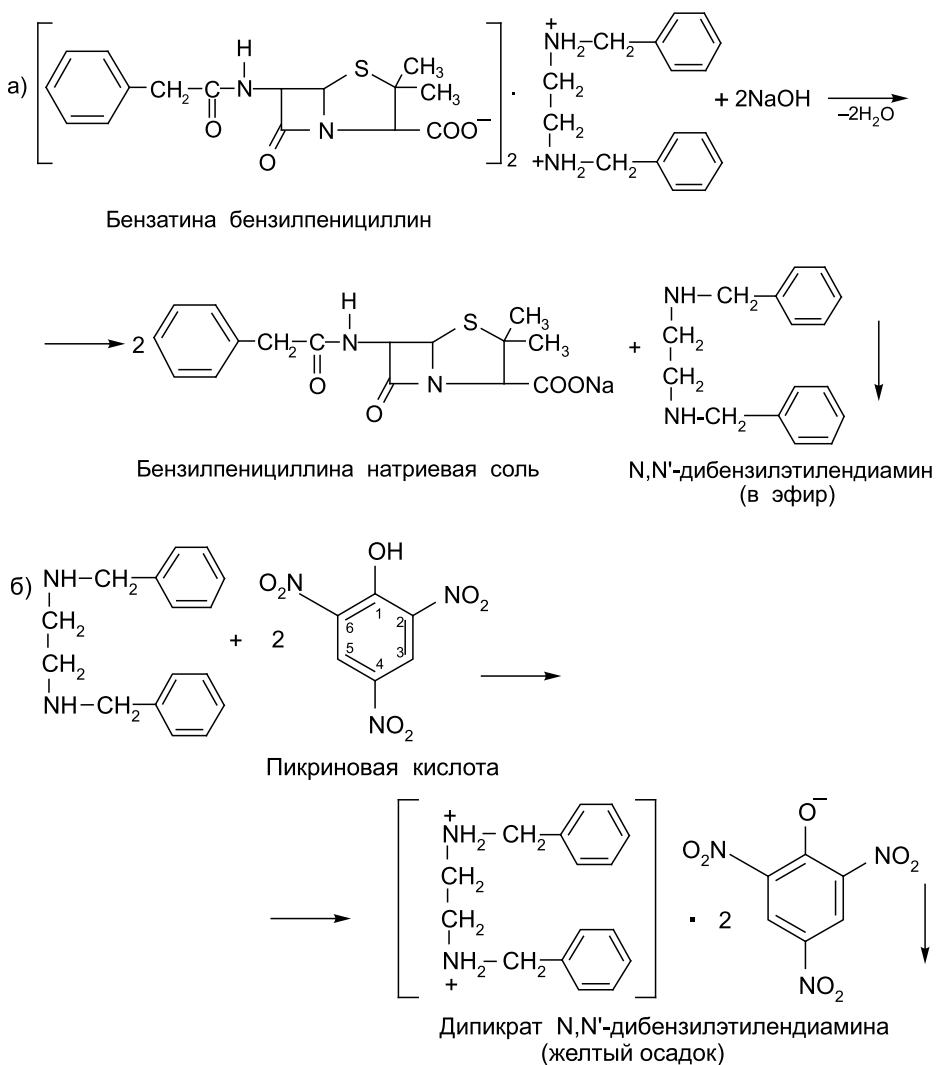
- реакции на азотистое основание.

Новокаин образует осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами, так как в его молекуле содержится два основных центра (более сильный — алифатическая диэтиламиногруппа и более слабый — первичная

ароматическая аминогруппа). При добавлении к насыщенному раствору бензилпенициллина новокаиновой соли реактива Люголя выпадает бурый осадок периодида, а с реактивом Майера образуется белый осадок.

Реакция на дибензилэтилендиамин в бензатине бензилпенициллина (бициллине-1).

Дибензилэтилендиамин извлекают в эфир из щелочного раствора лекарственного вещества. После выпаривания эфира остаток растворяют в этаноле и прибавляют раствор кислоты пикриновой. Образуется желтый осадок дипикрата дибензилэтилендиамина. Реакция протекает за счет основных свойств дибензилэтилендиамина. Осадок перекристаллизовывают после растворения в горячем этаноле. Температура плавления полученного пикрата 214 °С:



Реакция с хромотроповой кислотой. Международная фармакопея и некоторые зарубежные фармакопеи для отличия пенициллинов друг от друга рекомендуют применять реакцию с хромотроповой кислотой. Для этого пробу с 2 мг лекарственного вещества, 2 мг натриевой соли хромотроповой кислоты и 2 мл серной кислоты концентрированной помещают в баню с температурой 150 °С (масляную или глицериновую) и отмечают секундомером время погружения. Пробу встряхивают каждые 30 с и отмечают окраску (табл. 7.3).

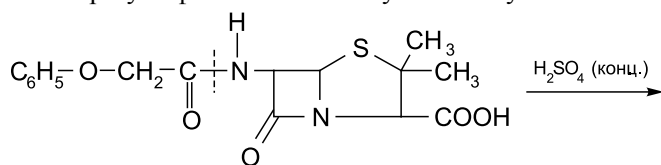
Таблица 7.3

Окраска некоторых пенициллинов при взаимодействии с хромотроповой кислотой

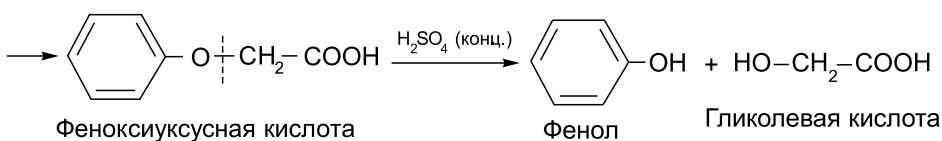
Время (мин)	Бензилпенициллин	Феноксиметилпенициллин	Оксациллин	Ампициллин
0	бесцветная	бесцветная	бесцветная	бесцветная
½	бесцветная	бесцветная	зеленовато-желтая	бесцветная
1	бесцветная	бесцветная	оливково-зеленая	бесцветная
1½	светло-желтая	светло-розовая	зеленая	пурпурная
2	светло-желтая	пурпурная	зеленовато-пурпурная	темно-пурпурная
2½	желто-зеленая	фиолетовая	пурпурная	фиолетовая
3	желто-коричневая	сине-фиолетовая	пурпурная	фиолетовая
3½	обугливание	темно-синяя	пурпурная	обугливание
4		темно-синяя	пурпурная	
4½		темно-синяя	пурпурная	
5		темно-синяя	обугливание	

Наиболее специфична и изучена реакция феноксиметилпенициллина с хромотроповой кислотой.

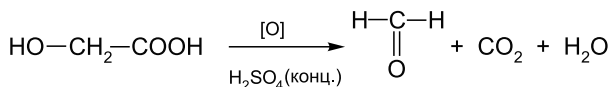
Феноксиметилпенициллин с серной кислотой концентрированной образует феноксиуксусную кислоту. При дальнейшем гидролизе феноксиуксусная кислота образует фенол и гликолевую кислоту:



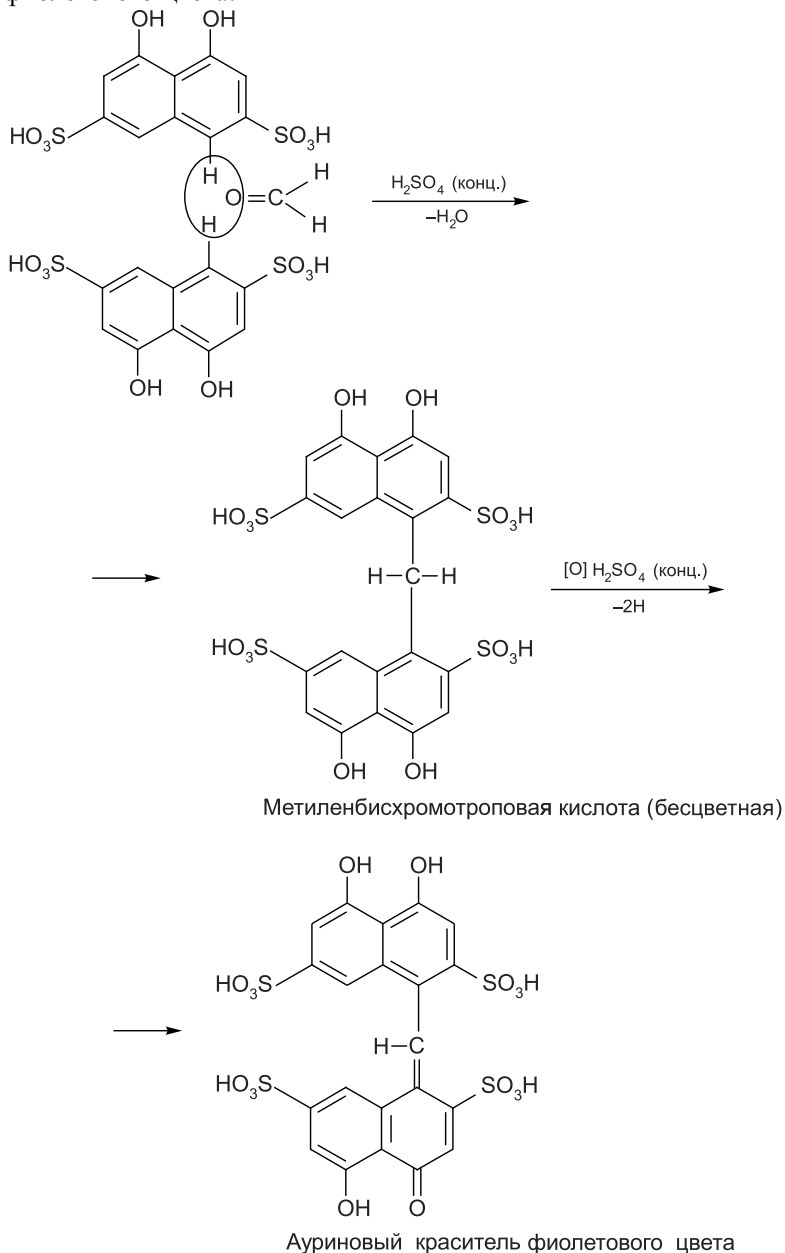
Феноксиметилпенициллин



Гликолевая кислота окисляется серной кислотой концентрированной до формальдегида:



Далее формальдегид с хромотроповой кислотой образует ауриновый краситель фиолетового цвета:

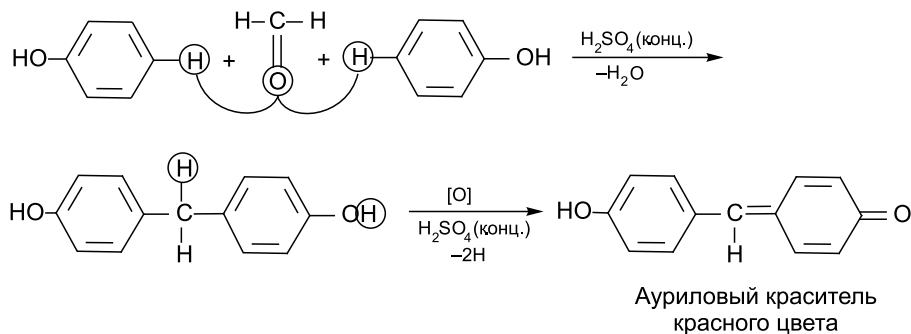


Реакция с реактивом Марки

Пенициллины с реактивом Марки (раствор формалина в серной кислоте концентрированной) образуют окрашенные продукты.

Наиболее характерной эта реакция является для феноксиметилпенициллина. Реакция протекает за счет фенола, образующегося при гидролизе феноксиуксусной кислоты, которая, в свою очередь, образуется из феноксиметилпенициллина при действии серной кислоты концентрированной.

Образовавшийся фенол с реактивом Марки образует ауриновый краситель красного цвета.



Результаты представлены в табл. 7.4.

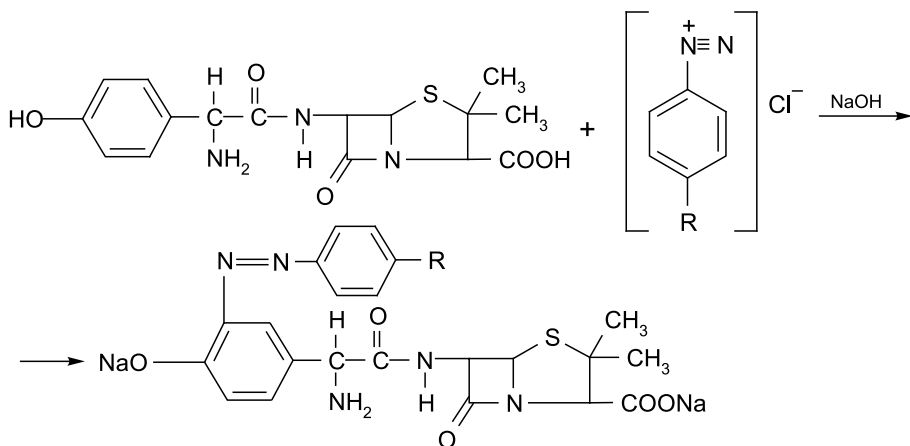
Таблица 7.4

Окраска некоторых пенициллинов в реакции с реактивом Марки

Название лекарственного вещества	Реакция с серной кислотой концентрированной		Реакция с серной кислотой концентрированной и раствором формалина	
	без нагревания	при нагревании	без нагревания	при нагревании
Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль	бесцветный	бесцветный	коричнево-желтый	красно-коричневый
Феноксиметилпенициллин	бесцветный	бесцветный	красный	красно-коричневый
Ампициллина тригидрат	бесцветный	бесцветный	бесцветный или слегка розовый	оранжево-желтый
Ампициллина натриевая соль	бесцветный	бесцветный	бесцветный	темно-желтый

Реакция образования азокрасителя на амоксициллин

Амоксициллин в отличие от ампициллина содержит в молекуле фенольный гидроксил, поэтому с солью диазония образует азокраситель:



Реакция на остаток аминокислоты в ампициллине и амоксициллине

За счет остатка алифатической аминокислоты (фениламиноуксусной) ампициллин реагирует с нингидрином и вступает в реакцию комплексообразования с меди (II) сульфатом (в качестве реактива применяется реактив Фелинга).

Реакции окисления

Пенициллины за счет гетероатома серы обладают восстанавливающими свойствами и способны восстанавливать серебро из аммиачного раствора серебра нитрата, оксид меди (I) — из реактива Фелинга, ртуть — из реактива Несслера, йод — из калия йодата и др.

Действие окислителей приводит к образованию неактивных продуктов окисления; как правило, окислительный распад протекает с раскрытием тиазолидинового ядра и образованием сульфоксида.

Испытания на чистоту. Так как пенициллины могут легко изменяться под действием внешних воздействий, для них обязательным является испытание на прозрачность и цветность. Растворы натриевых и калиевых солей бензилпенициллина должны быть бесцветными и прозрачными.

Все ЛС оптически активны (правовращающие); в НД представлены значения удельного вращения.

УФ-спектрофотометрия используется для определения посторонних примесей. Поглощение при 320 нм обусловлено образованием тиольной формы пенициллоиновой кислоты. В фармакопейных статьях регламентируется значение рН водных растворов (или суспензий) соединений данной группы.

Таблица 7.5

Значения рН растворов некоторых пенициллинов

Название лекарственных средств	рН
Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль	5,5–7,5
Бензилпенициллина новокаиновая соль	5,0–7,5
Бензатина бензилпенициллин (бициллин-1)	5,0–7,5

Окончание таблицы 7.5

Название лекарственных средств	pH
Феноксиметилпенициллин	2,4–4,0
Оксациллина натриевая соль	4,5–7,5
Ампициллин, ампициллина тригидрат	3,5–6,0
Ампициллина натриевая соль	8,0–9,5
Карбенициллина динатриевая соль	6,0–8,0

Следовательно, нейтральные соли пенициллина устойчивы в нейтральной и слабокислой средах (табл. 7.5). Феноксиметилпенициллин как кислота устойчив в слабокислой среде. Карбенициллина динатриевая соль устойчива в слабощелочной среде. Ампициллин — амфолит, его натриевая соль устойчива в слабощелочной среде. Все пенициллины в щелочной среде гидролизуются, а в кислой — гидролизуются и подвергаются изомеризации с потерей активности.

В лекарственных веществах пенициллина регламентируется содержание воды. Определение проводится путем высушивания в сушильном шкафу (для некоторых препаратов в вакуум-сушильном) или титрованием по методу К. Фишера. Допустимое содержание воды в некоторых пенициллинах представлено в табл. 7.6.

Таблица 7.6

Допустимое содержание воды в некоторых пенициллинах

Название препарата	Допустимое содержание воды
Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль	не более 1,0%
Бензилпенициллина новокаиновая соль	не более 4,2% (по К. Фишеру)
Бензатина бензилпенициллин (бициллин-1)	не менее 5,0% и не более 8,0% (по К. Фишеру)
Феноксиметилпенициллин	не более 1,5% (в вакуум-сушильном шкафу)
Оксациллина натриевая соль	не менее 3,5% и не более 5,0% (по К. Фишеру)
Ампициллин	не более 1,5% (по К. Фишеру)
Ампициллина тригидрат	не менее 12,0% и не более 15,0% (по К. Фишеру)
Ампициллина натриевая соль	не более 2,5% (по К. Фишеру)
Карбенициллина динатриевая соль	не более 5,5% (по К. Фишеру)

Определение йодсорбирующих примесей

Определение основано на том, что сами пенициллины йодом не окисляются. Окисление йодом пенициллинов проводится только после щелочного гидро-

лиза и добавления ацетатного буфера при pH 4,5. Если же окисление йодом проводить в тех же условиях, но без предварительного щелочного гидролиза, то окисляться будут только возможные продукты расщепления (йодсорбирующие примеси).

Содержание йодсорбирующих примесей в ЛС в пересчете на сухое вещество должно быть не более 3,5%.

Формула определения йодсорбирующих примесей в ампициллине

$$x = \frac{V \cdot k \cdot \mathcal{E} \cdot 100}{a \cdot 10} \cdot 100\%,$$

где V — разность объемов 0,01М раствора натрия тиосульфата между контрольным и основным титрованием, мл; k — коэффициент к титру 0,01М раствора натрия тиосульфата; a — масса навески препарата в пересчете на сухое вещество, г; \mathcal{E} — количество $C_{16}H_{19}N_3S$ (ампициллина), эквивалентное 1 мл 0,01М раствора йода, г (\mathcal{E} — 0,0004359).

На все пенициллины проводят испытание на токсичность биологическим методом.

Возможность наличия токсичных примесей обусловлена методом получения пенициллинов (микробиологический синтез природных пенициллинов и 6-АПК или ферментативный гидролиз бензилпенициллина амидазой для получения 6-АПК — исходного вещества для получения полусинтетических пенициллинов).

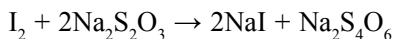
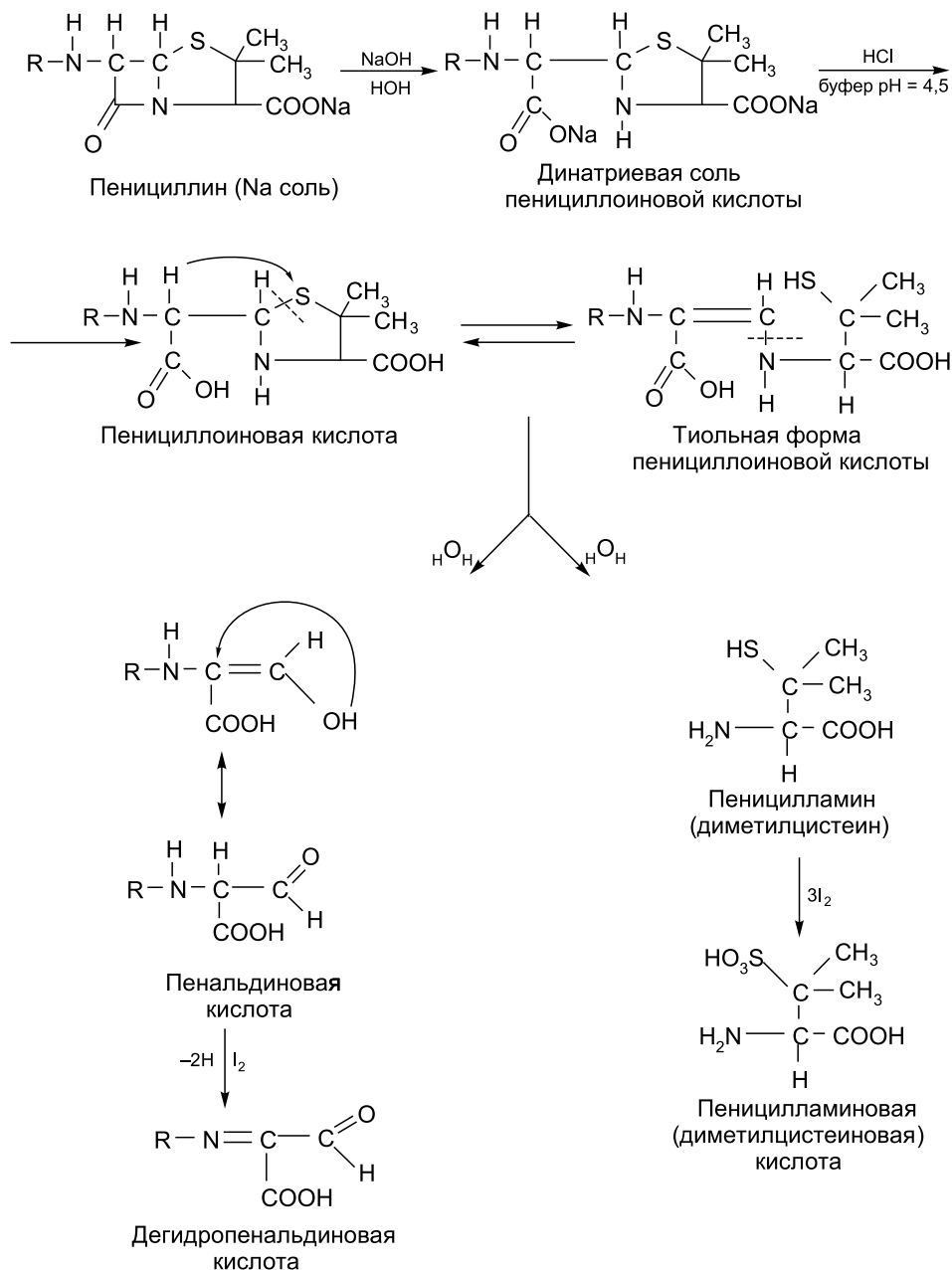
В НД регламентируется количество посторонних пенициллинов в каждом из лекарственных веществ. Так, например, содержание бензилпенициллина в калиевой и натриевой солях должно быть не менее 90,0%, а сумма пенициллинов — не менее 96,0%. Таким образом, в лекарственном веществе допускается 6,0% других пенициллинов. Препараты пенициллина для парентерального введения испытываются на пирогенность и стерильность.

Методы количественного определения. Поскольку пенициллины являются гетерогенными соединениями, по НД требуется определение суммы пенициллинов и определяемого пенициллина. Сумму пенициллинов в солях бензилпенициллина и феноксиметилпенициллине определяют йодометрическим титрованием.

Бензилпенициллина натриевую и калиевую соли растворяют в воде, а феноксиметилпенициллин — в фосфатном буфере (pH = 7,0). Затем добавляют раствор гидроксида натрия и оставляют на 20 мин. После щелочного гидролиза к смеси добавляют хлороводородную кислоту, раствор ацетатного буфера (pH = 4,5) и избыток 0,01М раствора йода. Оставляют на 20 мин в темном месте и титруют избыток 0,01М раствора йода 0,01М раствором натрия тиосульфата. Параллельно проводят контрольный опыт с таким же количеством ЛС, но без щелочного гидролиза.

При щелочном гидролизе происходит раскрытие β -лактамного кольца с образованием пенициллоиновой кислоты, которая существует также в открытой тиольной форме.

Пенициллоиновая кислота при pH = 4,5 гидролизуется в присутствии окислителя (йода) до пенальдиновой кислоты пеницилламина, которые окисляются раствором йода соответственно до дегидропенальдиновой и пеницилламиновой (диметилцистеиновой) кислоты:



Избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата. На окисление расходуется 8 эквивалентов йода. Разность объемов между титрованиями соответствует сумме пенициллинов в ЛС.

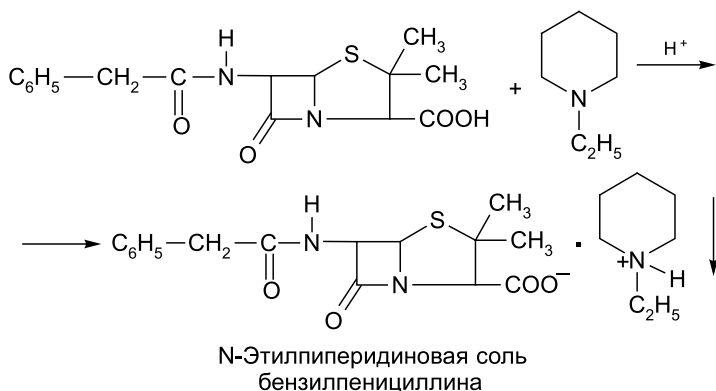
Таким образом, йодометрический метод количественного определения суммы пенициллинов состоит из нескольких стадий:

- 1) получение пенициллоиновой кислоты (щелочной гидролиз или действие пенициллиназы);
- 2) превращение пенициллоиновой кислоты в пенальдиновую и пеницилламин (pH = 4,5 в присутствии йода);
- 3) окисление йодом пеницилламина и пенальдиновой кислоты до пеницилламиновой и дегидропенальдиновой кислоты соответственно;
- 4) титрование избытка йода раствором натрия тиосульфата.

Аналогичным образом проводят количественное определение полусинтетических цефалоспоринов — цефалексина и цефалотина.

При йодометрическом определении β-лактамидов (пенициллинов и цефалоспоринов) используют стандартные образцы, так как реакция взаимодействия йода с продуктами щелочного разрушения пенициллинов не протекает строго стехиометрически. Этим же целям стандартизации служит поддержание определенного значения pH среды и времени анализа.

Определение бензилпенициллина в его солях проводят гравиметрическим методом, основанным на образовании N-этилпиперидиновой соли бензилпенициллина, которая нерастворима в смеси амилацетата и ацетона. Соли других пенициллинов растворимы в этой смеси и осадка не образуют:

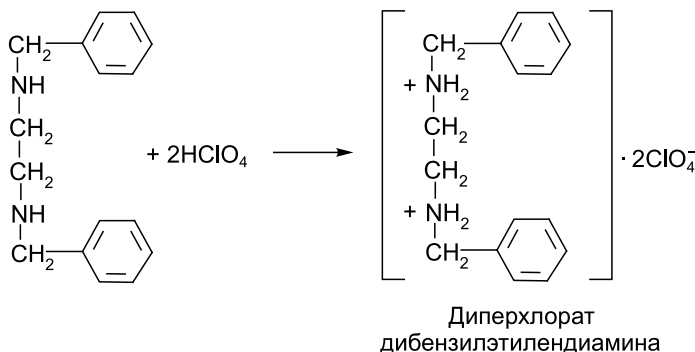


Феноксиметилпенициллин определяют методом УФ-спектрофотометрии в 5%-м растворе гидрокарбоната натрия при длине волны 268 нм.

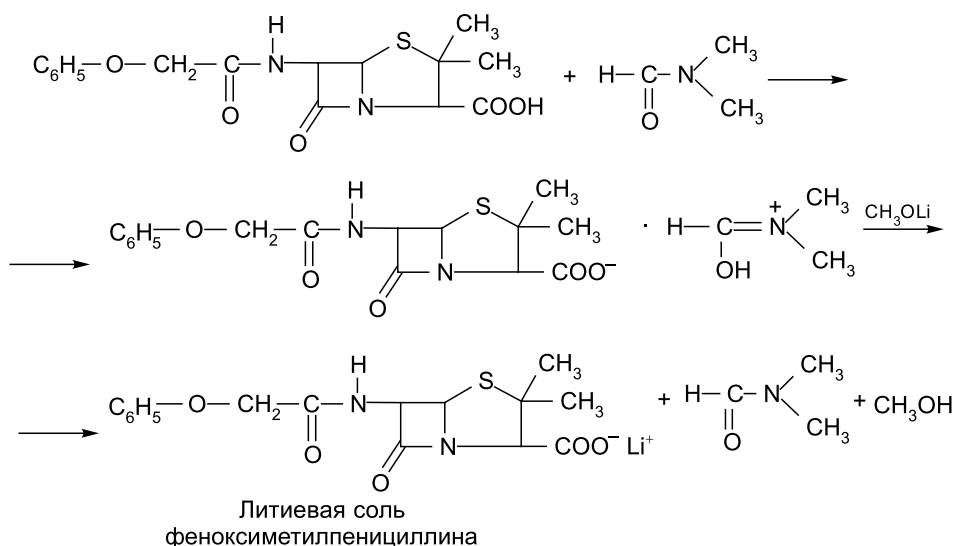
Количественное определение суммы пенициллинов в бензатина бензилпенициллине проводят йодометрическим методом.

Количественное определение дибензилэтилендиамина в бензатина бензилпенициллине проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде после экстрагирования эфиром из щелочного раствора лекарственного вещества. Эфирный слой выпаривают до малого объема, добавляют 2 мл без-

водного этанола и выпаривают досуха. К остатку добавляют ледяную уксусную кислоту и титруют хлорной кислотой:



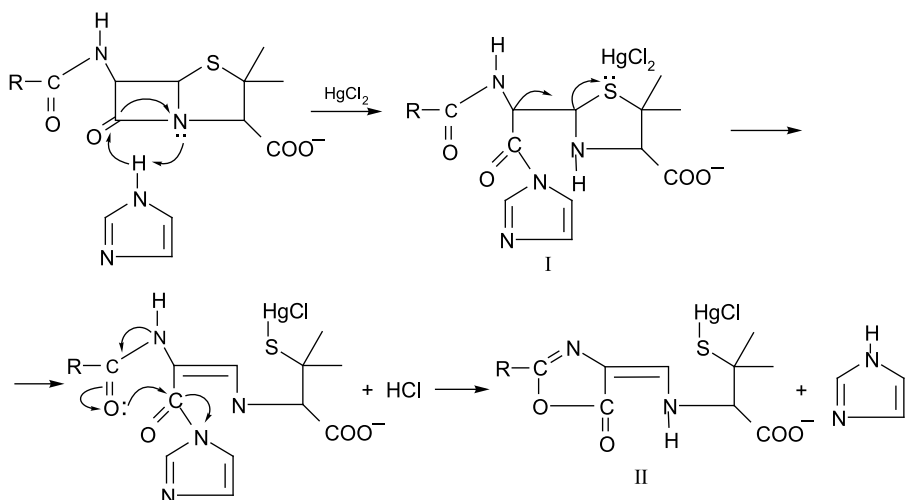
В литературе описан метод кислотно-основного титрования феноксиметилпенициллина в неводной среде за счет кислотных свойств. Лекарственное вещество растворяют в диметилформамиде и титруют раствором метоксида натрия (лития, калия):



Количественное определение природных и полусинтетических пенициллинов спектрофотометрическим методом

Методы основаны на образовании комплексных соединений пенициллиновой кислоты с солями ртути (II) или меди (II) (λ_{max} соответственно 325 и 320 нм). По международной и некоторым зарубежным фармакопеям для количественного определения пенициллинов спектрофотометрическим методом применяется реакция с раствором имидазола ртути (II) хлоридом, которая протекает следующим образом. Имидазол атакует β-лактамное кольцо с образованием

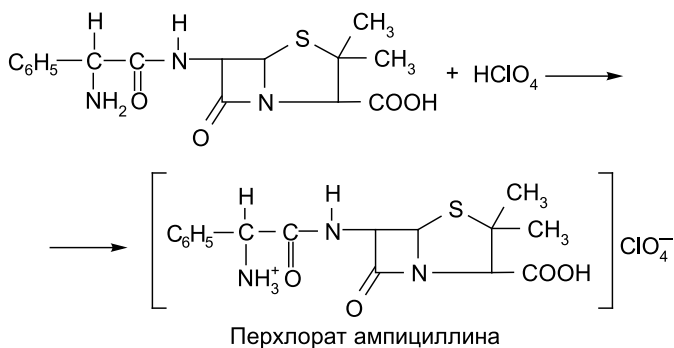
промежуточного продукта N-пенициллоимидазола (I), на атом серы которого действует ртути (II) хлорид, образуя устойчивый комплекс ртути (II) пенициллоеновой кислоты (II):



Этот продукт довольно устойчив и имеет максимум поглощения при 325 нм. Если соединение имеет первичную аминогруппу в α -положении к карбонильной группе амида (например, ампициллин), то при взаимодействии с имидазолом и ртутью (II) образуются менее устойчивые продукты с максимумом поглощения при длине волны 311 нм. Влияние аминогруппы устраняют ее ацилированием: в этом случае образуется продукт с максимумом поглощения при 325 нм. Методика количественного определения бензилпенициллина калиевой соли с имидазолом и ртути (II) хлоридом приведена в МФ III, т. II.

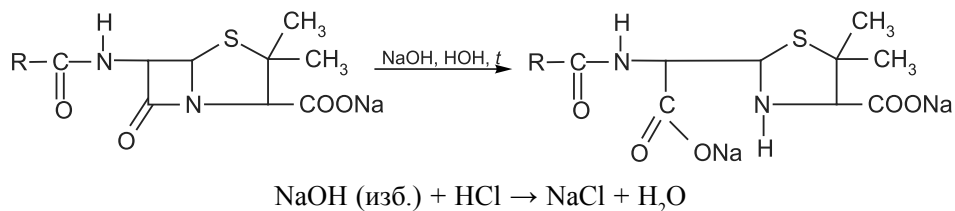
Для ампициллина применяют метод УФ-спектрофотометрии, основанный на образовании комплекса пенициллоеновой кислоты с медью (II) в буферном растворе, при длине волны 320 нм.

Ампициллин определяют методом кислотно-основного титрования в неводной среде по основному центру — алифатической аминогруппе. Лекарственное вещество растворяют в ледяной уксусной кислоте и титруют хлорной кислотой:



Сумму пенициллинов в полусинтетических пенициллинах по ГФ и другим НД определяют методом нейтрализации после щелочного гидролиза лекарственного вещества избытком титрованного раствора натрия гидроксида при нагревании. Титрование проводят по фенолфталеину, поэтому воду для растворения лекарственного вещества, а также раствор лекарственной формы в воде до гидролиза нейтрализуют 0,01М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания.

При охлаждении раствора его предохраняют от поглощения углекислого газа из воздуха натронной известью (смесь гидроксида натрия и гашеной извести $\text{Ca}(\text{OH})_2$). Избыток щелочи после охлаждения раствора титруют 0,1М раствором хлороводородной кислоты:

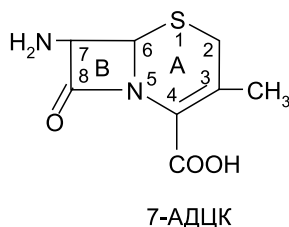
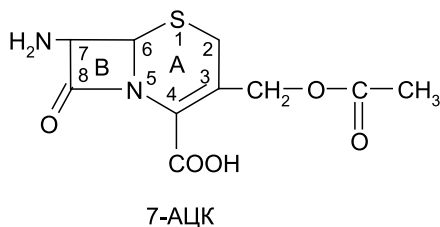


По Европейской фармакопее пенициллины определяют методом жидкостной хроматографии.

Цефалоспорины

Химическое строение, физические и физико-химические свойства, применение

В основе строения цефалоспоринов и полусинтетических цефалоспоринов лежат 7-аминоцефалоспоровая кислота (7-АЦК) и 7-аминодезацетоксицефалоспоровая кислота (7-АДЦК), которые состоят из двух конденсированных колец: β-лактамного (В) и метадигидроптиазинового (А):



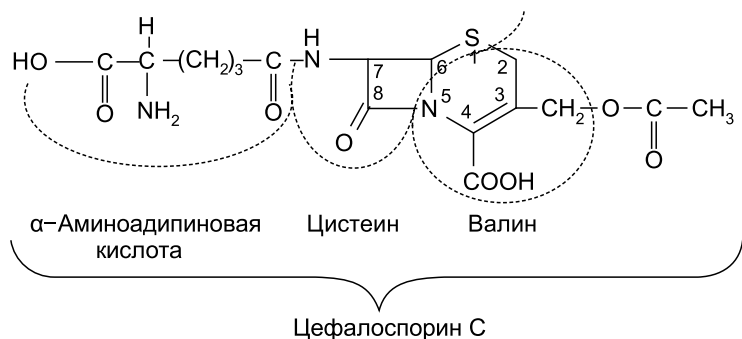
Цефалоспорины являются ацильными производными 7-АЦК или 7-АДЦК.

Первые сведения о цефалоспорирах относятся к 1945 г., когда итальянский микробиолог Джузеппе Бротзу при исследовании флоры морской воды около берегов Сардинии обнаружил микроорганизмы с выраженной антибактериальной активностью. Развиваясь в питательной среде, эти организмы выделяют вещество, ингибирующее развитие многих бактерий.

В 1948 г. было установлено, что изолированная Д. Бротзу культура относится к виду *Cephalosporium salmosynnematum* и что она продуцирует семь различных антибиотиков, один из которых — цефалоспорин С.

Структура ядра цефалоспорина С сходна со структурой пенициллинов. Как оказалось, биогенез ядер этих двух типов антибиотиков идентичен; единственное исключение составляет способ замыкания серосодержащего кольца. У цефалоспорина С атом углерода, соответствующий 1 из 2 метильных групп в положении 2 молекулы пенициллина, входит в состав шестичленного дигидротиазинового кольца.

Цефалоспорин С — трипептид (состоит из валина, цистеина и α -аминоадипиновой кислоты):

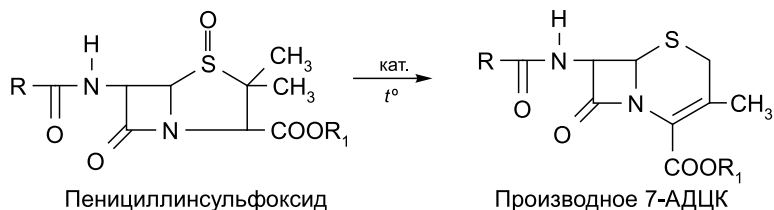


Сам цефалоспорин С не нашел широкого применения в качестве антибактериального средства. Однако его можно подвергнуть тем же модификациям, что и пенициллины. Ферментативное удаление боковой цепи (α -аминоадипиновой кислоты) приводит к образованию 7-АЦК, из которой путем химического ацилирования хлорангидридами кислот (по аналогии с полусинтетическими пенициллинами) можно получить различные полусинтетические цефалоспорины, примером которых служит цефалотин (1962).

При отщеплении ацетоксигруппы у C_3 молекулы цефалоспорина С образуется 3-дезацетоксицефалоспорин С (имеет 20% активности цефалоспорина С). При удалении из 3-дезацетоксицефалоспорина С остатка α -аминоадипиновой кислоты образуется 7-АДЦК. Она может быть получена и из 7-АЦК, при удалении ацетоксигруппы из C_3 .

На основе 7-АДЦК также получен ряд полусинтетических лекарственных веществ, например цефалексин.

В 1963 г. в США была обнаружена химическая трансформация пенициллин-сульфоксидов в дезацетоксицефалоспорановые производные (при нагревании в присутствии катализаторов):



Рентгеноструктурный анализ позволил установить идентичность пространственной структуры β-лактамовых колец в пенициллинах и цефалоспориных. Различие заключается только в расположении экзоциклических карбоксильных групп. Поэтому различие в активности и устойчивости пенициллинов и цефалоспоринов можно объяснить только различием стереоспецифичности карбоксильных групп, а также геометрии конденсированных циклических систем.

Кроме того, микробиологическая активность отдельных цефалоспориновых антибиотиков, полученных путем химической модификации природной молекулы, зависит от типа дополнительно введенных заместителей.

Общая формула цефалоспоринов:

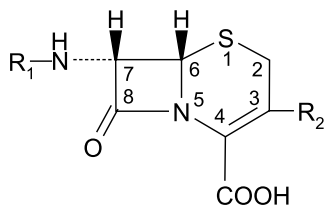


Таблица 7.7

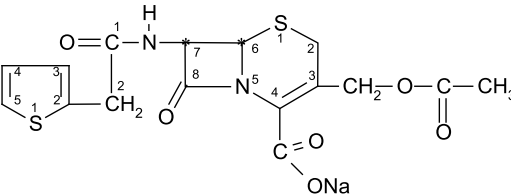
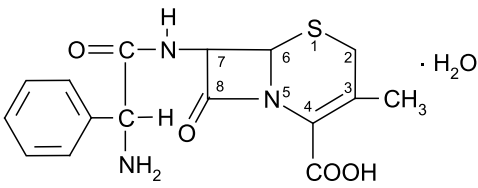
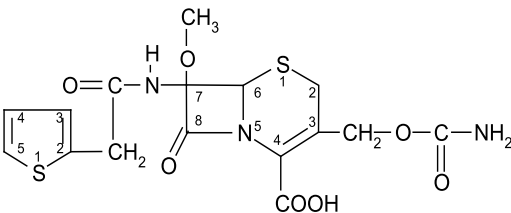
Структура радикалов некоторых цефалоспоринов

Название антибиотика	R ₁	R ₂	Примечание
Цефалотин	<p>Тиенил-2-ацетил</p>	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ Ацетоксиметил	производное 7-АЦК
Цефалексин	<p>α-Амино-фенилацетил</p>	$-\text{CH}_3$ Метил	производное 7-АДЦК

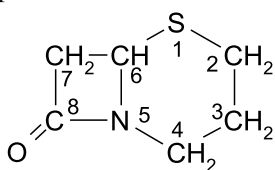
Химическая структура, названия, описание и применение некоторых цефалоспоринов представлены в табл. 7.8.

Таблица 7.8

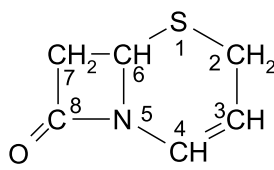
Лекарственные средства некоторых цефалоспоринов

<p>Название (латинское, русское). Химическая формула</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Cephalotinum-natrium.</i> Цефалотина натриевая соль. (7R)-7-(2-тиенилацетиламидо)-цефалоспоровой кислоты натриевая соль</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, 0,9%-м растворе хлорида натрия, 5%-м растворе глюкозы. Неустойчив в кислой среде, устойчив к пенициллиназе. Назначают внутримышечно или внутривенно. В герметически укупоренных флаконах по 0,5 г; 1,0 г и 2,0 г. Антибиотик широкого спектра действия</p>
<p><i>Cefalexinum.</i> Цефалексин. Полусинтетический цефалоспорин 7-(D-α-Аминофенилацетиламидо)-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты моногидрат</p> 	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Трудно и медленно растворим в воде, практически нерастворим в спирте, эфире, хлороформе. Устойчив в кислой среде и к пенициллиназе. Назначают внутрь в виде капсул по 0,25 г; таблеток по 0,5 г Антибиотик широкого спектра действия</p>
<p><i>Cefoxitimum natrium.</i> Цефокситина натриевая соль (7S)-3-[(Карбамоилокси)-метил]-7-метокси-7-(2-тиенилацетиламидо)-3-цефем-4-карбоновой кислоты натриевая соль</p> 	<p>Белый или слегка желтоватый порошок. Легко растворим в воде. Устойчив к пенициллиназе, неустойчив к кислотам. Назначают внутримышечно или внутривенно. Лекарственная форма: лиофилизированный порошок во флаконах по 1 и 2 г. Антибиотик широкого спектра действия третьего поколения</p>

Для наименования цефалоспоринов удобно использовать номенклатурную систему «цефам»:



«Цефам»



«Цефем-3»

Ядро «цефам» представляет собой конденсированную β-лактамтетрагидро-метаиазониновую систему. Если в цефалоспориновом ядре присутствует двойная связь, окончание «ам» заменяется на «ем», при этом указывают местоположение двойной связи.

Цефалоспорины — белые или белые со слегка желтоватым оттенком (за счет возможного окисления метадигидроиазонинового кольца) порошки. Кислотные формы трудно и мало растворимы в воде, натриевые соли — легко растворимы. Лекарственные вещества оптически активны (асимметрические атомы углерода в положениях 6 и 7), правовращающие. В НД нормируют значение удельного вращения.

Водные растворы цефалоспоринов дают в УФ области характерную полосу поглощения с максимумом при длине волны около 260 нм, что обусловлено колебанием связи $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{C}$ при возможном участии серы. У цефалексина, кроме того, присутствует дополнительный хромофор — фенильный радикал в ацильной части молекулы. В УФ-спектре цефалотина имеется один максимум при длине волны 237 нм и плечо при 265 нм. Поглощение при длине волны 237 нм обусловлено главным образом присутствием тиенильной группировки, а при 265 нм — кольцевой системы 7-АЦК.

По НД требуется определять оптическую плотность 0,002%-х водных растворов цефалоспоринов для идентификации и характеристики степени чистоты лекарственных веществ (табл. 7.9).

Таблица 7.9

Оптическая плотность 0,002%-х растворов некоторых цефалоспоринов

Препарат	Длина волны λ, нм	Оптическая плотность
Цефалексин	260	0,44–0,49
Цефалотин	237	0,65–0,72

Методы количественного определения. Испытания на чистоту

Цефалоспорины обладают кислотными свойствами (за счет карбоксильной группы в положении 4); некоторые из них используют в виде натриевых солей (цефалотин). Цефалексин обладает амфотерными свойствами: кроме карбоксильной группы в положении 4 содержит основную группу — алифатическую аминогруппу в остатке D-α-аминофенилуксусной кислоты.

Значения r_K структурных элементов цефалексина и цефалотина представлены в табл. 7.10.

Таблица 7.10

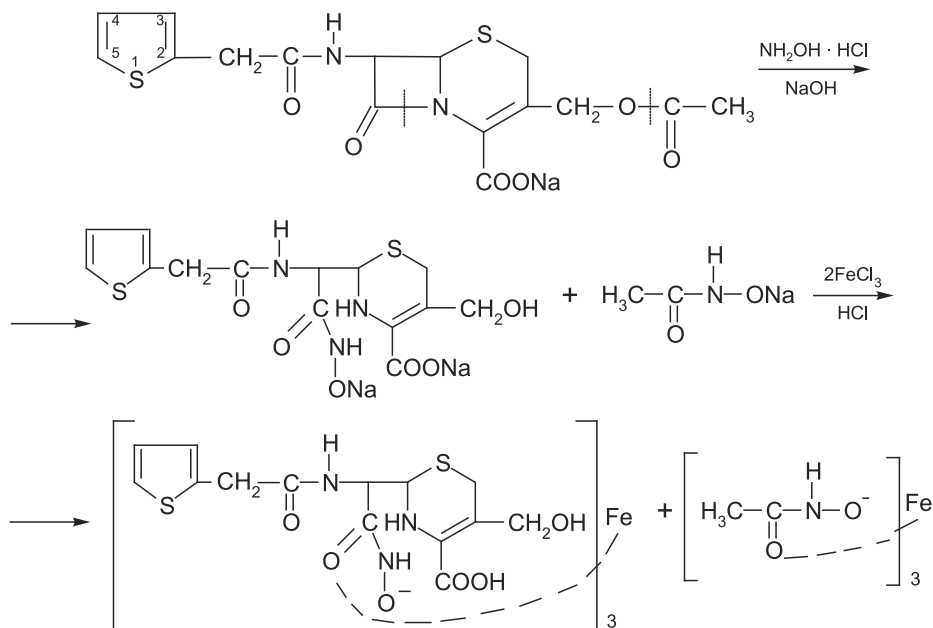
**Значения pK_a структурных элементов цефалотина и цефалексина
и pH водных растворов**

Препарат	pK_a (COOH)	pK_a (NH ₂)	pH
Цефалексин	5,3	7,1	3,5–5,5
Цефалотин	2,5	-	4,5–7,5

Общие химические свойства цефалексина и цефалотина обусловлены наличием в составе их молекул атома серы в дигидротиазиновом кольце (способность к окислению) и β -лактамного кольца (гидроксамовая реакция).

Реакцию окисления проводят 80%-м раствором серной кислоты, содержащей 1% азотной кислоты. Цефалексин образует желтое окрашивание, цефалотина натриевая соль — оливково-зеленое, переходящее в красновато-коричневое.

Гидроксамовая реакция на β -лактамное кольцо проводят по методике для пенициллинов. Цефалотин, кроме того, дает гидроксамовую реакцию и на сложно-эфирную группу:

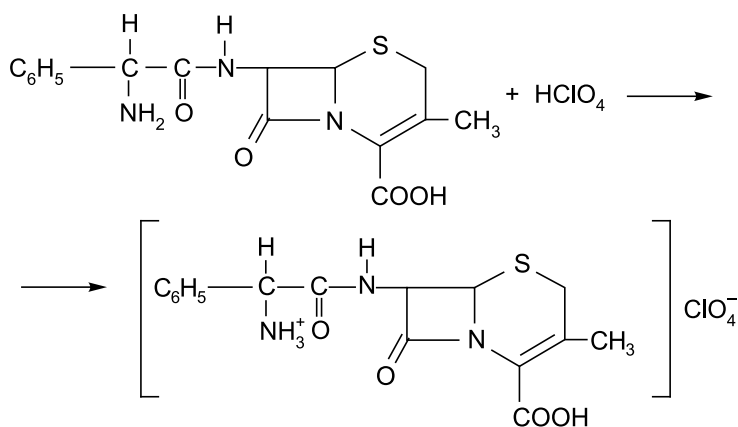


Цефалексин (как и ампициллин, и амоксициллин) содержит в ацильной части молекулы остаток α -фениламиноуксусной кислоты и поэтому дает реакции с нингидрином (вишневое окрашивание) и с сульфатом меди, после нейтрализации раствором гидроксида натрия (оливково-зеленое окрашивание).

Цефалотина натриевая соль выдерживает испытание на натрий — окрашивание бесцветного пламени горелки в желтый цвет.

Для количественного определения цефалоспоринов используют следующие методы.

- **определение активности** проводят микробиологическим методом диффузии в агар с тест-культурой *Bacillus subtilis* в сравнении со стандартными образцами лекарственных веществ;
- **йодометрический метод** используют как для солей бензилпенициллина, с применением ацетатного буфера (рН = 4,7). Содержание цефалексина и цефалотина должно быть не менее 95,0% в пересчете на сухое вещество;
- для цефалексина-стандарта рекомендован метод **кислотно-основного титрования в неводной среде**: вещество растворяют в муравьиной кислоте, затем добавляют уксусную кислоту ледяную и титруют потенциометрически раствором хлорной кислоты.



- цефалоспорины по Европейской фармакопее определяют методом жидкостной хроматографии.

В испытаниях на чистоту регламентируются значение рН, удельное вращение, оптическая плотность растворов, содержание воды (для цефалотина натриевой соли — не более 1,5%; для цефалексина кристаллогидрата — не менее 4,0% и не более 8,0%). Поскольку производные цефалоспоринов являются полусинтетическими лекарственными веществами (7-АДЦК и 7-АЦК получают из природных цефалоспоринов), то необходимо испытание на токсичность (как и для пенициллинов). Посторонние примеси определяют методом ТСХ.

Аминогликозиды

Группа аминогликозидов объединяет родственные по химическому строению и антимикробному спектру антибиотики олигосахаридной природы — стрептомицины, гентамицины, неомицины, канамицины, мономицины и другие, а также полусинтетический аминогликозид — амикацин.

Общее название «аминогликозиды» принято для этой группы антибиотиков связано с тем, что в составе их молекул содержатся аминоксахара, связанные гликозидной связью с агликоном.

По механизму действия аминогликозиды являются ингибиторами синтеза белка и характеризуются широким спектром антимикробного действия.

Первый антибиотик этой группы стрептомицин был открыт С. Ваксманом (США) в 1942 г. и применяется в медицинской практике с 1946 г.

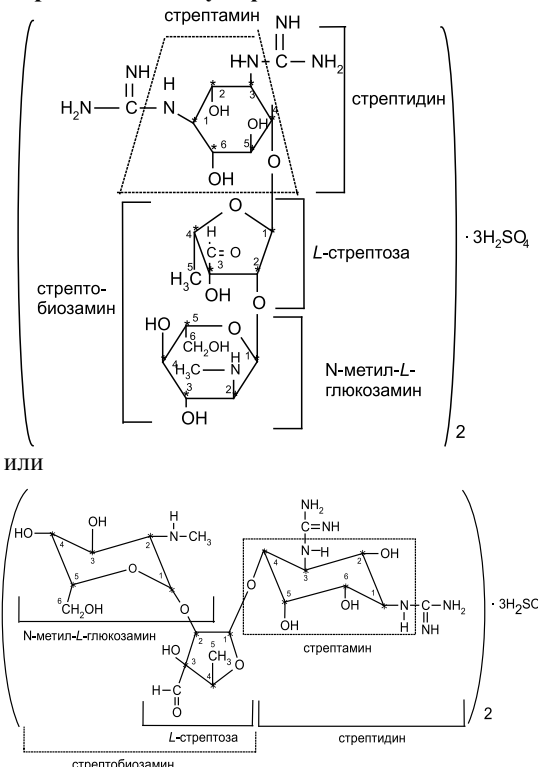
В 1955 г. японскими учеными был выделен канамицин (Умезава и соавт.). Мономицин выделен в нашей стране Г. Ф. Гаузе в 1962 г. Гентамицин выделен и описан Вайнштейном (США) в 1962 г., в нашей стране в медицинской практике его применяют с 1976 г.

Аминогликозиды получают методом микробиологического синтеза. Продуцентом стрептомицина является *Streptomyces globisporus streptomycini*, канамицина — *Streptomyces kanamyceticus*, гентамицина — *Microspora purpurea*. Амикацин получают полусинтетическим методом.

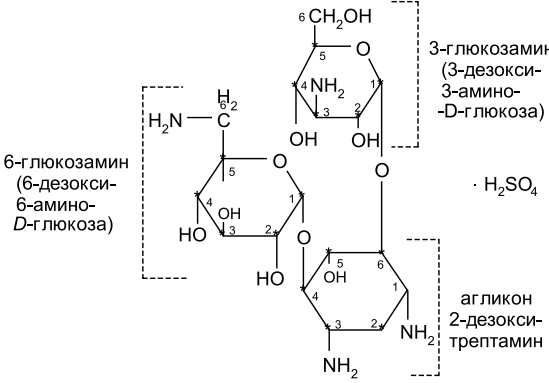
Многие аминогликозиды обладают ото- и нефротоксичностью.

Таблица 7.11

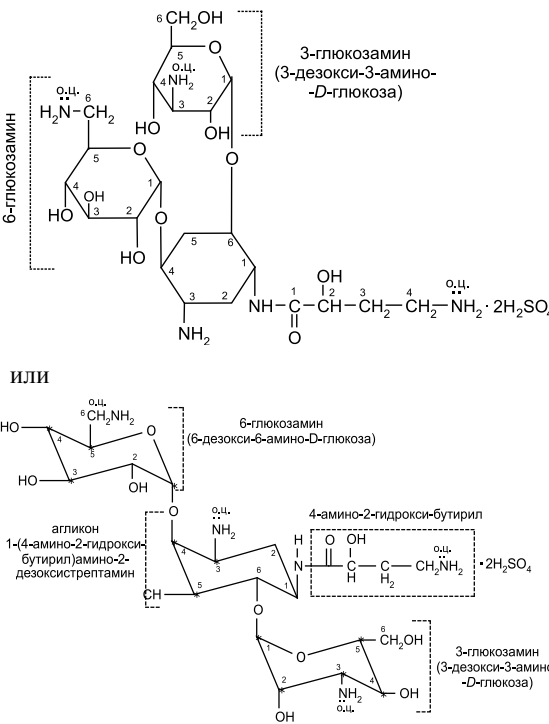
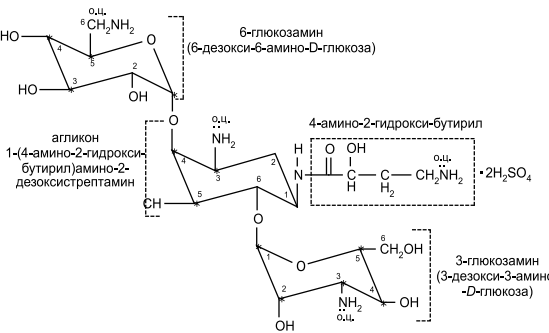
Лекарственные средства аминогликозидов

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Streptomycini sulfas.</i> Стрептомицина сульфат</p>  <p>ИЛИ</p>	<p>Порошок белого или почти белого цвета без запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в этиловом и метиловом спиртах, хлороформе и эфире. Гигроскопичен. Лекарственная форма: во флаконах, герметически закрытых резиновыми пробками и обжатыми алюминиевыми колпачками по 0,25; 0,5 г и 1,0 г активного вещества в пересчете на стрептомицин-основание. Антибиотик широкого спектра действия</p>

Продолжение таблицы 7.11

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Kanamycini monosulfas.</i> Канамицина моносульфат</p>  <p>6-глюкозамин (6-дезоксиглюкоза) 3-глюкозамин (3-дезоксиглюкоза) агликон 2-дезокситрептамин $\cdot \text{H}_2\text{SO}_4$</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха и вкуса. Устойчив к воздействию воздуха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, хлороформе и эфире. Назначают канамицина моносульфат для приема внутрь и канамицина сульфат для парентерального применения. Антибиотик широкого спектра действия</p>
<p><i>Gentamycini sulfas.</i> Гентамицина сульфат</p>  <p>пурпурозамин гарозамин агликон 2-дезоксиглюкоза $\cdot 5\text{H}_2\text{SO}_4$</p> <p>гентамицин C₁: R=R₁=CH₃ гентамицин C₂: R=CH₃; R₁=H гентамицин C_{1A}: R=R₁=H</p>	<p>Представляет собой смесь сульфатов гентамицинов C₁, C₂, C_{1A}. Белый порошок или пористая масса с кремоватым оттенком. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, хлороформе и эфире. Гигроскопичен. Лекарственная форма: порошок (пористая масса), раствор для инъекций, мазь, глазные капли. Антибиотик широкого спектра действия</p>

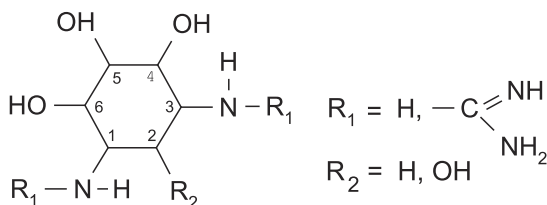
Окончание таблицы 7.11

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Amicacini sulfas.</i> Амикацина сульфат</p>  <p>ИЛИ</p> 	<p>Аморфный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Легко растворим в воде. Гигроскопичен. Лекарственная форма: по 0,1 г, 0,25 г и 0,5 г в герметически укупоренных стеклянных флаконах (в виде пористой массы белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета). Применяют внутримышечно и внутривенно. Полусинтетический аминогликозид широкого спектра действия</p>

Аминогликозиды — белые или белые с кремоватым (гентамицина сульфат) или желтоватым (амикацина сульфат) оттенком порошки, легко растворимы в воде, практически нерастворимы в спирте, эфире, хлороформе.

По химическому строению антибиотики-аминогликозиды являются гликозидами, состоящими из агликона и сахаров, большинство которых — аминоксахара.

Агликон аминогликозидов представляет собой циклогексановое кольцо с основными группами при C_1 и C_3 и гидроксильными группами при C_4 , C_5 и C_6 :



По характеру агликона аминогликозиды делят на две группы: стрептидинсодержащие и дезоксистрептаминсодержащие. К первой группе относятся стрептомицин и дигидрострептомицин (агликон — стрептидин); ко второй группе — канамицины, гентамицины, неомицины, мономицины, амикацин (агликон — 2-дезоксистрептамин, отличающийся от стрептидина аминогруппой вместо остатков гуанидина и отсутствием оксигруппы при C_2).

Аминогликозиды применяют в медицинской практике в виде солей — сульфатов.

Стрептомицина сульфат содержит в качестве агликона стрептидин — (1,3-дигуанидино-2,4,5,6-тетрагидроксициклогексан), который связан гликозидной связью с дисахаридом стрептобиозамином. Стрептобиозамин состоит из N-метил-L-глюкозамина (2-дезоксид-2-метиламино-L-глюкозы) и L-стрептозы, которая в отличие от других сахаров содержит две альдегидные группы (при C_1 и C_3). Таким образом, в положении 3 остатка L-стрептозы молекулы стрептомицина содержится свободная альдегидная группа.

Стрептомицин — сильное трехкислотное основание (за счет гуанидиновых групп стрептидина и N-метильной группы N-метил-L-глюкозамина). Фармакопейным лекарственным веществом является стрептомицина сульфат: (стрептомицин) $_2 \cdot 3H_2SO_4$.

Канамицина моносульфат — соль органического основания. Основание представляет собой аминогликозид, агликоном которого является 2-дезоксистрептамин (1,3-диамино-4,5,6-тригидроксициклогексан). С агликоном связаны два сахара: через гидроксил в положении 4 агликона присоединяется 6-глюкозамин (6-дезоксид-6-амино-D-глюкоза), а через гидроксил в положении 6 — 3-глюкозамин (3-дезоксид-3-амино-D-глюкоза).

Лекарственное средство состоит в основном из канамицина А. Однако, в качестве примеси в нем может присутствовать более токсичный канамицин В, который отличается от канамицина А тем, что в остатке 6-глюкозамина в C_2 вместо гидроксила находится аминогруппа. Примесь канамицина В в канамицина моносульфате определяют микробиологическим методом после кислотного гидролиза.

Основание канамицина содержит четыре основных центра (две аминогруппы в агликоне 2-дезоксистрептамина, а также аминогруппы в 3-глюкозамине и 6-глюкозамине). Поэтому формула канамицина моносульфата (основная соль): канамицин $\cdot H_2SO_4$, канамицина сульфата (средняя соль) — канамицин $\cdot 2H_2SO_4$.

Гентамицина сульфат. Агликоном гентамицина является 2-дезоксистрептамин, который связан с двумя сахарами: по положению 4 — с гарозамином, а по положению 6 — с пурпурозамином. Основание гентамицина состоит из трех веществ, которые различаются по строению пурпурозамина.

Основание гентамицина содержит пять основных центров: две аминогруппы в агликоне — 2-дезоксистрептаmine, две аминогруппы в пурпурозамине и метиламиногруппу в гарозамине. Формула гентамицина сульфата: (гентамицин) $_2 \cdot 5H_2SO_4$.

Амикацин — полусинтетический аминогликозид; по химической структуре близок к канамицину и отличается структурой агликона: в аминогруппе (C₁) 2-дезоксистрептамина атом водорода замещен на остаток 4-амино-2-гидроксимасляной кислоты.

С агликоном связаны два сахара: через гидроксил в положении 4 агликона присоединяется 6-глюкозамин (6-дезоксиглюкоза), а через гидроксил в положении 6 — 3-глюкозамин (3-дезоксиглюкоза).

Основание амикацина содержит четыре основных центра: два в остатке агликона (C₃ и C₄ гидроксibuтирильного остатка) и по аминогруппе в остатках сахаров (3-глюкозамина и 6-глюкозамина), поэтому формула амикацина сульфата: (амикацин-основание) · 2H₂SO₄.

Лекарственные вещества данной группы оптически активны, так как содержат в своем составе остатки *D*- или *L*-сахаров.

В НД нормируют значение удельного вращения этих лекарственных веществ (табл. 7.12).

Таблица 7.12

Удельное вращение некоторых аминогликозидов

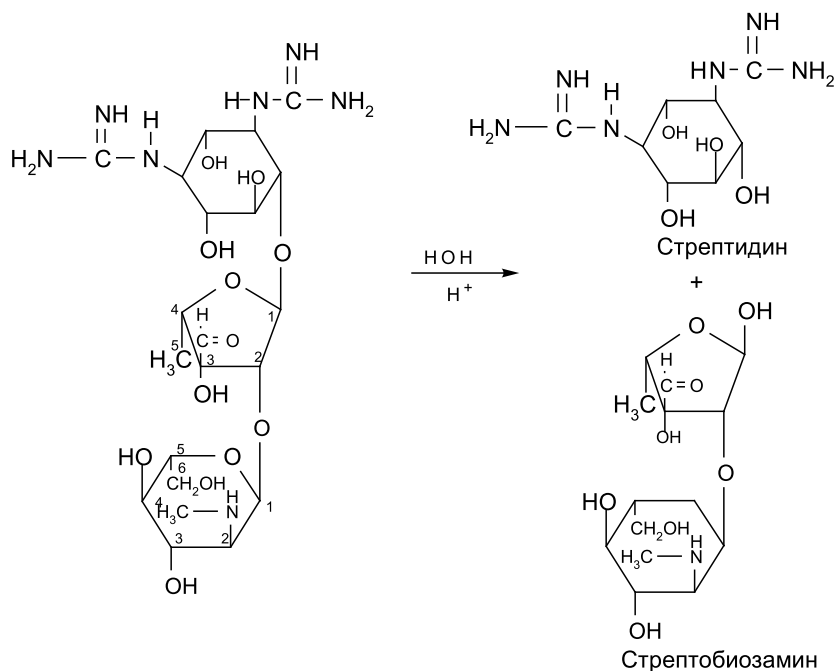
Препарат	Удельное вращение	Растворитель
Стрептомицина сульфат	от -78° до -83°	3%-й водный раствор
Канамицина моносульфат	от $+112^{\circ}$ до $+123^{\circ}$	5%-й водный раствор
Гентамицина сульфат	от $+107^{\circ}$ до $+121^{\circ}$	1%-й водный раствор
Амикацина сульфат	от $+76^{\circ}$ до $+84^{\circ}$	5%-й водный раствор

Аминогликозиды не имеют характерных максимумов поглощения в УФ-области спектра от 200 до 400 нм.

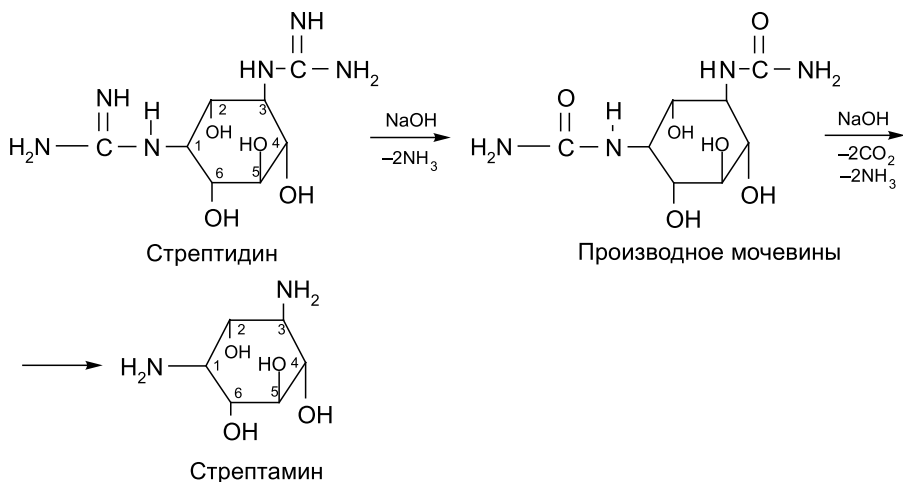
Для испытания на подлинность канамицина и гентамицина используют ИК-спектроскопию и спектроскопию протонного магнитного резонанса (ПМР-спектроскопию). ИК- и ПМР-спектры испытуемых и стандартных образцов должны быть идентичны.

Химические свойства. Реакции подлинности

Все лекарственные вещества данной группы, как гликозиды, подвергаются гидролитическому расщеплению в кислой среде с образованием агликона и сахаров. Так, например, при кислотном гидролизе стрептомицина образуется агликон стрептидин и сахарная часть в виде биозы — стрептобиозамина:



Стрептинидин — двухосновное соединение: при действии на него щелочью он превращается сначала в производное мочевины, а затем — в стрептамин:

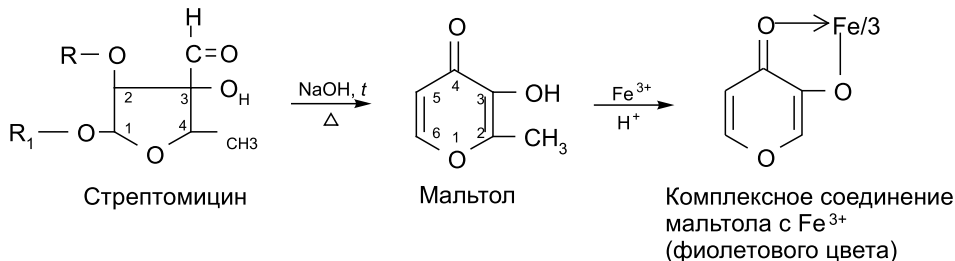


Стрептомицина сульфат

Стрептомицин в отличие от других аминогликозидов подвергается гидролитическому расщеплению не только в кислой, но и в щелочной среде. При щелочном гидролизе стрептомицина при нагревании из остатка *L*-стрептозы образуется мальтол, который открывается по получению окрашенного в фиолетовый

цвет комплекса с солями железа (III). Эту реакцию используют для идентификации и количественного определения лекарственного вещества спектрофотометрическим или фотоэлектроколориметрическим методом. Кроме того, при щелочном гидролизе из остатков гуанидина выделяется аммиак, который идентифицируют по запаху и по изменению окраски влажной красной лакмусовой бумаги на синий цвет.

Реакция образования мальтола — специфическая реакция для обнаружения стрептомицина. В основе реакции лежит превращение остатка *L*-стрептозы молекулы стрептомицина под действием гидроксида натрия в производное пирана — мальтол. Наличие в молекуле мальтола енольного гидроксила (C_3) и карбонильной группы (C_4) позволяет получать окрашенные комплексы с солями железа (III):

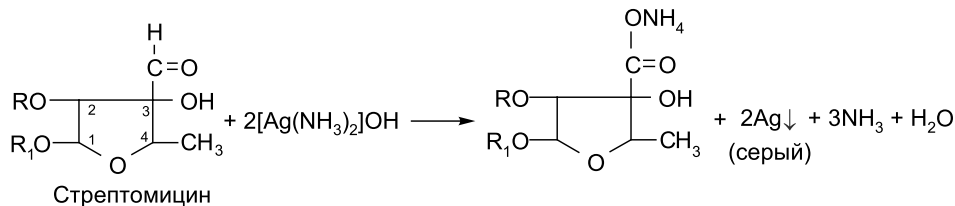


Дигидрострептомицин, который вместо альдегидной группы в остатке *L*-стрептозы содержит оксиметильную группу, не образует мальтола, что отличает его от стрептомицина.

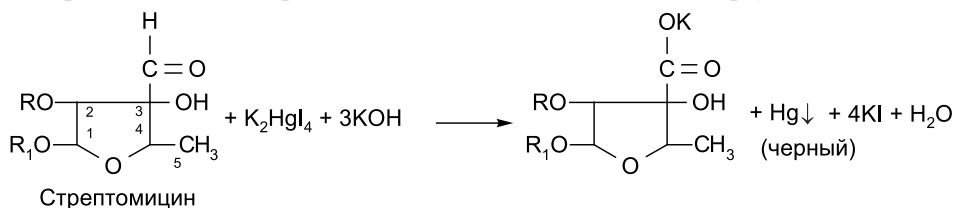
Наличие свободной альдегидной группы в остатке *L*-стрептозы молекулы стрептомицина обуславливает ряд характерных реакций:

- окисления — за счет восстанавливающих свойств альдегидной группы (с реактивом Фелинга, аммиачным раствором серебра нитрата, с реактивом Несслера);
- конденсации с фенолами и др.

С аммиачным раствором серебра нитрата (реактив Толленса) протекает реакция «серебряное зеркало»:



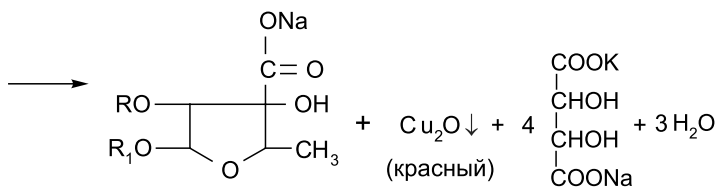
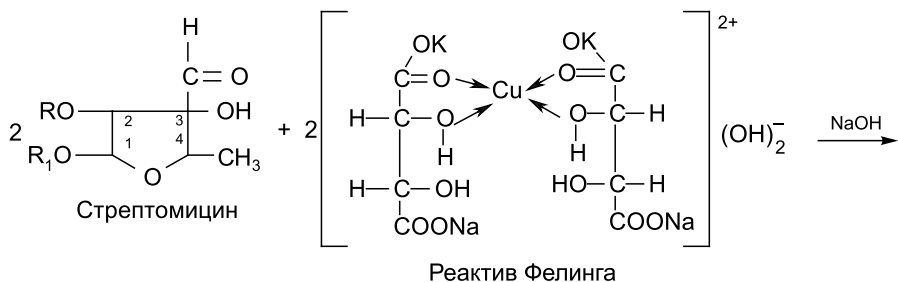
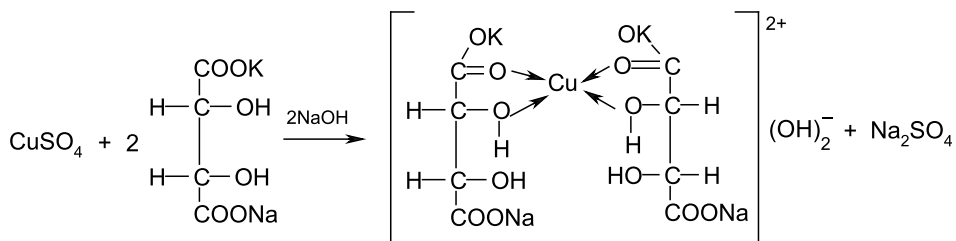
С реактивом Несслера — темный осадок металлической ртути:



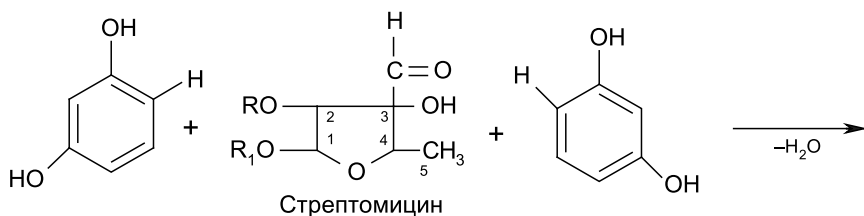
С реактивом Фелинга образуется красный осадок оксида меди (I).

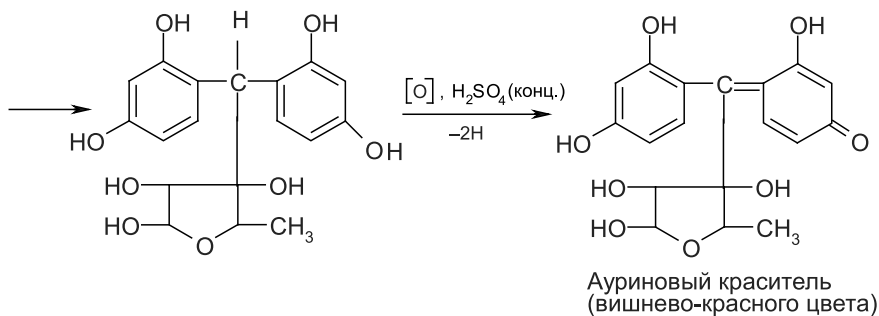
Реактив Фелинга состоит из двух растворов, приготовленных отдельно: раствор меди сульфата, подкисленный 2–3 каплями серной кислоты разбавленной и водный раствор сеньетовой соли (натриево-калиевой соли винной кислоты) и гидроксида натрия.

Реактивом служит свежеприготовленная смесь равных объемов обоих растворов.



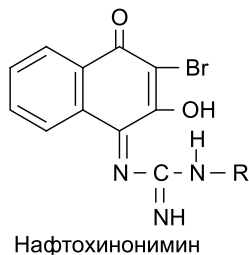
При взаимодействии с фенолами (например, с резорцином) в присутствии серной кислоты концентрированной образуется ауриновый краситель вишнево-красного цвета:





Остатки гуанидина в молекуле стрептомицина сульфата можно идентифицировать реакцией Сакагучи и реакцией с окисленным нитропруссидом натрия (реактив Вебера).

В реакции Сакагучи реактивами на остатки гуанидина являются α -нафтол в щелочной среде и натрия гипобромит. Происходит окисление и бромирование α -нафтола, а далее образование окрашенного в малиновый цвет нафтохинонимина:

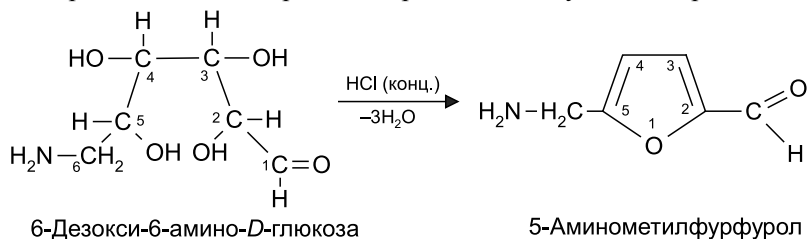


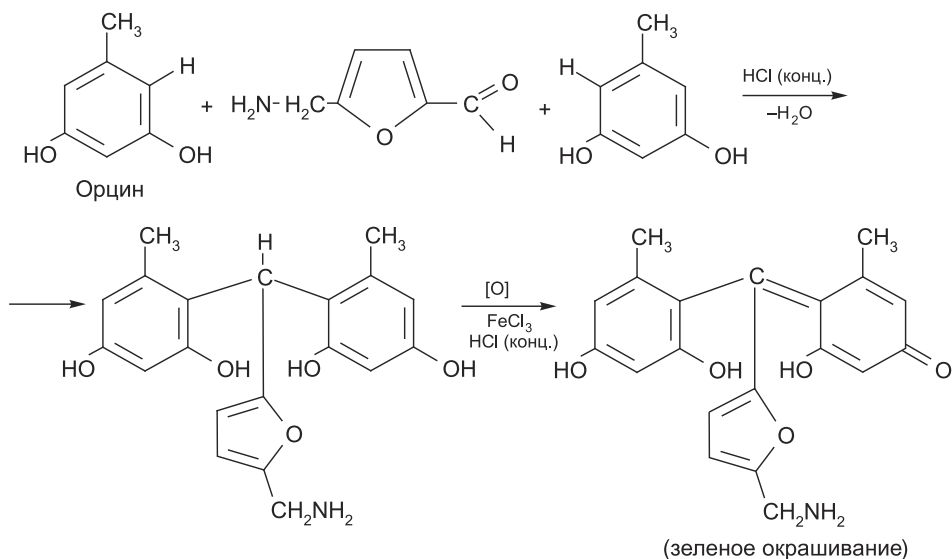
С окисленным нитропруссидом натрия появляется красное окрашивание: $\text{Na}[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] + \text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6] + \text{NaOH}$ (реактив Вебера).

Канамицина моносульфат

Канамицина моносульфат, как гликозид, способен гидролизоваться в кислой среде; при кипячении с кислотами он подвергается гидролитическому расщеплению с полной потерей активности. В отличие от стрептомицина, канамицин устойчив в растворах щелочей. После кислотного гидролиза канамицин дает реакции на сахара (с реактивами Фелинга, Несслера, аммиачным раствором серебра нитрата).

При взаимодействии сахарных компонентов канамицина (например, 6-глюкозамина) с соляной кислотой концентрированной образуется 5-аминометилфурфурол, который можно обнаружить с орцином в присутствии железа (III) хлорида. Предполагают, что реакция протекает следующим образом:



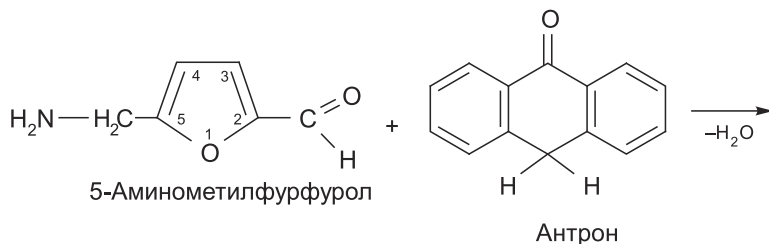


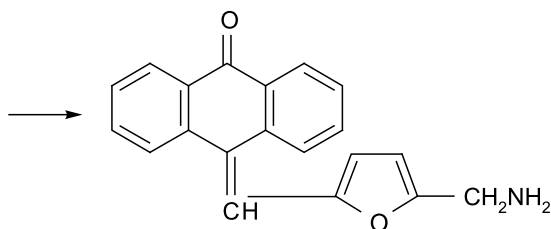
Гентамицина сульфат

Для определения подлинности гентамицина сульфата, представляющего собой смесь сульфатов гентамицина C_1 , C_2 и C_{1a} , применяют метод тонкослойной хроматографии на стеклянных пластинках с закрепленным слоем силикагеля КСК N 2,5. Определение проводят параллельно с использованием стандартного образца гентамицина сульфата. Три основных пятна на хроматограмме, полученные с испытуемым лекарственным веществом, должны соответствовать пятнам на хроматограмме, полученным со стандартным образцом.

Амикацина сульфат

Амикацина сульфат, как гликозид, подвергается гидролитическому расщеплению с полной потерей активности. После кислотного гидролиза амикацин дает реакции на сахара (с реактивами Фелинга, Несслера, аммиачным раствором серебра нитрата и др.). Так же, как и канамицина сульфат, амикацин при нагревании с концентрированными неорганическими кислотами образует из сахаров 5-аминометилфурфурол, который открывают по цветной реакции с антроном:





Продукт реакции голубого цвета

В отличие от канамицина, амикацин за счет амидной группы образует окрашенные комплексы с солями тяжелых металлов. Для идентификации амикацина применяют реакцию с кобальта нитратом после нейтрализации раствором натрия гидроксида (фиолетовое окрашивание).

Испытания на чистоту. Поскольку аминогликозиды могут окисляться с образованием окрашенных и нерастворимых продуктов, в НД рекомендовано определение прозрачности и цветности. Раствор стрептомицина сульфата должен быть прозрачным и бесцветным в течение 24 ч. Растворы канамицина моносульфата и гентамицина сульфата должны быть прозрачными, допускается окраска, которая не должна быть интенсивнее определенного эталона цветности.

Таблица 7.13

рН растворов аминогликозидов

Препарат	рН, концентрация водного раствора лекарственного вещества
Стрептомицина сульфат	4,5–7,5 (28%)
Канамицина моносульфат	7,5–8,5 (1%)
Гентамицина сульфат	3,5–5,5 (4%)
Амикацина сульфат	2,0–4,0 (1%)

Аминогликозиды гигроскопичны, поэтому в НД нормируется потеря в массе при высушивании в вакуум-сушильном шкафу (для стрептомицина сульфата она не должна превышать 5,0%, для канамицина моносульфата — 4,0%, для гентамицина сульфата — 18,0%, для амикацина — не более 13,0%).

Аминогликозиды получают методом биосинтеза, поэтому в них определяют токсичность, а у стрептомицина, кроме того, — содержание веществ гистаминаподобного действия. Для лекарственных форм, предназначенных для парентерального применения, определяют стерильность и пирогенность.

В канамицина моносульфате регламентировано содержание более токсичного канамицина В — не более 5,0%. Определение проводится микробиологическим методом после кислотного гидролиза. В процессе кислотного гидролиза канамицин А (лекарственное вещество) разрушается полностью, а канамицин В — на 80% от исходной активности. После нейтрализации раствора щелочью до рН 8,0–8,8 и добавления ацетатного буфера определяют активность в нейтрализованном гидролизате.

В гентамицина сульфате определяют, кроме того, специфические примеси и сульфаты. Определение специфических примесей проводят методом УФ-спектрофотометрии после нагревания лекарственного вещества с 40%-м раствором серной кислоты. Оптическая плотность полученного раствора в УФ-области спектра при длине волны 280 нм должна быть не более 0,15.

Количество сульфатов определяют гравиметрическим методом после реакции с бария хлоридом; гравиметрическая форма — бария сульфат. Содержание сульфатов в лекарственном веществе должно быть от 31,0 до 34,0%.

Методы количественного определения

Количественное определение аминогликозидных антибиотиков проводят микробиологическим методом диффузии в агар с определенным тест-микробом по соответствующему стандарту.

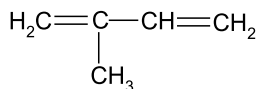
Для стрептомицина сульфата описаны также спектрофотометрические методы в видимой области спектра, основанные на цветных реакциях (мальтольной, с нингидрином и др.). Канамицин можно определить по цветной реакции с орцином.

Для этих же лекарственных веществ разработаны методы газожидкостной и жидкостной хроматографии, полярографический метод и др.

Производные терпенов и циклопентанпергидрофенантрена

Терпены — углеводороды состава $C_{10}H_{16}$. Первоначально название «терпены» обозначало углеводород, однако утратило свое значение и было заменено на более общий термин «терпеноид».

Терпены и их производные (спирты, альдегиды и др.) встречаются в природе в смоле хвойных деревьев и в эфирных маслах растений:



2-Метилбутадиен-1,3 или изопрен

Общая формула терпенов $(C_5H_8)_n$. Изопреновые звенья в молекулах терпенов связаны между собой по типу «голова» к «хвосту» (правило Л. Ружички). Молекулы терпенов могут быть ациклическими, моноциклическими, бициклическими и т. д.

Классифицируют терпены в зависимости от количества изопреновых остатков в молекуле на группы: монотерпены — $C_{10}H_{16}$, сесквитерпены — $C_{15}H_{24}$ (полутора кратные), дитерпены — $C_{20}H_{32}$, тритерпены — $C_{30}H_{48}$, политерпены — $(C_5H_8)_n$.

ЛС группы терпенов, применяемые в медицинской практике, классифицируют по количеству циклов на: моноциклические (ментол, валидол, терпингидрат), бициклические (камфора, бромкамфора, сульфокамфорная кислота, сульфокамфокаин), моноциклические дитерпены (витамин А).

Первые работы по химии терпенов относятся к концу XVIII в. и началу XIX в. Так, в 1803 г. аптекарь Кинд действием хлористого водорода на скипидар получил борнилхлорид, который своим запахом напоминает камфору, за что его назвали искусственной камфорой. В 1815–1818 гг. французский ученый Био установил способность скипидара и камфоры отклонять поляризованный луч, что было положено в основу характеристики терпенов и одного из методов их идентификации.

В России одним из первых исследование отечественных эфирных масел и растительных смол начал Д. И. Менделеев. Изучая терпентинное масло, Менделеев доказал, что «исконно русские товары скипидар и канифоль нисколько не хуже привозных иностранных».

Наибольший расцвет химия терпенов достигла к концу XIX в. и началу XX в. благодаря работам выдающихся химиков этого времени — Е. Е. Вагнера, А. Байера, Ф. М. Флавицкого, Л. А. Чугаева, С. С. Наметкина, Б. Н. Рутковского, Л. Ружички, В. М. Землера и др.

Большую роль в изучении химии терпенов сыграл профессор Варшавского университета Е. Е. Вагнер. Разработанный им метод исследования терпенов (окисление слабым раствором калия перманганата), позволяющий перейти от сложной молекулы к более простой без сопровождающихся изомеризаций, указал путь к решению проблемы строения терпенов.

Е. Е. Вагнер изучил строение пинена, камфена, лимонена, терпинеола, терпина. Ф. М. Флавицкий, Б. А. Арбузов, В. Н. Крестинский установили состав смоляных кислот живицы (канифоль) разных хвойных пород деревьев.

В. М. Руднев впервые высказал идею о возможности получения скипидара и канифоли из отходов сосновых деревьев.

В медицине терпеноиды применяют как антисептические, дезинфицирующие средства. Некоторые из них вызывают раздражение слизистых оболочек и используются как отхаркивающие средства — терпингидрат, другие (камфора, сульфокамфокаин) оказывают стимулирующее воздействие на дыхательный и сосудистый центры.

Терпеноиды имеют большое значение не только в медицине, но и служат источником для синтеза душистых веществ в парфюмерной промышленности.

Физические и физико-химические свойства

Как правило, все терпены — легко летучие соединения с характерным запахом (воздействуют на дыхательный центр). Таким свойством обладают ментол, валидол, камфора, в меньшей степени — ретинол. Терпингидрат запаха не имеет. Ментол летуч, имеет температуру плавления 41–44 °С, у камфоры температура плавления 174–180 °С, но она легко возгоняется при комнатной температуре. Поэтому ментол и камфору хранят в отдельном шкафу в плотно закрытых банках.

Ретинола ацетат имеет температуру плавления 51–57 °С, очень легко окисляется на воздухе, поэтому его хранят в запаянных в токе азота ампулах, в холодильнике.

Ментол и камфора образуют друг с другом и с различными фенолами эвтектические смеси, которые используют в стоматологии.

Все ЛС этой группы не растворимы в воде, но растворимы в органических растворителях и жирных маслах. Это обуславливает выбор соответствующих лекарственных форм: ментол применяют в виде спиртовых и масляных растворов, мазей и аэрозолей; камфору и ретинола ацетат — в виде масляных растворов. Водорастворимое производное камфоры — сульфокамфокаин применяют в виде 10%-го водного раствора для инъекций, что исключает осложнения в виде олеом, возможные при инъекциях масляных растворов.

Многие терпены имеют в своей структуре центры хиральности, т. е. являются оптически активными соединениями или обладают *цис*- и *транс*-изомерией. Это свойство используется как характеристика подлинности, доброкачествен-

ности и количественного определения ЛС (определение концентрации в растворе поляриметрическим методом). Фармакологической активностью обладают не все изомеры данных ЛС. У ментола активен только *L*-ментол, но применяют и рацемат; у терпингидрата в медицинской практике применяется только *цис*-изомер в виде гидратной формы, *транс*-изомер гидратной формы не образует и фармакологической активностью не обладает. У камфоры применяется и право- и левовращающий изомеры, а для наружных целей допускается применение рацемата.

Характерным свойством терпенов является их легкая изомеризация под действием света, температуры, рН среды, катализаторов, что обуславливает их многообразные взаимопревращения. Это используется при получении ЛС группы терпенов и важно учитывать при хранении.

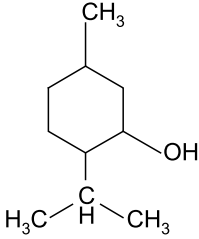
Некоторые терпены поглощают в рабочей УФ-области спектра: камфора и ее производные благодаря наличию кетогруппы в структуре молекулы, ретинол — благодаря наличию сопряженных двойных связей.

Выделяют терпеноиды:

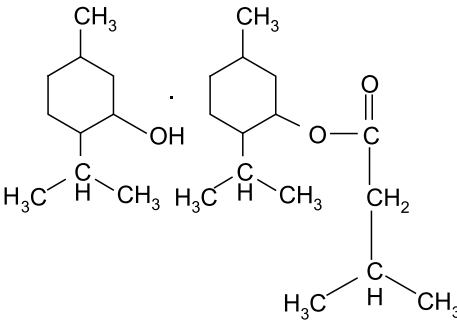
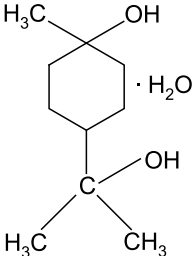
- алифатические (ациклические), имеющие три двойные связи;
- моноциклические, имеющие один цикл и две двойные связи;
- бициклические, имеющие два цикла и одну двойную связь;
- трициклические, имеющие три цикла без двойных связей.

Таблица 8.1

Лекарственные средства производных моноциклических терпенов

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Mentholum</i>. Ментол. 2-изопропил-5-метилциклогексанол-1</p> 	<p>Бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Очень мало растворим в воде и очень легко — в спирте, эфире, жирных маслах. Летуч при комнатной температуре.</p> <p>Лекарственные формы: спиртовые и масляные растворы.</p> <p>Применяют наружно как болеутоляющее, антисептическое средство, сосудосуживающее (ингаляции)</p>

Окончание таблицы 8.1

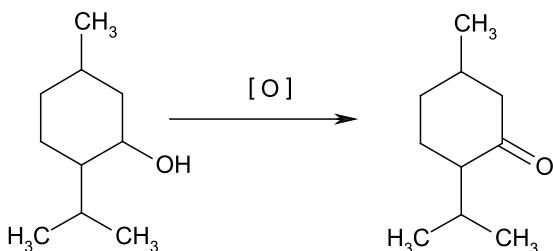
<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Validolum. Валидол</i></p> 	<p>25%-й раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Прозрачная маслянистая бесцветная жидкость с запахом ментола. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, капсулы для сублингвального применения при стенокардии как спазмолитическое средство</p>
<p><i>Terpinum hydratum. Терпингидрат.</i> <i>n</i>-Ментандиол-1,8</p> 	<p>Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха слабо горького вкуса. Мало растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Отхаркивающее средство</p>

Химические свойства и анализ качества ментола

Ментол встречается в эфирном масле перечной мяты, которое получается из растений *Mentha piperita* и *Mentha arvensis*. Ментол находится в эфирном масле, главным образом в свободном состоянии и частично в связанном в виде эфира уксусной кислоты.

Для ментола известны четыре диастереоизомера, отличающихся по физическим свойствам и запаху. ЛС является только *L*-ментол. НД допускает применение в медицинской практике ментола рацемического, он отличается от левовращающего изомера температурой плавления (28–32 °С) и отсутствием оптической активности. Ментол обладает тремя асимметрическими атомами углерода (в положении 1, 3, 4), поэтому он существует в виде восьми оптически деятельных изомеров и четырех рацематов. Изомеры ментола отличаются друг от друга по вкусу, запаху и физиологическому действию.

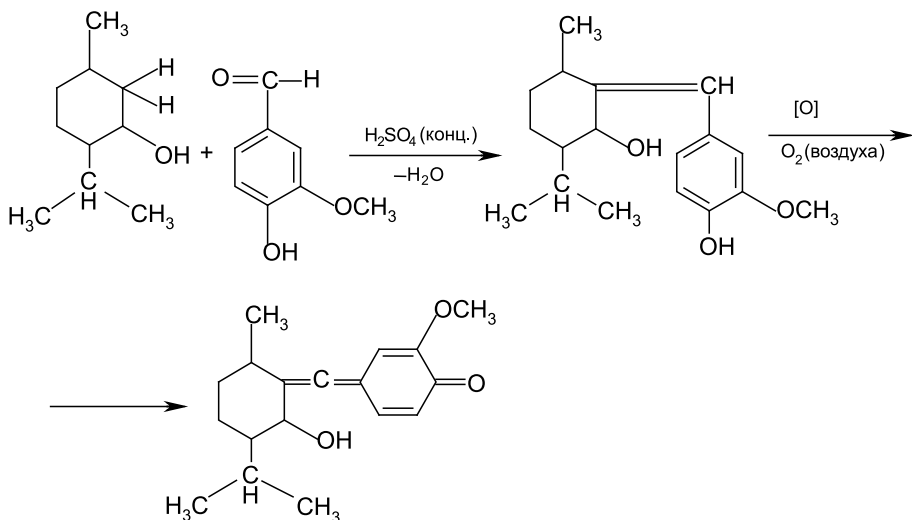
С химической точки зрения ментол является вторичным спиртом и при его окислении образуется кетон (ментон):



При действии сильных окислителей (в кислой среде) ментол разрушается с образованием муравьиной, уксусной, масляной и щавелевой кислот.

При растирании ментола с равным по весу количеством камфоры, хлорал-гидрата, фенола, резорцина и тимола получается жидкая эвтектическая смесь.

Реакции подлинности. Для идентификации ментола НД рекомендует цветную реакцию с ванилином в среде серной кислоты концентрированной. Наблюдается желтое окрашивание, которое при добавлении воды переходит в малиново-красное.



Продукт реакции окрашен в малиновый цвет за счет наличия в структуре системы сопряженных двойных связей.

В анализе чистоты ментола определяют:

1) физические показатели: температуру плавления (41–44 °С), удельное вращение 10%-го раствора в 95° спирте (от –49 до –51°);

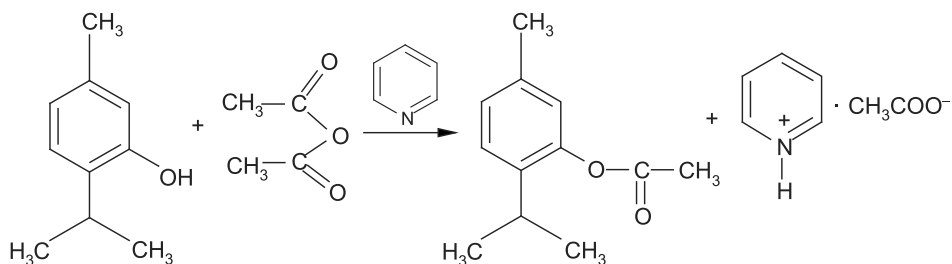
2) запах и вкус;

3) не допускается примесь тимола, которую определяют в смеси уксусной кислоты ледяной, серной и азотной кислот концентрированных. В результате реакции не должно быть зеленого окрашивания;

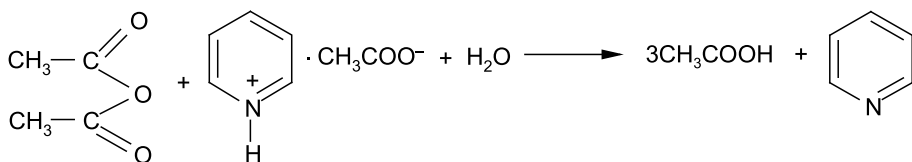
4) недопустимой примесью являются эфирные масла, которые определяют при отжиме ЛС между листами белой писчей бумаги. Не должно оставаться жирных пятен.

Количественное определение ментола по НД проводят методом ацетилирования, нагревая препарат на песчаной бане в течение 2 ч с раствором уксусного ангидрида в безводном пиридине (применяя обратный холодильник).

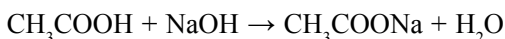
1. Ацетилирование ментола:



2. Гидролиз остатка уксусного ангидрида:



3. Титрование щелочью уксусной кислоты:



Параллельно проводят контрольный опыт при комнатной температуре, так как уксусный ангидрид не является стандартным раствором.

Расчет количества вещества проводят с учетом контрольного опыта.

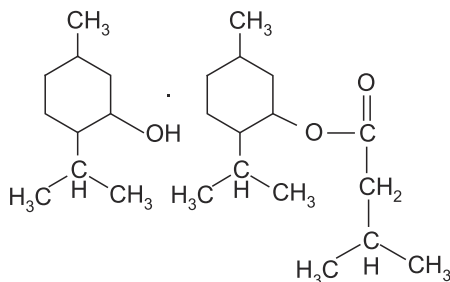
Ментол количественно можно определять:

- 1) методом ГЖХ;
- 2) фотоэлектроколориметрически на основе цветной реакции с ванилином в серной кислоте концентрированной.

Ментол хранят в хорошо закупоренной таре в прохладном месте, так как он летуч даже при комнатной температуре. Ментол при хранении следует защищать от действия света и влаги. Температура воздуха при хранении не должна превышать + 15 °С.

Являясь вторичным спиртом, ментол с кислотами может образовывать эфиры. Сложный эфир ментола с изовалериановой кислотой входит в состав ЛС валидола.

Валидол



25% -й раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты.

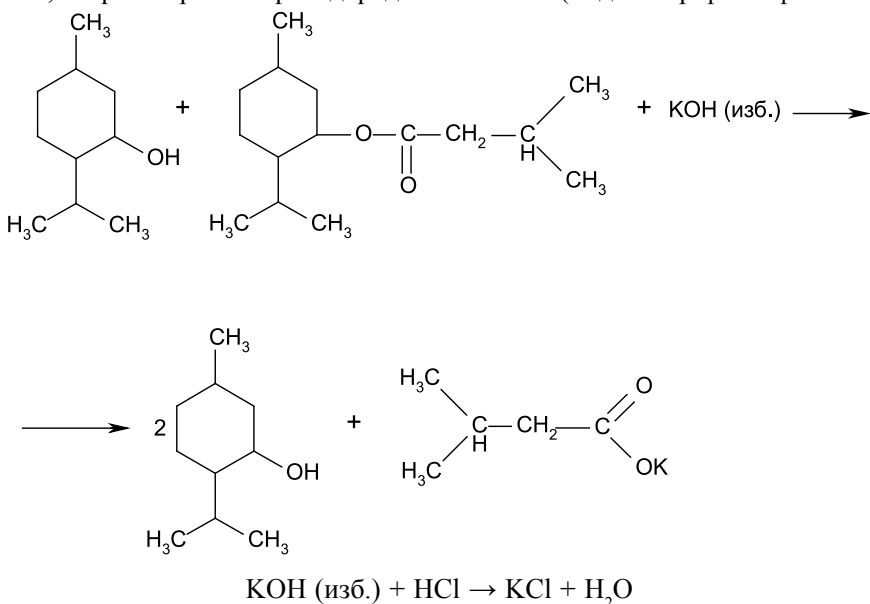
Прозрачная маслянистая бесцветная жидкость с запахом ментола. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в спирте.

Реакции подлинности. Подлинность валидола по НД доказывают аналогично ментолу по цветной реакции с ванилином в среде серной кислоты концентрированной.

В анализе чистоты валидола определяют:

1. Плотность (0,894–0,907);
2. Кислотность — валидол растворяют в спирте, предварительно нейтрализованном по фенолфталеину, добавляют несколько капель фенолфталеина — розовое окрашивание должно появляться от добавления к валидолу не более 0,1 мл 0,05М раствора натрия гидроксида.

Количественное определение валидола по НД проводят по содержанию ментилового эфира изовалериановой кислоты. ЛС подвергают гидролитическому расщеплению избытком 1М спиртового раствора калия гидроксида (кипятят 5 ч с обратным холодильником). Избыток калия гидроксида оттитровывают 0,5М раствором хлороводородной кислоты (индикатор фенолфталеин):

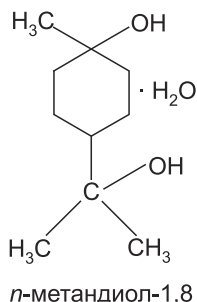


Параллельно проводят контрольный опыт (без валидола).

Методом ГЖХ в валидоле определяют ментол и ментиловый эфир изовалериановой кислоты.

Хранят в хорошо укупоренной таре, в прохладном месте.

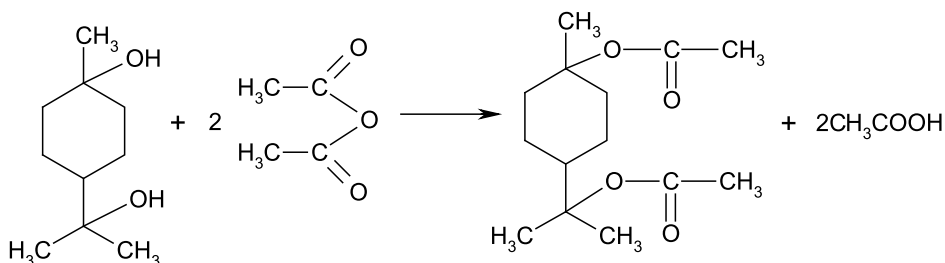
Терпингидрат



Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха слабо горького вкуса. Мало растворим в воде, растворим в спирте.

Строение терпингидрата установлено Е. Е. Вагнером. Его можно рассматривать как соединение, имеющее характер двутретичного спирта, который в природе в свободном виде не встречается, но легко получается при действии 25–30%-го раствора серной кислоты на скипидар.

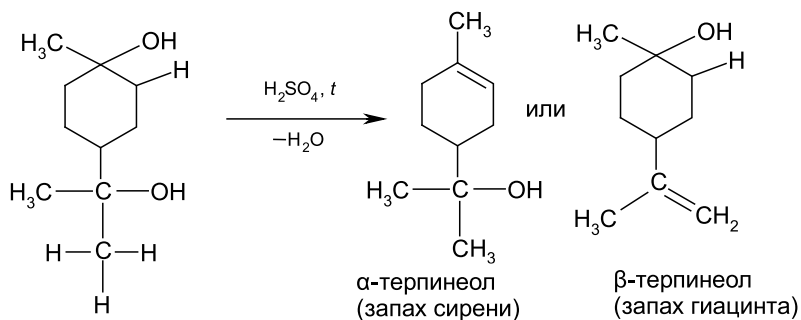
При осторожном нагревании до 100 °С терпингидрат возгоняется, образуя игольчатые кристаллы. В сухом теплом воздухе выветривается, теряя кристаллизационную воду. Растворы терпингидрата нейтральны на лакмус. Как двутретичный спирт может давать диацетильное производное:



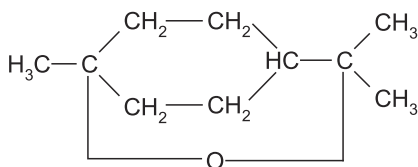
Терпингидрат может существовать в двух формах: *цис*- и *транс*-изомеров. Эта изомерия обусловлена наличием насыщенного шестичленного кольца, имеющего два заместителя в *n*-положении.

Цис-изомер образует гидрат с температурой плавления 115–117 °С. *Транс*-изомер гидрата не образует.

Реакции подлинности. Характерной реакцией, которая включена в НД как реакция подлинности на терпингидрат, является реакция дегидратации в присутствии серной кислоты концентрированной:



Обычно при проведении этой пробы реакция идет дальше и образует предельное соединение — цинеол или эвкалиптол — жидкость с запахом камфоры:



Терпингидрат при выпаривании со спиртовым раствором железа (III) хлорида досуха образует карминно-красное, фиолетовое и зеленое окрашивание в различных местах чашки, переходящее в синий цвет при добавлении бензола. Бензол извлекает эти продукты, окрашиваясь в синий цвет.

В анализе чистоты терпингидрата определяют:

1. Физические показатели;
2. Терпингидрат должен улетучиваться без запаха;
3. Должен быть нейтральным на лакмус;
4. Не должен обладать запахом;
5. Нормируется сульфатная зола (не более 0,001%).

Количественное определение терпингидрата в НД не приводится, но его можно определить фотоэлектроколориметрическим методом по реакции с фосфорно-молибденовой кислотой, которая за счет восстановительных свойств вещества переходит в молибденовую синь. Реакция не специфична, ее можно использовать для многих соединений, способных к окислению.

В таблетках терпингидрат количественно определяют гравиметрическим методом. Навеска растертых таблеток взбалтывается с 95%-м спиртом в бюксе. Спирт испаряют на водяной бане, остаток высушивают до постоянной массы и взвешивают.

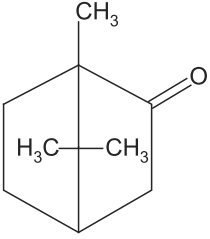
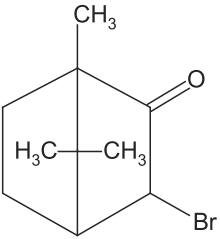
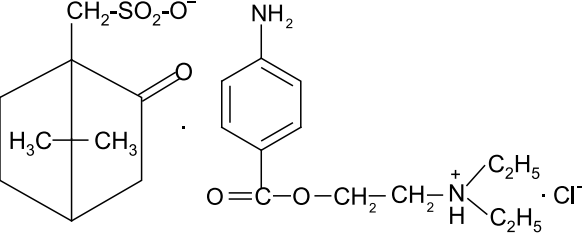
Субстанцию терпингидрата и его лекарственную форму в настоящее время определяют методом ГЖХ.

Выпускается в порошке и таблетках в сочетании с кодеином и натрия гидрокарбонатом.

Хранение. Хранят в хорошо закупоренных банках в прохладном месте.

Таблица 8.2

Лекарственные средства производных бициклических терпенов

<p>Название (латинское, русское) Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Camphora. Камфора</p> 	<p>Белые кристаллические куски, или бесцветный кристаллический порошок, или прессованные плитки с кристаллическим строением, слипающиеся в комки. Мало растворима в воде, легко растворима в спирте, эфире, жирных маслах. Лекарственная форма: 20%-й раствор камфоры в масле для инъекций. Стимулятор ЦНС, кардиотоническое средство</p>
<p>Bromcamphora. Бромкамфора</p> 	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок камфорного запаха и вкуса. Очень мало растворима в воде, легко растворима в спирте, эфире и жирных маслах. Лекарственная форма: таблетки. Успокаивающее средство</p>
<p>Sulfocamphocainum 10% pro injectionibus. Сульфокамфокаин 10%-й для инъекций</p> 	<p>Бесцветная или слегка желтоватая жидкость. Стимулятор ЦНС, кардиотоническое средство</p>

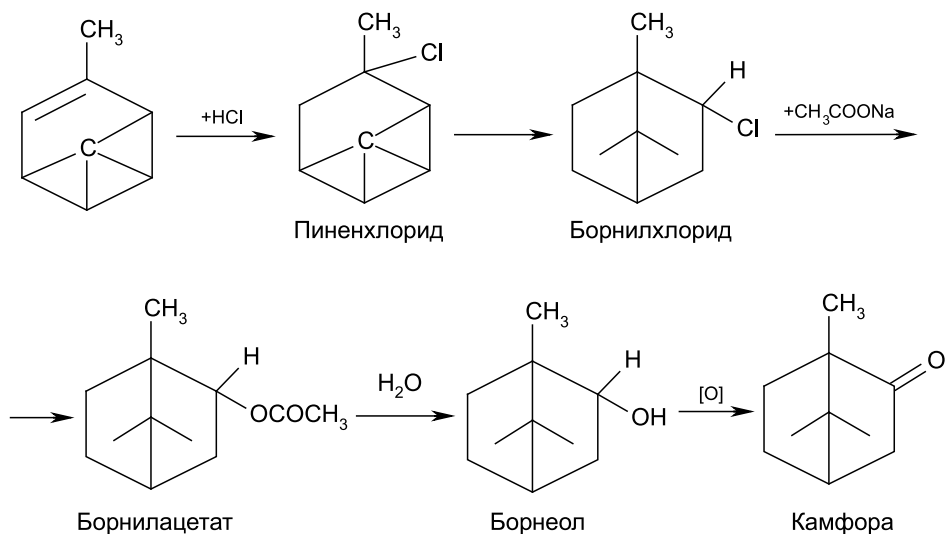
Камфора

Химические свойства и анализ качества. Камфора входит в состав эфирных масел некоторых растений — камфороносов. К ним относятся камфорный лавр, камфорный базилик, некоторые виды полыни, шалфей, розмарин.

В эфирном масле камфорного лавра и камфорного базилика содержится правовращающая (*D*-)камфора. Левовращающая (*L*-)камфора содержится в эфирном масле розмарина, шалфея и некоторых видов полыни. Из всех этих видов растительного сырья наибольшую ценность для получения камфоры представляет камфорный лавр — *Cinnamomum Camphora* семейства лавровых (*Lauraceae*).

В настоящее время камфора получается исключительно синтетическим или полусинтетическим путем.

Одним из первых и наиболее распространенных методов в течение длительного времени являлся борнилхлоридный метод. В свежеперегнанную фракцию пинена при сильном охлаждении ($-5\text{ }^{\circ}\text{C}$) и помешивании пропускают сухой хлористый водород. При этом получается пиненхлорид. Полученное галогенопроизводное крайне неустойчиво и существует только при очень низких температурах. При обычной температуре оно легко изомеризуется, причем неустойчивое четырехчленное кольцо превращается в более устойчивое — пятичленное, что сопровождается перемещением атома хлора к соседнему углеродному атому. Борнилхлорид нагревают с ацетатом натрия и получают борнилацетат, который при омылении дает вторичный спирт — борнеол. Борнеол при окислении превращается в кетон — камфору.



В России помимо скипидара еще более ценным сырьем для производства камфоры является масло пихты, которая произрастает в широком ареале, главным образом в Сибири, на Дальнем Востоке, Урале. Ценность пихтового масла заключается в содержании уже готового борнилацетата и борнеола, которые являются как бы «полуфабрикатами» камфорного производства.

В качестве сырья для получения пихтового масла служат молодые пихтовые веточки — так называемые пихтовые лапки. Их подвергают перегонке с водяным паром, при этом отгоняется пихтовое масло, представляющее собой зеленовато-желтоватого цвета прозрачную жидкость с ароматным запахом хвои. Состав пихтового масла химически неоднороден. Основную часть его составляет борнилацетат (30–45%), а также борнеол (3–5%), камфен (18–25%), пинен (около 10%) и другие вещества, не имеющие значения для синтеза камфоры.

Синтетическая камфора, полученная из пихтового масла, отличается от натуральной японской камфоры лишь тем, что она вращает плоскость поляризации влево (*L*-камфора). По физиологическому действию она не уступает японской (*D*-камфоре) и даже превосходит ее по силе действия.

Впервые получение камфоры из пихтового масла осуществил П. Г. Голубев в фармацевтической лаборатории Военно-медицинской академии. В 1934 г. в Новосибирске был организован опытный завод по производству сибирской синтетической камфоры, который стал основным центром промышленного производства.

Большая заслуга по внедрению сибирской (*L*-)камфоры в медицину принадлежит заведующему кафедрой фармакологии Томского медицинского института академику АМН СССР профессору Н. А. Вершинину.

В течение длительного времени существовало мнение, что лечебное действие на организм оказывает только (*D*-)камфора. Работами Н. А. Вершинина и его сотрудников было доказано, что в качественном отношении сибирская синтетическая камфора идентична японской, а по силе терапевтического действия даже превосходит ее.

В настоящее время нормативная документация допускает использование (*D*-) и (*L*-) изомеров камфоры. Рацемическая камфора, получаемая борнилхлоридным и изомеризационными методами, разрешена только для наружного применения. Такое ограничение обусловлено более низкой степенью чистоты рацемической камфоры (в качестве примесей она содержит изоборнеол, борнеол, камфен и др.).

Камфора вследствие вязкости трудно растирается в порошок. Чтобы облегчить растирание, ее смачивают небольшим количеством эфира или спирта.

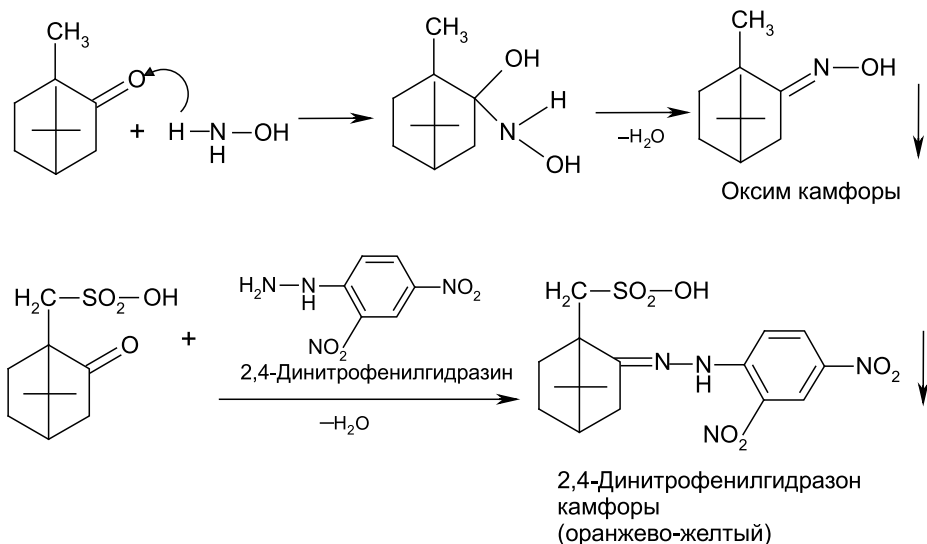
При растирании с фенолом, ментолом, тимолом, хлоралгидратом камфора образует густые прозрачные жидкости (эвтектические смеси).

В молекуле камфоры имеются два асимметрических атома углерода, поэтому можно было бы ожидать четырех оптически активных и двух оптически неактивных изомеров. Однако известны только два оптически активных изомера и одна рацемическая форма. Это связано с тем, что асимметрические атомы камфоры являются «мостиковыми» (общими для двух циклов) атомами, а *транс*-расположение «мостика» (группы $[>C(CH_3)_2]$ между ними) невозможно.

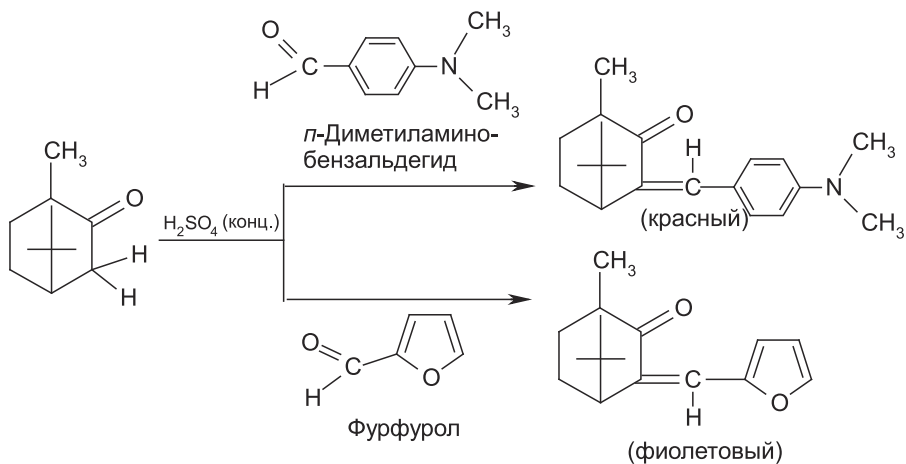
Реакции подлинности

1. *Реакции на кето-группу.* Имея в молекуле кето-группу, камфора реагирует с гидросиламином, с образованием оксима белого цвета (температура плав-

ления 119,5 °С), и с 2,4-динитрофенилгидразином, с образованием 2,4-динитрофенилгидразона оранжево-желтого цвета:



2. Реакции на активную метиленовую группу в C_3 . За счет активной метиленовой группы в третьем положении используют реакции конденсации с альдегидами: фурфуролом (сине-фиолетовое окрашивание), бензальдегидом (красное окрашивание).



Также для подтверждения подлинности камфоры в НД включена реакция с ванилином в среде серной кислоты концентрированной.

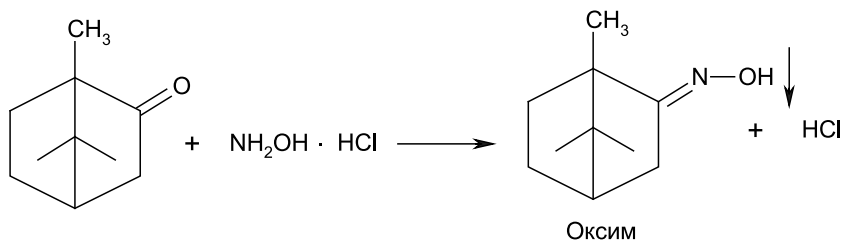
Согласно НД, в анализе чистоты определяют:

- 1) при растворении камфоры в спирте раствор должен быть прозрачным и бесцветным;
- 2) при растворении камфоры в петролейном эфире не должно быть помутнения (вода);

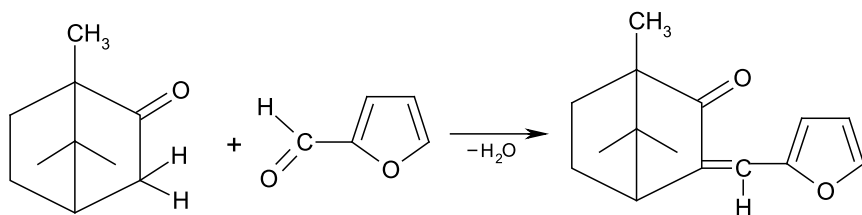
3) при отжиме между листами белой писчей бумаги не должно возникать жирных пятен.

Количественное определение. НД не требует количественного определения камфоры в субстанции, но в масляном растворе камфоры для инъекций — *Solutio Camphorae oleosa 20%-го pro injectionibus* — рекомендуется проводить количественное содержание гравиметрическим методом.

Кроме того, для количественного определения камфоры можно использовать реакцию с гидросиламина гидрохлоридом (оксимный метод):



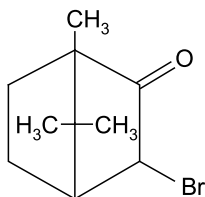
Камфору можно также определить фотометрически по реакции конденсации с фурфуролом (продукт реакции сине-фиолетового цвета):



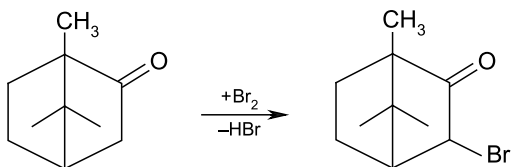
Большим недостатком камфоры является нерастворимость в воде. Выпускается камфора в ампулах по 1 мл 10%-го и 20%-го раствора и по 2 мл 20%-го масляного раствора.

Хранить камфору следует в хорошо закупоренных банках или запаянных ампулах.

Бромкамфора



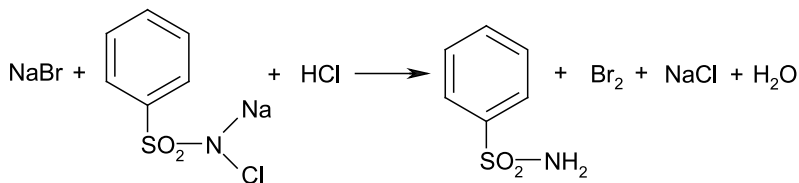
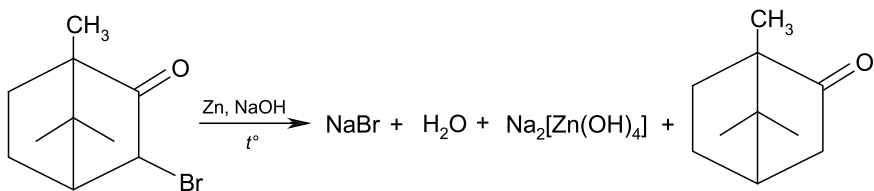
Из производных камфоры большое значение получила бромкамфора, являющаяся моногалоидным производным. Ее получают действием брома на камфору при нагревании в хлороформном растворе; одновременно выделяется бромоводород, который улавливается водой. Растворитель отгоняют, а бромкамфору перекристаллизовывают:



Бромкамфора представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок камфорного запаха и вкуса. Очень мало растворима в воде, легко растворима в спирте, эфире и жирных маслах.

Реакции подлинности. Бромкамфоре присущи все реакции, характерные для камфоры, но отличительной реакцией служит реакция обнаружения брома после минерализации (дегалогенирования) препарата.

Лекарственное вещество подвергают минерализации, нагревая спиртовой раствор с цинковой пылью в щелочной среде. После охлаждения и фильтрования в фильтрате обнаруживают бромид-ионы по реакции с хлорамином в кислой среде в присутствии хлороформа:



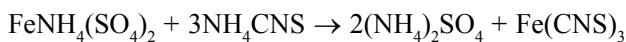
Выделившийся бром извлекают хлороформом, который окрашивается при этом в желто-бурый цвет.

В анализе чистоты НД требует отсутствия галогеноводородных кислот и их солей. Для этого бромкамфору взбалтывают с водой и фильтруют. Фильтрат не должен давать реакции на галогены и реакция раствора должна быть нейтральной.

Количественное определение бромкамфоры проводят по ковалентно связанному бромю после перевода его в ионное состояние минерализацией ($\text{Zn} + \text{NaOH}$). Образовавшийся после минерализации бромид-ион определяют прямым аргентометрическим методом в азотнокислой среде. Индикатор железа (III) тиоцианат образуется из железоаммониевых квасцов и раствора аммония тиоцианата.

Таким образом, количественное определение включает три стадии:

1. Приготовление индикатора:



2. $\text{NaBr} + \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgBr}\downarrow + \text{NaNO}_3$

В конечной точке титрования избыточная капля титранта (0,1M раствора нитрата серебра) обесцвечивает красное окрашивание тиоцианата.

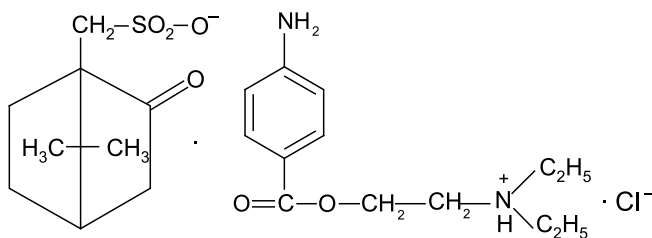
3. $3\text{AgNO}_3 + \text{Fe}(\text{CNS})_3 \rightarrow 3\text{AgCNS} + \text{Fe}(\text{NO}_3)_3$

Так как для приготовления индикатора был взят стандартный раствор тиоцианата аммония, в формуле расчета необходимо из объема раствора серебра нитрата вычесть объем раствора тиоцианата аммония, на титрование которого расходуется стандартный раствор серебра нитрата:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \cdot k - V_{\text{NH}_4\text{CNS}} \cdot k) T_{\text{AgNO}_3/\text{бромкамфора}}}{m_{\text{навеск. бромкамфоры}}} \cdot 100\%$$

Хранение. Хранят в хорошо закупоренных банках из оранжевого стекла в защищенном от света месте.

Раствор сульфокамфокаина 10%-й для инъекций



Состав: Кислоты сульфокамфорной безводной	49,6 г
Новокаина основания (прокаина)	50,4 г
Воды для инъекций	до 1 л

Раствор фильтруют, разливают по 2 мл в ампулы из нейтрального стекла и стерилизуют при 120 °С в течение 8 мин.

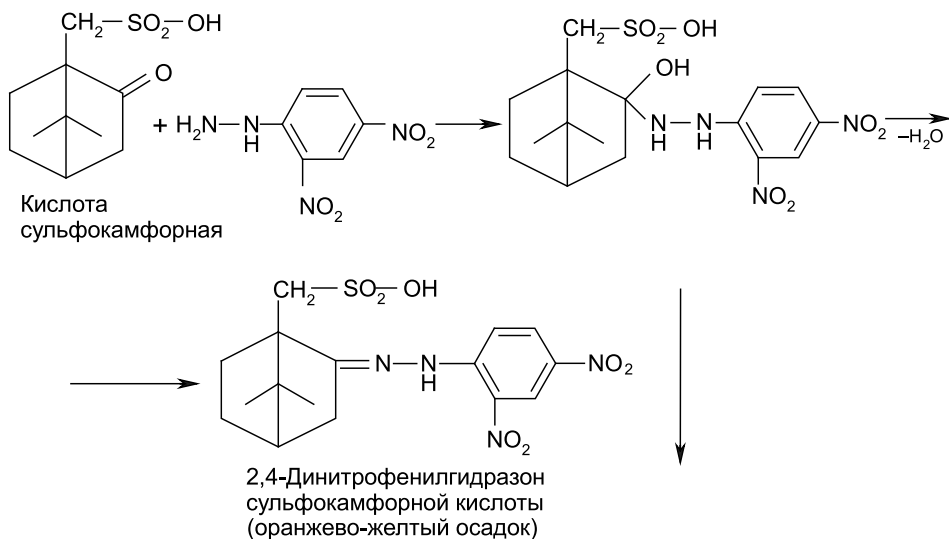
Бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Большим недостатком камфоры является то, что она мало растворима в воде и применяется как дыхательный аналептик для подкожного и внутримышечного введения в виде масляного раствора. Она всасывается довольно медленно. Производное камфоры — сульфокамфокаин — легко растворяется в воде и применяется как дыхательный аналептик «скорой помощи» для внутривенного введения.

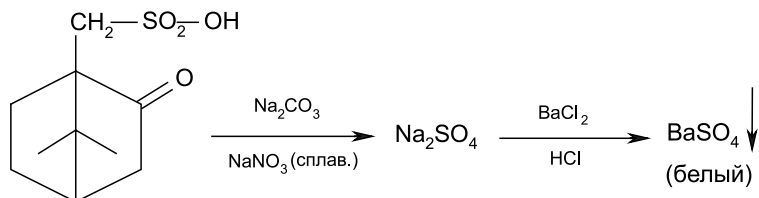
Сульфокамфокаин — соль сульфокамфорной кислоты и основания — новокаина (прокаина).

Реакции подлинности

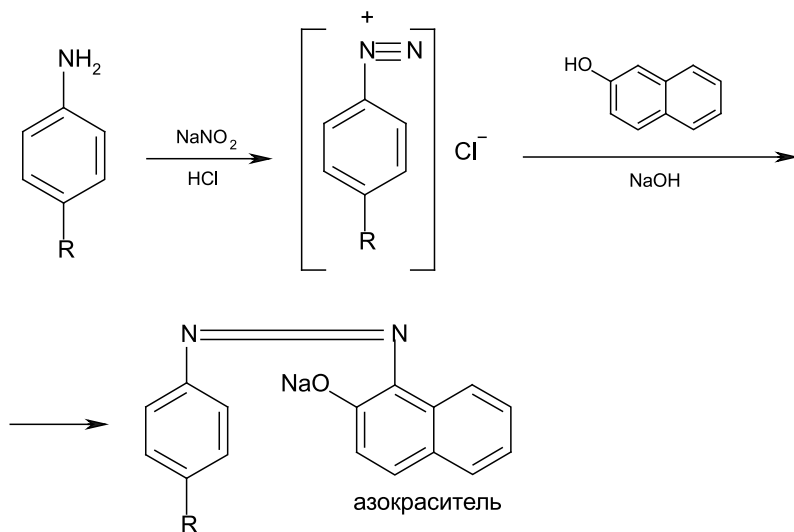
1. *Доказательство сульфокамфорной кислоты.* Проводят реакцию образования 2,4-динитрофенилгидразона за счет наличия кето-группы в молекуле сульфокамфорной кислоты:



Наличие сульфогруппы в структуре молекулы доказывают по реакции с бария хлоридом после минерализации соединения путем сплавления с натрия карбонатом и натрия нитратом:



2. *Доказательство основания новокаина.* Новокаин открывают после добавления гидроксида натрия. При этом образуется натриевая соль сульфокамфорной кислоты и основания новокаина, который извлекают в хлороформ. Затем хлороформ отгоняют и новокаин определяют по реакции образования азокрасителя (первичная ароматическая аминогруппа):



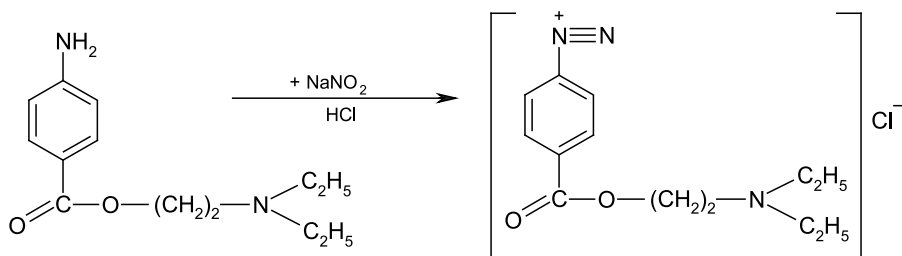
В анализе чистоты определяют:

- 1) цветность раствора эталонным методом;
- 2) $\text{pH} = 4,2-5,8$.

Количественное определение

1. Определение новокаина.

Новокаин, как первичный ароматический амин определяют методом нитритометрии (индикатор — тропеолин 00 с метиленовым синим). Титрование ведут от красно-фиолетовой окраски до голубой) в кислой среде в присутствии калия бромида:



Нитритометрия — метод титриметрического анализа, при котором в качестве реактива для титрования используется стандартный раствор натрия нитрита.

Применяется для количественного определения соединений, содержащих первичную или вторичную ароматическую аминогруппу, для определения гидразидов, а также ароматических нитросоединений после предварительного восстановления нитрогруппы до аминогруппы.

Если не указано иначе, точную навеску образца ЛС, указанную в частной фармакопейной статье, растворяют в смеси воды и разбавленной хлороводородной кислоты (8,3%). Прибавляют воду, калия бромид (для устойчивости соли диазония) и при постоянном перемешивании титруют 0,1М раствором натрия нитрита. В начале титрования прибавляют раствор натрия нитрита со скоростью 2 мл/мин, а в конце (за 0,5 мл до эквивалентного количества) — 0,05 мл/мин.

Титрование проводят при температуре раствора 15–20 °С, однако в некоторых случаях требуется охлаждение до 0–5 °С.

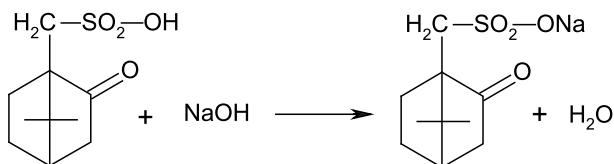
Конечную точку титрования фиксируют:

1) по внутреннему индикатору — смеси тропеолина 00 и метилового синего; происходит изменению окраски раствора;

2) потенциометрически.

2. *Определение сульфокамфорной кислоты.*

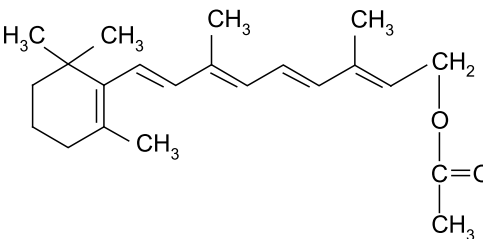
Определение проводят алкалиметрическим методом в присутствии предварительно нейтрализованной по фенолфталеину смеси спирта и хлороформа (для экстрагирования новокаина). Индикатор — фенолфталеин:



Хранение. В укупоренных банках в прохладном месте.

Таблица 8.3

Лекарственные средства производных дитерпенов

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Условия хранения
<p><i>Retinoli acetat.</i> Ретинола ацетат. Витамин А. <i>Транс</i>-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонатетраен-7,9,11,13-ола-15 ацетат</p> 	<p>Белые или бледно-желтые кристаллы со слабым запахом. Практически нерастворим в воде, растворим в органических растворителях и жирных маслах. Относится к жирорастворимым витаминам. Содержит систему сопряженных двойных связей, поэтому крайне неустойчив к действию света и кислорода воздуха. Хранят в запаянных в токе азота ампулах</p>

Реакции подлинности. Подлинность ретинола ацетата устанавливают цветной реакцией с хлоридом сурьмы (III) в хлороформном растворе. Образуется межмолекулярный комплекс, окрашенный в интенсивно-синий цвет с максимумом поглощения в области 620 нм. С помощью этой цветной реакции не только идентифицируют ЛС, но и определяют его количественно спектрофотометрическим или фотоэлектроколориметрическим методом в абсолютном спирте (при длине волны 326 нм).

ЛС в процессе хранения легко окисляется и изомеризуется. Поэтому НД регламентирует содержание поглощающих примесей (спектрофотометрия в УФ-области при $\lambda_{\max} = 300; 311,5; 326; 337$ и 360 нм).

Метод УФ-спектрофотометрии широко используется в анализе ретинола ацетата. Раствор ЛС в абсолютном спирте имеет максимум поглощения при длине волны 326 ± 1 нм, а в циклогексаноле — при $327,5 \pm 1$ нм.

По химической природе ретинол является первичным спиртом ненасыщенного характера. Наличие первичной спиртовой группы подтверждается тем, что при окислении ретинола образуется альдегид, и, кроме того, характер спиртовой группы характеризуется способностью ретинола образовывать сложные эфиры с кислотами.

Ненасыщенный характер ретинола доказывают тем, что при каталитическом гидрировании поглощается 5 молей водорода на каждый моль витамина. Это говорит о том, что в молекуле ретинола имеется пять двойных связей.

Строение ретинола подтверждено синтезом, в результате которого получено шесть его стереоизомеров. Природный ретинол является *транс*-изомером. Известны также *цис*-изомеры, обладающие А-витаминной активностью.

Печень рыб — основной источник получения витамином комплекса А (ретинолов). Свежую или свежемороженую печень измельчают, обрабатывают 25%-м раствором гидроксида натрия при 82–85 °С и рН = 9,0–10,0. В результате гидролиза разрушается связь ретинола с белками и он извлекается печеночным жиром. Полученный концентрат очищают хроматографическим методом и ретинол извлекают дихлорэтаном. Растворитель отгоняют, а ретинол подвергают перекристаллизации.

В НД включено ЛС ретинола ацетат. Он очень легко окисляется под действием кислорода воздуха и света. Ретинол, как и другие жирорастворимые витамины, практически нерастворим в воде и растворим в органических растворителях и жирных маслах.

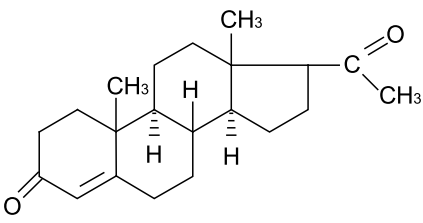
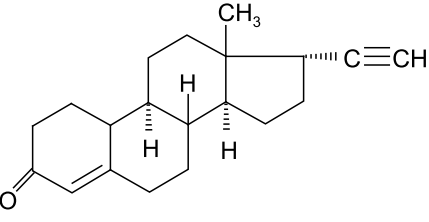
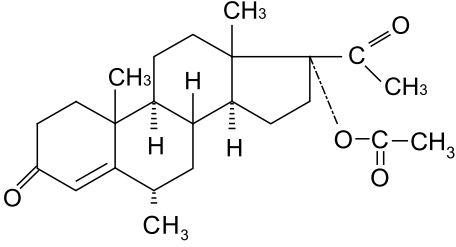
Ретинола ацетат хранят (в виду легкой окисляемости) в запаянных ампулах, при температуре не выше +5 °С, предохраняя от действия света. Растворы ретинола ацетат в масле хранят по списку Б в заполненных доверху, хорошо укуренных склянках оранжевого стекла, при температуре не выше +10 °С.

Производные циклопентанпергидрофенантрена

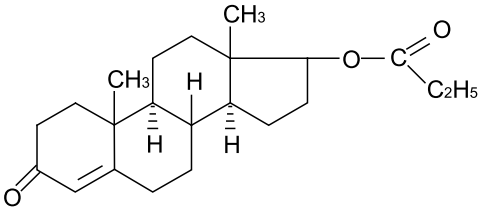
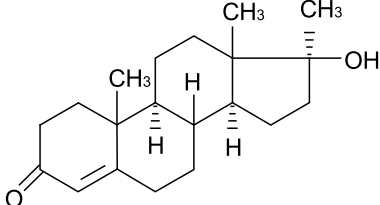
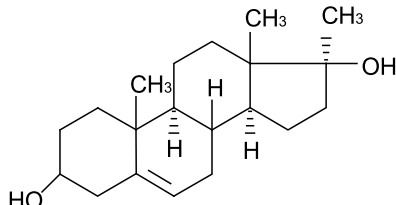
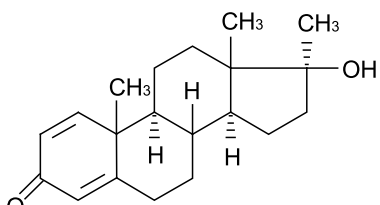
Витамины группы D — циклогексанолэтиленгидриндановые соединения — кальциферолы (витамины группы D): эргокальциферол (витамин D₂), холекальциферол (витамин D₃).

Таблица 8.4

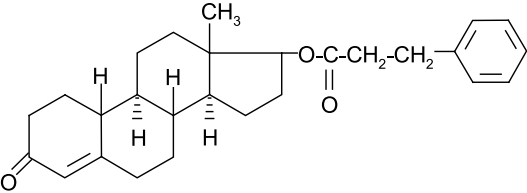
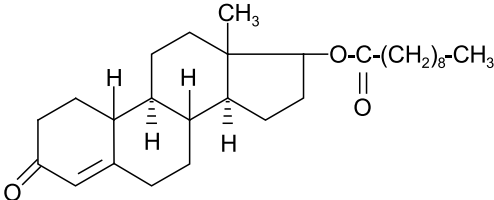
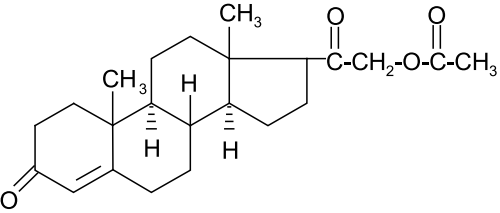
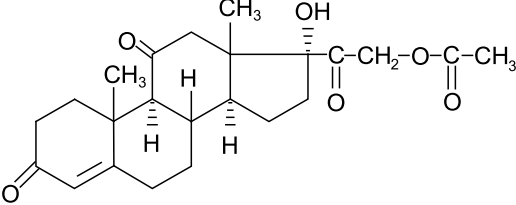
**Лекарственные средства
группы циклопентанпергидрофенантрена**

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства
Производные гестагенных гормонов и их полусинтетических аналогов	
<p><i>Progesteronum.</i> Прогестерон. Прегнен-4-дион-3,20</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Температура плавления 127–131 °С. Удельное вращение от +190 до +200° (0,5%-й раствор в спирте)</p>
<p><i>Norethisteronum.</i> Норэтистерон. 19-Норпрегнен-4-ин-10-ол-17β-он-3 или 17α-этинил-12-нортестостерон</p> 	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 270–276 °С. Удельное вращение от +28 до +32° (0,5%-й раствор в смеси равных объемов спирта и хлороформа)</p>
<p><i>Medroxyprogesteroni acetat.</i> Медроксипрогестерона ацетат. 6α-Метил-прегнен-4-ол-17α-дион-3,20-17 ацетат</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Плавится при температуре 205 °С. Удельное вращение от +45 до +51° (1%-й раствор в диоксане)</p>

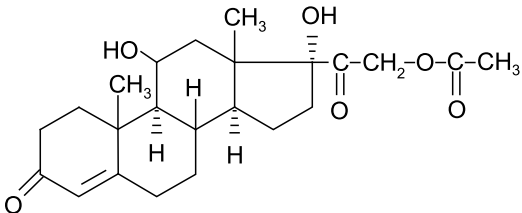
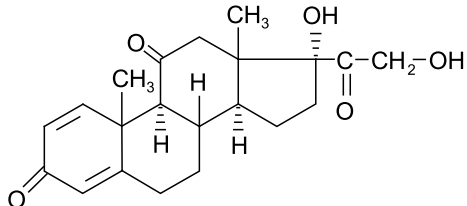
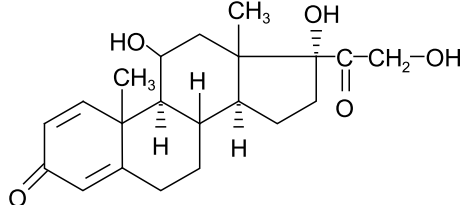
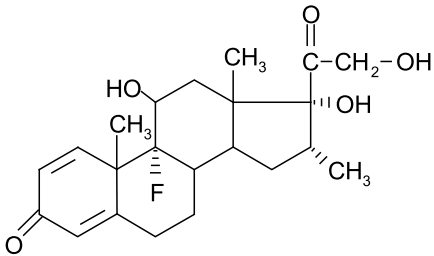
Продолжение таблицы 8.4

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства
Производные андрогенных и синтетических анаболических гормонов	
<p><i>Testosteroni propionas.</i> Тестостерона пропионат. Андростен-4-ол-17β-она-3-пропионат</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Температура плавления 118–123 °С. Удельное вращение от +87 до +90° (1%-й раствор в спирте)</p>
<p><i>Methyltestosteronum.</i> Метилтестостерон. 17α-Метиландростен-4-ол-17β-он-3</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Слегка гигроскопичен. Температура плавления 162–168 °С. Удельное вращение от +82 до +85° (1%-й раствор в спирте)</p>
<p><i>Methylandrosterndiolum.</i> Метандриол (метиландростендиол). 17α-Метиландростен-5-дио-л-3β, 17β</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 199–206 °С. Удельное вращение от –70 до –77° (1%-й раствор в спирте)</p>
<p><i>Methandrostenolonum.</i> Метандиенон (метандростенолон). 17α-метиландростендиен-1,4-ол-17β-он-3</p> 	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Температура плавления 162–170 °С. Удельное вращение от 0 до +5° (1%-й раствор в хлороформе)</p>

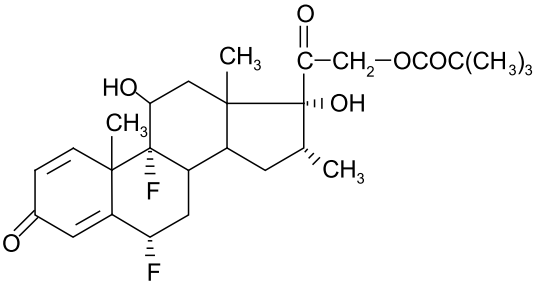
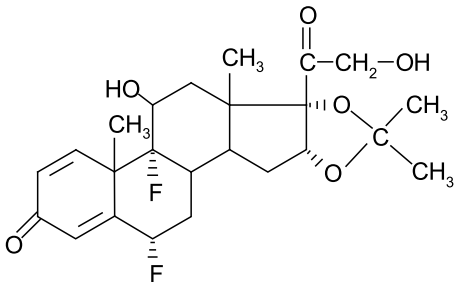
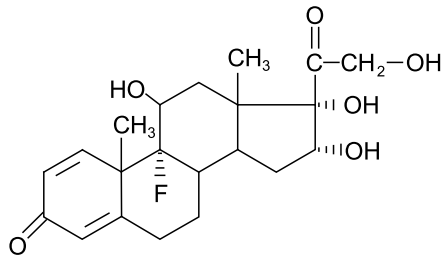
Продолжение таблицы 8.4

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства
<p><i>Phenobolinum</i>. Феноболин. 17β-Окси-19-нор-4-андростен-3-он-17β-фенилпропионат, или фенилпропионат 19-нортестостерона</p> 	<p>Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок. Интервал температур плавления от 95 до 99 °С. Удельное вращение от +48° до +51° (2%-й раствор в диоксане)</p>
<p><i>Retabolil</i>. Нандролон (ретаболил, нандролон деканоат). 19-Нор-тестостерон-17β-деканоат</p> 	<p>Белый или кремовато-белого цвета тонкий кристаллический порошок. Без запаха или может иметь слабый запах. Интервал температур плавления от 33 до 37 °С. Удельное вращение от +32° до +36° (1%-й раствор в диоксане)</p>
Кортикостероиды и их синтетические аналоги	
<p><i>Desoxycorticosteroni acetat</i>. Дезоксикортикостерона ацетат. Прегнен-4-ол-21-диола-3,20-ацетат</p> 	<p>Белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок. Температура плавления 155–160 °С. Удельное вращение от +176 до +184° (1%-й раствор в хлороформе)</p>
<p><i>Cortisoni acetat</i>. Кортизона ацетат. Прегнен-4-диол-17α,21-триона-3,11,20-ацетат</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Температура плавления 238–243 °С (с разложением). Удельное вращение от +178 до +194° (0,5%-й раствор в ацетоне)</p>

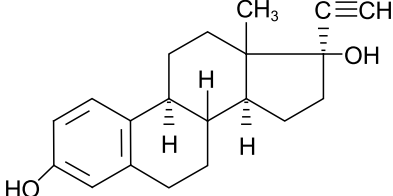
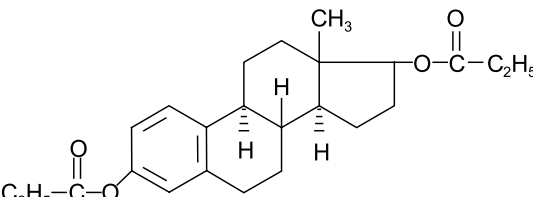
Продолжение таблицы 8.4

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства
<p>Hydrocortisoni acetat. Гидрокортизона ацетат. Прегнен-4-триол-11β,17α,21-дион-3,20 ацетат-21</p> 	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 217–221 °С. Удельное вращение от +157 до +167° (1%-й раствор в диоксане)</p>
<p>Prednisonum. Преднизон. ГФ X, с. 558. Прегнадиен-1,4-диол-17α,21-трион-3,11,20</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 223–228 °С (с разложением). Удельное вращение от +168 до +176° (0,5%-й раствор в диоксане)</p>
<p>Prednisolonum. Преднизолон. Прегнадиен-1,4-триол-11β,17α,21-дион-3,20</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 227–230 °С. Удельное вращение от +96 до +104° (1%-й раствор в диоксане)</p>
<p>Dexamethasonum. Дексаметазон. 16α-Метил-9α-фторпреднизолон</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Стабилен на воздухе. Плавится около 250 °С. Удельное вращение от +72 до +80° (1%-й раствор в диоксане)</p>

Продолжение таблицы 8.4

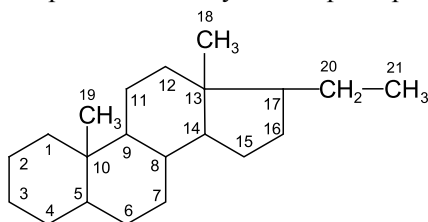
Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства
<p><i>Flumethasoni pivalas.</i> Флуметазона пивалат. 6α,9α-Дифтор-16α-метилпреднизолон-21-триметилацетат</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Удельное вращение от +71 до +82° (1%-й раствор в диоксане)</p>
<p><i>Fluocinoloni acetonidum.</i> Флуоцинолона ацетонид. 6α,9α-Дифтор-16α-оксипреднизолон-16,17-ацетонид</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Стабилен на воздухе. Плавится около 270 °С с разложением</p>
<p><i>Triamcinolonum.</i> Триамцинолон. 9α-Фтор-16α-оксипреднизолон</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Удельное вращение от +65 до +72° (0,2%-й раствор в диметилформамиде)</p>

Окончание таблицы 8.4

Название (латинское, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства
Производные эстрадиола	
<p><i>Aethinyloestradiolum.</i> Этинилэстрадиол. 17α-Этинилэстратриен-1,3,5(10)-диол-3,17β.</p> 	<p>Белый или кремовато-белый мелкокристаллический порошок без запаха. Температура плавления 181–186 °С. Удельное вращение от 0 до +3° (1%-й раствор в диоксане)</p>
<p><i>Oestradioli dipropionas.</i> Эстрадиола дипропионат. Эстратриен-1,3,5(10)-диола-3,17β дипропионат</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 104–108 °С. Удельное вращение от +37 до +41° (1%-й раствор в диоксане)</p>

Гестагенные (лутоидные) гормоны и их полусинтетические аналоги

В основе химического строения лежит углеводород прегнан (C = 21):



В ГФ включены ЛС естественного гормона прогестерона, получаемого из гормонов желтого тела свиней или полусинтетическим способом из саласодина как промежуточный продукт синтеза кортизона. В качестве прогестагенных, контрацептивных и противоопухолевых средств в медицинской практике применяют полусинтетические аналоги прогестерона — норэтистерон (таблетки норколут) и медроксипрогестерона ацетат — суспензия для внутримышечных инъекций (депо-провера).

Физические свойства

Прогестерон и его производные — белые с желтоватым оттенком мелкокристаллические порошки, практически нерастворимы в воде, растворимы в маслах и хлороформе, умеренно растворимы в спирте, ацетоне и диоксане.

Все вещества имеют общий хромофор: карбонильная группа в C_3 и двойная связь в положении 4–5. За счет этого хромофора они поглощают в УФ-области спектра и имеют $\lambda_{\max} = 240 \pm 2$ нм. Кроме того, норэтистерон дает дополнительное поглощение за счет этинильной группы в положении 17.

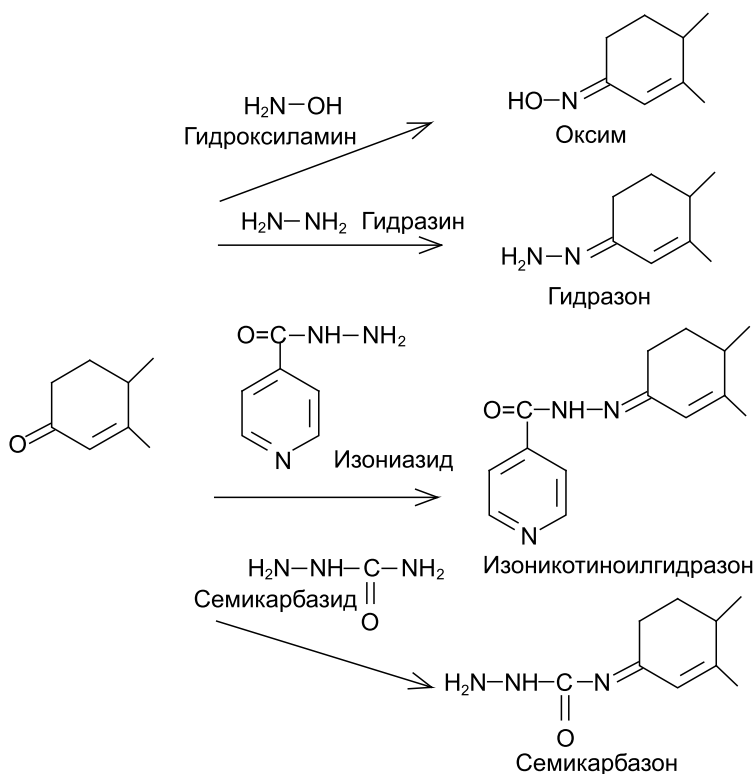
Метод УФ-спектрофотометрии применяют для оценки качества лекарственных веществ по величине удельного показателя поглощения ($A_{1\text{ см}}^{1\%}$), в частности для количественного определения веществ относительно стандартных образцов.

Прогестерон и его аналоги обладают оптической активностью, так как содержат центры хиральности. В оценке качества предусмотрено определение удельного вращения.

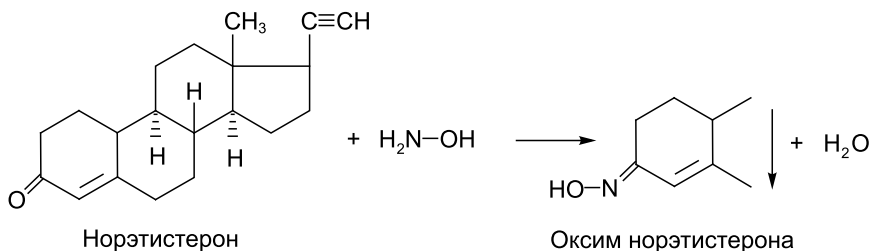
Химические свойства и методы анализа

Серная кислота концентрированная — общегрупповой специфический реактив, подтверждающий наличие стероидного цикла. При взаимодействии с ней образуются окрашенные в желтый (прогестерон) или малиновый (норэтистерон) цвет флуоресцирующие растворы. Для более надежной идентификации веществ применяют ИК-спектроскопию.

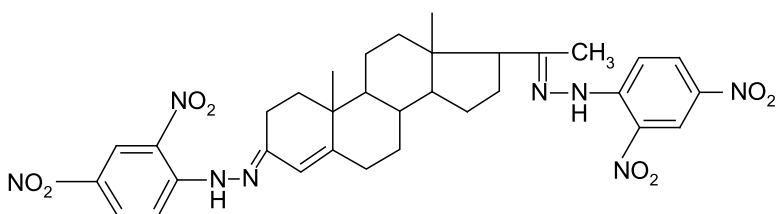
Гестагенные гормоны содержат карбонильную группу в C_3 , поэтому способны взаимодействовать с аминопроизводными, образуя окрашенные продукты (гидразоны) или продукты с характерными температурами плавления (подлинность):



Реакцию образования оксима ГФ рекомендует для испытания подлинности норэтистерона (температура плавления 226–232 °С):



Прогестерон образует дигидразон с 2,4-динитрофенилгидразином:

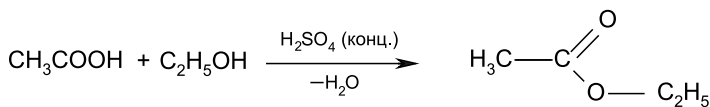
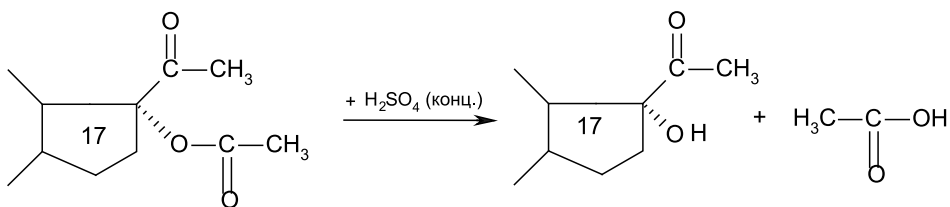


2,4-Динитрофенилгидразон оценивают по температуре разложения (подлинность) и используют как гравиметрическую форму в количественном определении субстанции и масляного раствора прогестерона.

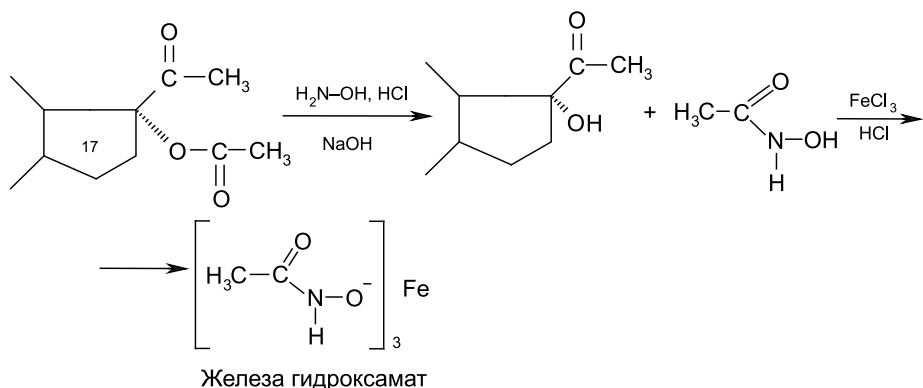
Спиртовой раствор прогестерона с 1%-м спиртовым раствором динитробензола в щелочной среде дает розовое окрашивание, постепенно переходящее в красно-коричневое.

Медроксипрогестерона ацетат как сложный эфир участвует в реакциях:

- гидролизуется в кислой среде и дает реакцию переэтерификации со спиртом (образующийся этилацетат определяют по запаху):

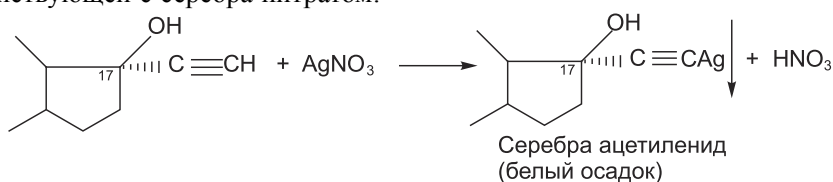


- в щелочной среде дает гидроксамовую пробу:

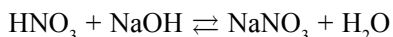


Прогестерон и его полусинтетические аналоги отличаются по заместителям в C_{17} . Прогестерон содержит ацетильный фрагмент. При нагревании с йодом в щелочной среде образуется желтый осадок с характерным запахом — йодоформ (CHI_3).

У норэтистерона отличительная особенность строения — наличие этинильной группы (остаток ацетилена), проявляющей кислотные свойства и взаимодействующей с серебром нитратом:



Азотная кислота выделяется в количестве, эквивалентном норэтистерону, что можно использовать для количественного алкалиметрического определения:

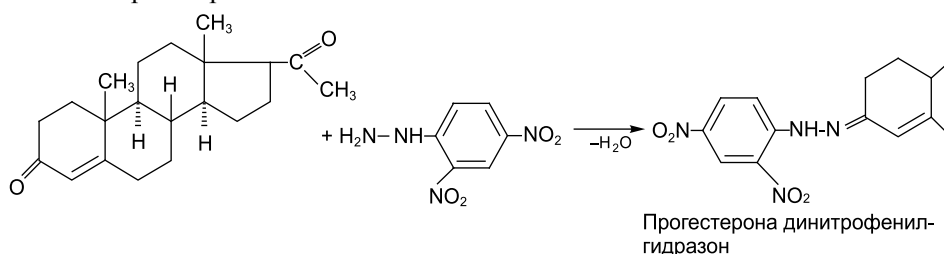


Методы количественного определения

Норэтистерон в порошке и таблетках определяют спектрофотометрически при длине волны 241 нм (по отношению к 0,001%-му раствору стандартного образца норэтистерона):

$$X(\%) = \frac{D_1 \cdot C_0 \cdot 100}{D_0 \cdot C_1}$$

Реакцию образования 2,4-динитрофенилгидразона используют по ГФ для количественного определения прогестерона (весовой метод) в субстанции и масляном растворе:



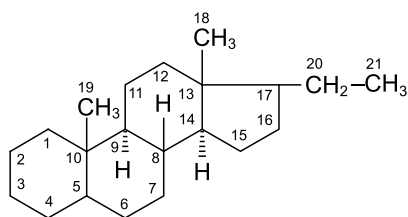
Норэтистерон определяют косвенным способом нейтрализации по эквиваленту азотной кислоты, выделяющейся в реакции с серебра нитратом.

Хранение. Лекарственные вещества светочувствительны, поэтому их хранят в темном месте в хорошо укупоренной таре.

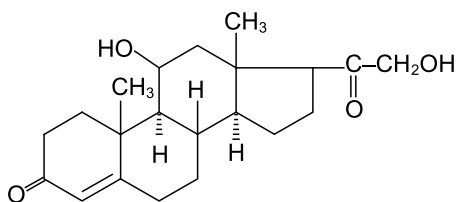
Прогестерон применяют в качестве гестагенного препарата при нарушениях функций яичников, связанных с недостаточностью желтого тела.

Кортикостероиды и их полусинтетические аналоги

Гормоны коркового слоя надпочечных желез (кортикостероиды) являются производными кортикостерона, структура которого включает стероидный цикл — прегнан:



Прегнан



Кортикостерон или
прегнен-4-диол11,21-дион-3,20

По действию на организм кортикостероиды условно делят на две группы: минералокортикоиды и глюкокортикоиды.

Минералокортикоиды активно регулируют минеральный обмен и слабо влияют на углеводный и белковый обмен.

Глюкокортикоиды активно регулируют углеводный и белковый обмен и слабо влияют на минеральный.

Лекарственные средства производных глюкокортикоидов по своей активности превосходят природные соединения, могут применяться внутрь и оказывают меньшие побочные действия.

Источниками получения кортикостероидов служат надпочечники убойного скота (свиней) или природные вещества стероидной структуры, в частности холестерин, который считают предшественником кортикостероидов в организме.

Физические и химические свойства кортикостероидов и их полусинтетических аналогов сходны между собой. Это обусловлено общностью химической структуры. Являясь производными прегнана, все они имеют карбонильную (кетонную) группу в C_3 , гидроксильную или кетонную группу в C_{11} . В C_{17} все кортикостероиды содержат лабильную α -кетольную группировку, отличающуюся высокой восстановительной способностью. Спиртовая группа в C_{21} позволяет получать сложные эфиры кортикостероидов (ацетаты, гемисукцинаты).

Фторпроизводные преднизолона

Они отличаются более активным противовоспалительным и антиаллергическим действием. Они высокоэффективны при местном применении. К фторпроизводным преднизолона относятся дексаметазон, флуометазона пивалат, триамцинолон, флуоцинолона ацетонид.

Дексаметазон в 7 раз активнее преднизона и в 35 раз активнее кортизона. Дексаметазон назначают внутрь до 0,002–0,003 г, а триамцинолон — до 0,01–0,02 г в сутки.

Флуометазона пивалат и флуоцинолона ацетонид применяют в виде 0,02–0,025%-х мазей, кремов, эмульсий.

Физические свойства

ЛС гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов белые кристаллические вещества, имеющие желтоватый или кремовый оттенок, без запаха. Они практически нерастворимы в воде, трудно или мало растворимы в большинстве органических растворителей (спирте, хлороформе, ацетоне и диоксане),

Кортикостероиды и их аналоги — правовращающие оптические изомеры. Они поглощают в УФ-спектре за счет хромофора в кольце А ($\lambda_{\max} = 238\text{--}244\text{ нм}$).

Химические свойства и методы анализа

Стероидный цикл. Вещества идентифицируют общегрупповой цветной реакцией с серной кислотой концентрированной.

Реакцию проводят с кристаллическими веществами. Образуются окрашенные, а иногда и флуоресцирующие в УФ-свете продукты:

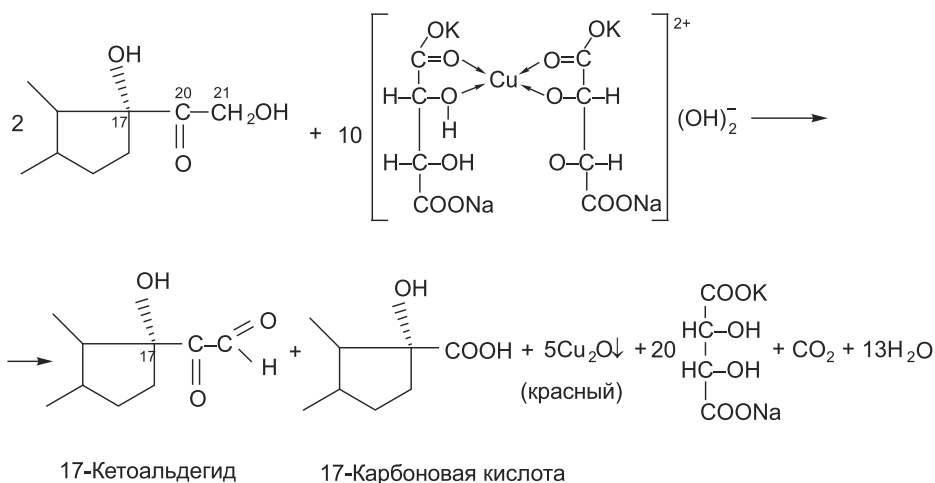
- дезоксикортикостерона ацетат дает вишневое окрашивание с зелено-коричневой флуоресценцией; при добавлении хлороформа верхний слой — зеленый, нижний — желтый;
- кортизон дает желтое окрашивание с желтой флуоресценцией;
- преднизон дает зеленовато-желтое окрашивание с желто-зеленой флуоресценцией;
- преднизолон дает красное окрашивание.

α -Кетольная группа. Все кортикостероиды благодаря наличию α -кетольной (20-кето-21-гидрокси-) группы обладают восстановительными свойствами.

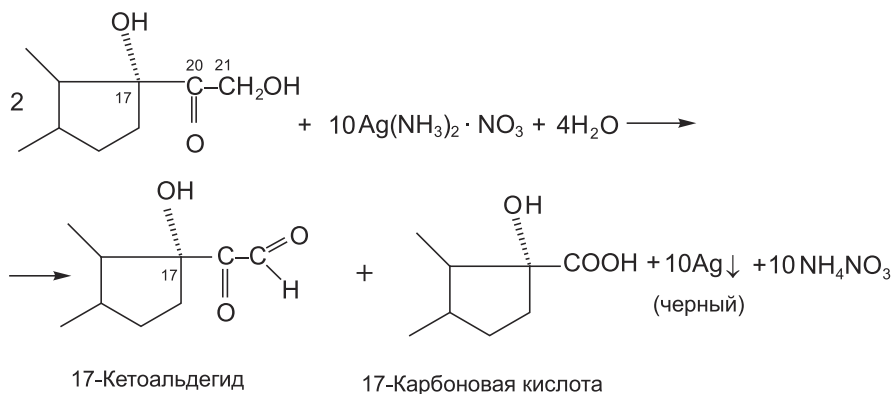
Кортикостероиды очень легко окисляются, причем под действием разной силы окислителей образуются различные продукты. Реакции можно использовать в определении подлинности веществ и для их количественного определения в лекарственных формах (ФЭК).

Так, под действием слабых окислителей образуется 17-кетоальдегид и 17-карбоновая кислота. В качестве таких окислителей используют реактивы:

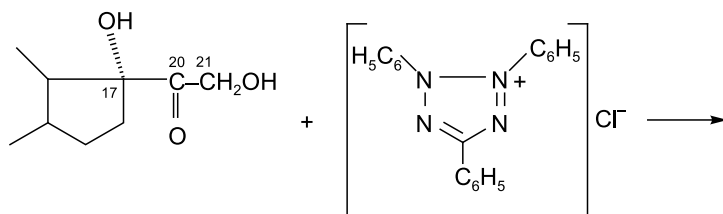
- реактив Фелинга:

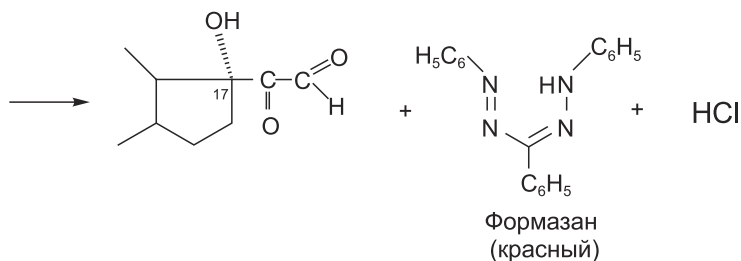


- аммиачный раствор серебра нитрата:



- раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида (специфичная реакция Герге). Соль тетразолия восстанавливается до красного формазана и происходит раскрытие цикла. Данную реакцию используют все зарубежные фармакопей для количественного определения кортикостероидов (при $\lambda_{\text{max}} = 590 \text{ nm}$):

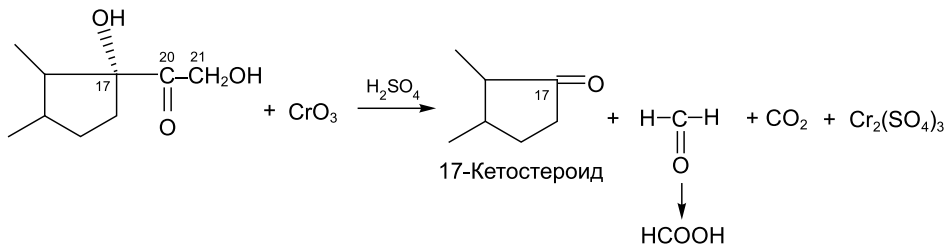




Под действием калия периодата, хлорной кислоты или фосфорно-молибденовой кислоты образуется 17-карбоновая кислота, выделяется формальдегид, который можно связывать хромотроповой кислотой (получение ауринового красителя фиолетового цвета) (с. 113):

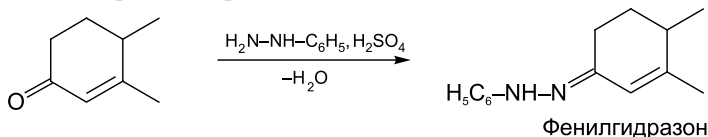


В жестких условиях с сильными окислителями (хромовым ангидридом) происходит окисление кортикостероида до 17-кетостероида, декарбоксилирование и выделение формальдегида, который легко окисляется до муравьиной кислоты. Результат реакции определяют по окраске хрома (III) сульфата (зеленый):

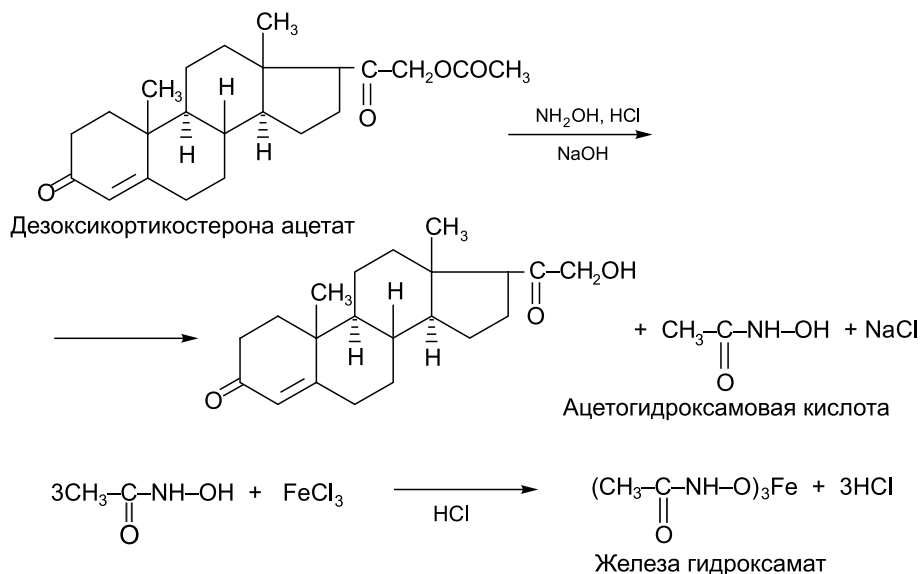


Карбонильная группа в C₃. Реакции присоединения с элиминированием воды приводят к образованию окрашенных продуктов или веществ, имеющих определенную температуру плавления.

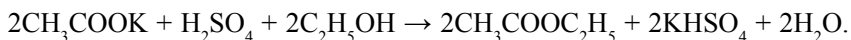
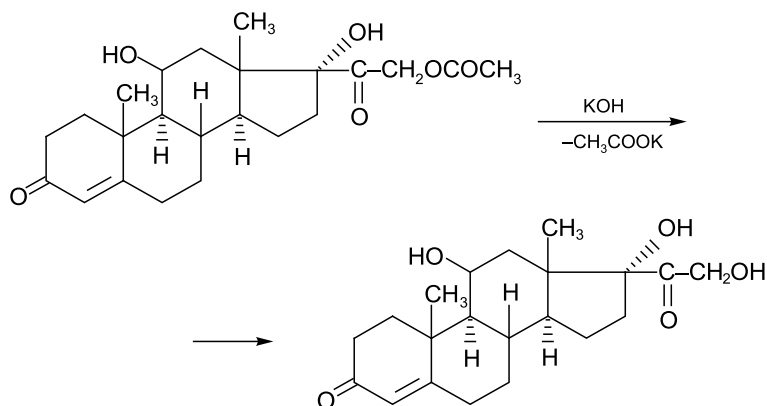
Эти реакции применяют для подтверждения подлинности лекарственных веществ и их количественной оценки (например, кортизона ацетат определяют методом ФЭК по фенилгидразону желтого цвета):



Сложноэфирная группа. Для идентификации ЛС, представляющих собой сложные эфиры (ацетаты), используют реакцию получения ацетогидроксывой кислоты (гидролиз сложноэфирной связи в щелочной среде и взаимодействие с NH_2OH), которая затем с солями железа (III) образует соединения, окрашенные в красно-коричневый (дезоксикортикостерона ацетат) или темно-вишневый (кортизона ацетат) цвет:



Гидролитическое расщепление. Ацетильную группу можно обнаружить после гидролиза ацетатов в спиртовом растворе калия гидроксида. Последующее прибавление серной кислоты концентрированной и спирта приводит к образованию этилацетата, имеющего характерный запах. Эта реакция рекомендована для испытания на подлинность гидрокортизона ацетата:



Доказательство ковалентно-связанного фтора. Во фторсодержащих ЛС (дексаметазоне и др.) фтор идентифицируют после минерализации (сжигание в колбе с кислородом) по реакции с циркониево-ализариновым комплексом.

Синтетические глюкокортикоиды можно отличить по реакции с безводным алюминия хлоридом (сине-фиолетовое окрашивание), природные глюкокортикоиды окрашивания не дают.

Методы количественного определения

Спектрофотометрическое определение в УФ-области (кортизона ацетат, преднизон). Все кортикостероиды дают реакцию с H_3PO_4 концентрированной. Ее используют для количественного определения дезоксикортикостерона ацетата (красное окрашивание) и фотоэлектроколориметрического определения ЛС в масляном растворе для инъекций.

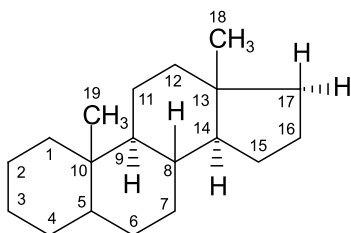
Чистота. В качестве примесей во всех веществах этой группы определяют посторонние стероиды. Используют ВЭЖХ или ТСХ. Также определяют ряд общих показателей доброкачественности: прозрачность, цветность, потеря в массе при высушивании, сульфатная зола, тяжелые металлы, кислотность (для сложных эфиров), температура плавления, удельное вращение, удельный показатель поглощения.

Хранение. В защищенном от света месте.

Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические соединения

Андрогенные гормоны синтезируются мужскими половыми железами (тестисулами) в период половой зрелости.

В химическом отношении эти вещества — производные андростана:



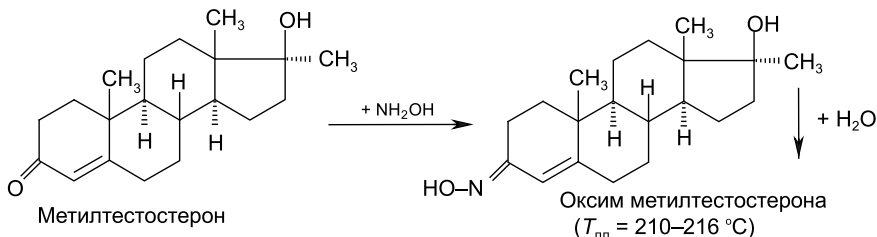
Физические свойства

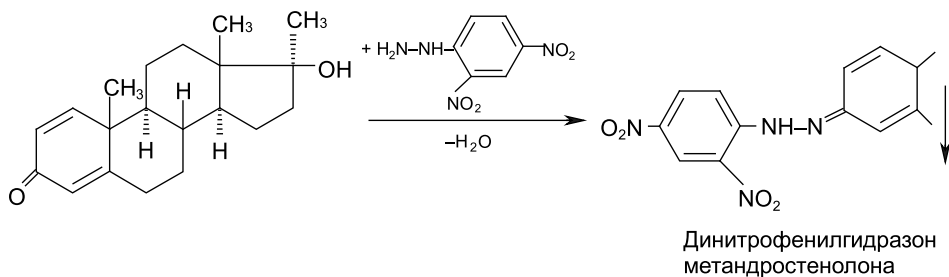
Белые с желтоватым оттенком мелкокристаллические порошки, нерастворимы в воде, растворимы в спирте, хлороформе и маслах.

Химические свойства и методы анализа

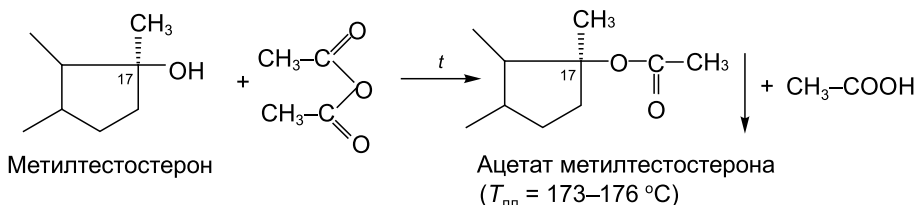
Для идентификации веществ используют общегрупповую реакцию на стероидный цикл с серной кислотой концентрированной: метилтестостерон и метиландростендиол образуют желто-оранжевое окрашивание с характерной флуоресценцией, метандростенolon — красное окрашивание.

Для обнаружения кетогруппы в C_3 (тестостерона пропионат, метилтестостерон, метандростенolon) проводят общие реакции образования оксимов, гидразонов, изоникотиноилгидразонов, фенолгидразонов:



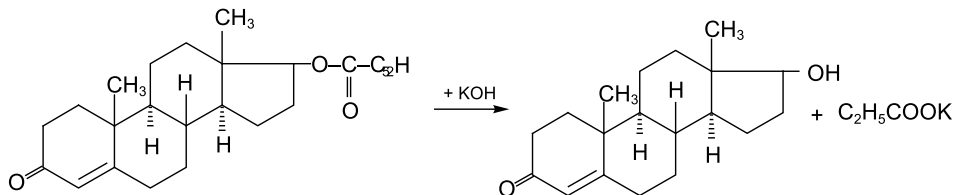


Спиртовые группы (тестостерона — в положении 17β, метилтестостерона — в положении 17β, метиландростендиола — в положении 3β, 17β, метандростенолона — в положении 17β) обуславливают реакции образования сложных эфиров, которые имеют характерные температуры плавления:

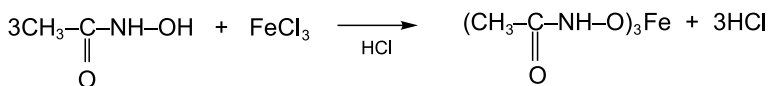
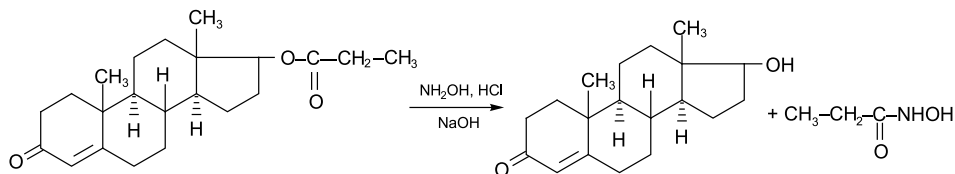


Тестостерона пропионат можно идентифицировать по сложноэфирной группировке:

- по реакции гидролиза с последующей проверкой температуры плавления выделяющегося тестостерона (150–156 °C):



- по гидроксамовой реакции:



Железа гидроксамат
(красно-коричневое окрашивание)

Количественное определение

Для количественного определения используют следующие методы:

- метод УФ-спектрофотометрии;
- гравиметрии оксимов, гидразонов;
- фотоколориметрии (1%-й и 5%-й масляные растворы тестостерона пропионата определяют по окраске изоникотиноилгидраза тестостерона пропионата).

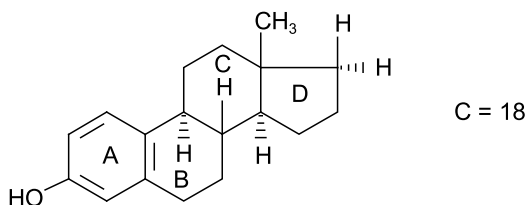
Субстанции анаболических гормонов количественно не определяют.

Хранение

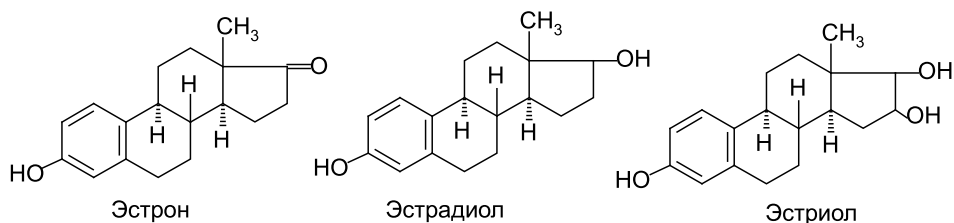
Андрогенные и анаболические стероидные препараты хранят в хорошо укупованной таре, предохраняя от действия света и влаги.

Эстрогенные гормоны

Эстрогенные гормоны синтезируются в фолликулах. Они являются производными эстрана (кольцо А — ароматическое):



Известно три природных эстрогенных гормона:



Один из основных эстрогенов — эстрадиол. Он имеет два гидроксильных: в C_3 — фенольный и в C_{17} — спиртовой. В качестве лекарственного средства применяют эстрадиола дипропионат. В этой форме вещество более устойчиво и оказывает пролонгированное действие.

Наряду с этим ЛС применяют синтетический аналог с этинильной группой (не гормон, но обладает эстрогенной активностью) — этинилэстрадиол. Выпускают его в таблетках по 0,00001 и 0,00005 г. Назначают при гипофункции яичников как средство заместительной терапии. Также этинилэстрадиол входит в состав пероральных контрацептивных средств (вместе с гестагенами).

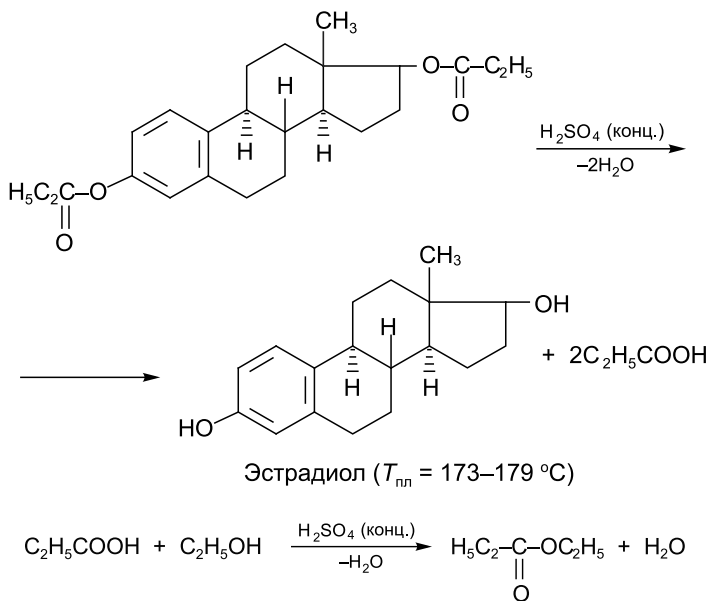
Физические свойства

Белые, слегка желтоватого цвета или с кремоватым оттенком мелкокристаллические порошки, очень мало растворимы в воде, растворимы в спирте и щелочах, так как являются фенолами. За счет ароматического кольца А поглощают в УФ-области спектра ($\lambda_{\max} = 280$ нм).

Химические свойства и методы анализа

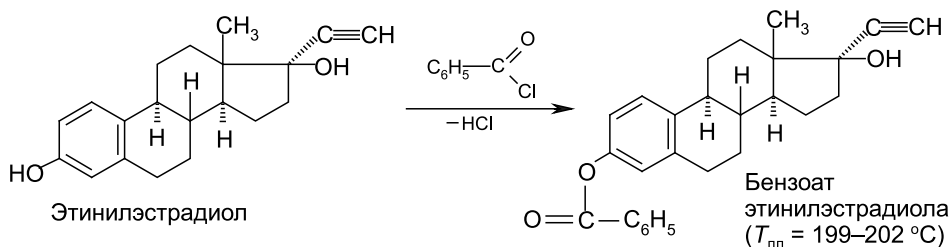
Подлинность вещества устанавливают общей цветной реакцией на стероидный цикл с серной кислотой концентрированной: этинилэстрадиол дает оранжево-красную окраску с желтовато-зеленой флуоресценцией, при добавлении одной капли железоаммонийных квасцов выделяется красновато-коричневый осадок.

Эстрадиола дипропионат под действием серной кислоты концентрированной гидролизуется с образованием пропионовой кислоты. Последующее нагревание в присутствии этанола ведет к образованию этилового эфира пропионовой кислоты, имеющего характерный запах:



Ароматическое кольцо А в стероидном цикле имеет фенольный гидроксил и его можно идентифицировать по реакциям:

- электрофильного замещения (бromирование, нитрование, образование азокрасителя, ауринового красителя). К примеру, азокраситель получают путем сочетания фенола с солью диазония (из сульфаниловой кислоты) в щелочной среде. Образуется раствор темно-красного цвета. Эту реакцию применяют для количественного определения этинилэстрадиола в таблетках. С реактивом Марки (формальдегид в серной кислоте концентрированной) образуется ауриновый краситель, окрашенный в малиновый или фиолетовый цвет;
- солеобразования и комплексообразования с солями тяжелых металлов, например с железа (III) хлоридом;
- реакция образования сложных эфиров, например с бензоилхлоридом, которые имеют характерную температуру плавления:

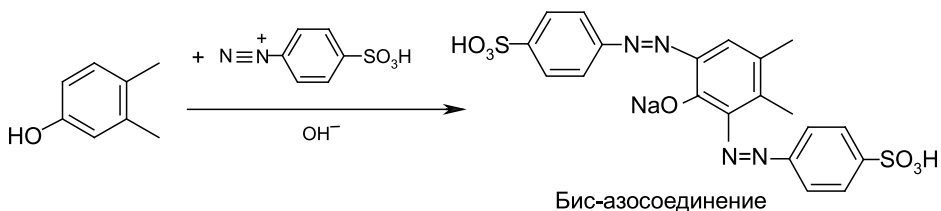


Для идентификации используют ИК- и УФ-спектры лекарственных веществ стероидной природы.

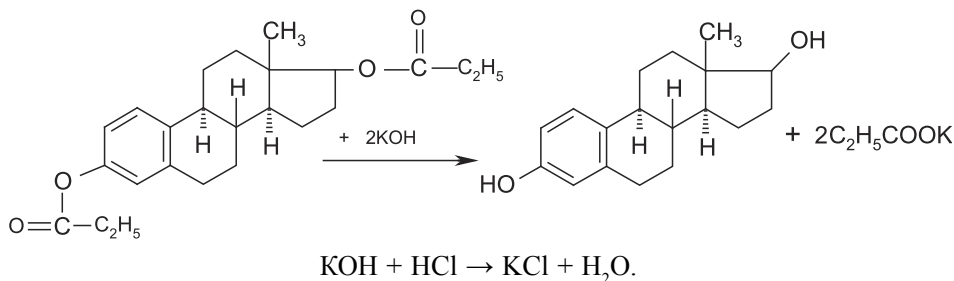
Для доказательства этинильной группы в структуре этинилэстрадиола используют реакцию с серебра нитратом. Этинилэстрадиол количественно определяют методом косвенной нейтрализации, так же как и норэтистерон.

Методы количественного определения

ФЭК. Этинилэстрадиол (таблетки) определяют по интенсивности окраски азокрасителя:



Для количественного определения эстрадиола дипропионата используют реакцию гидролиза точно отмеренным количеством 0,1М спиртового раствора калия гидроксида, избыток которого титруют 0,1М раствором хлороводородной кислоты (индикатор – фенолфталеин):



Хранение

Этинилэстрадиол хранят в хорошо укупореженных банках оранжевого стекла, а эстрадиола дипропионат — в сухом, защищенном от света месте.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды — группа физиологически активных веществ природного происхождения, оказывающих специфическое действие на сердечную мышцу, при этом действие их проявляется в весьма малых дозах.

Сердечные гликозиды находят применение для компенсации недостаточности сердечной деятельности, многие из них оказывают и диуретический эффект.

Большинство гликозидов сердечного действия относятся к списку А.

По строению гликозиды — эфиры циклических форм сахаров (циклические ацетали), где сахарная и несакхарная (агликон) части соединены через полуацетальный гидроксил сахарной части. Циклические формы сахаров носят название полуацетальных форм, так как они действительно представляют собой внутренние полуацетали, образовавшиеся в результате взаимодействия альдегидной и спиртовой групп в пределах одной и той же молекулы.

Несакхарную часть гликозидов называют агликоном. Агликоны стероидной природы (в сердечных гликозидах) носят также название генинов.

Сахарная часть может быть моносахаридом, дисахаридом, трисахаридом и т. д.

Гликозиды как циклические ацетали под действием кислот и ферментов легко расщепляются на составные части.

Ферменты (или энзимы) действуют избирательно и позволяют осуществлять ступенчатое отщепление сахаров. Ферменты часто находятся в тех же объектах, где и сами гликозиды, поэтому необходимо соблюдать осторожность при выделении гликозидов из сырья.

Сырье сушат при 40–60 °С или помещают в сосуд с парами спирта, хлороформа — все это способствует инаktivации ферментов, а гликозиды остаются нерасщепленными.

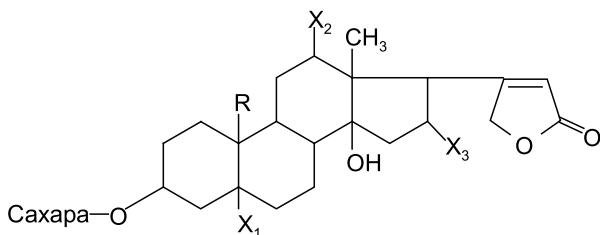
Строение сердечных гликозидов

Установление строения сердечных гликозидов сводилось к установлению строения агликона.

Агликоны сердечных гликозидов содержат 23 или 24 углеродных атома и различаются между собой по степени окисленности. Они содержат не менее двух гидроксильных групп, некоторые — альдегидную группу. Все агликоны содержат ненасыщенное лактонное кольцо.

Некоторые гликозиды содержат в C_{10} не метильную ангулярную группу, а альдегидную (гликозиды строфанта, ландыша).

В процессе многочисленных исследований было установлено, что в основе строения всех сердечных гликозидов лежит ядро циклопентанпергидрофенантрена, к которому в C_{17} присоединяется ненасыщенное лактонное кольцо с двойной связью в β, α -положении, а в C_3 через атом кислорода — остаток сахара:



Общая формула карденолидов

Кроме β,α -ненасыщенного γ -лактонного кольца при C_{17} , обязательные элементы проявления кардиотонической активности — наличие третичной β -ориентированной ОН-группы при C_{14} и углеводного фрагмента при C_3 , а также (в отличие от других природных стероидов) *цис*-сочленение колец С и D. Агликоны различаются конфигурацией и количеством заместителей. Пространственная конфигурация определяется сочленением колец А, В, С и D, а также расположением заместителей при C_{10} , C_{12} , C_{13} , C_{14} в β -конфигурации. Кроме упомянутого для кардиостероидов *цис*-сочленения колец С и D, характерно *цис*- или *транс*-сочленение колец А и В и *транс*-сочленение колец В и С.

Сердечные гликозиды (карденолиды) по характеру заместителя в C_{10} можно разделить на две группы:

- подгруппа наперстянки — в C_{10} содержит группу $-\text{CH}_3$;
- подгруппа строфанта — в C_{10} содержит альдегидную группу.

Различают естественные гликозиды (первичные, генинные) и вторичные, образовавшиеся из первичных и содержащие на одну или две молекулы сахара меньше, чем первичные.

Таблица 8.5

Химический состав первичных гликозидов наперстянок

Вид наперстянки	Первичные гликозиды	Продукты гидролиза	Вторичные гликозиды
Наперстянка пурпурная	Пурпуреогликозид А	Глюкоза	Дигитоксин
	Пурпуреогликозид В	Глюкоза	Гитоксин
Наперстянка шерстистая	Дигиланид А	$\text{CH}_3\text{COOH} + \text{глюкоза}$	Гитоксин, дигитоксин
	Дигиланид В	$\text{CH}_3\text{COOH} + \text{глюкоза}$	Гитоксин
	Дигиланид С	$\text{CH}_3\text{COOH} + \text{глюкоза}$	Дигоксин

Вторичные гликозиды наперстянок (табл. 8.6) состоят из агликонов и сахарной части, причем последняя у всех трех вторичных гликозидов одинакова.

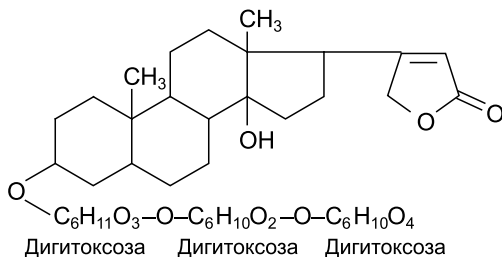
Таблица 8.6

Химический состав вторичных гликозидов наперстянок

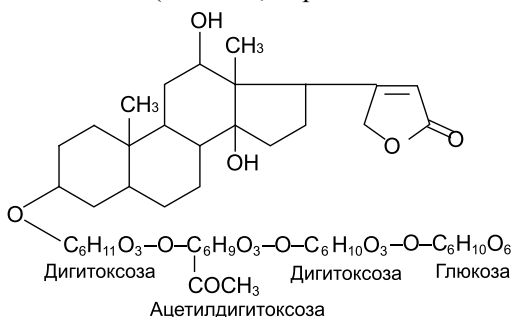
Вторичный гликозид	Агликон	Сахарная часть
Дигитоксин	Дигитоксигенин	Три молекулы дигитоксозы
Гитоксин	Гитоксигенин	
Дигоксин	Дигоксигенин	

На основе данных табл. 8.5 и 8.6, а также сведений о химическом составе агликонов можно написать формулы первичных и вторичных гликозидов наперстянок.

Формула дигитоксина (вторичный гликозид):



Формула дигиланида С (целанид, первичный гликозид):



Первичный гликозид наперстянки шерстистой — дигиланид С под названием целанид (*Celanidum*), а также вторичный гликозид наперстянки пурпурной — дигитоксин (*Digitoxinum*) включены в ГФ.

В ГФ включен также препарат строфантин-К (*Strophanthinum-K*). Его получают из семян строфанта Комбе. ЛС содержит в основном два гликозида (табл. 8.7).

Таблица 8.7

Химический состав гликозидов строфантина-К

Гликозид	Агликон	Сахарная часть
К-строфантин-β	Строфантиндин	Глюкоза, цимароза
К-строфантозид	Строфантиндин	Две молекулы глюкозы, цимароза

К-строфантин-β можно рассматривать как вторичный гликозид К-строфантозида. Последний, теряя молекулу глюкозы, превращается в К-строфантин-β. Формула К-строфантозида такова:

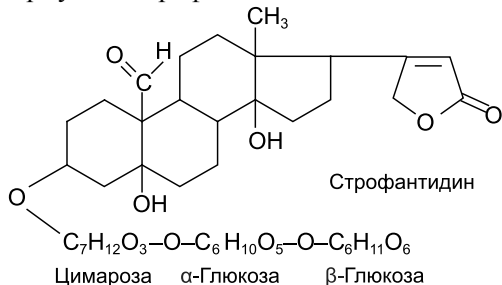


Таблица 8.8

Лекарственные средства сердечных гликозидов

ЛС	Описание
<i>Celanidum</i> . Целанид	Бесцветный или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе поглощает до 7,5% влаги. Гигроскопичен
<i>Digitoxinum</i> . Дигитоксин	Белый кристаллический порошок
<i>Strophanthinum-K</i> . Строфантин-К	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок

Сахарная часть гликозидов

Как было отмечено ранее, сахарный компонент может быть моно-, ди-, трисахаридом и т. д. У сахаров различают α - и β -формы, *D*- и *L*-ряд, а также оптическую активность (+ или -).

D-ряд — моносахариды, у которых конфигурация атомных групп у последнего асимметрического атома углерода такая же, как у правовращающего глицеринового альдегида.

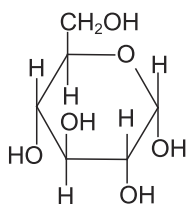
L-ряд — моносахариды, у которых конфигурация атомных групп у последнего асимметрического атома углерода, как у *L*-глицеринового альдегида.

α -Форма — форма сахара, у которого полуацетальный гидроксил направлен в ту же сторону, что и OH у последнего асимметрического атома углерода.

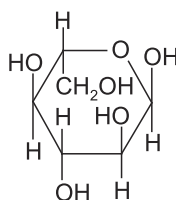
β -Форма — полуацетальный гидроксил и гидроксил у последнего асимметрического атома углерода направлены в противоположные стороны.

Оптическая активность сахаров зависит от конфигурации атомных групп у всех асимметрических атомов углерода.

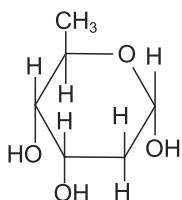
Сердечные гликозиды могут содержать:



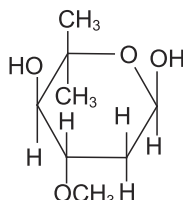
D-Глюкозу



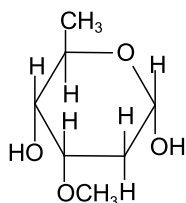
L-Глюкозу



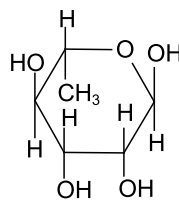
D-Дигитоксозу



L-Олеандрозу



D-Цимарозу
(метилловый эфир
дигитоксозы)



L-Рамнозу

Дигитоксоза, цимароза и олеандроза — 2,6-дезоксисахара. Агликоны сердечных гликозидов практически нерастворимы в воде. Сахарный компонент, сам по себе неактивный, способствует улучшению растворимости сердечного гликозида, усиливает его проницаемость через клеточные мембраны, тем самым усиливает действие агликона.

Физические свойства сердечных гликозидов

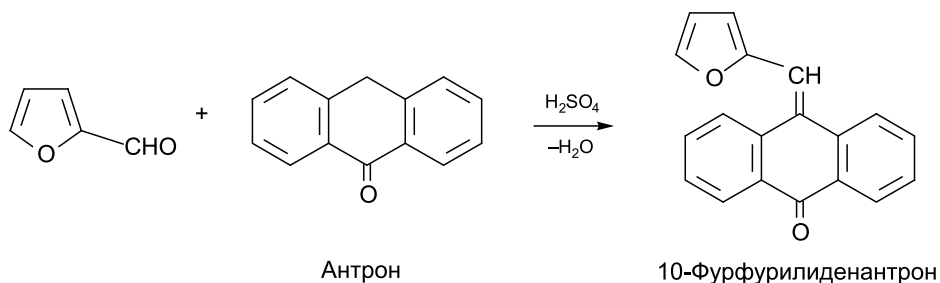
Сердечные гликозиды — кристаллические вещества, мало растворимы в воде, оптически активные.

Методы идентификации

Анализ сахаров. Сахара, входящие в состав сердечных гликозидов, дают все цветные реакции, свойственные углеводам: восстанавливают реактив Фелинга, аммиачный раствор серебра нитрата (после гидролиза; следует учитывать, что аналогичные реакции гликозиды строфанта дают и без кислотного гидролиза за счет восстановительных свойств альдегидной группы), образуют окрашенные соединения с ксантгидролом, *n*-диметиламино-бензальдегидом. Специфические сахара сердечных гликозидов — 2,6-дезоксисахара, для их обнаружения применяют тест Келлера–Килиани. Вещество растворяют в уксусной кислоте ледяной, содержащей небольшое количество железа (III) хлорида (0,05%), полученный раствор наслаивают на серную кислоту концентрированную. На границе слоев образуется бурое или коричневое окрашивание, а слой уксусной кислоты ледяной (верхний) окрашивается в синий или зеленый цвет. Наиболее распространенным реактивом для открытия сердечных гликозидов по углеводному фрагменту служит ксантгидрол (реакция Пезеца).

При нагревании смеси ксантгидрола (дибензо- γ -пиранола) с испытуемым гликозидом в присутствии уксусной кислоты ледяной и последующим прибавлением нескольких капель серной или фосфорной кислоты появляется красное окрашивание.

Аналогичную цветную реакцию дает антрон. Методика основана на образовании фурфурола или его производных из сахарных компонентов под действием серной кислоты концентрированной. Фурфурол с антроном затем дает продукт конденсации, окрашенный в зеленый или сине-зеленый цвет:



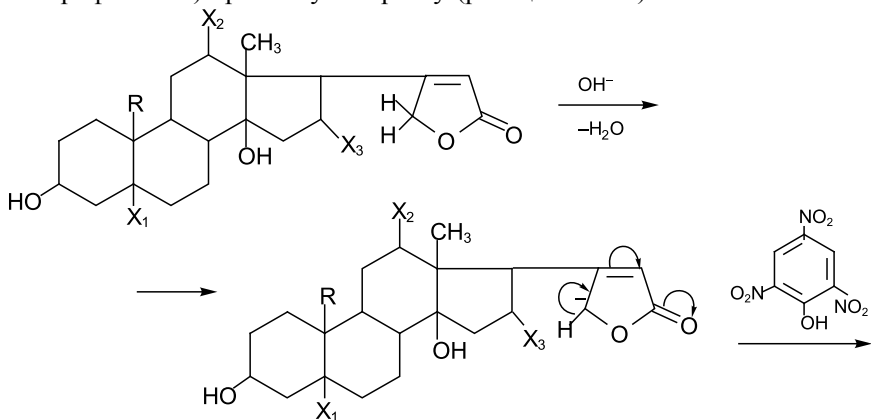
Анализ стероидного цикла. Реакции стероидного цикла основаны на цветных реакциях, происходящих при взаимодействии с реактивами, вызывающими дегидратацию гидроксильных групп (особенно при C_5 и C_{10}) стероидного скелета с образованием ангидропроизводных. Обычно эти реакции идут в среде концентрированных кислот или под влиянием катализаторов Фриделя–Крафтса. При нагревании до $100\text{ }^\circ\text{C}$ раствора гликозидов в уксусном ангидриде с 20–25%-м раствором сурьмы треххлористой образуется лиловое окрашивание.

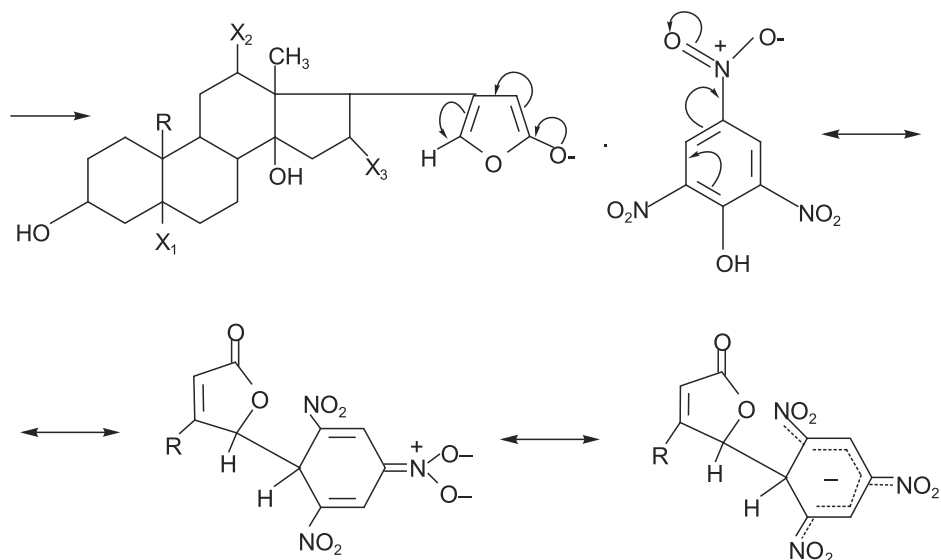
Тест Либермана–Бурхарда. Раствор испытуемого вещества в уксусной кислоте смешивают с 2 мл смеси, состоящей из 50 частей уксусного ангидрида и 1 части серной кислоты концентрированной. Появляется розовое окрашивание, постепенно переходящее в зеленое или синее. Окраска определяется строением генина: строфантин и его гликозиды в этих условиях окрашиваются в оливково-зеленый цвет, переходящий в желтый.

Тест Рейхштейна. Несколько кристалликов гликозида смачивают 2 каплями 84%-й серной кислоты и отмечают изменение окраски во времени. Лабильность окраски специфична и используется для первичной идентификации сердечных гликозидов. Для идентификации карденолидов также используют их способность флуоресцировать в УФ-свете различной окраски при взаимодействии, например с фосфорной кислотой.

Реакции на β,α -ненасыщенное лактонное кольцо. К этой группе относят реакции, в результате которых при взаимодействии сердечного гликозида с некоторыми полинитропроизводными в щелочной среде образуется окрашивание.

Сердечные гликозиды в присутствии щелочи дают с пикриновой кислотой (тринитрофенолом) оранжевую окраску (реакция Балье):





Пятичленный лактонный цикл можно также обнаружить по образованию окрашенных в красно-фиолетовый цвет продуктов взаимодействия в щелочной среде с *m*-динитробензолом (реакция Раймонда).

Испытание на чистоту

Чистота характеризуется по различным физико-химическим параметрам (удельное вращение, ИК- и УФ-спектрам, $T_{пл}$). Кроме того, регламентировано содержание влаги (способствует гидролизу полуацетальной связи), сульфатной золы и тяжелых металлов (факторы, катализирующие окисление препаратов). Для оценки качества растворов для инъекций дополнительно оценивают их прозрачность и цветность.

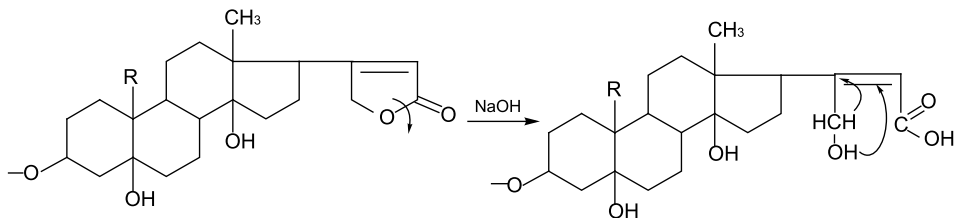
Особое внимание обращают на наличие примесей посторонних гликозидов. Это относится прежде всего к ЛС растительного происхождения, содержащих несколько сходных по структуре сердечных гликозидов. Примесь посторонних стероидов обнаруживают с помощью бумажной хроматографии по величине R_f (отношение пути, пройденного центром хроматографической зоны, к пути фронта растворителя) и флуоресценции пятен.

Несовместимость гликозидов сердечного действия

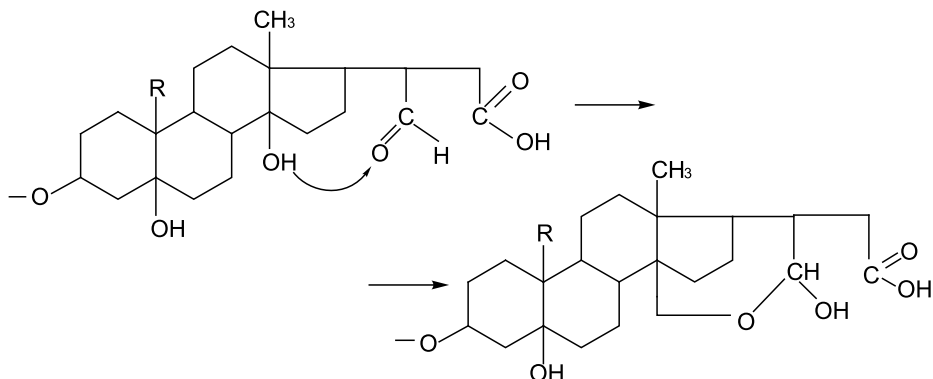
С кислотами и соединениями, которые дают кислую реакцию среды. В данном случае происходит гидролиз по гликозидной связи (отщепление сахаров). Реакция проходит без видимых внешних изменений (с аскорбиновой кислотой и другими витаминами кислой реакции среды).

Со щелочами и соединениями, которые дают щелочную реакцию среды (NaHCO_3 , барбитал натрия и др.). В щелочной среде не происходит гидролиз гликозидной связи, а идет алломеризация с образованием неактивного гликозида (расщепляется лактонное кольцо).

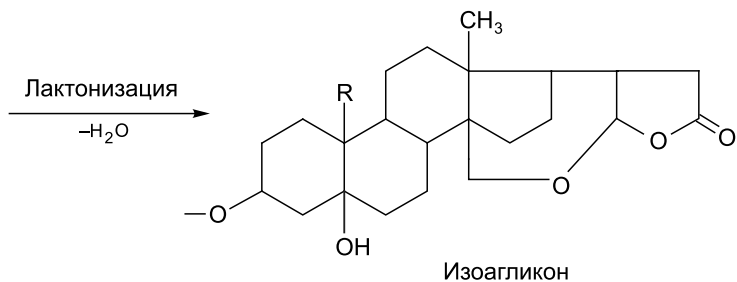
На первой стадии происходит расщепление β,α -ненасыщенного лактонного кольца с образованием соответствующей оксикислоты:



Затем происходит образование полуацетала:



Далее образовавшаяся γ -кислота способна образовывать внутренний сложный эфир (лактон), что приводит к созданию новой циклической системы (лактонизация). Образовавшийся неактивный изоагликон имеет УФ-спектр, который резко отличается от нативного гликозида (возможность оценки чистоты методом УФ-спектрофотометрии).



Соли тяжелых металлов осаждают сердечные гликозиды из растворов.

Гликозиды несовместимы:

- 1) с дубильными веществами (например, отвар толокнянки и др.);
- 2) ЛС валерианы (в связи с уменьшением фармакологической активности сердечных гликозидов);
- 3) производными барбитуровой кислоты (в связи с уменьшением амплитуды сердечных сокращений);

4) диуретиками (происходит усиление действия сердечных гликозидов, гипокалиемия).

Карденолиды разлагаются при нагревании.

Методы количественного определения кардиоактивных стероидов

Кардиоактивные стероиды — терапевтически важная группа веществ. Для понимания роли этих соединений проводили исследования их метаболизма в живом организме. Результаты этих исследований позволили успешно применять их в медицине (налажен промышленный выпуск сердечных гликозидов). Однако для безопасного использования этих веществ необходимо проводить стандартизацию не только самих ЛС, но и природных источников всевозможными методами количественного определения.

До настоящего времени количественную оценку кардиоактивных стероидов проводят в основном с помощью биологических тестов на животных (ГФ). Биологические методы трудоемки, длительны, плохо воспроизводимы, мало достоверны (ошибки в пределах 10–20%). Результаты биологического анализа зависят от индивидуальных особенностей животных и не позволяют получать объективную качественную и количественную информацию о действующем веществе.

Стандартизация сердечных гликозидов с помощью биологического метода основана на способности карденолидов вызывать в токсических дозах остановку сердца животных в стадии систолы. Их активность оценивают по сравнению с активностью стандартных веществ и выражают в единицах действия (ЕД) — кошачьих (КЕД), лягушачьих (ЛЕД) или голубиных (ГЕД).

Сейчас известно много методов, в основе которых лежит титриметрическое, фотометрическое, флуориметрическое и полярографическое определение кардиостероидов, используемых как вспомогательные.

Кислотнo-основное титрование в неводной среде (подгруппа строфанта). И. А. Казаринов и Н. П. Дзюба предложили объемный метод, основанный на способности альдегидной группы при C_{10} (агликон строфантидина) образовывать оксим при взаимодействии с гидроксиламином в среде диэтиламина. Диэтиламин связывает хлороводородную кислоту, образующуюся при оксимировании, а избыток его оттитровывают хлорной кислотой. Ошибка метода составляет 0,7–2,6%. Несмотря на легкость и высокую скорость исполнения метода, он не нашел распространения, так как пригоден только для анализа стандартных образцов. Метод требует тщательной очистки реактивов от соединений, содержащих карбонильные группы.

УФ-спектрофотометрический (используют в анализе сырья и стандартного вещества при 217–219 нм).

Фотометрический метод:

- целанид — с ксантгидроловым реактивом;
- реактив Тагье (2,4-динитродифенилсульфон) рекомендован для анализа сырья, лекарственных веществ и ЛС (ГФ XI; реакция на пятичленное лактонное кольцо).

Хроматографические методы (ВЭЖХ, ГЖХ)

Флуориметрические методы анализа. Основаны на способности сердечных гликозидов флуоресцировать под действием сильных кислот и окислительных агентов после кратковременного облучения УФ-светом. Так, при действии на гитоксин фосфорной кислоты образуется диангидрогитоксин, который под влиянием УФ-лучей флуоресцирует. При этом интенсивность флуоресценции пропорциональна концентрации гликозида, что позволяет проводить количественную оценку. Необходимо сопоставление химических и физико-химических методов с результатами биологических методов.

Хранение

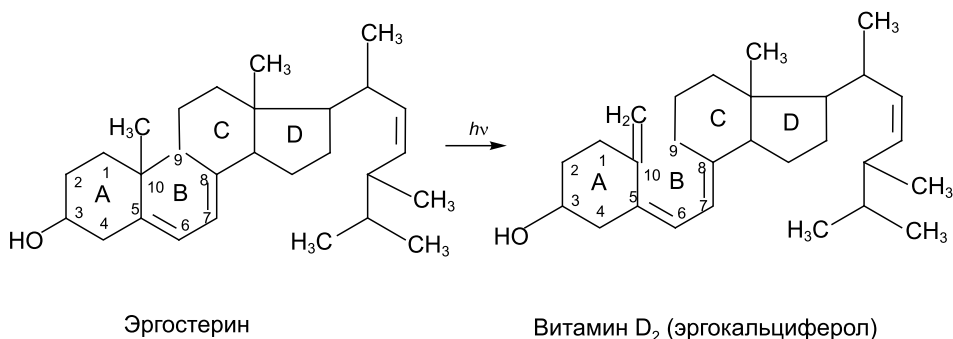
В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в сухом, предохраняющем от света, месте.

Циклогексанолэтиленгидриндановые соединения (витамины группы D)

Витамин D (кальциферол, антирахитический витамин) существует в виде нескольких соединений, отличающихся по химическому строению и биологической активности. Для человека и животных активными веществами считают витамины D₂ и D₃, хотя известны и другие витамины этой группы, например витамин D₄ (дигидроэргокальциферол). В природных продуктах содержатся преимущественно провитамины D₂ и D₃ — эргостерин и холестерин соответственно.

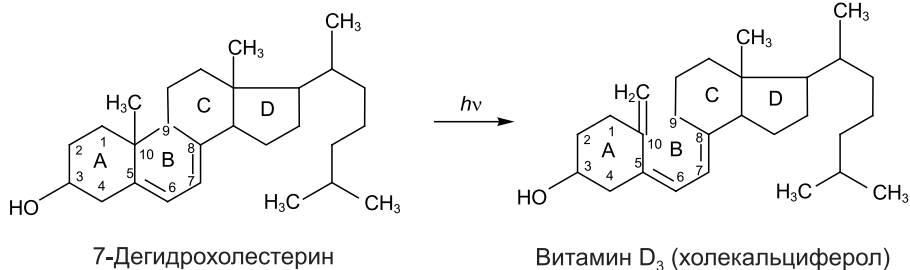
В 1924 г. А. Гесс и М. Вейншток, а также независимо Г. Стинбок из растительных масел и продуктов питания после воздействия УФ-излучением с длиной волны 280–310 нм получили активное вещество, предотвращающее развитие рахита у детей. Оказалось, что это действие оказывает эргостерин (витамин D₁). В 1932 г. А. Виндаус выделил эргостерин из дрожжей и показал, что истинным витамином D является не эргостерин, а продукт его превращения, образующийся при УФ-облучении, который был назван витамином D₂, или кальциферолом. В 1956 г. Международная комиссия по химической номенклатуре предложила для витамина D₂ новое название — эргокальциферол.

С химической точки зрения эргостерин — одноатомный ненасыщенный циклический спирт, в основе структуры которого лежит конденсированная кольцевая система циклопентанпергидрофенантрена. Под действием УФ-излучения эргостерин через ряд промежуточных продуктов (люмистерин, тахистерин) превращается в витамин D₂:



Как видно, витамин D₂ образуется из эргостерина в результате разрыва между C₉ и C₁₀ кольца В под действием УФ-излучения.

В 1936 г. в лаборатории А. Виндауса было выделено вещество из рыбьего жира, которое впоследствии назвали витамином D₃ и применяют при лечении и профилактике рахита. Предшественник витамина D₃ — 7-дегидрохолестерин, который при УФ-облучении превращается в активный витамин D₃:



Отмечено, что благодаря наличию холестерина и 7-дегидрохолестерина в составе липидов кожи человека есть возможность синтеза витамина D₃ при солнечном облучении или облучении поверхности тела лампой УФ-излучения. Этим приемом широко пользуются при лечении рахита у детей.

Таблица 8.9

Лекарственные средства витаминов D₂ и D₃

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства
<p>Эргокальциферол (витамин D₂). Секо-9,10-эргостатетраен-5,7,10(19),22-ол-3β-(5Z,7E,22E)</p>	<p>Бесцветные или слегка желтоватые кристаллы без запаха или почти без запаха. Практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле, хлороформе, ацетоне и эфире. Удельное вращение от +103 до +107°</p>

Окончание таблицы 8.9

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства
<p>Холекальциферол (витамин D₃). Секо-9,10-холестатриен-5,7,10(19)-ол-3β-(5Z,7E)</p> 	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле, хлороформе и эфире. Удельное вращение от +105 до +112°</p>

Физические свойства

Витамины D₂ и D₃ — бесцветные кристаллы с температурой плавления 115–117 °С, нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в жирах, хлороформе, эфире.

Вещества характеризуются специфическими ИК-спектрами, поглощают в УФ-свете ($\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ nm}$), обладают оптической активностью.

Метод УФ-спектрофотометрии применим для оценки чистоты ЛС и количественного определения (холекальциферола) с использованием стандартного образца.

Методы анализа качества

Оценка подлинности основана на подтверждении наличия специфических функциональных групп. Так, стероидная часть молекулы обуславливает реакцию Либермана. Вещества растворяют в хлороформе, добавляют уксусный ангидрид, содержащий небольшое количество серной кислоты. После энергичного встряхивания образуется ярко-красное окрашивание, которое быстро превращается в фиолетовое, затем синее и, наконец, зеленое. Эти изменения связаны с процессами окисления и дегидратации молекул.

Специфическое испытание на холекальциферол, согласно МФ, проводят при растворении ЛС в дихлорэтаноле — появляется желто-оранжевое окрашивание. В отличие от витамина D₂, эргокальциферол в среде этанола при добавлении серной кислоты концентрированной дает красное окрашивание.

Кроме того, эргокальциферол вступает в различные цветные реакции. С сурьмой треххлористой в хлороформе появляется оранжевое окрашивание, которое постепенно становится розовым (МФ). Эта реакция специфична и в присутствии витамина А, который с этим же реактивом дает синее окрашивание. Известны и другие нефармакопейные реакции, например с пирогалловой кислотой, трихлоруксусной кислотой, сахарозой, ароматическими альдегидами и др. Все эти реакции можно использовать как для качественного, так и для количественного определения (ФЭК).

Витамины группы D за счет спиртового гидроксила в C_3 стероидного цикла образуют сложные эфиры (ацетаты, бензоаты и др.), характеризующиеся определенной температурой плавления.

Хранение

Хранят в герметически укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в инертной атмосфере (азот), не содержащей кислород воздуха, в прохладном месте. Даже в отсутствии света ЛС постепенно разрушаются во влажной атмосфере, разрушение ускоряется при повышении температуры. Хранят при температуре 2–8 °С.

Производные фенолов, хинонов, ароматических кислот, фенолокислот, ароматических аминокислот

Лекарственные вещества группы фенолов

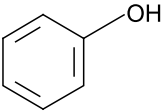
Фенолы рассматривают как ароматические спирты, у которых одна или несколько гидроксильных групп связаны непосредственно с ароматическим ядром. Этим обусловлены главные отличия фенолов от алифатических спиртов.

Простые фенолы, содержащие в молекуле один или более фенольных гидроксилы (оксибензол, резорцин), применяются в качестве антисептических средств. К производным фенолов (по химической классификации) можно отнести синтетические аналоги эстрогенов нестероидной структуры: гексэстрол (синэстрол), диэтилстильбэстрол.

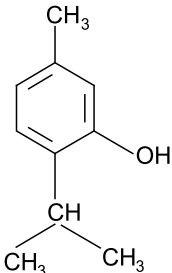
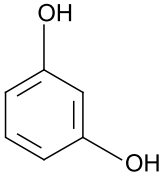
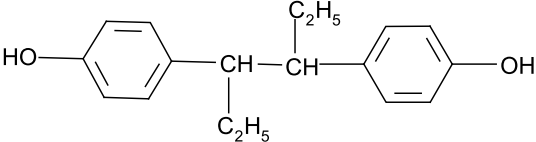
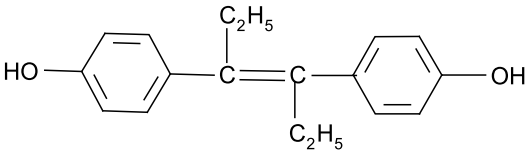
Фенольные гидроксилы содержатся в лекарственных веществах как природного, так и синтетического происхождения с различным фармакологическим действием (морфина гидрохлорид, рутозид, синэстрол, пиридоксина гидрохлорид и др.), но не несут самостоятельной фармакофорной функции.

Таблица 9.1

Лекарственные средства группы фенолов

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Phenolum purum.</i> Фенол. Оксибензол</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>Бесцветные, слабо-розовые либо желтоватые кристаллы или кристаллическая масса со своеобразным запахом. Гигроскопичен. Растворим в воде, легко растворим в спирте, глицерине, метилхлориде. Лекарственные формы: растворы в глицерине, мазь. Антисептическое средство</p>

Продолжение таблицы 9.1

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Thymolum. Тимол. 2-изопропил-5-метилфенол</p> 	<p>Крупные бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом. Летуч с водяным паром. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, эфире, жирных маслах и уксусной кислоте ледяной. Лекарственные формы: порошок. Противоглистное средство</p>
<p>Resorcinum. Резорцинол (резорцин). m-Диоксибензол</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Под влиянием света и воздуха постепенно окрашивается в розовый цвет. Очень легко растворим в воде и 95%-м спирте, легко растворим в эфире, мало растворим в хлороформе. Лекарственные формы: мази, спиртовые растворы. Антисептическое средство</p>
<p>Synoestrolum. Синэстрол. (Гексэстрол). Мезо-3,4-ди-(n-оксифенил)-гексан</p> 	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в 95%-м спирте, эфире, мало растворим в хлороформе, умеренно растворим в персиковом масле. Лекарственные формы: порошок, раствор синэстрола в масле 2% для инъекций, таблетки синэстрола. Эстрогенное средство</p>
<p>Diaethylstylboestrolum. Диэтилстильбэстрол. Транс-3,4-ди-(n-оксифенил)-гексен-3</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Растворим в 95%-м спирте, эфире, мало растворим в хлороформе. Лекарственные формы: таблетки. Эстрогенное средство</p>

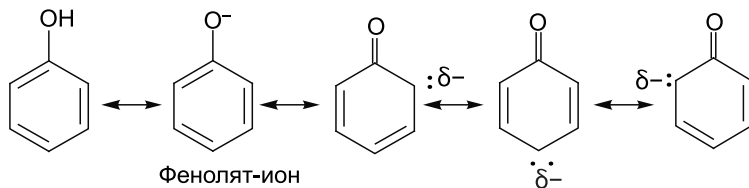
Кислотные свойства

Фенолы проявляют значительно бóльшую кислотность, чем спирты и вода, однако они слабее угольной и карбоновых кислот, не окрашивают лакмус.

Значения pK_a следующие:

- фенол — 9,89;
- уксусная кислота — 4,76;
- угольная кислота — 6,12.

Кислотность определяется наличием в структуре фенольного гидроксила и образованием соответствующего аниона:



Чем стабильнее анион, тем сильнее кислота.

Внутри данной группы кислотность различна и зависит от заместителей, количества гидроксильных групп.

Фенолы хорошо растворяются в водных растворах щелочей и карбонатов с образованием фенолятов. Однако данную реакцию нельзя использовать для количественного определения из-за гидролиза образующейся соли.

Фенолы не взаимодействуют с гидрокарбонатами щелочных металлов, потому что слабее угольной кислоты и не могут вытеснить ее. По реакции взаимодействия с гидрокарбонатами щелочных металлов различаются фенолы и карбоновые кислоты.

Характерной качественной реакцией на фенолы служит образование окрашенных комплексов состава $[\text{Fe}(\text{OR})_6]^{3-}$ с солями железа (III). Окраска (табл. 9.2) зависит от количества гидроксильных групп, их расположения, наличия других функциональных групп.

Таблица 9.2

Окраска комплексов производных фенола и железа (III) хлорида

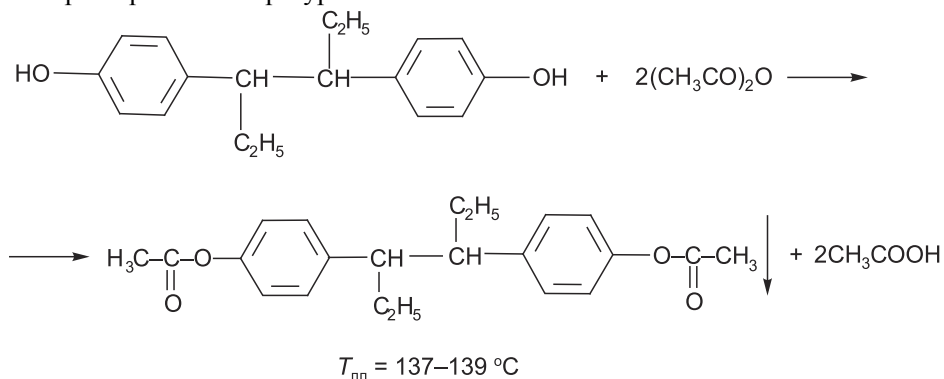
Название лекарственного вещества	Окраска
Фенол	Фиолетовая
Резорцин	Сине-фиолетовая
Тимол	Желто-зеленая
Синэстрол	Зеленая

Комплекс неустойчив, разрушается при действии на него органических и неорганических кислот.

Кроме определения подлинности реакцию используют и в анализе чистоты. Промесь фенола в тимоле определяют по окраске с железа (III) хлоридом.

Образование сложных эфиров

В фармацевтическом качественном и количественном анализе часто используют реакции ацетилирования. Образующийся сложный эфир идентифицируют по характерной температуре плавления:



Количественное определение синэстрола и диэтилстильбэстрола проводят методом ацетилирования.

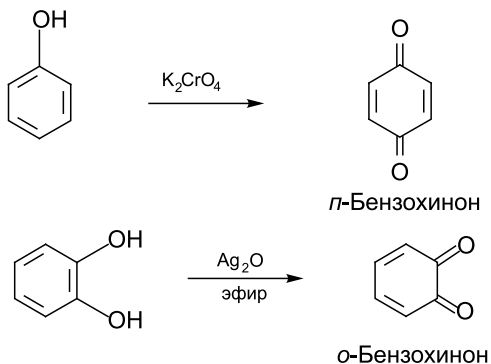
Восстановительные свойства

Фенолы легко окисляются даже кислородом воздуха, поэтому при их хранении возможно появление оттенков (розового, желтого, бурого).

Быстрее окисляются двухатомные фенолы, чем одноатомные. Скорость окисления зависит также от pH раствора. В щелочной среде окисление идет быстрее. Вследствие легкости окисления фармакопея вводит показатель — цветность.

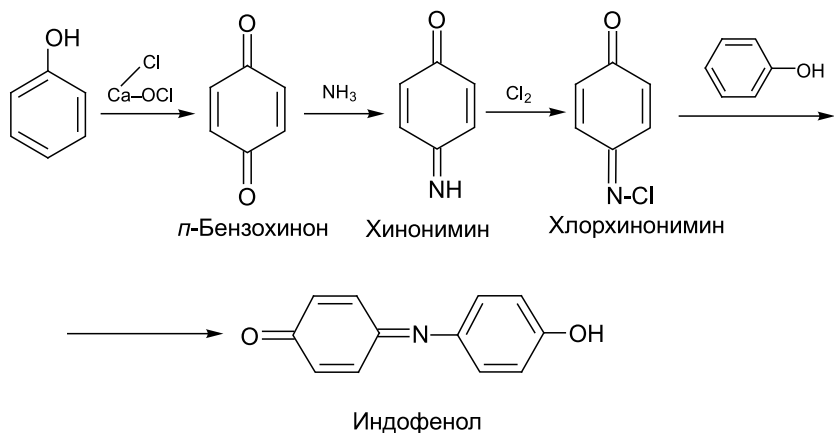
Реакция окисления фенолов протекает сложно, и характер продуктов зависит во многом от природы заместителей.

Можно представить схему окисления фенола таким образом:

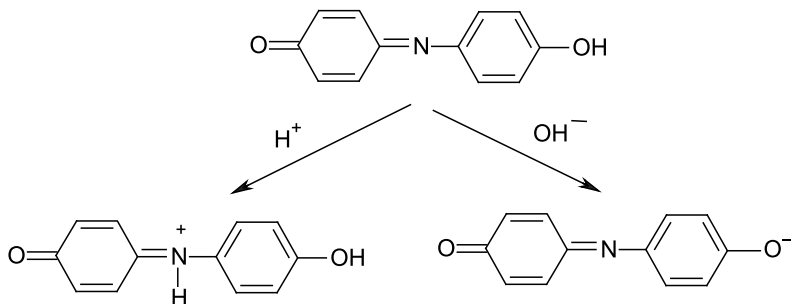


Резорцин окисляется с образованием сложной смеси продуктов, но без *m*-хинонов.

На способности лекарственных веществ окисляться основана такая реакция подлинности, как индофеноловая проба. В качестве окислителя используют хлорную известь, хлорамин, бромную воду:



Образующийся индофенол амфотерного характера может образовывать хорошо диссоциируемые соли как с кислотами, так и с основаниями.



Соли имеют различную окраску (табл. 9.3).

Таблица 9.3

Окраска индофенолов

Лекарственное вещество	Без добавления кислот	При добавлении кислот
Фенол	Сине-зеленая	Красная
Тимол	Слабо-розовая	Желтая
Резорцин	Буровато-желтая	Красная

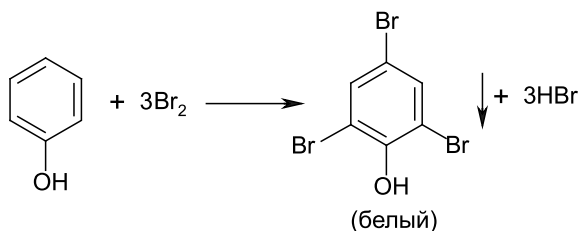
Реакции идут легко, если *o*- и *n*-положения не заняты.

Реакции электрофильного замещения

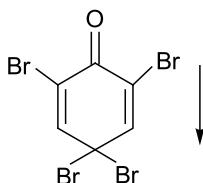
Гидроксильная группа, связанная с ароматическим ядром, в щелочном растворе — сильнейший *o*- и *n*-ориентант. В связи с этим для фенолов легко проходят реакции галогенирования, нитрозирования, нитрования и др.

Галогенирование

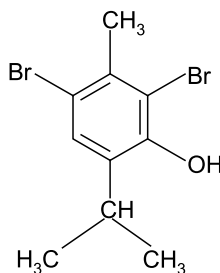
Бромирование и йодирование широко применяют при анализе фенолов. Образование осадка трибромфенола используют для подтверждения подлинности фенола:



При избытке бромной воды образуется 2,4,4,6-тетрабромциклогексадиен-2,5-он желтого цвета:



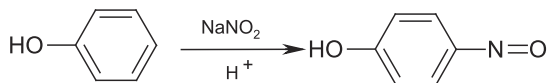
Наиболее легко идет галогенирование фенолов в щелочной среде, но в сильнощелочной происходит окисление фенола. Резорцин бромируется в кислой среде, образуя трибромрезорцин, который в воде растворим. Если одно из положений занято (как у тимола), то образуется дибромпроизводное:



Реакции галогенирования используют также для количественного определения фенолов.

Нитрозирование (нитрозореакция Либермана)

Реакция нитрозирования — разновидность индофеноловой реакции:



p-Нитрозофенол (зеленого цвета)

Нитрозогруппа усиливает подвижность водорода у фенольного гидроксила, происходит изомеризация. Образующийся хиноноксим конденсируется с фенолом:

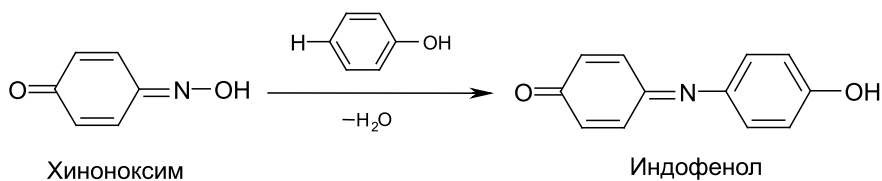


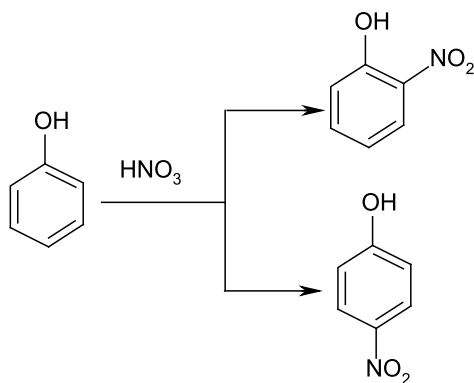
Таблица 9.4

Окраска индофенолов, полученных при реакции Либермана

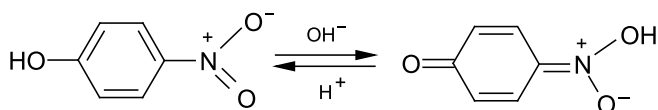
Лекарственное вещество	Окраска индофенола	
	Без добавления щелочи	После добавления щелочи
Фенол	Вишнево-красная	Темно-зеленая
Тимол	Сине-зеленая	Фиолетовая
Резорцин	Фиолетово-черная	Фиолетовая
Синэстрол	Красно-фиолетовая	Вишневая

Нитрование

Фенолы нитруются азотной кислотой разбавленной при комнатной температуре с образованием *o*- и *p*-нитрофенола:

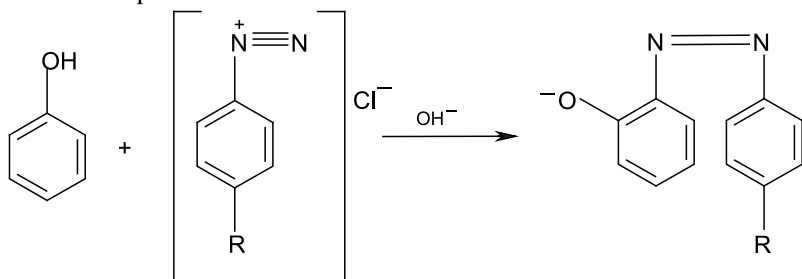


Добавление раствора натрия гидроксида усиливает окраску вследствие образования хорошо диссоциируемой соли:

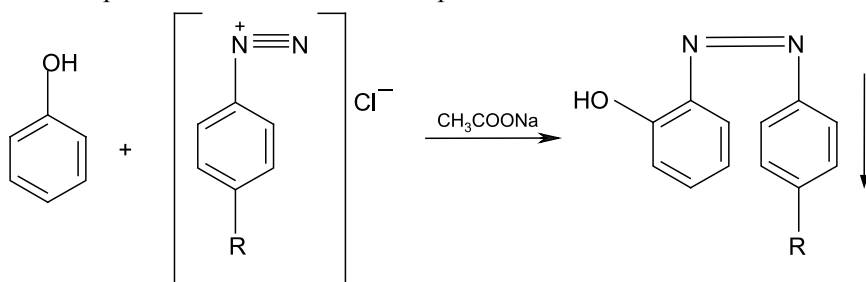


Реакции сочетания фенолов с солью диазония в щелочной среде

Фенолы легко вступают в реакцию замещения с солями диазония в щелочной среде с образованием азокрасителей, имеющих окраску раствора от оранжевой до вишнево-красной:

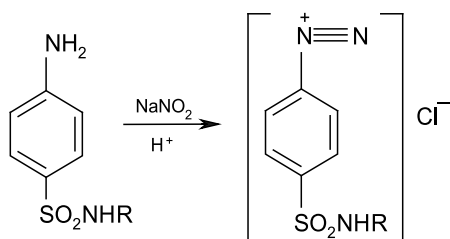


При сочетании фенолов в слабощелочной среде (в среде натрия ацетата) выпадает окрашенный от желтого до коричневого цвета осадок:

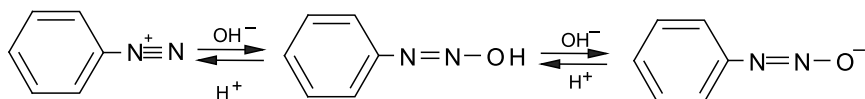


Это общая реакция на фенолы, не имеющих заместителей в *o*- и *n*-положениях. Легче сочетание происходит в *n*-положении из-за образования длинной цепи сопряженных связей.

Образование соли диазония происходит в кислой среде:



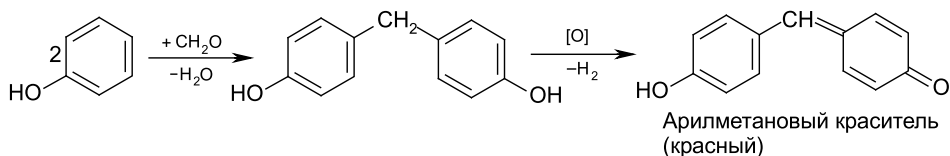
В щелочной среде при $\text{pH} \sim 10,0$ соль диазония инактивируется вследствие образования диазотат-иона:



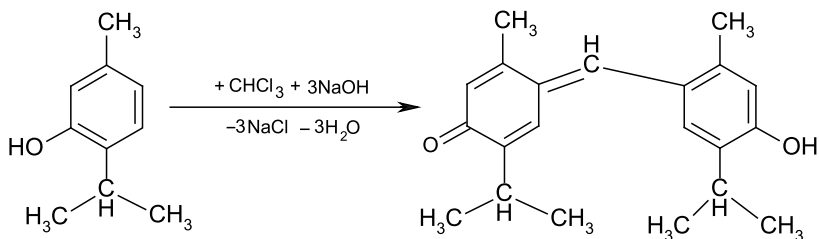
Из-за неустойчивости реактив готовят непосредственно перед использованием.

Реакции конденсации и окисления широко используют в анализе для подтверждения подлинности как открытого, так и заблокированного фенольного гидроксила.

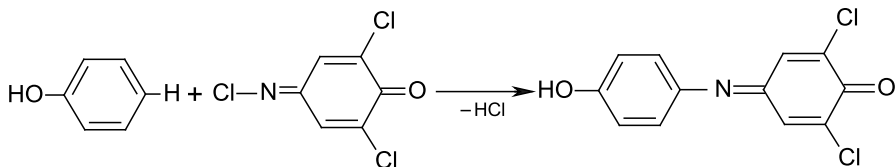
Образование арилметановых красителей происходит при конденсации фенолов с альдегидами, ангидридами кислот, кетонами в среде серной кислоты концентрированной:



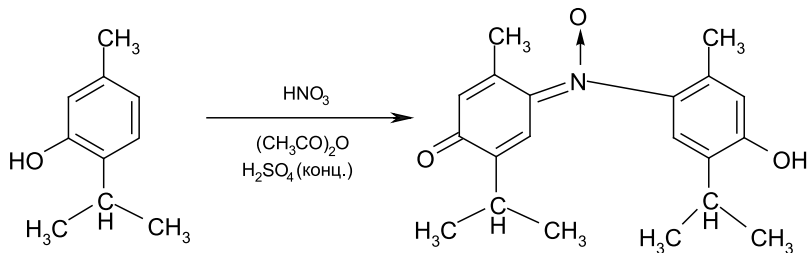
Для тимола предложена реакция конденсации с хлороформом в щелочной среде. Продукт реакции окрашен в красно-фиолетовый цвет:



Для фенолов со свободным *п*-положением характерна реакция конденсации с 2,6-дихлорхинонхлоримидом, при этом образуется индофенол:

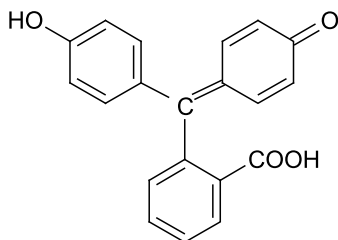


Образование производного индофенола возможно при нитровании тимола в среде уксусного ангидрида и серной кислоты концентрированной:

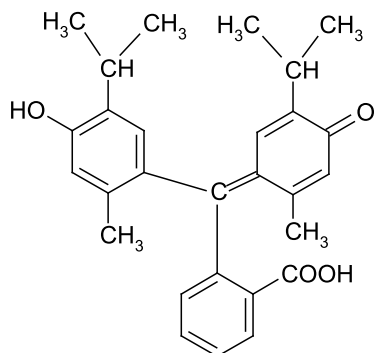


Темно-зеленое окрашивание в отраженном свете,
темно-красное в проходящем

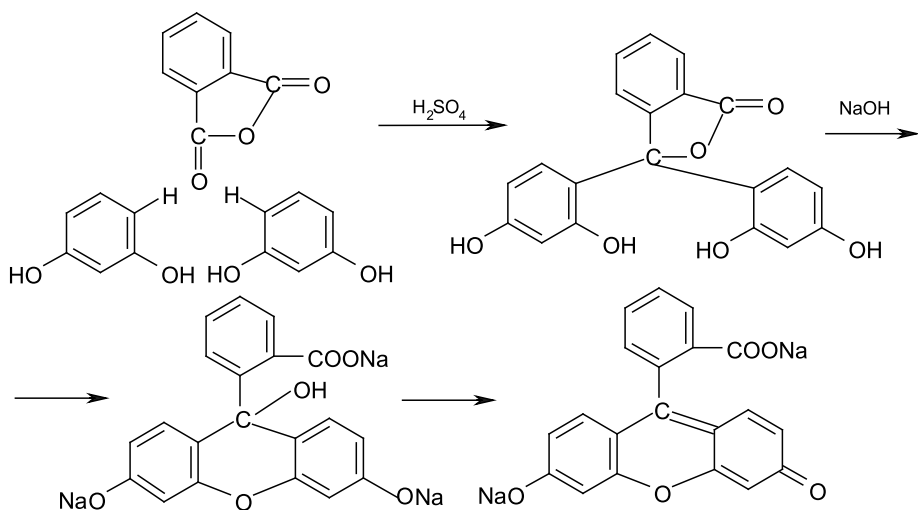
Часто используют реакции конденсации фенолов с лактонами. Продукт конденсации фталевого ангидрида с фенолом называется фенолфталеин. Его используют как индикатор, имеющий в щелочной среде малиновую окраску:



С тимолом образуется тимолфталейн — индикатор, окрашенный в щелочной среде в синий цвет:



Резорцин сплавляют в фарфоровом тигле с избытком фталевого ангидрида в присутствии нескольких капель серной кислоты концентрированной. Полученный сплав желто-красного цвета после охлаждения выливают в разбавленный раствор щелочи. Появляется интенсивно-зеленая флуоресценция образующегося в результате реакции флуоресцеина:



Анализ чистоты

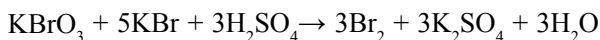
В резорцине определяют примесь пирокатехина по реакции с аммония молибдатом. При наличии примеси появляется окраска, интенсивность которой сравнивают с эталоном.

Другая примесь в резорцине — фенол. Его определяют по характерному запаху, для этого лекарственное вещество с небольшим количеством воды нагревают на водяной бане при температуре 40–50 °С.

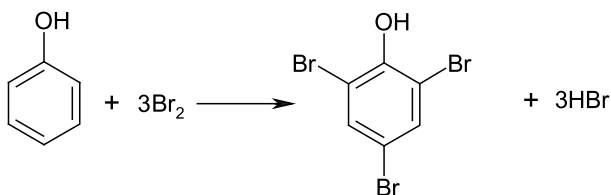
В тимоле определяют примесь фенола по реакции с железа (III) хлоридом. По условию методики ГФ концентрация тимола вследствие его малой растворимости составляет 0,085%. Окраска комплекса тимола с железа (III) хлоридом при такой концентрации не воспринимается. При наличии примеси фенола в тех же условиях появляется фиолетовая окраска. Примесь фенола в лекарственном веществе недопустима.

Количественное определение

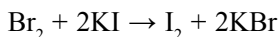
Для количественного определения фенолов используют *броматометрию*: как прямой способ (тимол), так и обратный (фенол, резорцин, синэстрол). В склянку с притертой пробкой помещают вещество, избыток стандартного раствора калия бромата и калия бромиды (*обратный способ*). Подкисляют серной кислотой:



Выделившийся в результате реакции бром расходуется на галогенирование фенола:



Реакция протекает в течение 10–15 мин, на это время склянку оставляют в темном месте. После этого к смеси добавляют раствор калия йодида, оставляют еще на 5 мин.



Йод оттитровывают раствором натрия тиосульфата. Индикатор — крахмал. Прямое титрование принято ГФ для количественного определения тимола. В *прямом титровании* избыточная капля калия бромата изменяет окраску индикаторов (метилового оранжевого, метилового красного).

Следует помнить, что на процесс бромирования влияют условия определения: длительность реакции, концентрация кислоты.

Молярные массы эквивалентов следующие:

- фенол — 1/6 М.м.;
- резорцин — 1/6 М.м.;
- тимол — 1/4 М.м.;
- синэстрол — 1/8 М.м.

В обратном способе обязательно проводят контрольный опыт.

Ацетилирование применяют для количественного определения синэстрола и диэтилстильбэстрола. Навеску вещества помещают в колбу с избытком уксусного ангидрида и нагревают в течение 45 мин в присутствии пиридина (см. с. 191). Затем в реакционную среду добавляют воду, непрореагировавший уксусный ангидрид гидролизуются. Уксусную кислоту оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида.

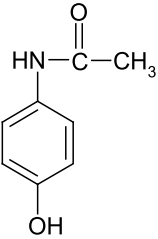
Проводят контрольный опыт. Молярная масса эквивалента равна 1/2 молярной массы лекарственного вещества.

Производные *p*-аминофенола

К данной группе относится лекарственное вещество парацетамол (табл. 9.5). Это многофункциональное соединение, так как его молекула наряду с фенольным гидроксильной группой содержит блокированную остатком уксусной кислоты первичную ароматическую аминогруппу (которую можно рассматривать и как карбамидную группу). Исходя из этого, анализ качества лекарственного вещества основан на свойствах каждой из функциональных групп и их сочетаний.

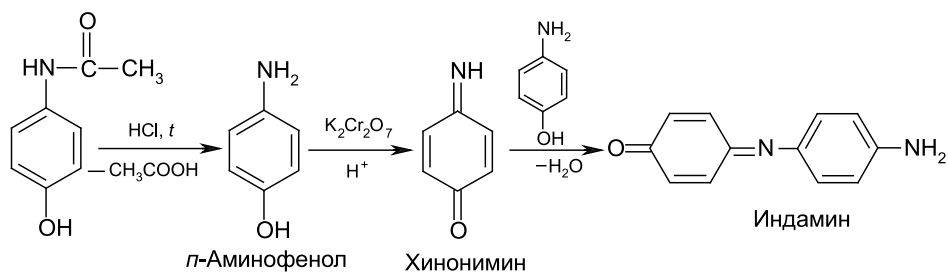
Таблица 9.5

Лекарственное средство парацетамола

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственная форма. Применение
<p><i>Paracetamolum</i>. Парацетамол. <i>p</i>-Ацетаминофенол</p> 	<p>Белый или белый с кремовым или розовым оттенком кристаллический порошок без запаха. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 95%-м спирте, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Жаропонижающее, болеутоляющее средство</p>

Кислотные свойства. За счет фенольного гидроксильной группы лекарственное вещество образует со щелочами и солями тяжелых металлов феноляты. Соль парацетамола с железом (III) хлоридом окрашена в сине-фиолетовый цвет.

Реакция окисления. При кипячении с хлороводородной кислотой разбавленной парацетамол подвергается гидролитическому расщеплению с образованием уксусной кислоты и *p*-аминофенола. Последний окисляется калия дихроматом в хинонимин, который вступает во взаимодействие с непрореагировавшим *p*-аминофенолом. В результате реакции образуется индаминный краситель (по свойствам родственный индофенолу) фиолетового цвета:

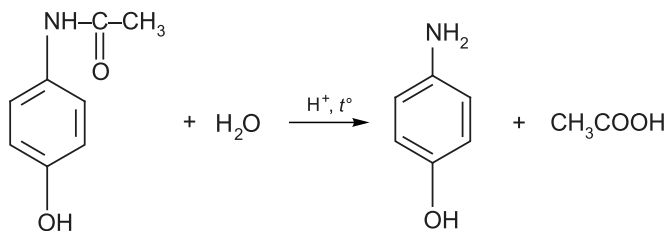


Образование азокрасителя. Реакция образования азокрасителя обусловлена присутствием в молекуле парацетамола фенольного гидроксила. Лекарственное вещество растворяют в щелочи и добавляют 1–2 капли свежеприготовленной соли диазония. Появляется красное окрашивание.

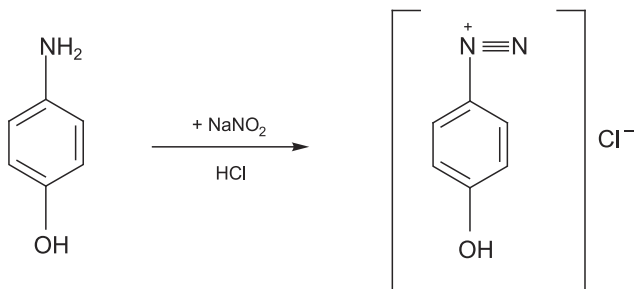
Азокраситель получается также после гидролиза карбамидной группы и получения соли диазония по аминогруппе *n*-аминофенола. В качестве азосоставляющей можно использовать какой-либо фенол (например β-нафтол).

Анализ чистоты. В парацетамоле регламентировано содержание примеси *n*-аминофенола (не более 0,005% в лекарственном веществе) и *n*-хлорацетанилид (не более 0,001%), которые определяют методом ВЭЖХ.

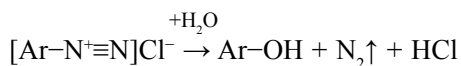
Количественное определение парацетамола проводят методом нитритометрии. Сначала лекарственное вещество подвергают кислотному гидролизу:



Затем титруют натрия нитритом, используя внутренний индикатор — йод-крахмальную бумагу:



Реакция образования соли диазония идет во времени, поэтому особенность нитритометрии — медленное титрование. Кроме того, соль диазония из-за неустойчивости необходимо стабилизировать:



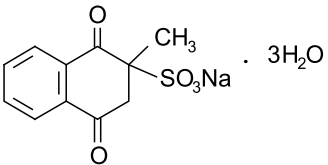
Для этого в реакционную среду добавляют калия бромид, а титрование проводят при температуре 18–20 °С.

Производные хинона

В данной группе рассмотрено лишь синтетическое лекарственное средство викасол (*Vikasolum*), водорастворимое производное, аналог витамина К по действию (табл. 9.6).

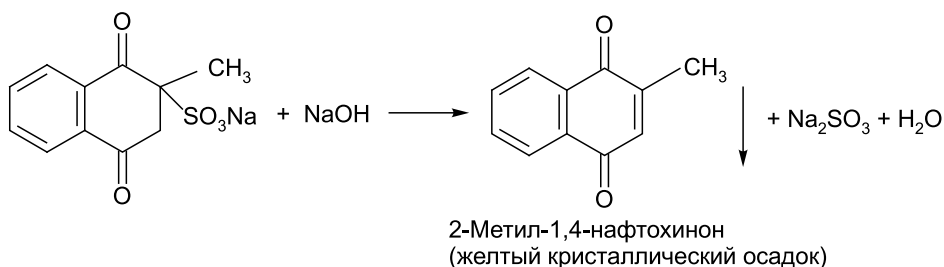
Таблица 9.6

Лекарственное средство викасол

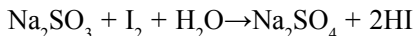
Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Vikasolum. Викасол. (Менадиона натрия бисульфит). 2,3-Дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия тригидрат</p> 	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, умеренно растворим в 95%-м спирте, очень мало растворим в эфире. Лекарственные формы: раствор для инъекций, таблетки. Лекарственное вещество группы витамина К</p>

Анализ лекарственного вещества основан на его лабильности в растворах щелочей и кислот.

Взаимодействие со щелочами. При действии щелочи натрия бисульфит, производным которого является викасол, переходит в натрия сульфит. С 2-метил-1,4-нафтохиноном он уже не образует растворимое соединение. 2-Метил-1,4-нафтохинон выпадает в осадок. Определяют температуру плавления полученного соединения. С помощью данной реакции подтверждают подлинность викасола:

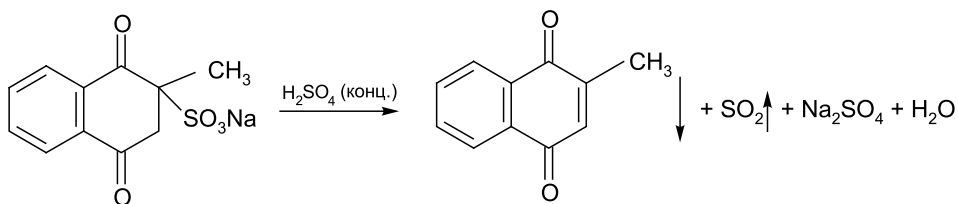


Натрия сульфит определяют после удаления избытка щелочи раствором йода по реакции обесцвечивания йода. Само вещество с йодом не взаимодействует:



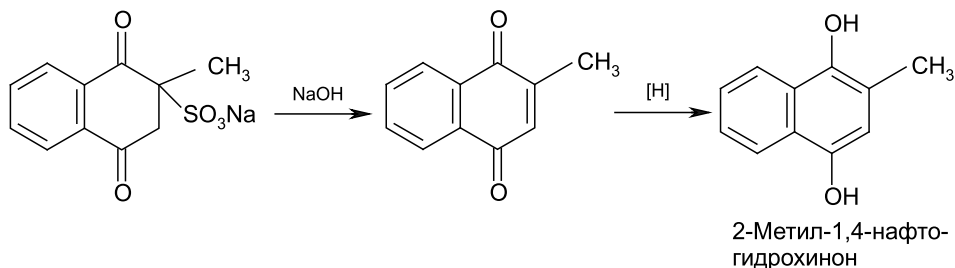
Неустойчивость викасола в щелочной среде определяет требование ГФ к прозрачности и цветности. Реакцию используют и для количественного определения примеси натрия бисульфита йодометрическим методом.

Определение остатка натрия сульфоната. К навеске викасола добавляют серную кислоту концентрированную — ощущается запах сернистого газа:

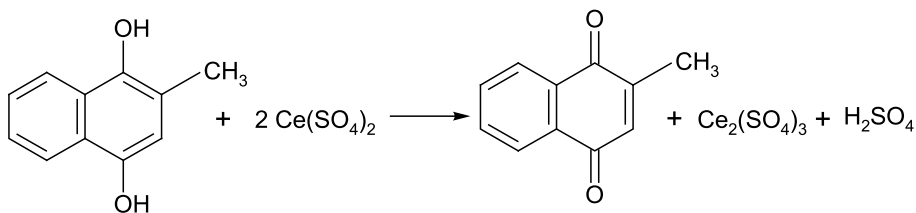


Количественное определение

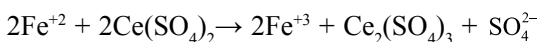
Цериметрический метод. Предварительно на лекарственное вещество воздействуют щелочью, 2-метил-1,4-нафтохинон извлекают хлороформом и восстанавливают водородом (образуется при действии хлороводородной кислоты на цинковую пыль) в 2-метил-1,4-нафтогидрохинон:



Гидрохинон оттитровывают церия (IV) сульфатом по индикатору ферроину:



Индикатор содержит Fe^{+2} . При действии избыточной капли титранта происходит окисление Fe^{+2} до Fe^{+3} , что приводит к изменению окраски индикатора:

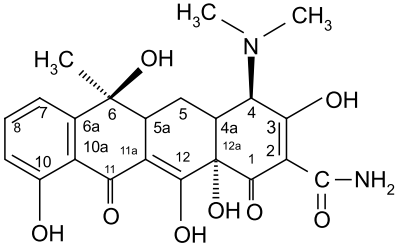


Тетрациклины

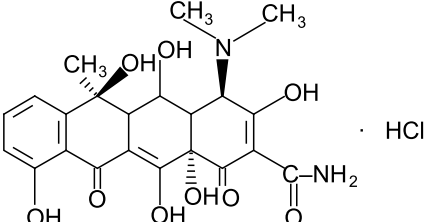
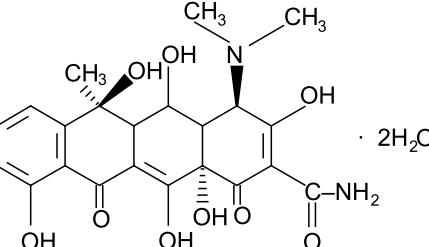
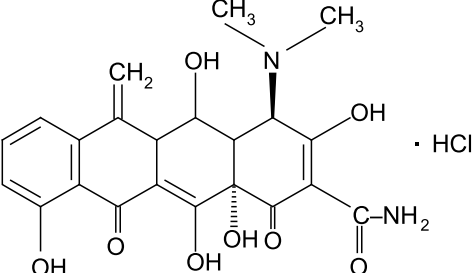
Группа тетрациклинов включает природные антибиотики (тетрациклин, окситетрациклин и др.) и полусинтетические тетрациклины (метациклин, доксициклин и др.) (табл. 9.7).

Таблица 9.7

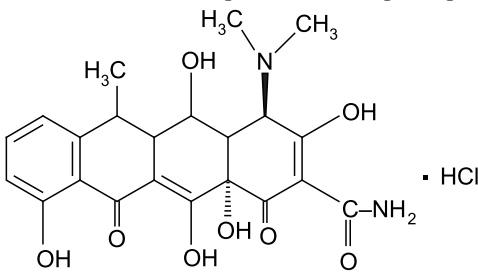
Лекарственные средства тетрациклинов

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Tetracyclinum</i>. Тетрациклин. 4-Диметиламино-1,4,4α,5,5α,6,11,12α-октагидро-3,6,10,12,12α-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид</p>  <p>The structure shows a tetracycline molecule with a naphthalene core. It features a dimethylamino group (-N(CH3)2) at position 4, a methyl group at position 6, and a primary amide group (-CONH2) at position 2. The ring system is numbered from 1 to 12, with additional positions 1a, 3, 4a, 5a, 6a, 10a, 11a, and 12a. Hydroxyl groups are attached at positions 3, 6, 10, and 12.</p>	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. При хранении на свету темнеет. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в 95%-м спирте. Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой. Антибиотик</p>
<p><i>Tetracyclini hydrochloridum</i>. Тетрациклина гидрохлорид. 4-Диметиламино-1,4,4α,5,5α,6,11,12α-октагидро-3,6,10,12,12α-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид гидрохлорид</p>  <p>The structure is identical to tetracycline but includes a hydrochloride counterion, indicated by a dot and 'HCl' to the right of the molecule.</p>	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Водные растворы мутнеют при стоянии вследствие осаждения основания тетрациклина. Растворим в 10 частях воды и 100 частях 95%-го спирта. Лекарственные формы: во флаконах по 0,1 г (100 000 ЕД); таблетки, покрытые оболочкой красного цвета; капсулы, мазь и глазная мазь. Антибиотик</p>

Продолжение таблицы 9.7

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Oxytetracyclini hydrochloridum.</i> Окситетрациклина гидрохлорид. 4-Диметиламино-1,4,4α,5,5α,6,11,12α-окта- гидро-3,5,6,10,12,12α-гексаокси-6-метил-1,11- дикетонафтацен-2-карбоксамид гидрохлорид</p> 	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Раствор при стоянии мутнеет. Растворим в 3 частях воды и трудно растворим в 95%-м спирте. Лекарственные формы: мазь, аэрозоль. Антибиотик</p>
<p><i>Oxytetracyclini dihydraz.</i> Окситетрациклина дигидрат. 4-Диметиламино-1,4,4α,5,5α,6,11,12α-окта- гидро-3,5,6,10,12,12α-гексаокси-6-метил-1,11- дикетонафтацен-2-карбоксамид дигидрат</p> 	<p>Светло-желтый кристаллический порошок без запаха. При хранении на свету темнеет. Мало растворим в воде, легко растворим в разбавленных кислотах и щелочах. Лекарственные формы: таблетки, глазная мазь. Антибиотик</p>
<p><i>Methacyclini hydrochloridum.</i> Метациклина гидрохлорид. 6-Дезокси-6-дезметил-6-метилен-5- окситетрациклина гидрохлорид</p> 	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Медленно растворим в воде (1 : 80). Лекарственные формы: капсулы. Антибиотик</p>

Окончание таблицы 9.7

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Doxusyclini hydrochloridum</i>. Доксциклина гидрохлорид. 6-Дезокси-5-окситетрациклина гидрохлорид</p>  <p style="text-align: right;">· HCl</p>	<p>Желтый кристаллический порошок. Медленно растворим в 3 частях воды. Лекарственные формы: желатиновые капсулы. Антибиотик</p>

По химической структуре тетрациклины принадлежат к ряду частично гидрированных производных нафтацена, содержащих несколько функциональных групп (фенольный, енольные и спиртовые гидроксилы, карбамидная группа, алифатическая аминогруппа, оксогруппа).

Тетрациклины окрашены в желтый цвет. Окраска обусловлена наличием хромофоров в структуре веществ. Это обстоятельство обуславливает способность тетрациклинов поглощать как в ультрафиолетовой, так и в видимой областях спектра (табл. 9.8).

Таблица 9.8

Спектральные характеристики некоторых лекарственных веществ (фенолов и тетрациклина)

Название лекарственного вещества	Растворитель	Концентрация, %	λ_{\max} , нм
Фенол	Водно-спиртовой раствор (1 : 2)	0,003%	270±2
Резорцин	Водно-спиртовой раствор (1 : 2)	0,003%	275±2
Синэстрол	0,1М раствор NaOH	0,0006%	240±2
Тетрациклин	0,1М раствор HCl	0,01%	220±2 265±2 335±2
Ацетилсалициловая кислота	0,1М раствор H ₂ SO ₄	0,001%	228±2 276±2

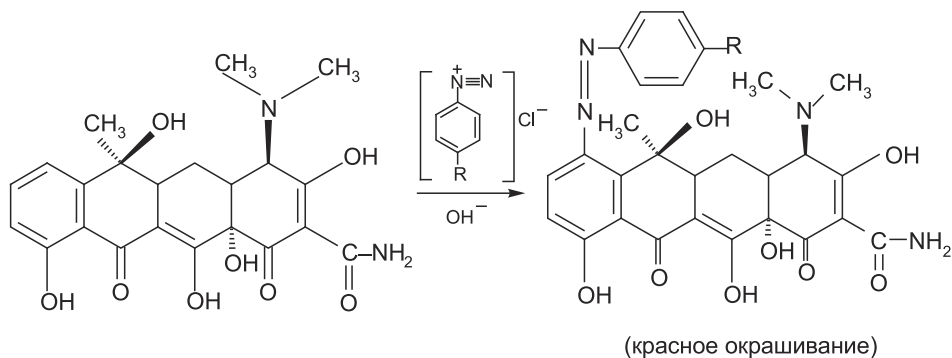
Исследуемые соединения имеют характерные спектры в УФ-области света, что используют в анализе. Наличие в спектре определенных полос поглощения может указывать на определенные группы в структуре этого вещества. Характер спектра у производных фенола может изменяться в зависимости от pH раствора.

Кислотно-основные свойства. Тетрациклины — амфотерные соединения. Диметиламиногруппа обладает основными свойствами, поэтому тетрациклины образуют соли с органическими и неорганическими кислотами. Реакцию используют в количественном определении — кислотно-основное титрование в неводных средах.

За счет енольных и фенольных гидроксидов они проявляют кислотные свойства и могут образовывать растворимые соли с гидроксидами щелочных металлов. Тетрациклины также образуют нерастворимые окрашенные хелатные комплексы с поливалентными катионами. Для идентификации тетрациклинов применяют реакции образования окрашенных солей с железа (III) хлоридом.

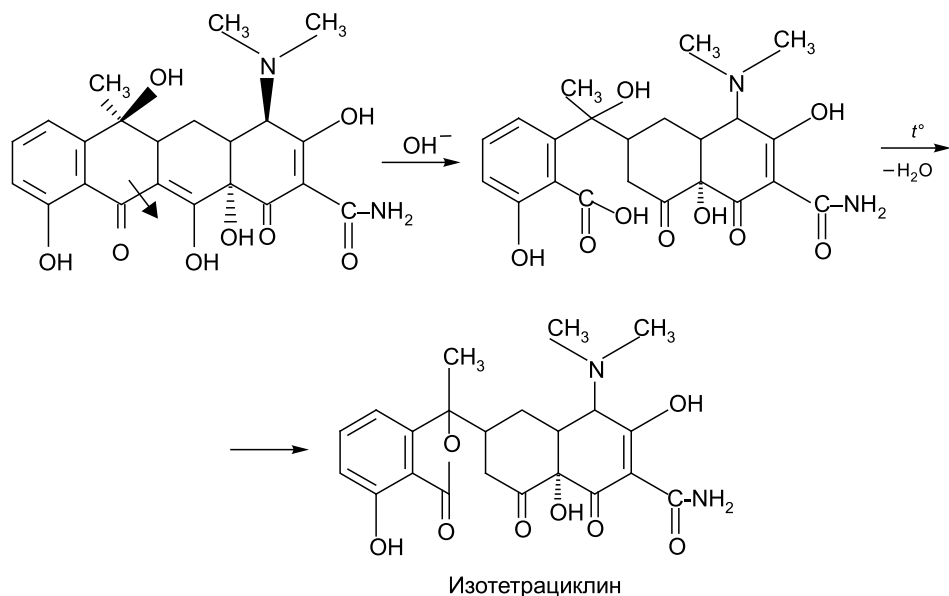
Кроме того, можно провести ряд реакций на фенольный гидроксил, например, реакцию образования азокрасителя.

Образование азокрасителя. Тетрациклин растворяют в растворе натрия гидроксида и добавляют 1–2 капли соли диазония. Соль диазония из-за нестойкости готовят непосредственно перед проведением испытания, при этом используют соединения с первичной ароматической аминогруппой.

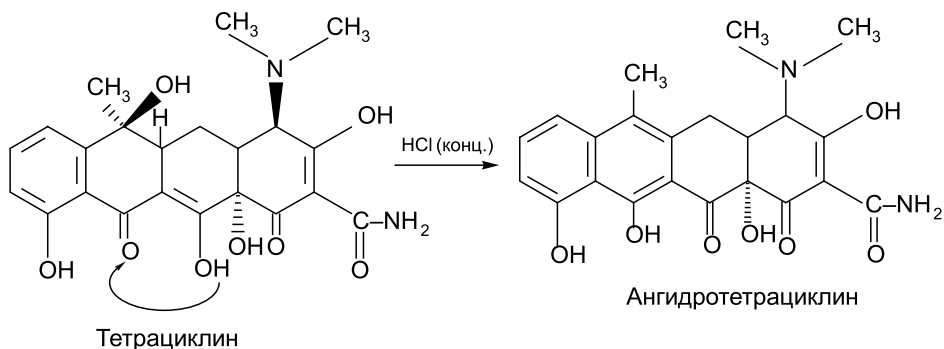


Эту реакцию можно использовать для качественного и количественного анализа (фотоэлектроколориметрический метод).

Реакция изомеризации под действием щелочи. В щелочной среде протекает изомеризация тетрациклинов с образованием окрашенных в желтый цвет флуоресцирующих продуктов. Эту реакцию применяют для идентификации и спектрофотометрического количественного определения тетрациклинов ($\lambda_{\max} = 380 \text{ nm}$):



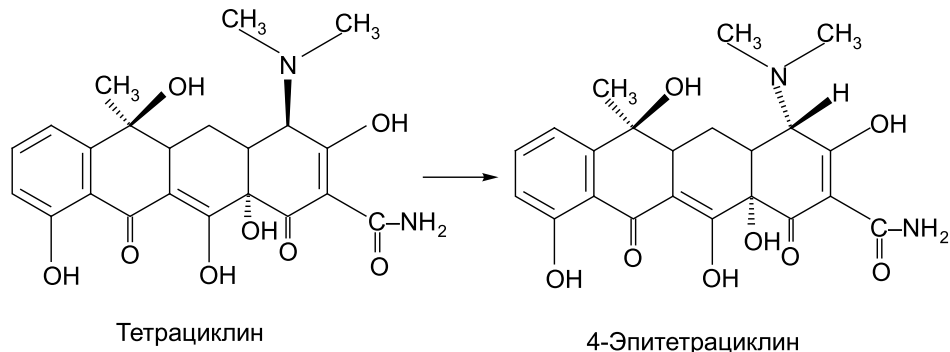
Образование ангидротетрациклина. В сильноокислой среде, например, при действии хлороводородной кислоты концентрированной, тетрациклины превращаются в ангидротетрациклины, имеющие темно-желтую окраску ($\lambda_{\max} = 437 \text{ nm}$) и дающие желтую флюоресценцию в УФ-свете:



Реакция отличия тетрациклина от окситетрациклина. Для отличия тетрациклина от окситетрациклина используют серную кислоту концентрированную. На первой стадии образуется ангидротетрациклин, а затем проходит реакция окисления с образованием окрашенных в различный цвет продуктов: тетрациклины дают фиолетовое окрашивание, окситетрациклины — вишнево-красное.

Анализ чистоты. Тетрациклины неустойчивы и в процессе хранения могут образовывать неактивные или токсичные продукты (4-эпитетрациклины), что необходимо учитывать при оценке качества. Эти примеси можно обнаружить

методом тонкослойной хроматографии с применением соответствующих стандартных образцов:



Количественное определение. Фармакопейным методом количественного определения тетрациклинов служит микробиологический метод.

Ароматические кислоты и их производные

К данной группе ЛС относятся бензойная кислота и ее натриевая соль, салициловая кислота и ее натриевая соль, сложные эфиры салициловой кислоты — ацетилсалициловая кислота; амиды салициловой кислоты — оксафенамид; производные *n*-аминосалициловой кислоты — натрия *n*-аминосалицилат; производные *o*-замещенного амина — диклофенак натрия.

Среди них различают ЛС природного происхождения (бензойная, салициловая кислоты) и синтетические соединения (ацетилсалициловая кислота).

Фармакологическое действие у перечисленных ЛС разнообразное: антисептическое (бензойная кислота, натрия салицилат), противовоспалительное (ацетилсалициловая кислота, диклофенак натрия), желчегонное средство — оксафенамид, местноанестезирующее (анестезин, новокаина гидрохлорид).

Таблица 9.9

Лекарственные средства производных ароматических кислот

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Acidum benzoicum.</i> Бензойная кислота</p>	<p>Бесцветные игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок. При нагревании возгоняется. Мало растворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в спирте, хлороформе, растворима в жирных маслах. Лекарственные формы: порошок, мази. Антисептическое средство</p>

Окончание таблицы 9.9

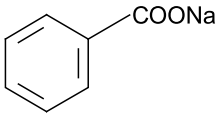
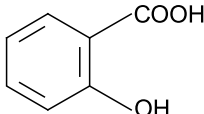
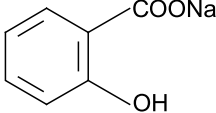
Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Natrii benzoas.</i> Натрия бензоат</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, раствор для внутривенного введения, микстуры. Отхаркивающее средство</p>
<p><i>Acidum salicylicum.</i> Салициловая кислота</p> 	<p>Белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок без запаха. Летуч с водяным паром. При осторожном нагревании возгоняется. Мало растворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в спирте, эфире, умеренно растворима в хлороформе. Лекарственные формы: присыпки, мази, пасты, спиртовые растворы. Антисептическое, кератолитическое средство</p>
<p><i>Natrii salicylas.</i> Натрия салицилат</p> 	<p>Белый кристаллический порошок или мелкие чешуйки. Легко растворим в воде, легко растворим в глицерине, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор в ампулах. Противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее средство</p>

Таблица 9.10

Лекарственные средства амидов салициловой кислоты

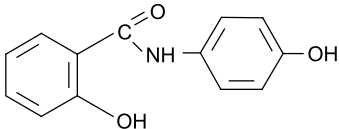
Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Oxaphenamidum.</i> Оксафенамид. (Осальмид). <i>n</i>-Оксифенилсалициламид</p> 	<p>Белый или белый с лилово-серым оттенком порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, легко растворим в 95%-м спирте и растворах щелочей, умеренно растворим в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Желчегонное средство</p>

Таблица 9.11

Лекарственные средства сложных эфиров салициловой кислоты

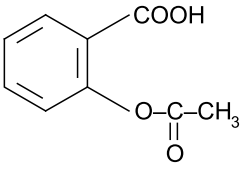
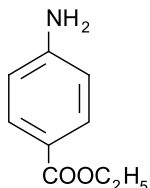
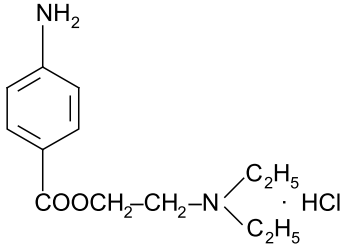
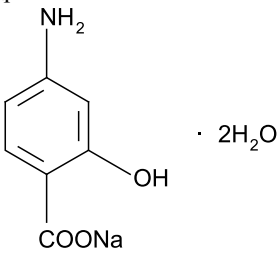
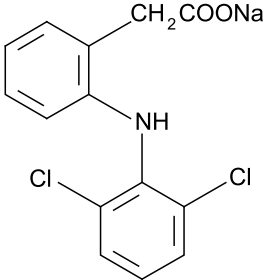
Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Acidum acetylsalicylicum.</i> Ацетилсалициловая кислота. Салициловый эфир уксусной кислоты</p> 	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Во влажном воздухе постепенно гидролизуется с образованием уксусной и салициловой кислот.</p> <p>Действие аналогично натрия салицилату, но ввиду того, что фенольный гидроксил заблокирован, раздражающее действие меньше.</p> <p>Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе, эфире, растворах едких и углекислых щелочей. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Противовоспалительное, жаропонижающее, болеутоляющее средство</p>

Таблица 9.12

Лекарственные средства производных ароматических аминокислот

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Anaesthesinum.</i> Анестезин (Бензокаин). Этиловый эфир <i>n</i>-аминобензойной кислоты</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения.</p> <p>Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе, умеренно растворим в жирных маслах и разбавленной соляной кислоте.</p> <p>Лекарственные формы: порошок, таблетки, мазь.</p> <p>Местноанестезирующее средство</p>

Окончание таблицы 9.12

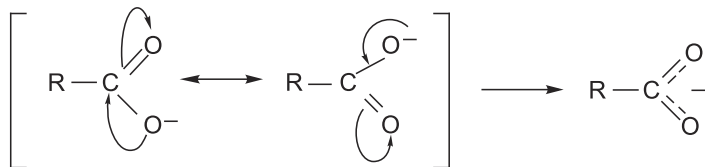
<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Novocainum. Новокаина гидрохлорид. (Прокаин). β-Диэтиламиноэтилового эфира <i>n</i>-аминобензойной кислоты гидрохлорид</p> 	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения.</p> <p>Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, мало — в хлороформе. Лекарственные формы: порошок, растворы для инъекций.</p> <p>Местноанестезирующее средство</p>
<p>Natrii para-aminosalicylas. Натрия <i>n</i>-аминосалицилат. Натриевая соль <i>n</i>-аминосалициловой кислоты дигидрат</p> 	<p>Белый или белый со слегка желтоватым или слегка розоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Водные растворы при стоянии темнеют. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте.</p> <p>Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор во флаконах.</p> <p>Противотуберкулезное средство</p>
<p>Diclofenac-Natrium. Диклофенак натрия. Натриевая соль <i>o</i>-[(2,6-дихлорфенил) амино]-фенилуксусной кислоты</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде.</p> <p>Лекарственные формы: порошок, таблетки.</p> <p>Противовоспалительное, анальгезирующее средство</p>

Исследуемые лекарственные вещества имеют характерные спектры поглощения в УФ-области, например 0,007%-й раствор ацетилсалициловой кислоты в хлороформе имеет максимум при длине волны 278 нм.

Растворимость. Нерастворимы в воде кислоты (бензойная, салициловая), их эфиры (ацетилсалициловая кислота, анестезин) и амиды.

Растворимы в воде соли щелочных металлов (натрия бензоат, натрия салицилат, натрия *n*-аминосалицилат), соль органического основания и неорганической кислоты (новокаина гидрохлорид). Исключение составляет диклофенак натрия (трудно растворим в воде).

Кислотные свойства. Кислотные свойства ароматических кислот более выражены, чем у кислот жирного ряда и угольной кислоты. Это обусловлено влиянием ароматического ядра. Кислотные свойства обусловлены подвижностью протона водорода в карбоксильной группе, при этом образуется резонансный стабилизированный анион, у которого отрицательный заряд распределяется поровну между электроотрицательными атомами кислорода:

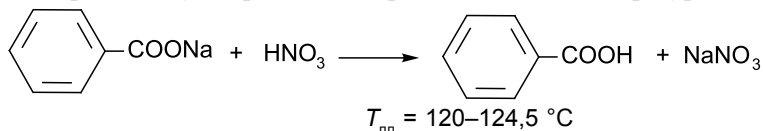


Значения pK_a кислот следующие:

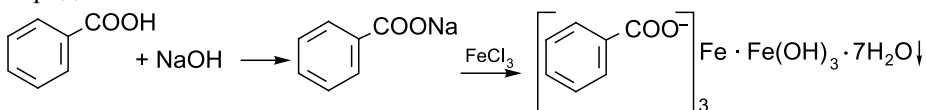
- угольная кислота — 6,12;
- уксусная кислота — 4,76;
- бензойная кислота — 4,18;
- салициловая кислота — 3,00.

Ароматические кислоты взаимодействуют со щелочами, а также в отличие от фенолов и с гидрокарбонатами щелочных металлов.

При действии азотной кислоты на соль, образуется осадок ароматической кислоты. ГФ рекомендует проводить определение его температуры плавления:

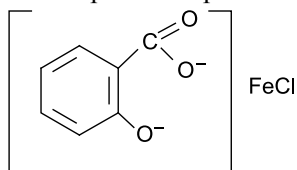


С солями тяжелых металлов изучаемые вещества образуют окрашенные осадки различного состава. Кислотные формы предварительно переводят в хорошо диссоциируемую соль путем добавления эквивалентного количества щелочи. Необходимо избегать избытка реактива, так как образующийся гидроксид тяжелого металла маскирует окраску комплекса. Так, бензоат-ион идентифицируется по образованию осадка телесного цвета с железом (III) хлоридом:

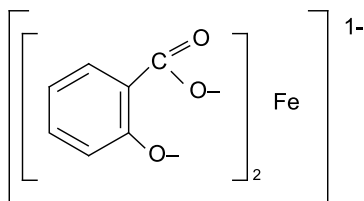


Часто окраска и состав комплекса зависят от соотношения реактива и лекарственного вещества, а также от pH раствора.

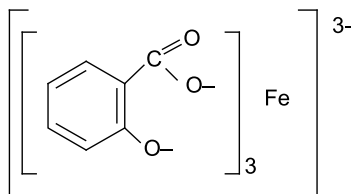
При pH = 2,0–3,0 образуется окрашенный в фиолетовый цвет моносалицилат, который разрушается при добавлении хлороводородной кислоты, а при добавлении уксусной кислоты окраска сохраняется:



При pH = 3,0–8,0 образуется красного цвета дисалицилат:



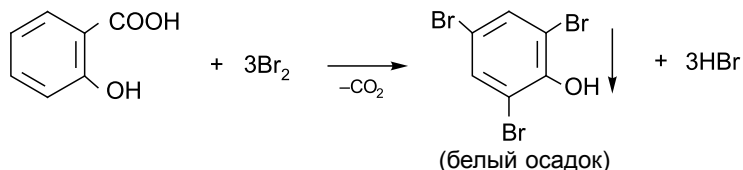
При pH = 8,0–10,0 образуется желтого цвета трисалицилат:



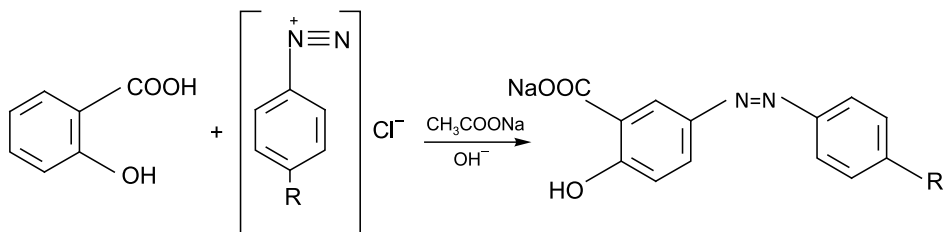
Примесь свободной салициловой кислоты в ацетилсалициловой кислоте определяют по образованию окрашенного комплекса с ионами железа (III).

Реакции электрофильного замещения. Салициловая кислота, будучи полифункциональным соединением, вступает в реакции, характерные для фенолов:

- бромирование:

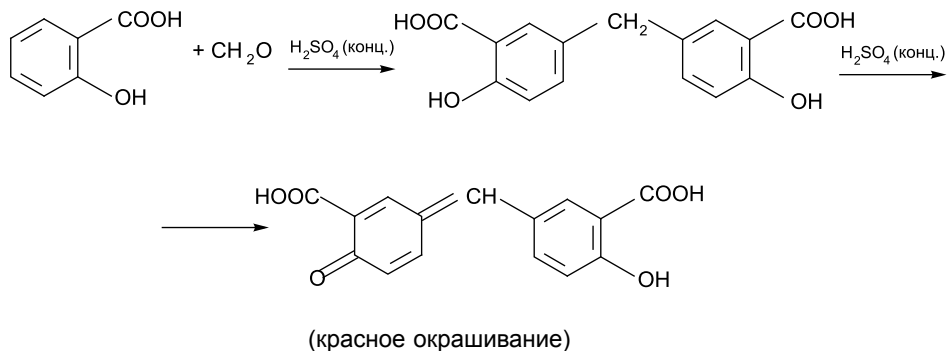


- образование азокрасителя с солями диазония:



Образование азокрасителя сопровождается чаще всего появлением красного окрашивания или красного осадка. У салициловой кислоты и ее соли наблюдают желтое, переходящее в розовое, окрашивание.

Реакции конденсации и окисления. Образование арилметанового красителя происходит с реактивом Марки, при этом серная кислота концентрированная на первой стадии является водоотнимающим агентом, а на второй — окислителем:



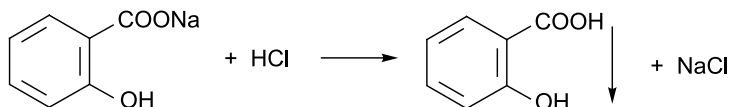
Анализ чистоты. В бензойной кислоте определяют примесь фталевой кислоты. Вещество растворяют в бензоле. Не должно быть помутнения — нерастворимой в бензоле фталевой кислоты.

На наличие примеси фенола и оксидифенила проверяют салициловую кислоту. Определение фенола проводят по цвету сухого остатка, полученного после испарения из спиртового раствора лекарственного вещества.

Примеси оксидифенила не должно быть больше 0,1%. Вещество переводят в натриевую соль, для этого его помещают в раствор натрия карбоната. Затем примесь извлекают эфиром, эфир выпаривают, сухой остаток оксидифенила взвешивают.

Количественное определение. Количественное определение ароматических кислот проводят методом алкалометрии с индикатором фенолфталеином. В результате реакции образуется соль сильного основания и слабой органической кислоты, такая соль легко гидролизуется и, следовательно, окраска индикатора может измениться до наступления точки эквивалентности. Для подавления гидролиза в анализе используют спирт.

Количественный анализ натрия бензоата и салицилата проводят ацидиметрически по метиловому оранжевому:



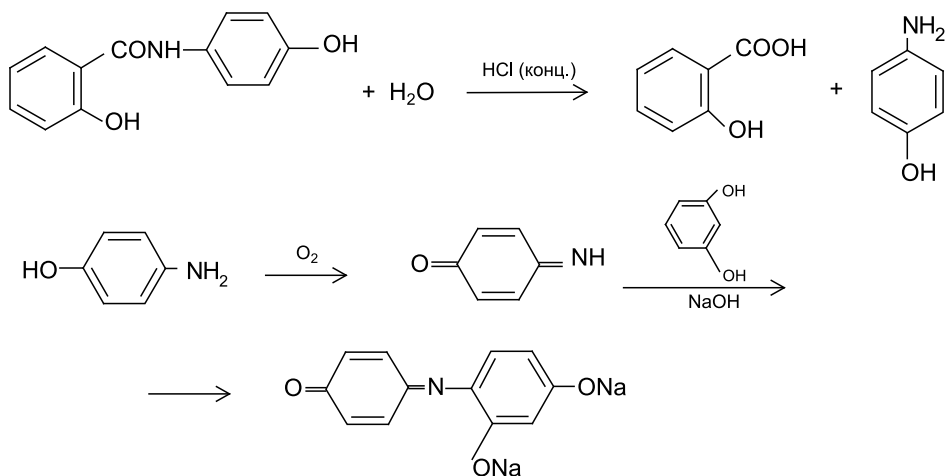
Титруют в присутствии эфира для удаления из реакционной среды кислот, имеющих кислую среду и способных изменить окраску индикатора до наступления точки эквивалентности.

Амиды салициловой кислоты

Кислотные свойства. Оксафенамид образует соли со щелочами и солями тяжелых металлов. Лекарственное вещество плохо растворимо в воде, поэтому его растворяют в водно-спиртовом растворе, затем добавляют раствор железа (III) хлорида.

Реакции электрофильного замещения. ЛС этой группы вступают в реакции бромирования и образования азокрасителя как производные фенола.

Гидролитическое расщепление. Амиды гидролизуются в кислой и щелочной среде. Гидролиз оксафенамида проводят в среде хлороводородной кислоты концентрированной, продукт гидролиза *n*-аминофенол легко окисляется кислородом воздуха в щелочной среде до хинонимина. Продукт конденсации (индофенол) хинонимина с резорцином окрашен в красно-фиолетовый цвет:

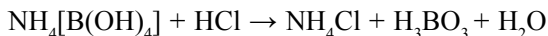
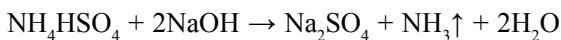


Анализ чистоты

В оксафенамиде не должно быть примеси *n*-аминофенола, который обнаруживают по фиолетовой окраске индофенола. Предварительно примесь отделяют от лекарственного вещества, который также образует индофенол. Примесь в отличие от оксафенамида растворяется в воде, в щелочной среде окисляется кислородом воздуха и при добавлении резорцина образует индофенол.

Количественное определение

Для количественного определения оксафенамида используют метод определения азота в органических соединениях (метод Кьельдаля). Вещество минерализуют в течение 3 ч с серной кислотой концентрированной, при этом образуется аммония гидросульфат. Затем аммиак из соли вытесняют щелочью и отгоняют в раствор борной кислоты с последующим титрованием отгона раствором соляной кислоты:



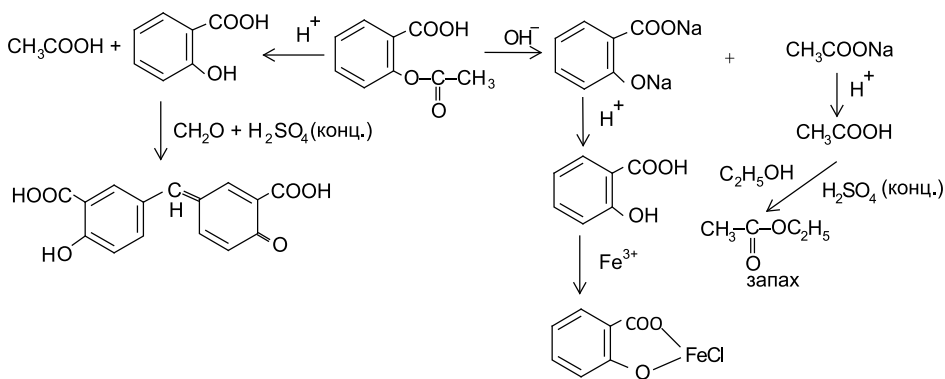
Индикатор — метиловый оранжевый. Оксафенамид в таблетках определяют спектрофотометрически по реакции с железа (III) хлоридом.

Эфиры салициловой кислоты

Кислотные свойства. Ацетилсалициловая кислота образует соли со щелочами, кроме того, с натрия гидрокарбонатом за счет наличия в ее структуре свободной карбоксильной группы, но не образует комплекс с железа (III) хлоридом.

Гидролитическое разложение. Известно, что данные соединения легко подвергаются гидролизу под действием кислот, щелочей и воды. Образующиеся после гидролиза вещества открывают соответствующими реакциями.

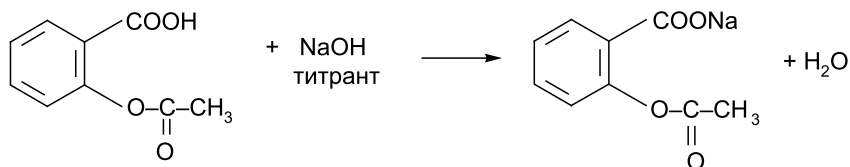
Например, обнаружение салициловой кислоты осуществляют после гидролиза по образованию комплекса фиолетового цвета с железа (III) хлоридом и арилметанового красителя (красного цвета):



Наиболее лабильна сложноэфирная группа у ацетилсалициловой кислоты, поэтому необходимо предпринимать предосторожности как при количественном определении, так и при хранении.

Анализ чистоты. Регламентировано содержание салициловой кислоты в ацетилсалициловой кислоте. Лекарственное вещество растворяют в спирте (для предотвращения гидролиза сложноэфирной группы), добавляют железо-аммонийные квасцы и измеряют оптическую плотность при длине волны $\lambda = 520$ нм. Содержание примеси не должно превышать 0,05%.

Количественное определение. Для ацетилсалициловой кислоты ГФ предлагает прямой метод алкалиметрии в спиртовой среде при температуре 8–10 °С:

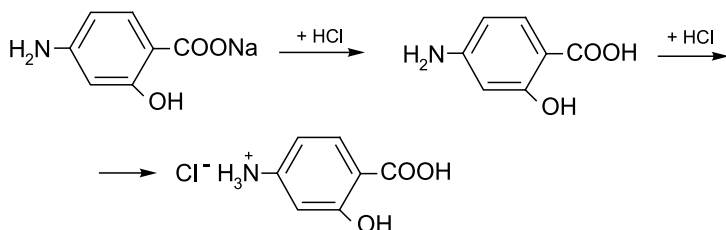


$M(1/z) = 1\text{М.м.}$ Индикатор — фенолфталеин.

Ароматические аминокислоты

Кислотно-основные свойства

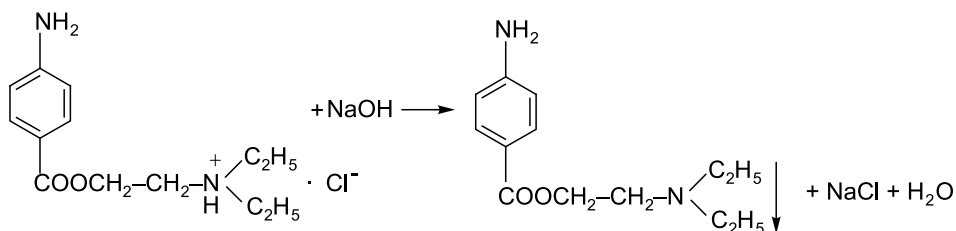
Натрия *n*-аминосалицилат — амфотерное соединение, так как кроме кислотных функций лекарственное вещество имеет первичную ароматическую аминогруппу, обладающую основными свойствами:



ЛС образует комплекс красно-фиолетового цвета с железа (III) хлоридом.

Эту реакцию используют для открытия токсичной примеси 5-аминосалициловой кислоты. Примесь также образует комплекс красно-фиолетового цвета, но при стоянии в течение 3 ч выпадает в осадок.

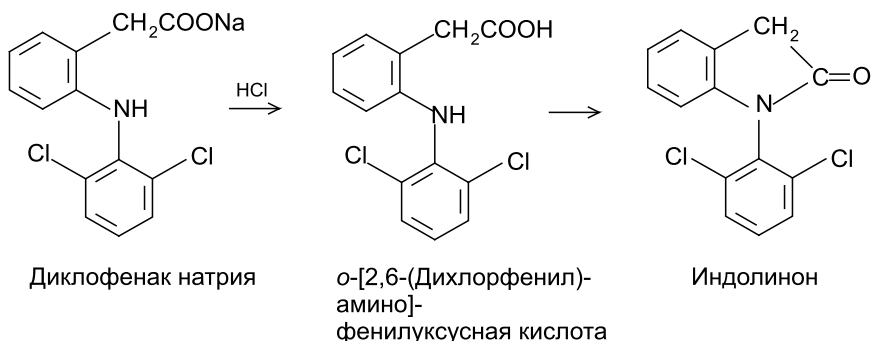
Анестезин проявляет основные свойства за счет первичной ароматической аминогруппы. Основные свойства новокаина выражены сильнее за счет наличия третичной алифатической аминогруппы. Соль новокаина-основания и хлороводородной кислоты выпускается промышленностью. Реакция среды раствора такой соли кислая, а при действии щелочи выделяется органическое основание новокаина, нерастворимое в воде (бесцветные маслянистые капли):



Новокаина гидрохлорид образует соли и с общеалкалоидными осадительными реактивами: пикриновой и фосфорно-вольфрамовой кислотами.

Диклофенак натрия взаимодействует с солями тяжелых металлов.

При добавлении к раствору неорганической кислоты диклофенак натрия выпадает осадок кислотной формы диклофенака и индолинона:



Окислительно-восстановительные свойства. Лекарственные вещества, содержащие первичную ароматическую аминогруппу, относительно легко окисляются. В структуре натрия *para*-аминосалицилата, кроме аминогруппы, присутствует фенольный гидроксил, поэтому он особенно легко окисляется как кислородом воздуха, так и окислителями.

Устойчивая окраска образуется при окислении анестезина хлорамином, продукты окисления в эфире окрашены в оранжевый цвет.

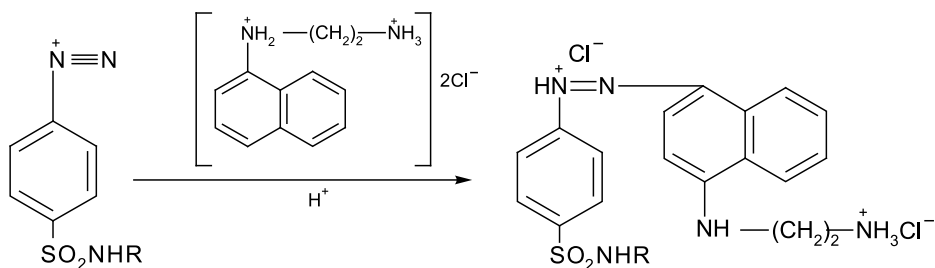
Обесцвечивание раствора калия перманганата происходит при действии его на раствор новокаина гидрохлорида.

В структуре диклофенака натрия присутствует остаток дифениламина, за счет которого происходит окисление в жестких условиях (калия дихроматом в серной кислоте концентрированной, натрия нитритом в серной кислоте концентрированной).

Реакция образования азокрасителя. При действии на анестезин и новокаина гидрохлорид натрия нитритом в кислой среде образуется соль диазония, вступающая в реакцию с азосоставляющей с образованием азокрасителя.

В качестве азосоставляющей можно использовать соединения: фенолы (в слабощелочной среде) (см. «Фенолы») и ароматические амины (в кислой среде).

Оптимальная область образования азокрасителя $\text{pH} = 5,0\text{--}7,0$. Наиболее широкое применение нашел дихлорид N-(1-нафтил)-этилендиамина — реагент Браттона–Маршала:

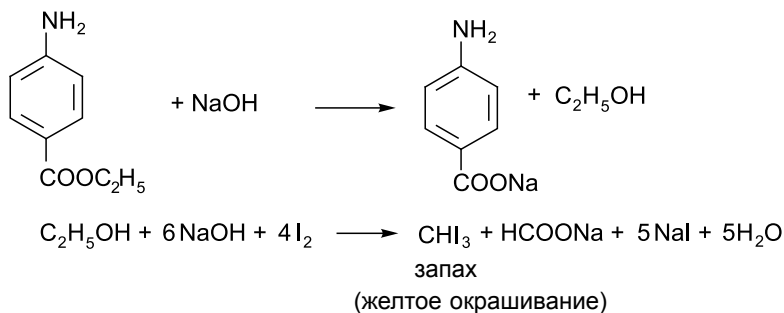


Образование азокрасителя наблюдают по появлению красного окрашивания или красного осадка. Реакцию используют для определения подлинности ЛС и количественного определения.

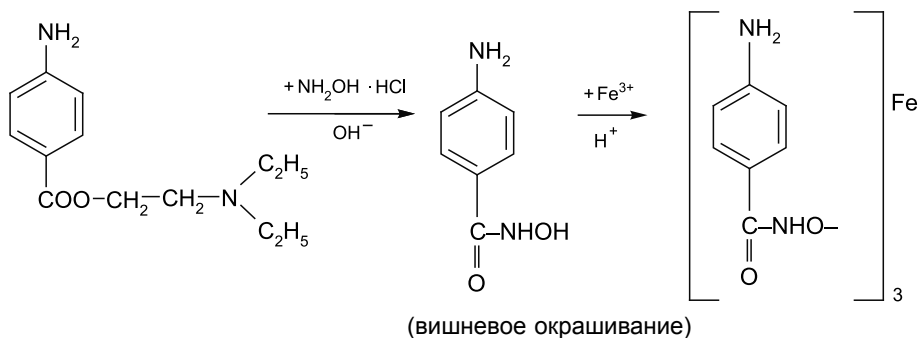
Токсичную примесь *m*-аминофенола в лекарственном веществе натрия *n*-аминосалицилата определяют также по этой реакции. Так как исследуемое вещество мешает определению примеси, их разделяют. Для этого вещество растворяют в метаноле. Затем добавляют диэтиловый эфир. Раствор оставляют до образования осадка лекарственного вещества. Примесь, которая остается в растворе, определяют по реакции образования азокрасителя с солью диазония. Полученную окраску сравнивают с эталонным раствором.

Реакции гидролитического расщепления

Анестезин и новокаина гидрохлорид — эфиры *n*-аминобензойной кислоты, легко гидролизуются в кислой и щелочной средах. Образующиеся после гидролиза вещества открывают соответствующими реакциями, например, этиловый спирт — по реакции образования йодоформа (анестезин):



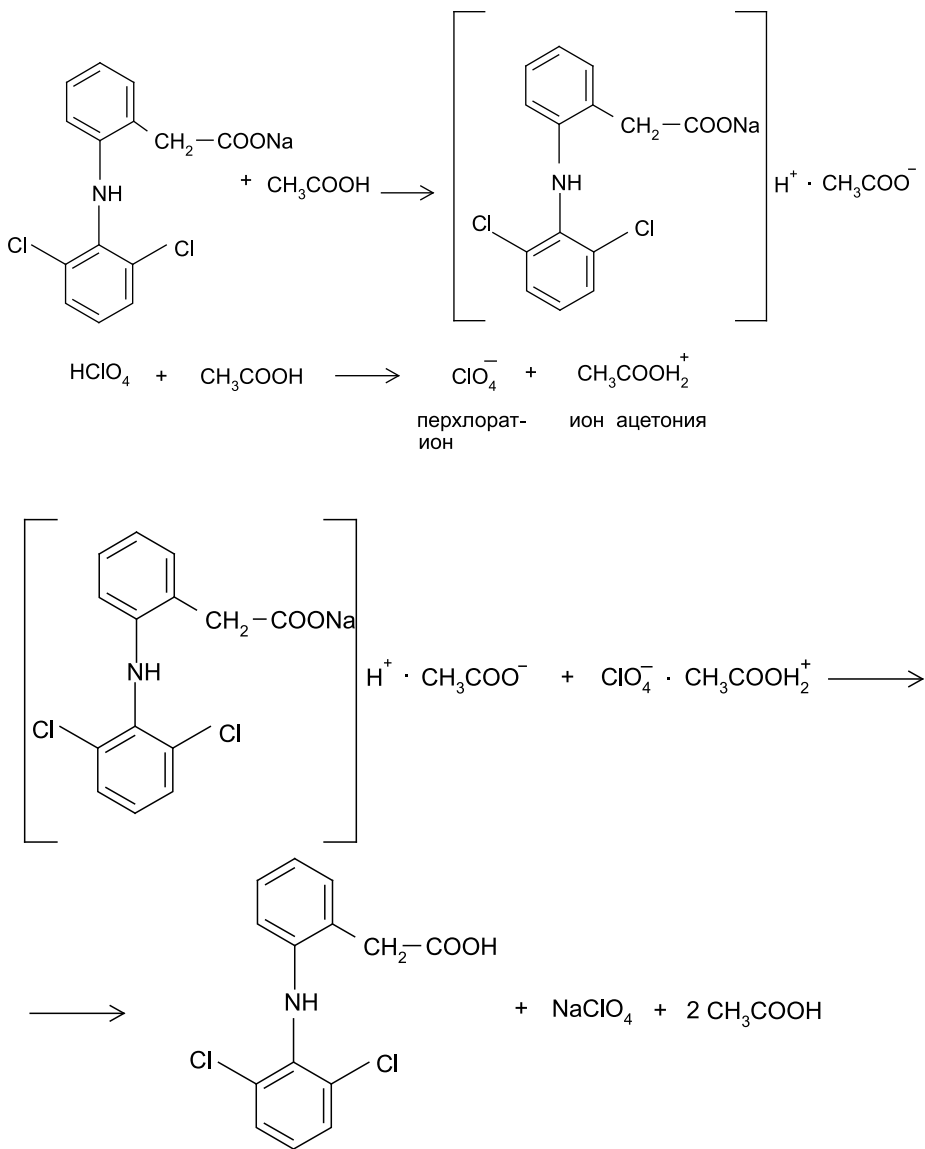
Анестезин и новокаина гидрохлорид, как сложные эфиры, вступают в реакцию «гидроксомая проба»:



Количественное определение новокаина гидрохлорида, анестезина, натрия *n*-аминосалицилата проводят по первичной ароматической аминогруппе методом нитритометрии.

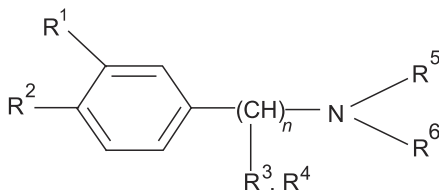
В качестве индикатора используют тропеолин 00 (внутренний).

Диклофенак натрия определяют методом кислотного-основного титрования в неводной среде с использованием протонного растворителя — уксусной кислоты ледяной. Титруют раствором хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый:



Производные арилалкиламинов

К производным арилалкиламинов относится большая группа лекарственных веществ природного и синтетического происхождения, обладающих различным фармакологическим действием и отвечающих общей формуле:



Классификация

По фармакологическому эффекту ЛС арилалкиламинов делят на группы:

- адреномиметические (норадреналина гидротартрат, адреналина гидротартрат, эфедрина гидрохлорид, изадрин и др.);
- β -адреноблокаторы (анаприлин, атенолол, тимолол);
- антибиотики (левомецетин и его производные);
- дофаминергические (дофамин);
- противопаркинсонические (леводопа, карбидопа);
- гипотензивные (метилдопа (метилдофа) синонимы: допегид, альдомед);
- гормоны (лиотиронин, адреналин);
- психомоторные стимуляторы (амфетамин и его производные).

К арилалкиламинам относятся и некоторые другие ЛС, например, рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества.

По химическому строению соединения группы арилалкиламинов можно разделить на:

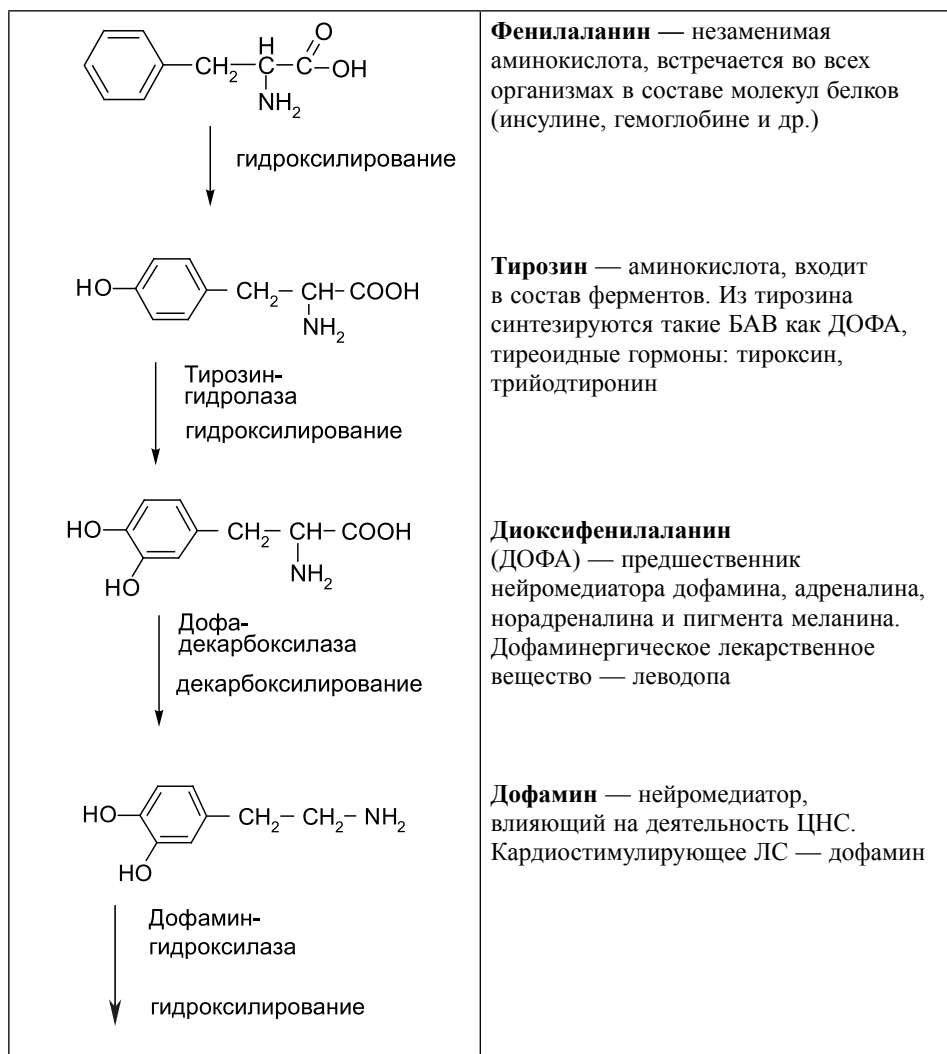
- производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов — дофамин (дофамин), эфедрина гидрохлорид, эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин), а также их соли, изопреналин (изадрин), фенотерол (беротек, партусистен), сальбутамол, верапамил;
- производные арилоксипроаноламинов — пропранолол (анаприлин), атенолол, тимолол, флуоксетин (прозак);
- производные оксифенилалкилатических аминокислот — леводопа, метилдопа;

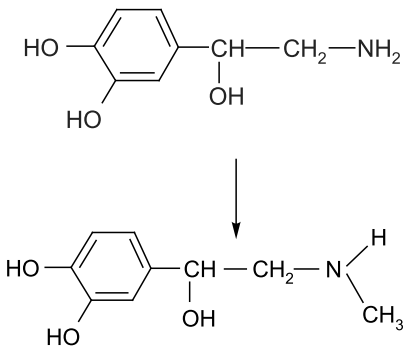
- йодсодержащие арилалифатические аминокислоты — тиреоидин, лиотиронин, левотироксин натрия;
- производные нитрофенилалкиламинов — хлорамфеникол (левомицетин) и его эфиры (левомицетина стеарат и левомицетина сукцинат натрия);
- аминодибромфенилалкиламины — бромгексина гидрохлорид, амброксола гидрохлорид.

Многие ЛС группы арилалкиламинов были созданы на основе молекул природных соединений, играющих важную роль в биохимических процессах. Особенно это заметно на примере биосинтеза адреналина, представленного на схеме 10.1.

Схема 10.1

Схема биосинтеза адреналина

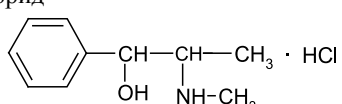
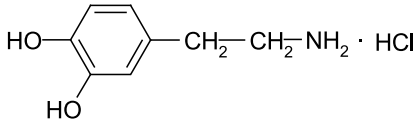


	<p>Норадреналин — нейромедиатор адренергической системы. Лекарственное вещество — норадреналина гидротартрат, гипертензивное и кардиотропное средство</p> <p>Адреналин — нейромедиатор адренергической системы; влияет на углеводный обмен. Лекарственное вещество — адреналина гидротартрат, симпатомиметическое средство</p>
---	--

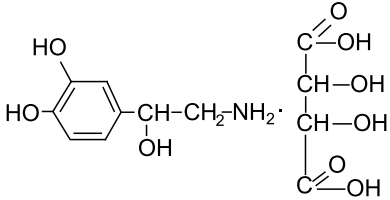
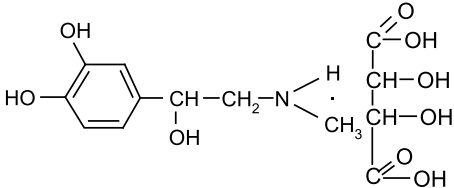
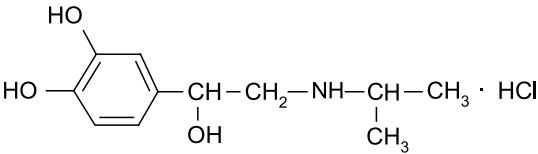
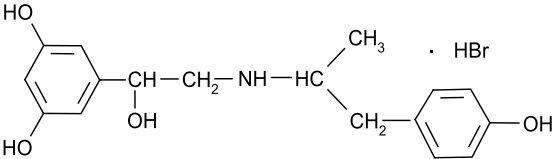
Приведенная схема показывает, что арилалкиламины следует рассматривать не только как известные и прочно вошедшие в практику ЛС, но и как перспективные соединения для создания новых лекарств.

Таблица 10.1

Лекарственные средства производных фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Ephedrini hydrochloridum.</i> Эфедрина гидрохлорид. <i>L</i>-Эритро-2-метиламино-1-фенилпропанола-1 гидрохлорид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, растворим в спирте.</p> <p>Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций, капли в нос.</p> <p>Адреномиметик</p>
<p><i>Dopaminum.</i> Дофамин (Допамин). 2-(3,4-Дигидроксифенил)-этиламина гидрохлорид</p> 	<p>Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте, практически не растворим в хлороформе.</p> <p>Лекарственные формы: растворы для инъекций.</p> <p>Кардиотоническое средство негликозидной структуры</p>

Продолжение таблицы 10.1

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Noradrenalini hydrotartras. Норадреналина гидротартрат. (Норэпинефрин). L-1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-аминоэтанола гидротартрат</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, мало — в спирте. Лекарственная форма: раствор для инъекций. Адреномиметик</p>
<p>Adrenalini hydrotartras. Адреналина гидротартрат. (Эпинефрин). L-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-метил-аминоэтанола гидротартрат</p> 	<p>Белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, мало — в спирте. Лекарственные формы: растворы для наружного применения и для инъекций. Адреномиметик</p>
<p>Isadrinum. Изадрин. (Изопреналин). 1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-изопропил-аминоэтанола гидрохлорид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, таблетки, растворы для ингаляций. Адреномиметик</p>
<p>Fenoterolum. Фенотерол. 1-(3,5-Диоксифенил)-2-(пара-окси-α-метилфенетиламино)-этанол гидробромид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде и спирте. Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляций, раствор для ингаляций, таблетки. Адреномиметик</p>

Окончание таблицы 10.1

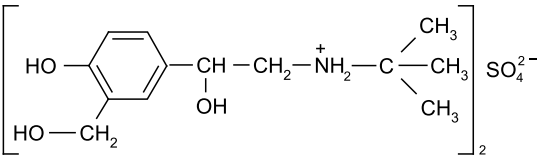
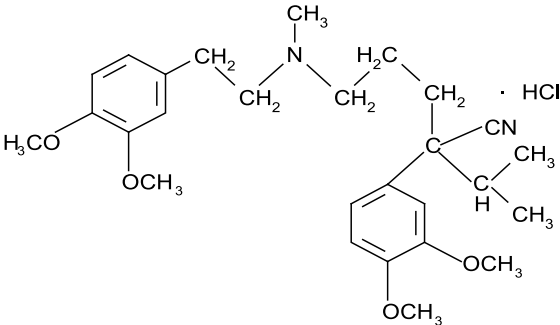
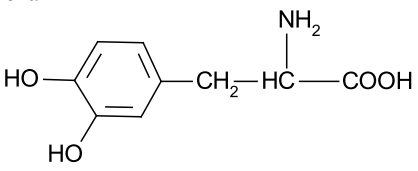
Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Salbutamolum. Сальбутамол. 2-Трем-бутиламино-1-(4-окси-3-оксиметилфенил)-этанола сульфат</p> 	<p>Белый или почти белый мелкокристаллический порошок. Легко растворим в воде и практически нерастворим в спирте. Лекарственные формы: порошок для ингаляций, таблетки, сироп, аэрозоль для ингаляций, раствор для ингаляций. Адrenomиметик</p>
<p>Verapamilum. Верапамил. α-{3-[2-(3',4'-Диметоксифенил)этил] метиламинопропил}-3,4-диметокси-α-(1-метилэтил) бензол-ацетонитрила гидрохлорид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок, растворим в воде, хлороформе, метаноле. Лекарственные формы: таблетки, драже, раствор для инъекций. Антиангинальное средство</p>

Таблица 10.2

Лекарственные средства производных оксифенилалкилатических аминокислот

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Levodopum. Леводоба. L-3-(3',4'-диоксифенил)-2-аминопропионовая кислота</p> 	<p>Белый или почти белый порошок без запаха. Мало растворим в воде, нерастворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, капсулы. Противопаркинсоническое средство</p>

Окончание таблицы 10.2

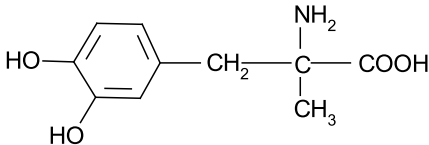
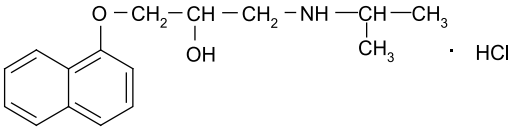
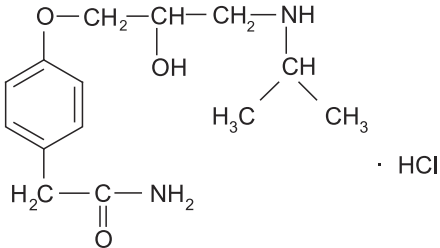
<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Methyldopum. Метилдопа (Метилдофа) L-3-(3,4-дигидроксифенил)-2-метил-2-аминопропионовая кислота</p> 	<p>Белый или желтовато-белый мелкий порошок или кусочки, без запаха. Лекарственная форма: таблетки. Гипотензивное средство</p>

Таблица 10.3

Лекарственные средства производных арилалкипропаноламинов

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Anaprilinum. Анаприлин (Пропранолол). (±)-1-Изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде и спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. β-Адреноблокатор</p>
<p>Atenolol. Атенолол. 4-{2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил)амино]пропокси}бензол-ацетамида гидрохлорид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Гидрофилен. Растворим в воде, легко растворим в разбавленных кислотах, малорастворим в хлороформе. Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой. Селективный β-адреноблокатор длительного действия</p>

Окончание таблицы 10.3

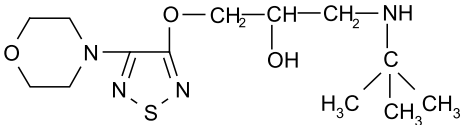
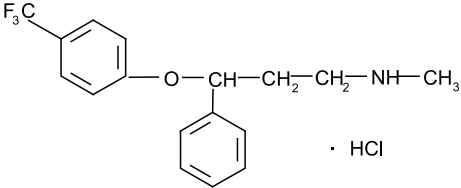
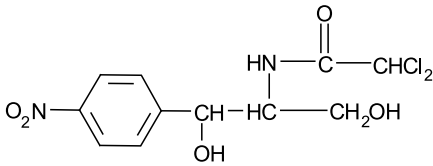
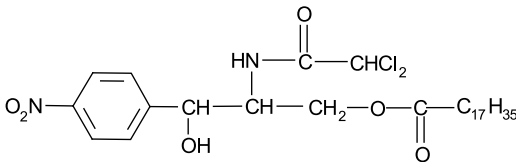
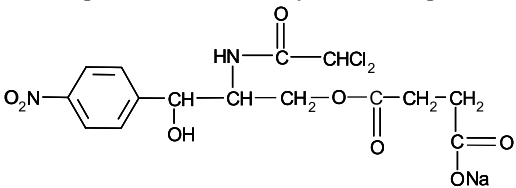
Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Timolol. Тимолол. (S)-1-(Трет-бутиламино)-3-[(4-морфолино-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси]-2-пропанол</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. В форме полугидрата мало растворим в воде, легко растворим в спирте. В виде малеата растворим в воде, метаноле, этаноле. Лекарственная форма: глазные капли. Неселективный β-адреноблокатор</p>
<p>Fluoxetine. Флуоксетин. (±)-N-Метил-γ-[4-(трифторметил) фенокси] бензопропанамина гидрохлорид</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Растворим в воде. Лекарственная форма: капсулы. Антидепрессант</p>

Таблица 10.4

Лекарственные средства производных нитрофенилалкиламинов

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Laevomycetinum. Левомецетин. (Хлорамфеникол). D-(-)-Трео-1-n-нитрофенил-2-дихлор-ацетиламинопропандиол -1,3</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, легко — в спирте. Лекарственные формы: таблетки, капсулы, глазные капли, мази. Антибиотик</p>

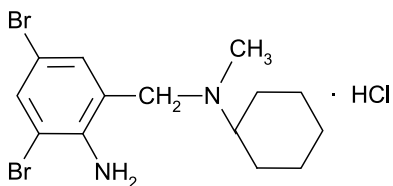
Окончание таблицы 10.4

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Laevomycetini stearas.</i> Левомецетина стеарат. <i>D</i>-(-)-Трео-1-<i>n</i>-нитрофенил-2-дихлор-ацетиламинопропандиола-1,3; 3-стеарат</p> 	<p>Белый с желтоватым оттенком порошок без запаха. Практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Антибиотик</p>
<p><i>Laevomycetini succinas solubile.</i> Левомецетина сукцинат растворимый. <i>D</i>-(-)-Трео-1-<i>n</i>-нитрофенил-2-дихлор-ацетиламинопропандиола-1,3; 3 сукцинат натрия</p> 	<p>Сухая пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, мало — в спирте. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инъекций. Антибиотик</p>

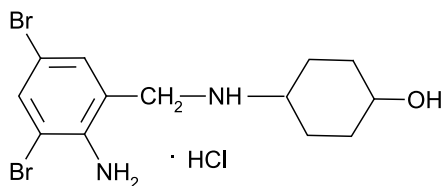
Лекарственные средства группы аминодибромфенилалкиламинов:

- бромгексин — N-(2-амино-3,5-дибромбензил)-N-метилцикло-гексиламина гидрохлорид;
- амброксол — транс-4-{(2-Амино-3,5-дибромфенил)метил} амино}циклогексанола гидрохлорид.

Они обладают муколитическим действием:



Бромгексин



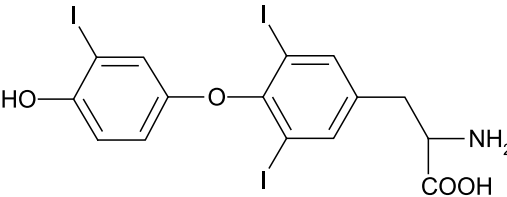
Амброксол

Йодированные производные арилалифатических аминокислот

К этой группе лекарственных веществ относятся ЛС гормоны щитовидной железы, содержащие тироксин и трийодтиронин: тиреоидин — лиотиронин (трийодтиронин 50), *L*-тироксин и некоторые другие (схема 10.1).

Таблица 10.5

Лекарственные средства левотироксина натрия и лиотиронина

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Thyreoidinum</i>. Тиреоидин</p>	<p>Порошок желто-серого цвета со слабым запахом, характерным для высушенных животных тканей. Нерастворим в воде, спирте и других растворителях. Гормональное лекарственное вещество, получаемое из высушенных обезжиренных щитовидных желез убойного скота. Действие тиреоидина связано с наличием в нем двух гормонов: тироксина и трийодтиронина — в организме оба являются левовращающими изомерами. Стандартизируют по содержанию органически связанного йода (от 0,17 до 0,23%). Химически тироксин отличается от трийодтиронина наличием в молекуле одного дополнительного атома йода</p>
<p><i>Liothyronine</i>. Трийодтиронин. Лиотиронин. О-(4-Гидрокси-3-йодфенил)-3,5-дйод-L-тирозин</p> 	<p>Фармакологическое действие: гормон щитовидной железы, левовращающий изомер трийодтирозина. Выпускают в виде натриевой соли или гидрохлорида. (Трийодтиронин 50 Берлин-Хеми.) Лекарственная форма: таблетки</p>

Кислотно-основные свойства

Наиболее выраженными основными свойствами обладает эфедрин (pK_a 9,63). Для сравнения — pK_a фенилэтиламина составляет 9,78. Значения pK_a оснований группы оксифенил- и диоксифенилалкиламинов находятся в пределах 8,55–8,90.

Основные свойства арилалкиламинов используют для получения лекарственных веществ в виде солей с минеральными или органическими кислотами.

Как производные азотистых оснований лекарственные вещества этой группы взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами. Количественное определение большинства из них проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде.

Являясь α -аминоспиртами, эфедрин и его производные (дэфедрин, норпсевдоэфедрин, метилэфедрин), левомецетин образуют комплексные соединения с солями меди (II) в умеренно щелочной среде. Производные α -аминокислот (леводопа, метилдопа и др.) также образуют окрашенные комплексные соединения с солями меди (II).

Соединения группы оксифенилалкиламинов содержат 1 или 2 фенольных гидроксильных групп. При этом основность соединений снижается. Так, значение pK_a норадреналина составляет 8,58, а адреналина (способного образовывать цвиттер-ион) — 8,55. Эти вещества (особенно производные аминокислот леводопа, метилдопа и др.) проявляют амфотерные свойства.

Как фенольные производные, указанные лекарственные вещества образуют окрашенные феноляты железа.

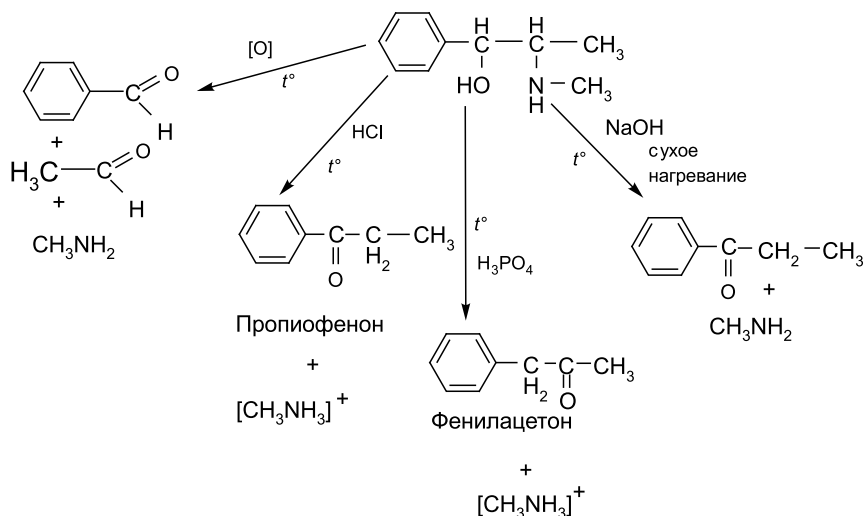
Окислительно-восстановительные свойства

Восстановительные свойства лекарственных веществ группы гидроксифенилалкиламинов (норадреналина гидротартрат, адреналина гидротартрат, изадрина) обусловлены наличием в их структуре фрагмента пирокатехина. Они окисляются до окрашенных продуктов хиноидной структуры (например, адреналин окисляется раствором йода до адренохрома). Реакция окисления йодом включена в ГФ для подтверждения подлинности адреналина гидротартрата, норадреналина гидротартрата и изопреналина.

Лекарственные вещества, содержащие вторичный спиртовый гидроксил (норадреналина гидротартрат, адреналина гидротартрат, эфедрина гидрохлорид и др.) окисляются до кетонов. Образующиеся кетоны можно обнаружить по реакциям конденсации с гидросиламином, гидразинами, семикарбазидами для получения оксимов, гидразонов, семикарбазонов с определенными аналитическими свойствами.

Гидраминное расщепление

Лекарственные вещества группы арилалкиламинов подвергаются реакции гидраминного расщепления в щелочной или кислой среде с отщеплением соответствующего амина. Производные α -аминоспиртов, например эфедрин, подвергаются различным видам гидраминного расщепления в зависимости от условий проведения реакции:



Другие типы реакций

Лекарственные вещества, являющиеся аминокислотами, вступают в реакцию с нингидрином.

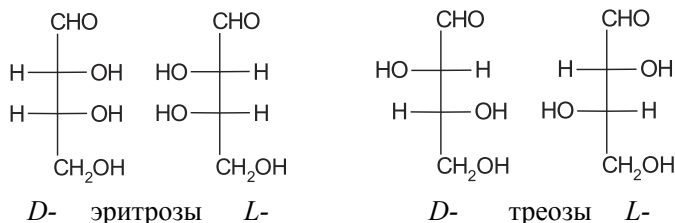
Для некоторых производных арилалкиламинов, имеющих характерные функциональные группы, применяют специальные методики анализа. Так, у левомецитина нитрогруппу восстанавливают до первичной ароматической аминогруппы, и далее проводят реакции диазотирования и азосочетания. В йодированных производных определяют ковалентно связанный йод.

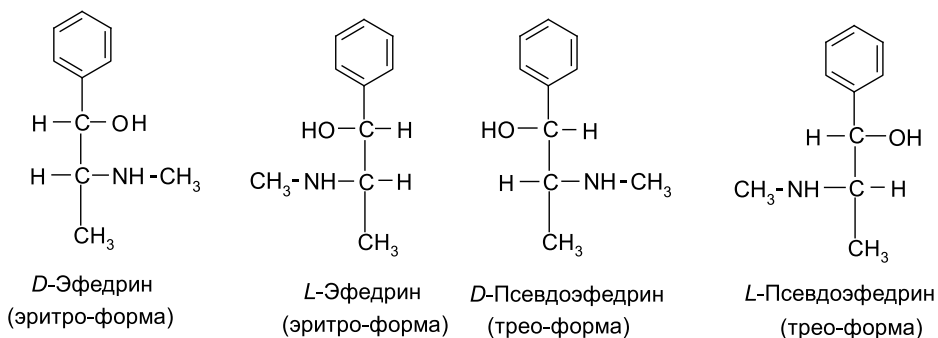
Лекарственные вещества производных фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов

Эфедрина гидрохлорид

В молекуле эфедрина присутствует два смежных асимметрических атома углерода, поэтому он может существовать в виде двух диастереомеров — эритро- и treo-. Каждый из них — рацемат двух оптических изомеров.

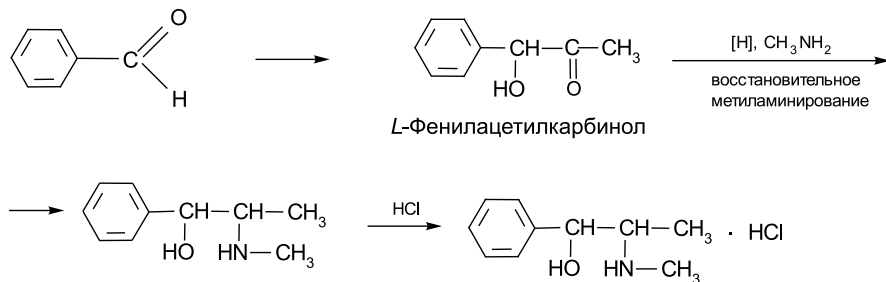
Стереизомеры с расположением заместителей, сходными с расположением таковых у эритрозы, относятся к эритроформе. К treoформе принадлежат стереоизомеры с расположением заместителей аналогичным треозе:



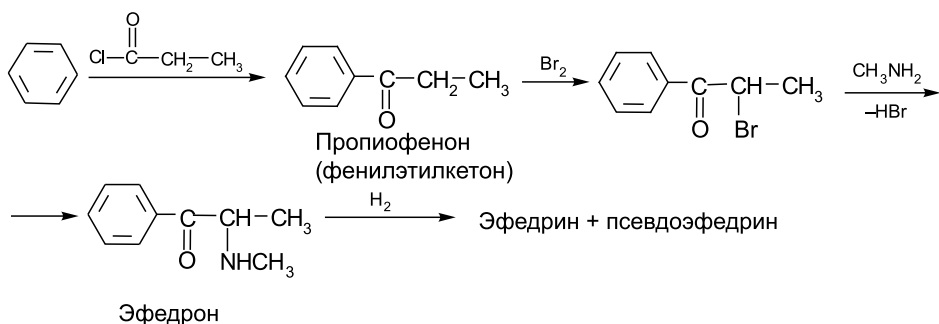


Эфедрина гидрохлорид — производное алкалоида эритро-*L*-эфедрина (содержащегося в эфедре забайкальской). В эфедре хвощевой содержится алкалоид дэфедрин — трео-*D*-псевдоэфедрин.

В настоящее время эфедрин получают путем синтеза и биосинтеза. Биосинтез основан на сбраживании патоки дрожжами в присутствии бензальдегида:



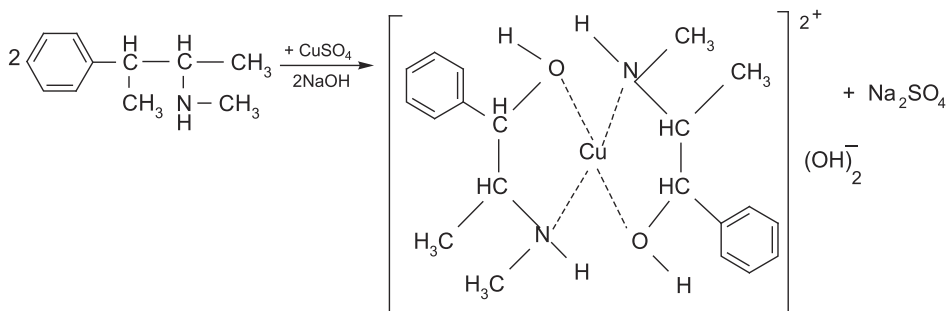
Синтез из бензола и хлорангирида кислоты пропионовой:



Далее псевдоэфедрин изомеризуют в эфедрин кипячением в хлороводородной кислоте разбавленной. Образовавшийся рацемат эфедрина разделяют на оптические изомеры перекристаллизацией оксалатов из спирта.

Кислотно-основные свойства. Эфедрин и псевдоэфедрин применяются в виде солей (гидрохлориды). Указанные алкалоиды в отличие от других растворяются в воде. При этом эфедрин (как эритроизомер) лучше растворим в воде.

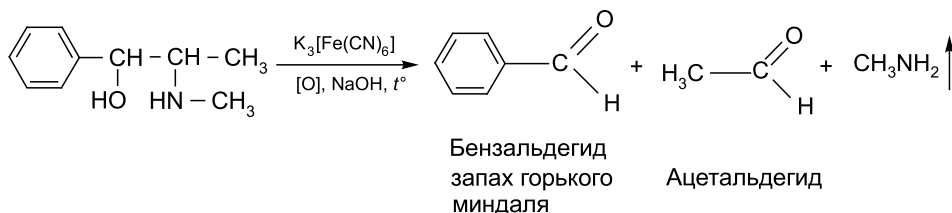
Как и другие соли азотистых оснований, эфедрин гидрохлорид взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами. Будучи производными α -аминоспиртов, эти вещества дают реакцию комплексообразования с солями меди (II):



Окислительно-восстановительные свойства и гидраминное расщепление

Как вторичный α -аминоспирт, эфедрин довольно легко окисляется до кетона (эфедрона). Это обстоятельство следует учитывать при хранении.

Окисление эфедрина гидрохлорида калия гексацианоферратом (III) с одновременным гидраминным расщеплением рекомендовано в качестве испытания на подлинность:



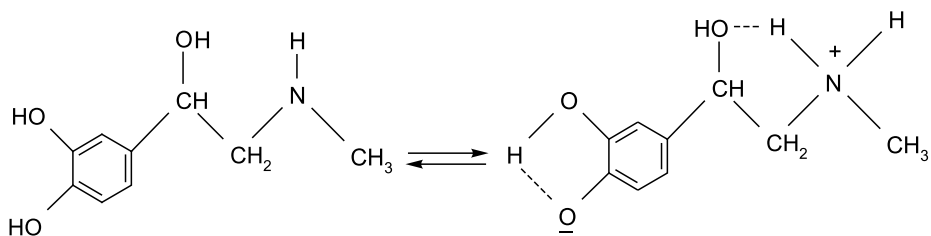
Количественное определение

Содержание эфедрина гидрохлорида определяют методом кислотно-основного титрования в среде муравьиной кислоты с добавлением уксусного ангидрида; титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты.

Известны также и другие методики количественного определения эфедрина гидрохлорида: кислотно-основное титрование в водной среде, аргентометрия, УФ-спектрофотометрия, ФЭК.

Адреналина гидротартрат и норадреналина гидротартрат

Адреналин — *l*-1-(3',4'-дигидроксифенил)-2-метиламиноэтанол, производное β -этанолamina и пирокатехина. Имеет хиральный центр при C_1 . Природному адреналину присуще левое вращение плоскости поляризованного света. Удельное вращение основания -48° , -54° . Адреналин в воде легко растворим из-за образования бетаиновой системы:



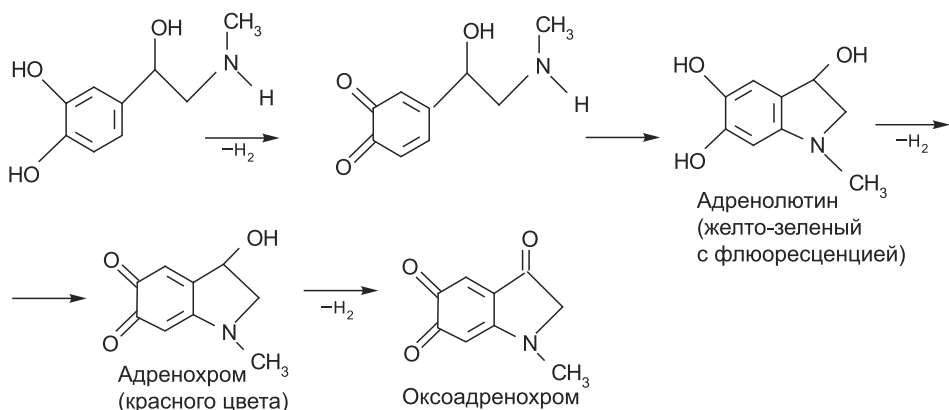
Адреналин применяется в виде солей — гидротартрата или гидрохлорида, а норадреналина — в виде гидротартрата.

Из водных растворов солей, например адреналина гидротартрата, можно осадить основание адреналина действием водного раствора аммиака, далее отфильтровать, высушить его и использовать для определения удельного вращения.

За счет наличия в структуре фрагмента пирокатехина адреналин и норадреналин при взаимодействии с катионами Fe^{3+} образуют окрашенные в изумрудно-зеленый цвет феноляты. При добавлении в пробирку капли раствора аммиака — окрашивание переходит в вишнево-красное. (Подобное окрашивание дают продукты окисления адреналина и норадреналина под действием других окислителей, например, калия йодата и натрия нитрита.)

Это испытание включено в ГФ на адреналина и норадреналина гидротартраты, а также и на другие лекарственные средства, являющиеся по структуре орто-дифенолами (леводопа, метилдопа и др.).

Лекарственные вещества — соли адреналина и норадреналина легко изменяются под действием света и кислорода воздуха. Разложение адреналина (и норадреналина) приводит к образованию нескольких продуктов:



Адреналин окисляется легче норадреналина, так как метильная группа создает бóльшую электронную плотность на атоме азота. Вследствие этого адреналин образует легко окисляемый цвиттер-ион (см. выше), а норадреналин — труднее окисляемый нейтральный хелат.

Различную способность к окислению используют для отличия адреналина от норадреналина. Так, адреналина гидротартрат окисляется 0,1М раствором йода до адренохрома при значениях pH = 3,56 и 6,5, так как ионизирует

и в слабо кислой и нейтральной среде. Норадреналина гидротартрат образует окрашенный норадренохром только при $\text{pH} = 6,5$, где ионизирует лучше по фенольному гидроксилу.

Подлинность лекарственных веществ более достоверно подтверждают с помощью ИК-спектроскопии.

Чистота. Специфической примесью в адреналине является кетон — адреналон (в норадреналине — норадреналон). Определяют адреналон спектрофотометрически в УФ-области спектра. Окисление вторичного спиртового гидроксила до кетогруппы приводит к образованию нового хромофора с максимумом поглощения: $\lambda_{\text{max}} = 310 \text{ нм}$.

Примесь норадреналина в адреналине по ГФ определяют с помощью хроматографии в тонком слое сорбента с использованием в качестве вещества-свидетеля норадреналина гидротартрата.

Количественное определение индивидуальных веществ адреналина гидротартрата и норадреналина гидротартрата проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде.

Количественное определение адреналина и норадреналина гидротартрата в растворах для инъекций проводят методом УФ-спектрофотометрии.

Стабилизация лекарственных форм

Соли адреналина и норадреналина неустойчивы при хранении. Инъекционные растворы стабилизируют добавлением антиоксиданта — натрия метабисульфита. Для изотоничности раствора добавляют натрия хлорид.

Водный раствор адреналина гидрохлорида для инъекций нельзя стерилизовать. Раствор готовят в асептических условиях с добавлением хлорбутанола гидрата (консервант).

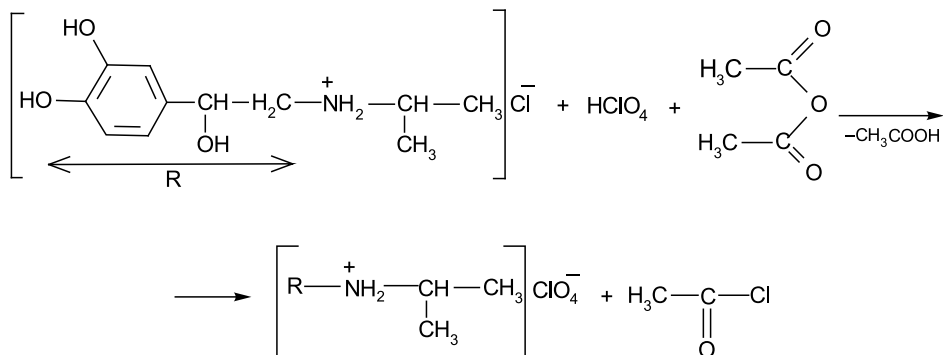
Изадрин

Изадрин — синтетический адреномиметик, созданный на основе природных нейромедиаторов — норадреналина и адреналина. Изадрин окисляется легче других лекарственных веществ группы оксифенилалкиламинов, что связано с электронодонорным эффектом изопропильной группы. При окислении лекарственного вещества раствором йода образуется окрашенный в розовый цвет изопренолон даже в среде хлороводородной кислоты, где диссоциация фенольных гидроксильных групп подавлена (при $\text{pH} = 3,5$ появляется красное окрашивание, а при $\text{pH} = 6,5$ — красно-фиолетовое).

Адреналин, норадреналин, изадрин взаимодействуют также с аммиачным раствором серебра нитрата, реактивом Фелинга и другими окислителями.

Количественное определение изадрин проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде — уксусной кислоте ледяной с добавлением уксусного ангидрида. Присутствие уксусного ангидрида необходимо при количественном определении лекарственных веществ, являющихся солями галогеноводородных кислот. Это обусловлено тем, что галогенид-ионы в среде уксусной кислоты ледяной — слабые сопряженные основания, поэтому их невозможно точно оттитровать. Чтобы избежать ошибки, галогенид-ионы пере-

водят с помощью уксусного ангидрида (или ртути (II) ацетата по методике ГФ) в неионогенное состояние:



Производные оксифенилалифатических аминокислот

Леводопа и метилдопа

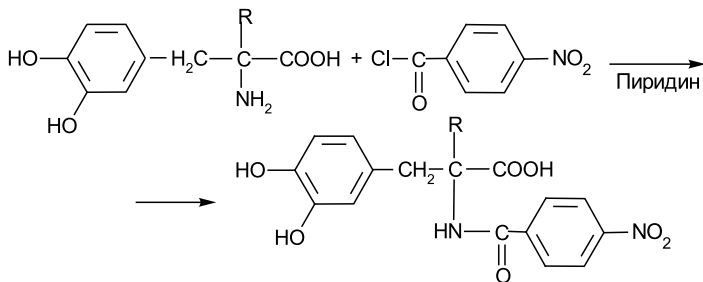
По внешнему виду оба вещества — белые кристаллические порошки, мало-растворимые в воде и спирте. Их плохая растворимость обусловлена способностью образовывать прочные внутренние соли.

Асимметрические атомы углерода обуславливают оптическую активность молекул этих лекарственных веществ. Леводопа и метилдопа — левовращающие изомеры.

Как и другие α -аминокислоты, эти лекарственные вещества — амфолиты. Вступают в биуретовую и нингидриновую реакции.

Будучи производными двухатомного фенола пирокатехина, леводопа и метилдопа вступают во все реакции, характерные для фенолов (с железа (III) хлоридом, индофенольная проба и др.).

Подлинность лекарственного вещества подтверждают методами ИК- и УФ-спектроскопии, а также по реакции замещения с 4-нитробензоилхлоридом:



Данная реакция протекает одинаково для производных арилалкиламинов. При взаимодействии леводопы с 4-нитробеноилхлоридом появляется фиолетовое окрашивание, а метилдопы — оранжевое. Цвета и оттенки могут меняться в зависимости от условий проведения реакции (нагревания, добавления карбоната натрия и др.).

Количественное определение леводопы и метилдопы проводят методом кислотно-основного титрования в среде безводных протогенных растворителей.

Производные арилоксипропаноламинов

Представитель данного класса — анаприлин, являющийся (\pm)-1-изопропил-амино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлоридом.

Определение подлинности лекарственного вещества осуществляют с помощью ИК- и УФ-спектроскопии. Также определяют температуру плавления основания, полученного при подщелачивании водного раствора лекарственного вещества и дальнейшего извлечения основания эфиром.

Для лекарственного вещества возможны также реакции гидраминного расщепления, образование осадков с общеалкалоидными реактивами, окисление вторичного спиртового гидроксила, S_E -реакции.

Количественное определение анаприлина проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной с добавлением уксусного ангидрида, так как лекарственное вещество является солью галогеноводородной кислоты.

Производные нитрофенилалкиламинов

Наиболее известные лекарственные вещества этой группы — **левомицетин**, **левомицетина стеарат** и **левомицетина сукцинат растворимый**.

Левомецетин (хлорамфеникол) — антибиотик, выделенный из актиномицетов в 1947 г. Это первое из нитросоединений, найденных в природе, и в то же время это первый из антибиотиков, полученных синтетически.

Лекарственным веществом с наибольшей антибактериальной активностью служит левовращающий *D*-трео-изомер. Другие изомеры (*D*- и *L*-эритро) токсичны, а *L*-(+)-трео — неактивен. **Синтомицин** — смесь *D*-(-)-трео- и *L*-(+)-трео-изомеров используют как лекарство для наружного применения.

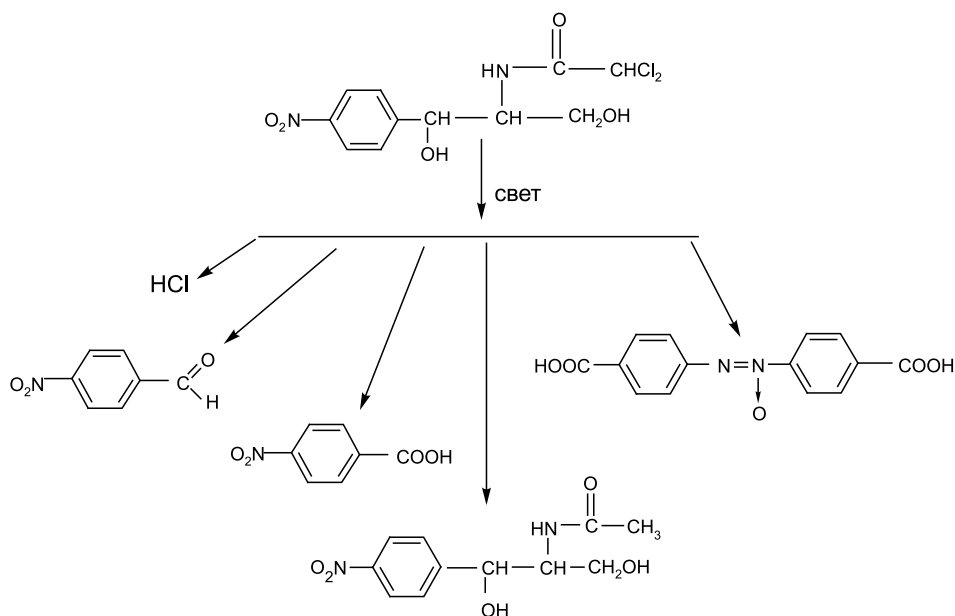
Кислотно-основные свойства

Амидная группа в сочетании с двумя спиртовыми гидроксилами придает левомецетину слабые кислотные свойства. Подобно эфедрину и другим α -аминоспиртам, левомецетин образует с солями меди (II) в слабощелочной среде сине-фиолетовый комплекс, экстрагируемый в бутанол.

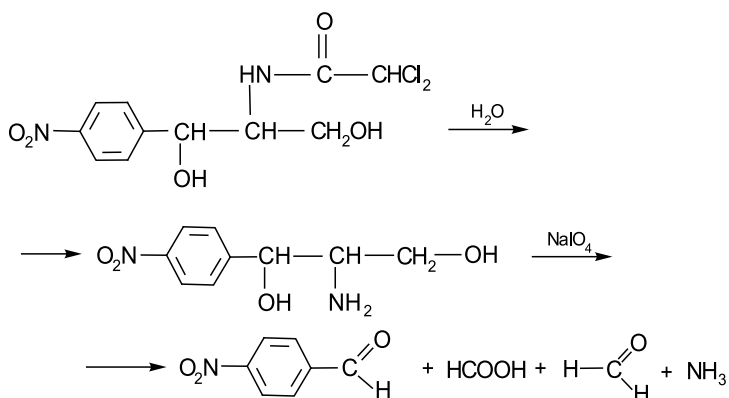
Окислительно-восстановительные свойства

Левомецетин и его производные легко окисляются с образованием окрашенных продуктов. Свет, температура, влага, примеси тяжелых металлов ускоряют окисление. Одновременно с окислением происходит деструкция веществ. На схеме 10.2 указаны продукты превращения левомецетина в водном растворе под воздействием солнечного света:

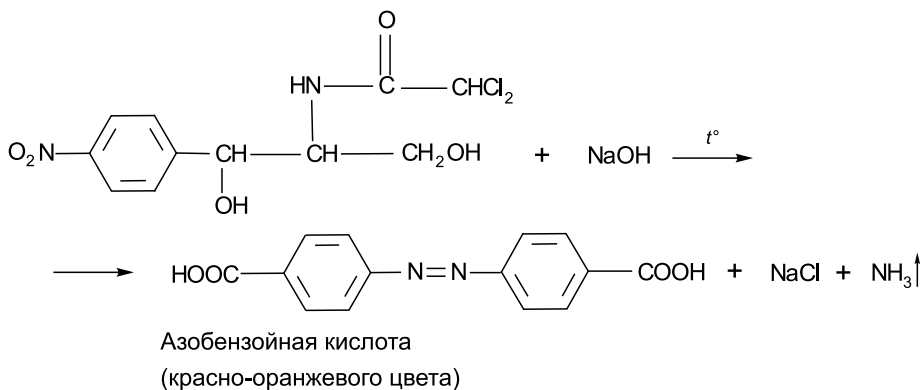
Схема 10.2



Как и другие фенилалкиламины, левометицин подвергается гидраминному расщеплению в различных условиях. Так, гидролиз с последующим окислением периодатом натрия приводит к образованию 4-нитробензальдегида, муравьиной кислоты, формальдегида и аммиака:



Подлинность. Левометицин нагревают с раствором натрия гидроксида. Появляется желтое окрашивание, переходящее в оранжевое. При дальнейшем нагревании выпадает кирпично-красный осадок и появляется запах аммиака:



Образование азосоединений можно объяснить диспропорционированием левомицетина. При этом спиртовые группы окисляются до карбоксильной группы, а нитрогруппа — восстанавливается до азогруппы.

Фильтрат после подкисления азотной кислотой дает характерную реакцию на хлорид-ион.

Другим испытанием подлинности левомицетина служит регистрация спектра водного раствора лекарственного вещества в УФ-области.

Левомецетина стеарат и сукцинат натрия гидролизуются по сложноэфирной группе. Образующаяся при кислотном гидролизе левомицетина стеарата стеариновая кислота поднимается на поверхность реакционной смеси в виде масляных капель, застывающих при охлаждении. Остаток янтарной кислоты сукцината определяют при нагревании лекарственного вещества с резорцином в присутствии серной кислоты концентрированной. Образуется желтого цвета раствор, флюоресцирующий в УФ-свете. Все производные левомицетина вступают в реакцию гидроксамовой пробы.

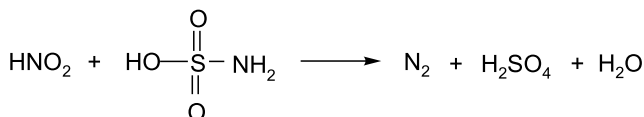
Количественное определение

Левомецетин количественно определяют нитритометрически после восстановления нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы.

Неофициальные методики — аргентометрия (после минерализации ковалентно-связанных атомов хлора), куприметрия, физико-химические методы: УФ-спектрофотометрия, ФЭК.

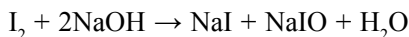
Йодированные производные арилалифатических аминокислот

Применение тиреоидина (действующие вещества которого тироксин и трийодтиронин) и других ЛС этой группы обуславливает определение в них органически связанного йода. Йод в тиреоидине качественно и количественно определяют методом сжигания в колбе с кислородом. В качестве поглощающей жидкости используют раствор крахмала с добавлением сульфаминовой кислоты. Сульфаминовая кислота связывает нитриты, образующиеся при горении белковой части молекулы:

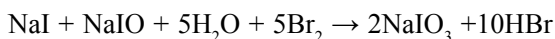


Выделяющийся при горении лекарственного вещества йод окрашивает крахмал в синий цвет.

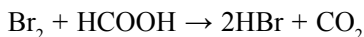
При количественном определении тиреоидина образующийся после сжигания вещества в кислороде йод поглощают раствором гидроксида натрия:



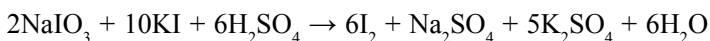
Далее в реакционную среду добавляют уксусную кислоту ледяную, содержащую определенное количество брома для окисления йодида и гипойодита до йодата:



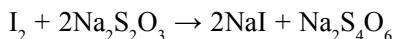
Затем избыток брома удаляют муравьиной кислотой:



После связывания нитритов сульфаминовой кислотой в колбу добавляют разбавленный раствор серной кислоты и избыток калия йодида:



Выделившийся йод титруют раствором натрия тиосульфата:



Наряду с методом сжигания в колбе с кислородом существуют и другие способы минерализации органически связанного йода. По одному из них (восстановительному) навеску лекарственного вещества кипятят в растворе щелочи с добавлением цинка. Образующийся при этом йодид далее количественно определяют аргентометрически.

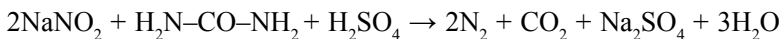
При окислительной минерализации навеску вещества кипятят с калия перманганатом в присутствии серной кислоты. Йод при этом окисляется до йодата:



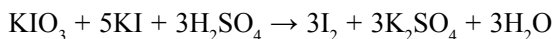
Избыток калия перманганата удаляют, добавляя по каплям раствор натрия нитрита:



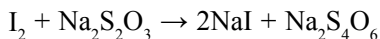
Образующийся при этом небольшой избыток натрия нитрита удаляют мочевиной или кислотой сульфаминовой:



После этого в реакционную среду добавляют калия йодид, в результате чего образуется йод:



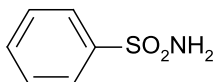
Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



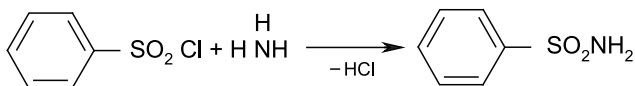
Производные бензолсульфониамидов

К производным бензолсульфониамидов относится большая группа лекарственных веществ, обладающих различной фармакологической активностью: антисептической, антибактериальной, гипогликемической, диуретической.

В основе их химической структуры лежит бензолсульфониамид:



Образование его можно представить как результат взаимодействия хлорангирида бензолсульфоновой кислоты и аммиака:



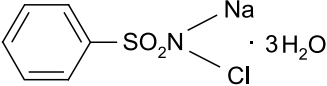
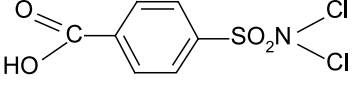
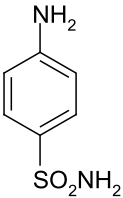
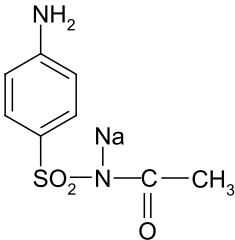
Классификация

Лекарственные средства, представляющие собой производные бензолсульфониламида, по химическому строению разделяют на группы:

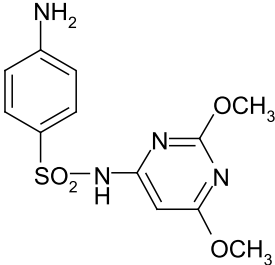
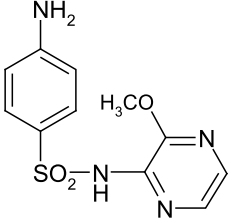
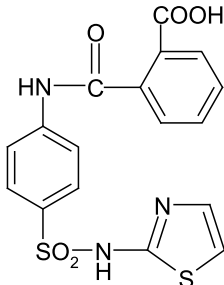
- производные бензолсульфохламирада — антисептические средства (хлорамин Б, галазон (пантоцид));
- производные сульфаниламида — антибактериальные средства (стрептоцид, сульфацил-натрий, сульфадиметоксин, сульфален, фталазол, салазопиридазин);
- производные бензолсульфонилмочевин — пероральные антидиабетические средства (букарбан, глибенкламид, гликлазид, глипизид);
- производные амида хлорбензолсульфоновой кислоты — диуретические средства (дихлотиазид, фуросемид, индапамид).

Таблица 11.1

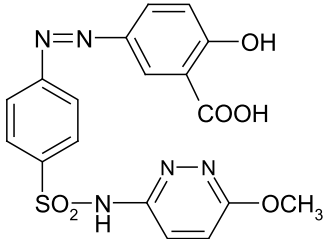
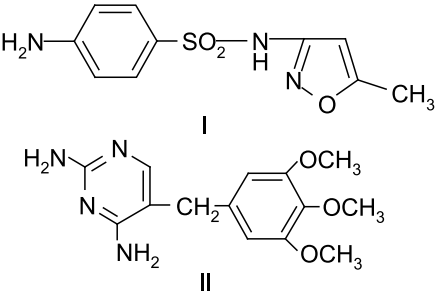
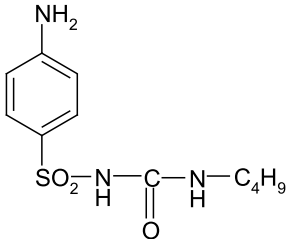
Лекарственные средства группы бензолсульфонамидов

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
Производные бензолсульфохлорамида	
<p>Chloraminum B. Хлорамин Б. Бензолсульфохлорамида-натрий</p> 	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок со слабым запахом хлора. Растворим в воде, легче — в горячей. Растворим в спирте. Лекарственная форма: порошок. Антисептик</p>
<p>Pantocidum. Пантоцид. (Галазон). N-Дихлор-<i>n</i>-карбоксибензол-сульфамид</p> 	<p>Белый порошок со слабым запахом хлора. Очень мало растворим в воде и разбавленных кислотах, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов. Лекарственная форма: таблетки, содержащие 0,0082 г пантоцида, 0,0036 г безводного натрия карбоната и 0,1082 г натрия хлорида. Антисептик</p>
Производные сульфаниламида	
<p>Streptocidum. Стрептоцид. (Сульфаниламид). <i>n</i>-Амино-бензолсульфамид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, растворим в разбавленной хлороводородной кислоте, растворах щелочей и ацетоне. Лекарственные формы: порошок, таблетки 0,3–0,5 г, мазь 5%-я, линимент 5%-й. Антибактериальное средство</p>
<p>Sulfacylum-natrium. Сульфацил-натрий. (Сульфаацетамид). <i>n</i>-Аминобензолсульфониацетамид-натрий</p> 	<p>Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте. Лекарственные формы: глазные капли 10–30%-е и глазные мази 10–20–30%-е. Антибактериальное средство</p>

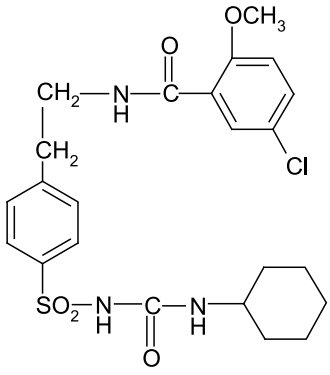
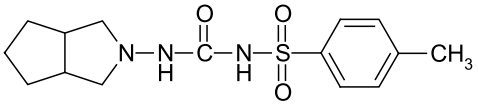
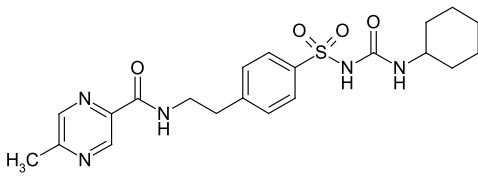
Продолжение таблицы 11.1

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Sulfadimetoxinum. Сульфадиметоксин. 4-Амино-N(2,6-диметоксипиримидин-4-ил) бензолсульфонамид</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко — в разбавленных растворах кислот и щелочей. Лекарственные формы: порошок, таблетки 0,5 г. Антибактериальное средство длительного действия</p>
<p>Sulfalenum. Сульфален. 4-Амино-N(3-метоксипиразин-4-ил) бензолсульфонамид</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей. Лекарственные формы: таблетки 0,2 г. Антибактериальное средство длительного действия</p>
<p>Phthalazolum. Фталазол. (Фталилсульфатиазол). 2[4-(2-Карбоксибензамидо)-бензолсульфамидо-]тиазол</p> 	<p>Белый или почти белый порошок. Очень мало растворим в воде, растворим в спирте, легко растворим в растворе едкого натра. Лекарственные формы: таблетки 0,5 г. Антибактериальное средство</p>

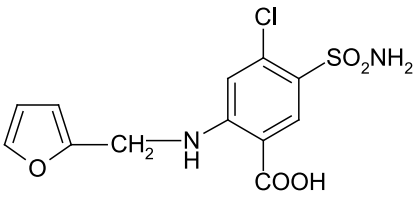
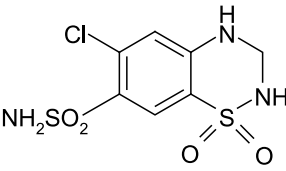
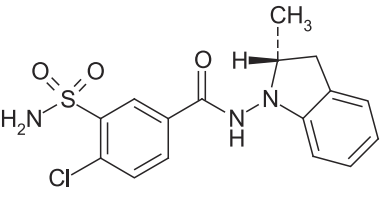
Продолжение таблицы 11.1

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Salazopyridazinum. Салазопиридазин. 5-(<i>n</i>-[N-(3-Метоксипиридазинил-6)-сульфамидо]фенилазо)салициловая кислота</p> 	<p>Мелкокристаллический порошок оранжевого цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, растворим в растворе едкого натра. Лекарственные формы: таблетки 0,5 г. Антибактериальное средство</p>
<p>Ко-тримоксазол</p> 	<p>Комбинированный препарат, содержащий сульфаметоксазол (I) и триметоприм (II). Лекарственные формы: таблетки для взрослых — 400 мг I + 80 мг II; таблетки для детей — 100 мг I + 20 мг II; суспензия для приема внутрь; раствор для инъекций. Антибактериальное средство</p>
<p>Производные бензолсульфонилмочевины</p>	
<p>Viscarbanum. Букарбан (Карбутамид). 1-(4-Аминофенилсульфонил-)-3-<i>n</i>-бутилмочевина</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде. Растворим в спирте, легко растворим в ацетоне и хлороформе. Лекарственная форма: таблетки 0,25 г и 0,5 г. Гипогликемическое средство</p>

Продолжение таблицы 11.1

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Glibenclamidum. Глибенкламид. 2-[[4-[2-[5-Хлор-2-метоксибензоил]амино]этил]фенил]сульфонил-3-циклогексилмочевина</p> 	<p>Белый или почти белый мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки 0,005 г. Гипогликемическое средство</p>
<p>Gliclazidum. Гликлазид. 2-[3-(4-Толлилсульфонил)уреидо]октагидроциклопента[с]пиррол</p> 	<p>Белый или почти белый порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в метиленхлориде, растворим в ацетоне, мало растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки 0,080 г. Гипогликемическое средство</p>
<p>Glipizidum. Глипизид. 1-Циклогексил-3[[4-[[5-метилпиразин-2-ил]карбонил]амино]этил]фенил]сульфонилмочевина</p> 	<p>Белый или почти белый порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде и ацетоне, практически нерастворим в спирте, растворим в разбавленных щелочах. Лекарственная форма: таблетки 0,005 г. Гипогликемическое средство</p>

Окончание таблицы 11.1

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
Производные амида хлорбензолсульфоновой кислоты	
<p>Furosemidum. Фуросемид. 4-Хлор-2[(фуран-2-илметил)амино]-5-сульфамоилбензойная кислота</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, мало растворим в эфире. Лекарственные формы: таблетки 0,04 г, раствор для инъекций 1%-й. Диуретическое средство</p>
<p>Dichlothiazidum. Дихлотиазид. (Гидрохлотиазид). 6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин-7-сульфонамид</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, мало — в спирте, легко — в растворах щелочей. Лекарственная форма: таблетки 0,025 г и 0,1 г. Диуретическое средство</p>
<p>Indapamidum. Индапамид. 4-Хлор-N[(2RS)-метил-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил]-3сульфамоилбензамид</p> 	<p>Белый или почти белый порошок, практически нерастворим в воде, растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки 1,5 мг и 2,5 мг. Гипотензивное (диуретическое) средство</p>

Сходство в химическом строении обуславливает общность в свойствах и возможность применения общих методов анализа для этой группы лекарственных веществ.

Общие физическо-химические свойства

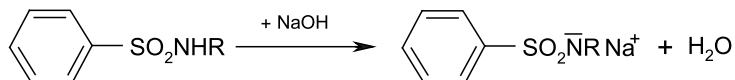
Лекарственные вещества данной группы белые или желтоватые порошки. Салазопиридазин — азокраситель по строению, вещество красно-оранжевого цвета. Большинство из них мало растворимы в воде, растворимы в полярных растворителях, например ацетоне, мало или плохо растворимы в липофильных растворителях: хлороформе и эфире.

Натриевые соли (сульфацил-натрий, хлорамин Б) растворимы в воде.

Наличие хромофорных систем, главным образом ароматического кольца, обуславливает основную полосу поглощения в области 270–280 нм. Это позволяет использовать метод УФ-спектрофотометрии для стандартизации лекарственных средств.

Все бензолсульфониламиды имеют характерные спектры поглощения в ИК-области. ИК-спектроскопию с использованием стандартных образцов или спектров сравнения применяют для идентификации лекарственных веществ.

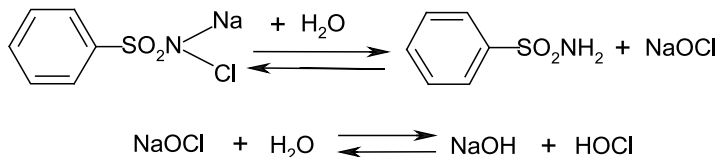
Кислотно-основные свойства. Из-за отрицательного индуктивного эффекта SO_2 -группы бензолсульфониламиды обладают свойствами NH -кислот и растворяются в щелочах с образованием солей:



Ацилирование сульфамидной группы приводит к образованию имидов, обладающих более выраженными NH -кислотными свойствами по сравнению с амидами. Такие бензолсульфониламиды растворяются не только в щелочах, но и в карбонатах.

Соли бензолсульфониламидов хорошо растворяются в воде, их применяют в виде инъекционных растворов и глазных капель (сульфацил-натрий). Водные растворы таких лекарственных веществ вследствие гидролиза имеют щелочную реакцию среды.

Гидролиз хлорамин Б в водном растворе с образованием натрия гидроксида и гипохлорита объясняет характерное изменение окраски красной лакмусовой бумаги с синей на бесцветную:



В натриевых солях сульфаниламидов регламентирован предел щелочности, как примесь, связанная со способом их получения.

Такие лекарственные вещества количественно определяют методом ацидиметрии.

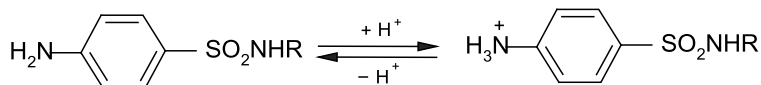
Производные сульфаниламида наряду с NH -кислотным центром имеют центр основности — первичную ароматическую аминогруппу. Они, как и другие производные анилина, — слабые основания.

Вследствие индуктивного эффекта сульфогруппы основность ароматической аминогруппы еще более ослаблена. Величина pK_a по аминогруппе коле-

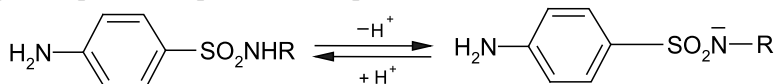
блется в интервале 2,0–2,75. Они растворяются в кислотах, однако устойчивых солей не образуют.

Таким образом, сульфаниламиды — амфолиты с преобладанием кислотных свойств.

Протонирование этих веществ приводит к образованию катиона:



Депротонирование приводит к образованию аниона:

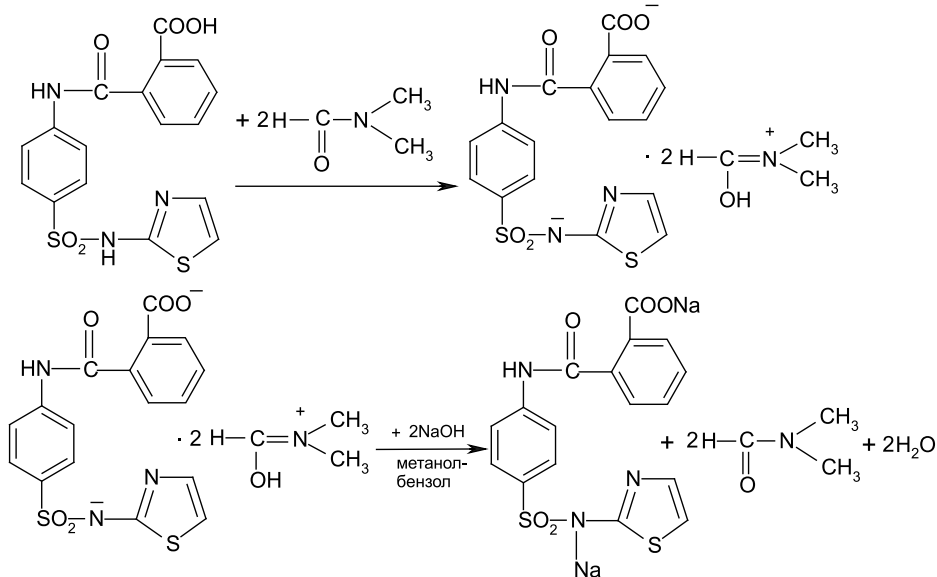


Растворимость лекарственных веществ данной группы, а также pH их растворов, кислотность и щелочность — характеристики их качества.

Как кислоты бензолсульфонамиды могут быть количественно определены методом нейтрализации в протофильных растворителях и ацетоне.

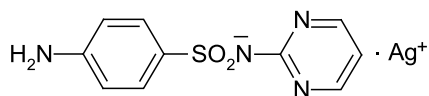
Лучшим растворителем для титрования производных бензолсульфонамидов, величина pK_a которых не превышает 10,5–11,0, служит диметилформамид, так как он имеет высокую диэлектрическую проницаемость, доступен, дешев, мало летуч. Этот растворитель содержит примеси кислотного характера, поэтому его непосредственно перед титрованием нейтрализуют. Титрант — раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола. Такая слабая кислота, как стрептоцид, не может быть оттитрована в диметилформамиде, но титруется в среде *n*-бутиламина растворами метоксида натрия или гидроксида тетрабутил-аммония (индикатор — азафиолетовый). В аналогичных условиях проводится количественное определение глипизиды.

Метод кислотно-основного титрования в диметилформамиде рекомендован для оценки качества фталазола, который титруется как двухосновная кислота:

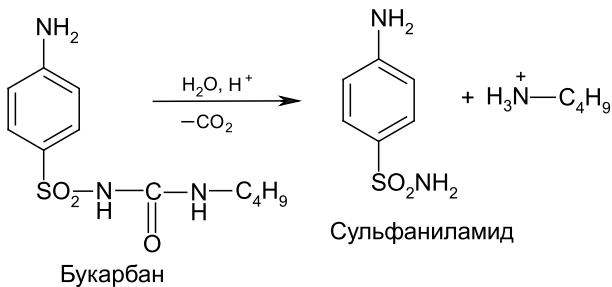


Образование комплексных солей. За счет кислотных свойств бензолсульфониламиды и их производные взаимодействуют с солями тяжелых металлов: меди, серебра, кобальта. В результате реакции образуются комплексные соединения, как правило, нерастворимые в воде, имеющие характерную окраску. Взаимодействие с меди (II) сульфатом имеет дифференцирующее значение и может применяться для подтверждения подлинности лекарственных веществ данной группы. Реакцию проводят в умеренно-щелочной среде, при этом бензолсульфониламиды нейтрализуют 0,1M раствором щелочи по тимолфталеину.

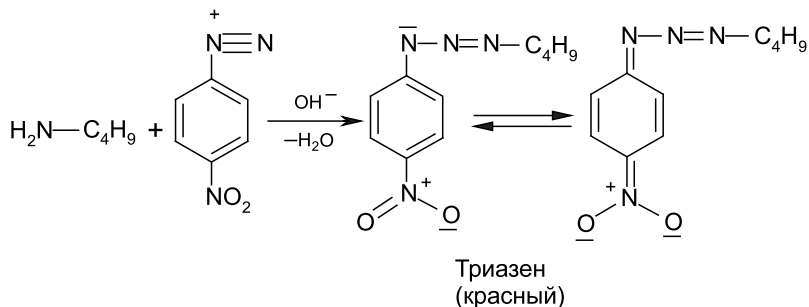
С солями серебра лекарственные вещества данной группы образуют соединения в виде белого осадка. Реакция протекает количественно. Известны серебряные соли сульфаниламидов, которые применяют как лекарственные средства — сульфадiazин (сульфадiazина серебряная соль):



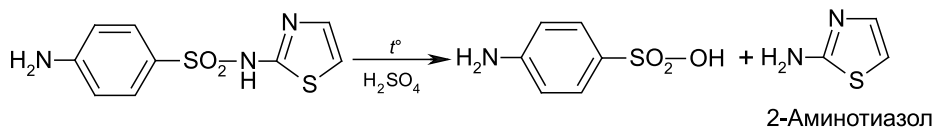
Гидролитическое расщепление — одна из характерных реакций, подтверждающих структуру бензолсульфониламидов. В результате гидролиза образуются продукты, которые легко охарактеризовать по особенностям химического строения. Гидролитическое разложение легче происходит в кислой среде. Щелочной гидролиз затруднен вследствие образования аниона, препятствующего атаке гидроксид-иона:



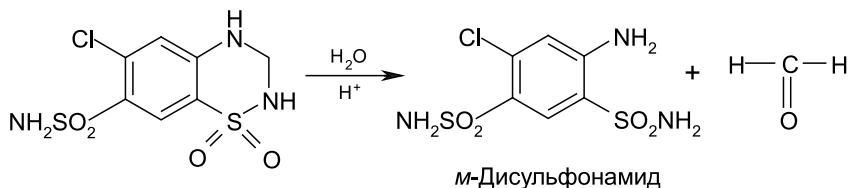
Бутиламин при добавлении щелочи всплывает на поверхность реакционной смеси в виде маслянистых капель с характерным запахом. Его можно перегнать с водяным паром и провести реакцию с диазотированным *n*-нитроанилином:



При кислотном гидролизе норсульфазола образуется 2-аминотиазол, имеющий определенную температуру плавления:



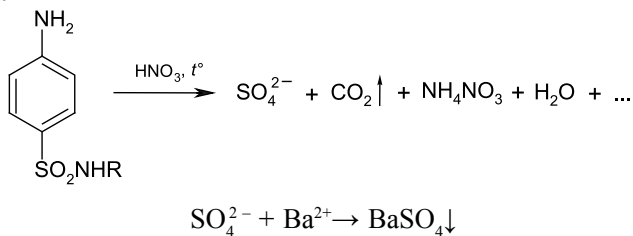
Гидролиз дихлотиазиды в кислой среде приводит к образованию *m*-дисульфонида и формальдегида:



m-Дисульфоамида идентифицируют по температуре плавления (260–263 °С), а также по реакции диазотирования и азосочетания с β-нафтолом.

Для доказательства формальдегида используют реакцию конденсации с динатриевой солью кислоты хромотроповой (образуется краситель пурпурного цвета, с. 113).

Определение сульфамидной серы. Для обнаружения сульфамидной серы вещество подвергают минерализации кипячением с азотной кислотой концентрированной:



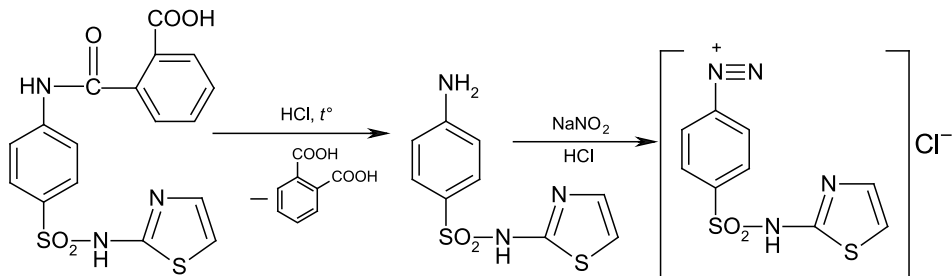
Бария сульфат может служить весовой формой для гравиметрического определения лекарственных веществ.

Химические свойства, обусловленные частными особенностями бензолсульфонидамов. Производные амида сульфаниловой кислоты

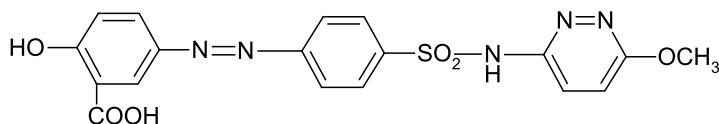
Для производных сульфаниламида характерны химические превращения, связанные с наличием в их структуре первичной ароматической аминогруппы. Из-за неподеленной пары электронов на азоте амины ведут себя как нуклеофилы (см. с. 262).

Диазотирование и азосочетание. Реакция диазотирования и азосочетания со щелочным раствором β-нафтола в присутствии натрия ацетата рекомендована ГФ как общегрупповое испытание на подлинность лекарственных веществ, содержащих первичную ароматическую аминогруппу. При этом конечный продукт реакции представляет собой окрашенный осадок. Взаимодействие с натрия нитритом в кислой среде лежит в основе нитритометрического определения сульфаниламида.

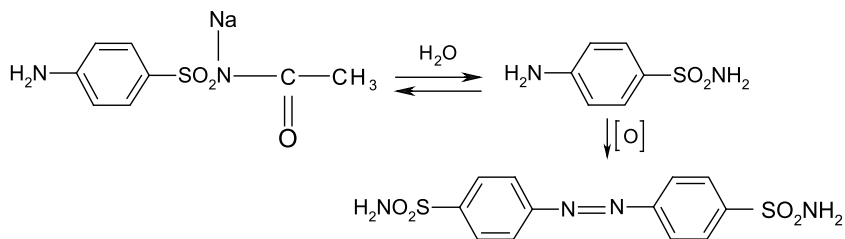
Лекарственные вещества с ацилированной аминогруппой, например фталазол, вступают в реакцию диазотирования после кислотного гидролиза:



К группе азокрасителей относится лекарственное вещество салазопиридазин, полученное на основе салициловой кислоты и сульфацилпиридазина:



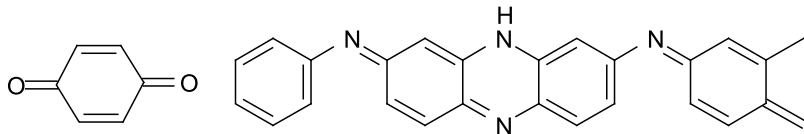
Окисление. Сульфаниламиды легко окисляются даже под действием кислорода воздуха, что приводит к изменению их внешнего вида при хранении. Наиболее легко окисление этих веществ происходит в водных растворах. Изменение окраски (пожелтение) глазных капель сульфацил-натрия обусловлено окислением продукта его гидролитического разложения (сульфаниламида) до азобензол-4,4'-дисульфонида:



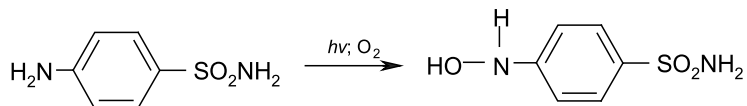
Азобензол- 4,4'-дисульфонида

Для стабилизации глазных капель сульфацил-натрия в промышленных условиях используют натрия тиосульфат в концентрации 0,1–0,15% и 1М раствор хлороводородной кислоты до pH~7,5–8,5, а также 0,5%-го натрия метабисульфит и 1М раствор натрия гидроксида до этого же значения pH раствора.

При окислении веществ с первичной ароматической аминогруппой образуются различные соединения, структура которых зависит от природы окислителя. Установлено, что это могут быть следующие соединения:



Доказано, что один из основных продуктов окисления сульфаниламида кислородом воздуха при участии света — гидроксиминопроизводное:



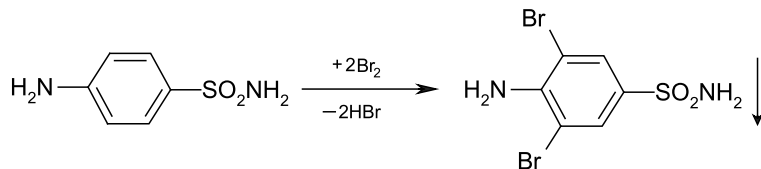
Так как реакцию окисления катализируют соли тяжелых металлов, при испытании на чистоту лекарственных веществ этой группы необходимо определение примеси тяжелых металлов.

Взаимодействие сульфаниамидов с окислителями (например, калия бромат, хлорамин Б, калия дихромат и др.) — их общее свойство. Образование окрашенных продуктов, характерных часто только для одного из них, позволяет осуществлять выбор реактива для надежного определения соответствующего лекарственного вещества. Так, все сульфаниамиды реагируют с водородом пероксида в присутствии железа (III) хлорида. Однако только стрептоцид образует при этом пурпурное окрашивание, поэтому данную реакцию применяют для идентификации стрептоцида в различных лекарственных формах. Для уросульфана характерна реакция окисления натрия нитритом при нагревании с образованием продуктов красного цвета.

При окислении сульфаниамидов хлорамин Б в щелочной среде в сочетании с фенолами образуются индофеноловые красители. Эту реакцию можно применять для количественного фотометрического определения этих веществ в лекарственных формах.

Способность веществ данной группы к окислению проявляется при *пиролизе*, в результате чего образуются окрашенные плавы и газообразные продукты, по которым можно идентифицировать лекарственное вещество. Так, стрептоцид при пиролизе образует плавы сине-фиолетового цвета, при этом выделяются анилин и аммиак. Если в структуре соединения присутствует гетероатом серы, при пиролизе образуется сероводород.

Реакции ароматического цикла. Большинство сульфаниамидов из подкисленных растворов при действии бромной воды выделяют белый или желтоватый осадок дибромпроизводного. Легче других бромруется стрептоцид:



Реакция протекает количественно и может быть использована для его бромометрического определения во внутриаптечном контроле лекарственных форм.

Знание общих свойств бензолсульфонамидов и их проявление в конкретном лекарственном веществе в соответствии с особенностями его строения позволяет выбирать методы анализа при решении любой профессиональной задачи.

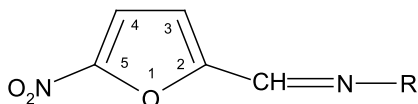
Производные фурана, бензопирана, пиррола, пиразола, имидазола, индола

На основе гетероциклических систем создано множество современных лекарственных средств. Получение многих из них — следствие изучения биологической активности гетероциклических природных соединений. В свою очередь, изучение их синтетических аналогов служит основой для дальнейшего развития синтеза новых лекарств. В последнее время достаточно широко применяют программу компьютерного моделирования лекарств.

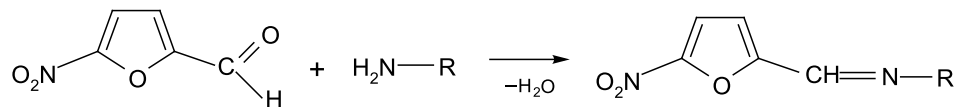
ЛС рассматриваемой группы веществ — разнообразные химические соединения, в которых проявляются закономерности, присущие другим классам и группам химических веществ. Это дает возможность широких обобщений для применения химических и физико-химических закономерностей в решении профессиональных задач провизора.

Производные 5-нитрофурана

Фуран — пятичленный гетероцикл с гетероатомом кислорода, подобно бензолу обладает ароматическим характером. Лекарственные вещества данной группы используют как антибактериальные средства. Строение большинства из них можно представить общей формулой:



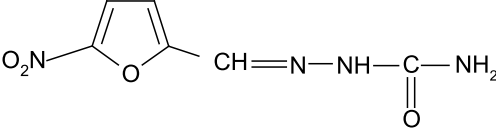
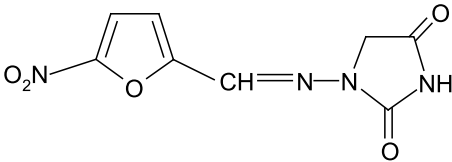
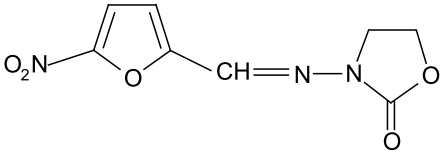
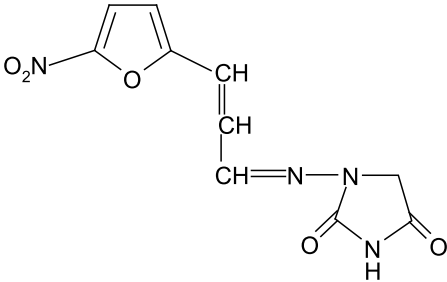
По строению эти вещества можно рассматривать как продукт конденсации альдегида 5-нитрофурфура с соответствующим аминопроизводным:

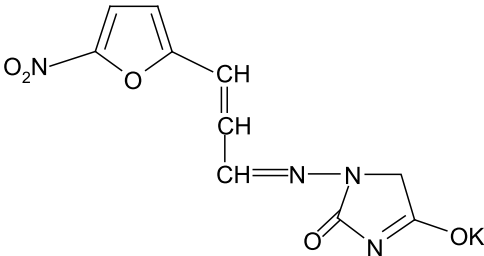


Таким образом, лекарственные вещества данной группы построены по типу оснований Шиффа и содержат азометиновую связь $-\text{CH}=\text{N}-$ (табл. 12.1).

Таблица 12.1

Лекарственные вещества производных 5-нитрофурана

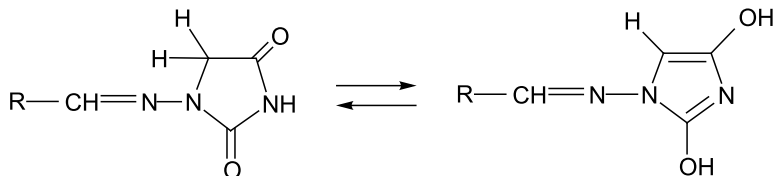
Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Furacilinum</i>. Фурацилин. (Нитрофурал). 5-Нитрофурурола семикарбазон</p> 	<p>Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 95%-м спирте, практически нерастворим в эфире, растворим в щелочах. Лекарственные формы: таблетки, мазь. Антибактериальное средство</p>
<p><i>Furadoninum</i>. Фурадонин. N-(5-Нитро-2-фурурилен)-1-аминогидантоин</p> 	<p>Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде и 95%-м спирте, мало растворим в ацетоне. Лекарственная форма: таблетки. Антибактериальное средство</p>
<p><i>Furazolidonum</i>. Фуразолидон. N-(5-Нитро-2-фурурилен)-3-аминооксазолидон-2</p> 	<p>Желтый или зеленовато-желтый порошок, практически нерастворим в воде и эфире, очень мало растворим в 95%-м спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антибактериальное и антипротозойное средство</p>
<p><i>Furaginum</i>. Фурагин. (Фуразидин). N-(5-Нитро-2-фурил)-аллилиден-аминогидантоин</p> 	<p>Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и 95%-м спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антибактериальное средство</p>

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Furaginum solubile</i>. Фурагин растворимый (Солафур). Калиевая соль фурагина</p> 	<p>Лекарственные формы: таблетки, капсулы, смесь для приготовления раствора местного применения (содержит 10% фурагина растворимого и 90% натрия хлорида)</p>

Кислотно-основные свойства

Производные 5-нитрофурана — вещества кислотного характера. У фурацилина кислотные свойства обусловлены подвижным атомом водорода амидной группы в остатке семикарбазида.

Фурадонин проявляет кислотные свойства за счет кето-енольной и лактим-лактамной таутомерии в гидантоиновом фрагменте:



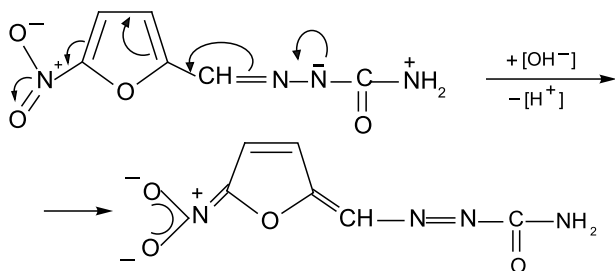
Лактим-лактамная таутомерия обуславливает возможность существования фурагина в двух формах — кислотной (лактамной) и солевой (лактимной).

У фуразолидона кислотные свойства выражены слабее, чем у других лекарственных веществ группы 5-нитрофурана.

Кислотные свойства лекарственных веществ группы 5-нитрофурана проявляются в следующих видах взаимодействия:

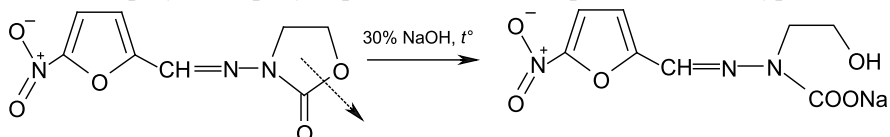
- с водными растворами щелочей;
- с протофильными растворителями (пиридином, диметилформамидом);
- с ионами тяжелых металлов.

Все лекарственные вещества данной группы реагируют с раствором натрия гидроксида, что приводит к углублению их окраски, поэтому реакция со щелочью — общегрупповая для данных веществ. Фурацилин при растворении в 10%-м растворе натрия гидроксида дает оранжево-красное окрашивание. При этом происходит депротонирование NH-кислотного центра, что вызывает перераспределение электронной плотности, а это, в свою очередь, приводит к ионизации вещества и образованию новой сопряженной системы двойных связей. Эти два фактора и являются причиной изменения окраски:



Образование темно-красного окрашивания при действии раствора натрия гидроксида на фурадонин обусловлено таутомерными превращениями в ядре гидантоина (см. выше), что также приводит к образованию дополнительных двойных связей и ионизации.

Фуразолидон взаимодействует с 30%-м раствором щелочи при нагревании, в результате реакции происходит расщепление лактонного цикла (ядро оксазолидона) и образуется продукт реакции — ионизированная соль бурого цвета:

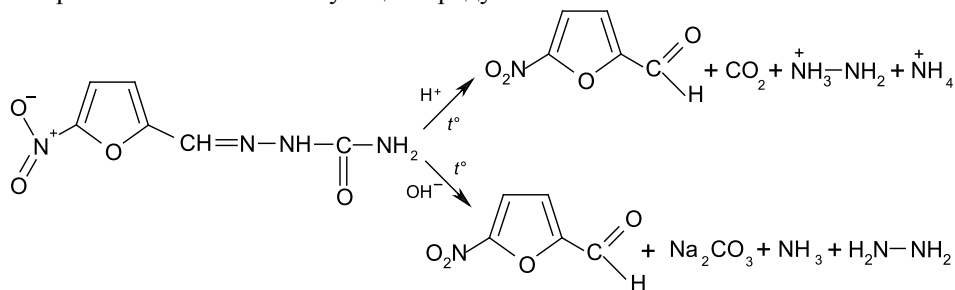


Реакция с групповым реагентом — раствором натрия гидроксида — лежит также в основе количественного фотометрического определения лекарственных веществ группы 5-нитрофурана.

За счет кислотных свойств производные 5-нитрофурана растворяются в протофильных растворителях (пиридине, диметилформамиде) с образованием окрашенных анионов, которые с катионами щелочных металлов образуют соли различного цвета. Это свойство позволяет дифференцировать данные вещества.

Кислотный характер производных 5-нитрофурана дает возможность проводить реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов (Cu^{2+} , Co^{2+} , Ag^+). Эти реакции неспецифичны.

Гидролитическое расщепление. Данное свойство связано с наличием в структуре лекарственных веществ — производных 5-нитрофурана — азометиновой, амидной и сложноэфирной групп. Его используют для отличия фурацилина от других веществ этого ряда. Являясь семикарбазоном, фурацилин подвергается гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде при нагревании с образованием соответствующих продуктов:

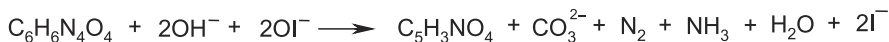
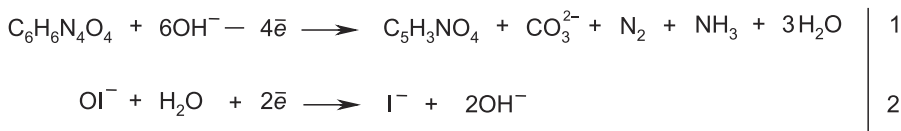
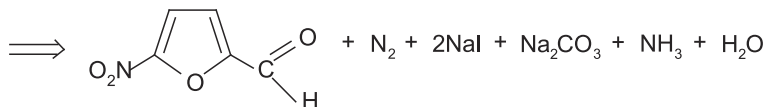
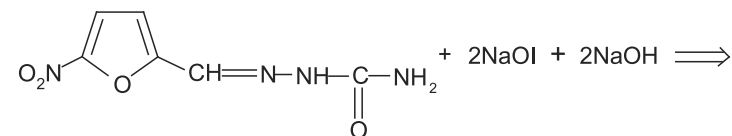
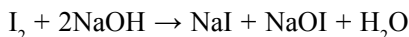


Методы количественного анализа

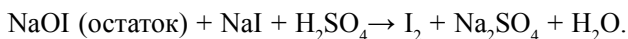
Кислотно-основное титрование в неводной среде. Как вещества кислотного характера производные 5-нитрофурана можно титровать в среде протопфильных растворителей (например, диметилформамид, пиридин, бутиламин) стандартными растворами метоксидов натрия или лития. Так, Международная фармакопея (4-е издание) рекомендует этот метод для фурадонина (среда — диметилформамид, титрант — 0,1M раствор лития метоксида), который титруется как одноосновная кислота.

Метод фотометрии. Метод основан на измерении поглощения света в видимой области спектра растворов производных 5-нитрофурана в протопфильных растворителях (как окрашенных соединений, имеющих собственные хромофорные группы). Иногда для лучшей ионизации добавляют спиртовые или водные растворы щелочей.

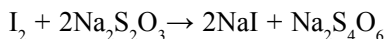
Йодометрическое определение. Метод обратной йодометрии используют для количественного определения фурацилина. Определение основано на окислении остатка гидразина йодом в щелочной среде. Щелочь необходима для гидролиза фурацилина и освобождения остатка гидразина. При этом образуется натрия гипйодит, который и окисляет фурацилин:



При дальнейшем добавлении серной кислоты идет реакция:



Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



При расчете молярной массы эквивалента $[M(1/z)]$ фурацилина по данной методике $z = 4$.

Условия проведения (малое количество щелочи и короткое время действия реактива — 1–2 мин) должны обеспечить окисление только гидразина, но не альдегида фурфурола.

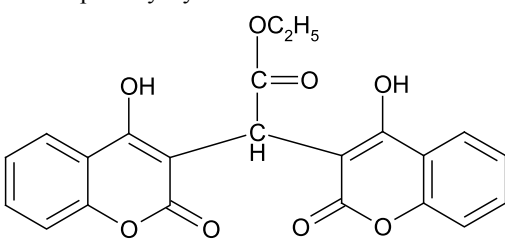
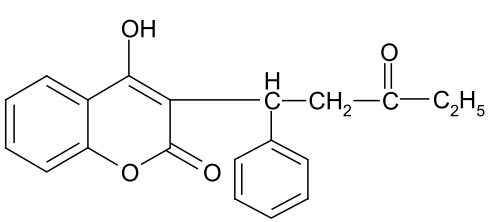
Производные бензопирана

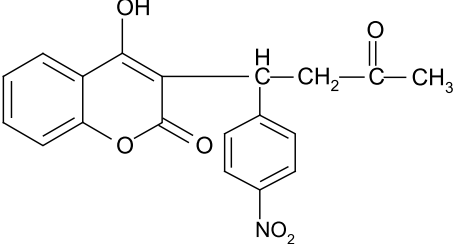
Данная группа включает ЛС разного фармакологического действия:

- производные кумарина (табл. 12.2) — этилбискумацетат (неодикумарин); фепромарон, аценокумарол (синкумар) — антикоагулянты;
- хромановые соединения — токоферола ацетат (витамин группы E);
- фенилхромановые соединения — рутозид (рутин), кверцетин, дигидро-кверцетин (витамины группы P).

Производные кумарина

Таблица 12.2

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Ethylbiscoumacetate</i>. Этилбискумацетат. (Неодикумарин). Этиловый эфир 4-гидрокси-α-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-ил)-2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-уксусной кислоты</p> 	<p>Белый или со слегка кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, трудно — в ацетоне, мало растворим в 95%-м спирте и эфире. Лекарственная форма: таблетки. Антикоагулянт</p>
<p><i>Fepromaron</i>. Фепромарон. 3-α-фенил-β-пропионил-3-этил-4-оксикумарин</p> 	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, мало растворим в 95%-м спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антикоагулянт</p>

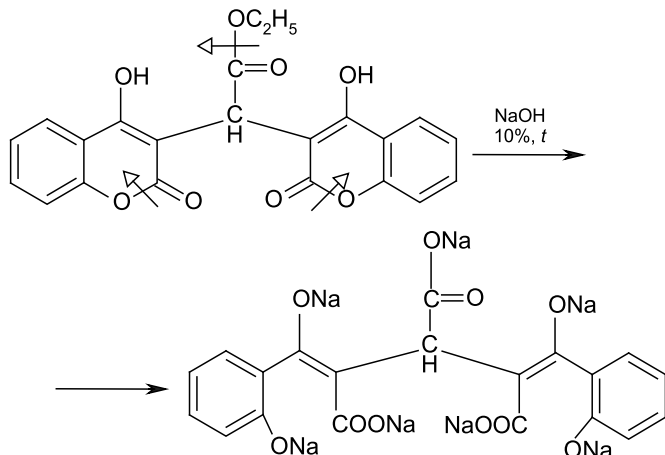
<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Acenocumarol</i>. Аценокумарол. (Синкумар). 3-[α-(4-нитрофенил)-β-ацетил-этил]-4-оксикумарин</p> 	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Нерастворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антикоагулянт</p>

В основе молекулы этилбискумацетата лежит ядро кумарина — лактона *o*-оксикоричной кислоты. С другой стороны, лекарственное вещество является сложным эфиром (этиловым) замещенной уксусной кислоты и содержит два енольных гидроксила. Эти структурные фрагменты обуславливают химические свойства и методы анализа этилбискумацетата и близких к нему по строению фепромарона и аценокумарола.

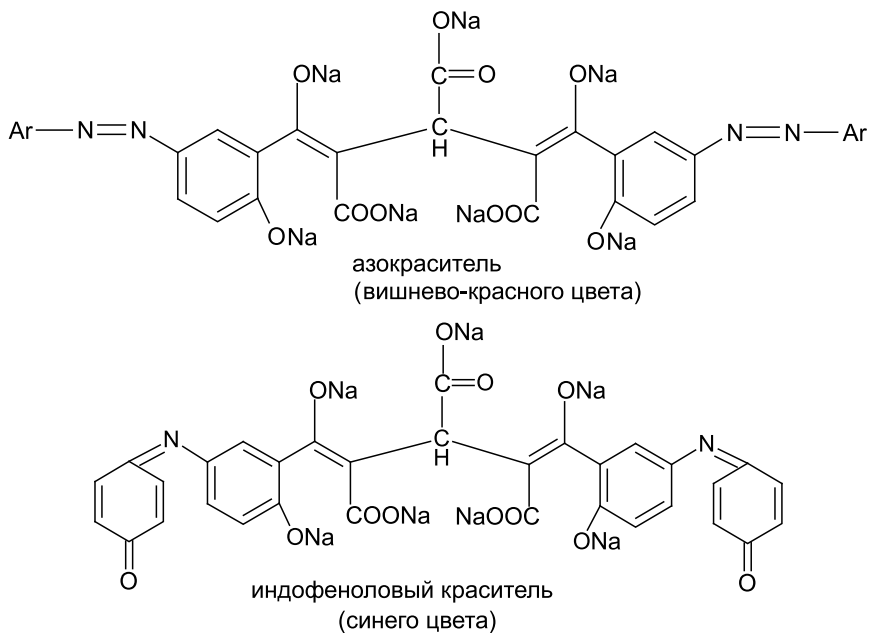
Кислотные свойства. Как енол неодикумарин относится к OH-кислотам, поэтому он реагирует с раствором натрия гидроксида (эту реакцию применяют в количественном определении), а также дает окрашенную комплексную соль с железа (III) хлоридом (реакция подлинности).

Гидролитическое разложение. Как лактон и сложный эфир неодикумарин подвергается гидролитическому разложению. Характер продуктов реакции зависит от условий ее проведения.

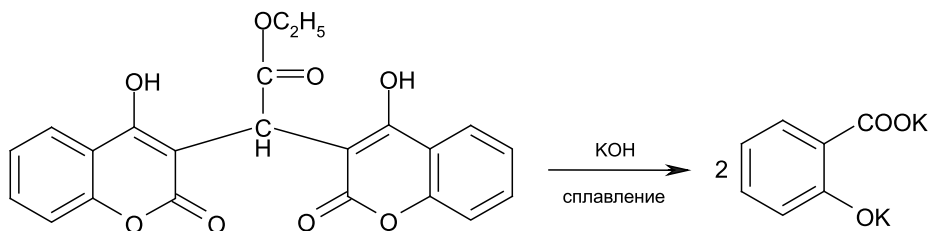
Так, при нагревании с 10%-м раствором натрия гидроксида идет раскрытие лактонного цикла с образованием фенолокислоты:



Продукт реакции (уже как фенол) можно идентифицировать с помощью реакций электрофильного замещения — образования азокрасителя (путем сочетания с солями диазония) и индофенолового красителя (с хинонимином):



При реакции в жестких условиях (при сплавлении с кристаллическим калием гидроксидом) идет деструкция молекулы с образованием калиевой соли салициловой кислоты, которую идентифицируют с железа (III) хлоридом:



Гидроксамовая реакция. За счет лактонного цикла и сложноэфирной группы неодикумарин вступает в гидроксамовую реакцию, что можно использовать для его качественной и количественной оценки. Реакция не является специфичной, так как ее дают и другие сложные эфиры, лактоны, амиды, лактамы.

Для проведения реакции лекарственное вещество нагревают со щелочным раствором гидроксиламина. При этом образование гидроксамовой кислоты идет по трем фрагментам молекулы: сложноэфирной группе и двум лактонным циклам. Затем получают окрашенную соль — железа (III) гидроксамат или меди (II). гидроксамат

Реакция ацетилирования. Енольные гидроксилы обуславливают способность неодикумарина давать сложные эфиры — при действии уксусного ангидрида идет реакция ацетилирования с образованием диацетата, который идентифицируют по температуре плавления. Эту реакцию используют также для количественного определения.

Количественное определение

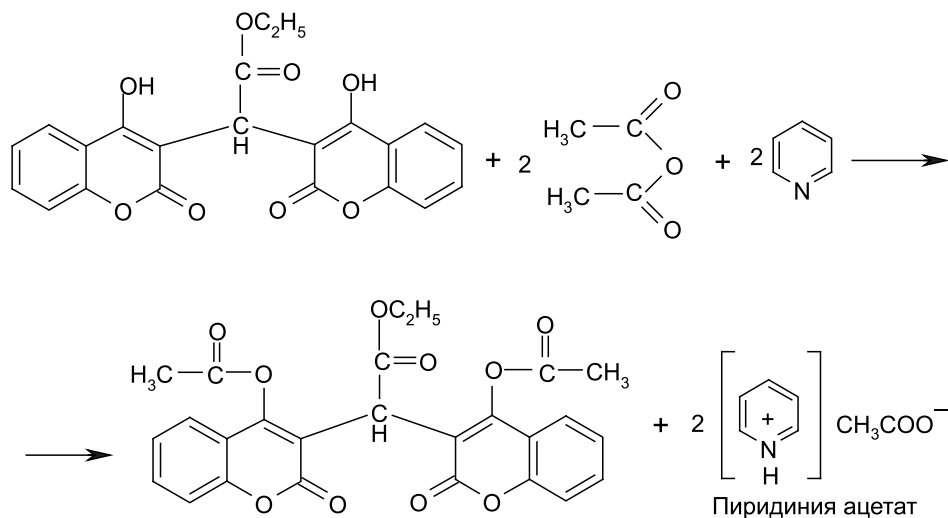
Алкалиметрия. За счет кислотных свойств неодикумарин после растворения в ацетоне титруют водным раствором натрия гидроксида. В этих условиях этилбискумацетат ведет себя как одноосновная кислота, образуя однозамещенную соль (енолят). Молярная масса эквивалента в данном случае равна молярной массе лекарственного вещества.

Кислотно-основное титрование в неводной среде

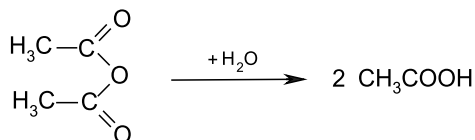
Навеску этилбискумацетата растворяют в протофильном растворителе (бутиламине) и титруют стандартным раствором лития метоксида. Здесь лекарственное вещество ведет себя как двухосновная кислота и молярная масса эквивалента равна 1/2 молярной массы этилбискумацетата.

Ацетилирование

Метод основан на реакции этерификации. На первой стадии неодикумарин нагревают с ангидридом уксусной кислоты в присутствии пиридина. При этом образуется диацетат и выделяется уксусная кислота, связываемая пиридином:



На второй стадии избыток уксусного ангидрида подвергают гидролизу, в результате чего образуется уксусная кислота:



На третьей стадии выделившуюся уксусную кислоту и ацетат пиридиния титруют стандартным 0,1М раствором натрия гидроксида.

Параллельно проводят контрольный опыт.

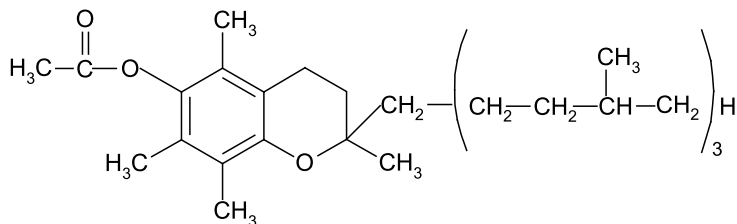
Содержание этилбискумацетата (%) определяют по формуле:

$$C (\%) = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V_{\text{о.о.}}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a},$$

где $V_{\text{к.о.}} - V_{\text{о.о.}}$ — разница объемов 0,1М раствора натрия гидроксида, пошедшего на титрование в контрольном и основном опытах, мл; k — коэффициент поправки к титрованному раствору; T — титриметрический фактор пересчета; a — масса навески, г.

Хромановые соединения

Токоферола ацетат (*Tocopheroli acetat*), витамин Е — 6-ацетокси-2,5,7,8-тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-хроман:



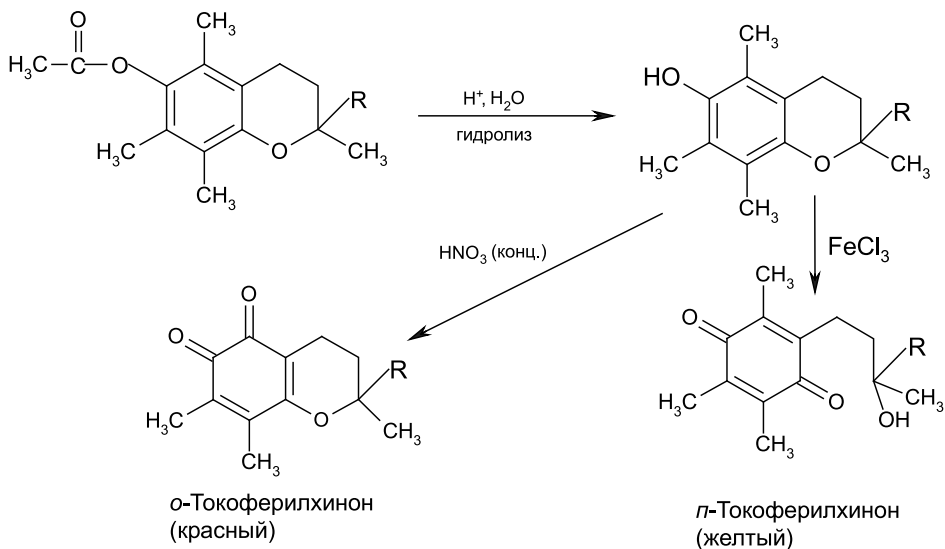
Светло-желтая прозрачная вязкая маслянистая жидкость со слабым запахом. На свету окисляется и темнеет. Практически нерастворим в воде, растворим в 95%-м спирте, очень легко в эфире, хлороформе и растительных маслах.

В основе молекулы токоферола лежит ядро хромана (бензодигидропирана). Применяют в виде сложного эфира (ацетата), который более устойчив.

Токоферол имеет характерное поглощение в УФ-области спектра с максимумом при 285 нм в абсолютном спирте.

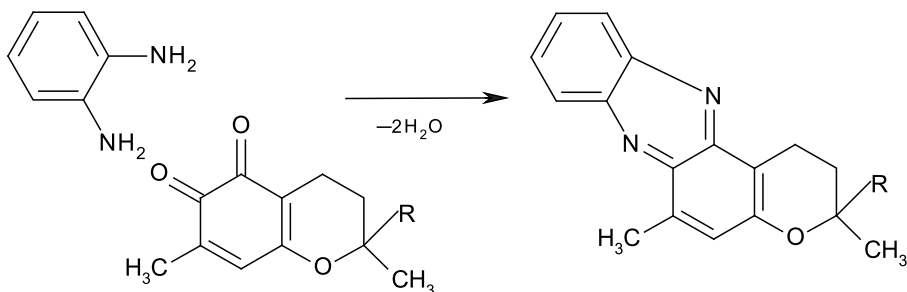
Восстановительные свойства

Характерное свойство токоферола ацетата — способность к окислению из-за наличия в молекуле лекарственного вещества фенольного гидроксила. Химическая структура продуктов окисления и их окраска зависят от характера окислителя. При действии железа (III) хлорида и церия (IV) сульфата образуется *n*-токоферилхинон желтого цвета. Взаимодействие токоферола с сильными окислителями, например с азотной кислотой концентрированной, приводит к образованию *o*-токоферилхинона красного цвета:

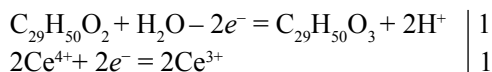
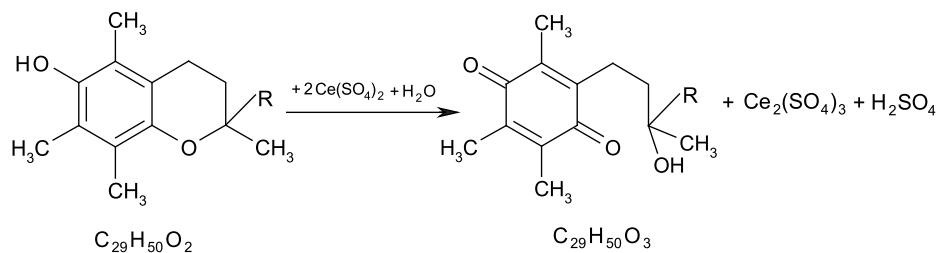
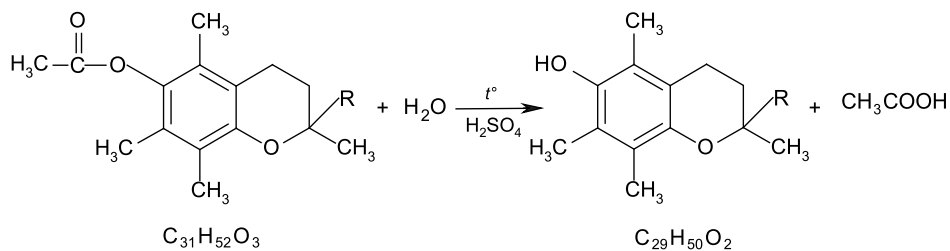


Слабые окислители действуют на токоферола ацетат только после гидролиза. При взаимодействии лекарственного вещества с железом (III) хлоридом ион Fe^{3+} восстанавливается до иона Fe^{2+} , который с *o*-фенантролином или α, α -дипиридиллом образует хелатные комплексы оранжево-красного цвета.

При конденсации продукта окисления токоферола азотной кислотой (*o*-токоферилхинона) с *o*-фенилендиамином образуется феназиновый краситель красно-оранжевого цвета с желто-зеленой флуоресценцией:

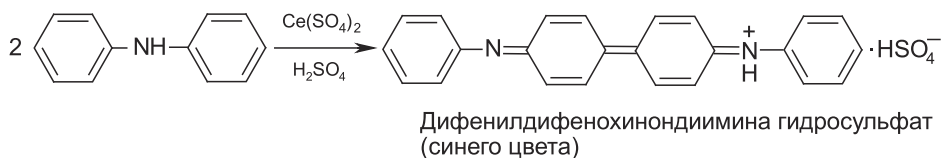


Количественное определение. Токоферола ацетат количественно определяют цериметрически, используя выраженные восстановительные свойства лекарственного вещества. После предварительного гидролиза токоферола ацетата (нагревание с раствором серной кислоты) образовавшийся токоферол титруют стандартным раствором церия (IV) сульфата. При этом токоферол окисляется до *l*-токоферилхинона:



Как видно из уравнения реакции, молярная масса эквивалента равна 1/2 молярной массы токоферола ацетата.

В качестве индикатора применяют дифениламин (бесцветный), который в точке эквивалентности окисляется избыточной каплей титранта до окрашенного в синий цвет дифенилдифенохинондиимина гидросульфата:

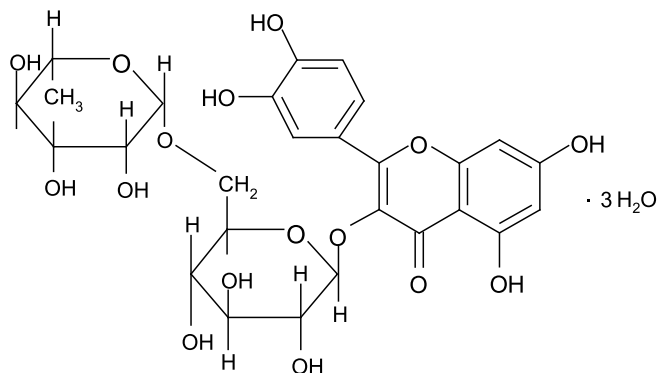


Легкая окисляемость токоферола ацетата, особенно на свету, — причина его нестабильности при хранении.

Фенилхромановые соединения

К данной группе лекарственных веществ относятся флавоноиды (витамины группы Р) — рутозид (рутин), кверцетин и дигидрокверцетин.

Рутозид (*Rutosidum*) — 3-рутинозид кверцетина или 3-рамногликозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон:



Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в 95%-м спирте, практически нерастворим в растворах кислот, эфире, хлороформе, ацетоне и бензоле, растворим в разбавленных растворах едких щелочей.

По химическому строению рутин — гликозид. Сахарная часть (дисахарид рутиноза) включает *D*-глюкозу и *L*-рамнозу. Агликон кверцетин относится к флавоноидам, содержащим ядро хромана.

Для рутина характерно поглощение в УФ- и видимой областях спектра при двух максимумах — 259 и 362,5 нм. Это свойство используют для подтверждения подлинности, доброкачественности (при определении примеси кверцетина) и количественного анализа.

Кислотные свойства

Наличие фенольных гидроксильных групп придает соединению кислотные свойства и, как следствие, способность растворяться в разбавленных щелочах с углублением окрашивания до желто-оранжевого.

Образование азокрасителя

Как фенол рутин способен вступать в реакцию азосочетания с образованием азокрасителя. Для этого необходимо сначала получить соль диазония и добавить ее к щелочному раствору рутина. Появляется темно-красное окрашивание.

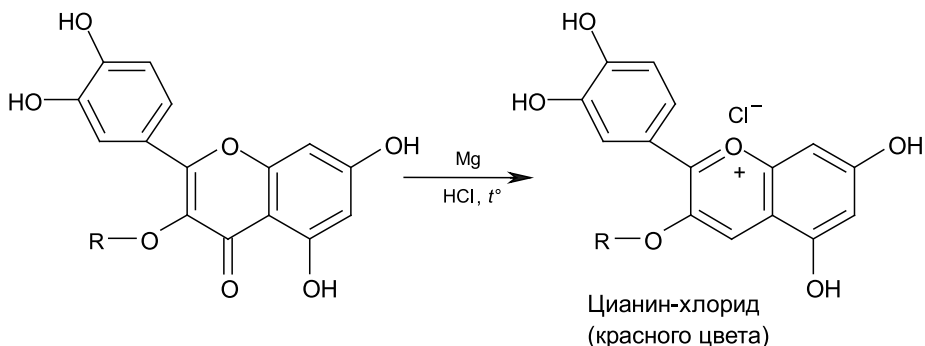
Реакции на сахарный компонент

Будучи гликозидом, рутин дает положительную реакцию на сахарный компонент с реактивом Фелинга, что позволяет отличить его от кверцетина (агликона). Для этого рутин предварительно подвергают кислотному гидролизу при нагревании, в результате чего разрушается гликозидная связь и освобождаются сахара, обладающие восстановительными свойствами. Далее при кипячении с реактивом Фелинга образуется красный осадок меди (I) оксида.

Образование пирилиевых солей (цианидиновая проба)

Специфическая реакция подлинности на рутин и кверцетин — цианидиновая проба. Она основана на образовании окрашенных пирилиевых солей при восстановлении водородом флавоноидного фрагмента. Для этого на спиртовой раствор рутинозида действуют хлороводородной кислотой концентрированной и

порошком магния. Появляется красное окрашивание, присущее цианин-хлориду — соли бензопирилия или бензопироксония:



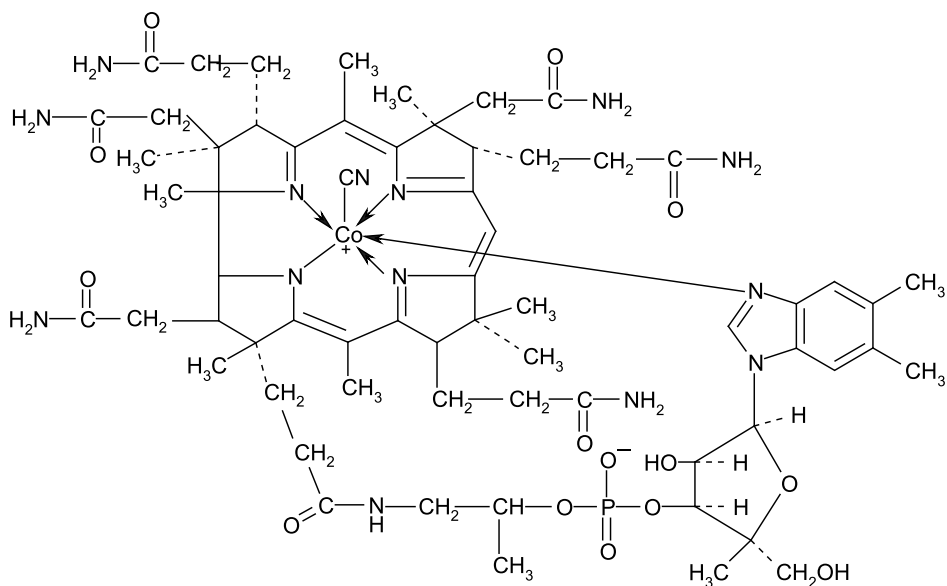
Количественное определение

За счет ароматичности системы и наличия сопряженных двойных связей в сочетании с карбонильной группой рутин поглощает в УФ-области спектра. Измеряют оптическую плотность спиртового раствора лекарственного вещества при определенной длине волны.

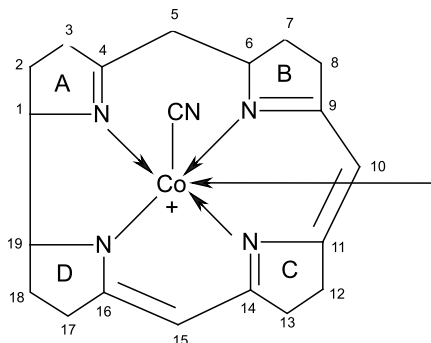
Производные пиррола

Витамины группы B_{12}

К лекарственным средствам данной группы относятся цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид. По своей структуре витамин B_{12} — кобальтовый комплекс нуклеотида бензимидазола и макроциклической корриновой системы:



Нуклеотидная часть молекулы включает нуклеиновое основание (5,6-диметилбензимидазол), углеводный фрагмент (рибозу) и остаток фосфорной кислоты. Корриновая система состоит из трех пирролиновых циклов (A, B, C) и одного пирролидинового (цикл D):



В центре этой системы находится атом кобальта, который связан тремя координационными связями с гетероатомами азота пирролиновых циклов и четвертой ковалентной связью — с атомом азота пирролидинового кольца D.

Кроме того, кобальт связан ковалентной связью с цианогруппой и координационной связью с гетероатомом азота 5,6-диметилбензимидазола нуклеотидной части молекулы. Связь кобальта с остатком фосфорной кислоты является электровалентной, т. е. положительный заряд кобальта частично нейтрализован отрицательным зарядом фосфорной кислоты. Таким образом, цианокобаламин представляет собой одновременно и хелат, и внутреннюю соль, где катионом является корриновый фрагмент, а анионом — нуклеотидная часть.

В корриновой части присутствуют три ацетамидных группы (в C_2 , C_7 , C_{18}) и четыре пропионамидных (в C_3 , C_8 , C_{13} , C_{17}), а также восемь метильных групп, причем в C_{17} амидная группа замещена остатком аминок спирта.

Таким образом, нуклеотидная и корриновая части молекулы соединены между собой следующими связями:

- пептидной и сложно-эфирной связью (через 1-аминопропанол-2, этерифицированный фосфорной кислотой); поскольку последняя этерифицирована также рибозой, витамин B_{12} можно рассматривать и как диэфир;
- координационной связью атома кобальта с гетероатомом азота бензимидазола;
- электровалентной связью между остатком фосфорной кислоты и атомом кобальта.

В молекуле цианокобаламина есть несколько асимметрических атомов углерода, поэтому лекарственные вещества этой группы оптически активны (левовращающие).

Оксикобаламин отличается от цианокобаламина тем, что атом кобальта связан не с CN-группой, а с оксигруппой, и, кроме того, является солью (гидрохлоридом).

В кобамамиде атом кобальта соединен ковалентной связью не с CN-группой, а с β -дезоксиаденозилным остатком.

Физические и физико-химические свойства

По внешнему виду цианкобаламин, оксикобаламин и кобамамид — кристаллические порошки темно-красного цвета. Цианкобаламин умеренно и медленно растворим в воде, растворим в 95%-м спирте, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне. Кобамамид трудно растворим в воде; оксикобаламин растворим в воде.

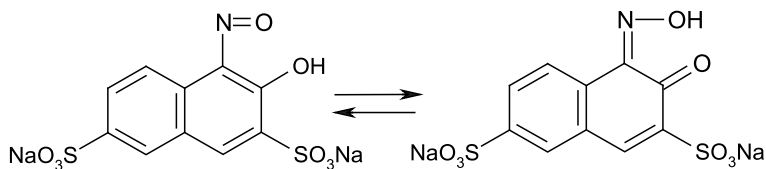
Все указанные лекарственные вещества поглощают свет в УФ- и видимой областях спектра, поэтому спектрофотометрию широко используют в их анализе: для идентификации, количественной оценки, определения поглощающих примесей. Спектр поглощения цианкобаламина характеризуется тремя полосами поглощения с максимумами при 278, 361 и 550 нм. Поглощение при 278 нм обусловлено наличием фрагмента 5,6-диметилбензимидазола, при 361 нм — корриновой системой с шестью сопряженными двойными связями, при 550 нм — наличием атома кобальта.

Методы анализа

Кроме определения спектральных характеристик при испытании на подлинность проводят реакции на кобальт и цианогруппу.

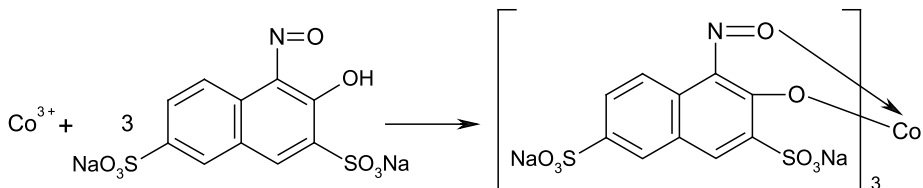
Определение кобальта

Предварительно кобальт переводят в ионогенное состояние, для чего лекарственное вещество сплавляют с калия гидросульфатом. Плав нейтрализуют щелочью, добавляют уксусную кислоту и натрия ацетат (буферная смесь), а затем раствор нитрозо-*R*-соли (1-нитрозо-2-нафтол-3,6-дисульфонат натрия):



Нитрозо-*R*-соль (в двух таутомерных формах)

Появляется красное окрашивание, сохраняющееся после добавления хлороводородной кислоты и кипячения. Последнее указывает на прочность комплекса, образованного трехвалентным кобальтом с реактивом:



Определение цианогруппы

Навеску цианкобаламина нагревают в пробирке с щавелевой кислотой, под действием которой выделяется циановодородная кислота. Последнюю обнару-

живают с помощью фильтровальной бумаги, смоченной раствором бензидина и меди (II) ацетата, в результате чего образуется окрашенное в синий цвет комплексное соединение.

Цианокобаламин (а также оксикобаламин и кобамамид) количественно определяют спектрофотометрически с применением стандартного образца лекарственного вещества.

Стабильность и хранение

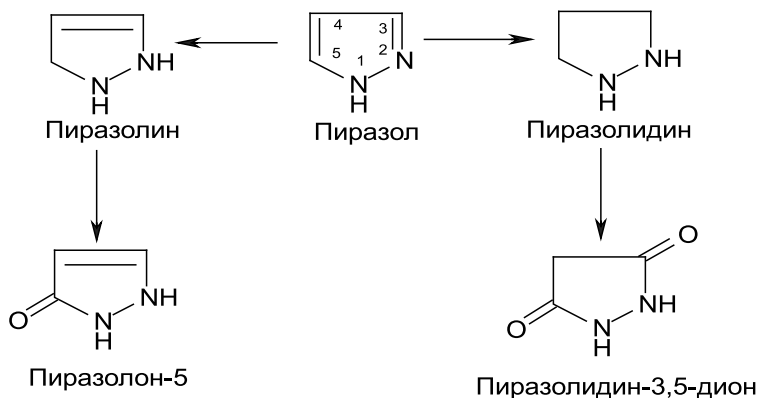
Цианокобаламин неустойчив в кислой и щелочной средах, так как при этом идет инактивация его как витамина. Наибольшая устойчивость цианокобаламина отмечена при $\text{pH} = 4,0\text{--}6,0$. Оксикобаламин и кобамамид устойчивы в слабокислых буферных средах.

Микрофлора поглощает витамины группы B_{12} , поэтому необходимо хранение в асептических условиях. Окислители, восстановители, соли тяжелых металлов также инактивируют эти вещества.

Цианокобаламин хранят в сухом, защищенном от света, месте при комнатной температуре; кобамамид — при температуре не выше $+5\text{ }^\circ\text{C}$, а оксикобаламин — при температуре не выше $+10\text{ }^\circ\text{C}$, так как два последних лекарственных вещества термолабильны.

Производные пиразола

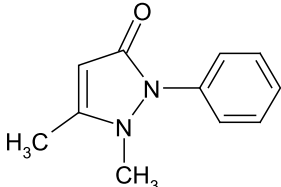
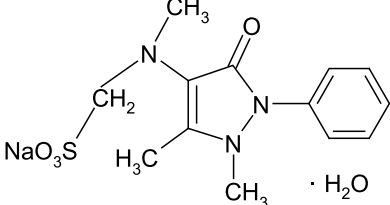
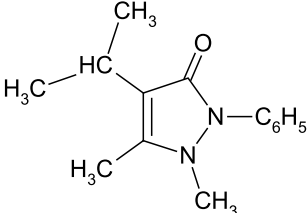
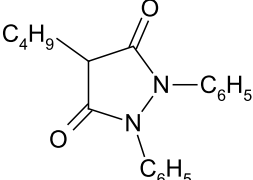
Пиразол — пятичленный гетероцикл ароматического характера с двумя гетероатомами азота в C_1 и C_2 . В медицине применяют производные пиразолина — пиразолон-5:



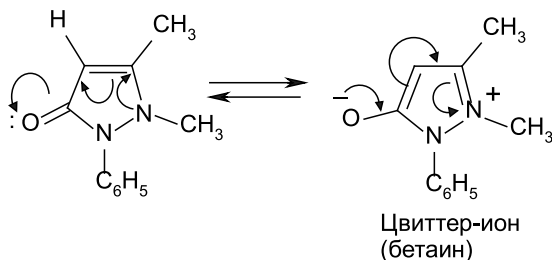
К этой группе относятся антипирин, анальгин и пропифеназон. Другое лекарственное вещество — бутадиион является производным пиразолидин-3,5-диона (табл. 12.3). ЛС этого ряда относятся к группе анальгетиков-антипиретиков.

Таблица 12.3

Лекарственные средства производных пиразола

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Phenazonum (antipyrinum)</i>. Феназон (антипирин). 1-Фенил-2,3-диметилпиразолон-5</p> 	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, трудно растворим в эфире. Лекарственная форма: таблетки</p>
<p><i>Metamizolum natrium (analginum)</i>. Метамизол натрия (Анальгин). 1-Фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия</p> 	<p>Белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок. В присутствии влаги быстро разлагается. Растворим в 1,5 частях воды, 160 частях 95%-го спирта, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций</p>
<p><i>Propurphenazonum</i>. Пропифеназон. 1-Фенил-2,3-диметил-4-изопропилпиразолон-5</p> 	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, метилхлориде, хлороформе и эфире</p>
<p><i>Phenylbutazonum (Butadionum)</i>. Фенилбутазон (бутадон). 1,2-Дифенил-4-бутилпиразолидин-дион-3,5</p> 	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко растворим в хлороформе, эфире, ацетоне и растворе натрия гидроксида, практически нерастворим в разбавленных кислотах</p>

Антипирин и анальгин растворимы в воде, что связано с особенностями их химического строения. Анальгин — натриевая соль замещенной сернистой кислоты. Растворимость антипирина в воде обусловлена его способностью образовывать при растворении в воде внутреннюю соль (цвиттер-ион) или бетаиновую структуру, которая хорошо сольватируется водой:



Для производных пиразолона характерно поглощение в ИК- и УФ-областях спектра. УФ-спектры имеют два максимума в интервалах 243–245 нм и 265–275 нм. Данное свойство используют как для идентификации, так и для количественной оценки веществ в лекарственных формах.

Кислотно-основные свойства

Производные пиразолона имеют слабо выраженный основной центр — гетероатом азота в положении 2. Атом азота в положении 1 практически не проявляет основных свойств из-за влияния атома кислорода карбонильной группы и фенильного радикала.

Таким образом, антипирин — слабое однокислотное основание. Водный раствор его нейтрален ($\text{pH} = 6,0\text{--}7,5$).

Анальгин — натриевая соль довольно сильной замещенной сульфокислоты, поэтому его водные растворы имеют нейтральную реакцию среды ($\text{pH} = 6,0\text{--}7,5$).

Как азотсодержащие органические основания лекарственные вещества группы пиразолона образуют с общеалкалоидными реактивами осадки комплексных солей. Следует отметить особенность проведения реакции с реактивом Люголя (раствор йода в калия йодиде). Антипирин с раствором йода сначала образует бесцветный йодопирин, поэтому при добавлении первых капель реактива происходит обесцвечивание йода, а затем (при избытке реактива) выпадает бурый осадок комплексной соли — периодида.

В случае анальгина при действии первых капель реактива идет окисление лекарственного вещества с образованием окрашенных продуктов, а при добавлении избытка реактива — осадок периодида (или полийодида).

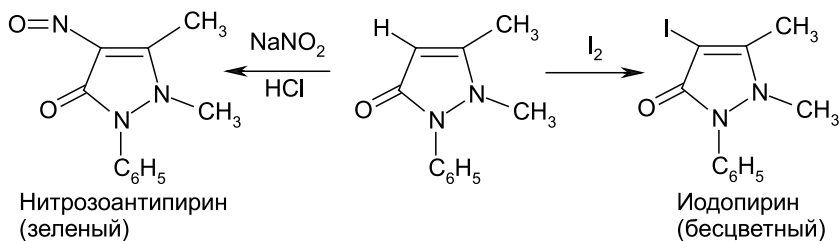
Антипирин

Реакция комплексообразования

За счет способности давать в водном растворе цвиттер-ион антипирин образует с железа (III) хлоридом комплексную соль красного цвета, обесцвечивающуюся при добавлении неорганических кислот.

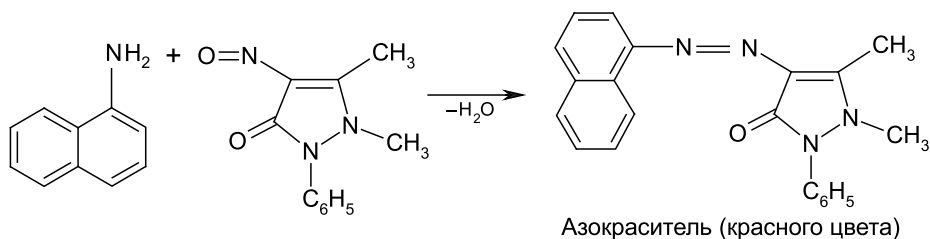
Реакции электрофильного замещения

Вследствие образования бетаиновой структуры и ее ароматического характера антипирин вступает в S_E -реакции по C_4 . Электрофилами являются нитрозо- и нитропроизводные, а также галогены, поэтому в отличие от анальгина антипирин не окисляется растворами йода и натрия нитрита в кислой среде, а образует продукты замещения:

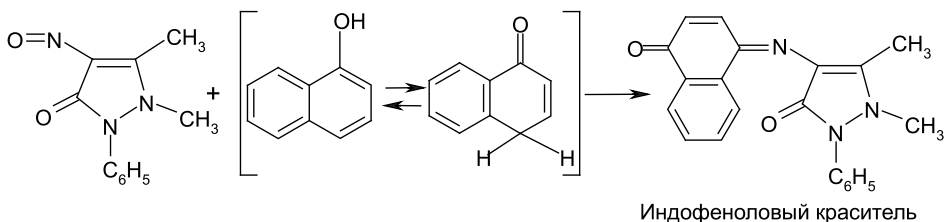


Реакцию образования нитрозоантипирина применяют для идентификации антипирина и его количественного определения методом фотоэлектроколориметрии. Реакцию используют также для открытия нитрит-иона.

На основе нитрозоантипирина можно получить азокраситель при взаимодействии с 1-нафтиламином:



Индофеноловый краситель образуется при сочетании нитрозоантипирина с 1-нафтолом (в кетоформе):



Реакция взаимодействия с йодом лежит в основе количественного определения антипирина йодометрическим методом. При действии на антипирин избытка титрованного раствора йода образуется йодопирин (см. выше) и выделяется йодоводородная кислота, которую связывают натрия ацетатом, чтобы предотвратить обратную реакцию. Поскольку йодопирин может адсорбировать йод, для его извлечения добавляют хлороформ. Избыток йода титруют натрия тиосульфатом до обесцвечивания хлороформного слоя. Параллельно проводят контрольный опыт.

Анальгин

Реакции окисления

Анальгин проявляет выраженные восстановительные свойства, обусловленные наличием неустойчивой частично гидрированной системы пиразолина и гидразиновой группировки. Кроме того, его реакционная способность усилена радикалом при С₄. Способность к окислению определяет реакции идентификации, метод количественного анализа и особенности хранения.

В качестве окислителей для идентификации анальгина используют железа (III) хлорид, серебра нитрат, натрия нитрит, калия йодат и др.

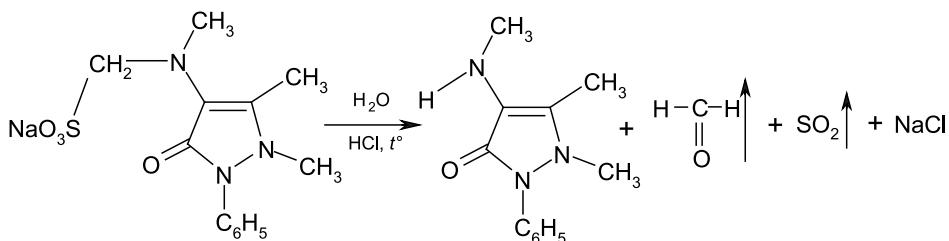
Анальгин с раствором серебра нитрата сначала дает белый осадок соли серебра, затем окрашенный продукт окисления и выделение осадка металлического серебра.

При взаимодействии анальгина с калия йодатом в кислой среде сначала возникает малиновое окрашивание (продукты окисления анальгина), затем (вследствие восстановления калия йодата до йода) — образование бурого осадка перйодида.

Анальгин дает также реакцию образования берлинской лазури.

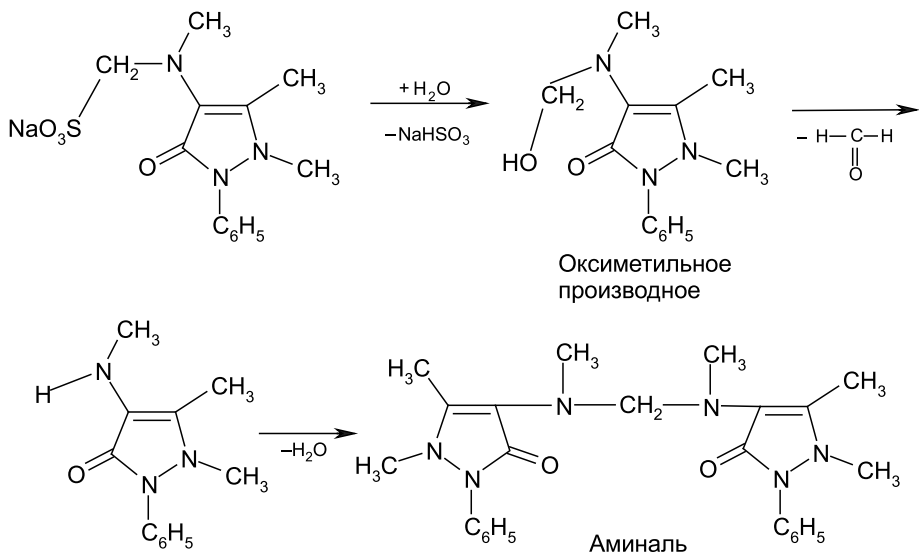
Реакции гидролитического расщепления

Анальгин подвергается гидролитическому расщеплению в кислой, нейтральной и щелочной средах, особенно при нагревании. Реакцию кислотного гидролиза используют для идентификации анальгина: серы (IV) оксид и формальдегид обнаруживают по запаху. Кроме того, наличие формальдегида можно подтвердить реакцией образования ауринового красителя с хромотроповой или салициловой кислотой в присутствии серной кислоты концентрированной:



Образование равновесной системы

В водном растворе анальгин образует равновесную систему, включающую непосредственно лекарственное вещество и продукты его разложения: оксиметильное производное, натрия гидросульфит, формальдегид, метиламиноантипирин и аминаль:



Метиламиноантипирин

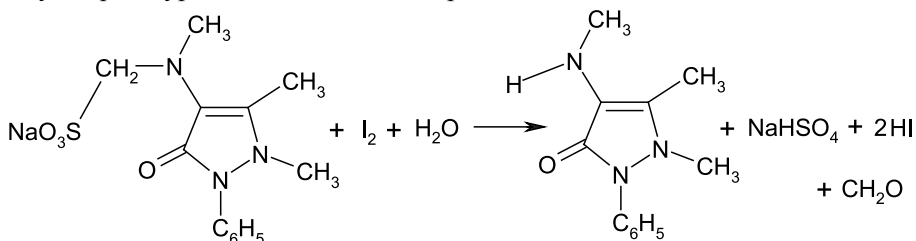
Под действием света и кислорода воздуха может происходить окисление анальгина, поэтому фармакопея нормирует прозрачность, а вследствие возможного гидролиза — кислотность и щелочность.

При испытании на чистоту определяют также потерю массы при высушивании, так как анальгин — кристаллогидрат.

Количественное определение

На способности анальгина к окислению основано его количественное определение йодометрическим методом. При этом идет окисление сульфитной серы до сульфатной. Во избежание преждевременного гидролиза лекарственного вещества навеску растворяют в спирте (колба сухая!), прибавляют 0,01М раствор хлороводородной кислоты для разложения анальгина и титруют 0,1М раствором йода до желтого окрашивания. Кислота необходима для гидролиза остатка натрия метилсульфоната и предотвращения окисления выделяющегося формальдегида (альдегиды окисляются в щелочной среде).

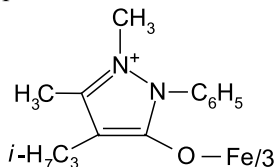
Суммарное уравнение химической реакции:



Пропифеназон

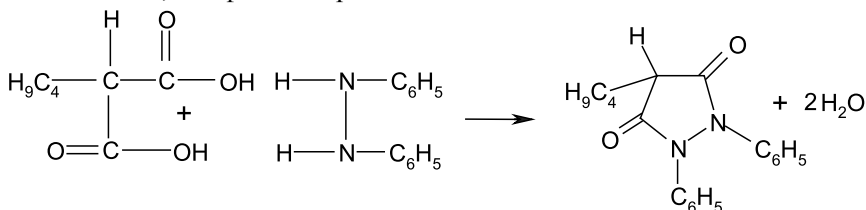
В отличие от антипирина пропифеназон обладает липофильными свойствами за счет изопропильного радикала в 4-м положении.

Аналогично антипирину пропифензол с ионами железа (III) образует комплексное соединение от красно-коричневого до красно-фиолетового цвета в зависимости от реакции среды:



Бутадион

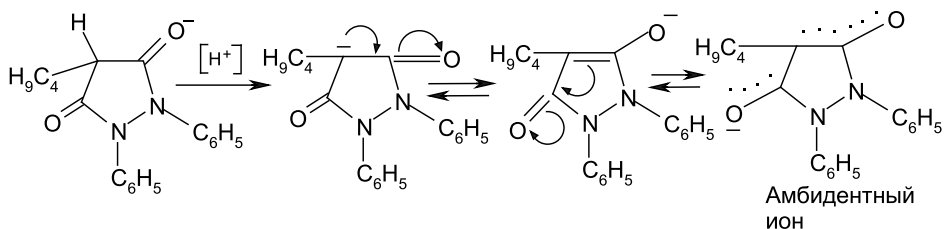
По химическому строению бутадион — циклический гидразид бутилмалоновой кислоты и 1,2-дифенилгидразина:



Бутадион поглощает в УФ- и ИК-областях спектра, что используют для его идентификации. УФ-спектры имеют одну полосу поглощения с максимумами при 240 нм в нейтральной и кислой средах и при 264 нм в щелочной среде.

Кислотно-основные свойства

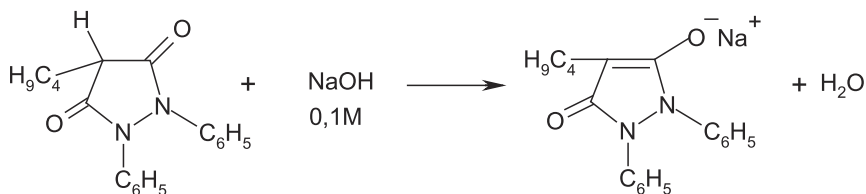
Бутадион проявляет кислотные свойства за счет подвижного атома водорода у C_4 , стоящего рядом с электроотрицательными карбонильными группами и, как следствие, способности к кето-енольной таутомерии. В щелочной среде идет депротонирование СН-кислотного центра и образование мезомерно-стабилизированных ионов:



Таким образом, в растворах щелочей бутадион находится в виде амбидентного иона.

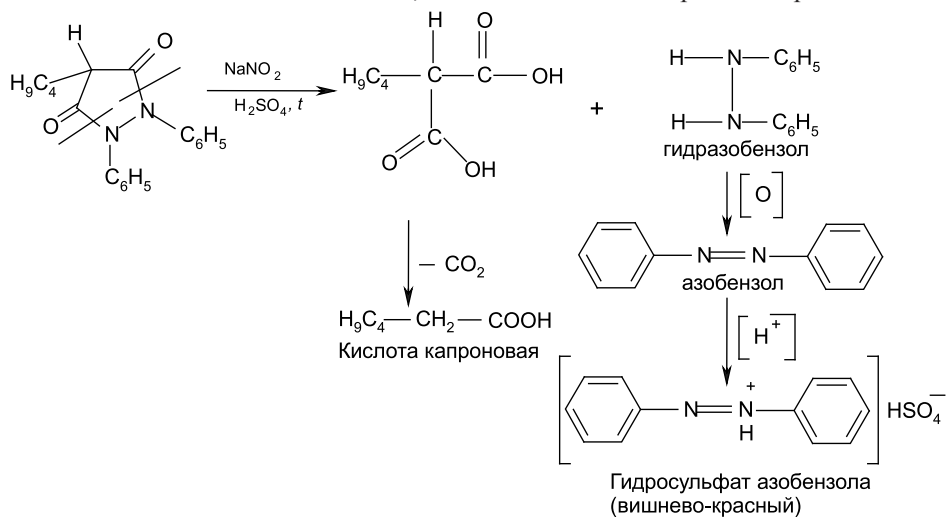
За счет выраженных кислотных свойств вещество образует нерастворимые окрашенные комплексные соли с ионами тяжелых металлов. Так, реакцию с раствором меди (II) сульфата используют для определения подлинности фенилбутадиона (образуется осадок серо-голубого цвета).

Кислотные свойства бутадиона лежат в основе его количественного определения методом алкалометрии. При этом навеску вещества титруют 0,1М стандартным раствором натрия гидроксида в среде ацетона, который растворяет лекарственное вещество и препятствует гидролизу образующейся натриевой соли:



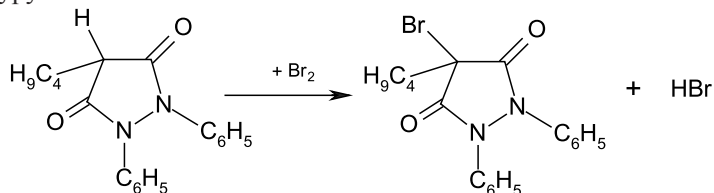
Реакции окисления

Бутадион как производное полностью гидрированной системы довольно устойчив к окислению. По этой причине он окисляется только в жестких условиях, например, при действии кристаллического натрия нитрита в присутствии серной кислоты концентрированной при нагревании. В данной реакции бутадион как циклический гидразид подвергается гидролитическому расщеплению с образованием бутилмалоновой кислоты и гидразобензола. Бутилмалоновая кислота декарбоксилируется (происходит выделение пузырьков углекислого газа), а гидразобензол окисляется до азобензола, имеющего вишнево-красное окрашивание:



Реакции электрофильного замещения

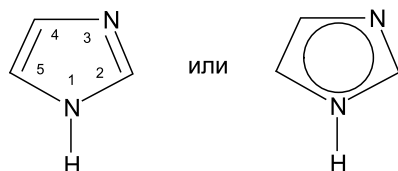
Атом водорода при C_4 может замещаться на электрофилы, например Br^+ . При действии бромной воды образуется бромзамещенное, имеющее определенную температуру плавления:



Количественное определение. Данную реакцию используют в броматометрическом методе для определения фенолбутазона (титрант — 0,1M раствор калия бромата в присутствии калия бромида в сернокислой среде).

Производные имидазола

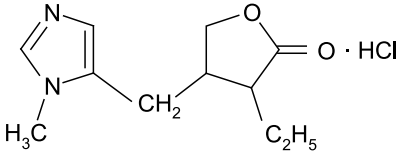
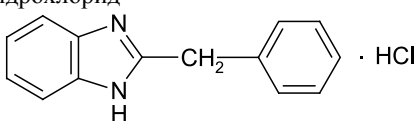
У имидазола (1,3-диазола) гетероатомы азота неравноценны по своим свойствам. Азот в положении 1 — «пиррольный». Его пара электронов находится в сопряжении с двойными связями цикла. Отсюда атом водорода в положении 1 приобретает некоторую подвижность, обуславливая слабые кислотные свойства. Гетероатом азота в положении 3 — «пиридиновый». Это центр основности, так как пара электронов локализована на гетероатоме N₃:



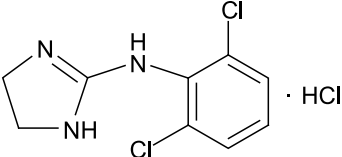
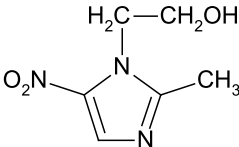
К этой группе относятся лекарственные вещества, различные по химическому строению и медицинскому применению (табл. 12.4).

Таблица 12.4

Лекарственные средства производных имидазола

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Pilocarpini hydrochloridum.</i> Пилокарпина гидрохлорид. (3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-Этил-4-[(1-метил-1<i>H</i>-имид-азол-5-ил)метил]дигидро-3<i>H</i>-фуран-2-она гидрохлорид или (3-этил-4,5-дигидрофуранон-2)-метилен-1-метилимидазола гидрохлорид</p> 	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Лекарственные формы: глазные капли, глазные пленки, глазная мазь</p>
<p><i>Benzazoli hydrochloridum (Dibazolium).</i> Бендазола гидрохлорид (дибазол). 2-Бензилбензимидазола гидрохлорид или 2-(фенилметил)-1<i>H</i>-бензимидазола гидрохлорид</p> 	<p>Белый или белый со слегка сероватым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен. Трудно растворим в воде и хлороформе, легко растворим в спирте, мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций</p>

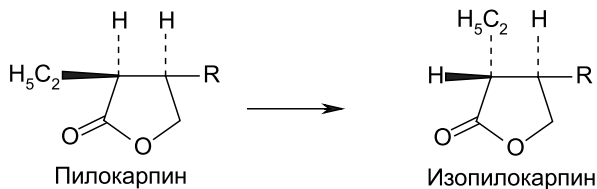
Окончание таблицы 12.4

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Clonidini hydrochloridum</i> (<i>clonidinum</i>). Клонидина гидрохлорид (клофелин). 2-(2,6-Дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Растворим в воде, трудно — в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций, глазные капли</p>
<p><i>Metronidazolium</i>. Метронидазол. 1-(β-Оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол</p> 	<p>Белый или слегка зеленоватый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, трудно — в спирте. Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций и инфузий, гель, крем</p>

Физико-химические свойства. По внешнему виду лекарственные вещества данной группы представляют собой белые кристаллические порошки. Для бендазола гидрохлорида допустим сероватый, а для метронидазола — зеленоватый оттенок. Пилокарпина гидрохлорид и клонидина гидрохлорид легко растворимы в воде, дибазол и метронидазол — мало.

Все лекарственные вещества данной группы имеют характерные спектры поглощения в ИК- и УФ-областях спектра. Пилокарпина гидрохлорид, как оптически активное соединение, характеризуется величиной удельного вращения.

Пилокарпин и метронидазол фотолabileны. Пилокарпин на свету изомеризуется и превращается в изопилокарпин, что приводит к потере фармакологической активности:



Кислотно-основные свойства. Производные имидазола — слабые одноосновные основания. Их соли с хлороводородной кислотой подвергаются гидролизу и придают раствору кислую реакцию среды, поэтому при оценке качества нормируется предел кислотности или pH.

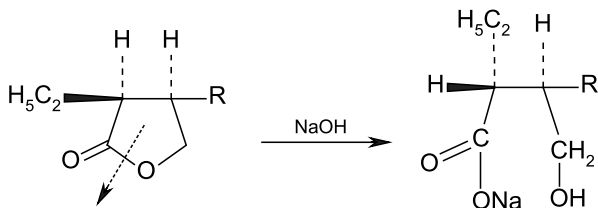
За счет основных свойств лекарственные вещества данной группы образуют с общеалкалоидными реактивами нерастворимые комплексные соли. Для

бендазола гидрохлорида характерна реакция с раствором йода в кислой среде. При этом образуется осадок полийодида красновато-серебристого цвета с перламутровым блеском. Эту реакцию используют в качестве испытания подлинности бендазола гидрохлорида.

Бендазола гидрохлорид и клонидина гидрохлорид имеют NH-кислотный центр, за счет чего могут образовывать соли с ионами Ag^+ и Co^{2+} .

Способность основания дибазола давать соль с ионами серебра (осадок белого цвета) учитывают при определении хлорид-иона в остатке хлороводородной кислоты. Основание предварительно осаждают раствором аммиака, осадок отфильтровывают, в фильтрате, подкисленном азотной кислотой, открывают хлорид-ион раствором серебра нитрата.

Гидролитическое разложение. Это свойство в первую очередь характерно для пилокарпина гидрохлорида и обусловлено наличием лактонного цикла. В щелочной среде идет его раскрытие с одновременной изомеризацией вещества, что приводит к потере активности:



За счет лактонного цикла пилокарпин дает гидроксамовую пробу.

У клонидина гидрохлорида в щелочной среде идет разрыв кольца имидазолина.

Специфические реакции. Пилокарпина гидрохлорид вступает в реакцию «проба Хелча». Она основана на образовании комплексной соли основания пилокарпина с хромпероксидом (CrO_5). К раствору пилокарпина гидрохлорида добавляют реактивы: серную кислоту, калия дихромат, водорода пероксид и хлороформ. При этом образуются надхромовые кислоты и хромпероксид, который с основанием пилокарпина дает окрашенную в сине-фиолетовый цвет комплексную соль, растворимую в хлороформе. Эту реакцию дают и другие органические основания, растворимые в воде и устойчивые к окислению хромпероксидом (эфедрин, антипирин).

Для метронидазола характерна реакция образования азокрасителя после предварительного восстановления нитрогруппы в аминогруппу, имеющую ароматический характер.

Количественное определение

Кислотно-основное титрование в неводной среде (для субстанций): проводят в среде уксусной кислоты безводной (или муравьиная), титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты. Для связывания хлорид-иона добавляют ртути (II) ацетат или уксусный ангидрид. Все вещества титруются как однокислотные основания.

Алкалиметрия (при внутриаптечном контроле) титруют щелочью по остатку хлороводородной кислоты. Учитывая нестабильность оснований пилокарпина и клонидина, выделяющихся в процессе титрования, их извлекают в хлороформ.

Физико-химические методы:

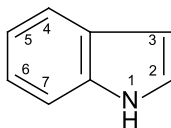
- УФ-спектрофотометрия;
- фотоэлектроколориметрия для пилокарпина гидрохлорида на основе гидроксамовой реакции.

Производные индола

К производным индола относятся ЛС природного и синтетического происхождения, обладающие различным фармакологическим действием:

- резерпин (алкалоид раувольфии змеиной, антигипертензивное и нейролептическое средство);
- индометацин (синтетическое противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое средство);
- триптофан (природная аминокислота, метаболит);
- серотонина адипинат (медиатор);
- суматриптана сукцинат (серотонинергическое средство);
- ондансетрон, трописетрон (блокаторы серотонина);
- арбидол (противовирусное средство);
- винпоцетин (улучшает мозговое кровообращение);
- производные эрголина (алкалоиды спорыньи и их производные: дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, ницерголин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин, бромокриптин).

Индол (бензопиррол) — конденсированная система, состоящая из двух циклов — бензола и пиррола:

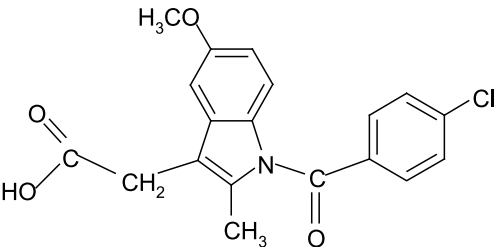
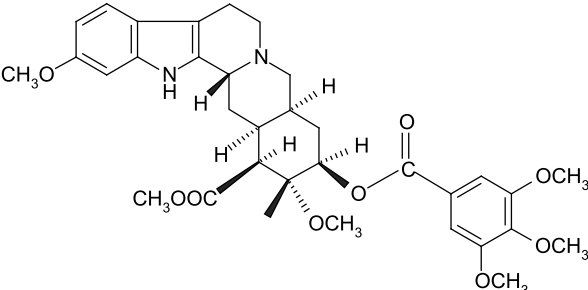


Индол

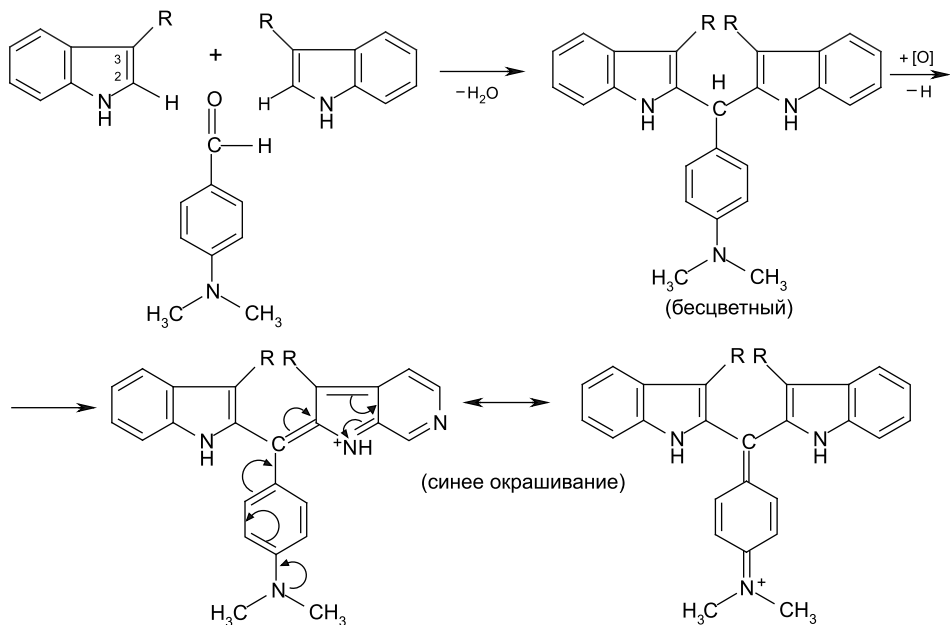
Для индола характерна ароматичность, что проявляется в способности к реакциям электрофильного замещения в положениях 2, 3 и 6, причем наиболее реакционноспособно положение 3 с максимальной электронной плотностью.

Гетероатом азота — «пиррольный», поэтому группа –NH проявляет слабые кислотные свойства.

Лекарственные средства производных индола

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Indometacinum. Индометацин. 1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусная кислота</p> 	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок со слабым запахом. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте и эфире, растворим в метаноле и диметиформамиде. Лекарственные формы: таблетки, драже, капсулы, мазь, суппозитории, гель</p>
<p>Reserpinum. Резерпин. Метиловый эфир (3β,16β,17α,18β,20α)-11,17-диметокси-18-[(3,4,5-триметоксибензоил)окси]йохимбан-16-карбоновой кислоты</p> 	<p>Белый или желтоватый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, 95%-м спирте и эфире, легко растворим в хлороформе и уксусной кислоте. Лекарственная форма: таблетки</p>

Групповая реакция на производные индола — реакция Ван-Урка, в основе которой лежит процесс электрофильного замещения. Реагентом служит 4-диметиламинобензальдегид. Испытание проводят в присутствии серной кислоты концентрированной и железа (III) хлорида в качестве окислителя:



Продукт реакции может существовать в двух формах. Цвет продукта реакции зависит от химической структуры исходных веществ и условий проведения реакции. Ее можно проводить и с другими альдегидами. Так, для резерпина используют раствор ванилина в хлороводородной кислоте.

Индометацин

Химические свойства и методы анализа индометацина связаны с наличием в его молекуле карбоксильной, амидной и метоксидной функциональных групп.

Кислотно-основные свойства

Индометацин из-за наличия карбоксильной группы относится к ОН-кислотам ($pK_a = 4,5$, т. е. слабее уксусной — $pK_a = 4,2$). Он растворим в растворах щелочей и аммиака с образованием солей.

При растворении индометацина в метаноле и последующем добавлении щелочи возникает желтое окрашивание вследствие ионизации и перераспределения электронной плотности.

За счет кислотных свойств индометацин также вступает в реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов (Cu^{2+} и Fe^{3+}) с образованием нерастворимых окрашенных осадков.

Гидроксамовая реакция обусловлена амидной группой (химизм — см. раздел «Лекарственные вещества группы β -лактамидов и аминогликозидов», с. 152).

Образование ауринового красителя

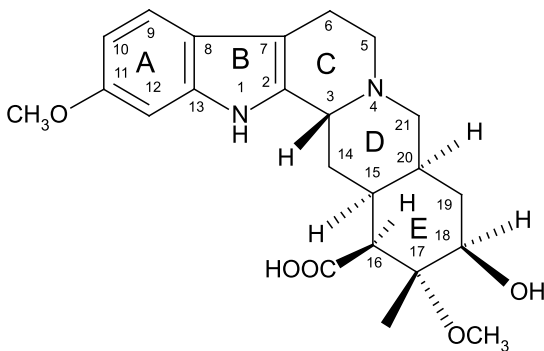
Образование ауринового красителя с реактивом Марки возможно за счет метокси-группы в C_5 (с. 113).

Количественное определение

Кислотные свойства индометацина позволяют проводить количественное определение лекарственного вещества методом алкалометрии. Растворитель — ацетон или метанол, которые предварительно освобождают от углерода (IV) оксида путем пропуска азота. Титруют по фенолфталеину 0,1M раствором натрия гидроксида в токе азота.

Резерпин

По химическому строению резерпин — дважды сложный эфир резерпиновой кислоты (оксикислота), у которой карбоксильная группа этерифицирована метанолом, а спиртовой гидроксил — 3,4,5-триметоксибензойной кислотой. В основе резерпиновой кислоты лежит пентациклическая система иохимбана, включающая циклы: А + В — индол; С + D — хинолизин; Е — циклогексан:



Резерпин содержит шесть асимметрических атомов углерода, поэтому оптически активен, имеет левое вращение. Для характеристики его качества используют величину удельного вращения.

Резерпин поглощает в ИК- и УФ-областях спектра. Хромофорные группы — индол и кислота триметоксибензойная — обуславливают характерный УФ-спектр, имеющий две полосы поглощения с максимумами при 268 и 295 нм. Это используют для идентификации и оценки чистоты лекарственного вещества.

Кислотно-основные свойства

Резерпин — слабое однокислотное основание. Центр основности — атом азота в положении 4 хинолизинового цикла, имеющего локализованную пару электронов. Группа NH, где атом азота пиррольный, — центр кислотности.

Как азотсодержащее органическое основание резерпин дает осадки комплексных солей с общеалкалоидными реактивами, например, комплексную соль с аммония рейнекатом, которую идентифицируют по характерной температуре плавления.

За счет основности он также образует ассоциаты с веществами кислотного характера (например, с индикаторами), что используют для количественного экстракционно-фотометрического анализа.

Гидролитическое разложение

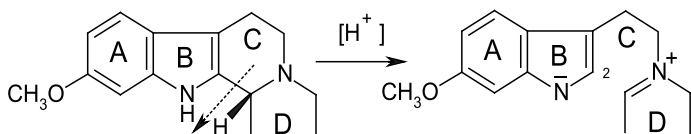
Как сложный эфир резерпин гидролизуется с образованием трех соединений: резерпиновой кислоты, метанола и триметоксибензойной кислоты. Указанные продукты разложения подтверждают химическую структуру резерпина.

Гидроксамовая проба

Данная реакция обусловлена наличием сложноэфирных групп.

Электрофильное замещение (реакция Ван-Урка)

Сам резерпин непосредственно не вступает в S_E -реакции, но в присутствии кислот происходит раскрытие кольца C и освобождается реакционно способное положение C_2 , по которому происходит взаимодействие с ароматическим альдегидом:



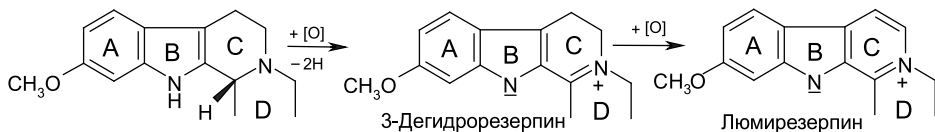
ГФ для определения подлинности резерпина предлагает в качестве электрофила альдегид ванилин: в присутствии хлороводородной кислоты возникает розовое окрашивание.

Окисление и эпитермизация

Резерпин — лабильное соединение, изменяющееся под действием кислорода и УФ-излучения.

Под действием УФ-излучения происходит эпитермизация. При этом идет изменение конфигурации при C_3 : атом водорода переходит в α -положение, в результате чего образуется неактивный 3-изорезерпин.

Окисление обусловлено действием кислорода воздуха или других окислителей:



Данное свойство используют для определения подлинности резерпина. Фармакопея рекомендует окисление лекарственного вещества раствором натрия нитрита в кислой среде: возникает зеленая флуоресценция.

Неустойчивость резерпина по отношению к кислороду воздуха и свету необходимо учитывать при его хранении.

Количественное определение проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Растворитель — уксусная кислота безводная; титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты.

Производные пиридина и тропана

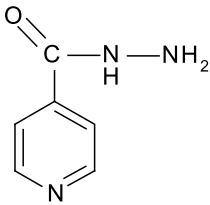
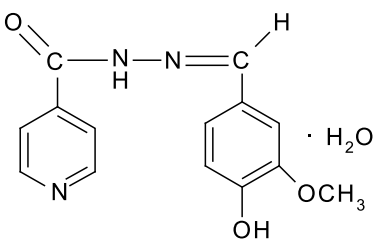
Производные пиридина

К этой группе относятся ЛС как природного, так и синтетического происхождения, обладающие различным фармакологическим эффектом. По химическому строению их можно разделить на следующие подгруппы:

- производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты (табл. 13.1);
- производные пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты (табл. 13.2);
- производные пиридинметанола и оксипиридина (табл. 13.3).

Таблица 13.1

Лекарственные средства производных пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Isoniazidum. Изониазид. Гидразид изоникотиновой кислоты</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, кислотах и щелочах, трудно — в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Противотуберкулезное средство</p>
<p>Phthivazidum. Фтивазид. 3-Метокси-4-оксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты</p> 	<p>Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина. Очень мало растворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей с усилением окрашивания. Лекарственная форма: таблетки. Противотуберкулезное средство</p>

Окончание таблицы 13.1

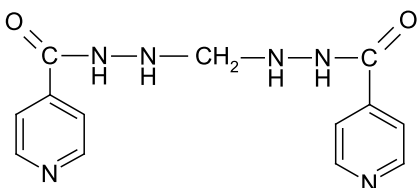
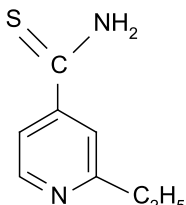
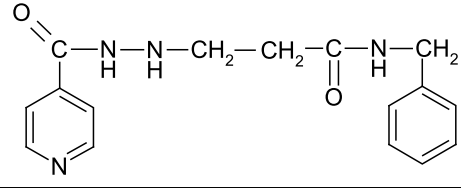
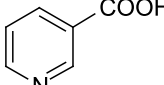
<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Methazidum. Метазид. 2,2-Метилен-бис-гидразид кислоты изоникотиновой</p> 	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, спирте и хлороформе, легко растворим в разбавленных неорганических кислотах. Лекарственная форма: таблетки. Противотуберкулезное средство</p>
<p>Ethionamidum. Этионамид. 2-Этилпиридин-4-карботиоамид или 2-этил-4-тиокарбамоил-4-пиридин</p> 	<p>Желтый кристаллический или мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в этаноле, очень мало растворим в эфире. Лекарственная форма: драже. Противотуберкулезное средство</p>
<p>Nialamidum. Ниаламид. 2-(2'-Бензилкарбамоил)-этилгидразид изоникотиновой кислоты</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Мало растворим в воде, трудно — в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антидепрессант</p>

Таблица 13.2

Лекарственные средства производных пиридин-3-карбоновой кислоты

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Acidum nicotinicum. Никотиновая кислота. Пиридин-3-карбоновая кислота</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Трудно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде, растворах кислот и щелочей. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций. Витамин PP</p>

Окончание таблицы 13.2

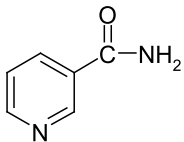
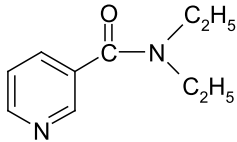
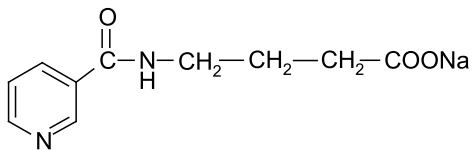
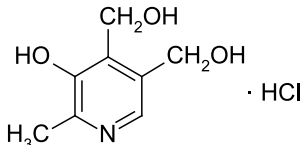
Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Nicotinamidum</i>. Никотинамид. Амид кислоты никотиновой</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, спирте, растворах кислот и щелочей. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Витамин PP</p>
<p><i>Niketamidum</i>. Никетамид. N,N-Диэтил-3-пиридинкарбоксамид</p> 	<p>Маслянистая жидкость желтого цвета со своеобразным запахом. Смешивается с водой и спиртом. Лекарственная форма: 25%-й раствор под названием кордамин. Аналептик</p>
<p><i>Picamilonum</i>. Пикамилон. Натриевая соль N-никотиноил-4-аминомасляной кислоты</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте, практически нерастворим в хлороформе. Лекарственная форма: таблетки. Ноотропное средство</p>

Таблица 13.3

Лекарственные средства производных пиридинметанола и оксипиридина

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Pyridoxini hydrochloridum</i>. Пиридоксина гидрохлорид. 2-Метил-3-окси-4,5-диоксиметилпиридина гидрохлорид</p> 	<p>Белый мелкокристаллический порошок. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, растворы для инъекций. Витамин B₆</p>

Окончание таблицы 13.3

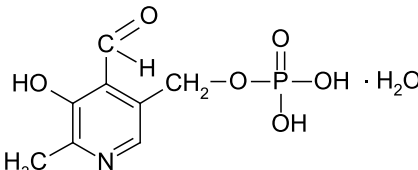
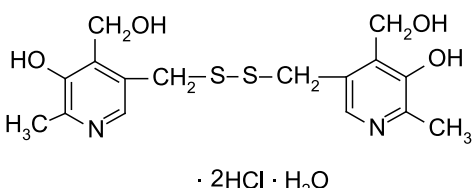
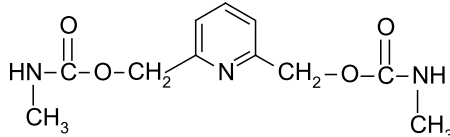
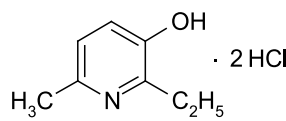
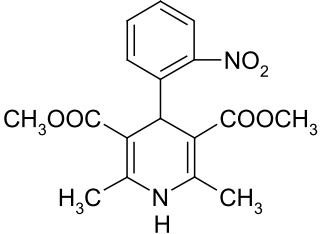
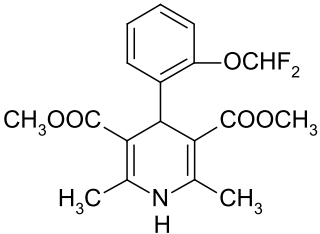
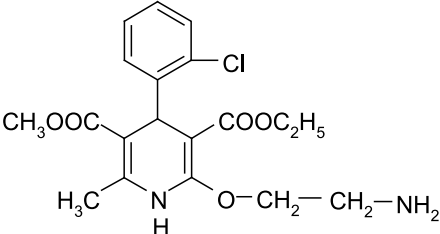
<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Pyridoxalphosphatum.</i> Пиридоксальфосфат. 5-(2-Метил-3-окси-4-формилпридил)-метилфосфорная кислота</p> 	<p>Светло-желтый кристаллический порошок. Неустойчив на свету. Мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Лекарственная форма: лиофилизированный порошок в ампулах. Витамин В₆</p>
<p><i>Pyriditolum.</i> Пиридитол. Бис-(2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-метилпиридил)-дисульфида дигидрохлорид, гидрат</p> 	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Ноотропное средство</p>
<p><i>Parmidinum.</i> Пармидин. Бис-N-метилкарбаминовый эфир 2,6-бис-оксиметилпиридина</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, трудно — в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Ангиопротектор</p>
<p><i>Etoxurinum.</i> Эмоксипин. 3-Окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид</p> 	<p>Белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Лекарственная форма: раствор для инъекций. Антиоксидант, ангиопротектор, антикоагулянт</p>

Таблица 13.4

Лекарственные средства производных дигидропиридина

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Nifedipinum</i>. Нифедипин. 2,6-Диметил-4-(2'-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты диметилэтер или 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2-нитро-фенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты диметилэтер</p> 	<p>Желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде. Лекарственная форма: таблетки (драже). Антиангинальное, гипотензивное средство</p>
<p><i>Foridonum</i>. Форидон. Диметилэтер 2,6-диметил-4-[2-(дифторметокси)фенил]-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты</p> 	<p>Белый флуоресцирующий с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в эфире, растворим в спирте, легко растворим в хлороформе. Лекарственная форма: таблетки. Антиангинальное и гипотензивное средство</p>
<p><i>Amlodipinum</i>. Амлодипин. 2-[(2 Аминоэтокси)метил]-4-(2- хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты 3-этил-5-метиловый эфир</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Малорастворим в воде, растворим в этаноле. Лекарственная форма: таблетки. Антиангинальное и гипотензивное средство</p>

Общие реакции на незамещенный цикл пиридина

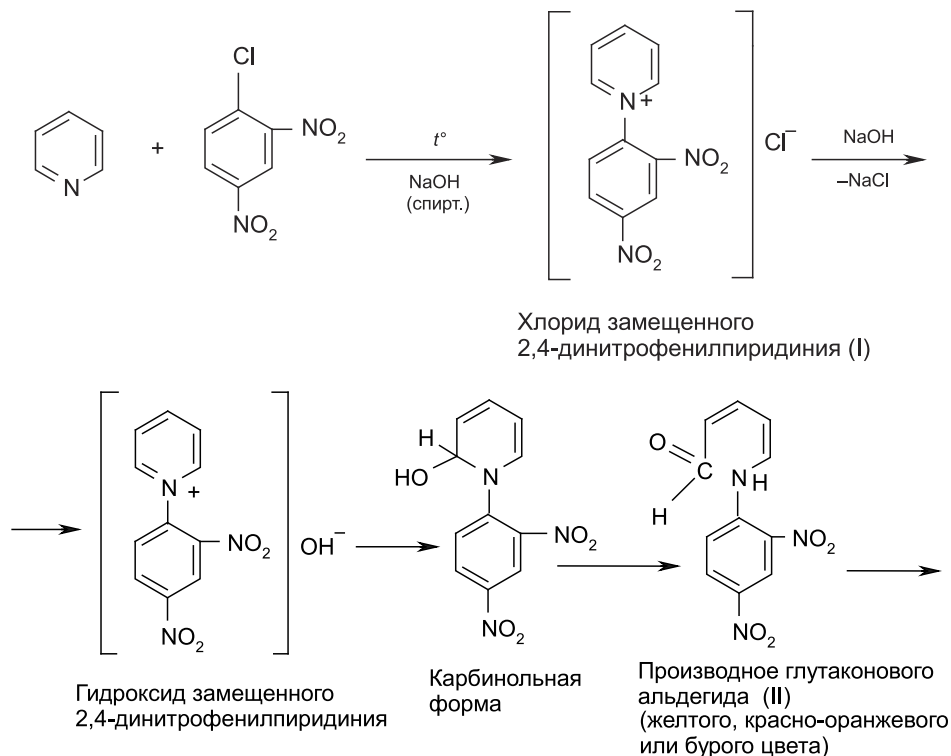
Пиролиз. При нагревании кристаллических производных пиридина с карбонатом натрия образуется пиридин, обнаруживаемый по характерному неприятному запаху.

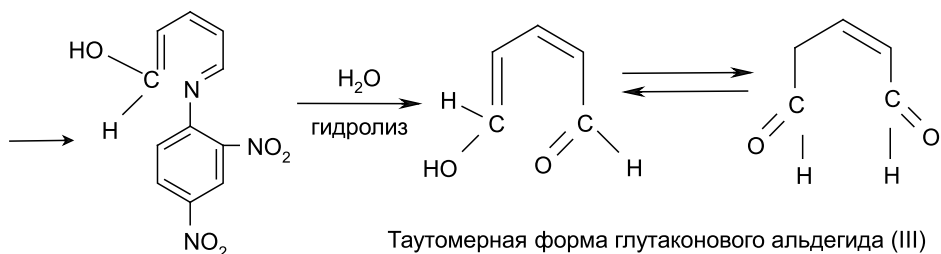
Цветная реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом

При нагревании лекарственного вещества с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом возникает вишневое окрашивание.

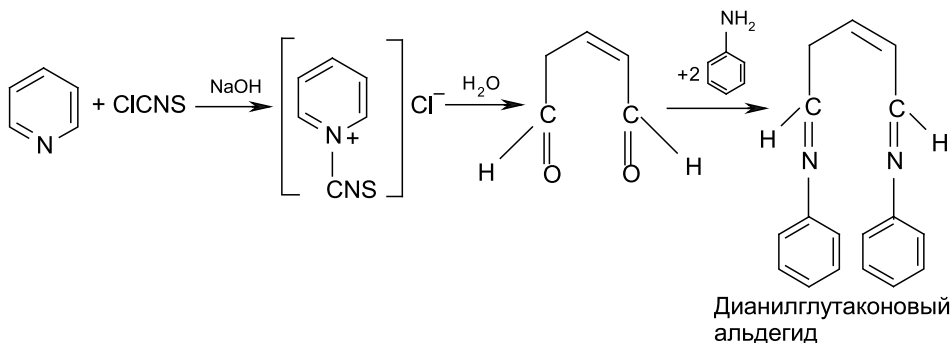
Образование окрашенных производных глутаконового альдегида

Данная реакция характерна для производных пиридина, имеющих свободные C₂ и C₆ относительно гетероатома азота. Сущность реакции заключается в расщеплении пиридинового цикла при действии 2,4-динитрохлорбензола в щелочной среде с образованием производного глутаконового альдегида. Сначала происходит образование соли пиридиния (I), которая под действием гидроксида натрия после размыкания пиридинового цикла превращается в производное глутаконового альдегида (II), окрашенного в бурый или красный цвет. Производные глутаконового альдегида — малоустойчивые соединения, в результате гидролиза превращающиеся в глутаконовый альдегид (III), существующий в двух таутомерных формах. Натриевая соль енольной формы глутаконового альдегида имеет желтую окраску:





В качестве расщепляющего агента вместо 2,4-динитрохлорбензола можно использовать и другие соединения, например хлорродан (получаемый из роданида аммония и хлорамина Б) или бромродан. При этом образуется глутаконовый альдегид, который далее конденсируют с анилином для получения азометинового красителя:



Реакции кислотно-основного типа

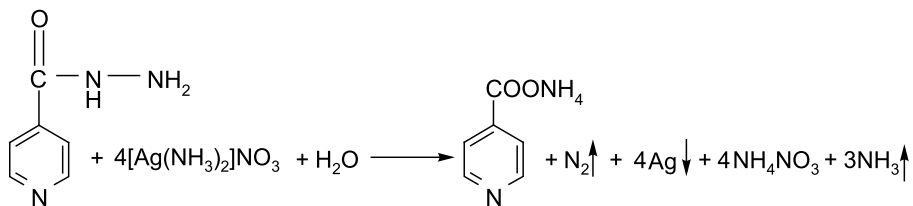
Как азотсодержащие органические основания, ЛС этой группы образуют комплексные соединения с общеалкалоидными осадительными реактивами (например, реактивами Люголя, Драгендорфа, Майера, растворами фосфорно-молибденовой, кремневольфрамовой кислот, танином и др.).

Лекарственные вещества данной группы, содержащие функциональные группы кислотного характера (карбоксильную, амидную, фенольную и др.), вступают во взаимодействие с солями тяжелых металлов с образованием солей (чаще комплексных), имеющих характерный внешний вид.

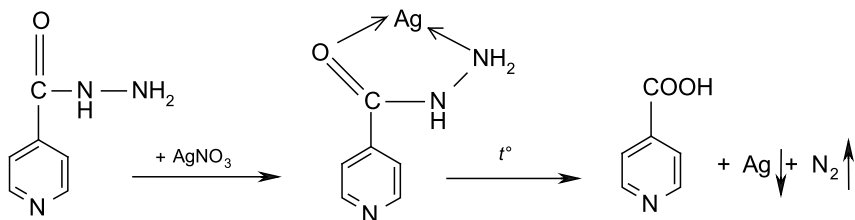
Изониазид

Кислотно-основные свойства. Изониазид — амфолит. Основные свойства связаны с наличием пиридинового атома азота и аминогруппы в гидразиновом фрагменте, кислотные — с наличием амидной группы.

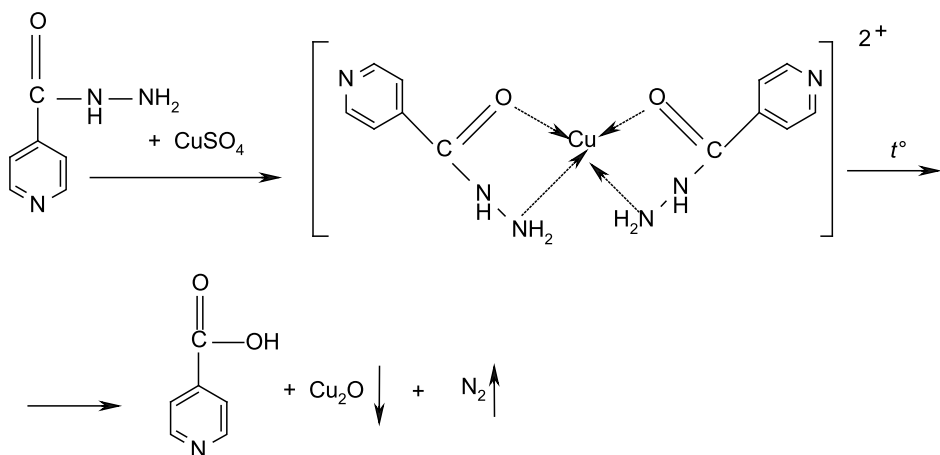
Восстановительные свойства изониазида обусловлены присутствием остатка гидразина. ГФ для идентификации ЛС предлагает реакции окисления изониазида аммиачным раствором серебра нитрата и меди сульфата:



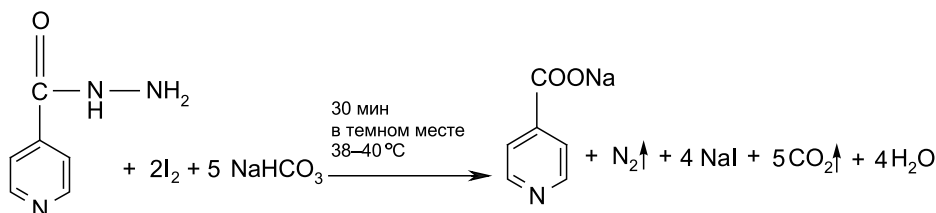
Если реакцию проводить в нейтральной среде, сначала происходит образование комплексной соли, а затем (при нагревании) процесс переходит в окислительно-восстановительный с выделением металлического серебра:



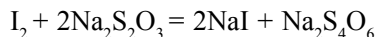
Реакция с меди сульфатом также проходит в две стадии. Сначала образуется комплексная соль голубого цвета. При последующем нагревании происходит окисление препарата (как гидразида) с получением желто-зеленого, а затем грязно-желтого окрашивания с одновременным выделением пузырьков газа:



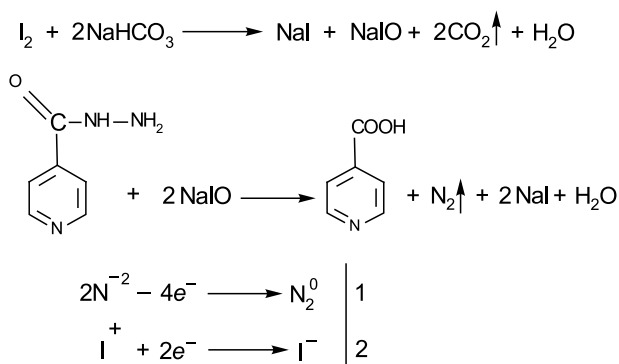
Методы количественного определения. Различные способы количественного определения изониазида связаны с наличием у ЛС как изоникотиноилгидразида восстановительных и основных свойств. Восстановительные свойства изониазида используют, в частности, для обратного йодометрического определения в присутствии небольшого количества щелочи и натрия гидрокарбоната (для нейтрализации образующейся йодоводородной кислоты):



Избыток стандартного раствора йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата:

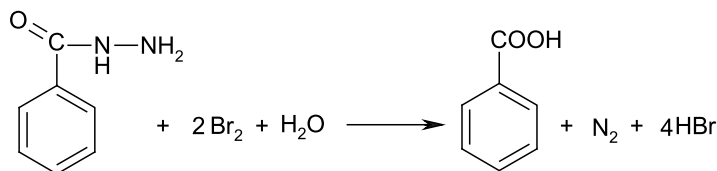
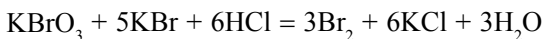


Рассмотрим стадии этого процесса:

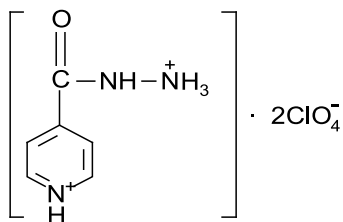


Молярная масса эквивалента $M(1/z) = 1/4$ М.м. изониазида.

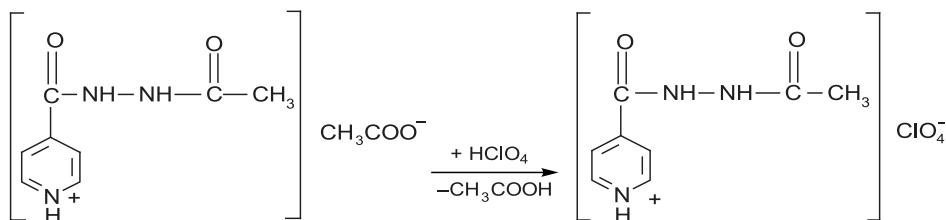
Для количественного определения изониазида применяют также броматометрический метод (в прямом и обратном вариантах). При прямой броматометрии навеску ЛС в подкисленном растворе в присутствии калия бромиды и индикатора метилового красного титруют 0,1н (0,0167М) раствором калия бромата до исчезновения красного окрашивания:



Как вещество основного характера, изониазид можно количественно определять и методом кислотно-основного титрования в неводной среде. В среде уксусной кислоты ледяной при добавлении хлорной кислоты образуется дихлорат изониазида:



Но так как уксусная кислота ледяная содержит некоторое количество уксусного ангидрида, изониазид частично ацетилируется по аминогруппе гидразинового фрагмента. В связи с чем в колбу для титрования вместе с уксусной кислотой ледяной добавляют 20–25%-го уксусного ангидрида, и образовавшийся ацетилизониазид титруют как однокислотное основание хлорной кислотой:

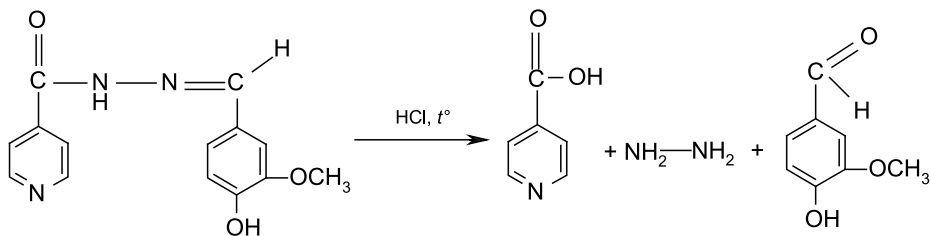


Фтивазид

Кислотно-основные свойства

Фтивазид — амфолит, и это свойство использует ГФ как одно из испытаний подлинности. При добавлении к спиртовому раствору фтивазида нескольких капель раствора щелочи светло-желтое окрашивание переходит в ярко-желтое (образование фенолята). Последующее постепенное добавление раствора соляной кислоты приводит сначала к ослаблению окрашивания (молекулярная форма), затем к усилению вновь до ярко-желтого (солевая форма по основному центру).

Как гидразон фтивазид подвергается гидролитическому расщеплению по амидной и азометиновой группам с образованием изоникотиновой кислоты, гидразина и ванилина (обнаруживают по характерному запаху). Эта реакция также принята ГФ в качестве испытания подлинности:

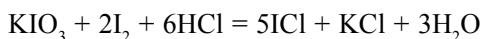
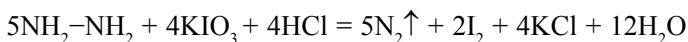


Восстановительные свойства фтивазида проявляются после гидролиза.

Фтивазид может также вступать в различные реакции, характерные для присутствующих в его молекуле фрагментов и функциональных групп (например, в реакцию Цинке по пиридиновому фрагменту, окислению гидразина после гидролиза реактивом Фелинга, реакциям на фенольный гидроксил и др.).

Количественное определение фтивазида по ГФ проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной (титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты).

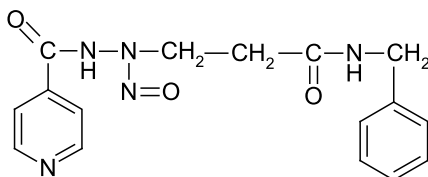
Количественное определение фтивазида можно также проводить с помощью окислительно-восстановительных методов, например йодатометрии. Вещество сначала подвергают кислотному гидролизу кипячением с раствором соляной кислоты (см. выше). По окончании гидролиза добавляют хлороформ и титруют образовавшийся свободный гидразин 0,0167М раствором KIO_3 до обесцвечивания хлороформного слоя:



Ниаламид

Подлинность ЛС определяют по наличию пиридинового фрагмента нагреванием с уксусным ангидридом и лимонной кислотой (появляется вишневое окрашивание), а также взаимодействием с реактивом Фелинга на остаток гидразина (сначала появляются пузырьки газа, затем выпадает красный осадок Cu_2O).

Количественное определение ниаламида проводят нитритометрическим методом, основанным на образовании нитрозопроизводного, образующегося при титровании раствора ниаламида в присутствии хлороводородной кислоты 0,1М стандартным раствором натрия нитрита:



В качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим.

Никотиновая кислота

Наличие в молекуле пиридинового атома азота (центр основности) и карбоксильной группы (центр кислотности) обуславливают амфотерный характер ЛС. В качестве испытания подлинности рекомендовано применение ИК- и УФ-спектроскопии, а также реакции на пиридиновый цикл (нагревание порошка никотиновой кислоты с безводным карбонатом натрия; при этом появляется характерный неприятный запах пиридина) и карбоксильную группу (образование нерастворимой, окрашенной в синий цвет, комплексной соли с ацетатом меди).

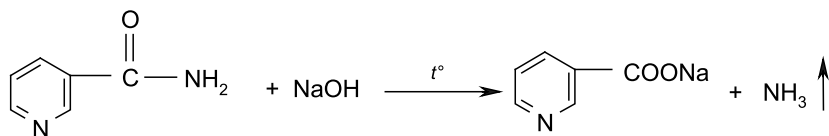
Так как ЛС проявляет достаточно выраженные кислотные свойства и хорошо растворяется в воде, его количественное определение проводят методом кислотно-основного титрования в водной среде (титрант — 0,1М раствор натрия гидроксида).

Никотинамид

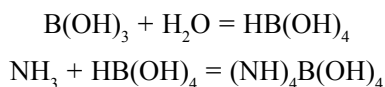
Свойства никотинамида и никотиновой кислоты во многом схожи.

Испытание подлинности ЛС, отличающее его от никотиновой кислоты, заключается в образовании аммиака при щелочном гидролизе никотинамида.

Эта же реакция лежит в основе количественного определения никотинамида модифицированным методом Кьельдаля. Навеску никотинамида кипятят в растворе щелочи в аппарате Кьельдаля, и выделяющийся аммиак перегоняют с водяным паром в раствор борной кислоты:



Борная кислота в водном растворе частично существует в виде гидратной формы, улавливающей аммиак:



Образовавшийся тетрагидроксидборат аммония титруют 0,1М раствором кислоты хлороводородной:



Параллельно проводят контрольный опыт.

Количественное определение никотинамида по ГФ проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной (титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты).

Никетамид

ЛС отличается от предыдущих агрегатным состоянием (маслянистая жидкость).

Испытание подлинности. Подлинность никетамида определяют физико-химическими методами (ИК- и УФ-спектроскопия) и реакцией щелочного гидролиза, в результате которой выделяется диэтиламин (характерный запах), и реакцией комплексообразования (образование синего комплекса с сульфатом меди, а при последующем добавлении раствора роданида аммония — двойного нерастворимого комплексного соединения ярко-зеленого цвета).

Количественное определение — метод кислотно-основного титрования в среде уксусного ангидрида (титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты). В лекарственной форме лекарственного вещества (25%-й водный раствор) количественно определяют рефрактометрически.

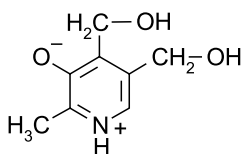
Пикамилон

Испытания подлинности включают регистрацию УФ-спектра поглощения, а также реакции на пиридиновый цикл и аминокислотный фрагмент пикамилона. На цикл пиридина проводят реакцию с уксусным ангидридом и лимонной кислотой при нагревании (появляется интенсивное фиолетово-красное окрашивание). Нингидриновую пробу аминокислотной части проводят после предварительного гидролиза амидной группы.

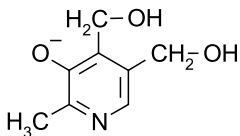
Количественное определение проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде (смесь уксусной кислоты ледяной и уксусного ангидрида; титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты).

Пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат и пиридитол

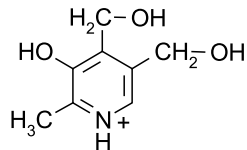
Указанные лекарственные вещества — амфотерные соединения. При этом характер их спектров поглощения в УФ-области зависит от значения pH среды:



цвиттер-ион,
pH нейтральный,
 $\text{max}_1 = 253 \text{ нм}$;
 $\text{max}_2 = 324 \text{ нм}$

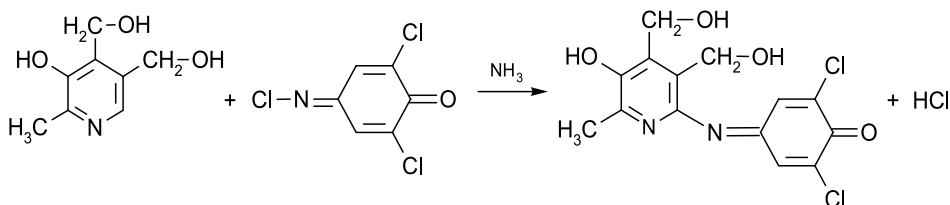


фенолят,
 $\text{pH} > 7,0$
 $\text{max}_1 = 245 \text{ нм}$,
 $\text{max}_2 = 349 \text{ нм}$



соль по пиридиновому
атому азота,
 $\text{pH} < 7,0$
 $\text{max}_1 = 232 \text{ нм}$,
 $\text{max}_2 = 290 \text{ нм}$

Фенольный гидроксил открывают взаимодействием с раствором железа (III) хлорида, образованием ауринового красителя с реактивом Марки, образованием азокрасителей и индофенолов.



Получившийся индофеноловый краситель извлекают в слой бутанола, который окрашивается в голубой цвет.

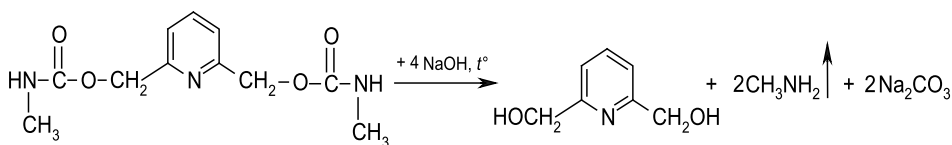
На альдегидную группу в пиридоксальфосфате проводят реакцию образования основания Шиффа с фенилгидразином (выпадает желтый хлопьевидный осадок).

Дисульфидную группу в пиридитоле идентифицируют после нагревания лекарственного вещества с цинковой пылью на водяной бане. Получившийся в результате реакции сульфид цинка взаимодействует с фосфорно-молибденовой кислотой в присутствии концентрированного раствора аммиака с образованием продукта синего цвета.

Количественное определение пиридоксина гидрохлорида, пиридоксальфосфата и пиридитола проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде (уксусной кислоте ледяной, титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты). Пиридоксина гидрохлорид можно количественно определять алкалиметрически.

Пармидин

Испытание подлинности пармидина связано с содержанием уретанового фрагмента, наличие которого подтверждают щелочным гидролитическим расщеплением при нагревании:



На пиридиновый цикл проводят реакцию пармидина с лимонной кислотой и уксусным ангидридом при нагревании (появляется желтое, переходящее в красное, окрашивание).

Количественное определение — метод кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной (титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты).

Нифедипин

Подлинность ЛС подтверждают физико-химическими методами (ИК- и УФ-спектроскопия).

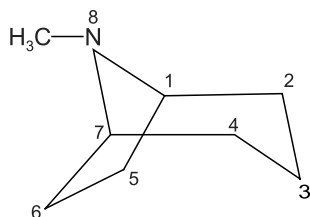
Наличие нитрогруппы, обладающей электроноакцепторными свойствами, обуславливает углубление окрашивания при взаимодействии нифедипина в среде диметилформамида с 0,1М спиртовым раствором гидроксида калия.

Как сложный эфир нифедипин вступает в реакции гидролитического расщепления и гидроксамовой пробы.

Количественное определение проводят с помощью УФ-спектрофотометрии с применением стандартного образца лекарственного вещества.

Производные тропана

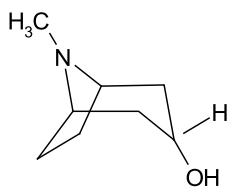
К данной группе лекарственных веществ относятся алкалоиды и их синтетические аналоги, в основе которых лежит структура тропана — 8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]октана. Тропан — бициклическая конденсированная система, образованная пирролидином и пиперидином:



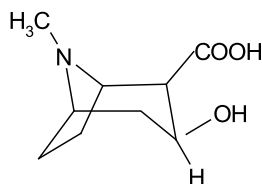
Тропан

Алкалоиды группы тропана разделяют на две подгруппы:

- производные аминспирта тропина (атропин, гиосциамин, скополамин);
- производные оксиаминокислоты эггонина (кокаин):



Тропин



Эггонин

В тропине спиртовая группа находится в аксиальном положении, а в эггонине — в экваториальном. Пространственное строение лекарственных веществ группы тропана имеет прямую связь с фармакологическим эффектом. Так, производные тропина проявляют антихолинергическое действие, а кокаин (производный эггонина) обладает местноанестезирующим и наркотическим эффектами. По химическому строению лекарственные вещества группы тропана — сложные эфиры различных органических кислот (троповой, миндальной, бензойной и др.).

Производные тропина

Лекарственные вещества этой группы, преимущественно *m*-холиноблокаторы, в свою очередь, можно подразделить на три подгруппы:

- природного происхождения (табл. 13.5);
- синтетические и полусинтетические, модифицированные по кислотному фрагменту (табл. 13.6);
- синтетические, модифицированные по спиртовому и кислотному фрагментам (табл. 13.7).

Таблица 13.5

Лекарственные средства холиноблокаторов природного происхождения

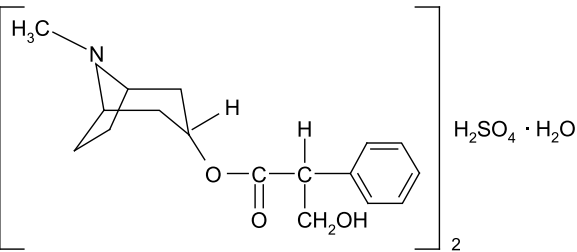
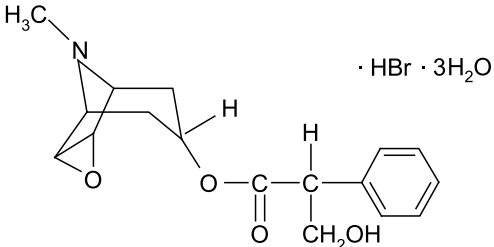
<p align="center">Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p align="center">Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Atropini sulfas.</i> Атропина сульфат. Тропинового эфира-<i>d, l</i>-троповой кислоты сульфат моногидрат или (<i>R,S</i>)-3-тропоилокситропана сульфат</p> 	<p>Белый кристаллический или зернистый порошок без запаха. Легко растворим в воде и спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор 0,1%-й для инъекций, глазная мазь, глазные пленки</p>
<p><i>Scopolamini hydrobromidum.</i> Скополамина гидробромид. Скопинового эфира <i>l</i>-троповой кислоты гидробромид</p> 	<p>Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, раствор 0,05%-й для инъекций</p>

Таблица 13.6

Лекарственные средства синтетических и полусинтетических холиноблокаторов, модифицированных по кислотному фрагменту

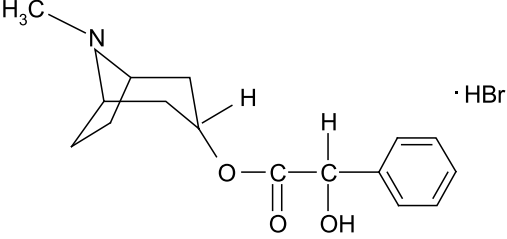
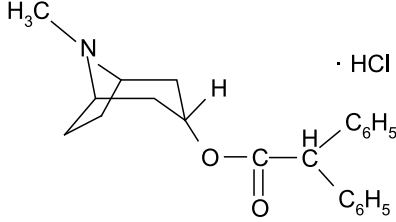
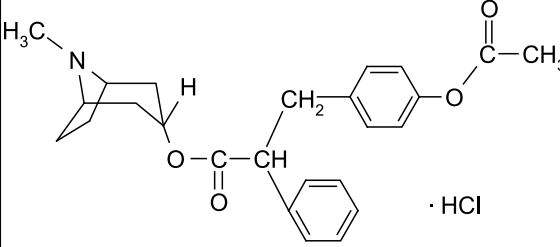
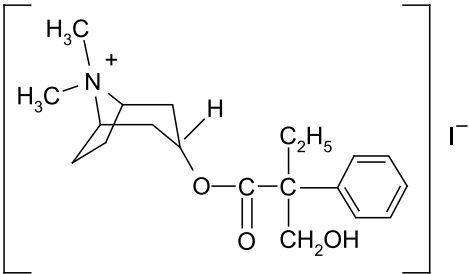
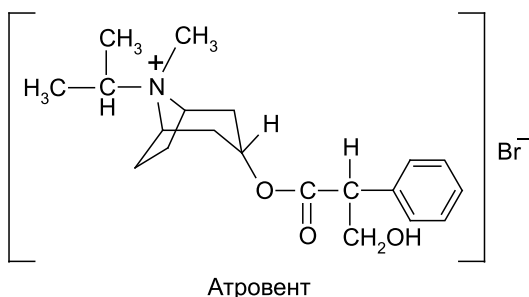
<p align="center">Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p align="center">Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Homatropini hydrobromidum.</i> Гоматропина гидробромид. Тропинового эфира <i>d,l</i>-миндальной кислоты гидробромид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, трудно — в спирте. Лекарственные формы: порошок, раствор 0,25%-й</p>
<p><i>Tropacinum.</i> Тропацин. Тропинового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид</p> 	<p>Белый или белый со слабым кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте. Лекарственная форма: таблетки</p>
<p><i>Troparphenum.</i> Тропафен. Тропинового эфира α-фенил-β-(<i>n</i>-ацетокифенил)-пропионовой кислоты гидрохлорид</p> 	<p>Белый или белый со слабым серовато-кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте. Лекарственная форма: порошок и лиофилизированный порошок для инъекций</p>

Таблица 13.7

**Лекарственные средства синтетических холиноблокаторов,
модифицированных по спиртовому и кислотному фрагментам**

<p align="center">Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p align="center">Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Troventolum</i>. Трoвентол. Тропинового эфира-<i>d,l</i>-(2-гидроксиметил-2-фенил) масляной кислоты йодметилат</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Мало растворим в воде, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Лекарственная форма: аэрозольные баллоны с дозатором. Бронхорасширяющее средство</p>

Наряду с трoвентолом в качестве бронхорасширяющих средств применяют и другие четвертичные производные тропана, например атрoвент (Atroventum, ипратропия бромид). Лекарственные формы индивидуального и комплексного ЛС (в сочетании с β -адреностимулятором под названием беродуал) — аэрозольные баллончики с дозатором:

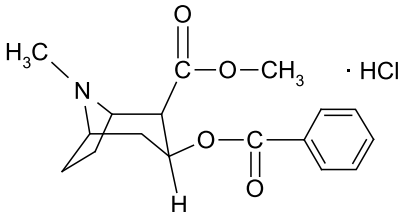


Производные экгонина

В растении *Erythroxyloncoca* содержится несколько алкалоидов — сложных эфиров экгонина. Но в качестве ЛС применяют только солянокислую соль кокаина (табл. 13.8).

Таблица 13.8

Лекарственные средства производных эргонины

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Cocaini hydrochloridum. Кокаина гидрохлорид. Метилового эфира бензоилэргонины гидрохлорид</p> 	<p>Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте</p>

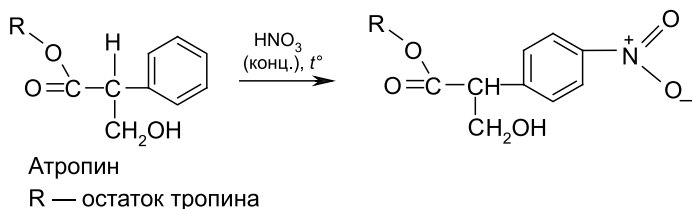
Химические свойства и анализ качества. Все приведенные выше лекарственные вещества группы тропина и эргонины — соли третичных или четвертичных аммониевых оснований, поэтому для них характерно взаимодействие с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Выделение нерастворимых оснований из водных растворов лекарственных веществ группы тропана (солей) проводят при добавлении раствора аммиака. Применение для осаждения оснований водных растворов щелочей нежелательно, так как при этом будет проходить гидролиз ЛС (сложных эфиров).

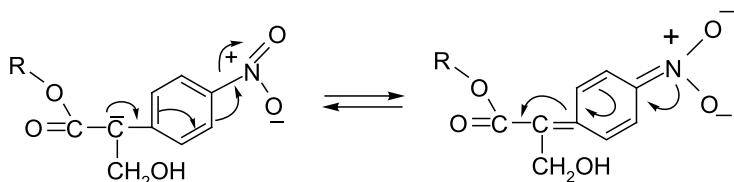
Как сложные эфиры указанные ЛС вступают в реакцию гидроксамовой пробы, гидролитического расщепления и перэтерификации.

Реакция Витали–Морена. Указанная реакция характерна для сложных эфиров некоторых ароматических кислот. Рассмотрим механизм реакции на примере атропина.

К нескольким кристаллам вещества в чашке для выпаривания добавляют 3–4 капли азотной кислоты концентрированной и упаривают досуха. Остаток смачивают несколькими каплями спиртового раствора калия гидроксида и ацетона. Возникает фиолетовое окрашивание:



Нитроатропин в щелочной среде образует мезомерно стабилизированный краситель азаоксанолевого типа:



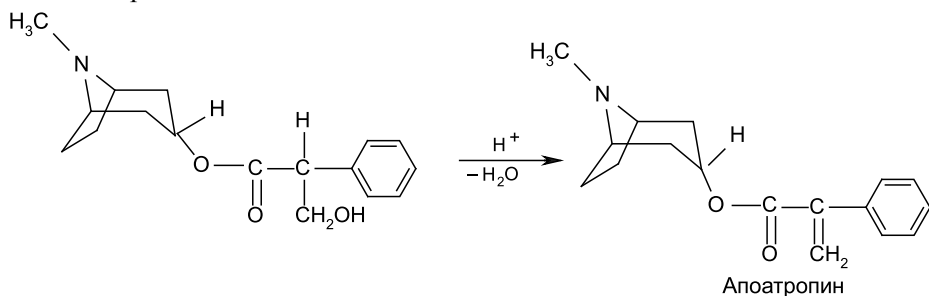
Реакция открыта Витали в 1881 г., а позднее модифицирована Мореном. Без добавления ацетона реакция мало чувствительна, но более специфична. Следует отметить, что в реакцию вступают именно сложные эфиры, но не кислоты (троповая).

Атропин

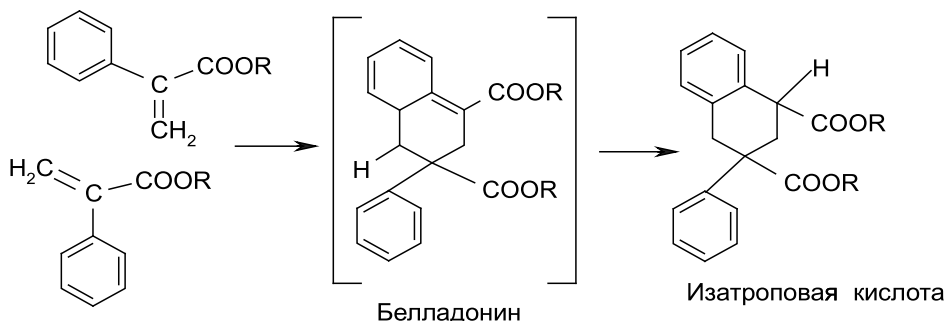
Атропин — рацемическая форма природного левовращающего алкалоида гиосциамин. Степень и скорость рацемизации зависят от значения рН, характера растворителей, температуры и других условий. Так, повышение рН, увеличение температуры в присутствии полярных растворителей приводят к быстрой рацемизации.

Оптимальные значения рН, при которых атропин стабилен как сложный эфир, лежат в пределах 3,0–4,0.

В определенных условиях атропин подвергается дегидратации с образованием апоатропина:



Далее апоатропин может довольно легко димеризоваться до белладонина (промежуточного соединения) и изатроповой кислоты:



где R — остаток тропина.

ГФ регламентирует определение в атропине апоатропина как специфической примеси.

Количественное определение атропина по ГФ проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты). Особенность методики заключается в том, что сульфаты в среде ледяной уксусной кислоты титруются только по первой ступени. Это обусловлено тем, что двухосновная серная кислота в среде протогенного растворителя только по первой ступени диссоциирует как сильная:



Скополамина гидробромид

Скополамин — сложный эфир аминок спирта скопина и *l*-троповой кислоты. Скопин отличается от тропина наличием эпоксимостика между атомами углерода 6 и 7. Скополамин оптически активен, поэтому ГФ регламентирует определение удельного вращения. Кроме этого, ГФ включает в качестве испытания подлинности реакцию Витали–Морена.

Количественное определение — метод кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной с добавлением ацетата ртути (II).

Гоматропина гидробромид

Гоматропина гидробромид — полусинтетическое лекарственное вещество, сложный эфир тропина и *D,L*-миндальной кислоты.

В отличие от атропина и скополамина гоматропин не вступает в реакцию Витали–Морена в обычных условиях. Это связано с тем, что спиртовый гидроксил миндальной кислоты чувствителен к окислению и под действием азотной кислоты окисляется до кетона. Вследствие этого нитрование ароматического кольца по C_4 затрудняется и дальнейшее образование оксанолового красителя становится невозможным. Для положительного проведения реакции Витали–Морена с гоматропином препарат предварительно ацетилируют уксусным ангидридом, блокируя спиртовую группу.

Отличие гоматропина (как сложного эфира миндальной кислоты) заключается также в проявлении кислотных свойств. Если к раствору вещества добавить раствор гидроксида калия, наблюдается выпадение осадка основания, растворяющегося в избытке реактива.

Испытание подлинности

Кроме взаимодействия с раствором калия гидроксида используют в качестве испытания подлинности гоматропина гидробромид неспецифические реакции с раствором йода (общеалкалоидный осадительный реактив) и с раствором дихлорида ртути.

Количественное определение гоматропина гидробромид — метод кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной с добавлением ртути (II) ацетата.

Тропацин и тропafen

Это синтетические лекарственные вещества, сложные эфиры, соответственно, дифенилуксусной и α -фенил- β -(*п*-ацетоксифенил)пропионовой кислот.

Оба ЛС вступают в реакцию Витали–Морена. В отличие от тропацина, тропafen легче подвергается гидролизу по двум сложноэфирным группам. Один из продуктов гидролиза — уксусную кислоту — подвергают этерификации с этиловым спиртом и образующийся этилацетат определяют по характерному запаху.

Количественное определение. Оба ЛС количественно определяют методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной.

Трoвентол

Это соль четвертичного производного тропана.

Испытание подлинности включают реакции Витали–Морена, с реактивом Драгендорфа и на йодид-ион.

Количественное определение. Количественно ЛС можно определить с помощью физико-химических методов.

Кокаина гидрохлорид

ЛС — сложный эфир аминокислоты экгонина. Изучение строения алкалоида и вычленение в нем анестезиофорной группы привело к направленному синтезу местных анестетиков (новокаина, дикаина, тримекаина и др.).

Испытание подлинности

Для определения подлинности кокаина гидрохлорид ГФ включает реакции переэтерификации и образования характерных кристаллов ЛС с перманганатом калия. Для первого испытания кокаина гидрохлорид нагревают с серной кислотой концентрированной, что приводит к образованию метилбензоата, обладающего характерным запахом. По второму испытанию лекарственное вещество взаимодействует с раствором калия перманганата в определенных условиях, в результате чего получают кристаллы характерной формы. Эта реакция позволяет отличить кокаина гидрохлорид от синтетических анестетиков.

Количественное определение кокаина гидрохлорида проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной с добавлением ртути (II) ацетата.

Производные хинолина и изохинолина

Производные хинолина

Хинолин — бензопиридин, содержащийся (наряду с хинуклидином) в молекуле алкалоида хинного дерева хинина. В коре хинного дерева кроме хинина содержится еще около 30 алкалоидов.

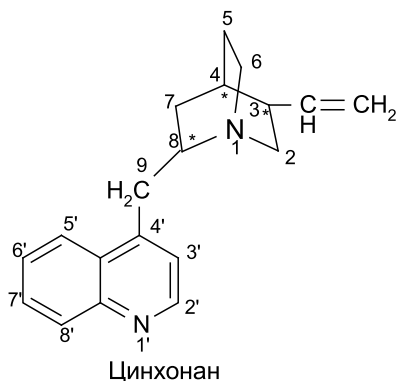
В 1792 г. А. Ф. Фуркруа и в 1809 г. Л. Н. Воклен ввели в медицинскую практику ЛС под названием «хина», являющийся суммой неочищенных алкалоидов коры хинного дерева. В 1842 г. Ш. Ф. Жерар получает хинолин при гидролизе хинина. Истинную структуру хинина установили Ф.-И. Кениг и З. Х. Скруп в 1880 г. После установления структуры хинина был проведен ряд целенаправленных синтезов противомаларийных, антибактериальных и других ЛС.

Производные хинолина можно разделить на группы:

- производные цинхонана;
- производные 8-оксихинолина;
- производные 4-аминохинолина;
- производные 4-хинолона.

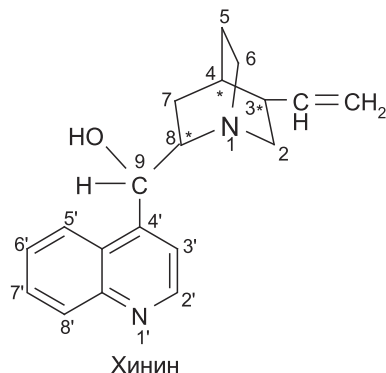
Производные цинхонана

Гетероциклическая система цинхонана лежит в основе химического строения хинина и его оптического изомера хинидина.



Цинхонан состоит из хинолинового ядра, связанного через метиленовый мостик с хинуклидиновым фрагментом, имеющим винильную группу. Хинуклидиновый фрагмент содержит три асимметрических углеродных атома.

Хинин (и его правовращающий изомер хинидин) — 9-окси-6'-метокси-цинхонан. У хинина появляется четвертый асимметричный атом углерода. Хинин — двухкислотное основание, поэтому может образовывать одно- и двузамещенные соли. Более выраженный центр основности — ядро хинуклидина, где неподеленная пара электронов локализована на гетероатоме азота:



Препараты хинина применяют в качестве антималярийных, антипиретических ЛС. Хинин также является стимулятором мускулатуры матки.

Хинидин — антиаритмическое средство.

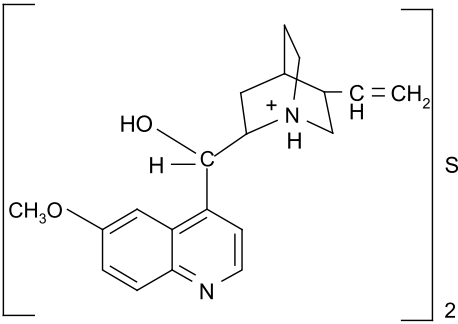
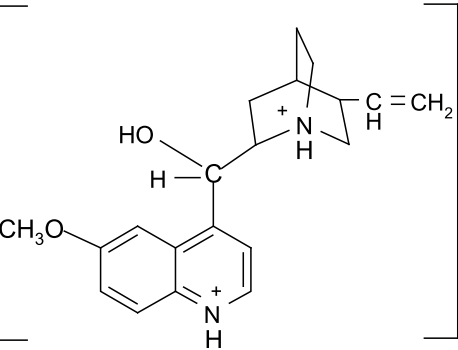
Лекарственные вещества: хинина гидрохлорид, хинина сульфат и хинина дигидрохлорид (табл. 14.1).

Таблица 14.1

Лекарственные средства производных цинхонана

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Chinini hydrochloridum</i>. Хинина гидрохлорид. Гидрохлорид 9-окси-6'-метокси-цинхонана</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, рН водного раствора составляет 6,0–7,0. Лекарственная форма: таблетки</p>

Окончание таблицы 14.1

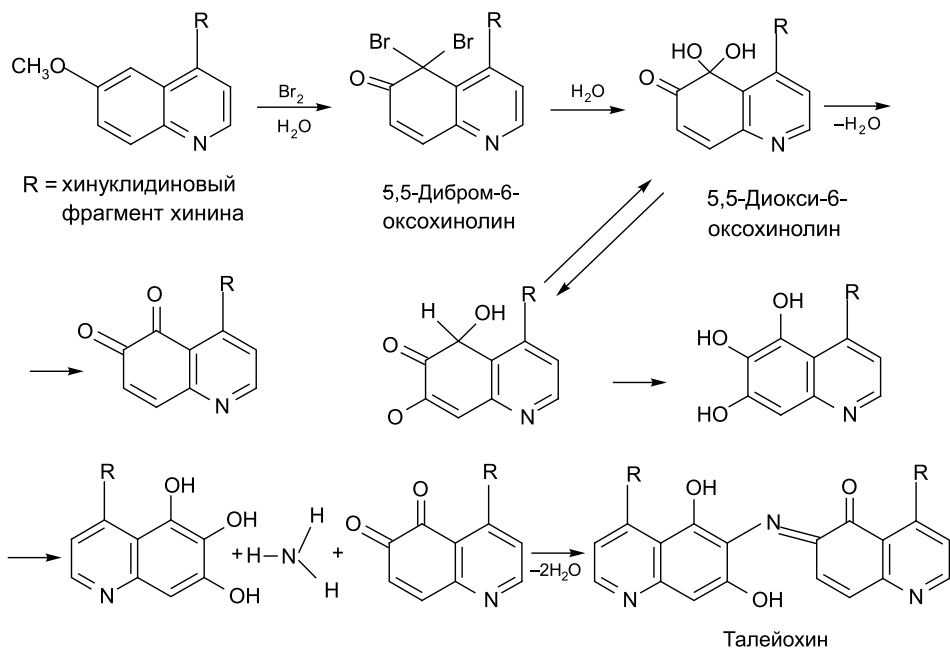
Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Chinini sulfas.</i> Хинина сульфат. Сульфат 9-окси-6'-метокси-цинхонана</p> 	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, pH суспензии составляет 5,7–6,6. Лекарственная форма: таблетки</p>
<p><i>Chininidi dihydrochloridum.</i> Хинина дигидрохлорид. Дигидрохлорид 9-окси-6'-метоксицинхонана</p> 	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Очень легко растворим в воде, pH водного раствора составляет 4,0–6,4. Лекарственная форма: раствор для инъекций</p>

Химические свойства и анализ качества

Как соли азотистых оснований ЛС хинина взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Общегрупповая реакция алкалоидов группы 6'-метоксицинхонана — талейохинная проба. Другие алкалоиды хинной корки, не имеющие заместителей в 6'-положении, в эту реакцию не вступают. Для проведения реакции к водному раствору соли хинина добавляют хлорную или бромную воду, а затем разбавленный раствор аммиака. Появляется зеленое окрашивание.

Механизм реакции заключается в окислении и галогенировании хинолинового фрагмента с образованием 5,5-дибром-6-оксохинолинпроизводного, его дальнейшей гидратации, изомеризации, конденсации с аммиаком, в результате чего получается оксооловый краситель зеленого цвета:



Наряду с приведенной структурой талейохина образуются и другие подобного строения талейохины, в которых возможны связи аммиака с углеродными атомами 5,5 и 5,6. Талейохинная проба используется ГФ в качестве испытания подлинности ЛС хинина.

Также фармакопейным испытанием подлинности служит флюоресценция хинина в растворах кислородосодержащих кислот (серной, уксусной и др.). Это испытание отрицательно для цинхонина и других алкалоидов хинной коры, не имеющих метоксигруппы в 6'-положении.

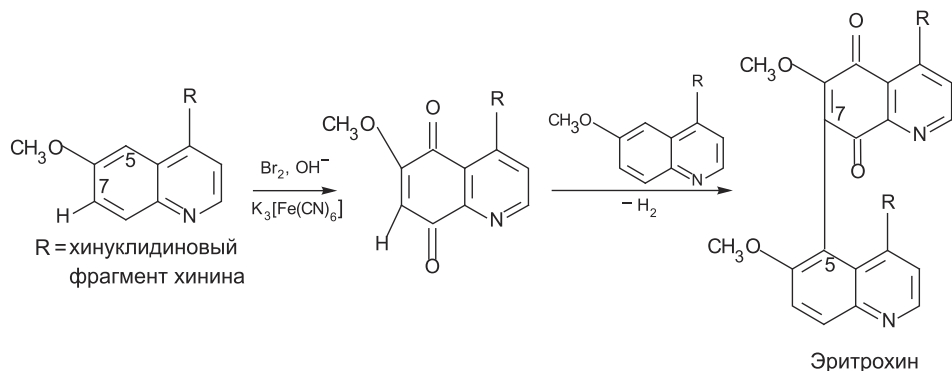
ГФ регламентирует также определение удельного вращения ЛС хинина в растворе соляной кислоты.

Известные неофициальные реакции хинина — эритрохинная проба и образование герепатита.

Герепатит — $4\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{HI} \cdot \text{I}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ — кристаллы темно-зеленого цвета в форме листочков, образующиеся при взаимодействии сернокислого раствора хинина со спиртовым раствором йода.

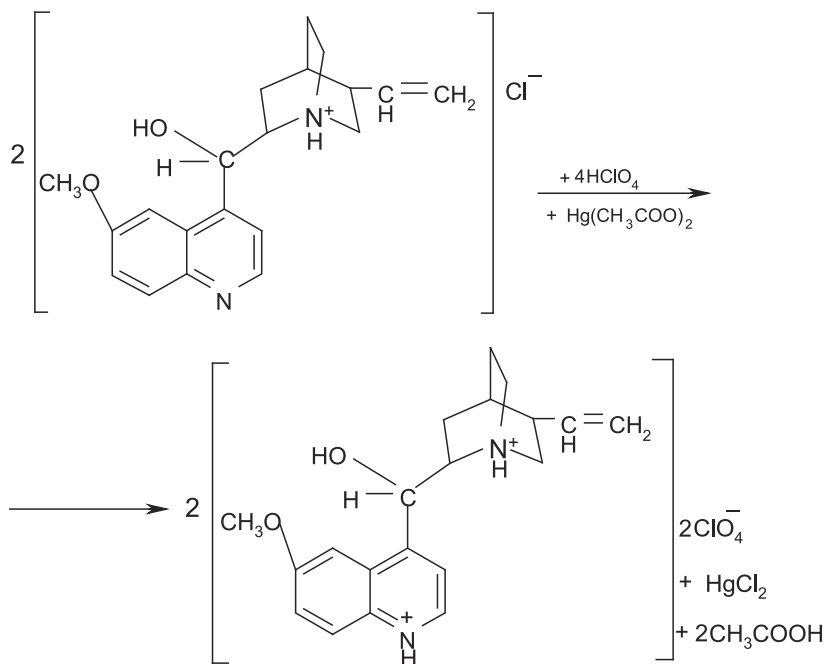
Эритрохинная реакция протекает под действием бромной воды и калия гексацианоферрата (III) в щелочной среде на раствор хинина; появляется красное окрашивание. Эта реакция в 10 раз чувствительнее талейохинной, но окрашивание сохраняется недолго.

Механизм реакции связан с окислением хинина до производного 5,8-хинолинхинона, который далее взаимодействует с непрореагировавшим хинином через 5-й и 7-й углеродные атомы с образованием эритрохина:

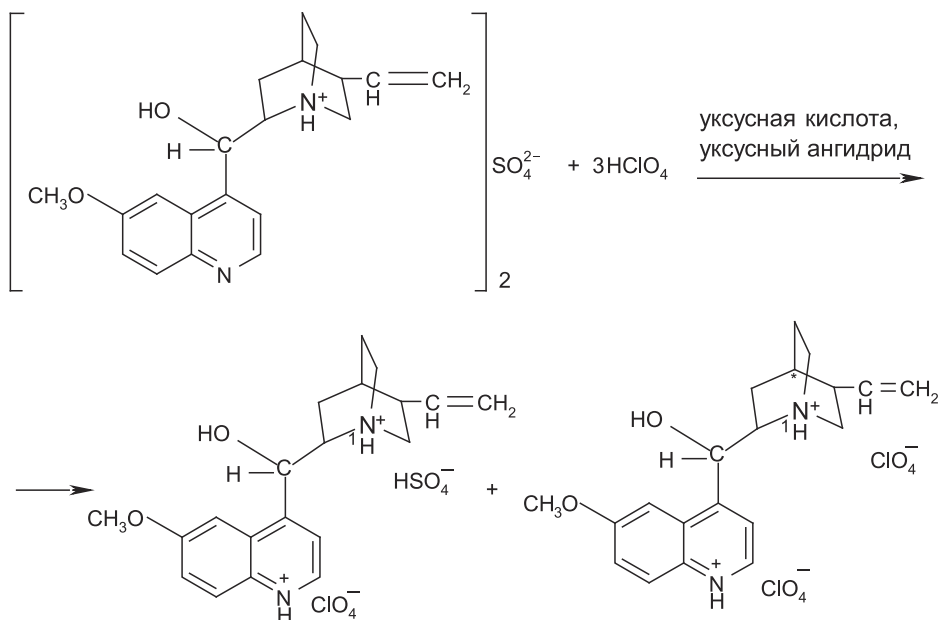


Количественное определение

Субстанции солей хирина количественно определяют методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Так, определение хирина гидрохлорида и хирина дигидрохлорида проводят в среде уксусной кислоты ледяной с добавлением ртути (II) ацетата:



В аналогичных условиях проводят количественное определение хирина сульфата:



Бромометрическое количественное определение хинина основано на бромировании винильного радикала в хинуклидиновом фрагменте алкалоида.

Международная фармакопея регламентирует одновременное определение ЛС хинина двумя методиками: кислотно-основным титрованием в неводной среде и бромометрическим. Первой методикой определяют хинин в сумме с возможной примесью — дигидрохином (имеет в хинуклидиновом фрагменте предельный этильный радикал), а второй — только хинин. Разница в результатах, полученных по двум методикам, показывает содержание примеси дигидрохина в ЛС.

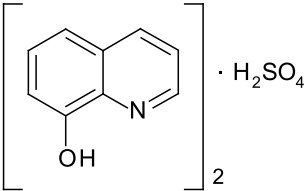
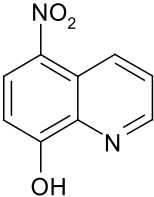
Таблетки хинина гидрохлорида и хинина сульфата определяют методом кислотно-основного титрования в водной среде по остатку неорганических кислот или с помощью УФ-спектрофотометрии.

Производные 8-оксихинолина

К ним относится довольно многочисленная группа лекарственных веществ, представителями которой являются хинозол, клиохинол, нитроксолин, хлорхинол (табл. 14.2).

Таблица 14.2

Лекарственные средства производных 8-оксихинолина

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Chinosolum. Хинозол. 8-Оксихинолина сульфат</p> 	<p>Мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: растворы, присыпки, мази, суппозитории. Антисептик</p>
<p>Nitroxolinum. Нитроксолин. 5-Нитро-8-оксихинолин</p> 	<p>Мелкокристаллический порошок желто-зеленого цвета. Практически нерастворим в воде. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Антибактериальное средство</p>

Общие химические свойства и реакции подлинности

Приведенные лекарственные вещества по кислотно-основным свойствам относятся к амфолитам. Однако их кислотные свойства выражены сильнее, чем у простых фенолов, из-за влияния на подвижность атома водорода фенольного гидроксила гетероатома азота, поэтому 8-оксихинолин растворяется в карбонатах. Наличие электроноакцепторных заместителей в молекулах нитроксолина и хлорхинальдола приводит к еще большему усилению кислотных свойств.

Одним из испытаний подлинности служит взаимодействие раствора хинозола с водным раствором натрия карбоната. Выпадает осадок (8-оксихинолин), растворяющийся при добавлении избытка реактива.

Амфотерные свойства лекарственных веществ группы 8-оксихинолина обуславливают их различную диссоциацию, а также специфику спектров поглощения в УФ-области в растворах кислот и щелочей. Так, ФС на хлорхинальдол предусматривает определение УФ-спектров поглощения вещества в 0,5М растворе хлороводородной кислоты (максимумы поглощения при 330 нм и 357 нм) и в 0,5М растворе натрия гидроксида (максимум поглощения при 263 нм).

Другая особенность указанных лекарственных веществ как производных 8-оксихинолина — образование хелатных комплексных соединений с ионами металлов (Mg^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} и др.). При этом прочность некоторых комплексов такова, что они не разрушаются разбавленными неорганическими кислотами.

Реакции комплексообразования приведены в качестве испытания подлинности на хинозол, хлорхинальдол и нитроксолин.

Частные химические свойства и реакции подлинности

Ароматическую нитрогруппу в нитроксолине восстанавливают до первичной ароматической аминогруппы, далее проводят диазотирование (добавление раствора натрия нитрита с образованием соли диазония) и азосочетание со щелочным раствором β -нафтола с образованием азокрасителя красно-оранжевого цвета.

Хинозол и нитроксолин способны также вступать в реакции с реактивом Марки (образование индофенола и реакции галогенирования).

Методики количественного определения

Общегрупповыми методиками количественного определения ЛС рассматриваемой группы служат:

- кислотно-основное титрование в водной и неводной средах;
- комплексометрия;
- гравиметрия (при образовании нерастворимых комплексных соединений).

Хинозол количественно определяют по остатку серной кислоты алкалиметрически (титрант — 0,1М раствор натрия гидроксида).

Нитроксолин определяют в среде протопфильного растворителя — диметилформамида. При этом усиливаются кислотные свойства соединения. Титрант — 0,1М раствор натрия метилата.

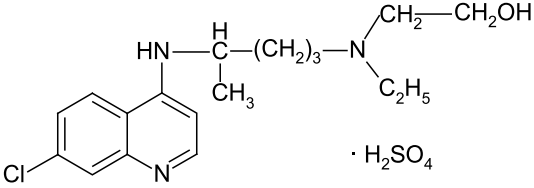
Производные 4-аминохинолина

Таблица 14.3

Лекарственные средства производных 4-аминохинолина

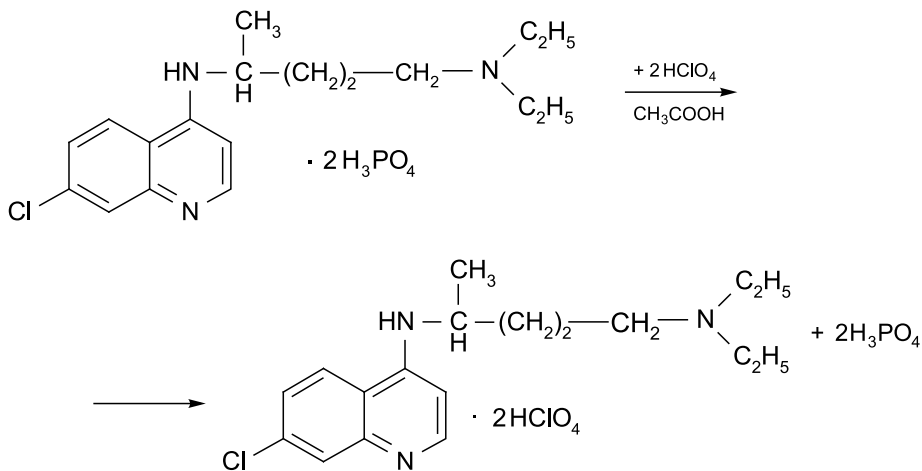
Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Chloroquinum</i>. Хлорохина фосфат. 4-(1'-Метил-4'-диэтиламинобутиламино)-7-хлорхинолина дифосфат</p> 	<p>Белый или белый с легким кремоватым оттенком кристаллический порошок горького вкуса. Легко растворим в воде, очень мало — в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций. Противомалярийное средство</p>

Окончание таблицы 14.3

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Hydroxychloroquinum</i>. Гидроксихлорохина сульфат. 4-(1-Метил-4-этил-4-оксиэтиламино-бутиламино)-7-хлорхинолина сульфат</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Без запаха. Легко растворим в воде; практически нерастворим в хлороформе, этаноле и эфире. Лекарственная форма: таблетки. Антипротозойное и противомаларийное средство</p>

Определение подлинности хлорохина фосфата и гидроксихлорохина сульфата проводят по общегрупповым реакциям, характерным для солей азотистых оснований, и физико-химическими методами. Температуру плавления хлорохина определяют по его комплексному соединению с пикратом и регистрируют спектр поглощения солянокислого раствора в УФ-области, имеющий максимумы при 257, 329 и 343 нм.

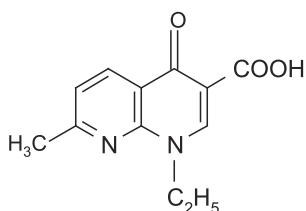
Количественное определение хлорохина фосфата и гидроксихлорохина сульфата проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной (титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты). Фосфаты при этом титруются только по первой ступени:



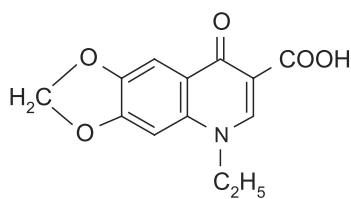
Производные 4-хинолона

ЛС этой группы — синтетические химические вещества, обладающие широким антибактериальным спектром и применяемые для лечения инфекционных

заболеваний различной природы и локализации. К ЛС I поколения относятся налидиксовая кислота (производное нафтиридина) и кислота оксолиниевая (производное хинолона):

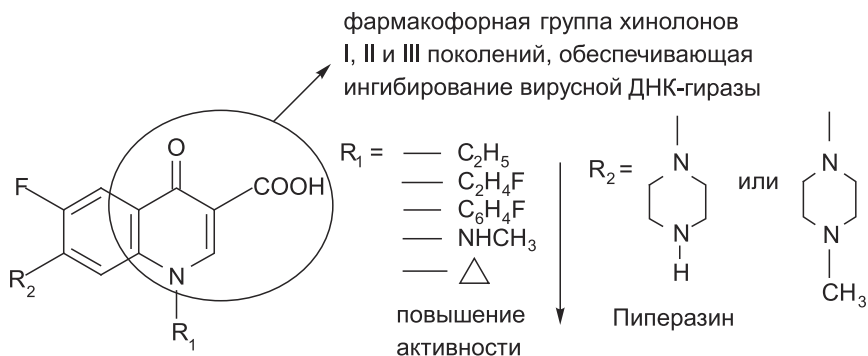


Кислота налидиксовая



Кислота оксолиниевая

В настоящее время широкое применение в медицине нашли ЛС III поколения, такие как офлоксацин, норфлоксацин, цiproфлоксацин (ципробай) и другие, называемые фторхинолонами, отвечающие общей структурной формуле:

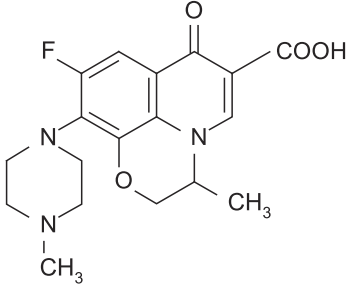
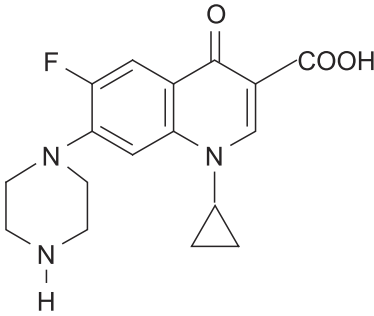


В настоящее время установлена взаимосвязь структуры хинолонов с фармакологическим действием:

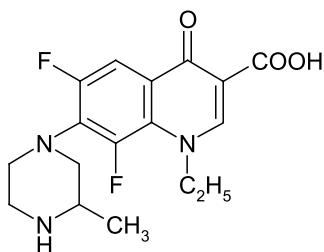
- наличие фармакофорной группы, отвечающей за ингибирование вирусной ДНК-гиразы;
- введение атома F расширяет антибактериальный спектр;
- пиперазиновый или N-метилпиперазиновый циклы повышают антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов и облигатных анаэробов, придают соединению липофильные свойства;
- оксазиновое кольцо повышает устойчивость к метаболизму, уменьшает токсичность, придает соединению гидрофильные свойства;
- сочетание оксазина с N-метилпиперазином обуславливает амфотерность, улучшает всасывание и распределение в тканях и различных очагах инфекции.

Таблица 14.4

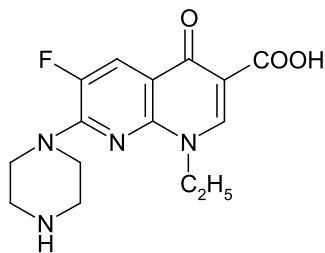
Лекарственные средства производных 4-хинолона

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Ofloxacinum.</i> Офлоксацин</p> 	<p>Белый с желтым оттенком кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, метаноле, трудно растворим в хлороформе, легко растворим в ледяной уксусной кислоте. Обладает амфотерными свойствами</p>
<p><i>Ciprofloxacinum.</i> Ципрофлоксацин</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде, мало растворим в спирте, нерастворим в хлороформе. Выпускают в виде гидрохлорида или лактата</p>

Кроме офлоксацина и ципрофлоксацина к хинолонам III поколения относятся еще около десяти ЛС. Среди них ломефлоксацин (*Lomefloxacin*) (содержит два атома фтора) и эноксацин (*Enoxacinum*) (производный нафтиридина):



Ломефлоксацин

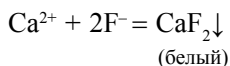


Эноксацин

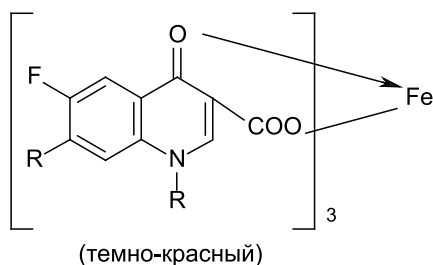
Определение подлинности

Подлинность лекарственных веществ группы 4-хинолона подтверждают с помощью физико-химических методов (ИК- и УФ-спектроскопия, ВЭЖХ).

Органически связанный фтор определяют после минерализации в виде фторида по реакции с раствором хлорида кальция (появляется белый осадок фторида кальция):



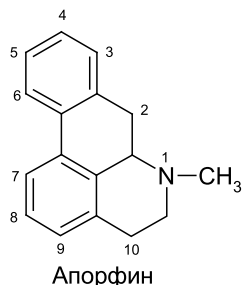
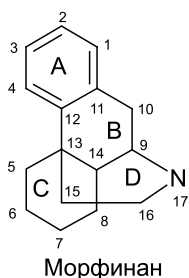
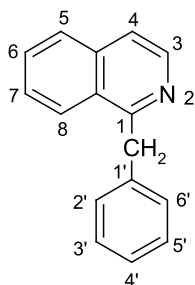
Препараты группы 4-хинолона образуют хелатные комплексы с ионами Fe^{3+} темно-красного цвета:



Количественное определение индивидуальных веществ группы 4-хинолона, а также их лекарственных форм проводят с помощью физико-химических методов и методом кислотно-основного титрования в неводных средах.

Производные изохинолина

Широкое применение в медицине лекарственных веществ — производных изохинолина — связано с изучением алкалоидов мака снотворного. В млечном соке зеленых коробочек мака содержится около 25 алкалоидов. Важнейшие из них: морфин, кодеин, тебаин, наркотин, папаверин. Алкалоиды группы изохинолина (и лекарственные вещества, созданные на их основе) относятся главным образом к производным бензилизохинолина, морфинана и апорфина. Морфинан и апорфин относятся к группе фенантренизохинолина:

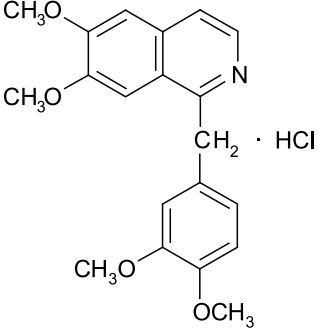
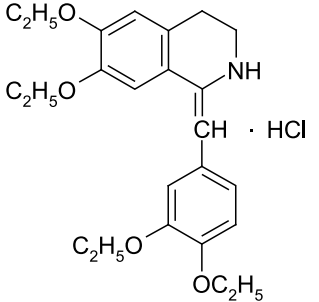


Бензилизохинолин

Производные бензилизохинолина

Таблица 14.5

Лекарственные средства производных бензилизохинолина

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Papaverini hydrochloridum.</i> Папаверина гидрохлорид. 6,7-Диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций. Спазмолитическое средство</p>
<p><i>Drotaverini hydrochloridum (Nospanum).</i> Дротаверина гидрохлорид. 1-(3',4'-Диэтоксибензилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид</p> 	<p>Зеленовато-желтый кристаллический порошок со слабым запахом. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Спазмолитическое средство</p>

Папаверина гидрохлорид — соль очень слабого азотистого основания, нерастворимого в уксусной кислоте, поэтому при добавлении к раствору лекарственного вещества раствора натрия ацетата выделяется осадок основания. Это испытание позволяет отличить папаверина гидрохлорид от солей более сильных оснований.

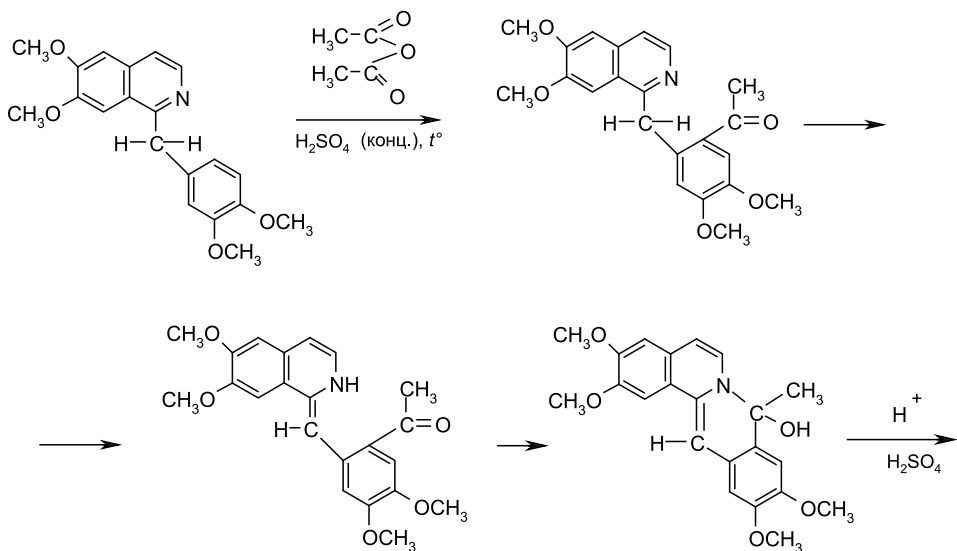
Папаверин взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Восстановительные свойства папаверина гидрохлорида обусловлены наличием в структуре двух ароматических фрагментов, связанных метиленовой группой, а также четырех метоксильных групп. Лекарственное вещество легко окисляется на свету и в присутствии примеси ионов тяжелых металлов. Первыми продуктами окисления являются спирт папаверинол и кетон папаверальдин (окисление происходит по метиленовому фрагменту).

При добавлении к папаверина гидрохлориду сильных окислителей и последующем нагревании образуются различно окрашенные продукты. Так, взаимодействие с азотной кислотой концентрированной приводит к появлению желтого окрашивания, переходящего в оранжево-красное при нагревании. Нагревание с серной кислотой концентрированной приводит к образованию продукта, окрашенного в фиолетовый цвет.

При взаимодействии с реактивом Марки возникает желтое окрашивание, переходящее в оранжевое. Дальнейшее добавление бромной воды и раствора аммиака приводит к образованию грязно-фиолетового осадка. Его растворяют в этаноле, при этом раствор окрашивается в фиолетовый или красно-фиолетовый цвет (реакция О. Н. Соболевой).

Одна из наиболее известных реакций на папаверина гидрохлорид, включенная в некоторые национальные фармакопеи, — каролиновая проба. При проведении пробы к порошку папаверина гидрохлорида добавляют серную кислоту концентрированную, уксусный ангидрид и нагревают. Возникает ярко-желтое окрашивание с зеленой флюоресценцией:





Количественное определение папаверина гидрохлорида (по ФС) проводят в среде уксусного ангидрида и муравьиной кислоты, титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты.

Дротаверина гидрохлорид — синтетический спазмолитик, близкий по химическому строению к папаверину, но спазмолитические свойства дротаверина выражены сильнее, чем у папаверина гидрохлорида. Молекулу дротаверина можно рассматривать как продукт конденсации 6,7-диэтокситетрагидроизохинолина и 3,4-диэтоксibenзальдегида. ЛС имеет характерный спектр поглощения в УФ- и видимой областях.

Дротаверин проявляет более выраженные основные свойства, чем папаверин, поэтому для выделения основания из раствора лекарственного вещества следует добавить раствор щелочи.

Как и папаверин, дротаверин обладает выраженными восстановительными свойствами. При добавлении к навеске лекарственного вещества концентрированной серной кислоты в присутствии железа (III) хлорида с дальнейшим добавлением капли разбавленной азотной кислоты возникает темно-коричневое окрашивание.

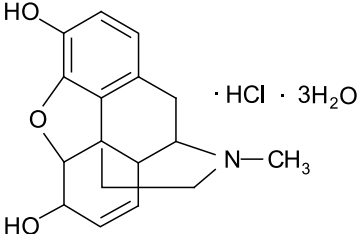
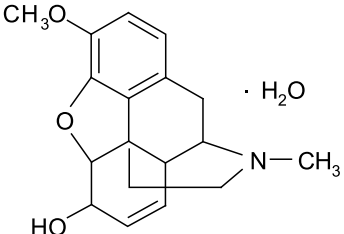
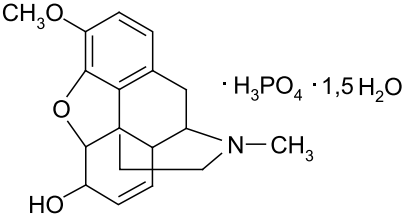
Количественное определение дротаверина гидрохлорида проводят так же, как папаверина гидрохлорида.

Производные фенантренизохинолина

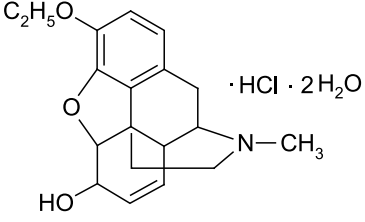
Большинство лекарственных веществ этой группы относятся к подгруппе морфина. К подгруппе апорфина относится апоморфина гидрохлорид.

Таблица 14.6

Лекарственные средства производных морфина

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Morphini hydrochloridum</i>. Морфина гидрохлорид. 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-17-метилморфинан-3,6α-диола гидрохлорид</p> 	<p>Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, приобретающий при хранении желтый оттенок. Медленно растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Наркотический анальгетик</p>
<p><i>Codeinum</i>. Кодеин. 7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ол</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Медленно и мало растворим в воде, растворим в горячей воде, легко растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Наркотический анальгетик</p>
<p><i>Codeini phosphas</i>. Кодеина фосфат. 7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ола фосфат</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, мало — в спирте. Лекарственные формы: порошок. Наркотический анальгетик</p>

Окончание таблицы 14.6

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Aethylmorphini hydrochloridum.</i> Этилморфина гидрохлорид. 7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-3-этокси-17-метилморфинан-6-ола гидрохлорид</p>  <p style="text-align: right;">· HCl · 2H₂O</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде и спирте, малорастворим в хлороформе, очень мало — в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Наркотический анальгетик</p>

Морфин — частично гидрированный октагидрофенантренизохинолин. Сочетание циклов А, В, С образует частично гидрированный фенантрен; С, D — гидрированный изохинолин; цикл D — пиперидин (см. формулу на с. 368).

У морфина появляется еще один цикл, образованный эпокси-группой и соседними атомами углерода. Наличие пяти асимметрических атомов углерода C₅, C₆, C₉, C₁₃, C₁₄ придает соединению оптическую активность.

Кислотно-основные свойства морфина обусловлены наличием третичного атома азота (центр основности) и фенольного гидроксила (центр кислотности). Основные свойства морфина выражены слабее, чем у аммиака, а кислотные — не намного сильнее, чем у фенола.

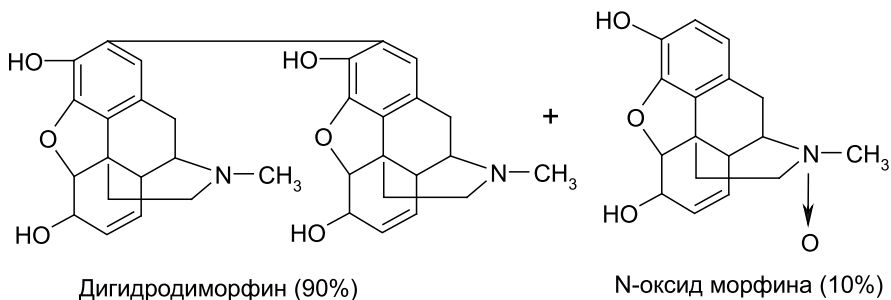
ГФ регламентирует как одно из испытаний подлинности морфина гидрохлорида взаимодействие его раствора с раствором аммиака (образуется белый осадок основания). Дальнейшее добавление раствора натрия гидроксида приводит к растворению осадка (образование фенолята).

Как и соли других оснований, морфина гидрохлорид взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Выраженные восстановительные свойства обусловлены принадлежностью морфина к частично гидрированной системе фенантрена, а также наличием фенольного гидроксила и вторичной спиртовой группы.

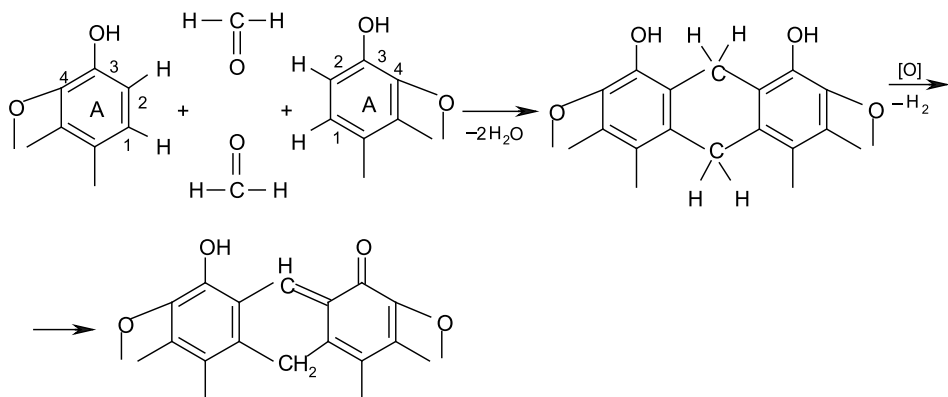
Растворы морфина гидрохлорида очень легко окисляются, особенно на свету и в щелочной среде. Наибольшая устойчивость растворов ЛС отмечена при рН = 2,5.

При свободном окислении морфина гидрохлорида образуются дегидроморфин (псевдоморфин) и N-оксид морфина в соотношении 9 : 1:



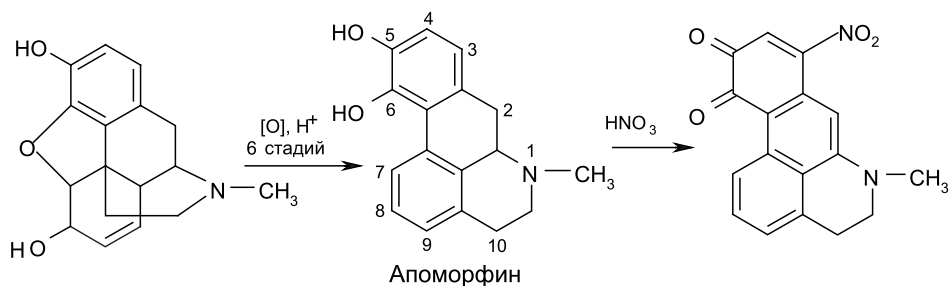
Взаимодействие морфина гидрохлорида и других препаратов группы морфинана с сильными окислителями приводит к образованию различно окрашенных продуктов окисления.

ГФ в качестве испытаний подлинности морфина гидрохлорида приводит реакции ЛС с реактивом Марки и с раствором молибдата аммония в серной кислоте концентрированной (реактив Фреде). При взаимодействии морфина с реактивом Марки образуется пурпурное окрашивание, переходящее в фиолетовое:



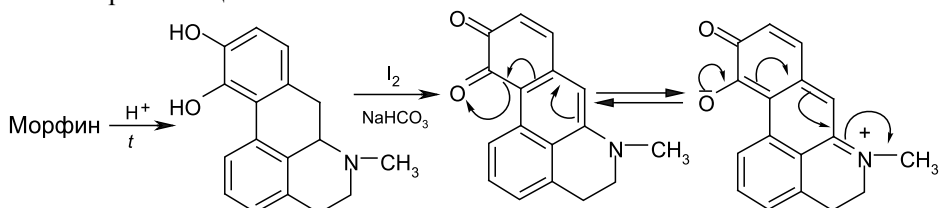
В результате взаимодействия лекарственного вещества с реактивом Фреде появляется фиолетовое окрашивание, переходящее в синее и (при стоянии) в зеленое.

Известны и другие реакции морфина гидрохлорида с различными окислителями. Так, при взаимодействии с реактивом Эрдмана (смесь серной и азотной кислот концентрированных) образуется продукт красного цвета:

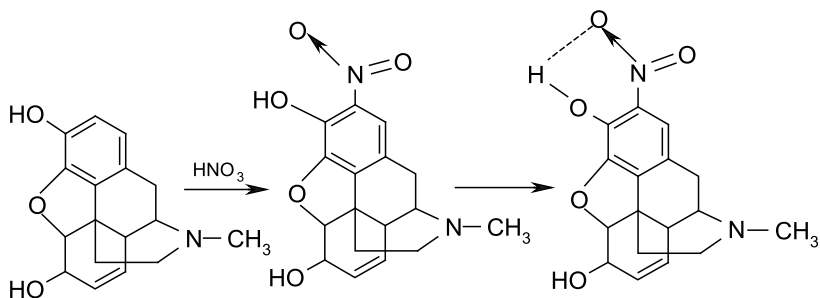


Окисление морфина реактивом Манделина (раствор ванадата аммония в серной кислоте концентрированной) приводит к образованию продукта фиолетового цвета.

Окисление морфина раствором йода (реакция Пеллагри) проходит в две стадии. На первой — морфин переводят в апоморфин нагреванием с серной кислотой концентрированной. Затем кислоту нейтрализуют, добавляя раствор йода и натрия гидрокарбонат. В результате образуется мезомерностабилизированный красного цвета *o*-хинон:



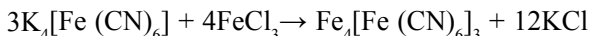
Реакция морфина с азотной кислотой концентрированной приводит к образованию оранжево-красного внутримолекулярного хелата:



При добавлении к раствору лекарственного вещества раствора калия гексацианоферрата (III) образуются псевдоморфин и калия гексацианоферрат (II):



Дальнейшее добавление раствора железа (III) хлорида приводит к образованию берлинской лазури синего цвета:



Известны реакции морфина гидрохлорида и с другими окислителями.

Наличием в молекуле морфина фенольного и вторичного спиртового гидроксильных обусловлены характерные для этих функциональных групп реакции. Так, при взаимодействии раствора лекарственного вещества с раствором железа (III) хлорида появляется сине-фиолетовое окрашивание (образование комплексного соединения по фенольному гидроксильной), быстро исчезающее из-за окисления морфина реактивом.

Как и другие фенолы, морфин вступает в S_E -реакции (галогенирование, азосочетание с солями диазония и др.).

Возможно окисление вторичного спиртового гидроксильной до кетона с последующим образованием оксимов, гидразонов, семикарбазонов.

Морфин легко этерифицируется и по фенольному, и по вторичному спиртовому гидроксилам.

ГФ регламентирует также определение величины удельного вращения морфина гидрохлорида.

Количественное определение морфина гидрохлорида проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной с добавлением ртути (II) ацетата.

Кодеин

Содержание кодеина в опио невелико, поэтому ЛС получают полусинтетически метилированием морфина. Особенность кодеина, отличающая его от других алкалоидов и синтетических оснований, — растворимость в воде, с чем связаны и выраженные основные свойства ЛС.

Структурным сходством кодеина с морфином можно объяснить взаимодействие ЛС с одинаковыми окислителями, но различие в окрашивании получающихся продуктов реакций позволяет их различать.

Реакция кодеина с реактивом Марки приводит к образованию сине-фиолетового окрашивания, усиливающегося при стоянии.

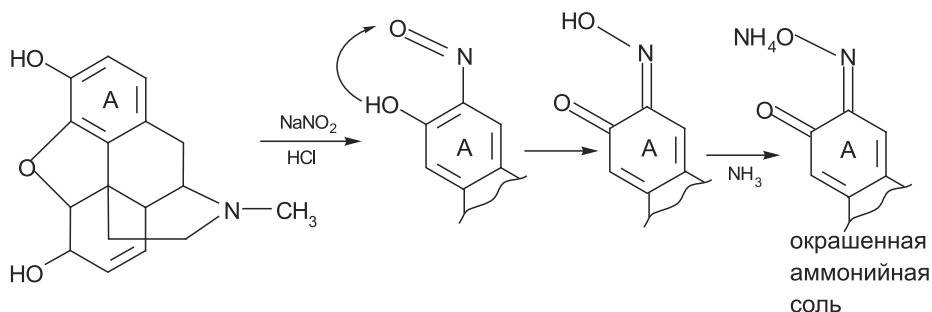
С серной кислотой концентрированной в присутствии железа (III) хлорида как катализатора получается продукт синего цвета, переходящий после добавления небольшого количества азотной кислоты разбавленной в красный.

При реакции кодеина с азотной кислотой концентрированной возникает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое.

С реактивом Фреде кодеин реагирует с образованием фиолетового окрашивания, а с реактивом Эрдмана — красного.

Как и морфин, кодеин легко этерифицируется по вторичному спиртовому гидроксилу.

Специфическая примесь в кодеине, допустимая по ГФ до 0,0001%, — морфин. Примесь морфина выявляют в определенной навеске кодеина по реакции с раствором натрия нитрита в кислой среде и последующем добавлении раствора аммиака. Интенсивность возникшего при реакции окрашивания сравнивают с окрашиванием эталонного раствора морфина после взаимодействия с теми же реактивами:



Кодеин, являющийся метиловым эфиром морфина по фенольному гидроксилу, в реакцию с натрия нитритом не вступает.

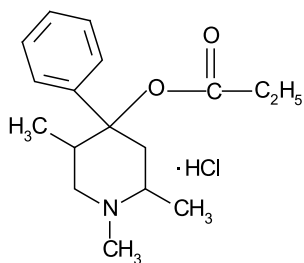
Количественное определение кодеина — кислотно-основное титрование в среде протогенного растворителя (уксусной кислоты ледяной, титрант — 0,1М раствор кислоты хлорной).

Вместе с тем кодеин отличается от многих алкалоидов и синтетических оснований не только растворимостью в воде, но и силой основности. Значение рН водного раствора препарата находится в пределах 9,0. Это позволяет определять количественно кодеин методом кислотно-основного титрования в водной среде. Титрант — 0,1М раствор хлороводородной кислоты, индикатор — метиловый красный.

Этилморфина гидрохлорид по ГФ анализируют в тех же условиях, что морфина гидрохлорид и кодеин. При взаимодействии ЛС с серной кислотой концентрированной в присутствии железа (III) хлорида как катализатора возникает зеленое окрашивание, переходящее в фиолетово-синее, а при добавлении 1 капли азотной кислоты разбавленной — в красное.

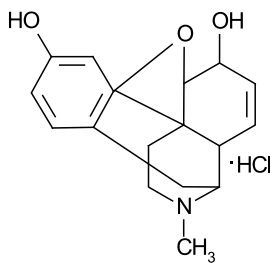
Синтетические аналоги морфина по фармакологическому действию

Учитывая степень вреда, связанного с наркотическими анальгетиками, содержащимися в опиоиды, во многих лабораториях мира проводят большую работу по созданию синтетических аналогов морфина по фармакологическому действию. Одним из первых был синтезирован промедол, а сравнительно недавно — трамал:

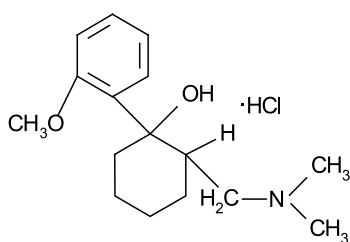


Promedolum

1,2,5-Триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид



Morphini hydrochloridum



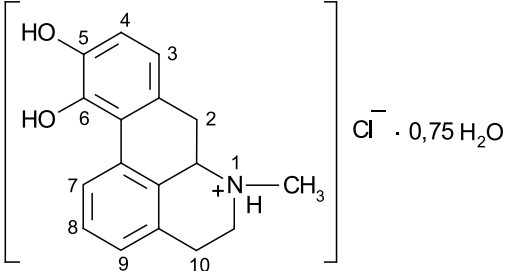
Tramalum

(±)-Транс-2-[(диметил-амино)-метил]-1-(3-метоксифенил)-циклогексанола гидрохлорид

Сравнение приведенных структур показывает преемственность химического строения промедола и трамала от предшественника — морфина, хотя трамал не является даже гетероциклическим соединением. Следует, однако, отметить, что промедол и трамал действуют, по-видимому, на те же центры коры головного мозга, что и морфин, поэтому их длительное применение также вызывает привыкание.

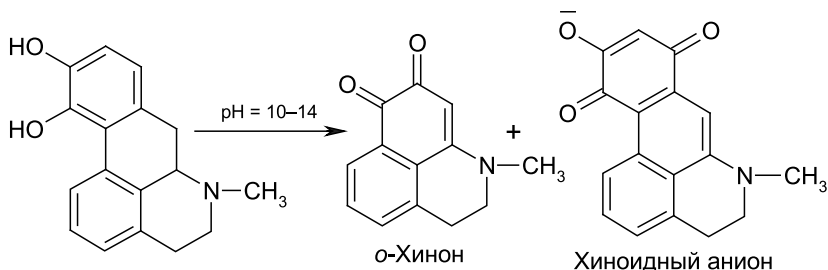
Таблица 14.7

Лекарственные средства производных апорфина

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Apomorphini hydrochloridum</i>. Апоморфина гидрохлорид. 5,6-Диоксапорфина гидрохлорид</p> 	<p>Белый, слегка сероватый или желтоватый кристаллический порошок. На воздухе и на свету зеленеет. Трудно растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, раствор для инъекций. Рвотное средство</p>

Апоморфин следует рассматривать как продукт промежуточного окисления морфина. Это обстоятельство сказывается на внешнем виде и химических свойствах ЛС. Апоморфина гидрохлорид неустойчив при хранении, особенно на свету, и легко окисляется как в нейтральной, так и в кислой, и щелочной средах.

Окисление в кислой и нейтральной средах ($\text{pH} = 2,0\text{--}7,0$) приводит к образованию дикетона (реакция Пеллагри), а в щелочной — к ортохинону (10%-му) и хиноидному аниону (70%-му):



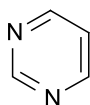
Подлинность апоморфина гидрохлорида определяют взаимодействием соединения с азотной кислотой (см. химизм нитрования морфина) и реакцией Пеллагри.

Другие реакции апоморфина связаны с его амфотерным характером и наличием в его молекуле двух фенольных гидроксильных групп.

Количественное определение апоморфина гидрохлорида — кислотно-основное титрование в неводной среде.

Производные пириимидина

Производные пириимидина — гетероциклические соединения с двумя атомами азота. Простейший представитель — пириимидин (1,3-диазин):



Пириимидин

Пириимидин — слабое основание, растворимое в воде; $T_{пл} = 22,5 \text{ }^\circ\text{C}$, $T_{кип} = 124 \text{ }^\circ\text{C}$. В медицине самостоятельного применения не имеет.

Фрагмент пириимидина — составная часть некоторых жизненно необходимых биологически активных веществ, например, нуклеотидов, витаминов групп B_1 и B_2 . К веществам класса пириимидина относятся и многие синтетические лекарственные вещества, не являющиеся копиями природных соединений, так как производные барбитуровой кислоты в природе не встречаются.

Классификация

Большинство синтетических ЛС производных пириимидина можно разделить на подгруппы:

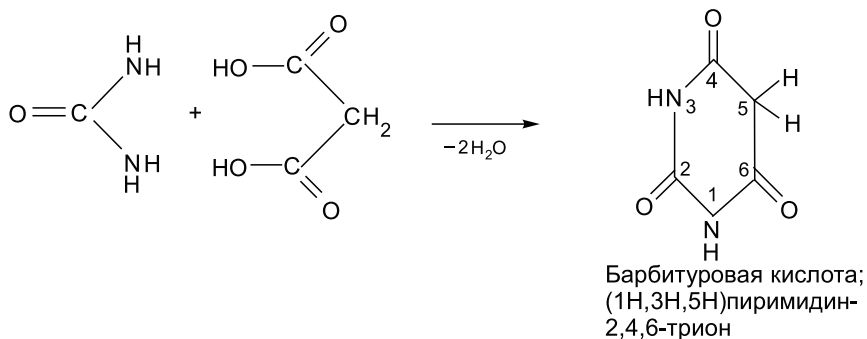
- производные (1Н,3Н,5Н)-пириимидин-2,4,6-триона, или барбитуровой кислоты (барбитал, фенобарбитал, бензонал и др.);
- производные пириимидин-4,6-диона (гексамидин);
- производные пириимидин-2,4-диона, или урацила (метилурацил, фторурацил, фторафур, азидотимидин);
- производные пириимидин-2-она, или цитозина (цитарабин).

Производные пириимидин-2,4,6-триона

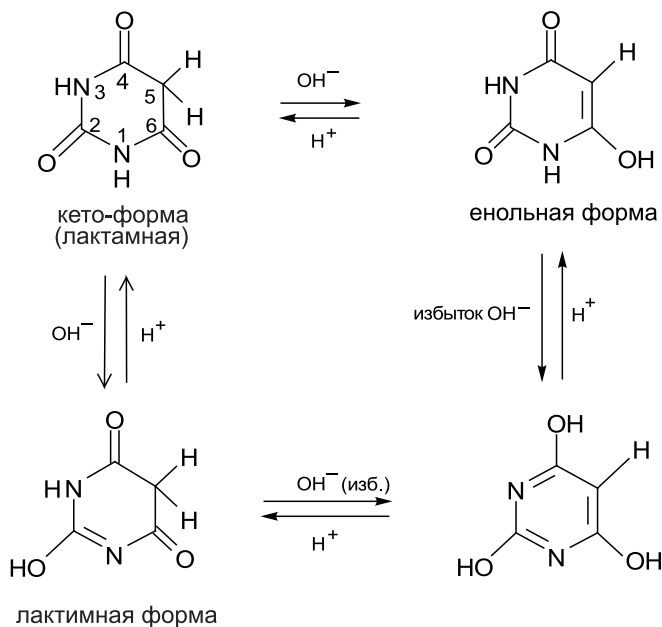
По фармакологическому эффекту барбитураты разделяют на группы:

- снотворные (барбитал, барбитал натрия);
- средства для наркоза (гексенал, тиопентал натрия);
- противосудорожные ЛС (бензонал, фенобарбитал).

В основе структуры данных ЛС лежит барбитуровая кислота — продукт конденсации мочевины и малоновой кислоты:



Барбитуровая кислота — циклический уреид, для которого возможно два типа таутомерии: кето-енольная и лактим-лактаминная:



Лекарственные средства производных барбитуровой кислоты представляют ее 5,5-дизамещенные, способные к лактим-лактаминной таутомерии. Эта способность обуславливает наличие двух типов лекарственных веществ данной группы:

- в кислотной форме (лактаминной, мало растворимой в воде);
- в солевой форме (лактимной, водорастворимой).

Лекарственные средства лактамной формы 5,5-дизамещенной барбитуровой кислоты имеют общую формулу:

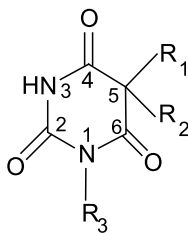
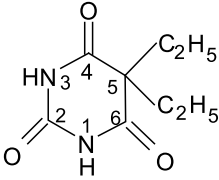
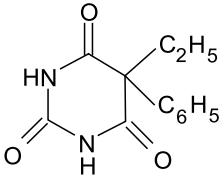
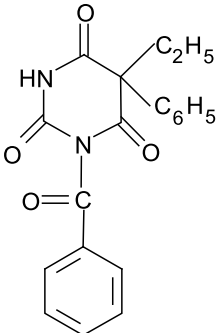


Таблица 15.1

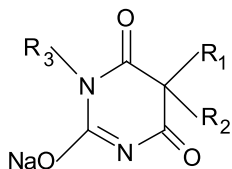
Лекарственные средства лактамной формы барбитуровой кислоты

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Barbitalum. Барбитал. 5,5-Диэтилбарбитуровая кислота, или 5,5-диэтил-(1Н,3Н,5Н)-пириимидин-2,4,6-трион</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и 95%-м спирте, легко растворим в растворах щелочей, трудно растворим в эфире и хлороформе. Лекарственная форма: порошки. Снотворное средство</p>
<p>Phenobarbitalum. Фенобарбитал. 5-Этил-5-фенилбарбитуровая кислота или 5-этил-5-фенил-(1Н,3Н,5Н)-пириимидин-2,4,6-трион</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в холодной воде, трудно растворим в кипящей воде и хлороформе, легко растворим в 95%-м спирте и в растворах щелочей, растворим в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Снотворное, противосудорожное средство</p>

Окончание таблицы 15.1

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Benzonalum</i>. Бензонал. 1-Бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота или 1-бензоил — 5-этил-5-фенил-(1H,2H,5H)-пиримидин-2,4,6-трион</p> 	<p>Белый кристаллический порошок, горького вкуса. Очень мало растворим в воде, легко растворим в хлороформе, растворим в эфире, трудно растворим в 95%-м спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Противозепилептическое средство</p>

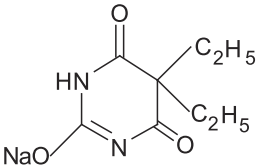
Соединения лактимной (водорастворимой) формы барбитуратов отвечают общей формуле:



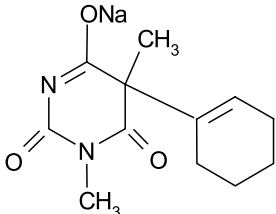
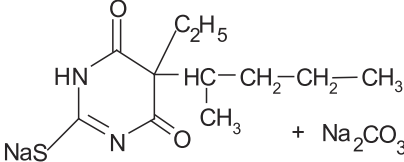
Общие свойства лекарственных веществ лактимной формы барбитуратов представлены в табл. 15.2.

Таблица 15.2

Лекарственные средства лактимной формы барбитуратов

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p><i>Barbitalum-natrium</i>. Барбитал натрия. 5,5-Диэтилбарбитурат натрия или 5,5-диэтил-(1H,3H,5H)пиримидин-2,4,6-триона моносодиевая соль</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Водный раствор имеет щелочную реакцию по фенолфталеину. Легко растворим в воде, мало растворим в 95%-м спирте, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Снотворное средство</p>

Окончание таблицы 15.2

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Hexenalum. Гексенал. 1,5-Диметил-5-(циклогексен-1-ил)- барбитурат натрия или 1,5-диметил-5-(циклогексен-1-ил)-(1Н,3Н,5Н)-пириимидин- 2,4,6-триона мононатриевая соль</p> 	<p>Белая пенообразная масса. На воздухе под влиянием углерода диоксида разлагается. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде и 95%-м спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Лекарственная форма: порошок в герметически закрытых флаконах. Средство для внутривенного наркоза</p>
<p>Thiopentalum-natrium. Тиопентал натрия. Смесь натриевой соли 5-этил-5-(1-метил-бутил)-2-тиобарбитуровой кислоты с безводным натрия карбонатом</p> 	<p>Сухая пористая масса желтоватого или желтовато-зеленого цвета со своеобразным запахом. Гигроскопичен. Водный раствор имеет щелочную реакцию. Легко растворим в воде, практически нерастворим в бензоле и эфире. Лекарственная форма: порошок в герметически закрытых флаконах. Средство для внутривенного наркоза</p>

Физико-химические свойства. Барбитал, барбитал натрия, фенобарбитал и бензонал — белые кристаллические порошки; гексенал — белая пенообразная масса; тиопентал натрия (см. табл. 15.2).

Соединения кислотной (лактамной) формы очень мало или практически нерастворимы в воде; растворимы в спирте, эфире, хлороформе, легко растворимы в разбавленных растворах щелочей и карбонатов.

Соединения солевой (лактимной) формы легко растворимы в воде.

ЛС кислотной формы имеют определенную температуру плавления.

Все барбитураты имеют характерные спектры поглощения в УФ- и ИК-областях.

УФ-спектры большинства кислотных форм производных барбитуровой кислоты схожи при кислых и нейтральных значениях pH, но имеют два максимума поглощения при щелочных значениях pH, что используют, например, при проведении теста «Растворение». В соответствии с требованиями Фармакопеи США фенобарбитал в таблетках определяют методом УФ-спектрофотометрии в среде боратного буфера при pH = 9,6 при длине волны максимума поглощения 240 нм.

Количественное определение тиопентала натрия в соответствии с требованиями Фармакопеи США проводят в среде натрия гидроксида — УФ-спектр имеет максимум поглощения при длине волны 304 нм.

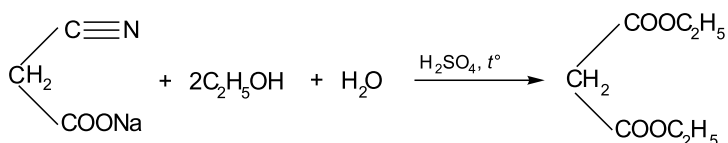
ИК-спектроскопию используют для доказательства подлинности по требованиям зарубежных фармакопей. Идентификацию проводят при сравнении с ИК-спектрами стандартных образцов.

Общая схема синтеза

Синтез барбитуратов включает несколько стадий.

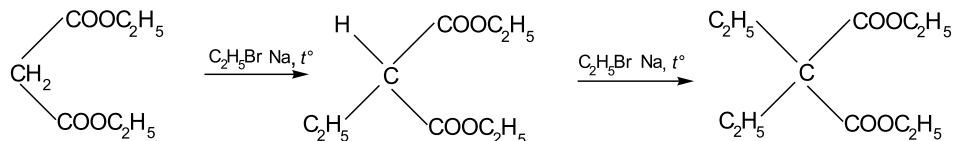
1. Получение диэтилового эфира малоновой кислоты

Так как малоновая кислота легко декарбоксилируется, на первой стадии получают ее диэтиловый эфир из натриевой соли циануксусной кислоты при действии на нее этиловым спиртом в кислой среде:



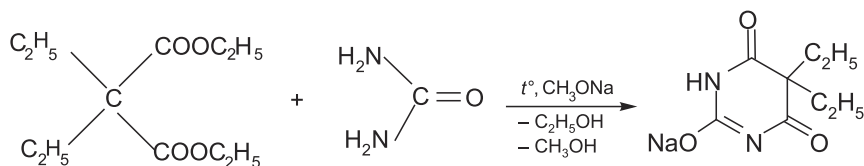
2. Введение соответствующих заместителей в метиленовую группу

Существует несколько способов получения замещенных малоновой кислоты. По одному из них соответствующие алкил- (или арил-) бромиды нагревают с полученным на первой стадии диэтиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии натрия. Так, для получения барбитала действуют этилбромидом:



Образующаяся на этой стадии часть моноэтилзамещенной малоновой кислоты может далее конденсироваться с мочевиной с образованием моноэтилбарбитуровой кислоты, наличие которой проверяют в барбитале в соответствии с требованиями НД.

3. Конденсация с мочевиной



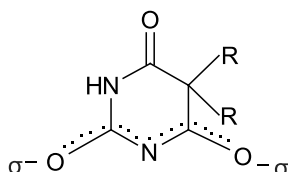
Реакцию проводят в присутствии натрия метилата, поэтому ЛС может содержать в качестве примеси метиловый спирт.

Далее на натриевую соль барбитала действуют серной кислотой разбавленной, переводя его в кислотную форму.

При получении соли ЛС на барбитал действуют разбавленным раствором натрия гидроксида, поэтому в барбитале натрия и других ЛС лактимной формы определяют в качестве примеси свободную щелочь.

Кислотные свойства

Вследствие лактам-лактимной таутомерии барбитураты — слабые кислоты или соли слабых кислот [слабее угольной кислоты ($pK_a \sim 8,0$)], это учитывают при хранении (кислотные формы могут вытесняться из раствора натриевых солей оксида углерода (IV)), а также в их анализе. При образовании солевой формы отрицательный заряд делокализуется с образованием амбидентного иона, так как образующаяся система более выгодна энергетически:



Присоединение катиона металла может происходить как к атому кислорода, так и к атому азота. В соответствии с теорией Пирсона жесткие кислоты соединяются с «жесткими», а «мягкие» — с «мягкими» основаниями (атом азота в пиридине или аминогруппе). По этой причине в натриевых солях барбитуратов указывают связь через атом кислорода, а в солях серебра или меди — с атомом азота.

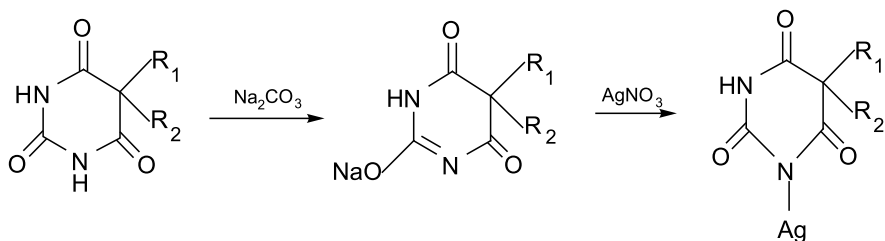
Барбитураты, обладая свойствами NH-кислот, вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов (Co^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+).

Реакцию с **солями кобальта** ГФ использует для установления подлинности всех барбитуратов, кроме тиопентала натрия. Испытание проводят в спиртовой среде (для предотвращения гидролиза комплексной соли) с добавлением кальция хлорида, способствующего образованию более устойчивого комплекса. ЛС лактамной (кислотной) формы предварительно переводят в лактимную (солевую) форму добавлением эквивалентного количества 0,1М раствора натрия гидроксида (избыток щелочи может привести к образованию нерастворимых гидроксидов металлов, которые маскируют эффект реакции комплексообразования). Реакция является общегрупповой, так как все барбитураты образуют одинаково окрашенные в сине-фиолетовый цвет комплексные соли.

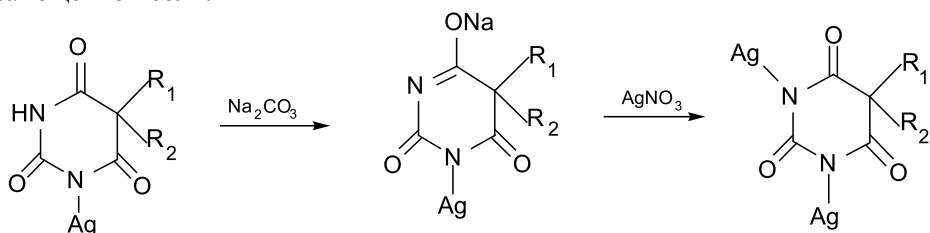
Взаимодействие барбитуратов с **солями меди** в среде карбонатного буфера приводит к образованию окрашенных в различный цвет комплексных соединений, что делает испытание более специфичным. ГФ регламентирует комплексообразование с меди сульфатом для определения подлинности всех ЛС группы барбитуратов. Успешное проведение реакций (так же, как при получении комплексов с солями кобальта) зависит от тщательного соблюдения условий методик.

С **солями серебра** барбитураты образуют нерастворимые соли белого цвета. Барбитал, барбитал натрия, фенобарбитал реагируют с серебра нитратом в две стадии:

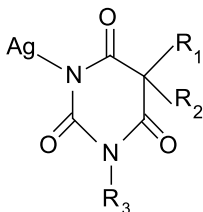
- образование монозамещенной серебряной соли, растворимой в избытке натрия карбоната;
- получение нерастворимой дизамещенной соли при добавлении избытка реактива:



Постепенное добавление по каплям раствора серебра нитрата приводит к образованию осадка (помутнению раствора), исчезающего при встряхивании. Дальнейшее добавление реактива приводит к образованию белого осадка двузамещенной соли:

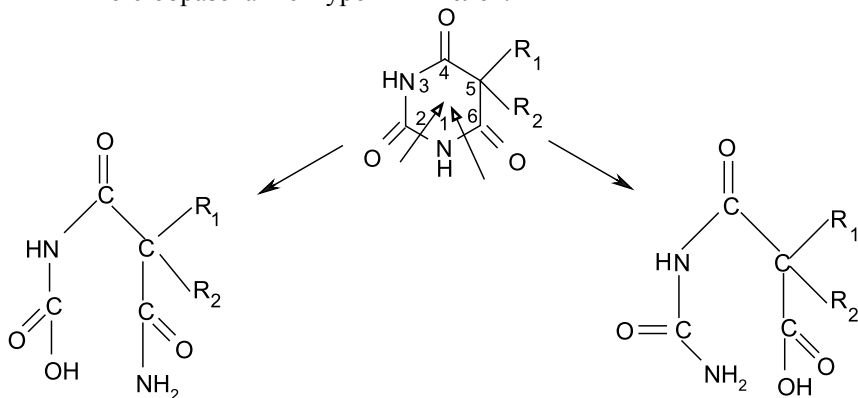


Бензонал и гексенал образуют монозамещенные нерастворимые серебряные соли белого цвета.

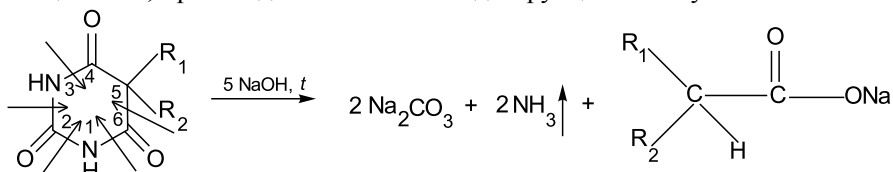


Гидролитическое расщепление

Общее свойство барбитуратов как циклических уреидов — их способность к гидролитическому расщеплению в различных условиях. Так, в относительно мягких условиях (например, при длительном хранении в присутствии влаги и повышенной температуры) возможен разрыв амидных связей в положениях 1–2 и 1–6 с образованием урвых кислот:



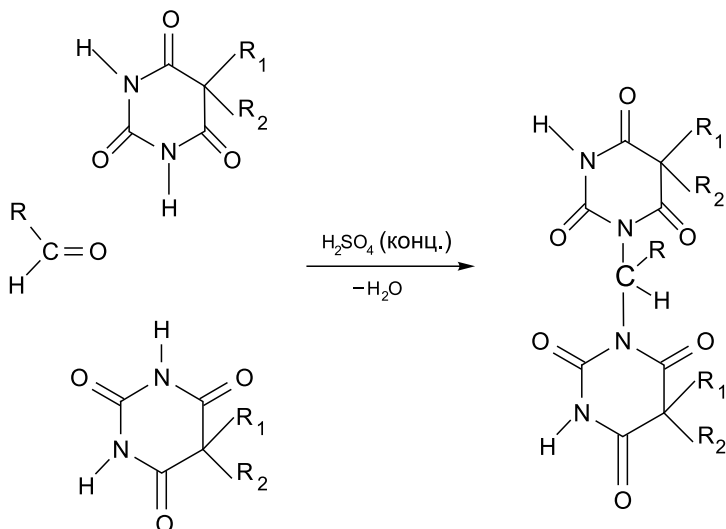
В жестких условиях, например, при сплавлении барбитурата с кристаллической щелочью, происходит более полная деструкция молекулы:



Добавление к продуктам реакции избытка хлороводородной кислоты разбавленной приводит к образованию углекислого газа и дизамещенной уксусной кислоты, обладающей характерным запахом.

Конденсация с ароматическими альдегидами

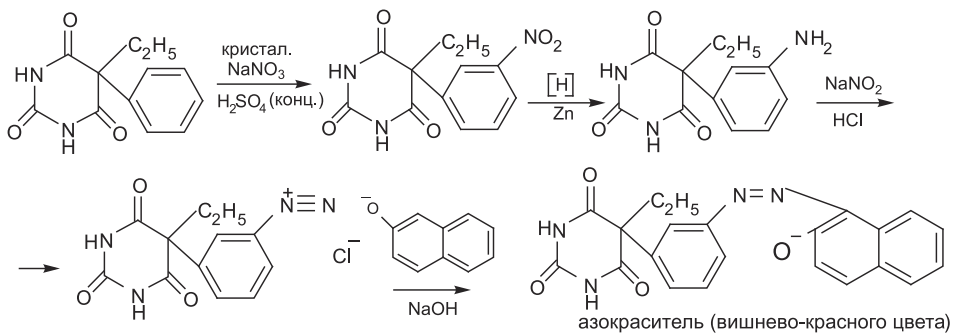
Барбитураты способны также к конденсации с альдегидами в присутствии серной кислоты концентрированной как водоотнимающего и окислительного реагента. При выборе соответствующего альдегида и условий можно получить специфически окрашенные продукты, позволяющие идентифицировать отдельные лекарственные средства.



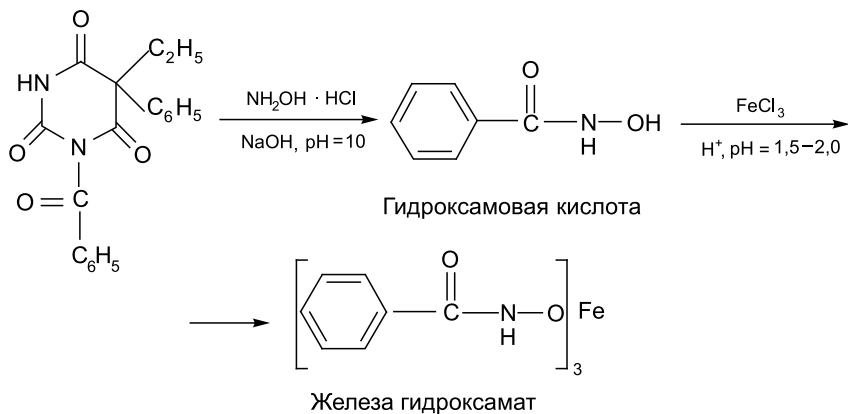
Фенобарбитал с формальдегидом образует продукт розового цвета, а барбитал — желтого. В качестве реагента используют также различные ароматические альдегиды, например *n*-диметиламинобензальдегид.

Частные реакции обусловлены особенностями химического строения отдельных ЛС группы барбитуратов, главным образом наличием заместителей в C_1 и C_5 .

Фенобарбитал имеет фенильный радикал в C_5 , по которому возможны S_E -реакции, например нитрование с последующим восстановлением нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы и дальнейшим ее диазотированием и азосочетанием:

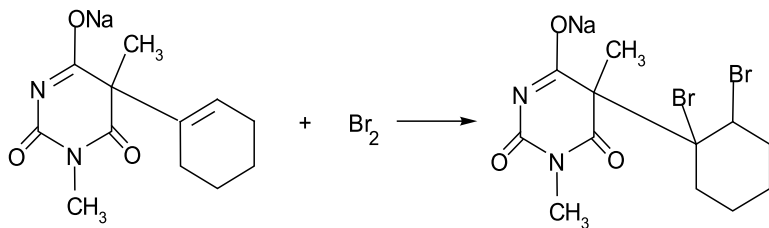


Фрагмент бензойной кислоты в бензонале открывают после гидролиза взаимодействием с солями трехвалентного железа (появляется осадок розовато-желтого цвета). По амидной группе ЛС вступает в реакцию гидроксамовой пробы:



Железа гидроксаматы — растворы красно-фиолетового цвета, а гидроксаматы Cu^{2+} — осадки бирюзового цвета.

Гексенал, имеющий в молекуле фрагмент циклогексена, способен к реакции присоединения, поэтому он обесцвечивает бромную воду:



В тиопентале натрия атом сульфидной серы можно обнаружить после нагревания со щелочью по реакции со свинца ацетатом (выпадает черный осадок), при охлаждении и подкислении хлороводородной кислотой концентри-

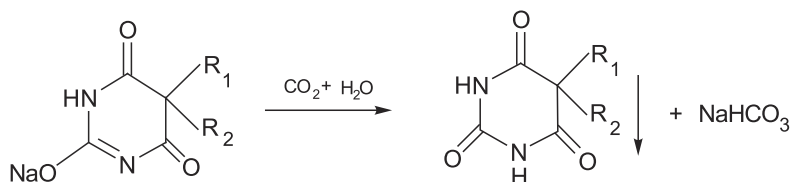
рованной образуется сероводород, который обнаруживают по запаху или по потемнению фильтровальной бумаги, смоченной раствором свинца ацетата.

У ЛС лактимной (солевой) формы определяют ионы натрия и температуру плавления кислотных форм после осаждения последних раствором хлороводородной кислоты.

Контроль чистоты

Испытания на чистоту ЛС группы барбитуратов обусловлены их химическими свойствами и способами синтеза. Определение прозрачности проводят как для солевых, так и для кислотных форм барбитуратов. При испытании прозрачности кислотных форм используют их растворимость в натрия карбонате. Некоторые полупродукты синтеза и сопутствующие вещества не растворяются в карбонатах.

Изменение этого показателя для солевых форм обусловлено их возможным взаимодействием с углерода (IV) оксидом и влагой воздуха с образованием нерастворимой кислотной формы:



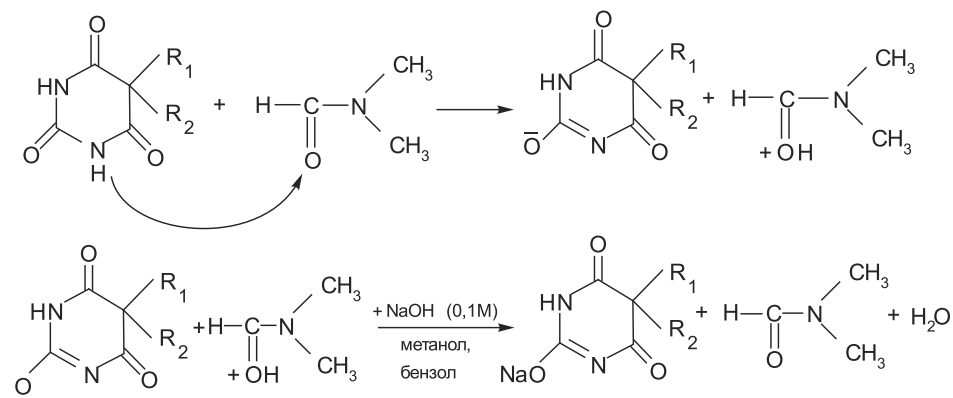
У барбитала и фенобарбитала проверяют наличие моноалкилзамещенных производных барбитуровой кислоты (соответственно, этилбарбитуровой и фенолбарбитуровой). При наличии этих примесей, обладающих более выраженными кислотными свойствами, чем лекарственные средства группы барбитуратов, изменяются значения pH.

Возможную (допустимую до регламентированного ГФ количества) примесь свободной щелочи определяют титрованием в определенных условиях у ЛС солевой формы (индикатор — тимолфталеин).

В гексенале и тиопентале натрия определяют допустимую до определенного предела примесь метанола. Последний попадает в ЛС при синтезе на стадии конденсации мочевины с дизамещенной малоновой кислотой, где в качестве катализатора используют натрия метилат. При определении примеси метанол окисляют калия перманганатом до формальдегида, который далее конденсируют с хромотроповой кислотой. Интенсивность окраски образовавшегося продукта сравнивают с окраской эталонного раствора.

Методы количественного определения

ЛС лактамной (кислотной) формы количественно определяют методом кислотно-основного титрования. В качестве протопфильного растворителя используют диметилформамид или его смесь с бензолом. Титрант — 0,1M раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола; индикатор — тимоловый синий:



По методике ФС на фенобарбитал ЛС растворяют в ацетоне или спирте, добавляют необходимое количество воды и титруют 0,1М раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора тимолфталейна. Применение данной методики показывает, что фенобарбитал обладает достаточно выраженными кислотными свойствами и может достоверно количественно определяться и в водной среде. Ацетон (или спирт) препятствует гидролизу образующейся при титровании соли.

ЛС солевой формы количественно определяют ацидиметрически как соли, образованные сильным основанием и слабой кислотой. Навеску ЛС растворяют в свежепрокипяченной воде (для удаления следов углекислоты) и титруют 0,1М раствором хлороводородной кислоты в присутствии индикатора метилового оранжевого до розового окрашивания. При наличии в ЛС свободной щелочи (определяемой при испытании на чистоту) из найденного процентного содержания вычитают количество (%) свободной щелочи, умноженное на соответствующий для каждого ЛС коэффициент.

Другими методами количественного определения барбитуратов служат аргентометрия (в прямом и обратном вариантах) и гравиметрия. Гексенал можно определить количественно броматометрически по фрагменту циклогексена.

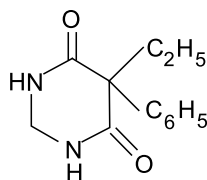
Тиопентал натрия количественно оценивают двумя методами:

- *гравиметрией*: кислотную форму тиопентала осаждают хлороводородной кислотой и извлекают в хлороформ. Затем хлороформ отгоняют, а остаток высушивают до постоянной массы и взвешивают. Кислотной формы должно быть не менее 84,0% и не более 87,0%;
- *ацидиметрией*: общее количество натрия (используется для получения солевой формы и содержится в качестве стабилизатора — Na_2CO_3) определяют титрованием 0,1М раствором серной кислоты по метиловому красному. Натрия должно быть не менее 10,0% и не более 11,0%.

Для количественного определения индивидуальных ЛС группы барбитуратов, и особенно для их лекарственных форм, применяют физико-химические методы анализа (ВЭЖХ, спектрофотометрию).

Производные пириимидин-4,6-диона

К данной группе лекарственных средств относится гексамидин (*Hexamidine*), являющийся 5-этил-5-фенилгексагидро-пириимидин-4,6-дионом:



Гексамидин

По химической структуре гексамидин близок фенобарбиталу, но не является уреидом, так как в его молекуле отсутствует фрагмент мочевины. Модификация молекулы привела к созданию ЛС с выраженным противосудорожным действием и меньшим, по сравнению с фенобарбиталом, снотворным эффектом. Лекарственная форма — таблетки.

Физико-химические свойства

По внешнему виду гексамидин — белый кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, эфире и бензоле, мало растворим в спирте и ацетоне.

Химические свойства и реакции подлинности

Обладая амидными группами, гексамидин проявляет кислотные свойства, однако выражены они слабее, чем у фенобарбитала, являющегося имидом. Гексамидин растворяется в щелочах, но образующиеся соли неустойчивы. Из-за слабо выраженных кислотных свойств ЛС не образует характерных комплексных соединений с солями тяжелых металлов.

Гидролитическое расщепление

Как и другие амиды, гексамидин подвержен гидролитическому расщеплению, которому способствуют повышение температуры и щелочная среда. По ГФ Х испытание подлинности проводят при нагревании порошка ЛС с кристаллическим натрия гидроксидом. Выделяющийся при реакции аммиак окрашивает влажную лакмусовую бумагу в синий цвет.

Другой продукт гидролиза — формальдегид, образующийся из метиленовой группы. При нагревании навески порошка ЛС с раствором динатриевой соли хромотроповой кислоты в присутствии серной кислоты концентрированной появляется фиолетовое окрашивание (с. 113). Аналогично выделяют формальдегид при гидролизе гексаметилентетрамина, стрептоцида растворимого, дихлотиазиды, анальгина.

Количественное определение

Так как кислотные свойства гексамидина выражены в значительно меньшей степени, чем у фенобарбитала, применение кислотно-основного титрования для количественного определения ЛС не используют, поэтому гексамидин определяют по содержанию азота методом Кьельдаля.

Производные пиримидин-2,4-диона (урацила)

Урацил и его гомолог тимин — нуклеиновые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот в виде нуклеозидов и нуклеотидов. На основе урацила и тимина синтезирован ряд ЛС (табл. 15.3, 15.4), являющихся метаболитами (метилурацил) и антиметаболитами (фторурацил, фторафур, цитарабин) нуклеиновых оснований. ЛС антиметаболиты ингибируют синтез ДНК, их применяют как противоопухолевые средства.

Физико-химические свойства

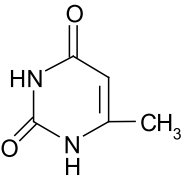
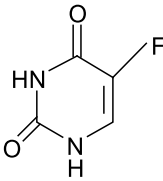
Метилурацил, фторафур, цитарабин и азидотимидин — белые порошки; для фторурацила допустим желтоватый оттенок.

В лактамной (кислотной) форме ЛС мало растворимы в воде, а в виде натриевых солей — легко растворимы.

Все указанные ЛС имеют четкие интервалы температуры плавления (в лактамной форме), характерные ИК- и УФ-спектры поглощения.

Таблица 15.3

Лекарственные средства производных пиримидин-2,4-диона

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Methyluracilum.</i> Метилурацил. 2,4-Диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин или 6-метилурацил</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде. Стимулятор лейкопоэза, ранозаживляющее и противовоспалительное средство. Лекарственная форма: таблетки</p>
<p><i>Phthoruracilum.</i> Фторурацил. 2,4-Диоксо-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидропиримидин или 5-фторурацил</p> 	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Мало растворим в воде, очень мало — в спирте. Противоопухолевое средство</p>

Окончание таблицы 15.3

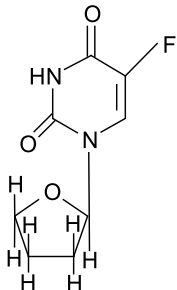
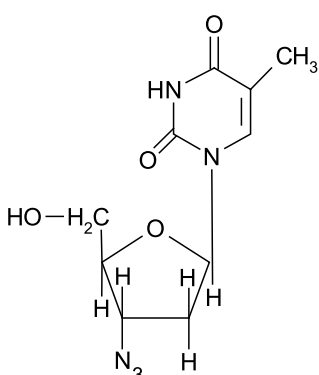
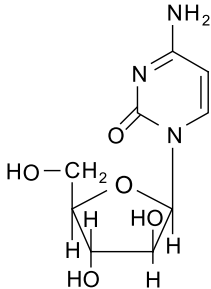
<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Phthorafurum</i>. Фторафур. N¹-(2-Фуранидил)-5-фторурацил или N₁-(2-фуранидил)-2,4-диоксо-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидропириимидин</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Трудно растворим в воде и спирте. Натриевая соль растворима в воде.</p> <p>Лекарственные формы: капсулы и раствор для инъекций.</p> <p>Противоопухоловое средство</p>
<p><i>Azidothymidinum</i>. Азидотимидин. [Зидовудин (ретровир, тимазид)] 3'-Азидотимидин</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, нерастворим в спирте и хлороформе.</p> <p>Лекарственные формы: капсулы, раствор для инфузий, сироп.</p> <p>Средство для лечения ВИЧ-инфекции</p>

Таблица 15.4

Лекарственные средства производных 4-аминопиримидин-2-она

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Cytarabinum. Цитарабин. 4-Амино-1-(β-D-арабинофуранозил)-1,2-дигидропиримидин</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, практически нерастворим в спирте и хлороформе. Лекарственная форма: лиофилизированный порошок во флаконах. Противоопухолевое средство</p>

Кислотно-основные свойства

Как и другие имиды, лекарственные средства группы пиримидин-2,4-диона — NH-кислоты. В кислотной форме указанные ЛС применяют в пероральных лекарственных формах, а в солевой — в растворах для инъекций и инфузиях.

Подобно другим NH-кислотам (например, барбитуратам), лекарственные средства группы урацила взаимодействуют с солями Cu^{2+} и Co^{2+} с образованием окрашенных осадков, а с солями Ag^+ — белых (с. 391).

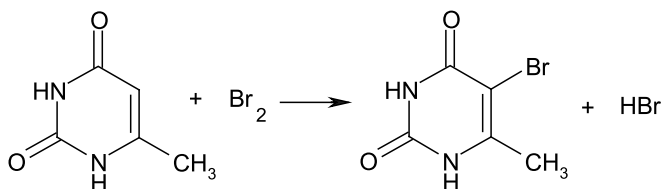
Однако по силе кислотных свойств ЛС группы урацила уступают угольной кислоте, поэтому воздействие на растворы натриевых солей ЛС группы урацила углерода (IV) оксида может привести к образованию нерастворимых кислотных форм и, следовательно, к получению непрозрачных растворов.

Реакции гидролитического расщепления

Как и барбитураты, ЛС группы урацила подвержены разложению с разрывом амидных связей. Процесс ускоряется при повышении температуры и в присутствии щелочей. При нагревании ЛС с концентрированным раствором натрия гидроксида образуется аммиак, обнаруживаемый по изменению окраски влажной лакмусовой бумаги. Испытание можно использовать для идентификации и количественного определения указанной группы ЛС методом Кьельдаля.

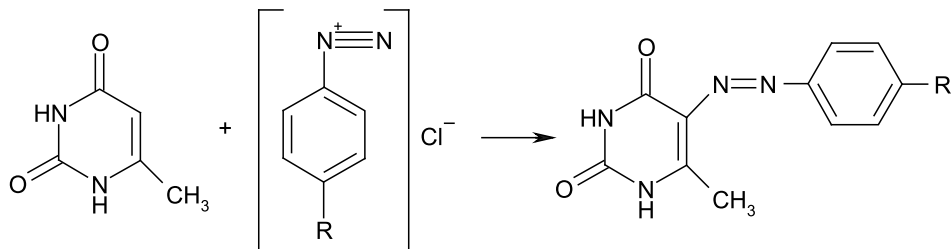
Реакции электрофильного замещения

ЛС группы урацила взаимодействуют с бромом с образованием соответствующих бромпроизводных. Реакцию применяют для определения подлинности метилурацила в субстанции и в мази:



Данную реакцию можно использовать и для количественного броматометрического определения метилурацила и других ЛС группы урацила.

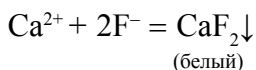
К S_E -реакциям относится и образование азокрасителей с солями диазония:



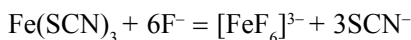
Это реакция определения подлинности метилурацила в мази.

Частные реакции

У фторурацила и фторафура подтверждают наличие связанного фтора после минерализации. При сухой минерализации навеску ЛС прокалывают со смесью для спекания, содержащую натрия и калия карбонаты и калия нитрат (1 : 1), остаток растворяют в воде и добавляют раствор кальция хлорида. В результате реакции выпадает белый осадок кальция фторида:



После сжигания в атмосфере кислорода фторид-ионы, поглощенные раствором водорода пероксида, обесцвечивают раствором железа (III) тиоцианата красного цвета:



Часто фторид-ионы доказывают с помощью цирконий-ализаринового реактива. При этом красный цвет циркониево-ализаринового комплекса переходит в желтый (ализарин, с. 68).

Чистота

Примесь урацила и близких по строению ЛС определяют с помощью ВЭЖХ и ТСХ.

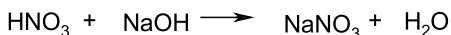
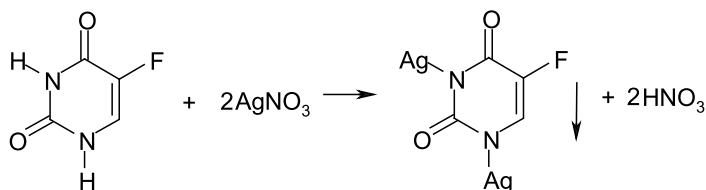
Примесь свободных фторидов обнаруживают с помощью ион-селективных электродов (потенциометрически).

Контролируют также прозрачность и цветность растворов ЛС группы урацила.

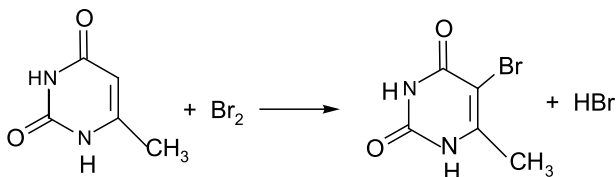
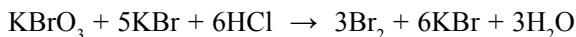
Количественное определение

Общими методами количественного определения ЛС группы урацила служат:

- кислотно-основное титрование в неводных средах (например, метилурацил растворяют в диметилформамиде и титруют 0,1М раствором натрия метоксида в присутствии тимолового синего);
- косвенный метод нейтрализации (официален для фторурацила). ЛС растворяют в воде при нагревании и добавлении натрия сульфата (улучшает растворимость). Добавляют рассчитанное количество 0,1М раствора серебра нитрата для получения дизамещенной серебряной соли. При этом выделяется эквивалент азотной кислоты, которую оттитровывают щелочью по феноловому красному:



- аргентометрия;
- броматометрия;



- физико-химические методы (спектрофотометрия, фотоэлектроколориметрия, ВЭЖХ и др.).

Хранение. Кислотные формы барбитуратов достаточно устойчивы, их хранят в хорошо укупоренной таре. Натриевые соли гидролизуются под действием влаги и углекислого газа воздуха.

Фторпроизводные урацила хранят в защищенном от света месте.

Производные пурина

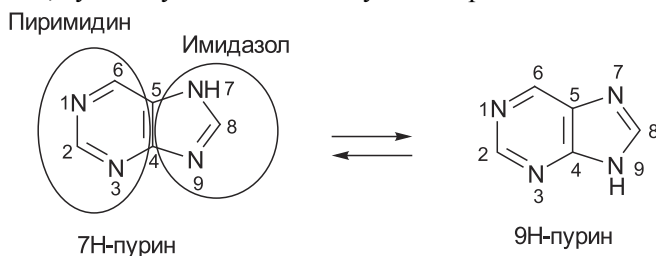
В природе производные пурина имеют большое биологическое значение. Соединения этой группы содержатся в растениях и в тканях животных в свободном виде, а также входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Кофеин содержится в листьях чая (до 5%) и зернах кофе (до 1,5%). Впервые кофеин был выделен и описан Ф. Рунге (1819 г.), строение этого алкалоида было доказано Э. Фишером в 1882 г. В листьях чая содержится также теофиллин, а в бобах какао — теобромин.

Нуклеиновые кислоты присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют важнейшие функции по хранению и передаче генетической информации.

К производным пурина относится большая группа лекарственных веществ, обладающих различной фармакологической активностью: бронхолитической, диуретической, кардиотонической, противоопухолевой, действием на ЦНС.

В основе химической структуры указанных лекарств лежит бициклическая система пурина, существующая в виде двух изомеров:



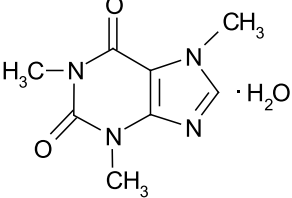
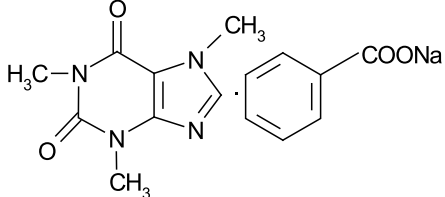
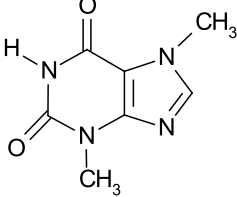
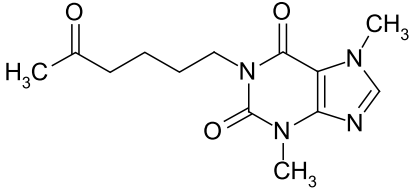
Классификация

Лекарственные средства производные пурина по химическому строению разделяют на группы:

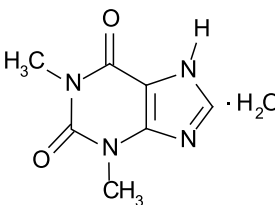
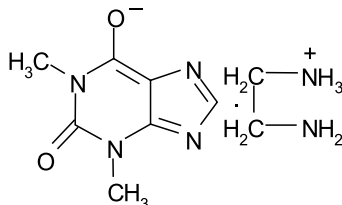
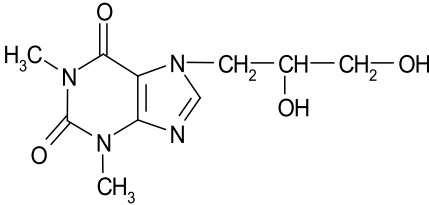
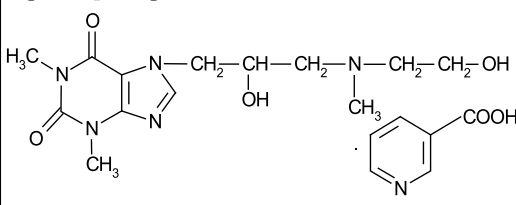
- производные ксантина (кофеин, кофеин-бензоат натрия, теобромин, пентоксифиллин, теофиллин, эуфиллин, дипрофиллин, ксантинола никотинат);
- производные гуанина (ацикловир);
- другие производные пурина (рибоксин, меркаптопурин, азатиоприн, аллопуринол).

Таблица 16.1

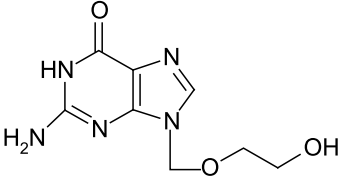
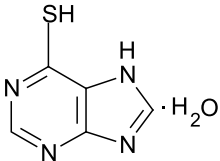
Лекарственные средства группы пурина

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
Производные ксантина (7Н-пурина)	
<p>Coffeinum. Кофеин. (Кофеин) 1,3,7-Триметилксантина моногидрат</p> 	<p>Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется. Растворяется в воде медленно (1:60), легко растворим в горячей воде и хлороформе, мало растворим в спирте. Стимулятор ЦНС</p>
<p>Coffeinum-natrii benzoas. Кофеин-бензоат натрия. (Кофеин)</p> 	<p>Комплексная соль кофеина с бензоатом натрия с содержанием 40%-го кофеина. Белый порошок без запаха. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций</p>
<p>Theobrominum. Теобромин. (Теобромин) 3,7-Диметилксантин</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, эфире, хлороформе, легко растворим в разбавленных щелочах и кислотах. Лекарственная форма: таблетки. Спазмолитическое и диуретическое средство</p>
<p>Pentoxifylline. Пентоксифиллин. (Пентоксифиллин) 3,7-Диметил-1-(5'-оксогексил)-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион</p> 	<p>Белый кристаллический порошок, растворим в воде, умеренно растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой, раствор для инъекций. Вазодилататор</p>

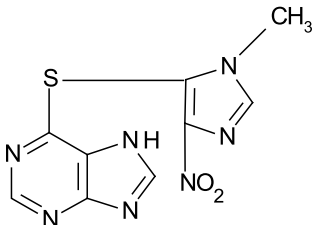
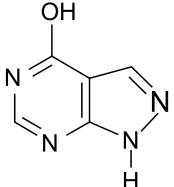
Продолжение таблицы 16.1

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p>Theophyllinum. Теофиллин. (Теофиллин) 1,3-Диметилксантин</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, спирте, эфире и хлороформе. Легко растворим в горячей воде и горячем спирте, растворим в растворах кислот и щелочей. Лекарственные формы: таблетки. Спазмолитическое и диуретическое средство</p>
<p>Euphyllinum. Эуфиллин. (Аминофиллин). Соль теофиллина с этилендиамином</p> 	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом. На воздухе поглощает углекислоту, при этом растворимость уменьшается. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Спазмолитическое и диуретическое средство</p>
<p>Diprophyllinum. Дипрофиллин. (Дипрофиллин) 7-(2',3'-Диоксипропил)-теофиллин</p> 	<p>Белый мелкокристаллический порошок. Медленно растворим в воде (1 : 10), растворим при кипячении в спирте, практически нерастворим в ацетоне, хлороформе. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Спазмолитическое средство</p>
<p>Xantinoli nicotinas. Ксанотинола никотинат. (Ксанотинола никотинат) 7-[2'-Окси-3'-(N-метил-β-оксиэтиламино)-пропил]-теофиллина никотинат</p> 	<p>Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, мало — в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Улучшает периферическое и церебральное кровообращение</p>

Продолжение таблицы 16.1

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
Производные гуанина	
<p>Aciclovir. Ацикловир. (Ацикловир) 2-Амино-9[(2'-гидроксиэтоксиметил)-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он]</p> 	<p>Белый кристаллический порошок, мало растворим в воде. Растворим в разбавленных растворах неорганических кислот и щелочей. Лекарственные формы: таблетки, крем, глазная мазь, суспензия для приема внутрь, раствор для инъекций. Противовирусное средство</p>
Другие производные пурина	
<p>Riboxinum. Рибоксин. (Инозин) 9(-β-D-рибофуранозил)гипоксантин</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки покрытые оболочкой, растворы для инъекций. Метаболит</p>
<p>Mercaptopurinum. Меркаптопурин. (Меркаптопурин) 6-Меркаптопурин</p> 	<p>Желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, растворим в горячей в воде, в растворах щелочей. Лекарственная форма: таблетки. Средство для лечения лейкозов</p>

Окончание таблицы 16.1

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Azathioprinum</i>. Азатиоприн. (Азатиоприн) 6-(1'-Метил-4'-нитроимидазолил-5)- меркаптопурин</p> 	<p>Светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей. Лекарственная форма: таблетки. Иммунодепрессант</p>
<p><i>Allopurinolum</i>. Аллопуринол. (Аллопуринол) 4-Гидроксипиразоло[3,4-<i>d</i>]пиримидин или 8-азагипоксантин</p> 	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте. Лекарственная форма: таблетки. Средство для лечения гиперурикемических состояний и подагры</p>

Физические свойства

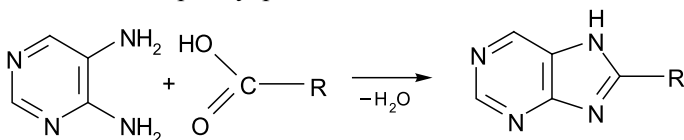
Все соединения группы пурина — кристаллические порошки белого цвета, имеющие характерные температуры плавления и спектры поглощения в УФ- и ИК-областях.

Способы получения

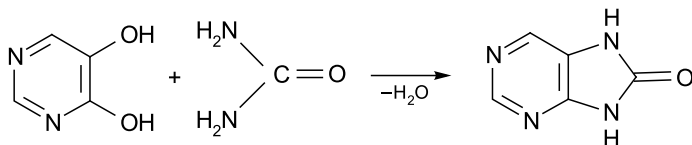
Вещества группы пурина можно получать из природных источников и синтетически. Растительное происхождение имеют пуриновые алкалоиды — кофеин, теofilлин, теобромин.

С конца XIX в. успешно развиваются различные методы синтеза пурина и его производных. Впервые пурин был синтезирован Э. Фишером в 1899 г. при восстановлении 2,6,8-трихлорпурина. В настоящее время наибольшее практическое значение имеют четыре способа синтеза пуринов.

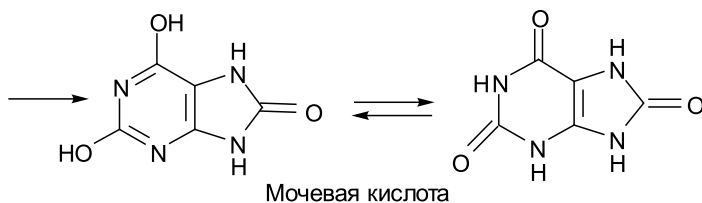
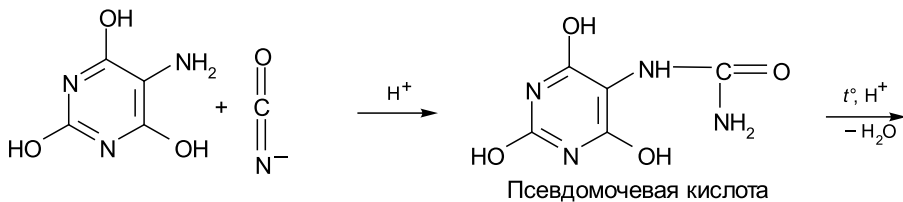
- конденсация 4,5-диаминопиримидинов с карбоновыми кислотами (синтез Траубе, 1910). Этот способ в дальнейшем многократно был модифицирован и до сих пор не утратил своего значения:



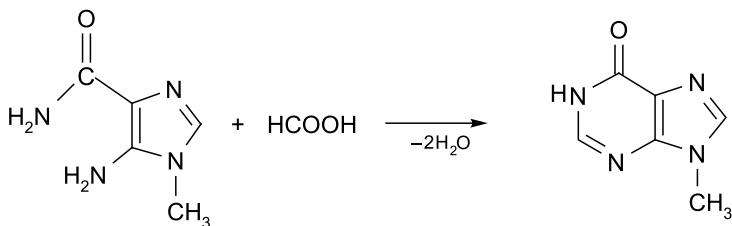
- конденсация 4,5-диоксипиримидинов с мочевиной (Беренд, Розен, 1888 г.):



- присоединение цианатов или изотиоцианатов к 5-амино-2,4,6-триоксипиридину с последующей циклизацией образующегося карбамида при нагревании в кислой среде (Э. Фишер, Аш, 1895 г.):



- конденсация амида 5-амино-1-метилимидазол-4-карбоновой кислоты с муравьиной кислотой:



Кислотно-основные свойства

Пурин — ароматическая система с сильной делокализацией π -электронов, которые играют большую роль в образовании различных молекулярных комплексов. Обладает электронодонорными свойствами и представляет растворимое в воде слабое основание ($pK_a = 2,4$), образующее с кислотами непрочные соли. В то же время благодаря наличию подвижного атома водорода в NH-группе проявляет слабые кислотные свойства ($pK_a = 8,9$) и образует соли с металлами.

Лекарственные вещества группы пурина — слабые основания, образующие с кислотами неустойчивые соли при протонировании гетероатома азота в положении 9.

Как правило, производные ксантина с трудом растворяются в воде, лучше — в горячей воде. Для получения хорошо растворимых лекарственных веществ используют их способность к комплексообразованию. Данные о растворимости различных веществ группы пурина в воде представлены в табл. 16.2.

Таблица 16.2

Растворимость различных веществ группы пурина в воде

Название вещества	Растворимость в воде
Пурин	1 : 2
Ксантин	1 : 1500
Кофеин	1 : 60
Теofilлин	1 : 120
Теобромин	1 : 300

Хорошая растворимость пурина обусловлена его способностью образовывать водородные мостики с молекулами воды. Особенно мала растворимость ксантина. При метилировании атомов азота она значительно улучшается, как видно на примере кофеина, теofilлина и теобромина. Отличие в растворимости объясняется их различной межмолекулярной ассоциацией.

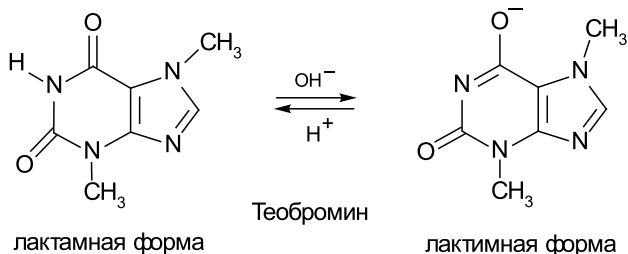
У кофеина три гетероатома азота метилированы. Вещество является мономером (не образует ассоциатов через водородные мостики), что объясняет его лучшую растворимость и низкую температуру плавления. Растворимость кофеина увеличивается в горячей воде, а также в присутствии солей органических кислот за счет образования комплексов.

В теofilлине одна свободная и мало активная NH-группа способна образовывать слабые межмолекулярные водородные связи. Как в твердом состоянии, так и в растворе предполагается димеризация. Это обстоятельство подтверждается меньшей, по сравнению с кофеином, растворимостью и более высокой температурой плавления.

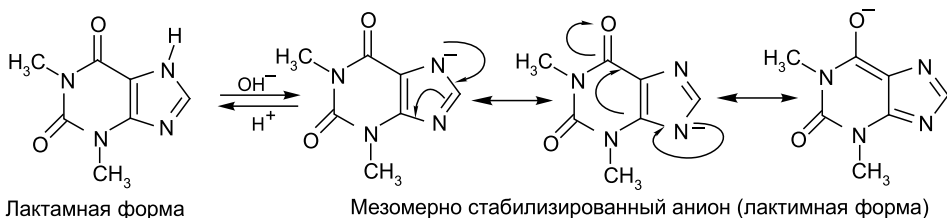
Теобромин в твердом состоянии образует еще большие межмолекулярные агрегаты, основанные на активной NH-группе и выгодных в пространственном отношении карбонильных группах. Плохую растворимость и высокую температуру плавления можно также объяснить этой стабильной ассоциацией, что доказано ИК-спектроскопией.

Кофеин — слабое органическое основание ($pK_a = 0,61$). Растворим в неорганических кислотах, но устойчивых солей не образует. Взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами, но с раствором йода реагирует только при подкислении (что характерно для такого слабого основания) с образованием осадка периодида ($\text{Coff} \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_4$). С танином кофеин образует осадок, растворимый в избытке реактива. В отличие от многих других оснований кофеин не осаждается реактивом Майера, что используют при определении чистоты соединения.

Теобромин и теofilлин — амфотерные соединения. Их основные свойства обусловлены наличием неподеленной пары электронов атома азота в положении 9. Кислотные свойства теобромина ($pK_a = 9,9$) связаны с подвижностью атома водорода имидной группы, а теofilлина ($pK_a = 8,8$) — подвижностью атома водорода при гетероатоме азота в положении 7. Кислотные свойства теofilлина выражены сильнее, чем у теобромина. Это связано с тем, что теобромин в растворах щелочей образует только лактимную форму, а теofilлин — мезомерно стабилизированный анион:



Обладающий более выраженными, чем у теобромина, кислотными свойствами теofilлин растворяется не только в щелочах, но и в растворе аммиака:

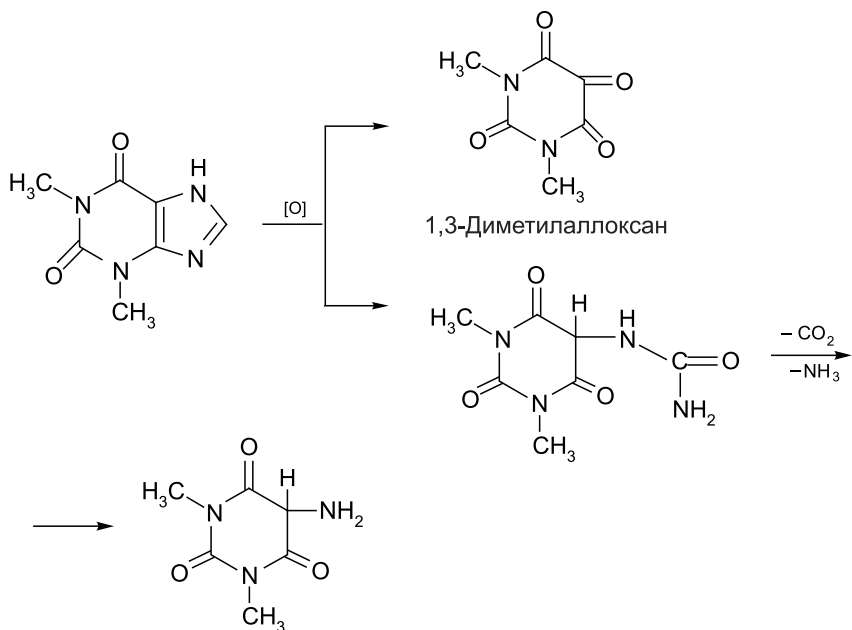


За счет кислотных свойств теofilлин и теобромин образуют растворимые соли не только со щелочами, но и с органическими основаниями. С солями тяжелых металлов (Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+}) получаются нерастворимые соединения.

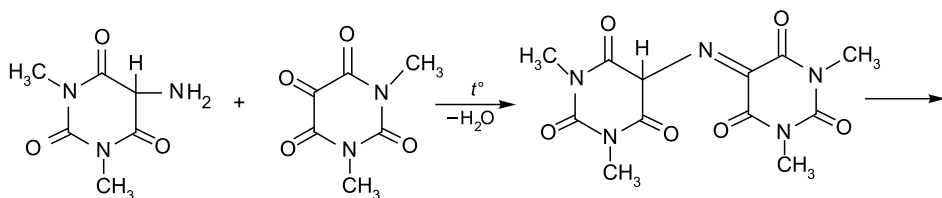
Мурексидная проба (общегрупповая реакция)

Реакция основана на окислительно-гидролитическом разложении веществ группы ксантина до производных пиримидина, в которых одна или две аминогруппы конденсируются друг с другом до образования пурпуровой кислоты, дающей в виде аммонийной соли красно-фиолетовое окрашивание. Для проведения реакции вещества выпаривают на водяной бане досуха с окислителем (H_2O_2 , Br_2) в кислой среде. Затем прибавляют раствор аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание (мурексид).

Химизм (на примере теofilлина):

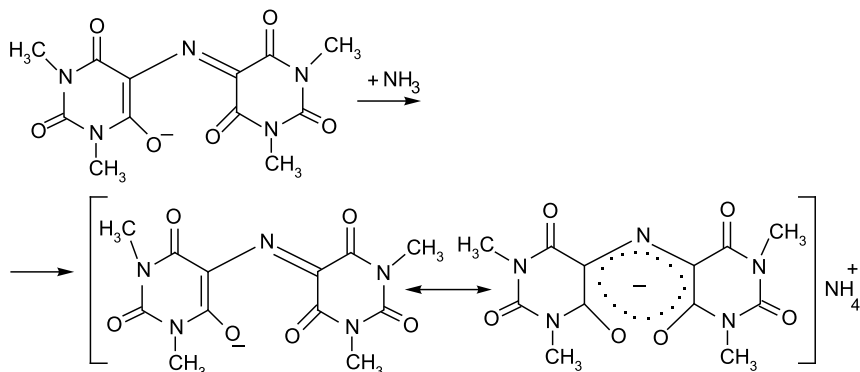


1,3-Диметил-5-аминобарбитуровая кислота



1,3-Диметил-5-аминобарбитуровая кислота

Тетраметилпурпуровая кислота

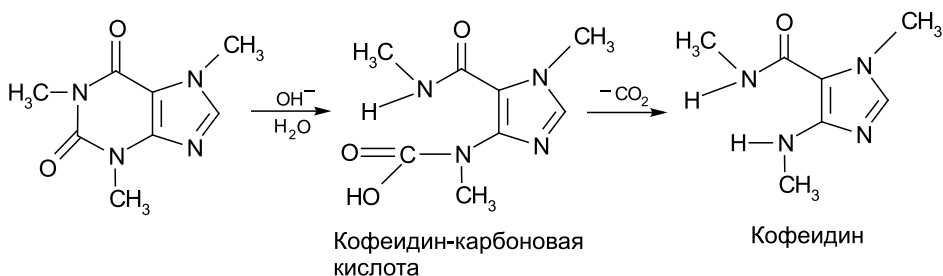


Мурексид (аммонийная соль тетраметилпурпуровой кислоты)

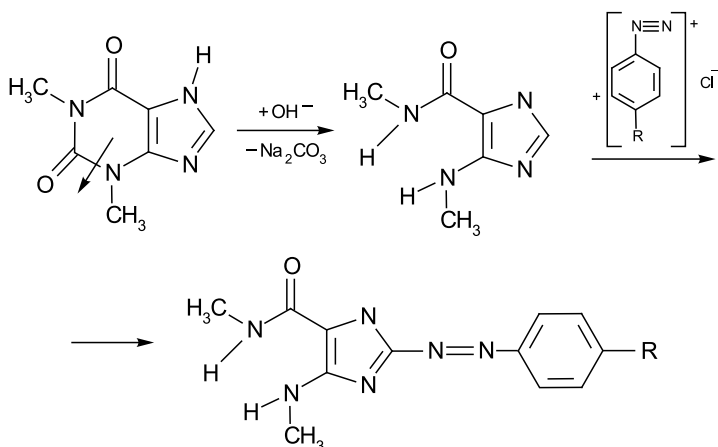
При этом лекарственные вещества группы ксантина окислительно разлагаются до аллоксана и 5-аминобарбитуровой кислоты. Затем продукт окисления (как карбонильное соединение) конденсируется с продуктом гидролиза до пурпуровой кислоты, которая в присутствии аммиака переходит в мезостабилизированный анион — мурексид.

Реакции электрофильного замещения после щелочного гидролиза

Кофеин, обладающий слабоосновными свойствами, неустойчив в щелочной среде. При $\text{pH} > 9,0$ происходит разложение кофеина до кофеидин-карбоновой кислоты, которая разлагается с образованием кофеидина и соответствующего карбоната. Причем кофеидин — антагонист кофеина по фармакологическому действию, что может привести к нежелательным последствиям при применении разложившегося препарата:

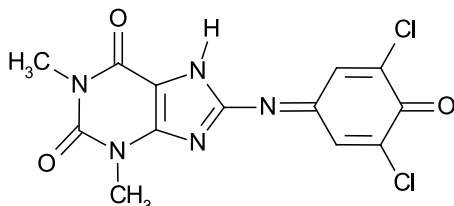


В сернокислой среде кофеин может разложиться до муравьиной кислоты. Аналогично разлагается теofilлин до теofilлидина, который далее можно идентифицировать реакцией азосочетания с солью диазония с образованием азокрасителя:

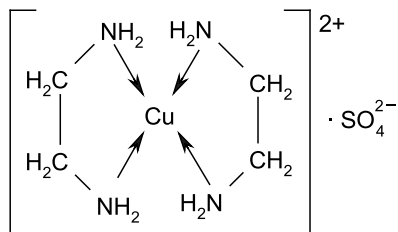


Другие реакции

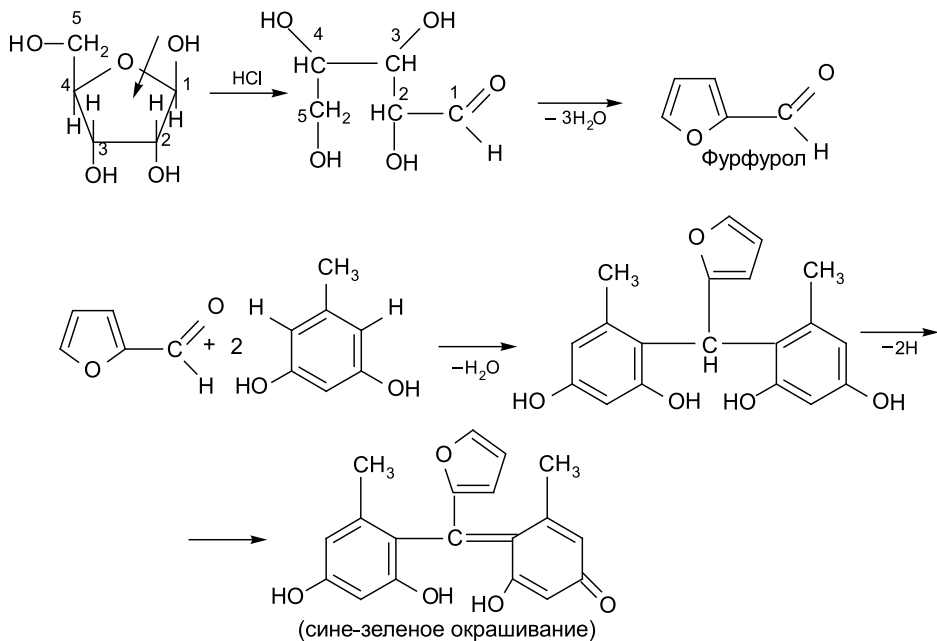
Теofilлин с 2,6-дихлорхинонхлоримидом в боратном буферном растворе ($\text{pH} = 8,5$) в результате сочетания образует мероцианиновый краситель интенсивно-голубого цвета:



Эуфиллин реагирует с раствором меди сульфата с образованием комплексного соединения красно-фиолетового цвета (реакция на остаток этилендиамина):



Рибоксин за счет остатка рибозы взаимодействует с орцином в присутствии небольшого количества железа (III) хлорида с образованием продукта конденсации сине-зеленого цвета:



В азагиоприне нитрогруппу восстанавливают до первичной ароматической аминогруппы, а далее проводят диазотирование и азосочетание с фенолом (образование азокрасителя).

Остаток бензойной кислоты в натрия кофеине-бензоате открывают качественной реакцией с железа (III) хлоридом (образуется осадок телесного цвета).

Методы количественного определения

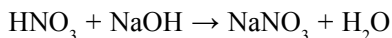
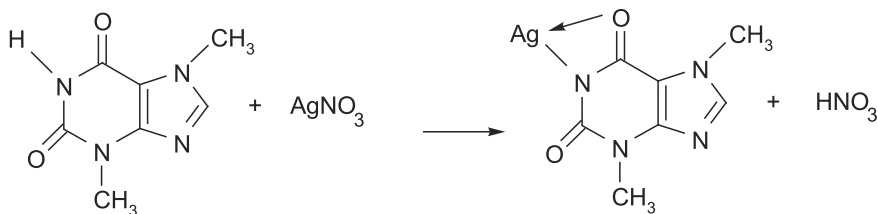
Кислотно-основное титрование в неводной среде

Соединения-основания и соли оснований определяют в среде уксусного ангидрида (кофеин) или смеси уксусной кислоты безводной и уксусного ангидрида (ксантинола никотинат). Титрант — 0,1М раствор хлорной кислоты.

Обладающие кислотными центрами теобромин, теофиллин растворяют в протофильных растворителях (диметилформамид, пиридин, бутиламин) и титруют растворами натрия или калия метоксида.

Косвенный метод нейтрализации

При взаимодействии теобромина и теофиллина с раствором серебра нитрата образуется эквивалентное лекарственному веществу количество азотной кислоты, которую титруют стандартным раствором натрия гидроксида:



Кислотно-основное титрование в водной среде

Натрия бензоат в кофеине-бензоате натрия определяют титрованием стандартным раствором хлороводородной кислоты.

Этилендиамин в зуфиллине количественно определяют титрованием стандартным раствором хлороводородной кислоты.

Аргентометрия (обратный способ)

К раствору теофиллина или теобромина прибавляют аммиак и фиксированный избыток титрованного раствора серебра нитрата, образуется нерастворимая серебряная соль. Осадок отфильтровывают, в фильтрате определяют избыток серебра нитрата титрованием стандартным раствором аммония тиоцианата (индикатор — железо-аммонийные квасцы).

Йодометрия

Применяют для определения кофеина в натрия кофеине-бензоате. Метод основан на образовании осадка периодида кофеина в кислой среде ($\text{Coff} \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_4$), который отфильтровывают, и в фильтрате определяют избыток йода.

Метод Кьельдаля (определение азота в органических соединениях)

Данным методом по ГФ определяют дипрофиллин.

Весовой метод

Этот метод иногда используют для определения кофеина в лекарственных формах заводского производства (кофеин извлекают из смеси в щелочной среде хлороформом; далее хлороформ отгоняют, остаток высушивают и взвешивают).

Физико-химические методы (УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ) применяют для количественного определения соединений группы пурина в лекарственных формах заводского производства. В аптеке применяют метод рефрактометрии для анализа растворов натрия кофеина-бензоата.

Производные пиримидино-тиазола, птеридина, изоаллоксазина, фенотиазина и бензодиазепина

Лекарственные средства, производные изучаемых групп гетероциклических соединений, широко применяют в медицине. Среди них — лекарственные средства природного происхождения (витамины) и синтетические (производные фенотиазина и бензодиазепина).

Производные фенотиазина применяют в качестве нейролептических, антигистаминных, коронарорасширяющих и антиаритмических средств, а производные бензодиазепина — в качестве седативных.

Производные пиримидино-тиазола

Термин «витамин» (буквально — «амин жизни») предложен Функом, выделившим фракцию из водного экстракта рисовых отрубей, обладающую выраженными основными свойствами (1911–1912 гг.). В 1934 г. Вильямс выделил из 1 т рисовых отрубей несколько граммов витамина B_1 , а в 1936 г. доказал его строение.

Организм животных и человека нуждается в поступлении витамина B_1 (тиамина) извне с продуктами питания. Основными источниками тиамин служат отруби хлебных злаков (особенно в рисовых), дрожжи.

Тиамин, всасываясь из кишечника, фосфорилируется и превращается в тиамин-пирофосфат (дифосфат). В этой форме он является коферментом декарбоксилаз, участвующих в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, α -кетоглутаровой).

Недостаток тиамин ведет к нарушению углеводного обмена, а затем и к другим нарушениям метаболизма (в результате чего в мышечных тканях накапливаются пировиноградная и молочная кислоты), нарушению функций нервной системы (полиневриты и мышечная слабость), заболеванию бери-бери, парезам, параличам, кожным заболеваниям. Применяют препараты тиамин при невритах, невралгиях, радикулите, кожных заболеваниях, а также для профилактики и лечения авитаминоза B_1 .

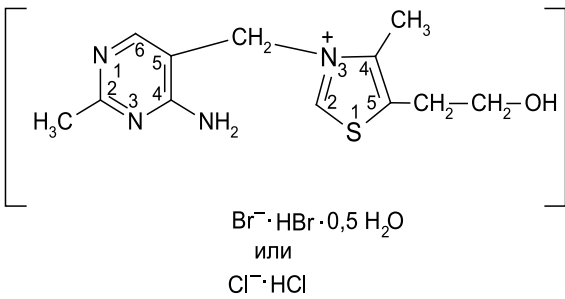
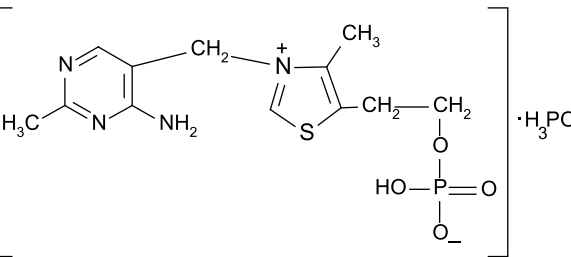
Потребность человека в тиамине составляет приблизительно 1 мг в день.

ЛС витамина B_1 : тиамин бромид (хлорид) и его коферментные формы — кокарбоксилазы гидрохлорид, фосфотиамин и бенфотиамин (табл. 17.1).

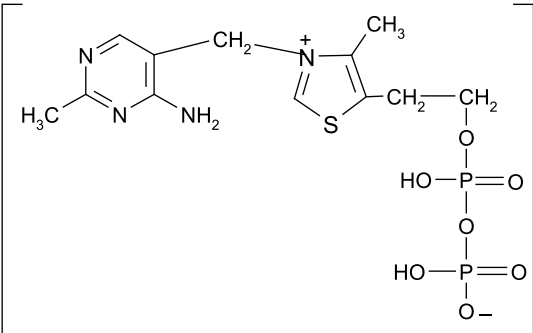
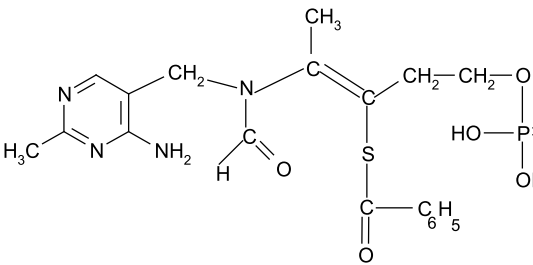
В настоящее время производные тиамин получают синтетически.

Таблица 17.1

Лекарственные средства группы пиримидино-тиазола

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Thiaini bromidum (seu chloridum).</i> Тиамин бромид (или хлорид) (Тиамин) 3-[(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]-5-(2'-оксиэтил)-4-метил-тиазолий бромид гидробромид (или хлорида гидрохлорид)</p>  <p style="text-align: center;">Br⁻·HBr·0,5 H₂O или Cl⁻·HCl</p>	<p>Тиамин бромид — белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок с характерным запахом. Тиамин хлорид — белый кристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен.</p> <p>Легко растворимые в воде, умеренно растворимы в этиловом спирте, практически нерастворимы в эфире.</p> <p>Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций</p>
<p><i>Phosphothiaminum.</i> Фосфотиамин. (Монофосфотиамин) Монофосфорный эфир 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метил-пиримидил)-тиазолия фосфат</p>  <p style="text-align: right;">·H₃PO₄</p>	<p>Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте.</p> <p>Лекарственная форма: таблетки</p>

Окончание таблицы 17.1

<p align="center">Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p align="center">Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Cocarboxylasi hydrochloridum</i>. Кокарбоксилазы гидрохлорид (Кокарбоксилаза) Дифосфорный эфир 4-метил-5β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолия гидрохлорид</p> 	<p>Лиофилизированная сухая пористая масса белого цвета со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен. Легко растворим в воде (рН 2,5%-го водного раствора составляет 1,2–1,9). Лекарственные формы: в ампулах в сухом виде по 0,05 г вместе с ампулами растворителя</p>
<p><i>Benphothiaminum</i>. Бенфотиамин (Бенфотиамин) 2-Метил-4-амино-5-(1-фосфат-3'-бензоилтио-4'-метилбут-3'-ен-4'-формамидометил)-пиримидин</p> 	<p>Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Практически нерастворим в воде и спирте. Лекарственная форма: таблетки</p>

Общие физико-химические свойства

Тиамин — двухкислотное основание, образующее два рода солей — хлориды и гидрохлориды (бромиды и гидробромиды). Фосфотиамин и кокарбоксилаза — сложные эфиры тиамина и фосфорной кислоты, т. е. коферменты.

Тиамин хлорид и бромид — белые или почти белые порошки с характерным запахом, легко растворимы в воде, имеют кислую реакцию среды (как соли слабых органических оснований с сильными неорганическими кислотами).

Бенфотиамин — синтетическое лекарственное соединение, близкий по строению к тиамину и его коферментным формам. В отличие от предшественников практически нерастворим в воде.

Стабильность

Тиамин и его производные принадлежат к числу очень неустойчивых соединений витаминов. Под действием кислорода воздуха тиамин превращается в тиохром и тиаминдисульфид.

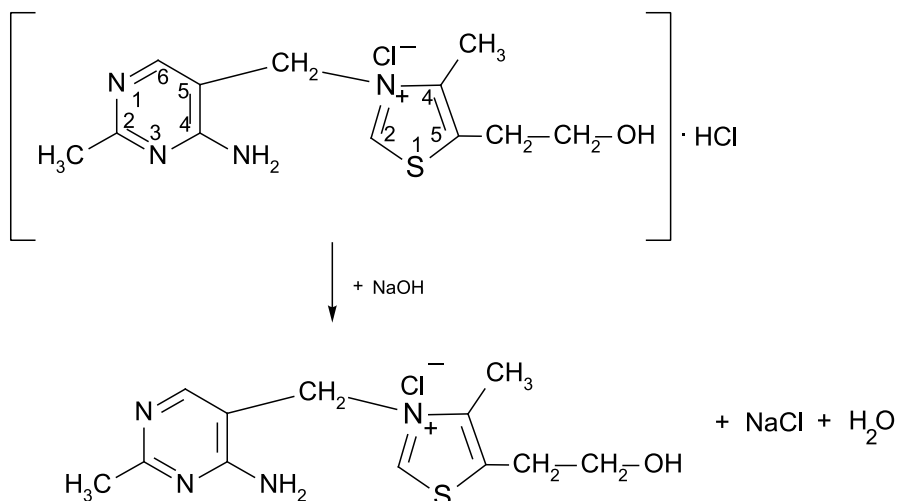
Также тиамин разрушается под действием восстановителей, сильно кислой или щелочной среды, света (особенно ультрафиолетового), повышения температуры. В растворах тиамина значение pH не должно превышать 4,0. За пределами оптимальной области pH повышение температуры больше способствует разложению вещества, чем присутствие кислорода.

Реакции подлинности

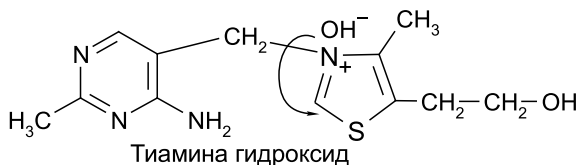
Специфическая общегрупповая реакция подлинности тиамина и его производных — образование тиохрома: при постепенном окислении тиамина в щелочной среде (всего затрачивается три эквивалента щелочи) образуется трициклическое производное тиамина (тиохрома), способное давать синюю флуоресценцию в среде бутанола или изоамилового спирта при УФ-облучении.

Эта реакция идет в несколько стадий:

- 1) частичная нейтрализация вещества как соли галогеноводородной кислоты (первый эквивалент щелочи):



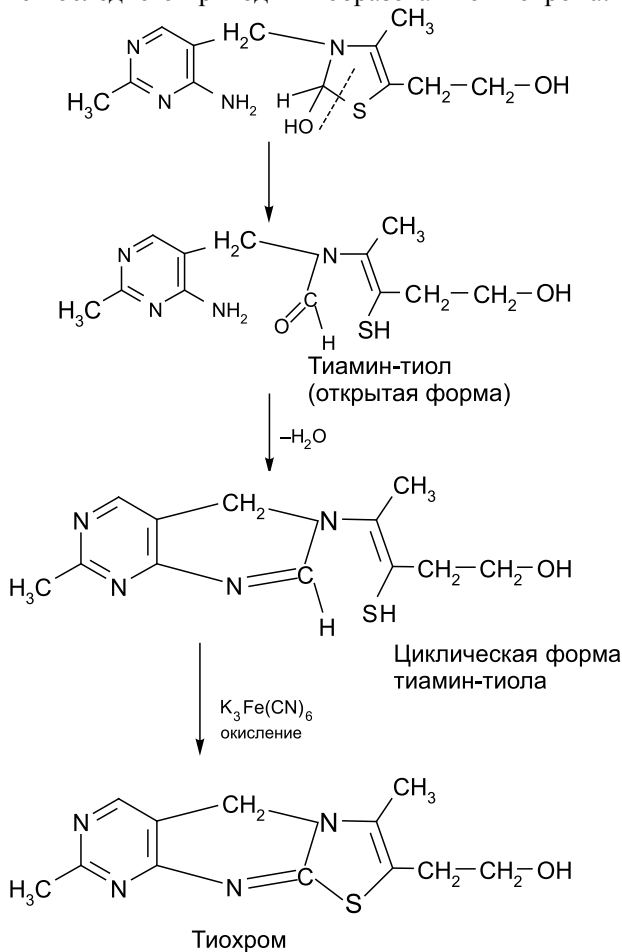
- 2) тиамина хлорид нейтрализуется (вторым эквивалентом щелочи) как соль четвертичного аммониевого основания до тиамина гидроксида:



Образовавшийся тиамина гидроксид изомеризуется в псевдооснование тиамина:



- 3) при действии третьего эквивалента щелочи происходит раскрытие тиазолового кольца с образованием открытой формы тиамин-тиола, которая при дегидратации превращается в циклическую форму тиамин-тиола. Окисление последнего приводит к образованию тиохрома:



Тиохром образуют также фосфотиамин и кокарбоксилаза, но не бенфотиамин.

Как соли азотистых оснований тиамин взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами (реактивами Вагнера, Драгендорфа, Майера, гетерополикислотами — кремневольфрамовой, пикриновой, танином и др.) с образованием характерно окрашенных осадков.

Методы количественного определения

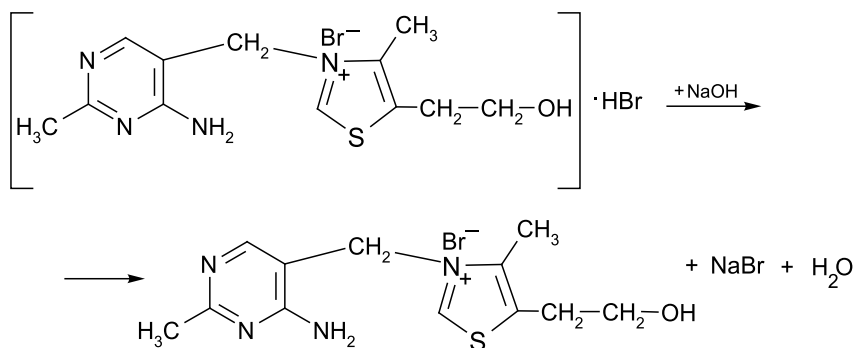
Химическая структура лекарственных веществ производных витамина В₁ позволяет применить различные методы их химического и физико-химического количественного определения:

- кислотно-основное титрование (в водной и неводной средах);
- осадительное титрование (аргентометрия);
- физико-химические методики (спектрофотометрические, фотоэлектроколориметрические, нефелометрические);
- гравиметрия.

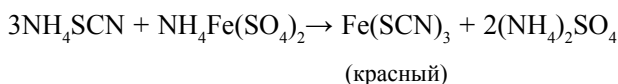
По ГФ тиамин бромид количественно определяют гравиметрически в виде комплекса вещества с кремневольфрамовой кислотой.

Для количественного определения тиамин бромид применяют также аргентометрическую методику, содержащую стадии:

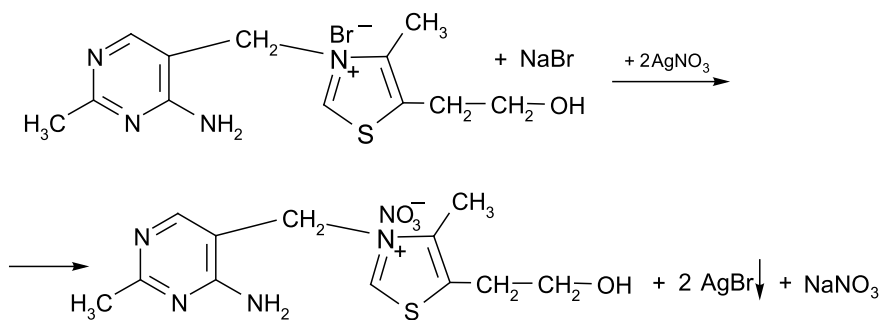
- 1) нейтрализация тиамин бромид, гидробромид 0,1М раствором натрия гидроксида:



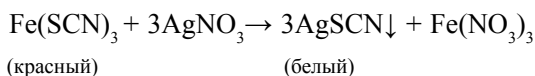
- 2) приготовление индикатора — железа (III) тиоцианат. Для этого к определенному объему 0,1М раствора аммония тиоцианата добавляют раствор железомонийных квасцов:



- 3) титрование бромидов 0,1М раствором серебра нитрата:

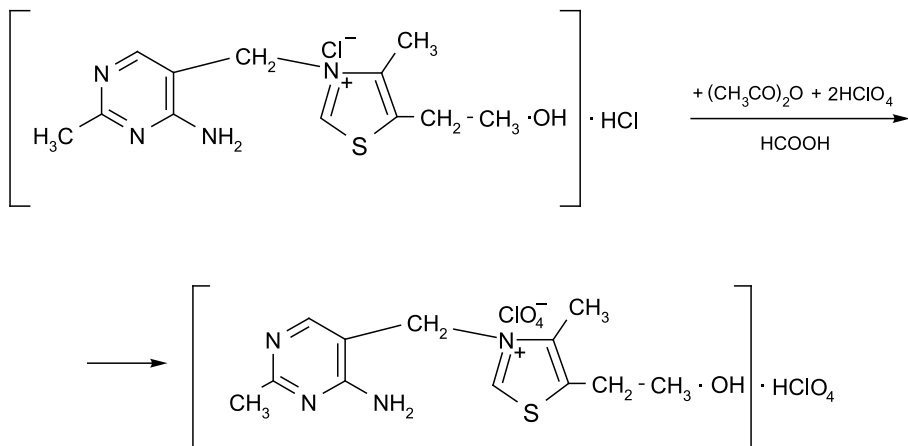


4) взаимодействие железа (III) тиоцианата в точке эквивалентности с 0,1M раствором серебра нитрата:

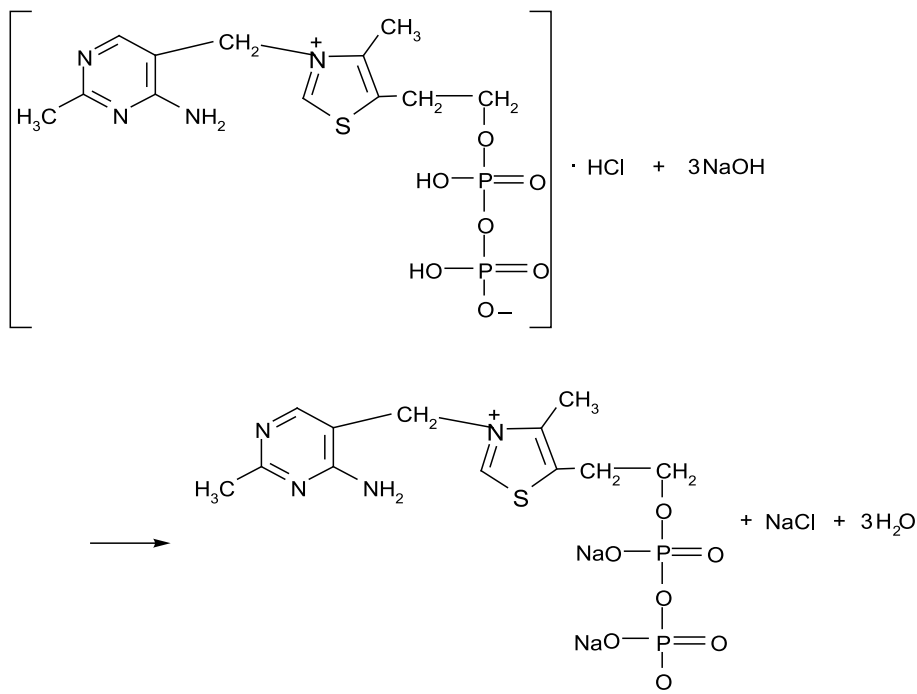


Рассчитывают объем 0,1M раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование непосредственно тиамин бромид, по разнице общего объема титранта и объема растворов натрия гидроксида и аммония тиоцианата.

Количественное определение тиамина хлорида по ГФ проводят методом кислотно-основного титрования в среде муравьиной кислоты безводной и уксусного ангидрида:

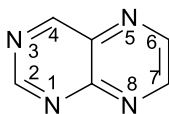


Кокарбоксылазы гидрохлорид количественно определяют алкалиметрически (титрант — 0,1M раствор натрия гидроксида):



Производные птеридина

Производные птеридина — витамины группы фолиевой кислоты и синтетические авитамины (аминоптерин, аметоптерин, метотрексат). В основе химической структуры этих соединений лежит птеридиновое ядро — бициклическая конденсированная система пиримидинового и пиазинового колец.



Птеридин (пиазино-пиримидин)

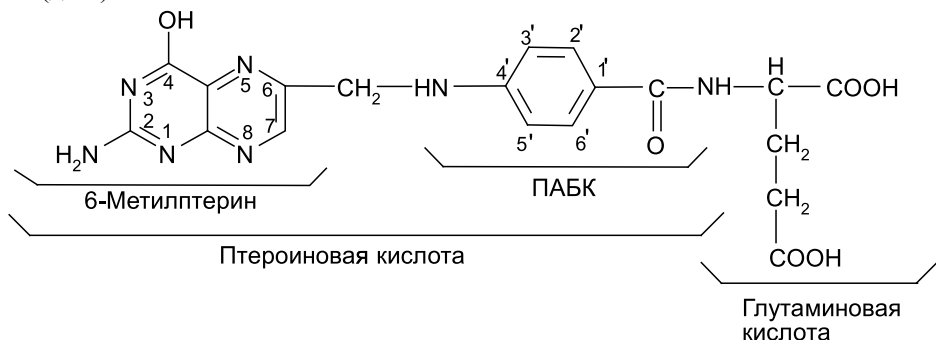
Птеридин — светло-желтый кристаллический порошок, растворимый в воде и органических растворителях. Введение гидроксильных или аминогрупп резко понижает растворимость из-за наличия внутри- и межмолекулярных водородных связей, возникающих между атомами водорода функциональных групп и гетероатомами азота.

Большинство природных птеридиновых соединений — производные 2-амино-4-гидроксиптеридина, или птерина.

Птеридины широко распространены в природе. Их наличием обусловлена окраска крыльев и глаз насекомых, а также окраска кожи амфибий.

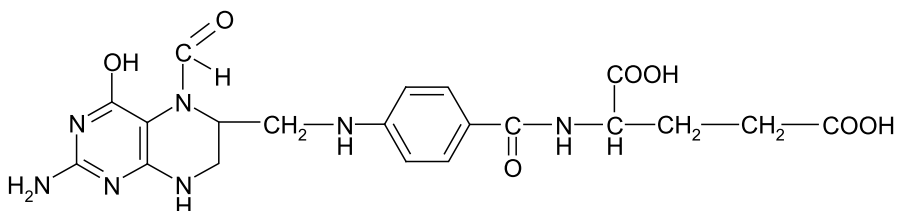
К этой же химической группе принадлежат и птериновые витамины, главный представитель которых фолиевая кислота.

Фолиевая кислота — N-{*n*-[(2-амино-4-гидрокси-6-птеридинил)метил]-амино}бензоил-*L*-глутаминовая кислота, содержит фрагменты птеридина, *n*-аминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты. К птероильной части молекулы может быть присоединено несколько остатков глутаминовой кислоты (до 7).



Наиболее активны коферментные формы:

- 5,6,7,8- тетрагидрофолиевая кислота;
- фолиновая кислота — 5-формил-5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота:



Недостаток фолиевой кислоты в организме приводит к тяжелым нарушениям кроветворения, анемиям.

Потребность организма взрослого человека в фолиевой кислоте составляет 500–700 мкг в сутки. Основные естественные источники фолиевой кислоты аналогичны другим витаминам группы В (дрожжи, печень, капуста, морковь, шпинат и др.).

Физические свойства

Фолиевая кислота — кристаллический порошок желтого или желто-оранжевого цвета (за счет птеридиновой системы), без запаха. На свету разлагается, гигроскопична. Практически нерастворима в воде. Мало растворима в хлороводородной кислоте разбавленной, легко растворима в растворах щелочей, аммиака, карбонатов. Разрушается под действием кислот, окислителей, восстановителей, света.

Имеет характерные спектры поглощения в УФ-, видимой и ИК-областях. В качестве одного из испытаний подлинности фолиевой кислоты ГФ регламентирует регистрацию спектра поглощения 0,001%-го раствора ЛС в 0,1М растворе натрия гидроксида в УФ- и видимой областях (максимумы поглощения при 256, 283, 365 нм).

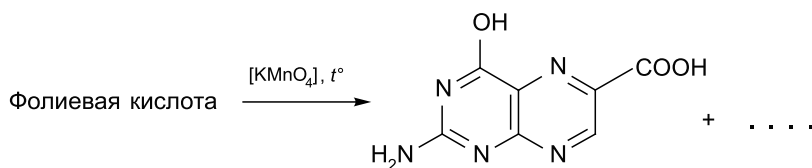
Плавится при температуре 360 °С с разложением.

Кислотно-основные свойства

Фолиевая кислота — амфолит с преобладанием кислотных свойств. Благодаря нескольким кислотным центрам, она образует моно-, ди- и тризамещенные растворимые соли со щелочами, карбонатами, гидрокарбонатами и аммиаком, а также нерастворимые комплексные соединения с солями тяжелых металлов.

Гидролитическое расщепление и окисление

Фолиевая кислота легко гидролизуется и окисляется. Эти процессы могут идти одновременно. По методике ГФ навеску вещества растворяют в 0,1M растворе натрия гидроксида, прибавляют эквивалентное количество 0,1M раствора хлороводородной кислоты, определенное количество раствора калия перманганата и нагревают. После охлаждения прибавляют раствор водорода пероксида и фильтруют.



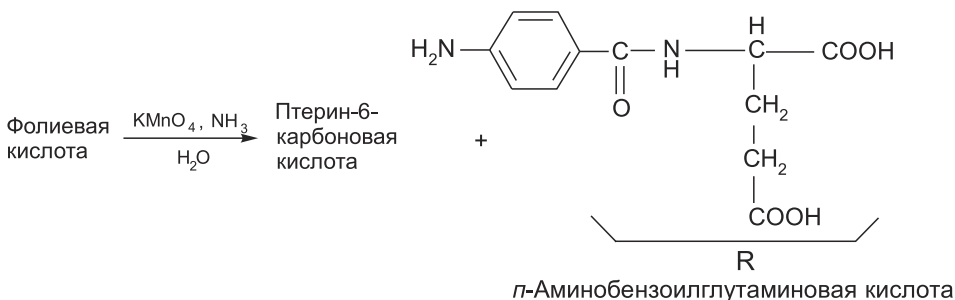
Образовавшаяся в результате гидролиза и окисления птерин-6-карбоновая кислота дает голубую флуоресценцию при УФ-облучении.

Фолиевая кислота вступает в реакцию образования азокрасителя при определенных условиях. Одна из методик лежит в основе фотоэлектроколориметрического количественного определения вещества.

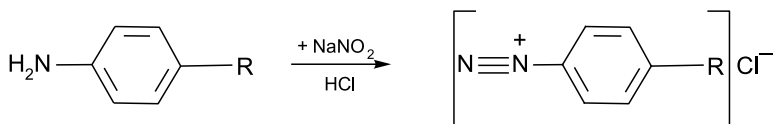
Методы количественного определения

Фотоэлектроколориметрическое определение

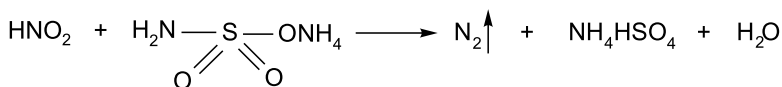
На первой стадии навеску лекарственного вещества в концентрированном растворе аммиака обрабатывают раствором калия перманганата для окислительного гидролиза с образованием птерин-6-карбоновой кислоты и *n*-аминобензоилглутаминовой кислоты:



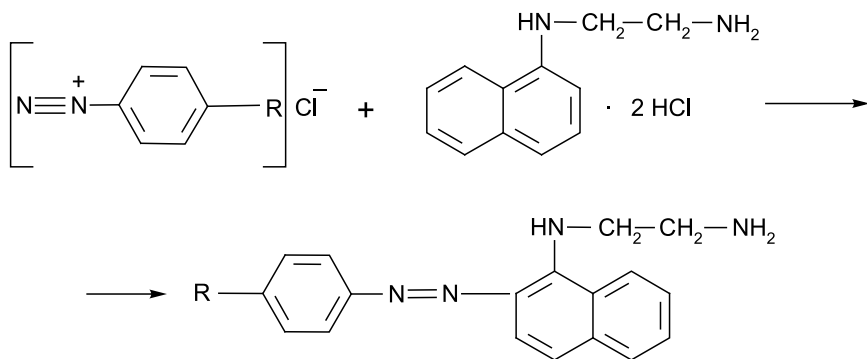
Затем прибавляют 1%-й раствор натрия нитрита для образования соли диазония:



Образовавшийся избыток азотистой кислоты удаляют аммония сульфаматом:



Далее соль диазония сочетают с N-(1-нафтил)-этилендиамином и измеряют оптическую плотность образовавшегося азокрасителя:



Для количественного определения применяют алкалиметрию, УФ-спектрофотометрию, флуориметрию.

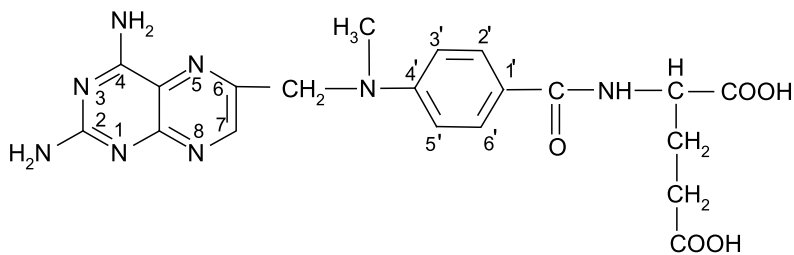
Лекарственная форма фолиевой кислоты — таблетки.

Антивитамины фолиевой кислоты

Химическая структура фолиевой кислоты специфична для проявления антианемического биологического действия. Незначительные изменения в структуре приводят к исчезновению витаминной активности или приобретению антивитаминного эффекта.

Один из метаболитов фолиевой кислоты — метотрексат, его применяют в качестве противоопухолевого средства.

ЛС представляет собой смесь 4-дезоксидеокси-4-амино-N¹⁰-метилфолиевой кислоты и простых птеринового соединений (*Methotrexatum*, метотрексат) :



Физико-химические свойства и анализ качества

Метотрексат — желтый или желто-оранжевый порошок. Практически нерастворим в воде, 95%-м спирте, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов.

По химическим свойствам близок к фолиевой кислоте.

В качестве первого испытания подлинности ФС регламентирует регистрацию спектра поглощения в УФ- и видимой областях 0,001%-го раствора препарата в 0,1М растворе натрия гидроксида (λ_{\max} при 258, 303 и 370 нм).

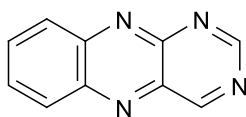
Второе испытание подлинности проводят методом хроматографии на бумаге, используя в качестве вещества-свидетеля фолиевую кислоту (R_s метотрексата по отношению к фолиевой кислоте 1,8–2,1).

Количественное определение метотрексата проводят методом хромато-спектрофотометрии. Сначала осуществляют хроматографию препарата на бумаге, используя в качестве подвижной фазы фосфатный буферный раствор. Затем зоны с метотрексатом и фолиевой кислотой, детектированные с помощью УФ-облучения хроматограммы, вырезают, экстрагируют 0,1М раствором натрия гидроксида и измеряют оптическую плотность фолиевой кислоты при 256 нм и метотрексата при 258 нм. Содержание метотрексата должно быть не менее 85%. Действующим методом количественного определения метотрексата также служит ВЭЖХ.

Лекарственные формы метотрексата: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,0025 г, ампулы с лиофилизированным порошком по 0,005 г.

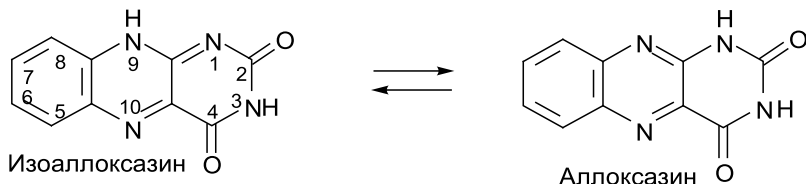
Производные изоаллоксазина

К данной группе относятся вещества природного происхождения с B_2 -витаминной активностью. В основе их химической структуры лежит конденсированная гетероциклическая система бензоптеридина:

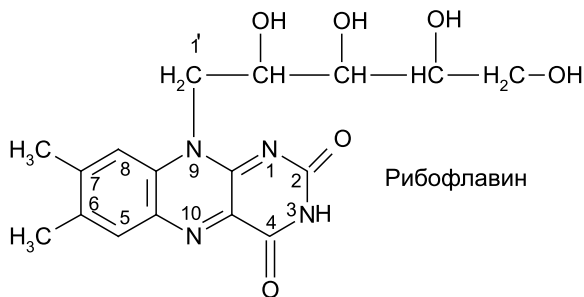


Бензоптеридин

Аллоксазин и изоаллоксазин — таутомеры кислородосодержащих производных бензоптеридина:



Витамин B_2 (рибофлавин, 6,7-диметил-9-(D -1'-рибитил)-изоаллоксазин):



Кроме рибофлавина в медицине применяют его коферментную форму — рибофлавин-моноклеотид (*Riboflavinum-mononucleotidum*. (МНН — рибофлавин), 6,7-Диметил-9-(D-1-рибитил)-изоаллоксазин-5'-фосфат натрия, или рибофлавин-5'-монофосфат натрия):



Физические свойства. Рибофлавин и рибофлавин-моноклеотид — желто-оранжевые кристаллические порошки со слабым специфическим запахом. Мало растворимы в воде, практически нерастворимы в спирте, эфире, хлороформе, растворимы в растворах щелочей. Водные растворы ЛС имеют желтовато-оранжевый цвет с интенсивной флуоресценцией в УФ-области спектра. Являются лабильными химическими веществами, легко разлагающимися на свету.

Рибофлавин и его производные обладают характерными спектрами поглощения в УФ-области и оптической активностью в щелочной или слабо щелочной среде (в кислой и нейтральной средах оптически неактивны). При определении оптической активности рибофлавина в присутствии 0,1M спиртового раствора калия гидроксида удельное вращение регламентировано в пределах от -110 до -130° . В среде 0,1M раствора натрия гидроксида удельное вращение составляет -170° . Если к щелочному раствору лекарственного вещества прибавить раствор кислоты борной в количестве, необходимом для нейтрализации щелочи, поменяется направление оптической активности, а удельное вращение увеличится и составит $+370^\circ$.

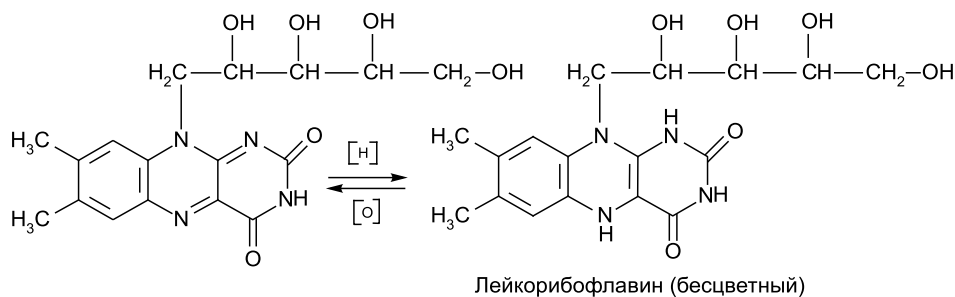
Химические свойства и анализ качества

Рибофлавин и его производные, как полифункциональные вещества, обладают определенными кислотно-основными и восстановительными свойствами, а также способностью к гидролитическому расщеплению.

Рибофлавин и его производные — амфотерные соединения. Кислотные свойства связаны главным образом с наличием имидной группы. Очень слабыми кислотными свойствами обладают и спиртовые группы рибофлавина. За счет имидного фрагмента молекулы рибофлавина получают комплексные нерастворимые соединения с солями Ag^+ , Co^{2+} , Hg^{2+} и других тяжелых металлов.

Основные свойства рибофлавина выражены слабее кислотных, так как электронные пары у атомов N_9 и N_{10} делокализованы. Как основание рибофлавин растворяется в уксусной кислоте ледяной и неорганических кислотах, образует осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами.

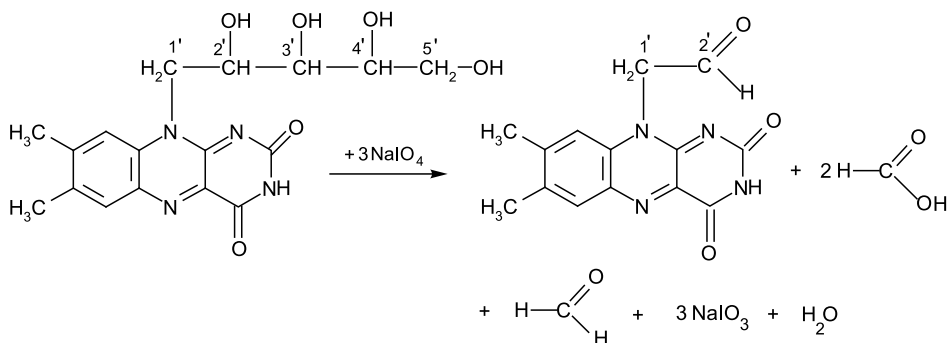
Окислительно-восстановительные свойства рибофлавина и его производных связаны с наличием сопряженной изоаллоксазиновой системы. Восстановление рибофлавина приводит к образованию бесцветного лейкорибофлавина, который может окисляться до характерно окрашенного рибофлавина:



Химическое строение рибофлавина обуславливает различные типы окисления в зависимости от условий проведения процесса. Рибофлавин окисляется при действии различных окислителей (например, калия перманганата, калия дихромата и др.).

При окислении ЛС серной кислотой концентрированной образуется продукт красного цвета.

При действии на рибофлавин раствора натрия периодата окисляется рибитильный фрагмент молекулы (реакция Малапрада). Данная реакция лежит в основе одной из методик количественного определения:



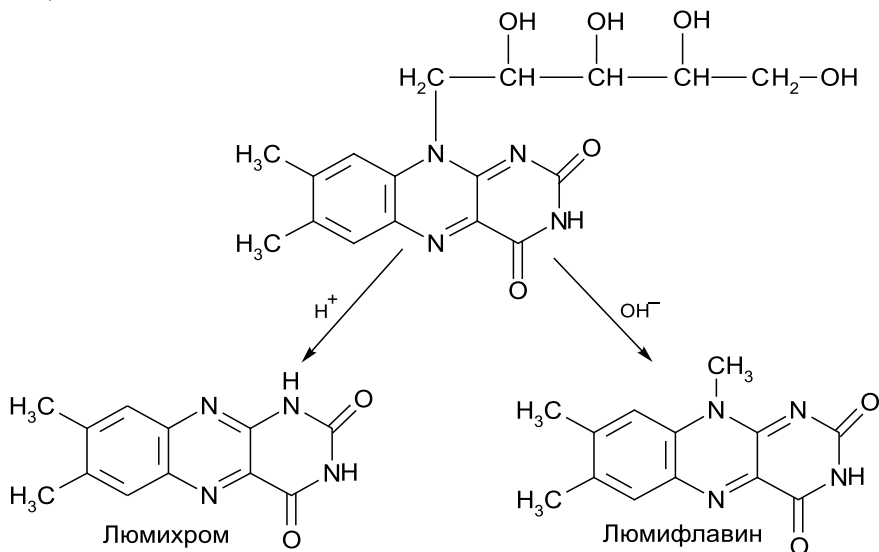
Далее выделившуюся в результате реакции муравьиную кислоту титруют (потенциометрически или в присутствии индикатора) стандартным раствором натрия гидроксида.

Другие свойства

Флуоресценция. Раствор рибофлавина, разбавленный в воде, дает ярко-зеленую флуоресценцию при УФ-облучении, исчезающую при добавлении раствора кислоты или щелочи.

Добавление натрия гидросульфита приводит к исчезновению и флуоресценции, и окрашивания.

При действии кислоты и УФ-облучении образуется люмихром (производное аллоксазина), а при действии щелочи — люмифлавин (производное изоаллоксазина):



Количественное определение

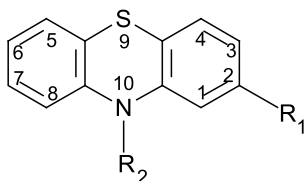
Химическая структура рибофлавина позволяет применять для его количественного определения различные методики химического и физико-химического анализа:

- УФ-спектрофотометрия ($\lambda_{\max} = 267$ нм);
- спектрофотометрия в видимой области ($\lambda_{\max} = 444$ нм);
- флуориметрия;
- ВЭЖХ.

Производные фенотиазина

В основе химического строения лекарственных веществ данной группы лежит гетероциклическая система фенотиазина (дибензотиазина), включающая гетероатомы азота и серы.

Лекарственные вещества антипсихотической группы отвечают общей формуле:



Группу фенотиазина по фармакологическому действию классифицируют на антипсихотические, или нейролептики (к ним относятся 10-алкилпроизводные) и антиаритмические (10-ацилпроизводные).

Лекарственные вещества фенотиазинового ряда, обладающие нейролептическим свойством, применяют в клинике более 50 лет для лечения шизофрении, психозов и других состояний. Фармакологический эффект производных фенотиазина связан с блокадой дофаминовых рецепторов.

По структуре заместителя при N_{10} нейролептики ряда фенотиазина подразделяют на содержащие фрагменты:

- алифатический радикал (аминазин, пропазин, тизерцин и др.);
- пиперидиновый фрагмент (неулептил, соннапакс и др.);
- пиперазиновый фрагмент (трифтазин, фторфеназин, этаперазин и др.).

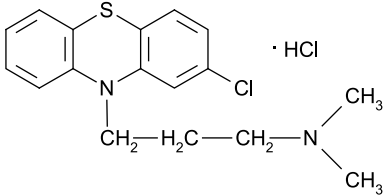
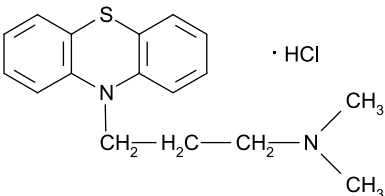
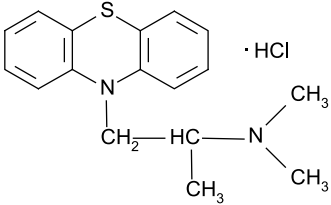
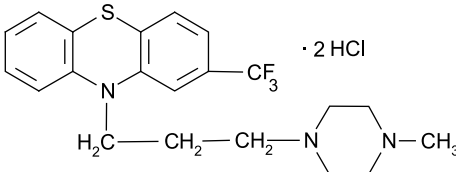
Характер заместителя при N_{10} влияет также и на фармакологический эффект.

В мировой медицинской практике применяют около 40 нейролептиков ряда фенотиазина из синтезированных более 5000 соединений. Поиск новых ЛС этого ряда продолжается.

Свойства лекарственных веществ группы N_{10} -алкилпроизводных фенотиазина представлены в табл. 17.2.

Таблица 17.2

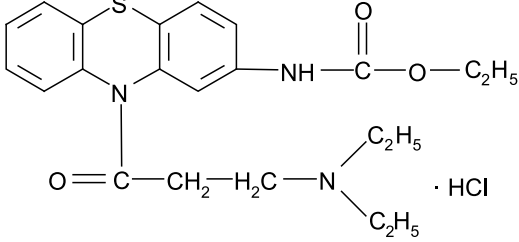
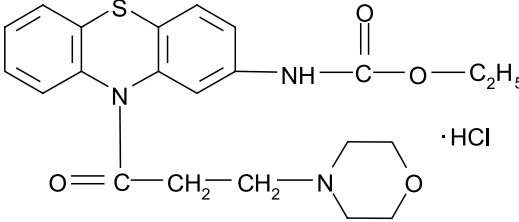
Лекарственные средства 10-алкилпроизводных фенотиазина

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Aminazinum. Аминазин (Хлорпромазин). 2-Хлор-10-(3'-диметиламино-пропил)- фенотиазина гидрохлорид</p> 	<p>Белый или белый со слабым кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Слегка гигроскопичен. На свету темнеет. Очень легко растворим в воде, в спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире и бензоле. Лекарственные формы: драже, таблетки, растворы для инъекций</p>
<p>Propazinum. Пропазин (Промазин) 10-(3'-Диметиламинопропил)- фенотиазина гидрохлорид</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. На свету ЛС и его растворы приобретают синевато-зеленую окраску. Гигроскопичен. Лекарственные формы: драже, таблетки, растворы для инъекций</p>
<p>Diprazinum. Дипразин (Прометазин) 10-(2'-Диметиламинопропил)- фенотиазина гидрохлорид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой, раствор для инъекций</p>
<p>Triphthazinum. Трифтазин (Трифлуоперазин). 2-Трифторметил-10-[3'-(1''-метилпиперазинил-4'')-пропил]-фенотиазина дигидрохлорид</p> 	<p>Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и бензоле. На свету темнеет. Лекарственные формы: драже, таблетки, покрытые оболочкой, раствор для инъекций</p>

Антиаритмические ЛС группы фенотиазина (этмозин, этацизин) — N₁₀-ацилпроизводные (табл. 17.3).

Таблица 17.3

Лекарственные средства 10-ацилпроизводных фенотиазина, обладающие антиаритмическими свойствами

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Aethacizinum</i>. Этацизин. 10-(3'-Диэтиламинопропионил)- 2(карбэтоксамино) фенотиазина гидрохлорид</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Медленно растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций</p>
<p><i>Aethmozinum</i>. Этмозин. (Морацизин.) 2-Карбэтоксамино-10-(3'-морфолилпропионил)фенотиазина гидрохлорид</p> 	<p>Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок. Растворим в воде, трудно растворим в спирте. На свету темнеет. Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой, раствор для инъекций</p>

Связь между химическим строением и фармакологическим действием

Наряду с психотропным и антиаритмическим фармакологическими эффектами лекарственные вещества группы фенотиазина обладают и другими видами активности: антигистаминной, холинолитической, гипотермальной и др.

Фармакологический эффект зависит главным образом от строения радикала при N₁₀. Так, нейролептики (аминазин, пропазин, трифтазин и др.) содержат три углеродных атома в главной цепи алифатического фрагмента; обладающий антигистаминным действием дипразин — два углеродных атома; у антиаритмических препаратов (этмозин, этацизин) при N₁₀ находится амидная группа. Радикалы при C₂ потенцируют фармакологическую активность.

Общие физические свойства

По внешнему виду ЛС ряда фенотиазина представляют собой белые кристаллические порошки с оттенками, без запаха, растворимы в воде, некоторые растворимы и в хлороформе; значения рН водных растворов находятся в пределах 3–4 (алкилпроизводные) и 4–6 (ацилпроизводные).

Характерную температуру плавления имеют непосредственно ЛС (большинство из них — гидрохлориды), их основания и пикраты оснований.

Все ЛС имеют определенные УФ- и ИК-спектры поглощения. В анализе соединений данной группы используют и другие физико-химические методы (ЯМР-спектроскопию, ВЭЖХ, ТСХ и др.).

Кислотно-основные свойства

Большинство лекарственных веществ группы фенотиазина — соли сильных неорганических кислот и органических азотистых оснований. Основания выделяются из растворов ЛС действием разбавленных растворов щелочей, карбонатов, аммиака.

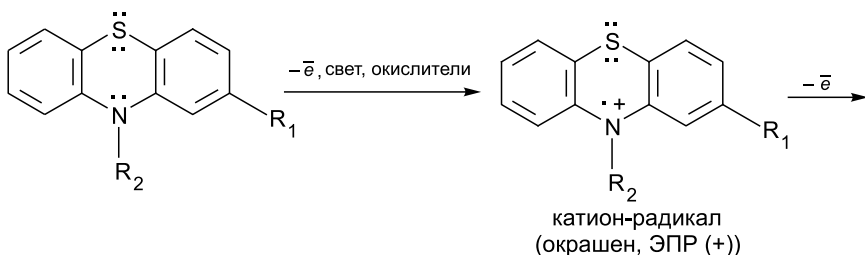
Как соли азотистых оснований они взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами (Майера, Драгендорфа, Бушарда, Вагнера, танином, пикриновой кислотой и др.). Некоторые из осадков хорошо кристаллизуются и имеют определенную температуру плавления. Так как некоторые основания ЛС группы фенотиазина не кристаллические, а аморфные или маслообразные, определение температуры плавления комплексов с общеалкалоидными реактивами имеет определенное значение в анализе их качества. ГФ рекомендует определение температуры плавления пикрата трифтазина.

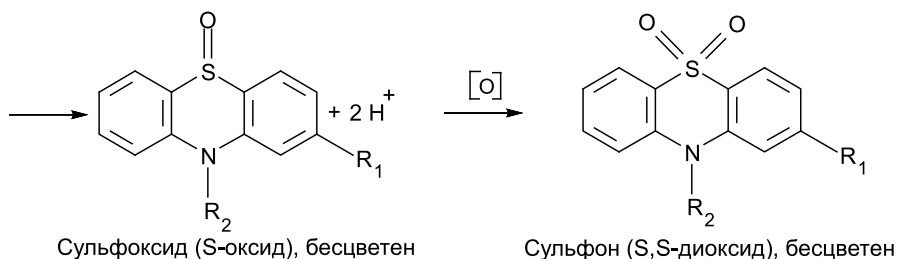
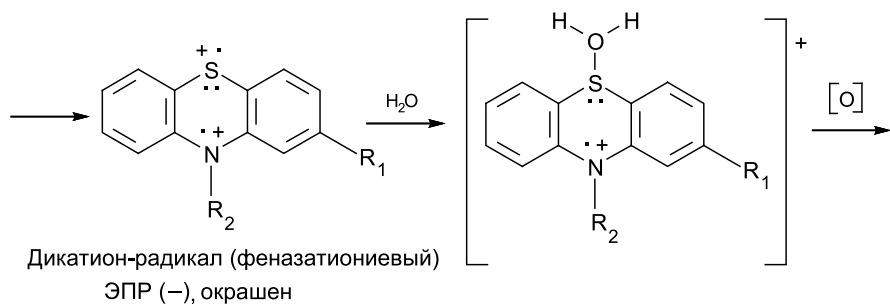
Некоторые комплексные соединения данной группы с реактивом Драгендорфа имеют характерную форму кристаллов, что используют в токсикологической химии.

С палладия (II) хлоридом изучаемые ЛС образуют комплексы синего цвета, используемые и для количественного определения лекарственных форм методом фотоэлектроколориметрии.

Восстановительные свойства

Наиболее важное свойство ЛС группы фенотиазина, определяющее анализ их качества, — чрезвычайно легкая способность к окислению. Процессы окисления сложны. Протекают *in vitro* и *in vivo* по схеме:





Окрашивание зависит от характера радикала при C_2 и не зависит от характера окислителя. В качестве окислителей национальные фармакопеи используют различные реактивы: бромную воду, раствор калия бромата в кислой среде (ФС), серную кислоту концентрированную (Британская фармакопея), железа (III) хлорид в кислой среде, церия (IV) сульфат (Японская фармакопея) и др.

Другие реакции

В лекарственных веществах гидрохлоридах определяют хлорид-ион. При этом на раствор ЛС действуют раствором щелочи для осаждения основания, а в фильтрате, подкисленном азотной кислотой, определяют хлорид-ион реакцией с серебром нитратом. Непосредственно на вещество действовать серебром нитратом нельзя, так как последний будет окислять систему фенотиазина и некоторые нитраты (например, аминазина) нерастворимы в воде.

Этмозин и этацизин, содержащие уретановую группировку, подвергаются гидролитическому разложению. По этанольному остатку уретана можно провести йодоформную пробу. Амидная группировка этих же соединений при N_{10} позволяет провести гидроксамовую пробу, а также гидролиз с последующим определением его продуктов.

Методы количественного определения

Нормативным методом количественного определения субстанций служит кислотно-основное титрование в неводной среде.

Кроме того, возможны и другие способы количественного определения:

- алкалиметрия по остатку связанной хлороводородной кислоты;
- гравиметрия (весовой формой может быть основание ЛС или продукт взаимодействия с общеалкалоидными осадительными реактивами);
- метод Кьельдаля;

- нефелометрия (по взаимодействию с общеалкалоидными осадительными реактивами);
- экстракционная фотометрия (по взаимодействию лекарственных веществ как слабых оснований с кислотными индикаторами (метиловым оранжевым, бромтимоловым синим, бромфеноловым синим и др.));
- другие физико-химические методы (спектрофотометрия, ВЭЖХ).

Количественное определение субстанции в лекарственных формах (драже, таблетках, растворах для инъекций) осуществляют с помощью физико-химических методов (УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ и др.).

Стабильность

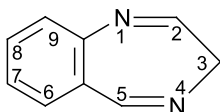
Чувствительность ЛС группы фенотиазина к окислению обуславливает хранение их герметично закрытыми в склянках темного стекла в защищенном от света сухом месте.

Растворы для инъекций стабилизируют добавлением антиоксидантов (смесь натрия сульфита, натрия метабисульфита, аскорбиновой кислоты).

Производные 1,4-бензодиазепина

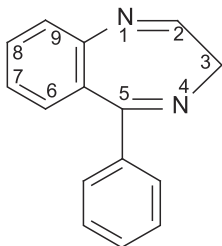
ЛС этой группы относятся к седативным средствам, т. е. оказывающим общее успокаивающее действие на ЦНС. В отличие от нейролептиков они не обладают антипсихотической активностью. В медицинской практике бензодиазепины применяют с начала 1960-х годов.

В основе их химического строения лежит бициклическая система 1,4-бензодиазепина:

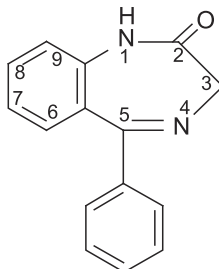


3H-1,4-Бензодиазепин

Лекарственные вещества этой группы содержат фенильный радикал при C₅ и являются производными 5-фенил-3H-1,4-бензодиазепина (хлорзепид) и 2,3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-2-она (сибазон, нитразепам, нозепам, феназепам и др.):



5-Фенил-3H-1,4-бензодиазепин

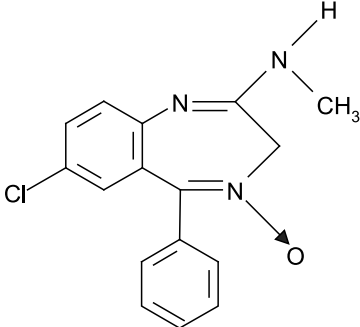
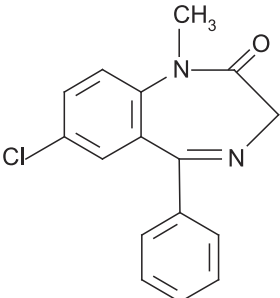
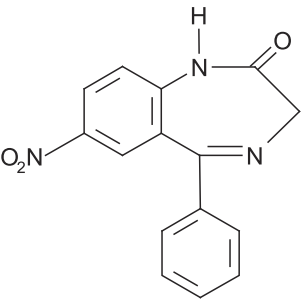


2,3-Дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-2-он

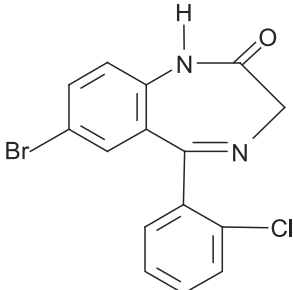
Общие физико-химические свойства лекарственных веществ группы бензодиазепина представлены в табл. 17.4.

Таблица 17.4

Лекарственные средства производных 1,4-бензодиазепина

Название (латинское, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение
<p>Chlozepidum. Хлозепид (Хлордiazепоксид). 7-Хлор-5-фенил-2-метиламино-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксид</p> 	<p>Белый или светло-желтый мелкокристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки</p>
<p>Sibazonum. Сибазон (Диазепам) 7-Хлор-5-фенил-1-метил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в эфире, спирте, легко растворим в хлороформе. Лекарственные формы: драже, таблетки, раствор для инъекций</p>
<p>Nitrazepamum. Нитразепам (Нитразепам) 7-Нитро-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он</p> 	<p>Светло-желтый или светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте и эфире, умеренно растворим в хлороформе. Лекарственная форма: таблетки</p>

Окончание таблицы 17.4

<p>Название (латинское, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Лекарственные формы. Применение</p>
<p><i>Nozeratim</i>. Нозепам (Оксазепам, тазепам). 7-Хлор-5-фенил-3-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он</p> 	<p>Кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, хлороформе, эфире. Лекарственная форма: таблетки</p>
<p><i>Rhenazepatim</i>. Феназепам. 7-Бром-5(о-хлорфенил)-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он</p> 	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Нерастворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций</p>

В мировой медицинской практике применяют около 20 соединений группы 1,4-бензодиазепина, незначительно отличающихся по структуре и фармакологическому действию. Продолжается поиск и внедрение новых лекарств этой группы.

Физические свойства

Все ЛС данной группы имеют окрашивание от слабого желтого до лимонно-желтого и мало или практически нерастворимы в воде. Плохая растворимость связана с тем, что бензодиазепины, содержащие в молекуле азометиновый фрагмент, — внутренние основания Шиффа, для которых характерна гидрофобность.

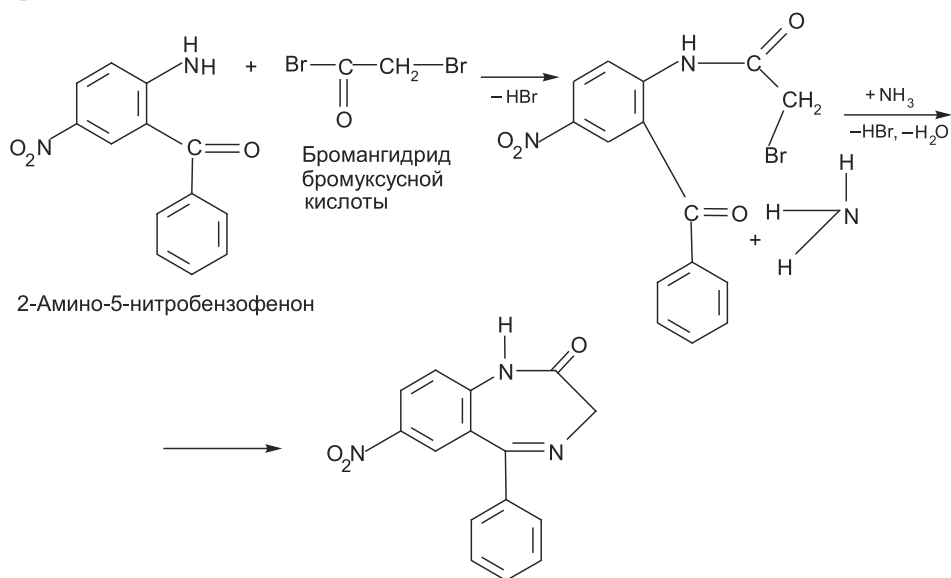
Все изучаемые соединения имеют определенную температуру плавления.

Общий бензодиазепиновый цикл в сочетании с фенильным радикалом, карбонильной группой и заместителями обуславливает характерные спектры поглощения при ИК- и УФ-облучении.

Указанные выше свойства используют для определения подлинности ЛС группы бензодиазепина.

Получение

Методы синтеза ЛС группы 1,4-бензодиазепина разнообразны. Более простой и часто применяемый метод — использование в качестве исходных веществ соответствующих аминокетофенов. Примером может служить синтез нитразепама:



Химические свойства и анализ качества

Особенности химического строения лекарственных веществ группы 1,4-бензодиазепина позволяют классифицировать их свойства и реакции следующим образом:

- кислотнo-основные свойства;
- реакции окисления;
- гидролитическое расщепление с последующим определением продуктов гидролиза;
- доказательство ковалентно связанного атома галогена;
- частные реакции.

Кислотно-основные свойства

Хлозепид обладает выраженными основными свойствами. Нитразепам, феназепам, нозепам — амфолиты. Основные свойства им придает азометиновый фрагмент, а кислотные — способность к лактим-лактамной и кето-енольной таутомерии, обусловленной подвижностью атома водорода метиленовой группы. Кислотные свойства данных ЛС обуславливают их растворение в щелочах и образование нерастворимых комплексных соединений с солями тяжелых металлов, например Co^{2+} .

Благодаря азометиновой группе, как центру основности, все ЛС группы бензодиазепина растворяются в разбавленных кислотах, образуют осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами. Некоторые осадки (например, с реактивами Драгендорфа и Майера) имеют характерные формы кристаллов.

Реакции окисления

Частично гидрированный бензодиазепиновый цикл молекул лекарственных веществ данной группы объясняет их способность легко окисляться в различных условиях. В качестве окислителей используют реактив Марки, калия перманганат и др.

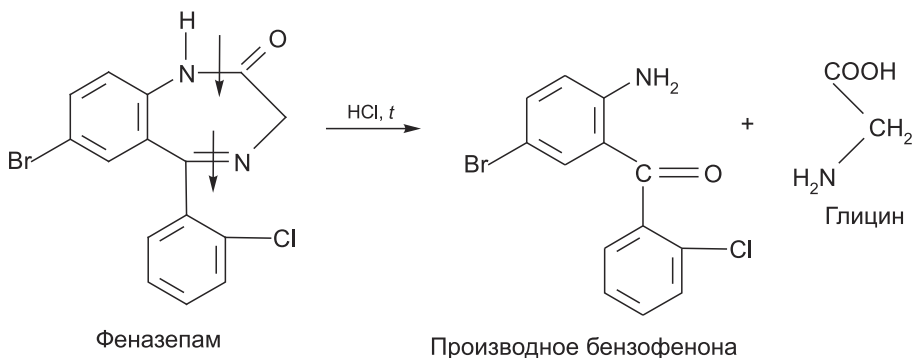
Феназепам при нагревании с раствором хлорной кислоты образует продукт окисления желто-зеленого цвета с зеленой флуоресценцией. Аккуратное плавление феназепама приводит к образованию красно-фиолетового плава.

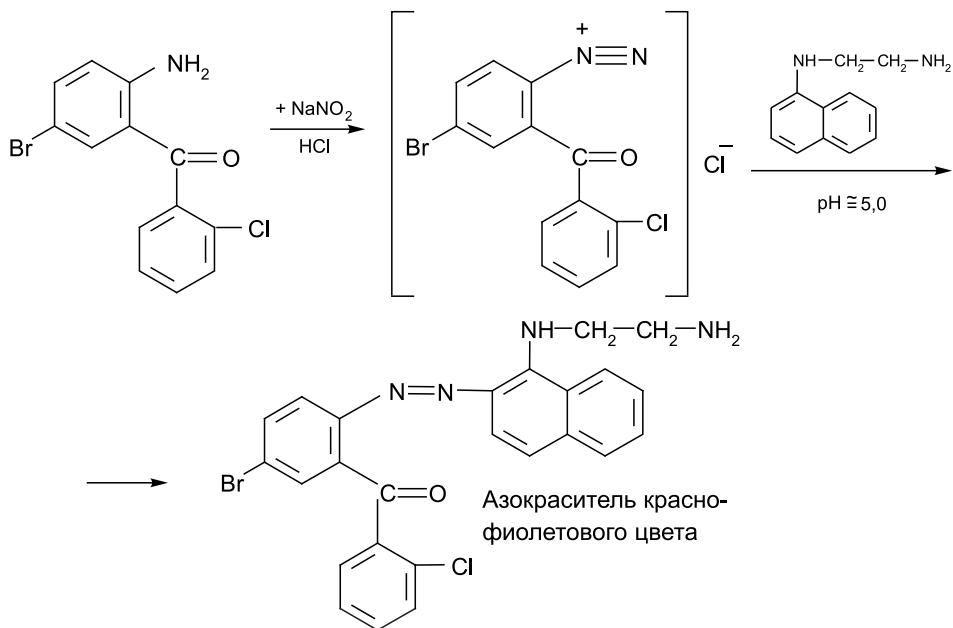
Гидролитическое расщепление

Реакции гидролитического расщепления и идентификацию лекарственных веществ гидролиза используют для определения подлинности и количественно-определения группы бензодиазепина.

Жесткое расщепление соединений при нагревании с кристаллическим натрия гидроксидом в открытом тигле приводит к выделению аммиака (или соответствующего амина). Некоторые вещества (нозепам, феназепам) образуют при таком взаимодействии со щелочью и окрашенные плавы из-за проходящего параллельно расщеплению окислению.

При кислотном гидролизе разрыву подвергаются и амидная, и азометиновая группы. Образующиеся при этом производные бензофенона окрашены в желтоватый цвет, лучше поглощают в УФ-области спектра. При гидролизе образуется первичная ароматическая аминогруппа, и далее можно проводить реакцию образования азокрасителя (испытание подлинности или фотоэлектроколориметрия) или нитритометрическое количественное определение:





Нитразепам способен также к образованию азокрасителя после восстановления нитрогруппы (подобно левомецитину и нитроколину).

Определение ковалентно связанных атомов галогенов

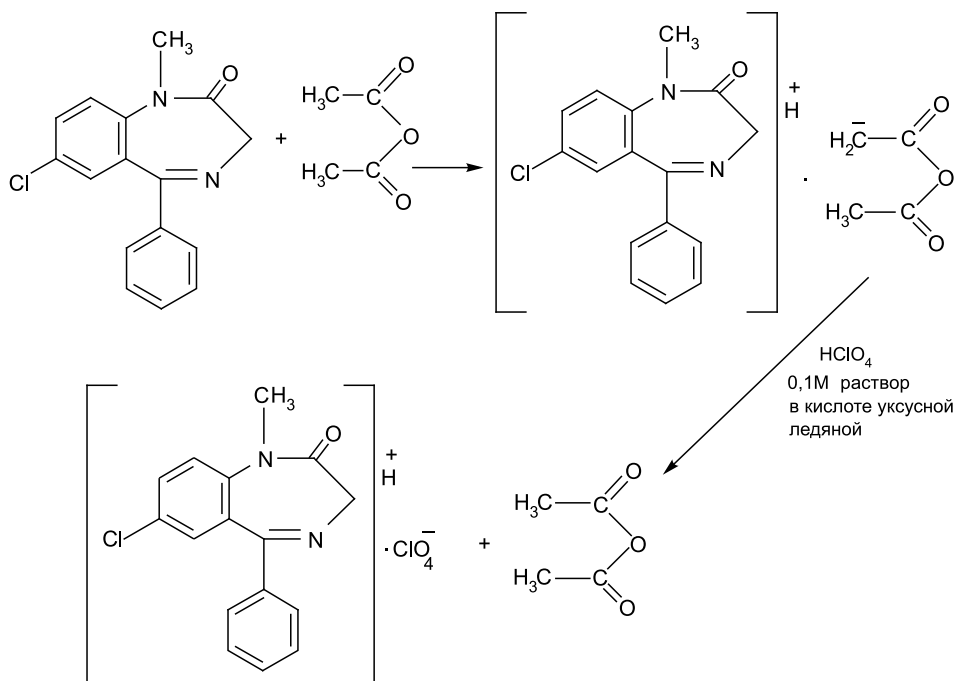
Определение ковалентно связанных атомов галогенов проводят после минерализации в виде галогенид-ионов реакцией с серебром нитратом. Минерализацию проводят различными способами:

- сжигание в колбе с кислородом;
- нагревание с растворами щелочей в присутствии цинка и др.

Открыть ковалентно связанный атом галогена можно и пробой Бельштейна. При этом несколько кристалликов препарата на медной проволоке вносят в пламя, которое окрашивается в яркий светло-зеленый цвет.

Количественное определение

Индивидуальные лекарственные вещества группы бензодиазепина количественно определяют методом кислотно-основного титрования в среде уксусного ангидрида или уксусной кислоты безводной как однокислотные основания:



Количественное определение ЛС группы бензодиазепина можно провести методами нитритометрии, Кьельдаля, аргентометрии после минерализации атомов галогенов и сжиганием в колбе с кислородом. Однако перечисленные способы уступают кислотно-основному титрованию по точности и трудоемкости, поэтому их применяют редко.

Количественное определение ЛС данной группы в лекарственных формах проводят с помощью различных физико-химических методов (например, УФ-спектрофотометрия, фотоэлектроколориметрия, флуориметрия, ВЭЖХ).

Чистота

Специфическими примесями соединений группы бензодиазепина являются соответствующие аминобензофеноны как исходные вещества при синтезе или продукты разложения. Определяют их с помощью хроматографии в тонком слое, ВЭЖХ и других физико-химических методов.

Темы для самоконтроля

Глава 1

1. Государственная фармакопея (введение, общие и частные статьи). Структура статей на ЛС. Унификация требований к анализу ЛС (общие ФС).
2. Определение подлинности ЛС. Способы и химические реакции, используемые для анализа подлинности ЛС (физические, физико-химические методы, химические реакции на ионы или функциональные группы).
3. Характеристика внешнего вида ЛС (раздел НД «Описание»). Возможные изменения внешнего вида при хранении. Взаимосвязь изменения внешнего вида лекарственного вещества с изменениями его химического состава и возможностью появления примесных соединений. Связь физических и химических свойств лекарственных веществ с требованиями НД к их хранению.
4. Характеристика растворимости ЛС. Способы ее выражения в НД. Возможные изменения растворимости при неправильном хранении.
5. Определение чистоты ЛС:
 - а) характеристика внешнего вида лекарственных веществ. Возможные изменения при неправильном хранении;
 - б) причины присутствия примесных соединений и ионов в ЛС;
 - в) характеристика примесей, которые должны отсутствовать в лекарственных средствах, и примесей, количество которых регламентирует ГФ. Эталонные и безэталонные методы определения примесных соединений и ионов. Эталоны цветности, мутности, эталоны на примесные ионы и примесные вещества;
 - г) определение прозрачности и цветности растворов ЛС;
 - д) определение щелочности, кислотности, рН;
 - е) определение примесей ионов. Реакция обнаружения и условия проведения реакций на ионы (хлоридов, сульфатов, аммония, кальция, железа, цинка, тяжелых металлов, мышьяка).
6. Вода очищенная и для инъекций. Требования к чистоте. Условия хранения.

Глава 2

1. Укажите предпосылки применения перекисных соединений в медицине. Приведите известные вам ЛС водорода пероксида.
2. Приведите химические свойства водорода пероксида с указанием их использования в анализе качества его ЛС.
3. Укажите химические основы стабилизации растворов водорода пероксида и условия хранения.
4. Приведите составы 5%-го и 10%-го спиртовых растворов йода. Укажите состав каждого из растворов.
5. Общая реакция подтверждения подлинности йода кристаллического и йода в спиртовых растворах.
6. Напишите уравнения реакций обнаружения примесей йодистого циана и хлоридов в йоде кристаллическом.
7. Уравнение реакций количественного определения йода и его 5%-го и 10%-го растворов. Приведите формулы расчета.
8. Укажите спиртовой раствор йода, который готовят на срок до одного месяца, а также причину его нестойкости. Напишите уравнение реакции появления примеси и реакцию ее определения.
9. Укажите условия хранения йода и его спиртовых растворов. С какими целями йод используют в фармацевтическом анализе?
10. Хлороводородная кислота. Физические и химические свойства. Применение реакции осаждения и окислительно-восстановительных реакций в анализе ЛС. Анализ чистоты (определение примеси сернистой кислоты). Количественное определение.
11. Натрия и калия хлориды. Физические и химические свойства. Анализ подлинности (реакции на ионы натрия, калия хлоридов). Определение примесей ионов калия в натрия хлориде, ионов натрия в калия хлориде (ионы — антагонисты по фармакологическому действию). Количественное определение. Условия применения аргентометрического метода. Изотонический раствор натрия хлорида. Условия хранения, применение.
12. Натрия и калия бромиды. Физические и химические свойства. Анализ подлинности. Использование в анализе осадительных и окислительно-восстановительных реакций. Определение примесей (ионы бария, кальция, броматы, йодиды). Количественное определение. Условия хранения, применение.
13. Натрия и калия йодиды. Физические и химические свойства. Анализ подлинности (применение осадительных и окислительно-восстановительных реакций). Анализ чистоты (примеси йодноватой кислоты, тиосульфат- и сульфит-ионов). Количественное определение. Условия хранения, применение.
14. Дайте обоснование выбору окислителей при анализе хлоридов, бромидов и йодидов по анионам.
15. Натрия фторид. Физические и химические свойства. Анализ подлинности. Количественное определение. Условия хранения, применение.

16. Натрия нитрит. Физические и химические свойства. Укажите возможность их использования при анализе качества ЛС. Условия хранения. Применение.
17. Укажите особенности фармакопейного метода количественного определения натрия нитрита.
18. Натрия тиосульфат. Физические и химические свойства. Опишите их использование в анализе качества данного лекарственного вещества (подлинность, чистота, количественное определение). Условия стабилизации растворов натрия тиосульфата для инъекций. Условия хранения.
19. Укажите свойства натрия тиосульфата, на которых основано его использование в качестве противоядия при отравлении тяжелыми металлами, цианидами и при чесотке.
20. Укажите сущность способов обнаружения примесей хлоридов, тяжелых металлов и сульфитов в натрия тиосульфате. Напишите уравнения соответствующих реакций.

Глава 3

1. Напишите формулы лекарственных веществ производных солей угольной кислоты — натрия гидрокарбоната и лития карбоната. Опишите внешний вид, дайте характеристику растворимости. Укажите причины изменения состава натрия гидрокарбоната при несоблюдении условий хранения.
2. Опишите химические свойства натрия гидрокарбоната и лития карбоната. Приведите общую реакцию на гидрокарбонат- и карбонат-ионы, а также реакции, позволяющие отличать эти ионы. Приведите схемы реакций подлинности на катионы натрия и лития.
3. Укажите, как ГФ регламентирует количество примеси карбонатов в натрия гидрокарбонате.
4. Приведите методы количественного определения натрия гидрокарбоната и лития карбоната (уравнения реакций, расчетные формулы).
5. Опишите физические и физико-химические свойства бария сульфата (внешний вид, растворимость в воде и других растворителях). Реакции подлинности, определение примесей и количественное определение лекарственного вещества. Укажите условия хранения.
6. Охарактеризуйте физические и физико-химические свойства (внешний вид, растворимость) лекарственных веществ соединений магния (магния оксид, магния сульфат). Напишите общие и частные реакции, характеризующие подлинность данных лекарственных средств.
7. Комплексонометрия — общий метод количественного определения лекарственных средств группы щелочноземельных и других металлов. Перечислите условия проведения метода количественного определения для ЛС соединений магния. Укажите причину возможных отклонений в количественном содержании ЛС соединений магния в связи с их изменением из-за несоблюдения условий хранения.
8. Напишите формулы и охарактеризуйте физико-химические свойства соединений группы кальция (кальция сульфат, кальция хлорид). Объясните

изменения внешнего вида для указанных лекарственных веществ при несоблюдении условий хранения. Укажите применение $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ в медицине.

9. Приведите общие и частные реакции, характеризующие подлинность кальция хлорида и кальция сульфата. Укажите особенности комплексонометрического количественного определения лекарственных веществ соединений кальция.
10. Охарактеризуйте внешний вид и растворимость борной кислоты и натрия тетрабората. Укажите возможные изменения внешнего вида натрия тетрабората при несоблюдении условий хранения. Напишите уравнения, лежащие в основе методов количественного определения указанных лекарственных веществ. Приведите формулы расчета М.м.(1/z), титра и количественного содержания для каждого лекарственного вещества.

Глава 4

1. Охарактеризуйте физические, физико-химические и химические свойства висмута нитрата основного, соединений цинка, меди сульфата, соединений серебра, железа (II) сульфата. Назовите среди указанных лекарственных веществ нерастворимые в воде, имеющие окраску.
2. Дайте объяснение изменению внешнего вида серебра нитрата, меди сульфата и железа (II) сульфата при несоблюдении условий хранения.
3. Обоснуйте необходимость количественного определения показателя «потеря массы при прокаливании» для цинка оксида.
4. Объясните, почему водные растворы цинка сульфата имеют кислую реакцию среды. Напишите уравнения реакций и обоснуйте необходимость добавления гексацианоферрата (II) калия при количественном определении борной кислоты методом алкалометрии в глазных каплях состава: цинка сульфата — 0,03; борной кислоты, 2% — 10,0.
5. Приведите общие реактивы, которые используют для доказательства подлинности лекарственных веществ данной группы и определения примесей на примере висмута нитрата основного, цинка сульфата, серебра нитрата. Напишите схемы реакций.
6. Напишите уравнения специфических реакций, используемых для доказательства подлинности соединений висмута, цинка, серебра, меди, железа.
7. Назовите и напишите формулу реактива, который получают в результате взаимодействия висмута нитрата основного с калия йодидом (укажите условия проведения реакции). В анализе каких соединений его используют?
8. Дайте обоснование применения общего реактива для идентификации иона цинка и определения примесей соединений цинка в лекарственных веществах. Напишите схемы реакций.
9. Обоснуйте применение сульфосалициловой кислоты при определении примеси ионов железа (II) и железа (III) в лекарственных веществах. Напишите уравнения реакций.

10. Объясните условия доказательства органически связанного серебра в коллоидных ЛС серебра (протаргол, колларгол). Напишите схемы реакций.
11. Напишите уравнения реакций общего метода количественного определения висмута нитрата основного и соединений цинка. Объясните сущность метода, способ титрования, определение точки эквивалентности, оптимальное значение рН раствора и др.
12. Расскажите условия и напишите уравнения реакций количественного определения меди сульфата, соединений серебра, железа (II) сульфата. Дайте обоснование возможным изменениям количественного содержания указанных ЛС при несоблюдении условий хранения (неплотно закрытый штанглас, сухой воздух, свет).

Глава 5

1. Дайте определение понятия «температурные пределы перегонки» по ГФ. Укажите значение данного показателя для анализа качества лекарственных веществ органической природы.
2. Дайте определение понятия «определение плотности» по ГФ. Укажите значение данного показателя для анализа лекарственных веществ органической природы.
3. Охарактеризуйте физико-химические и химические свойства хлористого этила, фторотана. Напишите реакции превращения галогена в этих соединениях в ионы. Приведите реакции доказательства полученных галогенидов. Какие показатели, кроме химических реакций, используют в анализе этих ЛС? Условия хранения. Применение.
4. Опишите физико-химические свойства и методики анализа качества эфира для наркоза стабилизированного. Укажите условия стабилизации и хранения ЛС.
5. Приведите структурную формулу и опишите физико-химические свойства нитроглицерина. Приведите методики определения подлинности и количественного определения. Напишите уравнения реакций.
6. Глицерин. Спирт этиловый. Физико-химические и химические свойства. Анализ подлинности. Определение в спирте этиловом примесей альдегидов, метилового спирта (напишите схемы реакций). Условия хранения. Применение.
7. Раствор формальдегида, хлоралгидрат как представители группы альдегидов. Физико-химические и химические свойства. Общие реакции (с реактивами Фелинга, Толленса, раствором йода в щелочной среде). Специфические реакции. Определение примеси муравьиной кислоты в растворе формальдегида, хлоралкоголята в хлоралгидрате. Напишите реакции общего метода количественного определения для этих ЛС. Укажите фармакопейный метод количественного определения хлоралгидрата. Условия хранения. Применение.
8. Гексаметилентетрамин. Приведите структурную формулу. Физико-химические и химические свойства. Реакции подлинности. Напишите уравнения реакций, в которых используют реактив Несслера для анализа чистоты гексаметилентетрамина, эфира медицинского, воды очищен-

- ной. Перечислите все возможные методы количественного определения ЛС. Напишите уравнения реакций. Рассчитайте объем (в мл) 0,1М раствора хлороводородной кислоты (поправочный коэффициент $k = 1,000$), израсходованный на титрование навески гексаметилентетрамина массой 1,0010 г, если содержание лекарственного вещества в навеске составляет 99,0%. Напишите уравнение реакции. Рассчитайте $M(1/z)$ и титр ($M(\text{гексаметилентетрамина}) = 140,19$ г/моль). Определите концентрацию гексаметилентетрамина, если на анализ было взято 5,0 мл лекарственного вещества, на титрование пошло 35,0 мл 0,1М раствора хлороводородной кислоты ($M(\text{гексаметилентетрамина}) = 140,19$ г/моль; поправочный коэффициент $k = 1,000$).
9. Напишите структурные формулы лактозы и сахарозы. Укажите различия в физических и химических свойствах ЛС. Приведите реакции их подлинности.
10. Глюкоза. Структурная формула. Физико-химические и химические свойства. Реакции подлинности. Количественное определение. Определите концентрацию глюкозы в растворе, если значение показателя преломления составляет $n = 1,3444$; $F = 0,00142$; $n_0 = 1,3330$. При определении угла вращения 10%-го водного раствора глюкозы был получен результат +5,2. Рассчитайте величину удельного вращения. Соответствует ли она требованиям ГФ? В каких условиях определяют угол вращения глюкозы? С какими свойствами лекарственного вещества это связано? Состав раствора глюкозы для инъекций. Анализ чистоты раствора для инъекций.

Глава 6

1. Предпосылки применения солей карбоновых кислот в медицине. ЛС, относящиеся к солям алифатических карбоновых кислот и оксикислот. Химические формулы. Латинские названия. Характеристика внешнего вида, растворимости. Применение различных типов реакций в анализе (образование солей, эфиров, окисление). Реакции на катионы. Анализ чистоты. Сравнительная характеристика возможных методов количественного определения (метод кислотно-основного титрования в неводных средах, ацидиметрия, комплексонометрия); обоснование фармакопейного метода анализа. Условия хранения в соответствии с физическими и химическими методами.
2. Аскорбиновая кислота. Латинское и рациональное название. Химическое строение. Стереоизомерия и биологическое действие. Использование показателя оптической активности в анализе качества. Кислотные свойства, подтверждение их химическими реакциями. Восстановительные свойства (уравнения реакций). Реакции подлинности. Анализ чистоты. Методы количественного определения. Состав раствора аскорбиновой кислоты для инъекций. Обоснование применения стабилизатора. Особенности количественного определения раствора аскорбиновой кислоты для инъекций. Условия хранения. Применение.
3. Рассчитайте значение титриметрического фактора пересчета аскорбиновой кислоты при титровании методом (М.м. аскорбиновой кислоты 176,13):

- а) йодатометрически (стандартный раствор — 0,1М калия йодата);
 - б) йодометрически (стандартный раствор — 0,1М йода);
 - в) алкалиметрически (стандартный раствор — 0,1М NaOH).
4. Предложите методики анализа ингредиентов смеси: хлороводородной кислоты 1%-й — 100,0; аскорбиновой кислоты — 0,1М.
 5. Лекарственные средства из группы алифатических аминокислот. Значение аминокислот как ЛС. Латинские и рациональные названия. Структурные формулы (аминалон, кислота глутаминовая, метионин, цистеин, ацетилцистеин, парацетам, пеницилламин, тетацин-кальция раствор для инъекций). Описание внешнего вида. Стереизомерия и биологическое действие аминокислот. Использование показателя оптической активности в анализе качества. Связь химического строения и растворимости. Химические свойства (кислотные, основные, соле- и комплексообразование). Общие реакции на аминокислоты. Выбор специфических реакций. Анализ чистоты. Методы количественного определения. Условия хранения. Применение в медицине.
 6. Предложите методики анализа ингредиентов смеси (анализ подлинности, количественное определение): глутаминовой кислоты — 0,2; аскорбиновой кислоты — 0,1.
 7. Напишите уравнения реакций количественного определения глутаминовой кислоты по 1 и по 2 карбоксильным группам. Укажите условия анализа. Какой вспомогательный реактив необходимо использовать? В реакции подлинности какого вещества из группы аминокислот используют этот же реактив?
 8. Какое ЛС из группы аминокислот алифатического ряда дает реакцию образования гидроксамовой кислоты? Напишите уравнение реакции.

Глава 7

1. На основе химической структуры феноксиметилпенициллина, бензилпенициллина натриевой соли, бензилпенициллина новокаиновой соли, стрептомицина сульфата объясните их различную растворимость в воде.
2. На основе частных статей ГФ и другой НД приведите примеры использования УФ-спектрофотометрии для определения подлинности и доброкачественности ЛС данной группы.
3. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства феноксиметилпенициллина, ампициллина, цефалексина. Подтвердите уравнениями химических реакций.
4. Исходя из химической структуры, объясните превращения феноксиметилпенициллина, оксациллина натриевой соли и стрептомицина сульфата при действии раствора натрия гидроксида в различных условиях. Напишите уравнения реакций. Как можно использовать эти реакции в анализе указанных ЛС?
5. Напишите реакции гидролитического разложения пенициллинов. Какие условия способствуют этому разложению? Как эти реакции учитывают при изготовлении лекарственных форм и их хранения? Какими реакциями и физическими показателями можно установить отсутствие данного разложения?

6. Напишите общую реакцию на ЛС группы β -лактамидов. Чем она обусловлена? Приведите условия ее выполнения и использования в анализе.
7. Объясните возможность взаимодействия натриевых солей пенициллина с 25%-м раствором хлороводородной кислоты. Напишите уравнение реакции.
8. Назовите частные реакции на соли бензилпенициллина, феноксиметилпенициллин, ампициллин. Объясните, чем они обусловлены, как их используют в анализе. Какие из продуктов реакции окрашены? Напишите уравнения химических реакций.
9. На основании химической структуры цефалексина и цефалотина приведите химические испытания для определения их подлинности. Чем они обусловлены? Напишите уравнения реакций.
10. Перечислите все реакции на остаток стрептозы в молекуле стрептомицина. В каких условиях можно открыть остаток стрептозы и остаток N-метил-L-глюкозамина с реактивами, характерными для альдегидной группы? Напишите уравнения реакций.
11. Для феноксиметилпенициллина и солей бензилпенициллина ГФ предусматривает йодометрический метод определения суммы пенициллинов. Сопоставьте условия проведения этого метода для бензилпенициллина натриевой соли и феноксиметилпенициллина. Напишите уравнения реакций.
12. Охарактеризуйте гравиметрический метод определения бензилпенициллина в его солях. Напишите уравнения реакций.
13. Назовите фармакопейные методы количественного определения полусинтетических пенициллинов и объясните их. Напишите уравнения реакций.
14. На чем основано использование фотоэлектроколориметрии и спектрофотометрии в количественном определении β -лактамидов и аминогликозидов. Напишите уравнения реакций на примерах бензилпенициллина калиевой соли, бензилпенициллина новокаиновой соли, стрептомицина сульфата, канамицинамоносulfата.
15. Дайте обоснование ограниченного предела кислотности и щелочности в требованиях к чистоте солей бензилпенициллина. Напишите уравнения реакций, которые могут произойти с данными ЛС при избытке кислоты или щелочи.
16. В комплексе испытаний, приведенных в общих и частных статьях ГФ на β -лактамиды и аминогликозиды, приведите показатели, которые отличают антибиотики от других групп лекарственных веществ. С чем это связано?

Глава 8

1. Напишите структурные формулы ментола, камфоры, ретинола. Выделите изопреновые фрагменты в основе строения этих соединений. Дайте обоснование для классификации терпенов по их химическому строению.
2. Объясните значение показателя удельного вращения в оценке качества камфоры и ментола, исходя из их химического строения и способов получения.
3. Дайте обоснование условиям хранения терпингидрата, ментола, камфоры, ретинола ацетата. Укажите неблагоприятные факторы внешней среды, влияющие на качество указанных лекарственных веществ.

4. Рассмотрите возможность применения спектрофотометрии в УФ- или видимой области спектра в анализе камфоры, ментола, ретинола ацетата.
5. Приведите примеры реактивов, которые можно использовать в анализе подлинности и ментола, и камфоры, и терпингидрата.
6. Напишите уравнения реакций, лежащих в основе количественного определения бромкамфоры. Приведите формулы расчета $M(1/z)$, титриметрического фактора пересчета и содержания бромкамфоры в образце.
7. Напишите уравнения реакций, лежащих в основе количественного определения сульфокамфорной кислоты в сульфокамфокаине. Обоснуйте применение спирто-хлороформной смеси для растворения навески. Почему спирто-хлороформную смесь предварительно нейтрализуют по фенолфталеину?
8. Назовите углеводородный цикл, лежащий в основе кортикостероидов. Напишите его структурную формулу и обозначьте цифрами углеродные атомы этого цикла.
9. Напишите структурные формулы и латинские названия ЛС из группы гормонов коркового слоя надпочечников (кортикостероидов).
10. Назовите основные функциональные группы кортикостероидов, используемые для идентификации этих средств.
11. Какие физические и физико-химические свойства используют в анализе кортикостероидов?
12. Какой функциональной группой в молекуле кортикостероидов обусловлены их восстановительные свойства? Какими реакциями подтверждают восстановительные свойства кортикостероидов? Напишите схемы реакций.
13. Какими реакциями можно подтвердить наличие сложноэфирной группы в молекуле кортизона ацетата? Напишите схемы реакций.
14. Какими реакциями можно подтвердить наличие карбонильной группы C_3 кортикостероидов? На чем основано применение этих реакций для идентификации ЛС?
15. Перечислите возможные методы количественного определения кортикостероидов. Приведите уравнения соответствующих реакций.
16. Напишите структурные формулы, латинские и рациональные названия лекарственных веществ группы андрогенных гормонов и их синтетических аналогов. Назовите характерные функциональные группы, которые можно использовать для идентификации. Напишите схемы реакций.
17. С помощью каких реакций можно отличить метилтестостерон от тестостерона пропионата? На чем основаны эти реакции? Напишите схемы реакций.
18. Назовите методы количественного определения лекарственного вещества из группы андрогенов. Какие функциональные группы в молекулах андрогенов можно использовать для этой цели?
19. Напишите структурные формулы, латинские и рациональные названия прогестерона и прегнина. К какой группе стероидных гормонов они относятся? Назовите функциональные группы в молекулах данных ЛС, используемые для их анализа.

20. Назовите методы количественного определения ЛС группы гестагенных гормонов. На чем они основаны? Напишите, где возможно, схемы реакций.
21. Назовите ЛС из группы эстрогенных гормонов стероидного строения. Напишите их структурные формулы.
22. Для анализа каких ЛС из группы эстрогенных гормонов и их синтетических аналогов можно применить реакцию образования ацетильного производного (с уксусным ангидридом)? Как использовать эту реакцию для идентификации и количественного определения соответствующих ЛС?
23. Какие ЛС группы эстрогенных гормонов и их синтетических аналогов дают реакцию образования азокрасителя? Напишите схему реакции на примере одного ЛС. Как можно использовать эту реакцию в анализе данных лекарств?
24. С помощью какой реакции можно отличить диэтилстильбэстролапропионат от диэтилстильбэстрола? Напишите схему реакции.
25. Пользуясь рекомендованной литературой, изучите классификацию сердечных гликозидов. Какая классификация принята в настоящее время? Что положено в ее основу? В соответствии с этой классификацией назовите основные группы сердечных гликозидов.
26. Обоснуйте химические свойства и химические превращения ЛС группы сердечных гликозидов во взаимосвязи с их химической структурой:
 - а) реакции гидролитического расщепления (ферментативный и кислотный гидролиз);
 - б) окислительно-восстановительные свойства, обусловленные наличием сахарного компонента;
 - в) характерные реакции на сердечные гликозиды по трем компонентам: стероидный цикл, лактонное кольцо, сахарный компонент. Укажите степень специфичности этих реакций.
27. Объясните взаимосвязь между химической структурой и фармакологическим действием сердечных гликозидов:
 - а) какая структурная часть молекулы является носителем биологической активности;
 - б) какая структурная часть молекулы влияет на скорость всасывания;
 - в) какие структурные части молекулы необходимы для сохранения специфического действия на сердечную мышцу?

Глава 9

1. Для изучаемых ЛС (резорцин, синэстрол, ацетилсалициловая кислота) напишите структурные формулы и рациональные названия, укажите лекарственные формы.
2. Охарактеризуйте внешний вид изучаемых веществ (салициловая кислота, натрий бензоат, новокаина гидрохлорид), растворимость и реакцию среды растворов.
3. Обоснуйте химические свойства лекарственных веществ группы ароматических аминокислот:

- а) кислотно-основные;
 - б) окислительно-восстановительные;
 - в) способность к гидролитическому расщеплению;
 - г) характерные реакции и степень их специфичности;
 - д) значение химических превращений данных веществ для решения вопросов стабильности и хранения.
4. На основе химической структуры лекарственных веществ (салициловая кислота, натрия *para*-аминосалицилат, анестезин, новокаина гидрохлорида) объясните растворимость в воде некоторых из них.
5. Могут ли взаимодействовать перечисленные лекарственные вещества со щелочью, с кислотой (при нагревании, без нагревания):
- а) бензойная кислота;
 - б) ацетилсалициловая кислота;
 - в) анестезин;
 - г) диклофенак натрия.
- Напишите схемы реакций.
6. Для каких из перечисленных ЛС (ментол, тимол, тетрациклин, натрия салицилат) характерны реакции электрофильного замещения? Напишите уравнения реакций.
7. Укажите общие и отличительные реакции на тимол, парацетамол, ацетилсалициловую кислоту исходя из их химического строения. Напишите уравнения реакций.
8. Даны лекарственные соединения: анестезин, новокаина гидрохлорида оксафенамид, ацетилсалициловая кислота. Выберите из них производные *n*-аминобензойной и *n*-аминосалициловой кислот. Напишите их структурные формулы и рациональные названия.
9. Даны лекарственные соединения: анестезин, тимол, ацетилсалициловая кислота, диклофенак натрия, оксафенамид. Какие из них вступают в реакции гидролиза? Как идентифицируют продукты реакции?
10. Вступают ли лекарственные вещества: анестезин, новокаина гидрохлорид, бензойная кислота, салициловая кислота в окислительно-восстановительные реакции? Укажите структурные элементы, обуславливающие эти свойства.
11. Можно ли получить азокраситель в щелочной среде, действуя на следующие ЛС (натрия бензоат, натрия *para*-аминосалицилат, анестезин) солью диазония?
12. Одним из показателей, нормирующих качество ЛС (новокаина гидрохлорид, натрия *para*-аминосалицилат), служит цветность раствора. Обоснуйте введение этого показателя, исходя из химических свойств этих соединений.

Глава 10

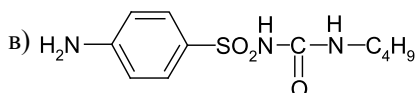
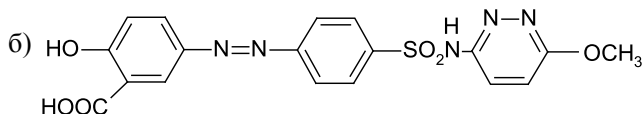
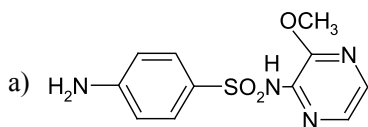
1. Напишите структурные формулы, рациональные и латинские названия ЛС группы фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов. Классифицируйте их по характеру функциональных групп и связей. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства веществ, отметив соответствующие структурные фрагменты молекул.

2. Напишите структурные формулы левомецетина, эфедрина гидрохлорида, адреналина гидротартрата. Охарактеризуйте влияние стереоизомерии на фармакологическую активность этих соединений.
3. Исходя из структурных особенностей адреналина гидротартрата, эфедрина гидрохлорида и левомецетина, укажите отличия взаимодействия каждого ЛС с сульфатом меди (II).
4. Напишите структурную формулу мезатона и уравнения реакций электрофильного замещения, в которые может вступать мезатон.
5. Приведите реакции, подтверждающие принадлежность эфедрина гидрохлорида к солям азотистых оснований.
6. Приведите реакции, позволяющие дифференцировать адреналин, норадреналин и изадрин.
7. Приведите методы обнаружения примеси адренолона в адреналина гидротартрате.
8. Приведите схемы реакций гидраминного расщепления эфедрина в различных условиях.
9. Приведите уравнения реакций гидроксатовой пробы для левомецетина и левомецетина стеарата.
10. Исходя из химического строения левомецетина приведите уравнения реакций количественного определения ЛС.
11. Приведите методики идентификации органически связанных атомов галогенов в молекулах левомецетина и триодтирониона.
12. Опишите принцип метода сжигания в колбе с кислородом (на примере тиреоидина). Приведите уравнения реакций различных вариантов метода.
13. Напишите структурную формулу леводопы. Приведите уравнения реакций, подтверждающих принадлежность лекарственных веществ к α -аминокислотам.
14. Напишите структурную формулу метилдопы. Приведите уравнения реакций возможных методик количественного определения ЛС.
15. Приведите официальные методики количественного определения адреналина гидротартрата и раствора адреналина гидротартрата. Дайте обоснование применения методик. Напишите уравнения реакций.
16. Напишите структурную формулу анаприлина. Исходя из химического строения вещества, приведите реакции возможных методик его количественного определения.
17. Приведите биохимические предпосылки создания лекарств группы фенилалкиламинов на основе метаболизма аминокислоты тирозина.

Глава 11

1. Приведите структурные формулы этих антимикробных лекарственных веществ, их русские и латинские названия.
 - а) 2-(*n*-аминобензолсульфамидо)-3-метоксипиразин;
 - б) *n*-аминобензолсульфацетамид-натрий;
 - в) 2-(*n*-аминобензолсульфамидо)-тиазол.

2. Напишите структурные формулы, русские и латинские названия лекарственных веществ — производных амида кислоты хлорбензолсульфоновой, применяемых в качестве диуретических средств.
3. Какие лекарственные вещества группы сульфаниламидов являются производными азотсодержащих гетероциклических систем? Приведите их структурные формулы и латинские названия.
4. Гипогликемическим действием обладают следующие соединения:
 - а) N-(*n*-аминобензол-сульфонил)-N'-*n*-бутилмочевина;
 - б) N-{4-[2-(5-хлор-2-метоксибензамидо)-этил]-фенилсульфонил}-N'-циклогексил-мочевина.
 Напишите их структурные формулы, русские и латинские названия.
5. Какое лекарственное вещество окрашено?



Дайте этому обоснование.

6. Может ли измениться внешний вид глибенкламида, сульфалена, пантоцида при хранении с доступом воздуха и влаги? С какими особенностями химической структуры каждого из них это связано и какие испытания предусмотрены НД?
7. Даны лекарственные вещества: пантоцид, сульфален, салазопиридазин, букарбан. В соответствии с химической структурой обоснуйте кислотно-основные свойства этих веществ и укажите химические испытания для их подтверждения. Напишите схемы химических реакций и укажите условия их проведения.
8. Укажите общие типы реакций (нейтрализация, электрофильное замещение, окисление и т. д.), характерных для лекарственных веществ:
 - а) стрептоцид, дихлотиазид, букарбан;
 - б) сульфадиметоксин, фуросемид, пантоцид.
 Напишите схемы реакций, отметьте условия применения для подтверждения подлинности каждого из этих веществ.
9. По НД на изучаемые лекарственные вещества (производные сульфаниламида, амида кислоты хлорбензолсульфоновой, замещенные сульфонилмочевины) укажите испытания на подлинность, применение которых основано на:
 - а) кислотно-основных свойствах;
 - б) окислительно-восстановительных реакциях.
 Охарактеризуйте специфичность этих реакций.

10. Дайте классификацию лекарственных веществ пантоцид, хлорамин Б, сульфацил-натрий, сульфален, салазопиридазин, дихлотиазид, букарбан, взаимодействующие с общими реактивами:
а) раствор натрия гидроксида;
б) раствор хлороводородной кислоты.
Напишите уравнения реакций, дайте им обоснование. Охарактеризуйте применение этих реакций в анализе перечисленных лекарственных веществ.
11. Укажите, могут ли взаимодействовать между собой при определенных условиях лекарственные вещества:
а) стрептоцид, резорцин;
б) ацетилсалициловая кислота, сульфацил натрия.
На основании химической структуры лекарственных веществ дайте обоснование этого взаимодействия, укажите условия проведения реакций и приведите их уравнения.
12. Даны лекарственные вещества: норсульфазол, стрептоцид, натрия пара-аминосалицилат, бензойная кислота, глутаминовая кислота, тестостерона пропионат, фенол, глюкоза. Выберите соединения, которые реагируют с меди сульфатом. Укажите тип реакции, отметьте, какие свойства лекарственных веществ лежат в основе этого взаимодействия.
13. Укажите общий метод количественного определения производных сульфаниламида. Приведите уравнения реакции на примере сульфалена. Дайте обоснование условиям определения.

Глава 12

1. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства лекарственных веществ нитрофуранового ряда. Укажите реакции кислотно-основного типа, используемые в их анализе.
2. Исходя из химической структуры, объясните превращения производных 5-нитрофурана под действием щелочи в различных условиях. Напишите уравнения реакций.
3. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства лекарственных веществ группы пиразола. Приведите примеры использования этих свойств в их анализе.
4. Объясните особенности взаимодействия фенилбутазона и метамизола натрия с растворами щелочей.
5. Приведите химические структуры лекарственных веществ, способных, как и метамизол натрия, разлагаться с выделением формальдегида. Напишите реакции его обнаружения.
6. Исходя из структуры антипирина, укажите его химические свойства и соответствующие типы реакций. Подтвердите их примерами и напишите уравнения реакций.
7. Охарактеризуйте окислительно-восстановительные свойства лекарственных веществ группы пиразола и укажите значение этих свойств в их анализе и хранении.

8. Назовите групповые реагенты на лекарственные вещества группы пиразола. Укажите, как с их помощью можно дифференцировать отдельные лекарственные вещества.
9. Напишите структурные формулы лекарственных веществ группы бензопирана: этилбискумацетата, токоферола ацетата, рутозида. Выделите среди них вещества, являющиеся сложным эфиром, лактоном, гликозидом.
10. Какие ЛС способны растворяться в щелочах: этилбискумацетат, токоферол ацетат, рутозид? Укажите фрагменты молекул, обуславливающие данное свойство.
11. На основании химической структуры этилбискумацетата объясните возможность его взаимодействия со щелочью в разных типах реакций. Приведите примеры применения этих реакций в анализе лекарственного вещества. Напишите уравнения реакций.
12. На основании строения и химических свойств рутозида, этилбискумацетата и токоферола ацетата объясните возможность их взаимодействия с железом (III) хлоридом в различных типах реакций.
13. Укажите лекарственные вещества группы бензопирана, способные вступать в реакцию образования азокрасителя. Укажите условия проведения данной реакции и напишите ее схему.
14. Исходя из химических свойств этилбискумацетата как енола, предложите способы его качественной и количественной оценки.
15. Укажите лекарственные вещества группы бензопирана, способные вступать в гидроксамовую реакцию. Напишите схемы реакций и укажите условия их проведения.
16. Объясните способность токоферола ацетата к окислению. Напишите уравнения реакций его взаимодействия с сильными (азотная кислота концентрированная) и слабыми (железа (III) хлорид) окислителями.
17. Укажите реакции, позволяющие отличить рутозид от кверцетина. Приведите уравнения реакций.
18. Объясните сущность количественного определения фурацилина, антипирин, анальгина йодометрическим методом. Напишите уравнения реакций.
19. Из перечисленных лекарственных веществ (рутозид, этилбискумацетат, метамизол натрия, бендазола гидрохлорид, нитрофурантоин, фенилбутазон) выберите те, которые можно количественно определять методом кислотно-основного титрования. Напишите уравнения реакций.
20. Назовите фармакопейный метод количественного определения токоферола ацетата и объясните его химическую сущность. Напишите уравнения реакций.
21. Назовите специфическую примесь, возможную в рутозиде, и опишите способ ее обнаружения.
22. Обоснуйте методику доказательства наличия хлорид-иона в бендазоле гидрохлориде.
23. Укажите специфическую реакцию подлинности на пилокарпина гидрохлорид и объясните ее химический смысл.
24. Приведите возможные методики количественного определения лекарственных веществ группы имидазола и дайте обоснование условий их проведения.

25. Напишите химические структуры веществ, образующих нуклеотидную часть молекулы витамина В₁₂, и объясните, как эта часть связана с корриновой системой.
26. Объясните способность цианокобаламина к поглощению в УФ- и видимой областях спектра и укажите значение этого свойства для оценки качества лекарственного вещества.
27. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства индометацина и резерпина и укажите значение этих свойств в оценке качества данных лекарственных веществ.
28. Объясните сущность групповой реакции на производные индола (реакция Ван-Урка) и укажите возможность ее использования при анализе резерпина и индометацина.
29. Перечислите факторы, влияющие на стабильность пилокарпина гидрохлорида, резерпина, и укажите изменения, происходящие под их воздействием.

Глава 13

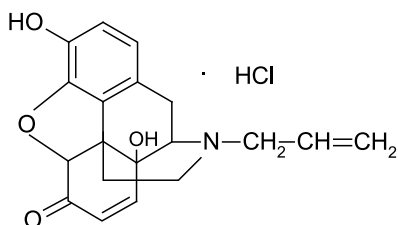
1. Напишите структурные формулы ЛС производных пиридина. Сгруппируйте их по характеру функциональных групп и связей. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства лекарственных веществ, отметив соответствующие структурные фрагменты молекул.
2. Объясните, с чем связано изменение окраски фтивазида при взаимодействии с кислотами и щелочами. Напишите уравнения происходящих реакций.
3. Как отличить никотиновую кислоту от ее производных (амида и диэтиламида)? Напишите уравнения химических реакций и объясните возможность их применения для количественного анализа.
4. С какими структурными особенностями и химическими свойствами связано взаимодействие никотиновой кислоты и изониазида с сульфатом меди в разных типах реакций?
5. Объясните способность изониазида и фтивазида вступать в окислительно-восстановительные реакции. Приведите примеры использования их в качественном и количественном анализе.
6. Приведите примеры химических реакций и реагентов, подтверждающих характер пиридоксина гидрохлорида как азотсодержащего органического основания.
7. Укажите метод количественного определения, общий для никотинамида, фтивазида и пиридоксина гидрохлорида. Напишите уравнения реакций и объясните суть метода.
8. Укажите химические свойства пиридоксина гидрохлорида, обусловленные наличием в молекуле вещества фенольного гидроксила. Приведите реакции, подтверждающие эти свойства.
9. Объясните кислотно-основные свойства пармидина. Приведите характерные реакции. Напишите уравнения реакций, доказывающих принадлежность соединения к уретанам.
10. Исходя из химических свойств пармидина, предложите возможные методики количественного определения ЛС. Приведите уравнения реакций.

11. Напишите структурные формулы лекарственных веществ группы тропана и их синтетических аналогов. Приведите реакции, подтверждающие их принадлежность к азотистым основаниям.
12. Напишите общие реакции для производных тропана, а также реакции, с помощью которых можно их различить.
13. Методы количественного определения производных тропана. Уравнения реакций, условия их проведения.
14. С какими структурными особенностями атропина и кокаина связано создание синтетических холинолитиков и местных анестетиков?
15. Напишите структурные формулы нифедипина, ридипина, амлодипина. Выделите общую для перечисленных лекарственных веществ фармакофорную группу.

Глава 14

1. Напишите структурную формулу хинина. Охарактеризуйте химические свойства соединения как азотистого основания. Назовите ЛС хинина.
2. Приведите общие испытания, подтверждающие подлинность солей хинина. Укажите способы различия ЛС хинина. Напишите реакции количественного определения солей хинина.
3. Напишите структурную формулу и рациональное название хинозола. Охарактеризуйте его химические и физико-химические свойства. Приведите реакции, связанные с наличием в его молекуле фенольного гидроксила. Реакции подлинности на ЛС. Количественное определение.
4. Напишите структурные формулы нитроксолина и хлорхиналдола. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием ЛС. Напишите уравнения реакций, подтверждающих наличие нитрогруппы в молекуле нитроксолина. Приведите реакции на подлинность и уравнения реакций количественного определения.
5. Напишите структурную формулу хлорхиналдола. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием соединения. Перечислите особенности анализа ковалентно связанных атомов хлора. Приведите методы количественного определения.
6. Приведите историю развития антибактериальных средств группы хинолона и фторхинолона. Охарактеризуйте ЛС I поколения (налидиксовая и оксолиниевая кислоты). Напишите структурные формулы ЛС и выделите фармакофорную группу.
7. История развития антибактериальных средств группы хинолона и фторхинолона. Связь между химическим строением и фармакологическим действием ЛС. Характеристика ЛС невигамон, офлоксацин, ципрофлоксацин и укажите методы анализа качества.
8. Напишите структурную формулу и латинское название папаверина гидрохлорида. Охарактеризуйте свойства ЛС как азотистого основания и приведите реакции, подтверждающие эти свойства. Укажите испытания, основанные на восстановительных свойствах лекарственного вещества. Напишите уравнения реакций количественного определения.

9. Напишите структурные формулы морфина гидрохлорида и кодеина. Укажите физические и физико-химические свойства, позволяющие дифференцировать данные лекарственные вещества.
10. Охарактеризуйте кислотно-основные и восстановительные свойства морфина гидрохлорида, кодеина, апоморфина гидрохлорида и глауцина гидрохлорида. Приведите связанные с ними методики анализа подлинности, количественного определения и условия хранения ЛС.
11. Напишите структурные формулы нифедипина, амлодипина и никардипина. Выделите фармакофорную группу. Приведите возможные методики качественного и количественного определения данных лекарственных веществ. Напишите (где возможно) схемы реакций.
12. Обоснуйте применение метода кислотно-основного титрования в среде неводных растворителей для количественного определения фтивазида, морфина гидрохлорида. Напишите схемы реакций, укажите условия их проведения. Рассчитайте $M(1/z)$ для каждого лекарственного вещества.
13. Охарактеризуйте способность к взаимодействию с растворами меди сульфата и железа (III) хлорида для нитроксолина, изониазида, морфина сульфата.
14. Предложите методики определения подлинности и количественного определения ингредиентов лекарственной смеси папаверина гидрохлорида — 0,03; никотиновой кислоты — 0,05.
Приведите расчетные формулы и уравнения химических реакций.
15. Предложите методики определения подлинности и количественного определения ингредиентов лекарственной смеси:
 - папаверина гидрохлорида — 0,03.
 - кодеина — 0,02.
 Приведите расчетные формулы и уравнения химических реакций.
16. Предложите методики определения подлинности и количественного определения ингредиентов лекарственной смеси:
 - аскорбиновой кислоты — 0,2;
 - пиридоксина гидрохлорида — 0,05;
 - никотиновой кислоты — 0,02.
 Приведите расчетные формулы и уравнения химических реакций.
17. В молекуле налоксона гидрохлорида (N-аллил-4,5-эпокси-3,14-дигидро-ксиморфинан-6-она гидрохлорид) укажите функциональные группы:



Охарактеризуйте кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства вещества и предложите связанные с ними методики качественного и количественного определения. Приведите уравнения соответствующих реакций.

Глава 15

1. Приведите формулы барбитала, фенобарбитала, бензонала, барбитала натрия, гексенала. Дайте обоснование различной растворимости данных лекарственных веществ в воде.
2. Чем обусловлена хорошая растворимость кислотных форм барбитуратов, производных урацила в диметилформамиде и щелочах?
3. Приведите уравнения химических реакций, подтверждающих принадлежность лекарственных веществ группы барбитуратов к циклическим уреидам.
4. Исходя из химической структуры, объясните превращения производных пиримидина под действием щелочи в различных условиях на примере фенобарбитала и гексамидина. Напишите уравнения соответствующих реакций.
5. Объясните реакции взаимодействия производных пиримидина-2,4,6-триона с ионами Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+} (с указанием условий проведения реакций). Можно ли дифференцировать лекарственные вещества данной группы этими реактивами?
6. Какую реакцию среды имеют водные растворы барбитала натрия и гексенала?
7. Объясните возможность взаимодействия натриевых солей барбитуратов с раствором хлороводородной кислоты. Приведите примеры использования этой реакции в анализе лекарственных веществ.
8. Приведите примеры лекарственных веществ, способных, как и гексамидин, разлагаться с выделением формальдегида. Напишите уравнения реакций разложения ЛС и доказательства формальдегида.
9. Какие из лекарственных веществ данной группы могут вступить в реакцию образования азокрасителя? Укажите условия проведения данной реакции и напишите схему реакции.
10. Напишите уравнения реакций открытия остатка бензойной кислоты в бензонале.
11. Приведите возможные методики обнаружения ковалентно связанного фтора во фторурациле и фторафуре. Напишите уравнения реакций.
12. Напишите структурные формулы фторурацила, фторафура, цитарабина и азидотимидина, укажите основные функциональные группы.
13. Исходя из химического строения лекарственных веществ группы пиримидина, обоснуйте возможные методики их количественного определения.
14. Объясните возможность применения физико-химических методов (УФ- и ИК-спектроскопия, различные виды хроматографии) в фармацевтическом анализе барбитуратов, производных урацила и гексамидина.
15. Содержание каких примесей, обусловленных синтезом, регламентируется в кислотных и солевых формах барбитуратов? Приведите методики их

обнаружения и напишите (где возможно) уравнения соответствующих реакций.

16. Укажите условия хранения барбитуратов в соответствии с их физико-химическими свойствами и медицинским применением.

Глава 16

1. Химическое строение и номенклатура лекарственных веществ группы пурина.
2. Взаимосвязь химического строения лекарственных веществ данной группы с их физико-химическими свойствами (растворимость в воде, отношение к кислотам и щелочам) и биологической активностью.
3. Кислотно-основные свойства в зависимости от электронного строения молекул соединений группы пурина. Возможные таутомерные переходы, преимущественное состояние в зависимости от условий.
4. Растворимость алкилированных производных ксантина. Изменение растворимости в воде при образовании ассоциатов производных пурина с солями органических кислот и основаниями. Комплексообразование по типу создания ионных пар (эуфиллин) и переноса заряда (кофеина-бензоат натрия).
5. Общегрупповые реакции лекарственных веществ производных пурина. Особенности проведения реакций с общеалкалоидными осадительными реактивами.
6. Кислотно-основные свойства производных пурина и реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов (серебро, кобальт, медь). Вероятные центры связывания катиона металла с пуриновым фрагментом в зависимости от природы металла. Условия проведения реакций, их значение в анализе качества ЛС группы пурина.
7. Мурексидная проба — общегрупповая реакция на ЛС группы пурина. Механизм реакции, специфичность.
8. Использование реакций типа S_E в анализе ЛС группы пурина. Азосочетание теофиллидина с солями диазония, реакция теофиллина с 2,6-дихлорхинонхлоримидом.
9. Деструкция системы ксантина в кислой и щелочной средах.
10. Методы количественного анализа ЛС группы пурина (химические, физико-химические, физические).
11. Основные лекарственные формы, созданные на основе изучаемых лекарственных веществ. Методы анализа их качества.

Глава 17

1. Напишите структурную формулу и укажите рациональное название тиамин, его лекарственные препараты, формы выпуска и биологическую роль в организме.
2. Охарактеризуйте свойства тиамин как органического азотистого основания и характер солей, применяемых в медицине. Приведите испытания, характеризующие основность ЛС.

3. Объясните неустойчивость тиамин в щелочной среде. Напишите химические превращения, идущие под действием раствора натрия гидроксида.
4. Напишите реакцию превращения тиамин в тиохром, объясните ее сущность, условия проведения, специфичность и чувствительность. Укажите значение данной реакции для оценки качества производных тиамин.
5. Перечислите возможные методы количественного определения тиамин хлорида или бромид (объемные, гравиметрические, физико-химические). Объясните их сущность, напишите уравнения реакций.
6. Напишите структурные формулы рибофлавин и фолиевой кислоты. Охарактеризуйте их физические и физико-химические свойства (внешний вид, растворимость, оптическая активность, поглощение в УФ- и видимой областях спектра). Укажите значение этих свойств в оценке качества лекарственных веществ.
7. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства рибофлавин и фолиевой кислоты. Приведите испытания, характеризующие эти свойства.
8. На основании химических свойств фолиевой кислоты объясните возможность реакции образования азокрасителя и использования ее в оценке качества лекарственных веществ.
9. Обоснуйте способность рибофлавин и фолиевой кислоты участвовать в обратимых окислительно-восстановительных процессах. Укажите возможности использования окислительно-восстановительных реакций для определения подлинности лекарственных веществ.
10. Приведите примеры испытаний, характеризующих подлинность лекарственных веществ тиамин, фолиевой кислоты и рибофлавин на основе явления флуоресценции.
11. Объясните неустойчивость рибофлавин и фолиевой кислоты к действию кислот и щелочей. Напишите реакции гидролитического разложения указанных лекарственных веществ.
12. Охарактеризуйте светочувствительность рибофлавин. Напишите продукты его превращения. Укажите значение этого свойства для хранения и оценки чистоты.
13. Напишите структурные формулы ЛС, являющихся коферментными формами витаминов В₁ и В₂. Укажите особенность их строения, реакции отличия от тиамин и рибофлавин. Приведите лекарственные формы указанных препаратов.
14. Напишите общую химическую формулу лекарственных веществ группы фенотиазин. Укажите различия в строении и связь между химической структурой и фармакологическим действием в зависимости от заместителей и характера связей.
15. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства лекарственных веществ группы фенотиазин и значение этих свойств для качественной и количественной их оценки.
16. Объясните способность ЛС группы фенотиазин к окислению. Напишите химические структуры продуктов окисления. Укажите связь данного свой-

- ства веществ с требованиями к их качеству (подлинность, чистота, стабильность).
17. Объясните особенности определения хлорид-иона и ковалентно связанного хлора в лекарственных веществах группы фенотиазина. Укажите способы переведения ковалентно-связанного атома галогена в ионное состояние (на примере аминазина).
 18. Приведите возможные методы количественного определения лекарственных веществ группы фенотиазина (объемные, физико-химические, определение по азоту).
 19. Напишите структурные формулы лекарственных веществ группы бензодиазепина. Укажите общие структурные фрагменты и отличительные особенности препаратов.
 20. Охарактеризуйте физические и физико-химические свойства соединений группы бензодиазепина (внешний вид, растворимость, поглощение в УФ- и ИК-областях спектра).
 21. Объясните кислотно-основные свойства лекарственных веществ производных бензодиазепина. Укажите их значение для идентификации и количественного определения лекарственных веществ.
 22. Охарактеризуйте способность лекарственных веществ группы бензодиазепина к гидролитическому разложению. Приведите продукты кислотного гидролиза и щелочного гидролиза в жестких условиях (сплавление с натрия гидроксидом) и способы их подтверждения.
 23. Объясните способность некоторых лекарственных веществ группы бензодиазепина вступать в реакцию образования азокрасителя. Напишите химические реакции и укажите их значение для качественного и количественного анализа ЛС.

Литература

Основная литература

1. *Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия. — М.: МЕДпресс-информ, 2009.
2. Государственная фармакопея СССР: X изд. — М.: Медицина, 1968.
3. Государственная фармакопея СССР: XI изд.: вып. 1 и 2. — М.: Медицина, 1987.
4. Государственная фармакопея РФ: XII изд.: Часть 1. — Москва, 2008.
5. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / под ред. акад. РАМН А. П. Арзамасцева. — М.: Медицина, 2001.

Дополнительная литература

1. Анализ лекарственных смесей // А. П. Арзамасцев, В. М. Печенников, Г. М. Родионова и др. — М.: Компания Спутник+, 2000.
2. *Бёккер Ю.* Спектроскопия / пер. с нем. Л. Н. Казанцевой. — М.: Техносфера, 2009.
3. *Кукес В. Г., Стародубцев А. К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
4. Органическая химия: учебник для вузов: в 2 кн. / под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М.: Дрофа, 2008.
5. *Харитонов Ю. Я.* Аналитическая химия: в 2 т. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
6. European Pharmacopoeia: 7 ed. — 2010.
7. The United States Pharmacopoeia: standards USP37-N32 — United States Pharmacopoeia, 2014.
8. *Ahuja S., Scipinski S.* Handbook modern pharmaceutical analysis, v. 3, Acad. Press, 2012.
9. *Ermer J., Miller J.* Method validation in pharmaceutical analysis, Weinheim, 2005.
10. *Hansen S. H., Pedersen-Bjergaard S., Rasmussen K. E.* Introduction to pharmaceutical chemical analysis, Publ. Online: 2011.
11. *Lee D. C., Webb M.* Pharmaceutical analysis, Blackwell, 2003.
12. *Pedersen O.* Pharmaceutical analysis. Methods for identification and limit tests, CRC Press, 2006.
13. *Watson D. G.* Pharmaceutical analysis, 3 ed., London–N. Y., 2012.
14. *Вартанян Р. С.* Синтез основных лекарственных средств. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007.
15. *Сливкин А. И., Садчикова Н. П.* Функциональный анализ органических лекарственных веществ. — Воронеж: ВГУ, 2007.

Предметный указатель

- Алкалиметрия, 58, 105, 131, 138, 311, 330
- Альдегиды, 109
- Аминогликозиды, 142, 173
- Аминодибромфенилалкиламины, 278
- Аминокислоты, 132, 267
- Анализ
- индивидуальных лекарственных веществ, 63
 - галогенопроизводных углеводов, 97
 - группы
 - алифатических алканов, 96
 - арилалкиламинов, 271
 - бензолсульфониламидов, 291
 - пурина, 397
 - калия ацетат, 125
 - количественное определение, 150
 - парацетамол, 249
 - производные
 - арилоксипропаноламинов, 276
 - бензодиазепина, 430
 - бора, 78
 - дитерпенов, 195
 - изоаллоксазина, 421
 - имидазола, 327
 - индола, 330
 - кумарина, 308
 - магния и кальция, 75
 - оксифенилалифатических аминокислот, 275
 - пиридина, 335
 - пиримидина, 379
 - пиримидино-тиазола, 410
 - пиррола, 316
 - птеридина, 417
 - тропана, 349
 - фенилалкиламинов, 273
 - фенотиазина, 425
 - фурана, 303
 - хинолина, 357
 - хинона, 251
 - циклопентанпергидрофенантрена, 205
 - эгонины, 353
 - соединений висмута, 81, 86
 - соединений железа, 93
 - соединений меди, 90
 - соединений платины и гадолиния, 94
 - соединений серебра, 91
 - соединений цинка, 88
 - соли карбоновых кислот, 125
 - терпены, 186
 - фенолы, 238
 - лекарственные средства неорганической природы, 54
 - лекарственные средства органической природы, 96
 - натрия гидрокарбонат, 72
- Антибиотики, 142
- Атропин, 354
- Ацидиметрия, 80, 117
- Бельштейна проба, 98, 435
- Бугера–Ламберта–Бера закон, 21, 25
- Бутадион, 325
- Валидол, 189, 192
- Витали–Морена реакция, 353
- Витамин D, 234
- Вода
- для инъекций, 50
 - очищенная, 48
- Водорода пероксид, 52
- Гликозиды сердечные, 234
- Гормоны
- гестагенные, 211
 - кортикоиды, 215
 - эстрогенные, 222
- Декстроза, 122
- Индометацин, 332

- Йодатометрия**, 131, 132
Йодометрия, 91, 114, 118
- Камфора**, 196
Кислота
– аскорбиновая, 129
– хлороводородная, 57
Кислоты ароматические, 258
Колонка хроматографическая, 30
Комплексонометрия, 87, 90
Кьельдаля метод, 137, 408
- Лактамыды**, 142
Лактоза, 124
Либермана нитрозореакция, 243
Либермана–Бурхарда тест, 25, 230
- Марки реактив**, 159, 264
Ментол, 188
- Несслера реактив**, 49, 107, 111
- Озаны**, 122
Оксафенамид, 259, 265
Определение
– окраски жидкостей, 48
– подлинности химических реакций, 35
– анализ чистоты, 43
– безэталоный метод, 44
– внешний вид, 34
– растворимость, 35
– эталоный метод, 44
Оптическое вращение, 14
- Пенициллины**, 143
Поляриметрия, 114
Потенциометрия, 32
– определение феназепама, 91
– титрование, 33
Правило аддитивности, 14
Проба мурексидная, 404
- Реакция гидроксамоная**, 152
Резерпин, 333
Резонанс ядерно-магнитный, 26
Рейхштейна тест, 230
- Рефрактометрия**, 11
– анализ порошков, 31
– растворенного лекарственного вещества, 12
– спиртовых растворов, 34
– учет температуры, 13
- Сахароза**, 124
- Соединения**
– фенилхромановые, 314
– хромановые, 312
Спектроскопия ядерного магнитного резонанса, 26
Спектрофотометрия
– в видимой области спектра, 20
– в инфракрасной области спектра, 16
– в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, 20
– определение производных бензодиазепина, 55
– определение стероидных гормонов, 52
– поглощение, 46
Спирты, 100
Сульфокамфокаин, 201
- Температура плавления вещества**, 9
Терпингидрат, 193
Тетрациклины, 251
Тиреоидин, 289
Титрование, 119
- Углеводы**, 118
- Фармакопея государственная**, 9
Фелинга реактив, 111
Фриделя–Крафтса катализаторы, 230
- Хроматография**, 28
- Цефалоспорины**, 167
Цианокобаламин, 316
- Эндотоксины бактериальные**, 50
Эфиры
– простые, 105
– сложные, 108

Оглавление

Предисловие	3
Авторский коллектив	6
Сокращения	7
ГЛАВА 1. Общие методы и приемы анализа качества лекарственных средств	9
Физические и физико-химические методы исследования лекарственных средств	9
Определение температуры плавления и температурных пределов перегонки	9
Рефрактометрия	11
Поляриметрия	14
Спектральные методы анализа	15
Хроматография	28
Потенциометрия	32
Определение подлинности лекарственных средств	34
Характеристика внешнего вида	34
Растворимость	35
Определение подлинности химическими реакциями	35
Анализ чистоты лекарственных средств	43
Безэталонный метод	44
Эталонный метод	44
Определение прозрачности и степени мутности жидкостей	48
Определение окраски жидкостей	48
Анализ лекарственных средств неорганической природы	
ГЛАВА 2. Галогеносодержащие соединения, водорода пероксид, натрия нитрит, натрия тиосульфат	52
Водорода пероксид	52
Производные галогенов	54
Йод и его лекарственные средства	54
Кислота хлористоводородная и кислота хлористоводородная разбавленная	57
Соли галогеноводородных кислот	58
Соли галогеноводородных кислот со щелочными металлами	58

Анализ индивидуальных лекарственных средств	63
Натрия и калия хлориды	63
Натрия и калия бромиды	65
Натрия и калия йодиды	66
Натрия фторид	67
Натрия нитрит	69
Натрия тиосульфат	70

ГЛАВА 3. Натрия гидрокарбонат, лития карбонат, соединения магния, кальция, бария и бора 72

Натрия гидрокарбонат и лития карбонат	74
Соединения магния и кальция	75
Бария сульфат	76
Производные бора	78
Борная кислота	78
Натрия тетраборат	79

ГЛАВА 4. Соединения висмута, цинка, меди, серебра, железа, платины и гадолиния 81

Общие химические реакции, используемые в анализе	86
Висмута нитрат основной	86
Цинка оксид и цинка сульфат	88
Меди сульфат	90
Серебра нитрат. Протаргол. Колларгол	91
Железа (II) сульфат	93

Анализ лекарственных средств органической природы

ГЛАВА 5. Алифатические алканы, их галогено- и кислородосодержащие производные 96

Галогенопроизводные углеводородов	97
Спирты	100
Простые эфиры	105
Сложные эфиры (алифатические)	108
Альдегиды.	109
Раствор формальдегида	114
Хлоралгидрат	115
Углеводы	118
Декстроза (глюкоза)	122
Сахароза	124
Сахар молочный, или лактоза	124

ГЛАВА 6. Соли алифатических карбоновых кислот и оксикислот, аскорбиновая кислота, алифатические аминокислоты и их производные	125
Соли алифатических карбоновых кислот и оксикислот	125
Аскорбиновая кислота	129
Аминокислоты и их производные	132
ГЛАВА 7. Производные β-лактамидов и аминогликозидов	142
Пенициллины	143
Зависимость между химическим строением и биологическим действием пенициллинов	149
Цефалоспорины	167
Аминогликозиды	173
Стрептомицина сульфат	179
Канамицина моносульфат	182
Гентамицина сульфат	183
Амикацина сульфат	183
ГЛАВА 8. Производные терпенов и циклопентанпергидрофенантрена	186
Валидол	192
Терпингидрат	193
Камфора	196
Бромкамфора	199
Раствор сульфокамфокаина 10%-й для инъекций	201
Производные циклопентанпергидрофенантрена	205
Гестагенные (лутоидные) гормоны и их полусинтетические аналоги	211
Кортикостероиды и их полусинтетические аналоги	215
Фторпроизводные преднизолона	216
Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические соединения	220
Эстрогенные гормоны	222
Сердечные гликозиды	224
Циклогексанолэтиленгидриндановые соединения (витамины группы D)	234
ГЛАВА 9. Производные фенолов, хинонов, ароматических кислот, фенолоксидов, ароматических аминокислот	238
Лекарственные вещества группы фенолов	238
Производные <i>n</i> -аминофенола	249

Производные хинона	251
Тетрациклины	253
Ароматические кислоты и их производные	258
Амиды салициловой кислоты	265
Эфиры салициловой кислоты	266
Ароматические аминокислоты	267
ГЛАВА 10. Производные арилалкиламинов	271
Лекарственные вещества производных фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов	281
Эфедрина гидрохлорид	281
Адреналина гидротартрат и норадrenalина гидротартрат	283
Изадрин	285
Производные оксифенилалкифатических аминокислот	286
Леводопа и метилдопа	286
Производные арилоксипропаноламинов	287
Производные нитрофенилалкиламинов	287
Йодированные производные арилалкифатических аминокислот	289
ГЛАВА 11. Производные бензолсульфониламидов	291
ГЛАВА 12. Производные фурана, бензопирана, пиррола, пиразола, имидазола, индола	303
Производные 5-нитрофурана	303
Производные бензопирана	308
Производные кумарина	308
Хромановые соединения	312
Фенилхромановые соединения	314
Производные пиррола	316
Витамины группы В ₁₂	316
Производные пиразола	319
Антипирин	321
Анальгин	323
Пропифеназон	324
Бутадион	325
Производные имидазола	327
Производные индола	330
Индометацин	332
Резерпин	333

ГЛАВА 13. Производные пиридина и тропана	335
Производные пиридина	335
Изониазид	341
Фтивазид	344
Ниаламид	345
Никотиновая кислота	345
Никотинамид	346
Никетамид	346
Пикамилон	347
Пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат и пиридитол	347
Пармидин	348
Нифедипин	348
Производные тропана	349
Производные тропина	349
Производные эггонина	352
Атропин	354
Скополамина гидробромид	355
Гоматропина гидробромид	355
Тропацин и тропafen	356
Трoвентол	356
Кокаина гидрохлорид	356
ГЛАВА 14. Производные хинолина и изохинолина	357
Производные хинолина	357
Производные цинхонана	357
Производные 8-оксихинолина	362
Производные 4-аминохинолина	364
Производные 4-хинолона	365
Производные изохинолина	368
Производные бензилизохинолина	369
Папаверина гидрохлорид	369
Дротаверина гидрохлорид	371
Производные фенантренизохинолина	371
Производные морфинана	372
Морфин	373
Кодеин	376
Этилморфина гидрохлорид	377
Синтетические аналоги морфина по фармакологическому действию	377
Производные апорфина	378
ГЛАВА 15. Производные пиримидина	379
Производные пиримидин-2,4,6-триона	379

Производные пиримидин-4,6-диона	391
Производные пиримидин-2,4-диона (урацила)	392
ГЛАВА 16. Производные пурина	397
ГЛАВА 17. Производные пиримидино-тиазола, птеридина, изоаллоксазина, фенотиазина и бензодиазепина	410
Производные пиримидино-тиазола	410
Производные птеридина	417
Птеридин (пиразино-пиримидин)	417
Антивитамины фолиевой кислоты	420
Производные изоаллоксазина	421
Производные фенотиазина	425
Производные 1,4-бензодиазепина	430
Темы для самоконтроля	437
Литература	459
Предметный указатель	460

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программы Adobe Reader версии не ниже 11-й для платформ Windows, Mac OS, Android, iOS, Windows Phone и BlackBerry; экран 10"

Учебное электронное издание

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

Ведущий редактор *Л. Н. Коробкова*
Художники *И. Е. Марев, Н. А. Новак*
Технический редактор *Е. В. Денюкова*
Корректор *Н. Н. Устьякова*
Компьютерная верстка: *В. А. Носенко*

Подписано к использованию 19.03.15. Формат 145×225 мм

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>