

Документ подписан простой электронной подписью

Информация о владельце:

ФИО: Комин Андрей Эдуардович

Должность: ректор

Дата подписания: 12.02.2019 12:08:27

Уникальный программный ключ:

f6c6d686f0c899fdf76a1ed8b448452ab87ac6fb1af6547b6d40cdf1bdc60ae2

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования

«Приморская государственная сельскохозяйственная академия»

Институт животноводства и ветеринарной медицины

Столбова Т.В.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

учебное пособие для обучающихся по специальности 36.05.01

Ветеринария очной и заочной форм обучения

ФГБОУ ВО Приморская ГСХА

Уссурийск 2016

УДК 619:615.07:543

ББК 48:52:82

С812

Рецензент: Г.Г. Колтун, к.с-х.н, доцент кафедры эпизоотологии, зоогигиены, ветсанэкспертизы

Т.В. Столбова, канд.с.-х. наук, доцент кафедры химии и генетики
Фармацевтическая химия: учебное пособие для обучающихся по специальности 36.05.01 Ветеринария ФГБОУ ВО Приморская ГСХА / ФГБОУ ВО Приморская ГСХА; сост. Т.В. Столбова. – Уссурийск, 2016. – 95 с.

Учебное пособие составлено в соответствии с учебным планом и программой курса Фармацевтическая химия для обучающихся по специальности 36.05.01 Ветеринария.

Учебное пособие Фармацевтическая химия представляет собой издание по приобретению знаний по дисциплине (модулю), направленное на развитие навыков формирования навыка методологии сознания и оценки качества лекарственных средств на основе общих и частных закономерностей фармацевтической химии как прикладной дисциплины, для выполнения профессиональных задач.

Учебное пособие состоит из краткой теоретической части по основным разделам дисциплины (модуля), вопросов для самопроверки по каждой теме, основной и дополнительной литературы, словаря основных терминов.

Издается по решению методического совета ФГБОУ ВО Приморская ГСХА

© Столбова Т.В., 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
<u>Тема 1. Основные направления и перспективы созданию лекарственных средств</u>	5
Вопросы для самопроверки.....	11
<u>Тема 2. Исследования и методы анализа лекарственных веществ</u>	11
<u>Тема 3. Стабильность и сроки хранения лекарственных веществ</u>	15
Вопросы для самопроверки.....	20
<u>Тема 4. Классификация неорганических лекарственных веществ</u>	20
Вопросы для самопроверки.....	23
<u>Тема 5. Лекарственные средства, содержащие неорганические лекарственные вещества</u>	23
Вопросы для самопроверки.....	36
<u>Тема 6. Органические лекарственные средства лекарственных веществ</u>	36
Вопросы для самопроверки.....	84
Расчеты в фармацевтической химии.....	85
КРАТКИЙ СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ.....	91
ЛИТЕРАТУРА	94

Введение

Фармацевтическая химия является одной из дисциплин (модулей), завершающих химическое обучение ветеринарного врача. Эта дисциплина необходима для успешной профессиональной подготовки выпускника по специальности 36.05.01 Ветеринария.

В соответствии с учебным планом по специальности 36.05.01 Ветеринария дисциплина (модуль) Фармацевтическая химия относится к дисциплинам специализации Ветеринарная фармация и представлена в базовой (общепрофессиональной) части профессионального цикла.

Дисциплина базируется на знаниях, имеющихся у студентов при изучении предшествующих предметов: латинского языка, неорганической и аналитической химии, органической и физколлоидной химии, биологической химии, физиологии и этологии животных, патологической физиологии, ветеринарной фармакологии, токсикологии и ветеринарной радиобиологии и др.

Учебное пособие включает введение, цели и задачи изучения дисциплины. Обозначены знания и умения, которыми должен овладеть обучающийся, теоретический материал по изучаемым темам. Приведены вопросы для самопроверки., примеры расчетных задач. В конце методических указаний представлены списки обязательной и дополнительной литературы, словарь основных терминов по дисциплине (модулю).

Цель изучения дисциплины Фармацевтическая химия

Целью изучения и освоения дисциплины «Фармацевтическая химия» является формирование навыка методологии сознания и оценки качества лекарственных средств на основе общих и частных закономерностей фармацевтической химии как прикладной дисциплины, для выполнения профессиональных задач.

В соответствии с требованиями к специалисту, утвержденным федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования специальности 36.05.01 Ветеринария

Обучающиеся должны знать и уметь использовать:

Дисциплина Фармацевтическая химия направлена на формирование у студентов профессиональной компетенции «способность и готовность участвовать в разработке новых методов, способов и приемов изготовления и контроля качества лекарственных средств» (ПК-19).

В результате изучения дисциплины обучающийся должен:

- Знать: классификацию и основные характеристики лекарственных средств, основы фармацевтического анализа, показания и противопоказания к применению лекарств и их побочные эффекты, фармакокинетику и фармакодинамику лекарств, внутриаптечный контроль лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках; иметь представление о контрольно-разрешительной системе качества лекарственных средств и форм;
- Уметь: логично и последовательно обосновать принятие технологических решений на основе полученных знаний; продемонстрировать понимание общей структуры фармации и связь между ее составляющими; понимать и использовать методы анализа в сфере обращения лекарственных средств; правильно использовать методологию и методы разработки, производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с действующей нормативно-технической документацией.
- Владеть: методами оценки качества лекарственных средств, принципами хранения, использования; методами транспортировки и утилизации лекарственных препаратов, способами заготовки лекарственного сырья и контроля качества лекарственных средств.

Тема 1. Основные направления и перспективы создания лекарственных средств

Предмет и содержание фармацевтической химии (ФХ), связь её с другими науками.

Фармацевтическая химия изучает:

- 1) способы получения лекарственных средств,
- 2) биологическую активность лекарственных средств,
- 3) физические и химические свойства лекарственных средств,
- 4) методы исследования качественного и количественного состава лекарственных средств.

Основные проблемы фармацевтической химии:

- 1) получение биологически активных веществ и их исследование;
- 2) выявление закономерности между строением и биологической активностью химических соединений;
- 3) совершенствование оценки качества лекарственных средств для обеспечения их максимальной терапевтической эффективности и безопасности;
- 4) исследование и разработка методов анализа лекарственных веществ в биологических объектах для токсикологического и экологофармацевтического мониторинга.

Объекты фармацевтической химии: лекарственные вещества любого происхождения, их лекарственные формы, включая гомеопатические и

«парафармацевтические» препараты, а также биологически активные добавки, содержащие лекарственные вещества.

Источники получения лекарственных веществ, пути и методы их синтеза

- Природные вещества (неорганические и органические). Неорганическое сырье (йод, натрия хлорид и др.); растительное лекарственное сырье (алкалоиды, карденолиды, полисахариды и др.); сырье животного происхождения (пептидные гормоны, инсулин и др.);
- Лекарственные вещества, полученные путем синтеза. Биологический синтез. Ферментация как метод получения природных лекарственных веществ (антибиотики, аминокислоты, превращения в стероидных соединениях). Микробиологические методы и генная инженерия; новое направление в получении органических кислот, витаминов, нуклеотидов, полипептидов.
- Органический синтез. Наиболее важные группы природных веществ, получаемые путем полного органического синтеза (кофеин, атропин, папаверин, адреналин, левомецетин).

Классификация лекарственных веществ

Фармакологическая классификация - лекарственные вещества делятся на группы в зависимости от их действия на системы, процессы, исполнительные органы организма (сердце, головной мозг, лимфатическая система, желудок, кишечник и т. д.). В соответствии с этим лекарственные средства

распределяются по группам: наркотические, снотворные, болеутоляющие, диуретические, местноанестезирующие и т. д. Химическая классификация - лекарственные вещества объединяются в группы по общности химической структуры их молекул и химических свойств независимо от фармакологического действия.

Перечисленные классификации не лишены недостатков. Одним из недостатков фармакологической классификации является то, что часто группа лекарственных веществ определенного действия включает в себя вещества самой разнообразной структуры. Так, в группу стимуляторов сердечной

деятельности входят и представители гетероциклического ряда как природные (кофеин, стрихнин), так и синтетические (коразол, кордиамин), и представитель терпенов (камфора) и сердечные гликозиды, которые по своей химической структуре представляют стероидные соединения.

Аналогичен недостаток и химической классификации, когда близкие по химическому строению вещества обладают совершенно различным физиологическим действием. Кроме того, химическое строение вновь

полученных веществ, особенно сложного природного характера, в течение некоторого времени может быть спорным и неясным, поэтому включение их в какую-то определенную группу химического строения может быть относительным, а иногда ошибочным. Поэтому иногда используется смешанная классификация, учитывающая одновременно и те, и другие признаки.

Но на современном этапе с развитием науки и техники все более совершенствуются методы исследования веществ, что исключает прежние трудности в установлении строения вновь созданных лекарственных веществ. В связи с этим все более широкое признание получает химическая классификация, которая имеет основное преимущество в том, что позволяет устанавливать связь между химическим строением лекарственного вещества и его действием на организм.

По этой классификации все лекарственные препараты подразделяются на две группы – неорганические и органические.

Неорганические препараты классифицируют в соответствии с положением элементов в периодической системе Менделеева и основным классам: оксиды, кислоты, гидроксиды, соли, комплексные соединения.

Органические лекарственные вещества классифицируют как это принято в органической химии. При этом используют два классификационных признака: структуру углеродной цепи или цикла и природу функциональной группы. По первому признаку органические лекарственные вещества подразделяют на алифатические (ациклические) и циклические, последние, в свою очередь, на карбоциклические и гетероциклические соединения. Гетероциклические классифицируют по числу атомов, образующих цикл, природе гетероатомов и их количеству, а также по числу гетероциклов или характеру конденсированной системы, включающей гетероциклы или ароматические циклы. Карбоциклические соединения объединяют два ряда веществ – алициклические и ароматические. Вещества, структура которых включает только атомы углерода и водорода (углеводороды), классифицируют как углеводороды, в молекуле которых один или несколько атомов водорода замещены на функциональные группы.

По второму классификационному признаку в зависимости от наличия в молекуле той или иной функциональной группы алифатические и ароматические углеводороды разделяют на галогенопроизводные, спирты, фенолы, простые и сложные эфиры, альдегиды и их производные (имины, оксимы, гидразоны), кетоны, сульфокислоты, карбоновые кислоты и их производные (соли, ангидриды, амиды, гидразиды), нитро- и нитрозосоединения, амины, гидразины, диазо- и азосоединения.

Общие и специальные термины ФХ

Лекарственные средства (ЛС) - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (кроме веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Фармацевтическая субстанция (ФС) – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

Лекарственные препараты (ЛП) – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Вспомогательные вещества – вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств;

Лекарственная форма (ЛФ) – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта;

Международное непатентованное наименование лекарственного средства - наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения; Федеральный закон от 22.12.2014 N 429-ФЗ (ред. от 13.07.2015) "О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"

Торговое наименование лекарственного средства – наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком, держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

Группировочное наименование лекарственного препарата - наименование лекарственного препарата, не имеющего международного непатентованного наименования, или комбинации лекарственных препаратов, используемое в целях объединения их в группу под единым наименованием исходя из одинакового состава действующих веществ.

Связь между химической структурой, свойствами веществ и их действием на организм

Установление зависимости между химическим строением и действием вещества на организм имеет огромное значение в широком биологическом плане. Решение этой проблемы позволило бы осуществлять целенаправленный синтез ЛВ, обладающих заданным фармакологическим действием. Идея о наличии связи между химической структурой органических соединений и их биологической активностью была впервые высказана еще в 1869 г. Однако, несмотря на более чем вековой труд ученых многих поколений, к настоящему времени удалось установить лишь некоторые закономерности.

На многочисленных примерах показано, что ненасыщенные соединения более фармакологически активны, чем насыщенные. Введение галогенов усиливает фармакологическую активность алифатических и ароматических соединений, причем как активность, так и токсичность зависят от числа атомов галогена. Хлор- и бромпроизводные оказывают наркотическое действие и снижают кровяное давление. Йодпроизводные менее активны, но имеют более выраженное антисептическое действие.

Влияние кислорода находится в зависимости от функциональной группы, в состав которой он входит. Введение в молекулу вещества спиртового гидроксила, альдегидной и кетогрупп повышает фармакологический эффект. Карбоксильная группа снижает активность и токсичность и улучшает растворимость. Это относится как к алифатическим, так и к ароматическим соединениям. Большое влияние на активность и токсичность органических соединений оказывает процесс ацилирования. Он может привести к полному изменению фармакологической активности и токсичности исходных спиртов, аминов, фенолов.

Введение нитрогруппы в молекулу приводит к усилению влияния на продолговатый мозг. Алифатические сложные эфиры азотной кислоты и нитропроизводные оказывают сосудорасширяющее действие. Наличие в молекуле аминогруппы резко повышает токсичность. Соединения типа аммиака раздражают нервные центры и гладкую мускулатуру, вызывает спазмы и судороги. Присоединение метильных групп к атому азота дает различные эффекты. При введении их в молекулу аммиака или при алкилировании атомов водорода в аминогруппе, гидроксильной, карбоксильной группировках происходит почти всегда снижение физиологической активности или выраженное ее изменение. Существует значительное различие между влиянием этильной и метильной групп, введенных в молекулу.

Введение в молекулу алифатических радикалов, разветвление их цепей приводит к изменениям в действии веществ на организм. Длина цепи алифатического радикала, вводимого в молекулу, один из важных факторов,

влияющих на активность и токсичность веществ. Обычно нарастание эффекта происходит при удлинении алифатической цепи до шести атомов углерода.

Значительно меньше исследован вопрос о направленности и силе действия веществ, содержащих две (или более) функциональные группы. Некоторые данные по этому вопросу получены на примере ароматических соединений. Токсичность анилина заметно снижается при введении фенольного гидроксила. Например, *o*-аминофенол и особенно его производные менее токсичны, чем анилин. В значительной мере уменьшается токсичность анилина при введении карбоксильной группы. *o*- и *p*-аминобензойные кислоты не имеют ядовитых свойств анилина. Значительно снижается токсичность анилина в результате ацетилирования.

Большое значение имеет установление связи между фармакологической активностью и стереохимией молекул органических соединений. Замена атома углерода в ароматической или гетероциклической системе на гетероатомы, увеличение числа звеньев цикла, удлинение или разветвление алифатической цепи, присоединенной к гетероциклической системе, вызывают стереохимические изменения в молекуле. Последние могут привести к появлению геометрических, оптических и других изомеров, которые в свою очередь вызывают изменение фармакологического действия.

Исследованиями последних лет установлено наличие взаимосвязи между пространственной структурой веществ, их растворимостью в воде и в липидах, оптической активностью, с одной стороны, и биологическим действием - с другой. Например, такие простые вещества, как двухатомные фенолы, отличаются по своей токсичности. Наименее токсичен из них мета-изомер (резорцин).

Оптические изомеры, обладая одинаковым химическим строением и физическими свойствами, исключая лишь направление вращения плоскости поляризованного луча, имеют разную биологическую активность, причем иногда даже противоположную.

Нередко наблюдается одновременное воздействие различных типов изомерии на фармакологический эффект. Так, из нескольких изомеров пилокарпина наибольшим фармакологическим эффектом обладает *cis*-изомер.

Биологическая активность данного соединения, или биологический ответ организма на это соединение, зависит от: проницаемости вещества через липидный слой, транспорта, процессов адсорбции, ионизации, комплексообразования, метаболизма и др.

Биологический ответ организма на ЛВ зависит от такого физического свойства, как растворимость. Растворимость обуславливает распределение вещества в организме и во многом определяет фармакокинетические свойства ЛВ. Растворимость оказывает существенное

влияние на проникновение ЛВ из кишечника в кровь, т.е. на такие процессы, как всасывание, фильтрация, диффузия.

Вопросы для самопроверки

1. Предмет и основное содержание фармацевтической химии, связь с другими науками.
2. Основные этапы в развитии фармацевтической химии.
3. Классификация лекарственных средств: химическая, фармакологическая, смешанная.
4. Источники и пути получения лекарственных веществ.
5. Связь между структурой лекарственного вещества и его воздействием на организм.
6. Воздействие лекарственных веществ на живой организм.
7. Каковы причины возникновения новых направлений в химии.
8. Роль фармацевтической химии в народном хозяйстве.
9. В чем заключаются основные проблемы фармацевтической химии?
10. Основные задачи научно-практических исследований в области фармацевтической химии.

Тема 2. Исследования и методы анализа лекарственных веществ

Общая схема изучения групп и отдельных лекарственных соединений в курсе фармацевтической химии

1. Принадлежность к химическому классу или группе; химическая структура, номенклатура. Предпосылки для применения в медицине в историческом аспекте исследования природных соединений, получение новых структур на основе синтеза или биосинтеза и т.п. Место и значимость среди других групп лекарственных средств. Фармакологическая группа, лекарственная форма.
2. Источники и способы получения: краткая принципиальная схема получения. Общие химические закономерности синтеза лекарственных веществ данной группы, типы реакций; способы очистки.
3. Задачи по совершенствованию качества за счет способов получения и применения новых методов анализа.
4. Физические, химические, физико-химические и фармакологические свойства во взаимосвязи со структурой (включая агрегатное состояние, внешний вид, растворимость, температуру плавления, удельное вращение, оптические свойства в УФ- и ИК- областях спектра). Возможности физических и химических превращений (типы реакций: групповых и частных). Стабильность, химическая несовместимость. Биотрансформация (метаболизм).

5. Выбор методов для оценки качества. Требования к качеству в связи с получением, применением, характером лекарственной формы и стабильностью. Возможность определения лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях.
6. Стандартизация. Фармакопейные требования, обоснование норм и методов, включенных в нормативную документацию. Вопросы контроля качества лекарственных средств аптечного производства. Обращение с лекарственными средствами и их хранение.

Общая характеристика физических и химических методов качественного и количественного определения лекарственных веществ

Все химические вещества, применяемые как лекарственные средства, 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 по таким показателям его качества как: величина 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». Испытания по показателям контроля качества фармацевтической субстанции проводят согласно соответствующим общим фармакопейным статьям (ОФС).

Описание. Указывают характеристики физического состояния и цвет субстанции. Не следует включать описание вкуса. В необходимых случаях приводят информацию о запахе, гигроскопичности и полиморфизме.

Для твердых субстанций необходимо указание формы вещества: «кристаллический», «мелкокристаллический» или «аморфный порошок».

Оценка полиморфизма субстанции обязательна в тех случаях, когда полиморфная модификация определяет фармакологическую активность лекарственного препарата и его фармако-технологические свойства.

Растворимость. Для определения растворимости следует использовать растворители, охватывающие широкую шкалу полярности, например: вода, спирт 96 %, гексан и др. Не рекомендуется использование легкокипящих и легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичных (например, бензол) растворителей.

Подлинность. Для установления подлинности субстанции рекомендуются физико-химические и химические методы – инфракрасная спектроскопия, абсорбционная спектрофотометрия, ЯМР-спектроскопия, тонкослойная, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография (ТСХ, ГХ и ВЭЖХ) и качественные (в первую очередь специфические)

химические реакции. Метод ИК-спектроскопии является приоритетным при идентификации субстанций.

Температура плавления. Испытание обычно применяют для характеристики твердых веществ.

Температура затвердевания, Температура кипения (температурные пределы перегонки), Плотность, Вязкость, Показатель преломления. Данные испытания вводят для характеристики жидких субстанций.

Удельное вращение. Вводят для характеристики оптически активных веществ.

Удельный показатель поглощения. Данный показатель может являться дополнительной характеристикой подлинности и чистоты субстанции.

Прозрачность раствора, Цветность раствора. Данные испытания обязательно вводят для субстанций, используемых для приготовления парентеральных, глазных, назальных и ушных лекарственных средств.

Испытание обычно проводят в водных растворах субстанции, но возможно использование органических и смешанных растворителей. Концентрация испытуемых растворов должна быть приближена к концентрации производимого или изготавливаемого из этой субстанции лекарственного препарата.

Определение цветности раствора особенно важно для оценки качества белых, почти белых или белых с оттенком субстанций. Если субстанция окрашена, показатель «Цветность раствора» в нормативную документацию включать не следует. Это испытание, если необходимо, можно заменить регламентацией оптической плотности при определенных длинах волн.

pH (кислотность или щелочность). Для проведения данного испытания могут использоваться два подхода: измерение pH или кислотно-основное индикаторное титрование (кислотность или щелочность). Допустимый интервал pH обычно должен быть не более 2.

Неорганические анионы (хлориды, сульфаты и др.).

Выбор контролируемых анионов определяется технологией получения субстанции. При этом контролируемые анионы могут быть нетоксичными (например, хлориды, сульфаты и т.д.). Контроль анионов не вводят, если они входят в состав субстанции (например, субстанция является гидрохлоридом или сульфатом). Неорганические катионы (железо, медь и др.). Это испытание вводят, если контроль содержания отдельных катионов является существенным для качества субстанции; их содержание должно быть обосновано.

Контроль катионов не вводят, если они входят в состав субстанции (например, вещество является натриевой солью). Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание вводят для контроля содержания летучих веществ и/или влаги в субстанции. Введение одного из этих испытаний обязательно. Отсутствие их должно быть обосновано.

Сульфатная зола. Она не должна превышать 0,1 %. Отсутствие этого испытания в фармакопейной статье или повышенное содержание сульфатной золы требует соответствующего обоснования.

Тяжелые металлы. Устанавливаемые пределы содержания тяжелых металлов в фармацевтических субстанциях определяются максимальной суточной дозой препарата, произведенного из данной субстанции, и длительностью его возможного применения (согласно Инструкции по медицинскому применению).

Мышьяк. Испытание вводят когда исходное сырье может содержать мышьяк (для сырья природного происхождения) или возможно загрязнение им в процессе получения субстанции. Содержание мышьяка не должно превышать 0,0001 %.

Остаточные органические растворители. Определяют остаточные органических растворителей 1 и 2 класса токсичности при их использовании на любой стадии производства, органических растворителей 3 класса – при использовании на последней стадии (стадии очистки).

Бактериальные эндотоксины или Пирогенность. Проводят для субстанций, предназначенных для приготовления лекарственных форм для парентерального применения. Субстанции должны выдерживать тест на бактериальные эндотоксины или пирогенность без проведения предварительной стерилизации.

Испытанию на аномальную токсичность подлежат субстанции, получаемые из крови, органов, тканей человека или животного, растительного сырья, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, предназначенные для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Испытанию на гистамин и депрессорные вещества подлежат субстанции, которые используются для приготовления лекарственных препаратов, предназначенных только для внутрисосудистого введения, и если в их составе могут быть изначально или приобретаются в процессе производства примеси, обладающие депрессорным действием (субстанции микробиологического или животного происхождения). Микробиологическая чистота. Уровень микробиологической чистоты субстанции должен обеспечивать уровень чистоты лекарственного препарата при его производстве (или изготовлении) из этой субстанции.

Стерильность. Данное испытание вводят для субстанций, используемых в производстве готовых стерильных лекарственных средств, которые не подвергаются процедуре стерилизации.

Количественное определение. Для количественного определения действующего вещества субстанции используют физико-химические и химические методы анализа.

Упаковка и хранение. Упаковка и условия хранения должны

обеспечивать качество субстанции в течение установленного срока годности.

первичные стандартные образцы.

Общие реакции на подлинность - это реакции, которые направлены на определение функциональных групп, наличие которых обуславливает одинаковый эффект реакции вне зависимости от природы остальной части молекулы. Основную часть общих реакций на подлинность составляют реакции открытия катионов и анионов. Меньшую часть составляют реакции на функциональные группы, характерные для органических соединений. Это обусловлено тем, что функциональные группы в молекулах органических соединений могут влиять друг на друга, что может привести к изменению эффекта реакции, характерного для данной группы.

Тема 3. Стабильность и сроки хранения лекарственных веществ

Стабильность (устойчивость) - это фактор качества лекарственных средств. Критерием стабильности лекарственного вещества служит сохранение его качества, т.е. внешнего вида, растворимости, подлинности, доброкачественности и количественного содержания. Снижение количественного содержания фармакологически активного вещества в лекарстве подтверждает его нестабильность. Продолжительность времени, в течение которого изменяется качество лекарственного вещества, называется *константой скорости разложения*. При этом не должны образовываться токсичные продукты разложения или изменяться физико-химические свойства лекарственного вещества. Уменьшение количественного содержания лекарственного вещества на 10 % не должно происходить в течение 3-4 лет в готовых лекарственных формах.

Сроком годности называют период времени, в течение которого данное лекарственное средство полностью сохраняет терапевтическую активность, безвредность и соответствует по качеству требованиям нормативных документов (НД).

По истечении срока годности проводят переконтроль качества лекарственного средства, и срок годности может быть продлен. Понятие "срок годности" имеет временной смысл, а понятие "стабильность" обуславливает устойчивость лекарственного средства. Эти понятия взаимосвязаны. Между стабильностью и фармакологической активностью также существует определенная зависимость. Терапевтическая доза препарата в лекарственной форме должна сохраняться в течение определенного срока, указанного в НД.

Во время хранения готовые лекарственные средства могут подвергаться в той или иной мере воздействию различных факторов, влияющих на качество лекарства и приводящих к уменьшению или полной

потере его терапевтической активности. Наиболее изучено влияние таких внешних факторов, как температура хранения, действие света, влажность, содержание кислорода или углекислого газа в воздухе, воздействие микроорганизмов, влияние упаковки. К внутренним факторам можно отнести свойственную веществу ограниченную стойкость, как, например, свойство подвергаться изомеризации, влияние наполнителей.

В результате применения современных физико-химических методов контроля качества лекарств (спектрофотометрия, хроматография, полярография и т. д.) было установлено, что многие лекарственные препараты нестабильны и, следовательно, должны иметь опр Критерием стабильности служит сохранение качества ЛВ. Снижение количественного содержания фармакологически активного вещества в ЛС подтверждает его нестабильность. Этот процесс характеризуется константой скорости разложения ЛВ. Уменьшение количественного содержания не должно сопровождаться образованием токсичных продуктов или изменением физико-химических свойств ЛВ. Как правило, уменьшение количества ЛВ на 10% не должно происходить в течение 3-4 лет в готовых лекарственных формах и в течение 3 мес. в ЛС, приготавливаемых в условиях аптеки. Под сроком годности лекарственных средств понимают период времени, в течение которого они должны полностью сохранять свою терапевтическую активность, безвредность и по уровню качественных и количественных характеристик соответствовать требованиям ГФ или ФС в соответствии с которыми были выпущены и хранились в условиях, пред усмотренных указанными статьями. По истечении срока годности ЛС не может быть использовано без переконтроля качества и соответствующего изменения установленного срока годности.

Существует определенная взаимосвязь между понятием «срок годности», имеющим временной смысл, и понятием «стабильность», обуславливающим качество ЛС (его устойчивость). Разложение ЛВ можно установить по внешнему виду.

Нормативная документация допускает определенное количество таких примесей в ЛВ. Иногда внешний вид ЛС изменений не претерпевает, а при химическом исследовании обнаруживаются примеси продуктов разложения, отличающиеся токсичностью или иной направленностью фармакологического действия. Контроль наличия таких примесей строго регламентирован НД.

Повышение стабильности может быть достигнуто на основе исследования механизма химических процессов, происходящих при хранении ЛС, и создания способов ингибирования этих процессов. Решение этих задач возможно лишь с помощью современных методов анализа ЛВ в присутствии продуктов их разложения. Результаты исследований должны учитываться при отработке технологии получения ЛВ и разработке НД.

Обеспечение качества лекарственных средств

Система мероприятий на стадиях разработки, изготовления, распределения, транспортирования, хранения и потребления, обеспечивающая соответствие показателей качества продукции требованиям нормативной документации.

Департамент государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники. Институты Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств (НЦ ЭГКЛС): Институт государственного контроля лекарственных средств и Институт стандартизации лекарственных средств.

Аналитическое обеспечение качества лекарственных средств в соответствии с требованиями международных стандартов. Правила надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice - GMP). Основные элементы, принципы и требования. Внедрение в фармацевтическую практику.

Контроль качества лекарственных средств на производстве (предприятия медицинской промышленности и аптечной системы): отделы технического контроля (ОТК) и контрольно-аналитические лаборатории промышленных предприятий, аналитические кабинеты и аналитические столы в аптечных учреждениях.

Контроль при хранении (аптечные склады) и распределении (аптеки). Центры контроля качества лекарственных средств и центры сертификации лекарственных средств. Основным документом, регламентирующим фармацевтический анализ в Российской Федерации, является Государственная Фармакопея (ГФ).

Фармакопея – это официальное руководство, содержащее описание свойств, методов установления подлинности, чистоты, количественного определения и условий хранения лекарственных средств (ЛС).

Государственная фармакопея имеет законодательный характер. Требования Фармакопеи, предъявляемые к лекарственным средствам, являются обязательными для всех предприятий и учреждений изготавливающих, хранящих, контролирующих и применяющих лекарственные средства. Государственная фармакопея, кроме норм, определяющих качество лекарственных препаратов, изложенных в соответствующих частных статьях, содержит описание общих методов физико-химического, химического и биологического анализа лекарств, сведения о применяемых для этих целей реактивах и индикаторах, а также ряд справочных таблиц.

Общая фармакопейная статья - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических, микробиологических,

физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам

Фармакопейная статья - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства.

Отечественная нормативная документация принимает во внимание международные стандарты: требования, изложенные в документах ВОЗ, Международную Фармакопею (МФ), Европейскую Фармакопею (ЕР), национальные фармакопеи - Фармакопеи США (USP), Великобритании (ВР),

Японии (JP) и других экономически развитых стран.

Унификацию требований при производстве и контроле качества ЛС называют «гармонизацией» фармакопей. Гармонизация особенно важна в настоящий период, когда для ЛС практически не существует границ.

Физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств

Процессы, происходящие при хранении ЛС, могут привести к изменению их химического состава или физических свойств (образованию осадка, изменению окраски или агрегатного состояния). Эти процессы приводят к постепенной потере фармакологической активности или к образованию примесей, изменяющих направленность фармакологического действия. Из физических факторов наибольшее влияние на стабильность лекарств оказывают температура, свет и влажность.

Особенно велика роль температурного режима на стабильность ЛВ. Воздействие света ускоряет разложение. Сухие кристаллические вещества более устойчивы к свету, чем растворы. Гигроскопичные вещества после растворения в кристаллизационной воде повышают светочувствительность. Воздействие света усиливается в присутствии катализаторов, которые активизируют химические процессы. Фотокаталитические процессы происходят в кристаллических веществах только в поверхностном слое. При хранении на свету некоторых ЛС, особенно относящихся к фенолам, аминам, сульфаниламидам, происходит изменение окраски, формы кристаллов.

Пониженная влажность воздуха, повышенная температура уменьшают содержание кристаллизационной воды в ЛВ. Это приводит к росту концентрации ЛВ, а также к изменениям физических свойств (формы кристаллов, растворимости и т.д.). Повышенная влажность воздуха влияет на физические свойства гигроскопичных ЛВ. В результате могут измениться внешний вид, окраска, концентрация ЛВ. Вследствие

этих процессов образуются продукты разложения и снижается фармакологическая активность. Химические процессы, происходящие при хранении ЛС, сложны и многообразны. Они тесно связаны с влиянием физических факторов (температуры, света, влажности). Знание механизма и скорости протекания процессов при разложении веществ дает возможность устранять или замедлять ход химических реакций, и следовательно, повышать стабильность ЛВ.

Так как от степени чистоты лекарственных препаратов зависит качество и лечебный эффект, то перед использованием они подвергаются тщательному анализу. Также анализу подвергается лекарственное сырье. Исследование лекарственных средств проверяется по Государственной фармакопее, техническим условиям (ТУ), и другим документам в 3-х основных направлениях:

1. Определение подлинности, что позволяет доказать соответствие препарата наименованию.
2. Определение чистоты и доброкачественности позволяет восстановить наличие или отсутствие в объекте допустимых или недопустимых примесей.
3. Количественное или процентное содержание лекарственного вещества в анализируемом объекте.

Недоброкачественность лекарственного препарата может быть обусловлена рядом причин:

- а) недостаточная очистка от исходных продуктов синтеза;
- б) загрязнения от материала аппарата;
- в) неполное удаление реакций, применяемых в процессе синтеза, очистки;
- г) продукты, которые могут быть образованы при неправильном хранении препарата. При повышенной влажности вещество подвергается гидролизу. При нарушении герметичности образование продуктов окисления. Лекарственные вещества при изменении температуры подвергаются различным превращениям. При длительном хранении лекарственного вещества можно обнаружить распад данного вещества.

Для установления пределов допустимых примесей ГФ рекомендует применение эталонных растворов – это тщательно приготовленный образец, содержащий точное количество вещества в растворе, который служит для проверки испытанных растворов. При определении допустимых примесей с применением эталонных растворов, следует точно соблюдать условия указанные в ГФ, что дает возможность сравнивать полученные результаты. В задачу фармацевтического анализа входит контроль готовой аптечной продукции, что необходимо для своевременного обнаружения производных ошибок. Обычно исследования проводят в следующем порядке:

- внешний осмотр: цвет, прозрачность, лекарственный препарат сличают с прописной этикеткой;

- органолептический контроль: запах, вкус;
- физический контроль – проверка общего веса (объема), веса отдельных доз порошка;
- определение отдельных компонентов, входящих в состав лекарственной формы (реакции на подлинность, проверка на чистоту);
- определение количественного содержания отдельных компонентов, входящих в лекарственные формы.

Вопросы для самопроверки

1. Критерии стабильности лекарственных средств.
2. Физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств.
3. Влияние условий получения, хранения, транспортировки на стабильность лекарственных средств.
4. Нормативные документы определяющие условия хранения различных групп лекарственных веществ в зависимости от их свойств и природы воздействующих факторов.
5. Сроки хранения лекарственных средств.
6. Что является причиной недоброкачества лекарственных веществ?
7. Какие цели преследует фармакопейный анализ?
8. Каковы источники получения неорганических и органических фармацевтических препаратов?
9. В чем состоят особенности фармакопейного анализа?
10. Что такое внутриаптечный контроль и как он осуществляется?

Тема 4. Классификация неорганических лекарственных веществ

Классификация лекарственных веществ - один из основополагающих методологических принципов, обеспечивающих наиболее обоснованное деление их на группы по важнейшим показателям действия на здоровый и больной организм, а также научную, логическую обоснованность последовательности изучения отдельных групп лекарственных веществ.

Классификация лекарственных средств неорганической природы предполагает развитие понятия о многообразии их медицинского применения, которое определяется их различным составом и способами их применения, лекарственными формами.

Все лекарственные вещества в соответствии с химической классификацией подразделены на две большие группы: неорганические и органические.

1.2 Химическая классификация неорганических лекарственных средств

Лекарственные средства неорганической природы делятся в соответствии с положением в Периодической системе элементов Д. И. Менделеева (s-, p- и d- элементы первой, второй, третьей и т.д. групп) [5].

VII группа периодической системы элементов (ПСЭ): йод и его спиртовые растворы, кислота хлористоводородная, соединения хлоридов, бромидов, йодидов.

VI группа ПСЭ: кислород, вода очищенная, вода для инъекций, водорода перекись, натрия тиосульфат.

V группа ПСЭ: натрия нитрит, соединения висмута.

IV группа ПСЭ: карбонаты и гидрокарбонаты, лития карбонат.

III группа ПСЭ: соединения бора, соединения алюминия.

II группа ПСЭ: соединения магния, соединения кальция, соединения бария, соединения цинка.

I группа ПСЭ: соединения меди, соединения серебра.

VIII группа ПСЭ: соединения железа.

Препараты, содержащие радиоактивные изотопы (радиофармацевтические препараты). Применение радиоактивных препаратов в медицине.

Действие радиоактивных изотопов на организм зависит от количества радиоактивного вещества, типа и энергии излучения, периода полураспада, физико-химических свойств, путей введения или проникновения в организм. Радиоактивные изотопы могут накапливаться в определенных органах (тканях) или равномерно распределяться по всему организму. Присутствие радиоактивного элемента в том или ином органе легко установить по интенсивности излучения с помощью счетчика (радиометра). Из организма эти препараты выводятся постепенно через желудочно-кишечный тракт (до 90%) или через почки до (10%), значительно реже — через слизистую оболочку рта, кожу, потовые и молочные железы. Эти свойства послужили основой для применения радиоактивных изотопов, обладающих бета- и альфа-излучением, в качестве дна гностических (болезни сердечно-сосудистой системы, почек, печени и др.) и лечебных средств (злокачественные образования).

Единицы измерения и константы. Единицей измерения радиоактивности в единицах СИ является беккерель (Бк). 1 Бк равен одному распаду в секунду. В ГФ XI использованы единицы: милликюри (мкюри — мКи), составляющая 0,001 Ки, и микрокюри (мккюри — мкКи) — 0,000001 Ки; 1 Ки - $3,7 \cdot 10^{10}$ Бк; 1 Бк = $2,703 \cdot 10^{11}$ Ки; 1 мКи = 37 МБк (мегабеккерель); 1 МБк = 10^6 Бк.

Единицей измерения энергии ионизирующих излучений в единицах СИ является джоуль (Дж). Энергию радиоактивного излучения отдельных частиц обычно измеряют в мегаэлектронвольтах (МэВ); 1 МэВ = $1,6 \cdot 10^{-13}$ Дж = 0,16 пДж.

Для оценки качества радиофармацевтических препаратов устанавливают их подлинность и измеряют активность. С этой целью используют следующие параметры и константы: период полураспада; удельную активность — отношение активности радионуклида в препарате к массе препарата или к массе элемента; объемную активность — отношение активности радионуклида в препарате к объему препарата.

С помощью радионуклидного анализа проверяют радионуклидную чистоту — отношение активности основного радионуклида к общей активности препарата (%) и радиохимическую чистоту — отношение активности радионуклида в основном химическом веществе препарата к общей активности радионуклида в этом препарате (%). Устанавливают также наличие нуклидных примесей — примесей других радионуклидов как того же, так и других элементов (%) и радиохимических примесей — примесей других химических соединений, содержащих тот же радионуклид, что и основное вещество (%).

Особенности стандартизации радиоактивных препаратов. Особенности качественной и количественной оценки радиоактивных препаратов заключаются в использовании не только химических и физико-химических методов, но и радиометрического анализа. Расчет содержания радиоактивных элементов весьма сложен. Поэтому для качественного и количественного анализов радиофармацевтических препаратов используют сравнительный способ расчета активности испытуемого препарата и образца источника излучения (эталона) в идентичных условиях. Так определяют удельную и относительную активности по сравнению с эталоном.

Для выполнения испытаний берут обычно доли миллилитра радиофармацевтического препарата, учитывая высокую их стоимость, малый объем выпуска, необходимость специальных условий для выполнения анализа (радиоактивной защиты). Поэтому методы, рекомендуемые для контроля ГФ XI и другими фармакопеями мира, должны давать возможность получения надежных результатов при проведении испытаний малых количеств и в короткие сроки вследствие непродолжительных сроков годности.

В медицинской практике применяют около 50 радиофармацевтических препаратов, на которые имеются ФС и ВФС, в которых отражены особенности, предъявленные к качеству этих средств. В ГФ XI (вып. 1, с. 55) в общей статье «Радиоактивность» приведены термины и определения, единицы активности и энергии, основные ядерно-физические характеристики радионуклидов, особенности состава и свойств радиофармацевтических препаратов, а также методы их контроля и способы защиты от облучения.

Фармакопейные радиоактивные препараты. В ГФ включены инъекционные растворы радиоактивных препаратов: раствор натрия фосфата, меченного по фосфору ^{32}P ($\text{Na}_2\text{HPO}_4^{32}\text{P}$), и раствор натрия о-йод-

гиппурата, меченного по йоду 131 . Их стандартизация осуществляется в соответствии с требованиями общей статьи ГФ XI и частными ФС.

Эти и другие растворы применяют для диагностики и лечения в соответствующих дозах, соблюдая необходимую технику безопасности (в условиях, предохраняющих от излучения).

Растворы радиоактивных препаратов упаковывают и хранят согласно нормативных технических документов (НТД) и специальным правилам. Их выпускают во флаконах, закрытыми герметично, в специальных защитных контейнерах. Хранят такие растворы по списку А в специальных шкафах для радиоактивных веществ, строго соблюдая правила, изложенные в НТД.

Вопросы для самопроверки

1. Химическая классификация.
2. Фармакопейные средства элементов IA-VIIA, IB, IIB, IVB-VIIB групп периодической системы элементов Д.И. Менделеева.
3. Фармакологическая классификация.
4. Смешанная классификация.
5. Какой классификации придерживается в настоящее время фармацевтическая химия и почему?
6. Методологические основы классификации лекарственных средств.
7. Принципы и виды классификации
8. Радиофармацевтические препараты
9. Фармакологическая классификация лекарственных веществ.
10. Фармакотерапевтическая классификация

Тема 5. Лекарственные средства, содержащие неорганические лекарственные вещества

В настоящее время установлено наличие в организме человека и животных около 70 химических элементов, однако не для всех из них выяснена биологическая роль и формы их соединений в организме. В ветеринарной практике находят применение небольшое число элементов в виде различных соединений. К таким элементам относятся: К, Na, Ca, Mg, P, S, Fe, NaI и др., которые используются в различных соединениях этих. Один и тот же элемент часто входит в состав нескольких соединений и выступает в качестве часто встречающейся структурной части различных лекарственных веществ.

Методика обнаружения элементов унифицирована и изложена в нормативном документе общего характера - общей фармакопейной статье (ОФС) «Общие реакции на подлинность». Если для вещества характерна специфическая реакция, то методика её проведения указана в ЧФС. При этом в ЧФС (частной фармакопейной статье) есть навеска анализируемого вещества, количество реактивов,

порядок проведения испытания и обнаруживаемый аналитический эффект.

Радиофармацевтические препараты

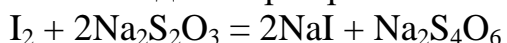
Для получения неорганических лекарственных веществ используют минеральное сырье либо сами минералы, либо отдельные вещества.

Соединения этой группы относятся к разным классам химических веществ (оксидам, кислотам, солям) с различными физико-химическими свойствами. В свою очередь их можно разделить на растворимые в воде (кислота хлороводородная, соли натрия, сульфаты меди, цинка магния и др.) и нерастворимые в воде (оксиды магния и цинка, кальция сульфат, висмута нитрат основной и др.).

Препараты галогенов. *Гипохлориты* — препараты солей хлорноватистой кислоты, получают при взаимодействии хлора с гидроксидами щелочных металлов: $2\text{NaOH} + \text{Cl}_2 = \text{NaClO} + \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$. Промышленный способ получения основан на электролизе хлоридов натрия или калия. Испытания на подлинность, количественное определение и применение основаны на окислительных свойствах этих веществ. Основные лекарственные средства: *известь хлорная* (дезинфектант, антисептик, дезодорант), *натрия гипохлорит*, *кальция гипохлорит*.

Препараты йода получают из буровых вод и морских водорослей. В ГФ включен йод и раствор йода 5% -ный спиртовой.

Йод летуч при обычной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Температура плавления 113-114°C, мало растворим в воде, растворим в органических растворителях. Подлинность йода и его лекарственных форм устанавливают реакцией взаимодействия йода и крахмального клейстера с образованием продукта синего цвета. Количественно йод определяют титрованием тиосульфатом натрия в присутствии индикатора крахмала:



Спиртовой раствор йода (5%) — одно из основных антисептических средств.

На основе йода получены другие антисептики.

Йодопирон — смесь комплекса поливинилпирролидона с йодидом калия. Содержит 6-8% йода. Используют в форме 0,1, 0,5 и 1% растворов.

Йодонат сходен с йодопироном по составу и действию — водный раствор поверхностно-активных веществ, содержащий около 3% йода.

Препараты галогенидов. В эту группу входят препараты бескислородных соединений галогенов: кислота хлористоводородная (соляная), натрия хлорид, калия хлорид, натрия бромид, калия бромид, натрия йодит и калия йодит (по терминологии ГФ XI).

Кислота хлористоводородная (соляная) — продукт производства химической промышленности. Получают растворением в воде

хлороводорода. В ГФ включены два препарата соляной кислоты: кислота хлористоводородная (плотность 1,222-1,224; объемная доля 24,8-25,2%) и кислота хлористоводородная разведенная (плотность 1,038-1,039; объемная доля 8,2-8,4%). Хлорид-ион можно обнаружить с помощью нитрата серебра или при нагревании с диоксидом марганца. Определяют содержание хлороводорода в препаратах методом нейтрализации, титруя раствором гидроксида натрия в присутствии индикатора метилового оранжевого, а также аргентометрическим методом по хлорид-иону. В терапевтических целях используют разведенную соляную кислоту при патологиях желудочно-кишечного тракта.

Препараты хлоридов, бромидов, йодидов имеют много общего по физическим свойствам. Натрия хлорид получают из воды озер и морей выпариванием, источники калия хлорида — минералы сильвинит или карналлит, из которых выделяют препарат методом флотации с последующей очисткой. Бромиды получают различными способами, в том числе из бромида железа, являющегося отходом химических производств. Аналогично получают натрия и калия йодиды из йодида железа. По физическим свойствам галогениды представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества без запаха, соленого вкуса, легко (особенно йодиды) растворяющиеся в воде. Йодиды легко растворяются в этаноле и глицерине, хлориды и бромиды менее растворимы в этих растворителях.

Испытания на подлинность галогенидов основаны на реакциях с соответствующими катионами и анионами (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

Катион натрия обнаруживают по окрашиванию бесцветного пламени горелки в желтый цвет и образованию зеленовато-желтого кристаллического осадка с цинкуранилацетатом в уксуснокислой среде. Соли калия окрашивают бесцветное пламя горелки в фиолетовый цвет; катион калия можно также обнаружить реакцией с винной кислотой по образованию белого кристаллического осадка.

Галогенид-ионы также обнаруживают осадочной реакцией с раствором нитрата серебра в азотнокислой среде. При этом образуются труднорастворимые соли галогенидов серебра, которые отличаются по окраске и растворимости в растворе аммиака. Бромиды и йодиды также обнаруживают с помощью реакций окисления до свободных галогенов, используя различные окислители. Существуют и другие качественные реакции.

При испытании на чистоту следует контролировать допустимые пределы примесей бромат-, йодат-, цианид-, тиосульфат-, сульфит- и нитрат-ионов. Примесь броматов обнаруживают добавлением серной кислоты (желтое окрашивание). Аналогично устанавливают примесь йодатов. Примесь тиосульфат- и сульфит-ионов обнаруживают реакцией с раствором йода (в присутствии крахмала — синее окрашивание). Нитрат-ионы регистрируют по реакции образования аммиака с

цинковыми или железными опилками в щелочной среде (аммиак окрашивает влажную красную лакмусовую бумагу в синий цвет).

Количественное определение препаратов галогенидов по ГФ выполняют аргентометрическим методом, титруя в нейтральной среде (индикатор хромат калия) хлориды и бромиды. Йодиды определяют методом фаянса в уксуснокислой среде, используя титрант 0,1 М раствор нитрата серебра и адсорбционный индикатор эозинат натрия.

Галогениды широко используют в лечебной практике. Натрия хлорид — основная часть солевых и коллоидно-солевых растворов, применяемых в качестве плазмозамещающих жидкостей; препарат применяют наружно и внутривенно при различных патологиях. Калия хлорид — антиаритмическое средство и источник ионов калия (при гипокалиемии). Он также входит в состав плазмозамещающих Жидкостей. Натрия и калия бромиды назначают в качестве седативных средств. Йодиды применяют при недостатке йода в организме (эндемическом зобе) и некоторых воспалительных патологиях.

Препараты кислорода, водорода и серы. Кислород. В промышленности его получают путем фракционного разделения предварительно сжиженного воздуха и электролизом воды. Как лекарственное средство кислород включен в ГФ. Представляет собой газ. Перед использованием с лечебной целью его подвергают очистке, пропуская через раствор щелочи, а затем через воду.

Для отличия кислорода от других газов, например азота закиси, его смешивают с оксидом азота. Смесь газов окрашивается в оранжево-красный цвет (азота закись окраски не дает).

Все способы количественного определения кислорода основаны на взаимодействии с легко окисляющимися веществами. ГФ рекомендует для этого медь (ГФ XI, с. 350), которая, окисляясь кислородом, образует оксид меди, реагирующий с содержащимися в растворе хлоридом аммония и аммиаком.

В аптеках кислород хранят в баллонах объемом 27-50 л, вмещающих 4-7,5 м³ газа под давлением 10-15 Па (100-50 тм). Баллоны, содержащие кислород, окрашены в синий цвет. Резьбу редуктора баллона нельзя смазывать жиром или органическими маслами (возможна вспышка от взаимодействия струи кислорода с органическим веществом). Смазкой служит тальк. Из аптек кислород отпускают в специальных подушках. Применяют для вдыхания при болезнях, сопровождающихся кислородной недостаточностью, однако используют в виде карбогена — смесь 95% кислорода и 5% диоксида углерода.

Вода. В фармацевтической практике используют: воду очищенную, воду для инъекций и воду для инъекций в ампулах (рН 5,0-7,0).

Воду очищенную получают дистилляцией, ионным обменом, обратным осмосом и другими способами. Ее испытывают на чистоту в соответствии с требованиями ФС; рН определяют потенциометрическим

методом. Сухой остаток не должен превышать 0,001%. Его устанавливают выпариванием досуха 100 мл воды. Затем высушивают при 100-150°C до постоянной массы, взвешивают и рассчитывают его массовую долю (%). Испытание на восстанавливающие вещества выполняют путем кипячения в течение 10 мин смеси, состоящей из 100 мл воды, 2 мл разведенной серной кислоты и 1 мл 0,01 М свежеприготовленного раствора перманганата калия. Должно сохраняться розовое окрашивание.

Содержание нитратов и нитритов регистрируют по отрицательной реакции с 1 мл дифениламина в концентрированной серной кислоте (не должно появляться голубое окрашивание). При проведении испытания к 5 мл воды осторожно прибавляют указанный объем реактива.

Испытания на хлориды, сульфаты, соли кальция и тяжелые металлы проводят в соответствии с требованиями ГФ XI (вып. 1, с. 165) «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей».

Воду очищенную применяют для приготовления неинъекционных лекарственных средств. Используют свежеприготовленной или хранят в закрытых емкостях, не изменяющих свойств воды и защищающих от микробного загрязнения. Согласно инструкции МЗ СССР № 96 от 03.04.1991 г. вода очищенная, простерилизованная в течение 8 мин при 120°C, имеет срок годности 30 сут. при 25°C.

Вода для инъекций должна выдержать испытания для воды очищенной и быть апиrogenной, не содержать антимикробных веществ и других добавок. Ее подвергают испытанию на пирогенность (ГФ XI, вып. 2, с. 183) и механические включения (инструкция И 42-3-85). Срок хранения не более 24 ч.

Воду для инъекций выпускают в емкостях (ампулах) из нейтрального стекла по 1, 2, 3, 5, 10, 20 мл, которые стерилизуют при 120°C 20 мин. НТД предъявляют самые высокие требования к ее качеству. Она не должна давать положительных реакций на хлориды, сульфаты, кальций, тяжелые металлы. Требования к рН среды, содержанию сухого остатка, восстанавливающих веществ, диоксида углерода, нитратов и нитритов, аммиака такие же, как для воды очищенной. Испытания на пирогенность и механические включения выполняют по аналогии с водой для инъекций. Кроме того, устанавливают стерильность и соблюдают другие требования к ампулированным инъекционным растворам (ГФ XI, вып. 2, с. 140). Используют для тех же целей, что и воду для инъекций. Срок годности 4 года.

Препараты пероксида водорода. Различают жидкие (3% -ный раствор) и твердые (магния пероксид, гидроперит) препараты пероксида водорода. В ГФ включены: раствор водорода пероксида и магния пероксид, применяют и гидроперит. Магния пероксид выделяет пероксид

водорода при растворении в растворах минеральных кислот: $MgO_2 + 2HCl = MgCl_2 + H_2O_2$; гидроперит образует водорода пероксид в воде.

Водорода пероксид — очень слабая кислота, проявляющая как окислительные, так и восстановительные свойства. Устойчива в чистом виде в водных растворах. Для установления подлинности препаратов водорода пероксида используют реакцию образования окрашенных в синий цвет перекисных соединений (смеси надхромовых кислот и пероксида хрома), растворимых в эфире. Количественную оценку твердых и жидких препаратов проводят, используя либо восстановительные, либо окислительные свойства водорода пероксида.

Количественное определение водорода пероксида выполняют перманганатометрическим методом в кислой среде или йодометрическим методом. Препарат должен содержать 2,7-3,3% водорода пероксида. Для количественного определения магния пероксида проводят перманганатометрическое титрование. Препарат должен содержать 25% магния пероксида. Содержание водорода пероксида в таблетках гидроперита устанавливают йодометрическим титрованием. Таблетка массой 1,5 г должна содержать не менее 0,48 г водорода пероксида.

Хранят препараты водорода пероксида в хорошо укупоренной таре в защищенном от света месте. Раствор водорода пероксида и гидроперит используют как антисептики, а магния пероксид — при желудочно-кишечных заболеваниях.

Натрия тиосульфат. Источник получения натрия тиосульфата — сульфиды и полусульфиды, которые подвергают окислению диоксидом серы или кислородом. Получают и путем сплавления его кальциевой соли с сульфатом натрия.

Поскольку препарат назначают, в том числе внутривенно, в высоких дозах, его тщательно проверяют на чистоту. В соответствии с требованиями ГФ и ФС устанавливают прозрачность и цветность 30%-ного раствора, щелочность 10%-ного раствора, допустимое количество примесей хлоридов, сульфидов, сульфитов и сульфатов, кальция, тяжелых металлов, железа, мышьяка и селена.

Хранят в хорошо укупоренной таре, учитывая, что в сухом тяжелом воздухе он выветривается, а во влажном слегка расплывается, при 50°C плавится в кристаллизационной воде.

Сера. Встречается в свободном состоянии (самородная сера) и в виде минералов, содержащих помимо серы и другие элементы. В лечебной практике применяют *серу очищенную* и *серу осажденную*.

Серу очищенную получают из серного цвета (самородная руда) путем очистки от примесей, особенно от токсичных — сульфида мышьяка, сернистой и серной кислот. Серу осажденную получают путем тщательного размалывания очищенной серы или кипячением в присутствии гидроксидов. Сера очищенная нерастворима в воде, мало растворима в эфире, а сера осажденная нерастворима в воде, растворима

в жирных маслах (при нагревании на водяной бане) и при кипячении в смеси с раствором гидроксида натрия и этанола.

Установить подлинность серы можно по запаху оксида серы, образующегося при горении, и характерной (синей) окраски пламени. Раствор серы в горячем пиридине от добавления нескольких капель раствора гидрокарбоната натрия после кипячения окрашивается в голубой или зеленый цвет. Препарат подвергают испытанию на наличие мышьяка, селена, сульфидов и др. Количественное определение серы основано на растворении навески в избытке 0,5 М спиртового раствора гидроксида калия (образуется полисульфид калия). При добавлении пергидроля последний окисляется до сульфата, который затем титруется 0,5 М раствором соляной кислоты.

Хранят в хорошо укупореженной таре в сухом месте. Используют наружно в виде мазей, присыпок при лечении различных кожных заболеваний. Действие серы основано на взаимодействии с органическими веществами. Образующиеся при этом сульфиды и пентатиновая кислота проявляют противомикробную и противопаразитарную активность.

Препараты натрия и висмута. Натрия нитрит. Промышленный способ получения натрия нитрита основан на использовании отходов азотной кислоты, а также на восстановлении расплавленного нитрата натрия свинцом.

Препарат легко растворим в воде, трудно — в этаноле. Водные растворы слабощелочной реакции (рН 9,0) проявляют как окислительные, так и восстановительные свойства. Препарат дает положительные реакции на натрий-ион, для этого используют дифениламин в кислой среде. От действия разведенной серной кислоты растворы препарата разлагаются с выделением красно-бурых паров диоксида азота.

Количественное определение основано на восстановительных свойствах препарата при взаимодействии с избытком титрованного раствора перманганата калия в кислой среде.

Препарат гигроскопичен, легко окисляется на воздухе, поэтому требует соответствующих условий хранения.

Препараты соединений висмута. *Висмута нитрат* основной получают окислением свободного от примесей металлического висмута концентрированной азотной кислотой. Фармакопейный препарат практически нерастворим в воде и этаноле, окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет вследствие гидролиза с образованием азотной кислоты и гидроксида висмута. Растворим в кислотах (азотной, соляной).

Подлинность препарата устанавливают прокаливанием, которое приводит к разложению с образованием желто-бурых паров (диоксида азота) и желтого остатка (оксида висмута).

Количественное определение выполняют комплексонометрическим методом в нагретой азотной кислоте, титруя 0,05 М раствором трилона Б в присутствии индикатора пирокатехинового фиолетового.

Учитывая непостоянство состава препарата, расчет содержания проводят по оксиду висмута, которого должно быть 79-82%.

Хранят в хорошо укупоренной таре, в темном месте. При доступе влаги и света он постепенно гидролизуются с образованием азотной кислоты и оксидов азота.

Применяют как вяжущее и частично антисептическое средство при желудочно-кишечных заболеваниях.

Уголь, карбонаты и гидрокарбонаты. Уголь активированный. Уголь получают сжиганием органических веществ при слабом доступе воздуха. При сжигании дерева получают древесный, а при сжигании животных тканей (костей и др.) — животный уголь. Первый содержит до 90% углерода, второй — 7-10% углерода и до 80% золы (в основном фосфата кальция). Для получения угля активированного, применяемого для лечения, его обрабатывают перегретым паром (при 900°C). Высокая адсорбционная способность угля активированного обусловлена наличием пор, которые классифицируют на супермикропоры (0,6-0,7 нм), микропоры (0,8-1,6 нм), мезопоры (1,7-200 нм) и макропоры (более 200 нм). В микропорах и супермикропорах, соизмеримых с размерами адсорбируемых молекул, механизм адсорбции сводится к объемному заполнению. В мезопорах происходит последовательное образование адсорбционных слоев, которое завершается заполнением пор по типу капиллярной конденсации. Макропоры служат транспортными каналами, подводящими молекулы поглощаемых веществ к адсорбционному пространству зерен угля. В целом адсорбционная поверхность 1 г угля активированного высокого качества достигает 1000 м².

К препарату предъявляют высокие требования по чистоте. Устанавливают нейтральность водного извлечения из препарата, допустимое содержание необугливших веществ: растворимых в воде — не более 1%, растворимых в разведенной соляной кислоте — не более 3%. Не допускается содержание сульфидов и цианидов. Нормируют допустимое содержание примесей хлоридов (0,008%), сульфатов (0,02%), тяжелых металлов (0,001%), железа (0,01%), мышьяка (0,0001 %), а также степень измельчения, потерю массы при высушивании (не более 10%), остаток после прокаливании (не более 4%).

Качество угля активированного обусловлено его адсорбционной способностью, которую по ГФ устанавливают с помощью 0,15%-ного раствора метиленового синего. Этот раствор (16 мл) смешивают с 0,1 г высушенного при 120°C до постоянной массы угля, взбалтывают в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат должен быть бесцветным или почти бесцветным.

Карбонаты и гидрокарбонаты. В лечебной практике нашли применение калиевые, натриевые и литиевые соли угольной кислоты.

Угольная кислота образует два ряда солей: средние (карбонаты) и кислые (гидрокарбонаты). В ГФ включен натрия гидрокарбонат.

Испытания этих солей на подлинность основаны на химической Реакции разложения минеральной кислотой (например, соляной). Бывает важно в условиях аптеки отличить натрия карбонат от натрия гидрокарбоната, учитывая сходство физических и химических свойств. Для этого к раствору соли добавляют индикатор фенолфталеин. При этом 0,1 М раствор карбонатов приобретает красное окрашивание, а аналогичный раствор натрия гидрокарбоната остается бесцветным или становится слабо-розовым.

Получают гидрокарбонат при насыщении очищенного кристаллического карбоната натрия диоксидом углерода.

Подлинность натрия гидрокарбоната устанавливают по наличию иона натрия и гидрокарбонат-иона. Последний обнаруживают по реакции разложения разведенной кислотой и выделению пузырьков газа. Количественное определение проводят титрованием (предварительно прокипяченного раствора препарата) 0,1 М раствором соляной кислоты (индикатор метиловый оранжевый). Аналогичные способы используют для испытания на подлинность и для количественного определения карбонатов (калия, лития).

Натрия гидрокарбонат хранят в хорошо закупоренных банках. Во влажном воздухе он медленно теряет диоксид углерода и переходит в карбонат натрия.

Применяют как антацидное средство и наружно для полосканий и ингаляций (0,5-2%-ные растворы).

Используют и *лития карбонат*. Способы его испытаний аналогичны гидрокарбонатам.

Применяют для лечения подагры и для растворения почечных камней, а также как нейролептическое средство.

Препараты бора. В качестве лечебных средств из этих элементов применяют соединения бора: *кислоту борную и натрия тетраборат*. Источник их получения — природные минералы, которые либо сами содержат борную кислоту (сассолин) и натрия тетраборат (бура, кернит), либо разрушаются с их образованием. Лекарственный препарат кислоты борной обычно получают разложением буры или борокаль-цита горячим раствором соляной кислоты. Натрия тетраборат получают действием раствора карбоната натрия (при нагревании) на кислоту борную или минерал борокальцит.

Оба препарата растворимы в воде, кислота борная еще и в этаноле. Подлинность препаратов бора устанавливают по реакции образования в присутствии этанола борноэтилового эфира. Если смесь поджечь, этанол горит пламенем, окаймленным зеленым цветом.

Для количественного определения используют кислотные свойства растворов кислоты борной в глицерине и щелочные свойства водных растворов натрия тетрабората, применяя методы титрования. Препараты назначают в качестве антисептических средств.

Препараты соединений магния. Применяют в лечебной практике в виде магния оксида, магния карбоната основного, магния сульфата и др.

Для получения препаратов магния используют минералы (магнезит, эпсомит, кизерит, доломит), а также природные и искусственные рассолы, содержащие соли магния. В земной коре содержится 2,1% магния (по массе).

Магния сульфат легко растворим в воде, нерастворим в спирте, а магния оксид и магния карбонат основной практически нерастворимы в воде и в этаноле, но растворимы в разведенных кислотах.

Испытания на подлинность магния оксида и магния карбоната основного проводят после предварительного растворения в разведенных кислотах (соляной) и добавления к растворам гидрофосфата натрия и раствора аммиака (выпадает белый осадок фосфата магния-аммония, растворимый в уксусной кислоте). Эта реакция одновременно подтверждает наличие карбонат-иона.

Количественное определение проводят прямым комплексометрическим методом с использованием индикатора кислотного хром-черного специального и титранта — 0,05 М раствора трилона Б (красно-фиолетовая окраска раствора переходит в синюю).

Препараты хранят в хорошо закупоренной таре, поскольку они легко взаимодействуют с влагой воздуха.

Магния оксид и магния карбонат основной применяют в качестве антацидных средств (при повышенной кислотности желудка), а магния сульфат — как слабительное, желчегонное, седативное, противосудорожное и спазмолитическое средство.

Препараты соединений кальция. Фармакопейный *кальция хлорид* получают обработкой мела или мрамора соляной кислотой: $\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} = \text{CaCl}_2 + \text{CO}_2\uparrow + \text{H}_2\text{O}$. Препарат хорошо растворим в воде, растворы нейтральные; растворим в этаноле. Наличие иона кальция устанавливают по окрашиванию бесцветного пламени горелки в кирпично-красный цвет и образованию белого осадка при добавлении оксалата аммония к раствору препарата.

Количественное определение выполняют комплексометрическим методом. В его основе — тот же процесс, что и при определении солей магния. Кроме того, препарат можно определять и по аниону аргентометрическим методом.

При хранении следует учитывать высокую гигроскопичность.

Применяют (внутрь и внутривенно) в качестве противоаллергического, противовоспалительного, кровоостанавливающего, детоксицирующего, диуретического средства.

Препараты солей бария. В лечебной практике используют два препарата: *бария сульфат* (для рентгеноскопии) и *адсобар* (антидот). Для получения препаратов минералы (барит — тяжелый шпат) превращают в растворимую соль — хлорид бария, на который действуют сульфатом натрия или магния.

Препараты практически нерастворимы в воде и ни в одном из общеизвестных растворителей.

На подлинность испытывают путем превращения в карбонаты кипячением в растворе карбоната натрия. Осадок отфильтровывают, промывают водой, и фильтрат испытывают на наличие сульфат-ионов (используя реактив — раствор хлорида бария), обрабатывая соляной, а затем разведенной серной кислотой.

При испытании на чистоту уделяют внимание обнаружению солей бария, растворимых в воде (хлориды) или в кислотах (сульфиды, карбонаты), поскольку при всасывании они могут вызвать тяжелое отравление организма.

Препараты соединений цинка. В ГФ включены два неорганических препарата цинка: цинка оксид и цинка сульфат. Основным источником их получения — очищенный от примесей металлический цинк. По физическим свойствам препараты отличаются друг от друга, поскольку один является оксидом, а другой — солью.

Цинка оксид практически нерастворим в воде, растворим в растворах кислот, щелочей и аммиака. Цинка сульфат легко растворим в воде (кислая реакция раствора). Оба препарата практически не растворимы в этаноле.

Перед испытанием на подлинность цинка оксид превращают в соль, растворяя в серной кислоте. Наличие иона цинка в обоих препаратах устанавливают по образованию белого осадка сульфида цинка, не растворимого в уксусной кислоте и легко растворимого в разведенной соляной кислоте (реакцию проводят в нейтральной среде). Реакция позволяет отличать цинк от других тяжелых металлов, образующих сульфиды черного цвета.

Количественное определение препаратов проводят комплексонометрическим методом по аналогии определения магния и кальция.

Цинка оксид применяют наружно в качестве вяжущего, подсушивающего и антисептического средства. Растворы цинка сульфата (0,1-0,25%) используют в качестве вяжущего и антисептического средства в глазной, отоларингологической и урологической практике.

Препараты соединений ртути. Ртуть образует два ряда солей: соли ртути (I), имеющие катион $(\text{Hg}_2)^{2+}$, и соли ртути (II), имеющие катион Hg^{2+} . Каждая из этих форм образует оксиды. В настоящее время сохранили свое значение три препарата ртути: ртути оксид желтый, ртути амидохлорид и ртути дихлорид. Ртутный дихлорид получают при нагревании до 335-340°C смеси паров ртути и газообразного хлора: $\text{Hg} +$

$2\text{Cl} = \text{HgCl}_2$. Из ртути дихлорида получают другие соединения ртути. Физические свойства препаратов отличаются друг от друга.

Ртути оксид желтый и ртути амидохлорид практически не растворимы в воде, этаноле, эфире. В кислотах первый легко растворим, а второй растворим. Ртути дихлорид растворим в воде, кислотах, эфире, легко — в этаноле.

Для идентификации солей ртути можно использовать различные химические реакции. ГФ рекомендует реакции осаждения растворами йодида калия, сероводорода или сульфида натрия и раствором гидроксида натрия. Для установления подлинности и количественной оценки наиболее часто применяют реакцию с йодидом калия (образуется ярко-красный осадок дийодида ртути). Подлинность ртути оксида желтого устанавливают после растворения в разведенной соляной кислоте, а ртути амидохлорида — после растворения в разведенной азотной кислоте.

Количественное определение ртути оксида желтого и ртути амидохлорида проводят методом нейтрализации, используя основные свойства этих препаратов, которые они проявляют при растворении в йодиде калия. Выделившиеся гидроксид калия и аммиак титруют раствором соляной кислоты. Для количественного определения дихлорида ртути ГФ рекомендует реакцию восстановления. В качестве восстановителя используют формальдегид в щелочной среде. Выделившуюся ртуть определяют, окисляя избытком йода в присутствии йодида калия.

Препараты ртути хранят в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, защищенных от света: по списку А — дихлорид (сулема); по списку Б — ртути оксид желтый и ртути амидохлорид. Все исследования и манипуляции с препаратами проводят под тягой.

Нерастворимые соли ртути используют в виде мазей в глазной практике (ртути оксид желтый 1-2%-ный) и при заболеваниях кожи (ртути амидохлорид 10%-ный) как антисептические и противовоспалительные средства. Растворы сулемы, ранее использовавшиеся в разведении 1:1000 для дезинфекции белья, одежды, инструментария, в настоящее время не применяют. В то же время раствор дихлорида ртути в органических лигандах под названием «Витурид-В» проявляет выраженное противоопухолевое и умеренное противовирусное и антимикробное действие. В этих целях его испытывают в ветеринарии для лечения плотоядных.

Препараты меди и серебра. *Препараты соединений меди.* В ГФ включен меди сульфат (II). Его получают действием серной кислоты на металлическую медь в присутствии окислителей. Этот способ лежит в основе промышленного получения препарата.

Для установления подлинности препарата используют свойство меди легко восстанавливаться из соединений. В качестве восстановителя используют железную пластинку, которая при соприкосновении с

растворами меди сульфата покрывается красным налетом металлической меди.

Количественное определение основано на восстановлении катиона меди (II) до меди (I), или применяют комплексонометрический метод.

Меди сульфат применяют в качестве наружного антисептического вяжущего и прижигающего средства (0,25%-ный раствор) в глазной и урологической практике, а также как антигельминтное средство при моииезиозе.

Препараты соединений серебра. В практике используют *серебра нитрат* и коллоидные препараты: *колларгол* и *протаргол*. Применяют и *ионное серебро*.

Нитрат серебра получают воздействием на металлическое серебро избытка азотной кислоты. При этом серебро окисляется с образованием соли. Препарат легко растворяется в воде с образованием нейтральных растворов. Для испытания подлинности серебра нитрата используют те же методы, что и для меди сульфата: восстановление и способность к комплексообразованию. Серебро восстанавливается из аммиачного раствора серебра нитрата при нагревании с раствором формальдегида.

Количественно препарат определяют тиоцианатометрическим (роданометрическим) методом.

Хранят по списку А в хорошо укупоренной таре.

Назначают наружно как антисептик (1-2%-ные водные растворы).

Ионное серебро получают специальными ионаторами, например, Кульского и др., в водной среде. Препарат проявляет антимикробное, противовирусное действие. Назначают наружно или ингаляционно.

Препараты железа и его соединений. В клинике применяют железа сульфат (II), который получают, растворяя избыток восстановленного железа в 25-30%-ном растворе серной кислоты при нагревании до 80°C. Препарат легко растворим в воде (слабокислая реакция раствора). ГФ рекомендует для обнаружения катиона железа реакцию образования синего осадка турнбулевой сини при действии гексацианоферрата калия. Сульфат-ион обнаруживают по реакции с раствором хлорида бария.

Для количественного определения используют реакцию окисления ионов железа (II) в ионы железа (III) с помощью титрованного раствора перманганата калия. Простым методом определения железа является периметрия. Фотометрический метод основан на образовании окрашенного комплекса железа (II) с о-фенантролином. Оптическую плотность измеряют при 508 нм. Определение общего содержания железа в лекарственных средствах и установление его примеси проводят методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии или мессбауэровской спектроскопией.

Препарат(ы) хранят в хорошо укупоренной таре в сухом месте.

Из препаратов железа известны его сочетания с сахаром — ферумлек (железо с мальтозой) для внутривенного применения при

гипохромных анемиях и целый ряд лекарственных форм, в которые входят железо (II) и железо-ионы (III): феррокомплекс (железо с аскорбиновой кислотой); таблетки феррокаль; ферроглукин и др.

Препараты комплексных соединений. В медицинской практике используют некоторые комплексные соединения железа, платины, золота:

- *натрия нитропруссид* (нанипрус), представляющий собой натрия нитрозилпентоцианоферрат, проявляющий гипотензивное действие.

Выпускают в ампулах (сухой порошок для растворения в воде для инъекций). Вводят внутривенно;

- *платин* — оказывает противоопухолевое действие. Хранят по списку А;

- *кризанол* — смесь из 70% ауротиопропанол сульфоната кальция и 30% глюконата кальция. Содержит 33,5% золота. Применяют внутримышечно 5%-ную взвесь в масле для инъекций при лечении ревматоидного артрита, красной волчанки.

Вопросы для самопроверки

1. Средства соединений р-элементов VIIA группы.
2. Средства соединений р-элементов VIA группы.
3. Средства соединений р-элементов VA группы.
4. Средства соединений р-элементов IVA группы.
5. Средства соединений р-элементов IIIA группы.
6. Средства соединений s-элементов IA группы.
7. Средства соединений s-элементов IIA группы.
8. Средства соединений d-элементов VIII группы.
9. Средства соединений d-элементов IB группы.
10. Средства соединений d-элементов IIB группы.
11. Средства соединений d-элементов IVB – VIIIB групп.

Тема 6. Органические лекарственные средства

Кислородсодержащие функциональные группы:

—OH - гидроксильная (спиртовая или фенольная);

—C=O; —C=O - карбонильная (кетонная или альдегидная);



—COOH - карбоксильная;

—C—O— - сложноэфирная группа;



—CH—(CH₂)_n—C=O - лактонная группа.



2. Азотсодержащие функциональные группы:

—NH₂ - первичная аминогруппа алифатическая или ароматическая;

—NO₂ - ароматическая нитрогруппа;

—NH— - вторичная аминогруппа;

—N— - третичный атом азота;

—C—NH— - амидная группа;

—CH—(CH₂)_n—C=O — лактамная группа;

—C—NH—C— - имидная группа;

—SO₂—NH— - сульфамидная группа;

—CH = N— - азометиновая группа;

3. Прочие функциональные группы:

- ароматический (фенильный) радикал;

- пиридиновый цикл;

R—Gal - ковалентно-связанный галоген (Cl, Br, I, F);

R—S— - ковалентно-связанная сера.

АЛИФАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (АЛКАНЫ)

Предельные углеводороды и их галогенопроизводные. Препараты предельных углеводородов. Предельные (насыщенные) углеводороды, или алканы, представляют собой гомологический ряд соединений углерода с водородом с общей формулой C_nH_{2n+2}. Эти соединения входят в состав природного газа, нефти и др. Их физические свойства зависят от числа атомов углерода в молекуле. Низшие члены этого ряда -- метан, этан, пропан, бутан -- газообразные вещества; от пентана C₅H₁₂ до гептадекана C₁₇H₃₆ -- жидкости при (20 °C); при более высоких содержаниях углерода -- твердые тела.

В лечебной практике применяют некоторые смеси жидких и твердых предельных углеводородов: *масло вазелиновое, вазелин, парафин твердый*. Источником их получения служит фракция нефти, содержащая смазочные (соляровые) масла. Перед использованием их подвергают очистке.

Свойства этих препаратов зависят от числа атомов углерода. Масло вазелиновое -- бесцветная маслянистая жидкость, вазелин -- мазеобразная масса белого или желтого цвета, парафин -- плотная просвечивающаяся масса белого цвета. При температуре 20 °C не имеют запаха и вкуса. Растворимы в эфире, хлороформе, бензине. Смешиваются с жирами и жирными кислотами.

Подлинность подтверждают, проверяя физические константы (температуру плавления, плотность и др.). При испытании чистоты устанавливают отсутствие примесей.

В отличие от животных жиров препараты устойчивы при хранении: не окисляются, не прогорают, не омыляются щелочами, стойки к воздействию кислот.

Используют в качестве индифферентной основы для приготовления различных лекарственных форм (мазей, паст, суспензий и др.), а парафин -- в физиотерапии.

Препараты галогенопроизводных углеводов. Это -- углеводороды, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены галогенами (фтором, хлором, бромом или йодом). Наиболее широко из них применяют *хлорэтил*, *фторотан*, *хлороформ*. Первый получают в промышленных условиях при введении галогена в молекулу углеводорода, спирта, альдегида, кетона или другого алифатического соединения. Фторотан получают путем бромирования 1,1,1-трифтор-2-хлорэтана (при 465 °С). Хлороформ получают электролизом хлорида натрия в присутствии этилового спирта или ацетона.

По физическим свойствам -- это прозрачные, бесцветные, летучие жидкости с низкой температурой кипения (хлорэтил -- 12-- 13°С; фторотан - - 49--51, хлороформ -- 59,5--62 °С). Малорастворимы в воде, но смешиваются со спиртом и эфиром, а хлороформ и фторотан -- со многими эфирными и жирными маслами.

Для открытия в них хлоридов используют раствор нитрата серебра, а также реакцию, основанную на образовании окрашенного в красно-фиолетовый цвет соединения после нагревания со смесью 10%-ного раствора гидроксида натрия и пиридина.

Количественное определение выполняют с помощью дегалогенирования при нагревании со спиртовым раствором щелочи и последующей аргентометрией образовавшегося галогенид-иона (хлорэтил, хлороформ).

Хранят в склянках оранжевого стекла, тщательно закупоренными.

Используют для ингаляционного наркоза и местно (хлороформ).

С п и р т ы. В фармацевтической практике важное значение имеют одноатомный спирт -- *этиловый* и трехатомный -- *глицерин*. Спирт этиловый получают брожением, а глицерин -- омылением жиров.

В ГФ включены статьи на спирт этиловый 95, 90, 70, 40%-ный и глицерин.

Спирт этиловый смешивается во всех соотношениях с водой и большинством органических растворителей, глицерин -- с водой и этанолом, но практически нерастворим в эфире и жирных маслах.

Для испытания на подлинность спирта этилового используют реакцию образования сложного эфира с уксусной кислотой. Образующийся

этилацетат имеет своеобразный фруктовый запах. Идентифицировать спирт этиловый можно также по реакции образования йодоформа.

Подлинность глицерина устанавливают по образованию непредельного альдегида -- акролеина под действием водоотнимающих веществ (например, калия гидросульфата).

Количественное определение спирта этилового в жидких лекарственных формах по требованиям ГФ XI, вып. 1, с. 26 устанавливают по плотности отгонов или температуре кипения водно-спиртовых примесей. Для количественного определения глицерина можно использовать реакцию образования сложного эфира.

Спирт этиловый используют наружно как антисептик, для получения лекарственных растворов и в качестве наркотического средства для крупного рогатого скота и овец.

Альдегиды и их производные. Препараты альдегидов. В фармацевтической практике используют 40%-ный *раствор формальдегида (формалин)* и *хлоралгидрат*. Синтезируют препараты альдегидов окислением первичных спиртов. Формальдегид получают окислением метилового спирта кислородом воздуха и окислением метана. Хлоралгидрат можно получить электрохимическим окислением этилового спирта в присутствии хлоридов натрия и калия.

Идентифицировать формальдегид можно с помощью реакций образования окрашенных продуктов взаимодействия с хромотроповой или салициловой кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты. ГФ рекомендует использовать салициловую кислоту (красное окрашивание). Подлинность хлоралгидрата устанавливают по образованию хлороформа под действием гидроксида натрия; выделившийся при этом хлороформ обнаруживают по запаху, помутнению жидкости или цветным реакциям.

Количественное определение формальдегида и хлоралгидрата можно провести, используя реакцию окисления альдегидов йодом в щелочной среде. Йод при этом образует гипойодит (сильный окислитель). Известен также сульфитный метод определения формальдегида, основанный на его взаимодействии с раствором сульфита натрия.

При определении степени чистоты формалина устанавливают предельное содержание в нем муравьиной кислоты (метод нейтрализации). По ГФ допускается ее содержание не более 0,2% .

Раствор формальдегида используют как дезинфицирующее, а хлоралгидрат -- как снотворное, противосудорожное и наркотическое средство.

Гексаметилентетрамин. Это -- гетероциклическое соединение, производное 1,3,5-триазина. Источник его получения -- раствор формальдегида. По фармакопее его подвергают очистке активированным углем. Препарат хорошо растворим в воде, очень мало в эфире. Характерное

свойство -- способность возгоняться без плавления. В воде имеет щелочную реакцию.

Идентифицируют препарат по запаху выделяющегося формальдегида при нагревании с разведенной серной кислотой. Если затем добавить избыток щелочи и вновь нагреть, то появляется запах аммиака. Количественно определяют йодометрическим методом -- образует с йодом малорастворимый полийодид.

Хранят в хорошо укупоренной таре при температуре не выше 20 °С. Нельзя стерилизовать в растворах.

Применяют внутрь и внутривенно (в форме 40%-ного раствора) как химиотерапевтическое средство.

Карбоновые кислоты и их соли. Общая характеристика. Карбоновые кислоты алифатического ряда представляют собой производные углеводородов, у которых один атом водорода замещен карбоксильной группой. Эту группу соединений можно также рассматривать как конечный продукт окисления спиртов, не связанный с разрушением углеродной цепи.

Препараты солей карбоновых кислот. В фармации используют *калия ацетат, натрия оксибутират, натрия цитрат для инъекций, кальция лактат, кальция глюконат*.

Калия ацетат получают нейтрализацией уксусной кислоты эквивалентным количеством карбоната калия. Источником синтеза натрия оксибутирата является у-бутиролактон, который в промышленности синтезируется из 1,4-бутандиола. Для получения натрия цитрата нейтрализуют (до слабощелочной реакции) раствор лимонной кислоты (очистка от примесей -- перекристаллизация из спирта). Кальциевые соли молочной и глюкуроновой кислот получают окислением глюкозы в присутствии соединений кальция. Кальция глюконат получают электрохимическим окислением глюкозы в присутствии бромида кальция и карбоната кальция.

Соли щелочных металлов (калия ацетат, натрия оксибутират, натрия цитрат) легко растворимы в воде; кальциевые соли медленно растворимы в холодной воде, но в кипящей воде их растворимость улучшается.

Для испытания подлинности с помощью соответствующих аналитических реакций обнаруживают в растворах препаратов наличие ионов калия, натрия и кальция.

Ацетат-ион в калия ацетате обнаруживают реакцией образования сложного эфира при взаимодействии препарата со спиртом этиловым и серной кислотой. Наличие оксибутират-иона подтверждают реакцией образования у-бутиролактона под действием соляной кислоты. Лактат-ион идентифицируют разложением перманганата калия в кислой среде (образуется ацетальдегид, имеющий характерный запах).

Препараты солей щелочных металлов количественно можно определить методом нейтрализации. Кальциевые соли карбоновых кислот определяют комплексонометрическим методом. Методика идентична определению неорганических препаратов кальция.

Препараты карбоновых кислот хранят в хорошо укупоренной таре, учитывая их гигроскопичность (калия ацетат) или возможность потери кристаллизационной воды (кальция лактат, кальция глюконат, натрия цитрат), натрия оксибутират -- по списку Б в банках оранжевого стекла.

Калия ацетат применяют как источник ионов калия (при гипокалиемии) и диуретическое средство, натрия оксибутират -- в качестве наркотического средства, натрия цитрат для предупреждения свертываемости крови, препараты кальция -- как источник ионов кальция и в качестве антиаллергических средств.

Простые эфиры. Препараты простых алифатических эфиров. Простые эфиры (этеры) представляют собой кислородсодержащие органические соединения с общей формулой R--O--R,.

В фармации используют препараты диэтилового эфира: *эфир медицинский* и *эфир для наркоза*. Промышленный синтез диэтилового эфира проводят при нагревании до 135 °С смеси спирта этилового и концентрированной серной кислоты в специальных аппаратах -- эфиризаторах. Для медицинских целей эфир очищают от кислот и других примесей; дополнительную очистку проводят гидросульфитом натрия и щелочным раствором перманганата калия.

Подлинность фармакопейных эфиров подтверждают по физическим константам: температуре кипения и плотности.

Эфир для наркоза ввиду высокой степени чистоты должен иметь более узкие интервалы значений плотности и температуры кипения. Для этого проводят дополнительные испытания на пероксиды и альдегиды. Кроме того, в эфире для наркоза устанавливают наличие примеси воды, используя в качестве реактива пикриновую кислоту. Последняя растворяется в воде, содержащейся в эфире, окрашивая ее в желтый цвет.

Оба препарата относятся к списку Б. Эфир медицинский хранят в хорошо укупоренных склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте, вдали от огня. Склянки закупоривают корковыми пробками с пергаментной прокладкой и заливают специальной цинк-желатиновой массой, нерастворимой в эфире. Эфир для наркоза закупоривают еще более тщательно: под корковую пробку подкладывают металлическую фольгу, а поверх заливают специальной мастикой. По истечении каждых 6 мес хранения эфир для наркоза подвергают контролю в соответствии с требованиями НТД. В последнее время выпускают эфир для наркоза, стабилизированный антиоксидантом в количестве 0,0001 %. Срок годности его 3 года.

Препараты простых арилалифатических эфиров. Арилалифатические соединения характеризуются наличием ароматических радикалов в

молекулах алифатических соединений. К этой группе относится фармакопейный препарат *димедрол*, который получают из бензгид-рола. Препарат очень легко растворим в воде, легко -- в этаноле и хлороформе, очень мало -- в эфире.

Для испытания на подлинность используют УФ-спектроскопию 0,05%-ного раствора в этаноле (область от 240 до 280 нм). Под действием концентрированной серной кислоты димедрол образует оксониевую соль, окраска которой из ярко-желтой постепенно переходит в кирпично-красную. При добавлении воды окраска исчезает.

Количественное определение димедрола, подобно другим гипохлоридам органических оснований, выполняют методом неводного титрования. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты после добавления ацетата ртути (II) (индикатор кристаллический фиолетовый). Кроме того, димедрол можно определять алкалометрическим, йодхлорометрическим и аргентометрическим методом.

Хранят по списку Б в хорошо закупоренной таре, предохраняющей его от действия света, влаги. При хранении препарат постепенно слеживается. Применяют в качестве противогистаминного (антиаллергического) средства.

Сложные эфиры. Препараты сложных эфиров арилаллифатических кислот. Из многочисленных препаратов сложных эфиров этой группы лечебное значение имеют *апрофен* и *метацин*. Первый легко, а второй умеренно и медленно растворимы в воде. Апрофен легко растворим в этаноле и хлороформе, метацин -- мало в этаноле, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность препаратов устанавливают цветной реакцией с концентрированной серной кислотой. Продукты реакций апрофена -- зеленовато-желтые, метацина -- пурпурно-красные.

Количественно определение выполняют по УФ спектрам поглощения, а также аргентометрическим методом по хлорид- (апрофен) или йодид-иону (метацин). ГФ рекомендует обратное аргентометрическое титрование по йодид-иону для определения метацина.

Хранят в хорошо закупоренной таре: апрофен -- по списку Б, а метацин -- по списку А.

Проявляют холино-, спазмолитическое и сосудорасширяющее действие. Назначают при спастических состояниях органов брюшной полости и спазмах кровеносных сосудов (стенокардия).

Препараты сложных эфиров азотной кислоты. В ГФ включены *нитроглицерин* и *эринит*. Исходными продуктами их получения служат соответствующие спирты, азотная кислота и концентрированная серная кислота. При получении используют реакцию этерификации.

Нитроглицерин представляет собой маслянистую жидкость, эринит -- кристаллическое вещество. Оба препарата растворимы в этаноле и других

органических растворителях. В воде нитроглицерин мало растворим, эринит практически нерастворим.

Подлинность устанавливают по нитрат-ионам, которые образуются при гидролизе. Реактив -- дифениламин, дающий голубую окраску.

Спиртовой компонент молекул обоих препаратов можно обнаружить реакцией бензоилирования (образование эфиров бензойной кислоты после обработки хлористым бензолом). Количественное содержание нитроглицерина можно определить реакцией окисления в присутствии окислителя (пероксид водорода), также фотометрически.

Хранят по списку Б в хорошо закупоренной таре. Особую осторожность соблюдают при хранении нитроглицерина, так как от удара или нагревания до 180 °С он взрывается из-за образования большого количества газа.

Используют в качестве коронарасширяющих средств.

Производные бис-(*н-х* лорэтил)-амина. В онкологии широко применяют *сарколизин* и *хлорбутин*. Оба -- белые порошки. Способы их синтеза основаны на введении в аминопроизводное кольцо (алифатического, ароматического или гетероциклического ряда) оксиэтильной группы с помощью *п-хлорэтанола* или этиленоксида.

Сарколизин легко растворим (при нагревании) в воде, *хлорбутин* -- практически нерастворим.

Для испытания подлинности используют различные химические реакции, с помощью которых обнаруживают алифатическую или ароматическую части молекулы, несущие бис-(*н-х* лорэтил)-амин.

ГФ для испытаний на подлинность и количественное определение рекомендует использовать реакции на органически связанный хлор. Возможно и фотометрическое определение всех препаратов данной группы по окрашенному продукту реакции с диэтиламидом *п-пиридинкарбоновой* кислоты.

Аминокислоты алифатического ряда. Аминокислоты представляют собой производные карбоновых кислот, содержащие в молекуле одну или несколько аминогрупп. Из белковых гидролизатов получено более 20 аминокислот. Наиболее часто в качестве лекарств используют следующие аминокислоты, их производные или синтетические аналоги: *аминалон*, *кислоту аминокaproновую*, *фени-бут*, *кислоту глутаминовую*, *цистеин*, *ацетилцистеин*, *метионин*.

В промышленных условиях *аминалон* получают расщеплением *а-пирролидона* гидроксидом калия в присутствии воды при 100--110 °С в течение 2--3 ч; *аминокaproновую* кислоту синтезируют из *циклогексанона*; *кислоту глутаминовую* и *метионин* получают гидролизом белковых веществ; *цистеин* синтезируют, восстанавливая водородом *цистин* (из рогов или волос), а получение *ацетилцистеина* основано на способности аминокислот ацетилироваться по аминогруппе.

Это белые кристаллические вещества. Аминалон, кислота аминокaproновая, фенибут, ацетилцистеин легко растворимы, а цистеин растворим в воде. Метионин и кислота глутаминовая растворимы в горячей воде. В этаноле легко растворим ацетилцистеин и растворим фенибут. В других органических растворителях эти препараты практически нерастворимы или мало растворимы.

Для испытания препаратов на подлинность используют общую цветную реакцию с нингидрином. При взаимодействии с солями меди аминокислоты образуют комплексные соединения с темно-синей окраской. Подлинность аминалона устанавливают по образованию ярко-малинового окрашивания при нагревании смеси препарата и аллоксана в среде диметилформамида на кипящей водяной бане. Кислоту аминокaproновую открывают нагреванием на водяной бане смеси раствора препарата с 5%-ным раствором хлорамина в присутствии 1%-ного раствора фенола -- синее окрашивание, которого не образуют аминалон, кислота глутаминовая, метионин, цистеин. Подлинность кислоты глутаминовой подтверждают цветной реакцией с резорцином в присутствии концентрированной серной кислоты. Образуется продукт красного цвета, который при растворении в растворе аммиака приобретает красно-фиолетовое окрашивание. Реакцию образования этилацетата используют для обнаружения ацетильной группы в ацетилцистеине.

Количественное определение аминалона, кислоты аминокaproновой и фенибута выполняют методом неводного титрования. Кислоту глутаминовую количественно определяют методом нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором бромтимоловым синим. Метионин определяют в водноспиртовой среде, титруя этим же титрантом. Цистеин и ацетилцистеин титруют в кислой среде 0,1 М раствором йода.

Хранят в хорошо закупоренной таре; кислоту аминокaproновую, фенибут и ацетилцистеин -- по списку Б.

Кислоту глутаминовую применяют при психических расстройствах; аминалон -- при ослаблении памяти, атеросклерозе; фенибут -- при неврозах; кислота аминокaproновая проявляет кровоостанавливающее действие; цистеин эффективен при начальных формах катаракты; ацетилцистеин оказывает муколитическое действие; метионин используют при заболеваниях печени. Производным метионина является витамин U (применяют при язве желудка). Диметилсульфидное производное цистеина -- пеницилламин, или купренил, -- антидот при отравлениях железом, ртутью, свинцом, медью и кальцием (обладает высокой комплексообразующей активностью с ионами этих элементов).

Углеводы. Большинство углеводов представляет собой полиоксикарбонильные соединения, т. е. полиоксиальдегиды или полиоксикетоны. При лечении наиболее широко используют *глюкозу*, *сахар молочный* и *сахарозу*. Сахарозу получают из сахарной свеклы или сахарного тростника; глюкозу -- из крахмала путем его гидролиза; сахар молочный --

из молочной сыворотки выпариванием с последующей перекристаллизацией из воды. Препараты легко растворимы в воде, трудно -- в этаноле, практически не растворимы в эфире и хлороформе. Для качественного и количественного анализа углеводов используют главным образом их восстановительные свойства и физические свойства их растворов.

Подлинность глюкозы и лактозы устанавливают, нагревая до кипения растворы препаратов с реактивом Фелинга. При этом за счет восстановления меди образуется кирпично-красный (глюкоза) или желтый, переходящий в буровато-красный (лактоза), осадок. Сахароза не восстанавливает реактив Фелинга. При испытаниях к раствору сахарозы (1:2) последовательно добавляют растворы нитрата кобальта и гидроксида натрия, появляется фиолетовое окрашивание.

Количественное определение глюкозы, лактозы и сахарозы НТД не предусмотрено, но его можно провести различными методами: титриметрическим, поляриметрическим и др.

Хранят в хорошо закупоренной таре. В практике наиболее широко используют глюкозу как источник энергетического питания и деток-сикант. В лечебной практике широко используют в форме слизей крахмал, представляющий собой смесь полисахаридов.

Производные полнокискарбоновых и полиамино-поликарбоновых кислот. Производные ненасыщенных поли -окси-у-лактонов. Основной представитель группы -- *кислота аскорбиновая*, являющаяся у-лактоном. Промышленный способ получения основан на синтезе из Д-глюкозы, которую восстанавливают в Д-сорбит каталитическим гидрированием. В небольших количествах можно получать из шиповника.

Идентифицируют фармакопейную кислоту аскорбиновую по температуре плавления, удельному вращению. Она легко растворима в воде, растворима в этаноле и практически нерастворима в эфире, бензоле, хлороформе.

Кислотные свойства препарата используют для определения подлинности. После добавления карбоната натрия в водном растворе происходит образование ионизированной формы. К полученной натриевой соли добавляют сульфат железа (II). Появляется темно-фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием аскорбината железа, исчезающее после добавления разведенной серной кислоты.

Количественно определяют, используя в качестве титранта-окислителя 0,1 М раствор йодата калия в присутствии йодида калия и крахмала. Избыток йода окрашивает крахмал в синий цвет.

Хранят в хорошо закупоренной таре. Применяют при многих патологиях инфекционной и неинфекционной природы.

Препараты полиаминополикарбоновых кислот. К этой группе препаратов относят некоторые комплексообразующие соединения (комплексоны)- Комплексообразующий анион этилендиаминтетрауксус-ной

кислоты (ЭДТА) входит в состав применяемых в лечебной практике *динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и динатриево-кальциевой соли ЭДТА*, являющейся частью *тетрацина кальция*. Этилендиаминтетрауксусную кислоту в виде тетранатриевой соли получают путем добавления цианида натрия и формальдегида к раствору этилендиамина.

В ГФ включен *раствор тетрацина кальция 10%-ный для инъекций*. Его получают, растворяя в воде для инъекций 100 г высушенной динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, 34 г кальция карбоната и 8 мл разведенной соляной кислоты (общий объем 1 л). При этом в нем должно содержаться не более 0,05 % свободных ионов кальция, а рН находится в пределах 5,0--7,0.

Подлинность препарата устанавливают реакциями на ионы натрия, кальция и ЭДТА. Ион натрия обнаруживают по окраске бесцветного пламени горелки в желтый цвет; ион кальция -- по реакции с оксалатом аммония после подщелачивания раствором аммиака. Для идентификации ЭДТА-иона к препарату добавляют раствор соли свинца и раствор йодида калия (не должно быть желтой окраски йодида свинца). Затем нейтрализуют раствором аммиака и устанавливают наличие иона кальция. Для этого используют реакцию с I оксалатом аммония в аммиачной среде (выпадает белый осадок окса-лата кальция).

Количественно тетрацин кальция определяют, титруя 0,05 М раствором нитрата свинца в присутствии гексаметилентетрамина и разведенной соляной кислоты, которые выполняют роль буферного раствора. Индикатором служит ксиленоловый оранжевый.

Применяют тетрацин -кальций в качестве детоксицирующего средства при отравлениях свинцом, ртутью, кобальтом, кадмием, иттрием, церием и др. Как и другие препараты этой группы он взаимодействует с ионами металлов, которые довольно быстро выводятся из организма с мочой. Вводят внутрь и внутривенно.

АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (АРЕНЫ)

Фенолы и их производные. Фенолы представляют собой производные ароматических углеводородов, которые содержат в молекуле (бензольное кольцо) одну или несколько гидроксильных групп (ОН). По числу этих групп различают одноатомные, двухатомные и трехатомные фенолы. В лечебной практике используют *фенол чистый*, *тимол*, *резорцин*. Исходный продукт синтеза фенолов -- бензол.

Фенолы -- бесцветные или белые кристаллические вещества. Под влиянием света и кислорода воздуха фенол и резорцин легко окисляются и приобретают розовое окрашивание. Фенол и тимол имеют характерный запах, который у резорцина выражен слабее. Фенол и резорцин хорошо, а тимол мало растворимы в воде. Отличаются друг от друга температурой плавления.

Подлинность препаратов устанавливают с помощью цветных и осадочных реакций (цветной с хлоридом железа, образования оксиазосоединений, Либермана, окисления, конденсации, нитрозирования и нитрования). По ГФ для выявления фенола используют цветную реакцию с хлоридом железа: одноатомные фенолы (фенол) окрашиваются в синий или фиолетовый цвет, двухатомные (резозин) -- в синий цвет.

Для количественного определения применяют реакцию галогенирования, в частности бромидброматометрическое определение препаратов выполняют обратным титрованием 0,1 М раствором бромата калия в присутствии бромида калия.

Хранят в хорошо укупоренной таре.

Применяют в основном в качестве антисептических средств. Фенол используют в качестве эталона при определении активности дезинфицирующих и антисептических средств (фенольный коэффициент -- отношение концентрации фенола к концентрации испытуемого препарата, губительно действующего на тот или иной микроорганизм). Кроме того, фенол и крезол применяют в качестве консервантов биологических препаратов.

Производные и афтохин о на. Природные витамины группы К. К-витаминной активностью обладают несколько веществ. Они являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона. В зависимости от химической структуры их условно делят на две группы: филлохиноны и менахиноны. Филлохинон (витамин К₁) содержится главным образом в зеленых частях растений -- люцерне, капусте, хвое и др. Менахиноны (витамин К₂) -- продукты жизнедеятельности бактерий.

Синтетическим аналогом витаминов К является *викасол*, который получают из р-метил нафталина (продукт производства коксохимической промышленности).

Подлинность викасола по ГФ устанавливают, обнаруживая ион натрия (по окрашиванию бесцветного пламени в желтый цвет) и оксид серы при действии концентрированной серной кислотой.

Количественное определение викасола основано на восстановлении цинковой пылью извлеченного из навески 2-метил-1,4-нафтохинона в присутствии соляной кислоты. Полученный продукт титруют 0,1 М раствором сульфата церия с индикатором о-фенантролином (зеленое окрашивание).

Хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре. Используют как кровоостанавливающее средство при капиллярных и других кровотечениях, а также в предоперационном периоде.

Полиоксиполикарбонильные производные ароматического ряда. Антибиотики тетрацикл и нового ряда и их полусинтетические аналоги. Тетрациклины входят в группу полиоксиполикарбонильных соединений, основной химической структурой которых является частично гидрированный цикл тетрацена (нафтацена) -- четыре бензольных кольца.

В лечебной практике используют тетрациклин, тетрациклина гидрохлорид, окситетрациклина дигидрат, окситетрациклина гидрохлорид, морфоциклин, метациклин, доксициклин и другие препараты. Их получают биосинтетическим и полусинтетическим путем. В воде растворимы соли тетрациклинов.

Подлинность тетрациклинов устанавливают с помощью цветных реакций. Реактивом, позволяющим отличить тетрациклины друг от друга, является концентрированная серная кислота, под действием которой образуются ангидропроизводные. При этом производные тетрациклина окрашиваются в фиолетовый цвет, а окситетрациклина -- в пурпурно-красный.

Подлинность природных препаратов по НТД и МФ подтверждают, используя метод ТСХ, а полусинтетических тетрациклинов по ИК-спектрам.

Биологическую активность тетрациклинов определяют способом диффузии в агар с тест-микробом (ГФ XI, вып. 2, с. 210).

Хранят по списку Б. Назначают при инфекционных заболеваниях, вызываемых чувствительной к антибиотикам микрофлорой.

Антибиотики полиоксикарбонильной и хиноидной структуры (противоопухолевые препараты). Противоопухолевые антибиотики можно классифицировать на производные ауреловой кислоты, антрациклиновые, производные хинолин-5,8-диона, актиномицины.

Первый противоопухолевый антибиотик -- *актиномицин* был выделен Ваксманом еще в 1940 г. Противоопухолевая активность его установлена в 1952 г.

Оливомицин -- производный ауреловой кислоты; представляет собой смесь натриевых солей оливомицина А и оливомицина В, различающихся структурой одного из сахарных компонентов.

Подлинность оливомицина устанавливают по образованию красного окрашивания после прибавления нескольких капель 5%-ных растворов натрия гидроксида и водорода пероксида.

Биологическую активность определяют методом диффузии в агар с тест-микробом.

Хранят по списку А.

Из антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков в лечебной практике применяют *рубомицина гидрохлорид* и *карминомицина гидрохлорид*, из производных хинолин-5,8-диона -- *стрептонигрин*, *брунеомицин* и др., а из актиномицинов -- *хризомалин*, *аурантин*, *дактиномицин* и ряд других препаратов.

Антибиотики -- анзамицины. Наибольший практический интерес из этого класса представляет группа рифамицинов, и в частности *природный рифамицин*. В практике используют *рифампицин*. Препарат мало растворим в воде и этаноле и легко в хлороформе, растворим в метаноле.

Подлинность рифампицина устанавливают по идентичности ИК-спектров 4%-ного хлороформенного раствора антибиотика и стандартного

образца в области от 4000 до 700 см⁻¹. В этих же целях используют УФ-спектрофотометрию. Активность определяют методом диффузии в агар с тест-культурой.

Применяют для лечения всех форм туберкулеза и других инфекций легких, желудочно-кишечного тракта и при гнойных патологиях.

Ароматические кислоты и их соли. Ароматические кислоты -- производные ароматических углеводородов, у которых в бензольном ядре один или несколько атомов водорода замещены карбоксильными группами (--СООН). В качестве лекарственных веществ и исходных продуктов синтеза наибольшее значение имеют кислоты *бензойная* и *салициловая (фенолокислота)*. Наличие ароматического ядра в молекуле усиливает кислые свойства вещества. В лечебной практике применяют также *натрия бензоат* и *натрия салицилат*.

Кислоту бензойную синтезируют, окисляя толуол различными окислителями (кислоты азотная или хромовая, калия дихромат, марганца диоксид), а кислоту салициловую получают карбоксилированием фенола по реакции Кольбе--Шмидта (механизм реакции заключается во внедрении диоксида углерода в бензольное ядро). *Натрия бензоат* и *натрия салицилат* получают, выпаривая досуха раствор соответствующей кислоты.

Кислоты мало растворимы в воде (в кипящей воде растворимы), легко -- в этаноле и эфире. Кислота салициловая умеренно растворима в хлороформе. Соли кислот легко растворимы в воде, натрия салицилат растворим, а бензоат натрия умеренно растворим в этаноле.

Идентифицировать кислоту бензойную можно, превращая ее в кислоту салициловую, путем нагревания раствора кислоты бензойной с избытком карбоната натрия и последующей фильтрации. К фильтрату добавляют 0,3%-ный раствор пероксида водорода и 1%-ный раствор железосамониевых квасцов. После нагревания в течение 5 мин на кипящей водяной бане появляется фиолетовое окрашивание. Для испытания подлинности кислоты салициловой и натрия салицилата используют раствор хлорида железа (III). При pH 2--3 образуется окрашенный в красный цвет моносалицилат железа (III), при pH 3--8 -- красного цвета дисалицилат, а при pH 8--10 -- желтого цвета трисалицилат (pH раствора зависит от соотношения препарата и реактива). Кроме того, подлинность натрия бензоата и натрия салицилата устанавливают по иону натрия (окраска бесцветного пламени горелки в желтый цвет) и по выделению соответствующих кислот после нейтрализации растворов препаратов разведенной азотной кислотой.

Количественное определение бензойной и салициловой кислот по ГФ основано на использовании метода нейтрализации. Препараты растворяют в этаноле и титруют (индикатор -- фенолфталеин). Натрия бензоат и натрия салицилат количественно определяют методом нейтрализации титрованным раствором соляной кислоты, используя

смешанный индикатор (смесь равных количеств метилового оранжевого и метиленового синего).

Хранят в хорошо закупоренной таре. Кислоты используют как антисептические средства (салициловая кислота проявляет еще противовоспалительное и анальгетическое действие), натрия бензоат назначают как отхаркивающее средство, а натрия салицилат проявляет противоревматическое, противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

Производные фенолоксилов. К этой группе относят препараты сложных эфиров салициловой кислоты и производные амида салициловой кислоты.

Препараты сложных эфиров салициловой кислоты. В ГФ включены три препарата из сложных эфиров салициловой кислоты: *кислота ацетилсалициловая*, *метилсалицилат* и *фенилсалицилат*. Для их получения используют общие способы синтеза сложных эфиров. Промышленный способ получения кислоты ацетилсалициловой основан на нагревании смеси салициловой кислоты, уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты. Сложные эфиры -- метилсалицилат и фенилсалицилат образуются при взаимодействии карбоксильной группы салициловой кислоты с метиловым спиртом и фенолом. Метилсалицилат получают нагреванием смеси салициловой кислоты с избытком метанола в присутствии концентрированной серной кислоты. Фенилсалицилат получают, нагревая смесь салицилата натрия, фенолята натрия и трихлороксида фосфора (V).

Кислота ацетилсалициловая и фенилсалицилат -- твердые кристаллические вещества, метилсалицилат -- жидкость с характерным запахом. Препараты фактически не растворимы или мало растворимы в воде, но легко или растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов, этаноле и других органических растворителях.

Подлинность устанавливают реакцией гидролиза в кислой или щелочной среде с последующей идентификацией продуктов гидролиза (салициловая кислота, фенол).

Количественное определение всех трех препаратов проводят с помощью реакций щелочного гидролиза (нагревание с гидроксидом натрия и титрация с фенолфталеином).

Препарат хранят в хорошо закупоренной таре. Назначают, используя их фармакологические качества: противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее. Выраженными вышеперечисленными свойствами обладает комплексный препарат ацелизин -- смесь D, L-лизина ацетилсалицилата и глицина (9:1), который обладает антитромбическим действием (как и ацетилсалициловая кислота в сублечебных дозах).

Препараты, производные амида салициловой кислоты. К данной группе относятся *салициламид*, *оксафенамид*, *фенасал*. Исходные продукты

их синтеза -- сложные эфиры салициловой кислоты (метилсалицилат, фенолсалицилат).

Подлинность устанавливают с помощью общей реакции на фенольный гидроксил, действуя раствором хлорида железа (III), учитывая их растворимость (салициламид -- водный раствор, оксафена-мид и фенасал -- спиртовые растворы). Салициламид и оксафенамид приобретают красно-фиолетовое окрашивание, фенасал выпадает в желтый осадок.

Количественное определение двух препаратов проводят, устанавливая содержание образующегося при щелочном гидролизе аммиака (салициламид) или определяя содержание азота (оксафенамид). Фенасал определяют по содержанию органически связанного хлора методом титрования. Кроме того, для количественного определения всех трех препаратов может быть использован спектрофотометрический метод (оптимальный растворитель -- 0,1 М раствор гидроксида натрия).

Хранят в хорошо закупоренной таре (фенасал по списку Б). Фенасал используют как антигельминтик, оксафенамид в качестве желчегонного средства, а салициламид в тех же случаях, что и ацетилсалициловую кислоту.

Ацетаминопроизводные ароматического ряда. По химической структуре и фармакологическим свойствам препараты этого ряда можно разделить на производные л-аминофенола и диал-киламиноацетанилида. Первые обладают жаропонижающим и болеутоляющим, а вторые -- местноанестезирующим действием.

Производные л-аминофенола. Эти препараты в основе своей химической структуры содержат молекулу анилина. В лечебной практике используют *фенацетин* и *парацетамол*. Препараты представляют собой кристаллические вещества, мало растворимые в воде (парацетамол растворим несколько лучше), растворимы в этаноле. Фенацетин мало растворим, а парацетамол практически не растворим в эфире и хлороформе.

Оба препарата образуют окрашенные соединения с раствором дихромата калия и разведенной соляной кислоты. Появляется неизменяющееся фиолетовое окрашивание (парацетамол) или фиолетовое окрашивание, переходящее в вишнево-красное (фенацетин). Кроме того, подлинность парацетамола подтверждают по УФ-спектру.

Для количественного определения парацетамола используют нитритометрический метод (по продукту кислотного гидролиза -- я-аминофенолу). Фенацетин количественно определить трудно, поэтому ограничиваются испытанием на подлинность и чистоту, обнаруживая допустимое содержание примеси ацетанилида, и-хлорацетанилида и л-фенетидина.

Хранят в хорошо закупоренной таре по списку Б. Применяют в качестве жаропонижающих и болеутоляющих средств (фенацетин более токсичен).

Производные диалкиламиноацетанилида. В анестезиологии применяют *тримекаин* и *лидокаин* (*ксикаин*). Представляют собой белые

или с желтоватым оттенком порошки, легко растворимые в воде, этаноле и хлороформе.

Подлинность устанавливают по ИК-спектру, снятому в вазелиновом масле. Он должен лежать в области от 4000 до 700 см⁻¹, иметь те же полосы поглощения, что и спектр стандартного образца. Кроме того, подлинность тримекаина подтверждают цветной реакцией с раствором ацетата меди (зеленое окрашивание). Лидокаин переводят в основание, растворяют в этаноле и испытывают на подлинность с помощью цветной реакции с раствором хлорида кобальта (синевато-зеленый осадок).

Количественно препараты определяют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:20). Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатором -- кристаллический фиолетовый или судан (III).

Хранят в хорошо укупоренной таре по списку Б. Используют в качестве анестетиков для всех видов анестезии. Кроме того, они обладают антиаритмическим действием.

Аминокислоты ароматического ряда и их производные. Производные л-аминобензойной кислоты. Сложные эфиры л-аминобензойной кислоты -- *анестезин*, *новокаин*, *дикаин* -- применяют как анестетики, а *новокаинамид* -- в качестве антиаритмического средства.

Исходным продуктом всех этих препаратов служит л-нитробензойная кислота. При производстве анестезина используют метод, основанный на ацилировании этанола с помощью л-нитробензойной кислоты с последующим восстановлением полученного этилового эфира л-нитробензойной кислоты до анестезина. Способ получения новокаина основан на переэтерификации анестезина Э-диэтилами-ноэтанолом в присутствии алкоголята натрия.

Препараты представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества без запаха, легко, за исключением анестезина, растворимы в воде, все легко растворимы в этаноле.

Идентификацию производных л-аминобензойной кислоты можно провести с помощью общих реакций на первичные ароматические амиды. Анестезин открывают реакцией омыления в растворе гидроксида щелочного металла (например, натрия). Подлинность новокаина устанавливают реакцией с пергидролем и концентрированной серной кислотой -- появляется сиреневое окрашивание. Новокаинамид открывают цветной реакцией с гексацианоферратом (II) калия. В присутствии соляной кислоты после нагревания образуется светло-зеленый осадок. Дикаин при взаимодействии с йодатом калия в фосфорнокислой среде при нагревании образует фиолетового цвета продукт.

Для количественного определения производных л-аминобензойной кислоты ГФ рекомендует нитритометрический метод. При этом происходит образование солей диазония. Имеются и другие методы, например спектрометрический, неводного титрования, броматометрический и др.

Хранят в хорошо закупоренной таре, дикаин по списку А, остальные по списку Б. Используют как анестетики, за исключением но-вокаинамида (антиаритмическое средство).

Производные о-аминобензойной (антраниловой) кислоты. К числу этих соединений относится *кислота мефенаминовая* и *мефенамина натриевая соль*. Первая практически не растворима в воде, мало растворима в этаноле, ацетоне и хлороформе, растворима в диметилформамиде. Соль легко растворима в воде, растворима в этаноле и дает положительную реакцию на ион натрия.

Подлинность препаратов подтверждают по характеру УФ-спектров растворов в смеси этанола и 1 М раствора соляной кислоты (99:1). Максимумы поглощения у обоих препаратов должны быть в области 279 и 350 нм.

Количественное определение выполняют методом нейтрализации, титруя раствор кислоты мефенаминовой в диметилформамиде 0,1 М раствором гидроксида натрия и смеси метанола и бензола до синего окрашивания (индикатор -- тимоловый синий). Натриевую соль кислоты мефенаминовой количественно определяют гравиметрическим методом. Можно использовать и потенциометрию.

Хранят по списку Б в сухом, защищенном от света месте. Назначают в качестве анальгезирующих, противовоспалительных и жаропонижающих средств.

Из других лекарственных средств, содержащих в молекуле остаток дифениламина (как кислота мефенаминовая), следует отметить *ортофен* (вольтарен), обладающий выраженным анальгетическим, противовоспалительным, антиревматическим и жаропонижающим действием.

Производные п-аминосалициловой кислоты. и-Аминосалициловая кислота (ПАСК) и ее производные обладают бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

В ГФ включены два производных ПАСК: *натрия парааминосалицилат* и *бепаск*, исходным продуктом синтеза которых может служить «-нитрофенол. Представляют собой белые порошки, иногда с желтым, розовым или кремовым оттенком. Натриевая соль ПАСК легко растворима в воде, а бепаск, являющийся кальциевой солью, практически нерастворим. В этаноле препараты трудно растворимы.

При установлении подлинности препаратов обнаруживают наличие иона натрия у натрия /ш/ш-аминосалицилата и иона кальция у бепаска (после предварительного нагревания препарата в разведенной соляной кислоте). Присутствие в молекулах препаратов фенольных гидроксильных групп позволяет применять для их идентификации реакции на фенолы.

Для количественного определения натрия иорд-аминосалицилата ГФ рекомендует нитритометрию с внешним индикатором (йодкрах-мальной бумагой). Определение можно также выполнить бромато-метрическим и

йодхлорометрическим методами подобно определению п-аминобензойной кислоты. Имеются и другие способы. Бепаск количественно определяют по иону кальция трилонометрическим методом. Препарат предварительно сжигают и прокаливают в муфеле.

Хранят в хорошо закупоренной таре. Используют в качестве противотуберкулезных средств.

Амидированные производные сульфокислот. Для синтеза амидированных производных сульфокислот (а также сульфаниламидов) используют общий принцип, основанный на взаимодействии ароматических углеводов с хлорангидридом серной кислоты. Полученное производное амида бензолсульфокислоты -- промежуточный продукт синтеза всех амидированных производных сульфокислот.

Препараты хлорпроизводных амидов сульфокислот. К данной группе относятся моно- и дихлорзамещенные препараты амидов сульфокислот: *хлорамин Б* и *дихлорамин Б*. Они обладают способностью легко отщеплять атомы «активного хлора», который проявляет окислительные свойства. Буквенные обозначения указывают на то, что для их получения используют бензол. Различают их по содержанию активного хлора.

В практике используют *хлорамин Б* и *пантоцид* (производное дихлорамина Б). Для их синтеза используют общий принцип, основанный на получении амида бензолсульфокислоты, который затем хлорируют с помощью гипохлорита натрия.

Хлорамин Б растворим в воде, очень мало -- в эфире и хлороформе. Пантоцид очень мало растворим в воде и разделенных кислотах, но легко в растворах щелочей ввиду наличия в молекуле карбоксильной группы.

При испытании на подлинность используют способность растворов препаратов изменять окраску индикаторов, а затем постепенно обесцвечивать их. Водный раствор хлорамина Б окрашивает красную лакмусовую бумагу в синий цвет (ввиду образования щелочи при гидролизе). Пантоцид окрашивает в красный цвет щелочной раствор метилового красного (за счет кислой реакции раствора препарата).

Наличие активного хлора в препаратах устанавливают по реакции с йодидом калия в присутствии хлороформа, слой которого окрашивается в фиолетовый цвет. На этой же реакции основано количественное определение препаратов йодометрическим методом. Выделившийся йод титруют тиосульфатом натрия.

Хлорамин Б должен содержать 25-29%, а пантоцид не менее 50 % активного хлора.

Хранят в хорошо закупоренной таре. Используют в качестве антисептиков и дезинфицирующих средств (хлорамин Б).

Производные алкилуреидов сульфокислот. Из многочисленных производных алкилуреидов сульфокислот используют: *бутамид*, *хлорпропамид*, *букарбан*, *глибенкламид*.

Подлинность препаратов можно установить методом спектрофотометрии в УФ-области по расположению максимумов поглощения или по удельному показателю поглощения. Так, 0,001%-ный раствор бутамида в 0,01 М растворе гидроксида натрия имеет максимум поглощения при 227 нм. Удельный показатель поглощения в этой области должен быть от 405 до 435.

Количественное определение бутамида, хлорпропамида и глибенкламида выполняют методом кислотно-основного титрования, используя кислые свойства препаратов, обусловленные наличием сульфамидной группы. Количественное определение бугарбана проводят по функциональной группе (первичная ароматическая группа) нитритометрическим методом, устанавливая точку эквивалентности с помощью потенциометра.

Хранят по списку Б в сухом, защищенном от света месте. Применяют в качестве противодиабетических средств, стимулирующих р-клетки поджелудочной железы.

Производные амидов сульфаниловой кислоты. Сульфаниламиды являются производными л-амидобензолсульфамида (амида сульфаниловой кислоты). Их классифицируют по характеру радикалов. Первый амид сульфаниловой кислоты был синтезирован в 1908 г. (Гельмо), но только в 1935 г. Домагк установил антимикробные свойства *пронтозила* (красителя, полученного из амида сульфаниловой кислоты). Сульфаниламиды обладают не только структурным, но и геометрическим сходством с л-аминобензойной кислотой.

Синтез сульфаниламидных препаратов осуществляют по общей схеме получения амидов сульфокислот. Исходные продукты синтеза должны содержать ацилированную первичную ароматическую аминогруппу. Это позволяет предохранить ее от изменений в процессе синтеза. На последнем этапе синтеза ацилированный амин гидролизуют, получая первичный амин. Наиболее рациональным и экономичным является синтез сульфаниламидных препаратов из ЛГ-карбометоксисульфанилхлорида (фенилуретилансульfoxлорида), который получают действием избытка хлорсульфоновой кислоты на *iV*-фенилметилуретан. При последующем синтезе сульфаниламидов действуют аммиаком (при получении стрептоцида) либо замещают атом хлора алифатическим или гетероциклическим амином, после чего уретановую группировку подвергают гидролизу. Так получают большинство сульфаниламидов.

Сульфаниламиды -- белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключения: сульфапиридазин (желтая окраска), салазопиридазин (оранжевый цвет), салазодиме-токсин (буровато-оранжевый порошок). Они мало или практически нерастворимы в воде, этаноле, эфире, хлороформе. Некоторые из них растворимы в ацетоне, а уросульфан -- легко растворим. Натриевые соли (сульфацил-натрий,

норсульфазол-натрий, сульфацил-дазин-натрий и др.) легко растворимы в воде и практически не растворимы в органических растворителях. Кислотные свойства у сульфаниламидов выражены сильнее, чем основные за счет наличия в молекуле группы $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, содержащей подвижный атом водорода, благодаря чему они образуют с щелочами соли. Поэтому почти все сульфаниламиды растворяются в растворах щелочей (исключение сульгин) с образованием натриевых солей.

Для испытаний на подлинность используют общие и частные реакции, обусловленные наличием тех или иных функциональных групп в молекулах препаратов. Например, образование азокрасителя является общей реакцией не только на сульфаниламиды, но и на все соединения, содержащие в молекуле незамещенную первичную ароматическую аминогруппу. Химизм реакции основан на образовании хлорида диазония в результате действия раствором нитрата натрия и разведенной соляной кислотой. Последующее сочетание хлорида диазония с фенолами приводит к образованию азокрасителя. ГФ рекомендует для выполнения этой реакции щелочной раствор р-нафтола (появляется вишнево-красное окрашивание или образуется осадок оранжево-красного цвета). Кроме того, в этих целях можно использовать реакции конденсации, галогенирования, обнаружения серы, лигниновую пробу, пиролиз сульфаниламидных препаратов, реакцию с растворами солей тяжелых металлов, реакции с нитропруссидом, окисления, а также ряд частных реакций -- образования аммиака при пиролизе уросульфана и сульгина, сероводорода при пиролизе норсульфазола и его натриевой соли, обнаружение (по запаху) уксусной кислоты при гидролизе сульфацил-натрия, выделение при гидролизе фталазола и фтазина фталевой кислоты, которую затем идентифицируют по реакции образования флуоресцеина. Некоторые из этих реакций используют и для количественного определения.

При испытании на чистоту определяют отсутствие или предельное содержание допустимых количеств органических примесей, сульфатов, хлоридов, тяжелых металлов, контролируют кислотность (или щелочность), цветность растворов. Для некоторых сульфаниламидов ГФ рекомендует дополнительные тесты.

Для количественного определения применяют ряд методов, из которых ГФ рекомендует нитритометрию для препаратов, являющихся производными первичных ароматических аминов. Определение основано на способности первичных ароматических аминов образовывать в кислой среде диазосоединения. В качестве титранта используют нитрит натрия (0,1 М раствор). Метод нейтрализации также можно использовать для количественного определения сульфаниламидов и их солей. Он основан на способности сульфаниламидов образовывать с щелочами соли. Метод броматометрии основан на реакции галогенирования сульфаниламидов. Титруют раствором бромата калия в кислой среде в присутствии бромида.

Конец прования устанавливают либо по обесцвечиванию (бромом) индикатора метилового оранжевого, либо йодометрически.

На подобной реакции основан и метод йодохлорометрии. Йодирование осуществляют с помощью титрованного хлористоводородного раствора хлорида йода, избыток которого устанавливают йодометрически. Метод аргентометрии может быть применен для количественного определения препаратов, образующих серебряные соли, например норсульфазола (индикатор -- хромат калия). Реакцию проводят в присутствии буры (для снижения концентрации водородных ионов). Метод окисления и определения по сульфат-иону основан на реакции озоления сульфаниламидов при осторожном нагревании с не содержащими примеси сульфатов 30%-ным раствором пероксида водорода в присутствии следов хлорида железа (III). Получается светлая, совершенно прозрачная жидкость, содержащая эквивалентное препарату количество сульфат-ионов, которые определяют либо гравиметрическим, либо титрическим методом, используя в обоих случаях раствор хлорида бария.

Для идентификации и количественного определения сульфаниламидов используют физико-химические методы. В НТД включены методы идентификации сульфаниламидов по УФ-спектрам поглощения с использованием растворов гидроксида натрия и соляной кислоты, устанавливая максимумы и минимумы поглощения. В этих целях можно использовать и ИК-спектроскопию с растворителем диметилсульфоксидом. Весьма информативной является спектроскопия ПМВ для сульфаниламидов, имеющих гетероциклическую и ароматическую структуру. Для сульфаниламидов, имеющих в молекуле первичную ароматическую аминогруппу, приемлем потенциометрический метод. Титрантом служит 0,1 М раствор сульфата церия (IV) в присутствии серной кислоты (рН 1,5). Эквивалентный объем титранта находят графически по способу тангенсов; титруют с каломельным и платиновым электродами. Количественное определение препаратов, являющихся азосоединениями (салазопиридазин и салазодиметоксин), можно выполнить полярографическим методом. Полярографируют растворы в диметилформамиде, снимая полярограмму в токе азота в интервале 0,2--0,4 В относительно насыщенного каломельного электрода. Расчет ведут по калибровочному графику.

Все сульфаниламиды хранят по списку Б в хорошо закупоренной таре (стеклянных банках с притертыми крышками). При хранении препаратов происходит их разложение под действием света и кислорода воздуха.

Назначают в качестве химиотерапевтических средств при бактериальных инфекциях, вызываемых чувствительными к сульфаниламидам микроорганизмами.

Ари л а л к и л а м и н ы и их произвол н ые. Алкалоиды, производные фенил ал кил аминов. К производным алкиламинов относятся

как природные БАВ (алкалоиды, гормоны, антибиотики), так и их синтетические аналоги. Из алкалоидов фен ил ал килам инн ой природы лечебное значение имеют *эфедрин* (содержится в забайкальской эфедре) и *дэфедрин*, содержащийся в эфедре хвощовой (горной).

Эфедрина гидрохлорид и дэфедрин (фармакопейные препараты) -- белые или бесцветные кристаллические вещества, легко растворимые в воде, умеренно (эфедрина гидрохлорид) и легко (дэфедрин) -- в этаноле и практически не растворимые в эфире. Отличаются по температуре плавления. Дают положительную реакцию на хлориды.

Обнаружить основание эфедрина можно с помощью двух испытаний (по ГФ). Одно заключается в разрушении препарата до образования бензальдегида при нагревании гексацианоферратом (III) калия. Бензальдегид имеет запах горького миндаля. Другой способ основан на образовании соединения синего цвета при взаимодействии препарата с раствором сульфата меди. При взбалтывании реакционной смеси с эфиром последний приобретает фиолетово-красный цвет, а водный слой сохраняет синее окрашивание. Этой же реакцией можно установить подлинность дэфедрина, у которого в тех же условиях появляется сине-фиолетовое окрашивание. Кроме того, подлинность обоих препаратов можно определить спектрофотометрическим методом.

НТД рекомендует определение препаратов в неводной среде, которое основано на использовании в качестве растворителей муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Титрантом служит хлорная кислота. Количественное определение препаратов можно также выполнить методом нейтрализации (по связанной соляной кислотой) или аргентометрически (по хлорид-иону). Для количественного определения эфедрина гидрохлорида в лекарственных формах используют УФ-спектрометрию или фотоколориметрию.

Хранят препараты по списку Б в хорошо укупленной таре. Применяют в качестве адреномиметических средств.

Гормоны надпочечников, производные фепилалкиламинов и их синтетические аналоги. Мозговой слой надпочечников вырабатывает гормон адреналин, а корковый -- около 40 различных гормонов, известных под названием кортикостероиды. Получают эти препараты из надпочечников скота. Применяют *адреналина гидротартрат*, *норадреналина гидротартрат* и их синтетические аналоги ~ *мезатон* и *изадрин*.

Препараты представляют собой белые кристаллические вещества. Иногда с сероватым или желтоватым оттенком. Легко растворимы в воде и практически нерастворимы в эфире. В этаноле адреналина и норадреналина тартраты мало растворимы, изадрин умеренно, а ме-затон легко растворим.

Имеется много цветных реакций на адреналин и его аналоги. НТД рекомендует общую цветную реакцию с раствором хлорида железа (III). Адреналин, норадреналин, изадрин образуют с этим реактивом изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от капли раствора аммиака в

вишнево-красное, а затем в оранжево-красное. Раствор мезатона приобретает фиолетовый цвет.

Основное испытание на чистоту -- обнаружение допустимых пределов примесей промежуточных продуктов синтеза. В адреналине обнаруживают адреналон, а в норадреналине -- норадреналон, используя различия в УФ-спектрах поглощения этих веществ.

Количественное определение адреналина и норадреналина гидротартратов по ГФ выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титруя 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор -- метиловый фиолетовый или кристаллический фиолетовый). Мезатон определяют броматометрическим методом. Изадрин, а также мезатон количественно определяют методом неводного титрования, но в присутствии ацетата ртути (II) с индикатором кристаллическим фиолетовым.

Препараты хранят по списку Б в хорошо закупоренной таре из оранжевого стекла. К инъекционным растворам адреналина и норадреналина для стабилизации добавляют 0,1 % натрия метабисульфита (пентаоксодисульфата натрия), обладающего восстановительными свойствами. Применяют препараты в качестве адреномиметических средств.

Производные окси фенил алифатических аминокислот. Эта группа веществ, относящихся к катехоламинам, очень сходна с адреналином и норадреналином. В качестве лекарственных веществ используют *леводопу* и *метилдопу*. Леводопа растворима в воде (1:300) и мало в этаноле, вторая -- мало растворима в воде и этаноле. Отличить препараты друг от друга можно по величине удельного оптического вращения. Подлинность препаратов можно подтвердить ИК-спектром с соответствующим стандартным образцом или спектром сравнения. Количественно определяют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя смесь ледяной уксусной кислоты и диоксана.

Хранят препараты по списку Б в хорошо закупоренной таре. Используют в медицине. Леводопу применяют при болезни Паркинсона, а метилдопу -- в качестве гипотензивного средства.

Антибиотики, производные нитрофенилалкиламинов. К этой группе соединений относят *хаорамфеникол*, или *левомицетин* (отечественное название), -- производное нитробензола, который был первым синтезирован в промышленном масштабе. В лечебной практике используют *левомицетин*, *левомицетина стеарат*, *левомицетина сукцинат* (растворимый). Это -- белые с желтовато-зеленым оттенком кристаллические вещества без запаха. Левомецетина стеарат отличается от левомецетина отсутствием горького вкуса. Подлинность препарата можно установить по удельному вращению растворов.

Левомецетин мало растворим в воде, эфире, хлороформе, легко -- в этаноле, в котором его эфиры трудно растворимы. Левомецетина сукцинат

практически не растворим в хлороформе, а левомицетина стеарат -- легко (растворы мутные).

Для качественного и количественного определения препаратов используют спектрофотометрию в УФ-области. По ГФ подлинность левомицетина устанавливают по удельному показателю поглощения 0,002%-ного водного раствора при длине волны 278 нм. Левомицетина стеарат определяют эти же методом в спиртовых растворах при длине волны 272 нм; препарат должен содержать 51--55% левомицетина. Левомицетина сукцинат определяют этим же методом, измеряя оптическую плотность 0,002%-ного раствора при длине волны 275 нм. Содержание левомицетина в препарате должно быть не менее 67 %. Кроме того, количественное определение левомицетина по ГФ выполняют нитритометрическим методом после предварительного восстановления в кислой среде цинковой пылью. В этих целях можно использовать и броматометрический метод с предварительным гидрированием нитрогруппы в аминогруппу с помощью цинковой пыли и соляной кислоты при нагревании на кипящей водяной бане.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре. Назначают при инфекционных заболеваниях, вызываемых чувствительной к препаратам микрофлорой. Левомицетина сукцинат, кроме орального применения, вводят внутримышечно, подкожно и внутривенно.

Производные арилоксипронаноламинов. Представитель этой группы *анаприлин* растворим в воде и этаноле, мало -- в хлороформе, практически не растворим в эфире. Растворы в воде дают опалесценцию, исчезающую при подкислении 2--3 каплями минеральной кислоты.

Подлинность анаприлина подтверждают путем сравнения ИК-спектра со спектром стандартного образца. Спектр поглощения раствора препарата в метаноле (20 мкг/мл) имеет в УФ-области максимум при 209, 306 и 319 нм.

Количественное определение проводят при помощи неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты раствора ацетата ртути в том же растворителе. Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатором -- кристаллический фиолетовый.

Хранят препарат по списку Б в хорошо укупоренной таре.

Используют как антиаритмическое средство, а также при стенокардии и гипертонии.

Йодированные производные арилалифатических и ароматических аминокислот. К этой группе относится гормон тироксин, выделенный из щитовидной железы животных. Фармакопейный препарат *тиреоидин* получают измельчением обезжиренных и высушенных щитовидных желез убойного скота. Препарат содержит в основном гормоны 1-тироксини 1-3,5,3'-трийодтиронин (активнее в 3-5 раз).

Для установления подлинности тиреоидин по ФС сжигают в колбе с кислородом и в качестве поглощающей смеси используют раствор

крахмала, содержащего 0,2 % сульфаминовой кислоты. Затем содержимое колбы охлаждают (энергично встряхивая); поглощающий слой окрашивается в синий цвет.

Из примесей определяют жир (не более 2 %) и йодиды. Содержание йода определяют, как и при испытании подлинности, -- методом сжигания в кислороде (ГФ XI, вып. 1, с. 181). Препарат должен содержать 0,17--0,23% органически связанного йода.

Препарат хранят по списку Б в хорошо укупореженных банках темного стекла.

Используют для лечения гипофункции щитовидной железы.

АЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (ЦИКЛОАЛКАНЫ)

Терпены. Это -- углеводороды и их кислородсодержащие производные, входящие в состав эфирных масел и смол хвойных растений. Общая суммарная формула всех терпенов является кратной от C_5H_8 , т. е. $(C_5H_8)_n$. Они имеют ациклическую и циклическую структуру, которые могут, в свою очередь, иметь моно- и бициклы. В лечебной практике используют моноциклические и бициклические терпены (так классифицируют лекарственные вещества этого класса).

Препараты моноциклических терпенов. К данной группе препаратов относятся *ментол*, *валидол* и *терпингидрат*, которые по химическому строению представляют производные гидроароматического углеводорода -- ментана.

Ментол получают из мятного масла и синтетически. Валидол -- это 25%-ный раствор ментола в метиловом эфире изовалериановой кислоты. Терпингидрат получают из скипидара, основным компонентом которого является пинен.

Ментол и терпингидрат -- бесцветные кристаллические вещества, валидол -- жидкость. Ментол и терпингидрат мало растворимы в воде, валидол -- не растворим. В этаноле ментол и валидол легко растворимы, терпингидрат растворим. В отличие от терпин-гидрата ментол легко растворим в эфире, жирных маслах, вазелиновом масле.

Для идентификации ментола и валидола НТД рекомендует цветную реакцию с концентрированной серной кислотой в присутствии ванилина. Появляется желтое окрашивание, которое при добавлении воды переходит в малиново-красное. Терпингидрат при добавлении концентрированной серной кислоты образует мутный осадок и приобретает характерный запах. Он может образовывать окрашенные продукты после выпаривания его смеси со спиртовым раствором хлорида железа (III). При растворении остатка в бензоле он окрашивается в синий цвет.

Количественное определение ментола основано на ацетилировании уксусным ангидридом в среде безводного пиридина (при нагревании с обратным холодильником). Избыток уксусного ангидрида разлагают водой

до уксусной кислоты и титруют ее 0,5 М раствором гидроксида натрия (индикатор -- фенолфталеин).

В валидоле количественно определяют содержание метилового эфира изовалериановой кислоты, омыляя его 1 М спиртовым раствором гидроксида калия (кипятят 5 ч с обратным холодильником). Избыток гидроксида калия оттитровывают 0,5 М раствором соляной кислоты (индикатор фенолфталеин). Для определения терпингида-та в таблетках рекомендован гравиметрический метод, основанный на извлечении его этанолом, удалении последнего при нагревании на водяной бане, высушивании остатка до постоянной массы в эксикаторе и взвешивании.

Препараты хранят в хорошо укупоренной таре при температуре не выше 15 °С.

Ментол применяют наружно и внутрь при воспалении верхних дыхательных путей, терпингидрат -- как отхаркивающее, а валидол -- как спазмолитическое средство.

Препараты бициклических терпенов. Природный бициклический терпен -- *камфору* и ее производные -- бромкамфору и *кислоту сульфокамфорную* применяют в лечебной практике. Вещества представляют собой производные углеводорода камфана (борнилана). Камфора -- кетопроизводное камфана. Ввиду наличия в молекуле двух асимметрических атомов углерода существует \wedge -камфора (правовращающийся изомер), / -камфора (левовращающийся изомер) и рацемическая камфора. Природную \wedge -камфору получают из камфорного дерева, произрастающего в Японии и Китае (в основном на Тайване), путем отгонки водяным паром из измельченной древесины. Затем подвергают очистке возгонкой и отжимают на прессах. Синтетическую / -камфору получают из пихтового масла, а рацемическую -- из пинена, содержащегося в скипидаре. Бромкамфору получают действием брома на камфору.

Камфора почти нерастворима, а бромкамфора мало растворима в воде, обе легко растворимы в этаноле, эфире, хлороформе, жирных маслах. Кислота сульфокамфорная легко растворима в воде и этаноле, но мало -- в эфире.

Для идентификации препаратов применяют реакции образования оксимов, фенилгидразонов, семикарбазонов благодаря наличию кетогруппы. Подлинность камфоры можно подтвердить по температурам плавления производных: α -нитрофенилгидразона (244 °С), 2,4-динитрофенилгидразона (162 °С), оксима (129 °С), семикарбазона (236 °С). Имеются способы идентификации спиртовых растворов камфоры и бромкамфоры методом УФ-спектрометрии, Камфора имеет максимум поглощения при 290 нм с незначительным удельным показателем поглощения (около 2), бромкамфора -- при 306 нм (удельный показатель поглощения 4,34). Испытание на подлинность и количественное определение бромкамфоры основано на отщеплении атома брома от органической части молекулы. Подлинность кислоты сульфокамфорной

подтверждают наличие сульфо- и кетогрупп. Испытание на подлинность и количественное определение камфоры рацемической для инъекций по ФС выполняют методом ГЖХ. Кроме того, для количественного определения используют метод нейтрализации в водной среде (индикатор фенолфталеин). Способ количественного определения камфоры основан на ее взаимодействии с определенным количеством гидроксилamina.

Препараты хранят в хорошо закупоренных банках в прохладном месте (учитывая их летучесть). Применяют в качестве стимуляторов ЦНС (аналептики) и кардиотонических средств.

Производные циклогексана. Циклогексенизопреноидные витамины (ретинолы). Содержат триметилциклогексеновый цикл, связанный с тетраенольной цепью, которая имеет спиртовую или альдегидную группы. Основной представитель -- *ретинол* (аксерофтол, витамин А). Природный ретинол -- *транс-изомер*; известны также α -и β -изомеры, обладающие А-витаминной активностью.

Основной источник получения витаминов комплекса А - печень рыб, которую после измельчения обрабатывают 25%-ным раствором натрия гидроксида 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 извлекают ретинол дихлорэтаном. Растворитель отгоняют, а ретинол подвергают перекристаллизации. В ГФ включен препарат *ретинола ацетат*, который практически не растворим в воде, растворим в органических растворителях и жидких маслах. Это -- белые или бледно-желтые кристаллы с температурой плавления 53-57 °С.

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 реакции проводят и его количественное определение спектрофото-метрическим или фотоколориметрическим методом в абсолютном спирте.

Препарат хранят в запаянных ампулах, в темном месте, при температуре не выше 5 °С (ввиду легкой окисляемости). Растворы ретинола в масле хранят по списку Б в заполненных доверху, хорошо закупоренных склянках оранжевого цвета, при температуре не выше 10 °С. Применяют при гипо- и авитаминозах.

Циклогексанолэтиленгидриндановые витамины (кальциферолы). Имеется несколько витаминов группы D: D₂, D₃, D₄, D₅, D₆, D₇. Природные витамины D₂ и D₃, как и ретинолы, содержатся в печени и жировой ткани рыб и в небольшом количестве в яичном желтке, икре, сливочном масле, молоке.

Провитамин эргокальциферола служит эргостерин, который получают экстракцией из дрожжей. При УФ-облучении эргостерина получают ряд препаратов, в т. ч. эргокальциферол. В лечебной практике

получают производные эргокальциферолов: эргокальциферол, дигидротахистерол, оксидевит.

Эти препараты практически нерастворимы в воде, легко растворимы или растворимы (дигидротахистерол) в этаноле. Трудно и медленно (эргокальциферол умеренно) -- в растительных маслах.

Испытание на подлинность препаратов по МФ и ФС выполняют, измеряя спектр УФ-поглощения этанольных растворов в области 240-- 280 нм. Эргокальциферол и оксидевит имеют максимумы поглощения при 265 нм, а дигидротахистерол -- при 242,5; 251 и 260,5 нм. УФ-спектрофотометрию используют для количественного определения эргокальциферола и оксидевита (при 265 нм), дигидротахистерола (251 нм). Растворитель -- этанол. Расчет содержания препаратов выполняют относительно ГСО.

Реактивом для определения эргокальциферола, как и ретинола, служит раствор хлорида сурьмы (III), но образуется не синее (у ретинола), а оранжево-желтое окрашивание. ГФ рекомендует при выполнении реакции на эргокальциферол добавлять к реактиву 2 % аце-тилхлорида (появляется оранжево-желтое окрашивание).

Препараты хранят по списку Б в герметически укупоренных, доверху заполненных склянках оранжевого стекла, в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 10 °С. Используют при нарушении D-витаминного обмена.

Стероидные гормоны и их полусинтетические аналоги. Кортикостероиды и их полусинтетические аналоги. По действию на организм кортикостероиды условно делят на две группы: минералокортикостероиды и глюкокортикостероиды. Первая группа активно регулирует минеральный обмен и слабо -- углеводный и белковый обмены. Вторая группа активно регулирует углеводный и белковый обмены и слабо -- минеральный. Наиболее широко из минералокортикостероидов применяют *дезоксикортикостерона ацетат*, а из глюкокортикостероидов -- *кортизона ацетат*, *гидрокортизона ацетат*, его полусинтетический аналог *преднизалон* и *галогенопроизводные преднизолона*. Источники получения препаратов -- либо надпочечники убойного скота, либо природные вещества стероидной структуры, например холестерин, который считают предшественником кортико-стероидов в организме.

Структурная основа стероидных гормонов -- гидрированный скелет углеводорода циклопентанофенантрена.

Кортикостероидные препараты представляют собой белые кристаллические вещества с желтоватым или кремоватым оттенком, без запаха, практически нерастворимы в воде, трудно или мало -- в большинстве органических растворителей. Дезоксикортикостерона ацетат и кортизона ацетат легко растворимы в хлороформе. Кортикостероиды и их аналоги правовращающиеся оптические изомеры.

В испытаниях (ГФ) кортикостероидов имеется много общего. При нагревании на водяной бане смеси спиртового раствора препаратов и реактива Фелинга выпадает красно-оранжевый осадок. Реакция обусловлена восстановительными свойствами α -кетольной группировки, которая легко окисляется до карбоксильной. Кортикостероиды можно отличить друг от друга по реакции с концентрированной серной кислотой по окраске продукта. Дезоксикортикостерона ацетат дает красную окраску (после нагревания до 80--90 °С), кортизона ацетат -- вначале бесцветную, переходящую в желтую, гидрокортизон -- желтую и преднизолон -- зеленую, переходящую в красную. Имеются и другие реакции, отличающие препараты.

Для качественного и количественного анализа препаратов используют спектрофотометрию в УФ-области. Для установления подлинности и проведения испытаний на посторонние примеси МФ рекомендована также ИК-спектроскопия и метод ТСХ. Имеются и другие методики.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укуповенной таре, предохраняя от света. Используют при многих патологиях, особенно воспалительного характера.

Получен ряд галогенкортикостероидов, обладающих большой противовоспалительной активностью. Например, дексаметазон (фтором) в 7 раз активнее преднизолона и в 35 раз -- кортизона. Гестагенные гормоны и их полусинтетические аналоги. В ГФ включены препараты естественного гормона -- *прогестерон* и его полу-жнтетического аналога -- *прегнин*, оба являются производными пре-гана. Прогестерон можно получить из гормонов желтого тела яич-[иков свиней и полусинтетическим способом из соласодина как про-1ежнточнй продукт синтеза кортизона.

Это -- белые кристаллические вещества (у прегнина ГФ допускает-;я желтоватый оттенок), в воде практически не растворимы, в этаноле эфире прогестерон растворим, а прегнин очень мало растворим. В юроформе прогестерон очень мало, а прегнин мало растворим.

Для испытания подлинности и отличия препаратов НТД реко-1ендует цветную реакцию с концентрированной серной кислотой.)бразуются окрашенные в желтый (прогестерон) или малиновый (прегнин) цвета флуоресцирующие растворы. Спиртовой раствор югестерона образует с л*-динитробензолом в щелочной среде окра-1енное в красный цвет соединение. Подлинность можно установить помощью ИК-спектров, сравнивая их со спектром стандарта. По НТД прогестерон идентифицируют с помощью ИК-спектра, снятого в вазелиновом масле в области 3700--400 CM^{-1} .

Прегнин можно количественно определять методом косвенной нейтрализации, при растворении препарата в тетрагидрофуране с добавлением избытка (10 мл) 10%-ного раствора нитрата серебра и

потенциометрического титрования выделившейся азотной кислоты титрованным раствором гидроксида натрия.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупленной таре, предохраняющей от действия света. Используют в качестве гестагенных средств.

Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические препараты. Эти гормоны вырабатываются мужскими половыми железами (тестикулами) в период половой зрелости. В химическом отношении они являются производными андростана. В 1936 г. было установлено, что действие тестостерона становится более длительным после этери-фикации жирными кислотами. Эфиры создают своеобразное депо в месте введения, из которого они постепенно всасываются. На основании этих исследований был разработан *тестостерона пропионат*, наиболее активный из исследованных эфиров и устойчивый при хранении. Его получают этерификацией тестостерона пропионовым ангидридом при 110--114 °С. Полусинтетическим аналогом тестостерона является *метилтестостерон* который можно синтезировать из дегидро-эпиандростерона. Промежуточным продуктом синтеза метилтестостерона является метиландростендиол, проявляющий слабую андрогенную и высокую анаболическую (синтез белков в организме) активность. Анаболическим действием обладает и *метандростенолон*.

Препараты представляют собой белые кристаллические вещества, некоторые со слабым желтоватым оттенком, практически не растворимы в воде, легко растворимы или растворимы (метиландростендиол) в этаноле, очень легко (тестостерона пропионат) или легко растворимы в хлороформе, умеренно (метандростенолон, метилтестостерон) или легко (тестостерона пропионат) растворимы в эфире.

Наиболее достоверно подлинность препаратов можно подтвердить рекомендуемым ФС- и МФ-методом ИК-спектроскопии. Одновременно имеется много цветных и физико-химических реакций для идентификации препаратов (НТД, ГФ). Например, метод УФ-спектрофотометрии рекомендован для испытания подлинности и количественного определения андрогенных и анаболических препаратов. Растворы препаратов в этаноле имеют максимумы поглощения у тестостерона пропионата при длине волны 240 нм, метилтестостерона -- при 241 нм, метандростенолона -- при 245 нм. В 1%-ных и 5%-ных масляных растворах тестостерона пропионат определяют фотоколориметрическим методом, основанным на использовании цветной реакции с изониазидом (гидразидом изоникотиновой кислоты). Образуется изоникотиноилгидразон, имеющий желтое окрашивание.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупленной таре, предохраняя от действия света и влаги. Применяют в качестве андрогенных и анаболических средств.

Достаточно активным анаболиком является препарат стероидной структуры -- *феноболин*, который практически нерастворим в воде, трудно -- в спирте, легко -- в хлороформе и ацетоне.

Препараты эстрогенных гормонов. Эстрогенные гормоны, являясь производными эстрона, вырабатываются в фолликулах яичников. Известны три природных гормона: *эстрон*, *эстрадиол* и *эстриол*. Эти гормоны содержатся в моче беременных женщин, жеребцов и беременных кобыл. Содержание эстрона в моче жеребцов и беременных кобыл --10--25 мг в 1 л. Это позволяет использовать мочу в качестве источника получения эстрогенных гормонов. Эфиры эстрогенов, содержащиеся в моче, гидролизуют соляной кислотой, а затем свободные эстрогены извлекают органическими растворителями. При дальнейшей очистке используют способность эстрогенов растворяться в щелочах с образованием фенолятов (феноксидов). Синтез эстради-ола и эстрадиола пропионата осуществляют из эстрона путем гидрирования кетогруппы в положении 17 до эстрадиола с последующим ацилированием 3- и 17 р-оксигрупп.

Из полусинтетических аналогов эстрадиола применяют *этинилэстрадиол*, *местранол* и *эстрадиола дипропионат*.

Препараты представляют собой белые или со слабым кремоватым оттенком кристаллические вещества, практически не растворимые в воде, легко -- в хлороформе, умеренно, трудно или растворимы (этинилэстрадиол) -- в этаноле.

Для установления подлинности используют цветную реакцию с концентрированной серной кислотой. В присутствии этинилэстра-диола появляется оранжево-красная окраска с желтовато-зеленой флуоресценцией; в присутствии местранола -- кроваво-красная; эстрадиола дипропионат гидролизует с образованием пропионовой кислоты, при последующем нагревании с этанолом образуется этиловый эфир пропионовой кислоты, имеющий характерный запах. Подлинность этинилэстрадиола, местранола и эстрадиола дипропионата подтверждают по ИК-спектрам, снятым в вазелиновом масле в области от 4000 до 200 см⁻¹.

Этинилэстрадиол количественно определяют методом косвенной нейтрализации, так же как и прегнин. По МФ определение этинилэстрадиола выполняют спектрофотометрическим методом в среде безводного этанола при длине волны 281 нм. Для количественного определения эстрадиола дипропионата применяют реакцию омыления 0,1 М спиртового раствора гидроксида калия, избыток которого титруют 0,1 М раствором соляной кислоты (индикатор фенолфталеин).

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупореженных банках (этинилэстрадиол в склянках оранжевого стекла). Назначают в качестве эстрогенных средств. Местранол -- один из компонентов таблеток *инфекундина*, а этинилэстрадиол входит в состав противозачаточных средств -- *марвелона*, *нон-овлона*, *овидона*.

Синтетические препараты эстрогенного действия. Вещества эстрогенного действия имеются не только среди стероидных, но и в ряду ароматических соединений, например производных фенантрена, дифенильных и др. Так были синтезированы *синэстрол* (производное дифенилэтана) и *диэтилстильбэстрол* (производное стильбена).

Это -- белые кристаллические порошки (*синэстрол* иногда с желтоватым оттенком), без запаха, практически не растворимы или очень мало растворимы в воде. *Синэстрол* легко растворим в этаноле, а *диэтилстильбэстрол* мало растворим в хлороформе, что можно использовать для их отличия друг от друга.

Для испытания подлинности ГФ рекомендует ряд цветных реакций, например с концентрированной серной кислотой. При действии концентрированной серной кислоты на хлороформенный раствор *синэстрола* (в присутствии формалина) слой хлороформа окрашивается в вишнево-красный цвет, а раствор *диэтилстильбэстрола* приобретает оранжевое окрашивание, постепенно исчезающее после разбавления водой. При действии бромной воды на раствор *синэстрола* в ледяной уксусной кислоте появляется осадок желтого цвета. *Диэтилстильбэстрол* при той же реакции в присутствии жидкого фенола образует появляющееся при нагревании изумрудно-зеленое окрашивание.

Для идентификации и количественного определения используют УФ-спектрофотометрию. Растворы препаратов в 0,1 М растворе гидроксида натрия имеют максимумы светопоглощения в области 241 (*синэстрол*) и 260 нм (*диэтилстильбэстрол*), в этаноле раствор *синэстрола* имеет два максимума (229 и 778 нм), а *диэтилстильбэстрол* один -- 242 нм.

Кроме того, количественное определение препаратов основано на получении сложных эфиров (диацетильных производных) при нагревании с точно отмеренным количеством уксусного ангидрида, избыток которого, превратившегося в уксусную кислоту, оттитровывают 0,5 М раствором гидроксида натрия. Параллельно выполняют контрольный опыт с тем же количеством уксусного ангидрида.

Хранят препараты по списку Б в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света. По фармакологическому действию близки к природным гормонам. При пероральном применении не разрушаются в пищеварительном тракте и быстро всасываются.

Гликозиды. Гликозиды широко распространены в растительном мире. Это вещества, в которых гликозильная часть молекулы (циклическая форма Сахаров) связана через атом кислорода, серы или азота с радикалом органического соединения, не являющегося сахаром (*агликон*, или *генин*). По природе сахарной части гликозиды делят на две группы: *пиранозиды* (гликозиды с шестичленным циклом сахарного компонента) и *фуранозиды* (гликозиды с пятичленным циклом сахарного компонента). *Агликон* связан в молекуле гликозида с сахарным компонентом по типу эфирной связи через полуацетальный гидроксил.

Процесс гидролиза большинства гликозидов происходит очень легко под действием ферментов -- глюкозидаз, а также под влиянием кислот, щелочей и при нагревании.

Имеется несколько классификаций гликозидов -- ботаническая, фармакологическая и др. Исходя из химического строения гликозиды делят на три группы в зависимости от атома, связывающего сахар и агликон. Различают О-, S- (тиогликозиды) и N-гликозиды. Каждую из этих групп классифицируют по химической группе агликона.

Стероидные, или сердечные, гликозиды -- это О-гликозиды, агликоны которых имеют стероидную структуру и отличаются выраженным действием на сердечную мышцу.

Строение сердечных гликозидов. Источники получения сердечных гликозидов -- различные виды наперстянки (крупноцветковая, пурпурная, ржавая, шерстистая), горицвет весенний, олеандр, ландыш майский, обвойник, различные виды желтушника, строфанта, морозника и другие растения, в которых обычно содержатся первичные (генуинные) гликозиды. Это очень лабильные вещества, легко разлагающиеся (под действием энзимов, кислот, щелочей, при нагревании) с образованием вторичных гликозидов, которые также легко могут гидролизироваться на агликоны и остатки моно-, ди-, три- или тетрасахаридов. У некоторых первичных гликозидов к сахарному компоненту присоединен остаток уксусной кислоты. Сахара, входящие в состав сердечных гликозидов, за исключением глюкозы и рамнозы, специфичны для данной группы веществ и представляют собой 6-дезоксогексозы или их 3-о-метилловые эфиры. Важнейшими моносахаридами, входящими в состав сердечных гликозидов, являются: D-глюкоза, L-рамноза, D-дигитоксоза, D-цимароза и L-олеандроза.

Агликоны сердечных гликозидов имеют стероидную структуру, являются производными циклопентанофенантрена. По химическому строению агликоны можно разделить на две группы, отличающиеся структурой присоединенного в положении 17 лактонного цикла. Пятичленный лактонный цикл входит в структуру агликонов кардео-лидов, а шестичленный ~ буфадиенолидов. Карденолиды содержатся в различных видах наперстянки, строфанта, ландыша, желтушника, олеандра, горицвета весеннего и др. Буфадиенолиды входят в состав морозника, морского лука, а также найдены у жаб.

Носителем биологической активности является агликон, сахарный компонент влияет на скорость всасывания и продолжительность действия. Чем больше остатков моносахаридов в молекуле гликозида, тем активнее он действует.

Специфическое действие гликозида на сердце обусловлено наличием в молекуле агликона пяти- или шестичленного лактонного цикла, присоединенного в положении 17, и гидроксильной группы -- в положении 14. На кардиотоническое действие большое влияние оказывает заместитель в

положении 10. Большая часть агликонов в этом положении имеет метильную или альдегидную группу. Окисление альдегидной группы до карбоксильной значительно снижает активность препарата. К потере фармакологической активности приводит и замена стероидного цикла агликона различными производными (бензола, нафталина и др.).

Наиболее сложная химическая структура у гликозидов наперстянки. При гидролитическом расщеплении, а также при хранении и высушивании сырья первичные гликозиды превращаются во вторичные и другие продукты. К вторичным гликозидам наперстянки относятся дигитоксин, гитоксин (наперстянка пурпурная). Эти же вторичные гликозиды выделены и из наперстянки шерстистой (в ней содержится также дигоксин).

Первичный гликозид наперстянки шерстистой -- *дигиланид* С под названием *целанид* и вторичный гликозид наперстянки пурпурной -- *дигитоксин* включены в ГФ. В ГФ включен также *строфантин* (получают из семян строфанта Комбе).

В растении обычно содержится несколько сердечных гликозидов и целый ряд сопутствующих веществ. Общая схема получения сердечных гликозидов заключается в предварительном обезжиривании растительного сырья эфиром или лигроином. Затем сырье настаивают в 70%-ном этаноле, который отгоняют под вакуумом и из остатка извлекают первичные гликозиды теплой водой, настаивая несколько дней. Из полученной смеси эфиром удаляют смолы и раствором ацетата свинца -- сапонины. Гликозиды осаждают, насыщая смесь водным раствором сульфата аммония. Разделение смеси гликозидов основано на различии их растворимости в органических растворителях, для чего используют хроматографические методы.

Свойства и испытания препаратов сердечных гликозидов. Целанид, дигитоксин, дигоксин и строфантин К представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества, мало или практически не растворимые в воде и в органических растворителях.

Для установления их подлинности могут быть использованы общие реакции. Первая группа цветных реакций позволяет обнаружить наличие стероидного цикла в молекуле, например реакция Либермана-Бурхардта, основанная на способности стероидов к дегидратации под действием уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты. В результате чего слой уксусного ангидрида окрашивается в зеленый цвет. ГФ рекомендует эту реакцию для установления подлинности строфантина К. Вторая группа цветных реакций основана на обнаружении пятичленного лактонного цикла в молекуле карденолидов. Например, реакция Легалья, суть которой заключается в образовании окрашенного в красный цвет продукта при взаимодействии препарата с раствором нитропруссид-натрия в щелочной среде. Эту реакцию используют для испытания подлинности всех фармакопейных препаратов сердечных гликозидов. Третья группа реакций основана на обнаружении сахарного компонента в препаратах сердечных гликозидов. Для этого используют собственные

сахарам реакции, основанные на их восстановительных свойствах (реакция с реактивом Фелинга, реакция «серебряного зеркала» и др.)- Чаще используют специфическую на 2-дезоксахара (содержащиеся в молекулах большинства сердечных гликозидов) реакцию Келлера--Килиани, заключающуюся в предварительном растворении 1--2 мг препарата в ледяной уксусной кислоте, содержащей 0,05% хлорида железа (III). Раствор осторожно вливают в пробирку с концентрированной серной кислотой и наблюдают окраску верхнего слоя (синий или сине-зеленый цвет) и на границе двух слоев (лилово-красный или бурый цвет). Этим способом устанавливают подлинность целани-да и дигитоксина.

При испытании на чистоту используют метод ТСХ.

Качественную и количественную оценку сердечных гликозидов определяют методами спектрофотометрии, в ЭЖХ и некоторыми другими.

Биологическим методом устанавливают активность препаратов, сравнивая с препаратами-стандартами. Ее выражают в ЛЕД (лягушачьих), КЕД (кошачьих) или ГЕД (голубиных) единицах действия. 1 ЕД -- наименьшее количество препарата, которое вызывает систолическую остановку сердца подопытного животного.

Препараты хранят по списку А в хорошо укупленной таре, предохраняя от действия света и влаги. Применяют в качестве кардиотонических средств.

Лнти б котики-гликозиды. Стрептомицины. В 1944 г. Вакс-ман получил *стрептомицин*, являющийся гликозидом. Его агликон представляет собой спирт инозит, в котором две оксигруппы заменены остатками гуанидина. Сахарная часть представляет дисахарид стрептобиозамин. Промышленным продуцентом антибиотика является штамм актиномицета.

Препарат легко образует соли. В ГФ включен *стрептомицина сульфат* -- белое вещество, легко растворимое в воде и практически не растворимое в органических растворителях.

Стрептомицин можно идентифицировать по образованию пикрата стрептидина сульфата (температура плавления 283--284 °С). Для установления подлинности препарата, примененного в качестве стандарта при биологическом контроле, используют ПМР-спектроскопию.

Количественно определяют фотоколориметрическим методом, используя реакцию образования мальтола. Светопоглощение его измеряют в максимуме при 525 нм относительно смеси реактивов. Биологическую активность устанавливают методом диффузии в агар с тест-микробом. Препарат должен содержать не менее 730 мкг/мл (ЕД/мл) в пересчете на сухое вещество (1 мкг = 1 ЕД).

Хранят препарат по списку Б, во флаконах с резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками. Применяют как химиотерапевтическое средство, в том числе при туберкулезе.

Антибиотики-аминогликозиды. Близкими по химической структуре со стрептомицином являются *канамицин, неомицин, мономицин* и их соли -- *сульфаты*, в молекулах которых дополнительно входят аминогруппы. К этим антибиотикам относят еще *гентамицина сульфат, амикацина сульфат, сизомицина сульфат, тобрамицин*. Характерный структурный элемент антибиотиков-аминогликозидов -- 2-дезоксид-стрептамин.

Препараты легко растворимы в воде, практически не растворимы или очень мало в этаноле и других органических растворителях.

Подлинность канамицина моносульфата и неомицина сульфата определяют цветной реакцией со спиртовым раствором орцина и концентрированной соляной кислотой в присутствии хлорида железа (III). Образуются окрашенные в зеленый цвет вещества при нагревании в кипящей водяной бане. Амикацина сульфат можно обнаружить в реакции с антроном (голубовато-фиолетовое окрашивание). Подлинность мономицина и гентамицина сульфатов определяют методом ТСХ.

ПМР-спектроскопию применяют для идентификации неомици-на В, мономицина А, канамицина А, тобрамицина, гентамицина и сизомицина. Препараты дают положительную реакцию на сульфат-ион. Спектроскопию ЯМР¹³С используют для идентификации стрептомицина, неомицина, мономицина, тобрамицина, канамицина А и его полусинтетического аналога -- амикацина. Количественное определение гентамицина сульфата можно провести нингидриновым и поляриметрическим методом, а также фотометрически. Биологическую активность устанавливают методом диффузии в агар с тест-культурами. 1 мкг антибиотиков соответствует 1 ЕД.

Препараты хранят по списку Б. Применяют при многих бактериальных инфекциях, так как они широкого спектра антимикробного действия.

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

К гетероциклическим относят органические соединения, циклы которых кроме атомов углерода включают другие элементы, чаще всего кислород, азот и серу. Эти соединения широко распространены в природе, многие из которых являются БАВ (алкалоиды, витамины, ферменты, антибиотики). Источниками получения лекарственных веществ этой группы служат продукты растительного и животного происхождения. По химическому строению эти соединения весьма разнообразны, различаются числом атомов в цикле, природой гетероатомов и их количеством в цикле. По размерам циклов их делят на трех-, четырех-, пяти-, шести- и семичленные, а по характеру гетероатомов -- на азот-, кислород- и серосодержащие. Наличие гетероатомов в молекуле обеспечивает значительную их лабильность по сравнению с другими органическими соединениями. Это особенно проявляется у гетероциклов с несколькими гетероатомами и при наличии различных заместителей в молекуле. Такие

соединения имеют наибольшую тенденцию к раскрытию цикла и рециклизации, а также к различного рода таутомерным превращениям. Некоторые гетероциклические соединения характеризуются наличием двух видов таутомерии -- кетоенольной и лактамлактимной (производные урацила, барбитуровой кислоты и др.). Это имеет важное значение для синтеза и анализа. Предполагают, что с этим связана и биологическая активность этих соединений (возможность в широких пределах перемещения электронов).

Большинство методов синтеза этих веществ основано на так называемой гетероциклизации, т. е. на образовании гетероцикла в результате замыкания в цикл одного или двух алифатических соединений. Такие реакции основаны главным образом на конденсации дикарбонильных соединений (альдегидов, карбоновых кислот) с аммиаком или алифатическими и ароматическими соединениями, содержащими в молекуле первичную ароматическую аминогруппу. Так получают различные азотсодержащие гетероциклы, являющиеся структурной основой многих синтетических и природных лекарственных веществ.

Производные этиленмина. Предпосылкой для использования этих препаратов в медицине является цитостатическое (угнетающее рост клеток) действие. Этот эффект объясняется алкилирующим действием этиленмина на клеточные элементы злокачественной ткани, вследствие чего приостанавливается ее развитие. Наибольшее число применяемых препаратов этой группы -- производные фосфорной или тиофосфорной кислот. В практике используют *тиофосфамид*, *бензотэф*, *имифос* и др.

Это -- белые кристаллические вещества. Бензотэф растворим, тиофосфамид легко растворим, а имифос очень легко растворим в воде, этаноле, хлороформе. Имифос умеренно растворим в эфире, а бензотэф -- в ацетоне.

Для испытания подлинности используют реакции на иминную группировку, фосфор, серу и соответствующее ароматическое или гетероциклическое ядро. Общая реакция основана на окислении этиленминной группы дихроматом калия в присутствии серной кислоты до ацетальдегида. Последний возгоняется и взаимодействует с нитропруссидом натрия (в присутствии пиперидина), образуя окрашенное в синий цвет соединение. Этиленминную группу можно определить и по изменению окраски метилового оранжевого (из красной в желтую) после добавления йодита калия к водному раствору тиофосфамида, подкисленному серной кислотой. Подтверждение иминогруппы в имифосе основано на обнаружении аммиака (по запаху или посинению влажной лакмусовой бумаги) при нагревании смеси препарата с раствором гидроксида натрия. Бензотэф дает положительную реакцию с реактивом Драгендорфа (светло-коричневый осадок) за счет наличия в молекуле имидных групп.

Количественное определение проводят методом неводного титрования. В зависимости от химических свойств препарата его титруют либо хлорной кислотой, либо раствором гидроксида натрия (бензотэф). Применяют также косвенное кислотное-основное титрование, основанное на выделении гидроксида натрия при взаимодействии с тиосульфатом натрия или тиоцианатом калия.

Препараты хранят по списку А в сухом, защищенном от света месте; бензотэф и имифос при температуре не выше 5 °С, тиофосфамид 10 °С. Используют в качестве противоопухолевых средств.

Производные фурана. В лечебной практике применяют производные 5-нитрофурана: *фурацилин*, *фурадонин*, *фуразолидон*. Исходный продукт синтеза -- фурфурол (α-фурилальдегид), который получают из отходов деревообрабатывающей промышленности, а также смол, шелухи подсолнечника путем обработки разведенной серной кислотой и отгонки водяным паром. Из фурфурола получают *5-нитрофурфурол*.

Препараты представляют собой желтые кристаллические вещества, без запаха, мало растворимы или практически нерастворимы в воде и этаноле (фурацилин очень мало растворим), мало растворимы в диметилформамиде. Из-за наличия нитро- и амидной групп фурацилин проявляет в растворах кислотные свойства и лучше других препаратов растворяется в щелочах.

Подлинность препаратов устанавливают по цветной реакции с водным раствором гидроксида натрия. Фурацилин образует соль, окрашенную в оранжево-красный цвет, фурадонин -- темно-красного, фуразолидон -- красно-бурого цвета. Для отличия препаратов друг от друга используют спиртовой раствор гидроксида калия в сочетании с ацетоном: фурацилин приобретает темно-красное окрашивание, фурадонин -- зеленовато-желтое, переходящее в бурое с выпадением белого осадка, фуразолидон -- постепенно появляющееся красное окрашивание, переходящее в бурое. При испытании на чистоту фурацилина ГФ рекомендует устанавливать отсутствие примеси семикарбазида с помощью реактива Фелинга.

Количественное определение фурацилина (по ГФ) выполняют йодометрическим методом, основанном на окислении препарата йодом в щелочной среде (для улучшения растворимости к навеске добавляют хлорид натрия и смесь нагревают), после окончания процесса окисления раствор подкисляют и смесь титруют тиосульфатом натрия. Фурадонин количественно определяют методом неводного титрования, 0,1 М раствором метилата натрия в смеси диметилформамида и диок-сана (индикатор тимоловый синий). Количественное определение фуразолидона, как и других нитрофуранов, можно проводить фотоколориметрическим методом, основанным на использовании цветных реактивов препаратов с едкой щелочью.

Существуют и другие методы (идентификации и количественного определения нитрофуранов.

Кроме перечисленных препаратов в практике применяют *фурагин* и его растворимую калиевую соль, способы испытания которых аналогичны другим препаратом этой группы.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупленной таре, предохраняя от действия света и влаги. Применяют при различных бактериальных инфекциях (фурацилин чаще используют как антисептик).

Производные пирролидина. Препарат пирацетам. В результате поиска структурных аналогов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), обладающих психотропным действием, получен препарат *пирацетам* (ноотропил), являющийся циклическим аналогом ГАМК-2-оксо-1-пирролидинаацетамида и родоначальником новой группы психотропных средств.

Подлинность препарата подтверждают по отсутствию выраженных максимумов поглощения в УФ-спектре 1%-ного водного раствора (легко растворим в воде) в интервале 230--350 нм. При нагревании препарата с раствором гидроксида натрия выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху и посинению красной лакмусовой бумаги. Эта же химическая реакция лежит в основе количественного определения пирацетама по методу Кьельдаля.

Применяют препарат при различных расстройствах нервной системы.

Лекарственные средства, содержащие поливинилпирролидон. Поливинилпирролидон (ПВП) -- полимер N-винилпирролидона. Вначале получают изобутиролактона и аммиака пирролидон, который винилируют ацетиленом до ПВП. В практике используют *ПВП* (средне-молекулярный 35 000+5000), *гемодез* (6%-ный ПВП с натрия, калия, и кальция хлоридом) и *энтеродез* (для внутреннего применения), представляющие низкомолекулярные (12 600+2700) соединения ПВП.

Наличие ПВП устанавливают с помощью 0,1 М раствора йода, который с растворами этих трех препаратов образует осадки красно-коричневого цвета.

Количественное определение ПВП в препаратах можно установить рефрактометрическим или йодометрическим методами.

Хранят препараты в зависимости от форм выпуска. Лекарственную форму 15%-ного ПВП для инъекций выпускают в ампулах и хранят по списку Б, при температуре не выше 20 °С. В таких же условиях хранят гемодез, который выпускают в стеклянных флаконах. Энтеродез выпускают в полиэтиленовых пакетах.

Применяют препараты как кровезаменители и заменители синовиальной жидкости (ПВП), в качестве дезинтоксицирующих средств внутривенно (гемодез) и внутрь (энтеродез).

Производные пиразола. Применяют препараты *антипирин*, *амидопирин* и *анальгин*, структура которых содержит молекулу пиразолона-5, а также *бутадион* -- производное пиразолидиндиола.

Антипирин синтезируют из дикетена, который является продуктом пиролиза ацетона (при 500--600 °С над оксидом аммония). Ди-кетен конденсируют с фенилгидразином. Образовавшийся продукт метилируют метиловым эфиром бензолсульфокислоты, который увеличивает выход антипирина (до 90 %). Антипирин является исходным продуктом для получения амидопирина, который отличается наличием в молекуле диметиламиновой группировки. Синтез анальгина осуществляют из монометиламиноантипирина и формальдегид-гидросульфита натрия.

Это -- белые или бесцветные кристаллические вещества (анальгин и бутадион могут иметь желтоватый оттенок), без запаха, горького вкуса. Антипирин очень легко, анальгин легко растворимы в воде, амидопирин растворим (медленно), а бутадион не растворим в воде. В этаноле амидопирин и антипирин легко растворимы, а анальгин и бутадион трудно растворимы. Анальгин практически не растворим в эфире и хлороформе, остальные препараты растворимы в хлороформе (амидопирин -- очень легко).

Подлинность амидопирина подтверждают реакцией образования окрашенной в красный цвет комплексной соли -- феррипирина. Анальгин дает положительную реакцию на ион натрия, а при нагревании с минеральными кислотами выделяет диоксид серы и формальдегид, которые регистрируют по запаху. Бутадион можно идентифицировать реакциями осаждения солями меди (осадок бледно-голубого цвета), серебра (белого цвета) и др. Для выполнения реакций сначала получают натриевую соль бутадиона, действуя раствором гидро-ксида натрия. Амидопирин и анальгин ввиду наличия основных свойств дают характерные реакции с осадительными (общеалкалоидными) реактивами на органические основания. При нагревании анальгина с реактивом Миллона (раствор ртути в азотной кислоте) возникает темно-синее окрашивание.

Количественное определение антипирина проводят йодометрическим методом, основанном на его способности вступать с йодом в реакцию замещения. Образующийся осадок 4-йодопирина может, адсорбировать некоторые количества йода, поэтому его растворяют в хлороформе. Образование 4-йодопирина лежит в основе йодхлорометрического определения антипирина при титровании 0,1 М раствором йодмонохлорида (индикатор -- крахмал). Выделившийся при этом йод титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор крахмал). Эту же реакцию можно использовать для определения бутадиона.

Амидопирин определяют перманганатометрическим методом, а анальгин можно определить по сульфат-иону, который образуется в результате окисления препарата 3%-ным раствором пероксида водорода. Затем титруют раствором хлорида бария. Имеются также методики

косвенного комплексонометрического и ацидометрического определения анальгина. Существуют и другие реакции выявления этих препаратов (см. ГФ).

Препараты хранят в хорошо укупоренной таре по списку Б, предохраняя от действия света и влаги. Применяют в качестве болеутоляющих (ненаркотические анальгетики), жаропонижающих и противовоспалительных средств.

Производные имидазола. Производные имидазола имидазолин. К этой группе относят *мерказолил*, *метронидазол*, *этимизол*, *клофелин*. Мерказолил синтезируют из этанола, исходный продукт синтеза метронидазола -- этилендиамин. Это -- белые кристаллические вещества, которые могут иметь зеленовато-желтый оттенок, а мерказолил и метронидазол -- желтоватую окраску.

Мерказолил легко растворим в воде, этаноле, хлороформе, мало -- в эфире. Метронидазол мало растворим в воде, трудно -- в этаноле, очень мало -- в хлороформе. Этимизол мало растворим в воде, растворим в этаноле и ацетоне, легко растворим в хлороформе. Клофелин растворим в воде, этаноле, практически не растворим в хлороформе и эфире.

Для испытания подлинности используют УФ-спектрофотометрию, а также химические реакции на различные функциональные группы. Меркаптогруппу в молекуле мерказолила устанавливают по образованию меркапттидов с солями тяжелых металлов. Карбамидную группу в молекуле этимизола определяют путем образования комплексов с ионами тяжелых металлов (меди, кобальта, реактивом Несслера и др.)- Клофелин положительно реагирует на хлориды. Нитрогруппу в метронидазоле можно обнаружить (после восстановления до аминогруппы) с помощью реакции азосочетания.

Содержание метронидазола, этимизола и клофелина определяют методом неводного титрования (титрант -- 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор -- кристаллический фиолетовый). Клофелин можно определить и меркуриметрическим методом.

Препараты хранят в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте, мерказолил, этимизол по списку Б, клофелин по списку А

Мерказолил применяют как антиревматоидное средство; метронидазол -- как противоалкогольное и трихомонацидное средство; этимизол -- аналептик, а клофелин -- гипотензивное средство.

Производное бензимидазола. Фармакопейным препаратом является *дибазол*. Получают из о-фенилендиамина, фенилуксусной кислоты и ее производных.

Препарат умеренно растворим в воде, легко -- в этаноле, трудно и практически нерастворим в других растворителях.

Подлинность по ГФ устанавливают, действуя на слабнокислый раствор препарата 0,1 М раствором йода; образуется красновато-серебристый осадок.

Количественно по ГФ определяют методом неводного титрования. Метод аргентометрии позволяет определить препарат по хлорид-иону. Имеются и другие методы идентификации и определения.

Дибазол хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, учитывая его гигроскопичность. Используют в качестве спазмолитика (это -- синтетический аналог папаверина) при спазмах кровеносных сосудов и гладких мышц. Кроме того, дибазол проявляет адаптогенные свойства.

Алкалоиды, производные имидазола. К этой группе относится алкалоид пилокарпин, содержащийся в листьях африканского растения. Содержит в молекуле имидазольный и фурановый циклы. Фармакопейный препарат -- *пилокарпина гидрохлорид*.

Схему синтеза пилокарпина можно условно разделить на три стадии. В первой стадии получают пилоповую кислоту, во вторую стадию -- гомопилоповую кислоту и в третью -- пилокарпин.

Препарат легко растворим в воде, этаноле, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Подлинность по ГФ устанавливают по хлорид-иону. Более специфична цветная реакция с нитропруссидом натрия. Количественно определяют методом титрования в неводных растворителях или методом УФ-спектрометрии.

Хранят по списку А в хорошо укупоренной таре. Применяют в качестве холиномиметического средства.

Производные пиридина. В лечебной практике применяют синтетические препараты ~ производные никотиновой (р-пиридин-1-карбоновой) и изоникотиновой (у-пиридинкарбоновой) кислот, 2,6-диметилпиридина (2,6-лутидина). Основу их химической структуры составляет пиридин. Исходные продукты синтеза пиридинкарбоновых кислот -- содержащиеся в каменноугольной смоле жидкие вещества -- пиколины. Окислением р-пиколина получают никотиновую, а у-пиколина -- изоникотиновую кислоты.

Препараты, производные никотиновой кислоты. В эту группу входят *кислота никотиновая, никотинамид, никодин, диэтиламид никотиновой кислоты*.

Экономичный способ синтеза никотинамида основан на пропускании газообразного аммиака через смесь никотиновой кислоты и водного раствора аммиака при 180--185 °С. Из этой же смеси можно получить никодин, действуя на никотинамид параформом. Диэтиламид никотиновой кислоты получают, действуя на никотиновую кислоту диэтиламином в присутствии трихлороксида фосфора (V).

Кислота никотиновая, ее амид и никодин -- белые кристаллические вещества, а диэтиламид никотиновой кислоты -- жидкость, смешивающаяся во всех соотношениях с водой, этанолом, эфиром, хлороформом. Никотинамид легко растворим в воде и умеренно -- в этаноле. Кислота никотиновая трудно растворима в воде, мало -- в этаноле. В эфире и

хлороформе эти препараты практически не растворимы или очень мало растворимы.

Для испытания подлинности препаратов НТД рекомендуются реакции разложения и цветные реакции. Реакция разложения кислоты никотиновой и никотинамида происходит при нагревании с кристаллическим карбонатом натрия. Образуется пиридин, который легко обнаружить по характерному запаху. К этой же группе относятся реакции разложения препаратов при нагревании в растворах гидро-ксидов щелочных металлов. Никотинамид и никотин разлагаются с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или посинению влажной лакмусовой бумаги. Диэтиламид никотиновой кислоты в этих условиях разлагается с образованием диэтиламина, который имеет характерный запах. По продуктам разложения в сильнощелочной среде можно отличить кислоту никотиновую от ее производных. Кислота никотиновая ввиду кислотных свойств ее растворов образует окрашенные нерастворимые соли. Например, с ионами меди (II) -- осадок синего цвета (никотинат меди).

Соли пиридиновых оснований образуются при использовании таких реагентов, как тиоцианат брома (бромродан), тиоцианат хлора (хлорродан), цианид брома, хлороформ, хлоралгидрат. Тиоцианат брома получают при добавлении к бромной воде тиоцианата аммония до обесцвечивания. В присутствии указанных реагентов при нагревании в щелочной среде происходит размыкание пиридиново-го цикла. При последующем добавлении первичных ароматических аминов (анилин, новокаин, сульфацил-натрий) происходит их конденсация с образовавшимся глутаконовым альдегидом и получают шиффовы основания, окрашенные в желтый, оранжевый или красный цвет. Эта цветная реакция может быть использована для идентификации кислоты никотиновой, никотинамида, никотина и других производных пиридина. Общей на производные пиридина (и другие третичные амины) является реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом -- при нагревании появляется красное или фиолетовое окрашивание. Для отличия препаратов друг от друга рекомендуют специальные цветные реакции.

При испытании на чистоту устанавливают допустимое содержание примесей исходных продуктов синтеза или разложения препаратов: гидразина (не более 0,02 %) -- в изониазиде, гидразида изоникотиновой кислоты и ванилина -- в фгивазиде, формальдегида -- в метазиде.

Для количественного определения кислоты никотиновой используют кислотные свойства ее водных растворов. После растворения в горячей воде титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия до образования натриевой соли (индикатор -- фенолфталеин). Ее можно определить и иодометрическим методом после осаждения никотината меди. Количественную оценку никотинамида и диэтиламида никотиновой кислоты проводят определением азота в органических соединениях двумя методами:

реакцией разложения (как и при испытании подлинности препаратов) с отгонкой аммиака в приемник с борной кислотой. Образуется смесь метабората и тетрабората аммония, которую титруют 0,1 М раствором соляной кислоты;

после разложения препаратов кипячением в 50%-ном растворе серной кислоты. На образовавшийся сульфат аммония действуют гидроксидом натрия и отгоняют образовавшийся аммиак в приемник с борной кислотой и т. д.

Существуют методы неводного титрования с использованием безводной уксусной кислоты, 0,1 М раствора хлорной кислоты (тит-рант) и индикатора кристаллического фиолетового (никотинамид и никодин). Никодин можно определять и иодометрическим методом. Хранят препараты в хорошо укупоренной таре, предохраняя от света. Используют как витаминные препараты (кислоту никотиновую и никотинамид); как желчегонные и антисептические (никодин), в качестве стимулятора ЦНС (диэтиламид никотиновой кислоты в форме 25%-ного водного раствора -- *кордиамин*).

На основе никотинамида получены внутриклеточные соединения и антианемические средства -- *коамид*, *ферамид*, препарат *пикамилон* (комплекс из ГАМК и кислоты никотиновой) -- вазоактивное и ноотропное средство.

Производные изоникотиновой кислоты, У гидразида изоникотиновой кислоты и его производных была обнаружена высокая противотуберкулезная активность. Из многих синтезированных веществ [взаимодействие гидразинов (гидразидов) с альдегидами (кетонами)] используют *изониазид*, *фтивазид*, *метазид* и др.

Это -- кристаллические порошки белого цвета или с желтоватым кремовым оттенком. Фтивазид отличается выраженной желтой окраской и запахом ванилина. Изониазид легко растворим в воде, умеренно в этаноле. Метазид, фтивазид мало растворимы или практически не растворимы в воде и этаноле. В эфире и хлороформе все препараты практически не растворимы или очень мало растворимы. Метазид и фтивазид обладают основными свойствами, поэтому растворимы в минеральных кислотах. Производные изоникотиновой кислоты обладают способностью к таутомерным превращениям, при этом могут проявлять в растворах как кислотные, так и основные свойства, которые характеризуются константами ионизации.

НТД рекомендует способы идентификации по УФ-спектрам поглощения. Раствор изониазида в 0,01 М соляной кислоте имеет максимум поглощения при 266 нм и минимум поглощения -- при 234 нм, раствор метазида в 1 М соляной кислоте -- один максимум поглощения при 267 нм. Кроме того, подлинность препаратов устанавливают с помощью цветных реакций.

Применяемые методы количественного определения препаратов основаны на окислении продуктов гидролиза, для чего используют

различные окислительно-восстановительные методы, например йодометрию. Окисление йодом проводят в слабощелочной среде. Изониазид определяют также броматометрическим методом в солянокислой среде. Избыток брома устанавливают йодометрией. Определение метазида основано на окислении йодом гидразида изоникотиновой кислоты и формальдегида, выделяющихся при гидролизе препарата в щелочной среде. Фтивазид находят йодометрическим методом после предварительного гидролиза в солянокислой среде. Из других химических методов для количественного определения изониазида используют нитритометрию. Фотометрические методы установления препаратов основаны на образовании окрашенных продуктов с ванадатом аммония, 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном, 1,2-нафто-хинон-4-сульфонатом натрия.

Хранят препараты по списку Б в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте. Применяют в качестве противотуберкулезных средств.

Карбамоилпроизводные гидразида изоникотиновой кислоты. Карбамоилпроизводное гидразида -- *ниаламид* -- не обладает противотуберкулезным действием, а является ингибитором моноаминоксидазы. Препарат мало и медленно растворим в воде, трудно -- в этаноле, очень мало -- в хлороформе, легко растворим в разведенной соляной кислоте.

Подлинность устанавливают по УФ-спектру 0,002%-ного раствора в 0,01 М растворе соляной кислоты, который должен иметь максимум поглощения в области 267 нм. Наличие гидразиновой группировки подтверждают реактивом Фелинга.

Количественно препарат определяют нитритометрическим методом, используя внутренний индикатор -- смесь тропеолина ОО и метилового синего.

Хранят по списку Б в защищенном от света месте. Используют в психиатрической практике при депрессиях.

Производные 2,6-диметилпиридина. К этой группе относится *парми-дин* со структурной основой 2,6-бисоксиметилпиридина. Антиатеросклеротическое средство. По химическому строению -- двойной эфир метилкарбаминовой кислоты. Препарат мало растворим в воде, растворим в метиловом спирте и хлороформе. Трудно растворим в этаноле.

Наиболее объективно его подлинность подтверждают методами ИК- и УФ-спектроскопии, хотя существуют и цветные реакции.

Количественно определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с использованием в качестве титранта 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор -- кристаллический фиолетовый).

Хранят в защищенном от света месте. Применяют для лечения атеросклероза.

Производное дигидропиридина -- *фенигид* или *коринфар*. Применяют как антиангинальное, гипотензивное средство и антагонист ионов кальция.

К этой же группе по химическому строению может быть отнесен *эмоксипин*, являющийся антиоксидантом. Его используют в основном в глазной практике, а также при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией.

Оксиметилпиридиновые витамины и их производные. К производным пиридина относится группа витаминов В₆, основной из которых -- *пиридоксина гидрохлорид*, синтезируемый из алифатических соединений. Из пиридоксина гидрохлорида синтезированы *пиридитол* и *пиридоксальфосфат*.

Пиридоксина гидрохлорид и пиридитол легко растворимы в воде, пиридоксальфосфат -- мало растворим. В органических растворителях препараты не растворимы или трудно растворимы. Пиридитол мало растворим в этаноле.

Подлинность пиридоксина гидрохлорида и пиридоксальфосфата подтверждают по УФ-спектрам. Растворы препаратов в фосфатном буферном растворе (рН 7,0) имеют максимум поглощения у первого -- при 254 и 324 нм, у второго -- при 330 и 388 нм.

Количественно пиридоксина гидрохлорид определяют двумя способами, один из которых основан на использовании неводного титрования, а второй заключается в нейтрализации связанной соляной кислоты в препарате 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор -- бромтимоловый синий). Содержание пиридоксальфосфата и пиридитола определяют также методом неводного титрования, но без добавления ацетата ртути. При определении первого используют растворитель -- смесь уксусного ангидрида и муравьиной кислоты (индикатор

раствор Судана III), для второго растворителем служит смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (1:30). Перед титрованием смесь нагревают до кипения, охлаждают и титруют (индикатор - кристаллический фиолетовый). Для пиридитола НТД рекомендует меркуриметрический метод, позволяющий установить количество хлора, которого в препарате должно быть 15,75--16,2 % (титрант -- 0,1 М раствор нитрата ртути (II), индикатор -- дифенилкарбазон).

Препараты хранят в хорошо закупоренной таре. Назначают при недостатке витаминов В₆ (токсикоз у беременных, хорея, пелагра, острые и хронические гепатиты и т. д.).

Производные пиперидина и пиперазина. Производные пиперидина. Пиперидин (гидрированный пиридин) -- структурная основа многих лекарственных веществ, отличающихся по фармакологическому действию. Наиболее широко применяют *промедол* и *циклодол*. Это -- белые кристаллические вещества. Промедол легко растворим в воде, растворим в этаноле. Циклодол мало растворим в воде и медленно -- в этаноле.

Подлинность препаратов подтверждают путем осаждения в виде пикратов (желтый осадок). Циклодол из водного раствора можно осадить хлорной кислотой. Температура плавления перекристаллизованного осадка 173--176 °С. Препараты могут быть идентифицированы и другими осадительными (общеалкалоидными) реактивами. Для идентификации могут быть применены цветные реакции.

Количественное определение препаратов выполняют методом неводного титрования, используя общий принцип определения гидрохлоридов органических оснований. Для определения препаратов в лекарственных формах рекомендована унифицированная экстракци-онно-фотометрическая методика (реактив -- метиловый оранжевый).

Промедол и циклодол хранят по списку А в хорошо укупоренной таре. Промедол используют как заменитель морфина, циклодол применяют для лечения паркинсонизма.

Производное пиперазина. Пиперазин в виде гексагидрата используют для получения *уродана*, а пиперазина *адипинат* и *дитразина цитрат* -- в качестве антигельминтиков.

Это -- белые кристаллические вещества без запаха. Пиперазина адипинат растворим в воде, практически не растворим в этаноле, дитразина цитрат -- очень легко растворим в воде и трудно -- в этаноле. В других органических растворителях препараты практически не растворимы.

Подлинность пиперазина адипината устанавливают, идентифицируя наличие адипиновой кислоты и пиперазина. Адипиновая кислота выпадает в осадок после действия на 5%-ный раствор препарата концентрированной соляной кислотой. Температура плавления осадка 151--154 °С. Пиперазин обнаруживают, действуя на аналогичный раствор разведенной соляной кислоты и 30%-ным раствором нитрита натрия. При нагревании до удаления оксидов азота образовавшийся осадок (после промывания и высушивания) должен иметь температуру плавления 157--159°С. Подлинность дитразина цитрата устанавливают по ИК-спектру предварительно выделенного основания, а также по температуре плавления полученного из основания дитразина (около 152 °С).

Количественное определение пиперазина адипината выполняют гравиметрическим методом. Оно основано на осаждении его хромовой кислотой при охлаждении льдом. Дитразина цитрат определяют методом неводного титрования, растворяя ледяной уксусной кислотой (титрант -- 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор -- кристаллический фиолетовый).

Хранят препараты в хорошо укупоренной таре, дитразина цитрат -- по списку Б. Применяют в качестве антигельминтиков.

Производные пиримидина. Производные барбитуровой кислоты. Пиримидин (шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота) составная часть структуры молекул синтетических и биологически активных природных веществ (алкалоидов, витаминов). Из его синтетических соединений широко применяют производные барбитуровой кислоты или

циклические уреиды. В отличие от ациклических уреидов они представляют собой продукты конденсации полного амида угольной кислоты (мочевины) с производными малоновой кислоты. Применяемые в лечебной практике производные барбитуровой кислоты можно разделить на две группы: барбитураты (лактаминная форма) и натриевые соли барбитуратов (лактимная форма).

Барбитураты (*барбитал, фенобарбитал, бензонал*) и их натриевые соли (*барбитал-натрий, этаминал-натрий, гексенал, тиопенталчши-лрий*) различаются по характеру радикалов.

Синтез этих препаратов состоит из двух этапов: вначале получают соответствующий эфир малоновой кислоты, затем осуществляют его конденсацию с мочевиной (в присутствии алкоголята натрия в среде абсолютного спирта).

Барбитураты представляют собой белые кристаллические порошки без запаха, практически не растворимы или очень мало растворимы (*барбитал*) в воде, растворимы или трудно растворимы в этаноле и эфире (*фенобарбитал* легко растворим в этаноле). Водные и спиртовые растворы имеют кислую реакцию. *Барбитал* и *фенобарбитал* трудно растворимы, а *бензонал* -- легко в хлороформе. Натриевые соли -- мелкокристаллические порошки или сухая пористая масса (*тиопентал-натрий* -- желтоватого цвета со слабым запахом серы). Они гигроскопичны, растворимы или очень легко растворимы в воде и этаноле (за исключением *барбитал-натрия*, который мало растворим в этаноле), практически не растворимы в эфире. Водные растворы имеют щелочную реакцию.

Для идентификации барбитуратов могут быть использованы образования моно- и дизамещенных комплексов с солями меди (II) в присутствии пиридина. Комплексы имеют лиловую окраску. Все барбитураты и их натриевые соли образуют с ионом кобальта комплексные соединения, окрашенные в сине-фиолетовый цвет (в присутствии хлорида кальция). Цветная реакция с раствором сульфата меди (II) позволяет отличать препараты друг от друга: *барбитал* дает синее окрашивание и осадок красно-сиреневого цвета; *фенобарбитал* -- осадок бледно-сиреневого цвета; *бензонал* -- серо-голубое окрашивание, переходящее в сиреневое; *барбитал-натрий* -- синее окрашивание, затем выпадает осадок красно-сиреневого цвета; *этаминал-натрий* -- осадок голубого цвета; *гексенал* -- голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем выпадает белый осадок; *тиопентал-натрий* -- желто-зеленое окрашивание со взвешенным осадком. Барбитураты могут быть обнаружены и с помощью общих цветных реакций.

Вопросы для самопроверки

1. Лекарственные препараты на основе предельных и ненасыщенных углеводородов.

2. Лекарственные средства на основе спиртов.
3. Лекарственные средства на основе фенолов.
4. Предельные и ненасыщенные карбоновые кислоты, их соли и другие производные.
5. Нестероидные противовоспалительные средства.
6. Сульфаниламиды.
7. Алкалоиды.
8. Гормоны.
9. Сердечные гликозиды.
10. Антибиотики.

РАСЧЕТЫ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

методы анализа неорганических ЛС

Доля ЛС неорганической природы в общей массе составляет около 5% и имеет тенденцию к снижению. Но, тем не менее, эти ЛС продолжают занимать одно из важных мест в медицине, так как сюда входят йод и его препараты, натрия хлорид, калия йодид, кальция хлорид, магния сульфат и т.д., без которых медицина немыслима. Всё большее применение находят сложные по структуре, как правило, комплексные соединения железа (фербитол – железосорбитовый комплекс, феррум-лек – комплекс железа с мальтозой), платины (противоопухолевые препараты: цисплатин - цис-диаминохлорплатина (II) $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$; платин – цис-дигидроксиаминохлорплатина (II) $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{OH})_2\text{Cl}_2]$; циклоплатан) и гадолиния, проявляющие значительный физиологический эффект, фосфоросодержащие препараты (церебролизин), препараты висмута (де-нол) и др.

Основной особенностью анализа неорганических ЛС является то, что при растворении в воде они, как правило, диссоциируют на составляющие их анионы и катионы и проведение реакций на подлинность сводится к доказательству наличия этих ионов. С этой целью применяются несколько основных типов реакций:

1. *реакция осаждения ионов* – это наиболее обширная группа реакций, результатом которых является образование нерастворимых в воде соединений, имеющих характерную окраску или растворимость (в кислотах и щелочах), кроме того осадки могут растворяться в избытке реактива
2. *реакции комплексообразования* – доказательство катионов меди, серебра, цинка
3. *окислительно-восстановительные реакции* – на йодиды, бромиды, катионы меди и серебра
4. *реакции нейтрализации и разложения щелочами и кислотами* – карбонаты, гидрокарбонаты, ионы аммония, нитриты

5. проба на изменение окраски бесцветного пламени горелки и прокаливание препарата: ионы калия окрашивают пламя в фиолетовый цвет, натрия – в желтый, кальция – кирпично-красный, оксид цинка – желтый при нагревании при остывании снова белый.

В ГФ в разделе «Химические методы анализа. Общие реакции на подлинность» приведены унифицированные методики для идентификации ионов, так как отдельные анионы и катионы могут входить как в состав нескольких неорганических веществ, так и в состав органических ЛС.

Методы количественного определения неорганических ЛС делятся на химические и физико-химические (рефрактометрия, фотометрия).

Химические методы (титриметрические) основаны на тех же реакциях, которые применяются в качественном анализе и классифицируются по типу протекающих химических реакций называются по титранту:

1. осадительное титрование – аргентометрические, меркуриметрия (хлориды, бромиды, йодиды, нитрат серебра)

2. комплексометрическое титрование – трилонометрия (препараты кальция, магния, цинка, висмута, алюминия)

3. окислительно-восстановительное титрование – перманганатометрия, йодометрия (пероксид водорода, сульфат меди, препараты железа)

4. кислотно-основное титрование – алкалометрия (хлороводородная кислота, борная кислота), ацидиметрия (соли сильных оснований и слабых кислот) варианты нейтрализации, вытеснения и т.д.

Титриметрический анализ применяется для количественного определения многих лекарственных веществ. Этот метод основан на точном измерении количества реактива, израсходованного на реакцию с определяемым веществом. Для целей титриметрического анализа используют титрованные растворы.

Названия методов происходят от названий используемых для титрования стандартных растворов (растворов с точно известной концентрацией, которые называют *титрованными растворами* или просто титрантами).

Титрованными растворами называют предназначенные для целей титриметрического анализа растворы титрантов точно известной концентрации, выраженной молярностью, титром или титром по определяемому веществу.

Молярность - выраженное в молях количество растворенного вещества, содержащееся в одном литре раствора. Количество вещества в молях - это количество вещества, эквивалентное числу молей ионов водорода или числу молей электронов в соответствующих реакциях. Молярность вычисляется как отношение количества растворенного вещества к объему раствора (моль/л).

Титр - выраженная в граммах масса растворенного вещества, содержащаяся в одном миллилитре раствора. Вычисляют титр как отношение массы растворенного вещества к объему раствора (г/мл).

Титр титранта по определяемому веществу - выраженная в граммах масса определяемого вещества, эквивалентная одному миллилитру данного титранта. Вычисляют титр исходя из молярности или титра гаранта с учетом стехиометрических коэффициентов уравнения химической реакции, протекающей при титровании, и молярных масс реагирующих веществ (размерность - г/мл).

Титр по определяемому веществу (Т) вычисляют по формуле:

$$T = \frac{\text{Э} \cdot M}{1000}$$

где: М - молярная концентрация титранта;

Э - молярная масса эквивалента определяемого вещества

Концентрации титрантов по ГФ, статья «Титрованные растворы» приводятся в единицах молярности – это количество растворенного вещества в молях, содержащееся в 1л раствора.

1 моль вещества может содержать в себе реальные частицы (РЧ) или условные частицы (УЧ).

Под реальными частицами (РЧ) понимают атомы, ионы, молекулы, электроны (принимают за единицу 1), а под условными частицами (УЧ) – их доли.

Если титрант УЧ, то его молярная концентрация – это молярная концентрация эквивалента.

В Государственной фармакопее, приведены сроки хранения для растворов с концентрацией 0,1 моль/л. В процессе хранения титрованных растворов необходимо периодически проводить их переконтроль и уточнять значение поправочного коэффициента.

Титрованные растворы

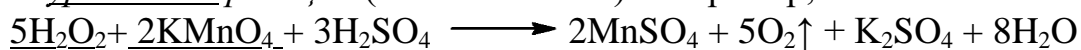
<i>Растворы с молярной концентрацией вещества (РЧ)</i>	
№ п/п	название титрованного раствора
1	Раствор хлористоводородной кислоты(HCl)
2	Раствор хлорной кислоты(HClO ₄)
3	Раствор натра едкого(NaOH)
4	Раствор кали едкого(KOH)
5	Раствор натрия метилата(CH ₃ ONa)

6	Раствор серебра нитрата(AgNO ₃)
7	Раствор аммония роданида(NH ₄ SCN)
9	Раствор трилона Б (Tr Б)
10	Раствор натрия нитрита (NaNO ₂)
11	Раствор натрия тиосульфата(Na ₂ S ₂ O ₃)
12	Раствор церия сульфата [Ce(SO ₄) ₂]
<i>Растворы с молярной концентрацией эквивалента вещества (УЧ)</i>	
1	Раствор серной кислоты УЧ (½ H ₂ SO ₄)
2	Раствор ртути окисной нитрата УЧ [½ Hg(NO ₃) ₂]
3	Раствор йода УЧ (½ I ₂)
4	Раствор йодмоноклорида УЧ (½ ICl)
5	Раствор калия йодата УЧ (1/6 KIO ₃)
6	Раствор калия бромата УЧ (1/6 KBrO ₃)
8	Раствор калия перманганата УЧ (1/5 KMnO ₄)

Расчеты концентрации в титриметрии

В титриметрии независимо от метода последовательно рассчитывают коэффициент стехиометричности, фактор эквивалентности, молярную массу эквивалента, титр и концентрацию вещества.

1. Коэффициент стехиометричности (Кстех) – это молярное соотношение анализируемого вещества и титранта по уравнению реакции (по левой части). Например,



$$\text{Кстех} = \frac{5 \text{ моль } \text{H}_2\text{O}_2}{2 \text{ моль } \text{KMnO}_4} = 5/2;$$

$$\text{Кстех} = \frac{5 \text{ моль } \text{H}_2\text{O}_2}{2 \text{ моль } \text{KMnO}_4} = 5/2;$$

2. Фактор эквивалентности (f_{экв}) – это произведение коэффициента стехиометричности на реальные или условные частицы титранта

если титрант приготовлен с учетом реальных частиц РЧ(1), то

$$f_{\text{экв}} = \text{Кстех} \cdot \text{РЧ} = \text{Кстех}$$

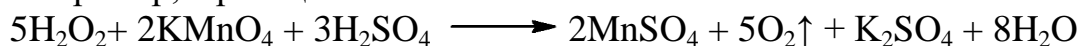
если титрант приготовлен с учетом условных частиц УЧ (1/n), то

$$f_{\text{экв}} = \text{Кстех} \cdot \text{УЧ}$$

Фактор эквивалентности вещества (f_э)-это число, обозначающее, какая доля молекулярной массы вещества эквивалентна одному электрону в

данной реакции окисления-восстановления, одному иону водорода в данной кислотно-основной реакции, одному заряду в данной осадительной реакции.

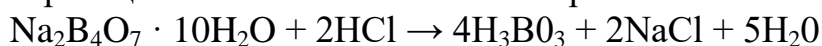
Например, в реакции окисления-восстановления:



титрант приготовлен с учетом условных частиц УЧ (1/5 KMnO_4)

$$f_{\text{ЭКВ}} = K_{\text{стех}} \cdot \text{УЧ} = 5/2 \cdot 1/5 = 1/2 ;$$

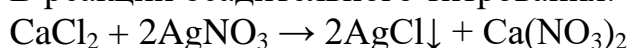
В реакции кислотно-основного титрования:



титрант HCl приготовлен с учетом реальных частиц РЧ(1)

$$f_{\text{ЭКВ}} = K_{\text{стех}} \cdot \text{УЧ} = 1/2 \cdot 1 = 1/2$$

В реакции осадительного титрования:



титрант AgNO_3 приготовлен с учетом реальных частиц РЧ(1)

$$f_{\text{ЭКВ}} = K_{\text{стех}} \cdot \text{УЧ} = 1/2 \cdot 1 = 1/2$$

3. Молярная масса эквивалента, (Э или Мэ) – это произведение фактора эквивалентности и молярной массы исследуемого вещества

$$\text{М.э} = f_{\text{ЭКВ}} \cdot \text{М.м}$$

Например, $\text{М.м H}_2\text{O}_2 = 34,02$

$$\text{М.э} (\text{Э}) = f_{\text{ЭКВ}} \cdot \text{М.м H}_2\text{O}_2 = 1/2 \cdot \text{М.м H}_2\text{O}_2 = 34,02 / 2 = 17,01$$

4. Титр титранта по определяемому веществу (T) – это количество грамм определяемого вещества, которое взаимодействует с 1 мл титранта данной концентрации в данной реакции, [г/мл].

$$\text{Э} \cdot \text{М}$$

$$\text{T} = \frac{\text{Э} \cdot \text{М}}{1000}$$

1000 или возможна форма записи $\text{T} = \text{М.э} \cdot \text{Ст-та} / 1000$

Например, $\text{T} = \text{М.э} \cdot \text{Ст-та} / 1000 = 17,01 \cdot 0,1 / 1000 = 0,001701 \text{ г/мл}$

5. Составление расчетной формулы концентрации, исходя из метода (прямое или обратное), методики и лекарственной формы.

Для расчетов концентрации при прямом титровании используют формулу:

$C\% =$	$V \cdot K \cdot T$	$\cdot 100\%$
	a	

Где: C – концентрация определенного вещества в %

V – объем титранта в мл

K – коэффициент поправки на титрант

T – титр по определенному веществу

a – масса в гр или объем в мл анализируемого вещества, взятый для анализа

Если расчет в гр на объем или массу ЛФ:

$C_r =$	$V \cdot K \cdot T$	$\cdot P$
	a	

Где P – объем или масса ЛФ

Если титрование обратное, то $V = (V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2)$

$C_{\%} =$	$(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T_1$	$\cdot 100 \%$
	a	

Если при титровании предварительно сделали разведение и титровали часть полученного разведения, то расчетная формула дополняется следующим образом:

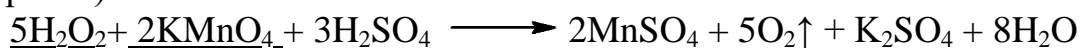
$C_{\%} =$	$V \cdot K \cdot T \cdot V_k$	$\cdot 100\%$
	$a \cdot V_{пр}$	

Где: V_k – объем мерной колбы в мл

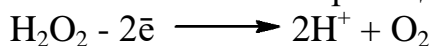
$V_{пр}$ – объем разведения, взятый для титрования (аликвотная доля), в мл

Перманганатометрический метод определения пероксида водорода

Методика определения: 10 мл раствора доводят в мерной колбе до 100 мл, затем 10 мл полученного раствора подкисляют разведенной серной кислотой и титруют 0,1н раствором перманганата калия до слабо розового окрашивания (безиндикаторная фиксация точки эквивалентности по окраске титранта).



восстановительный распад



$$K_{стех} = \underline{5 \text{ моль } H_2O_2} = 5/2; f_{эКВ} = K_{стех} \cdot УЧ = 5/2 \cdot 1/5 = 1/2;$$

2 моль $KMnO_4$

М.м $H_2O_2 = 34,02$

$$M.э (\text{Э}) = f_{эКВ} \cdot M.м H_2O_2 = 1/2 M.м H_2O_2 = 34,02 / 2 = 17,01$$

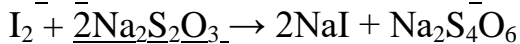
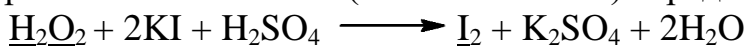
$$T = C_{T-та} \cdot M.э / 1000$$

$$T = 17,01 \cdot 0,1 / 1000 = 0,001701$$

$C_{\%} =$	$V \text{ KMnO}_4 \cdot K \text{ KMnO}_4 \cdot T_{H_2O_2/0,1н \text{ KMnO}_4} \cdot$ 100	$\cdot 100\%$
	10 · 10	

Йодометрический метод определения пероксида водорода

Метод основан на восстановлении калия йодидом пероксида водорода, при этом йодид-ион количественно окисляется до молекулярного йода, который оттитровывают раствором натрия тиосульфата. Способ титрования – косвенный (по заместителю). Среда кислая.



$$\text{Кстех} = \frac{1 \text{ моль } \underline{\text{H}_2\text{O}_2}}{2 \text{ моль } \underline{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}} = \frac{1}{2}; f_{\text{эКВ}} = \text{Кстех} \cdot \text{РЧ} = \frac{1}{2};$$

$$2 \text{ моль } \underline{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$$

$$\text{М.э} = f_{\text{эКВ}} \cdot \text{М.м } \text{H}_2\text{O}_2 = \frac{1}{2} \text{ М.м } \text{H}_2\text{O}_2$$

1 моль пероксида → 1 моль йода → 2 моль тиосульфата натрия →

$$\text{Кстех} = 1 \text{ моль пероксида} / 2 \text{ моль тиосульфата натрия} = \frac{1}{2}$$

Словарь терминов

Адсорбирующие вещества – тонко измельченные вещества, нерастворимые в воде, применяют при заболеваниях кожи как присыпки и внутрь при некоторых желудочно-кишечных заболеваниях, в том числе при отравлении.

Адсорбция – поглощение вещества из газовой или жидкой среды поверхностным слоем твердого тела (адсорбента) или жидкости. Адсорбция применяется во многих отраслях медицины (лабораторные исследования, анестезиология и реаниматология, токсикология и др.), а также является одним из свойств кожи и слизистых оболочек.

Аминокислоты – класс органических соединений, обладающих свойствами и кислот, и оснований. Участвуют в обмене азотистых веществ в организме (исходные соединения при биосинтезе гормонов, витаминов, медиаторов, пигментов, пуриновых оснований, алкалоидов и др.). Около 20 важнейших аминокислот служат мономерными звеньями, из которых построены все белки.

Аналгезирующие средства (анальгетики) – лекарственные средства, ослабляющие или устраняющие боль. Препараты опиоидов, его алкалоиды, их синтетические заменители носят название наркотические анальгетики; анальгин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота и др. – ненаркотические анальгетики.

Анестезирующие средства (анестетики) – лекарственные средства, оказывающие анестезирующее действие; подразделяются на местные и общие А.с.

Аэрозоль (aërosōlum, in) — аэродисперсная система для распыления лекарственных препаратов, применяемых для ингаляций либо для наружного применения.

Драже (*dragée* нескл.) — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. Драже изготавливаются заводским способом.

Лекарственное растительное сырье — цельные лекарственные растения или части лекарственных растений (корни, корневища, клубни, травы, цветки, споры, плоды, семена, стебли, кора, листья), используемые для промышленного производства и аптечного изготовления лекарственных средств.

Лекарственное средство — вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, предотвращения беременности, реабилитации больных путем внутреннего или внешнего применения.

Лекарственная форма — придаваемый лекарственному средству вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения.

Раствор (*solutio*, *ōnisf*) — жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения твердого лекарственного вещества или жидкости в растворителе. В зависимости от растворителя выделяют водные, спиртовые, глицериновые и масляные растворы. Используются растворы для внутреннего и наружного применения, а также для инъекций.

Слизь (*mucilago*, *īnisf*) — получают путем растворения слизистых веществ растительного происхождения или путем извлечения слизистых веществ из растительного сырья методом настаивания, а также из крахмала при обработке его горячей водой.

Суспензия (*suspensio*, *ōnisf*) — жидкая лекарственная форма, в которой твердые мелко раздробленные нерастворимые лекарственные вещества находятся во взвешенном состоянии в какой-либо жидкости.

Настой (*infusum*, *in*), отвар (*decoctum*, *in*) — жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из растительного сырья.

Сбор лекарственный (*species*, *ērumf*) — смесь нескольких видов измельченного, реже цельного растительного лекарственного сырья.

Настойка (*tinctūra*, *aef*) — жидкое прозрачное в разной степени окрашенное спиртовое извлечение из растительного сырья.

Микстура (*mixtura*, *aef*) — жидкая лекарственная форма, которая получается при растворении или смешивании в различных жидких основах (в воде, спирте, глицерине, растительных маслах и др.) нескольких твердых веществ или при смешивании нескольких жидкостей.

Линимент (*linimentum*, *in*) — лекарственная форма для наружного применения. Большинство линиментов представляют собой однородные смеси в виде густых жидкостей.

Мягкие лекарственные формы

Мазь (*unguentum, in*) — лекарственная форма для наружного применения, имеющая вязкую консистенцию.

Паста (*pasta, aef*) — разновидность мазей с содержанием порошкообразных веществ не менее 25 %.

Суппозитории (*suppositorium, in*) — дозированные лекарственные формы, твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела. Различают суппозитории ректальные (*suppositoria rectalia*), вагинальные (*suppositoria vaginalia*) и палочки (*bacilli*).

Таблетка (*tabuletta, aef*) — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных веществ или смесей лекарственных и вспомогательных веществ. Таблетки изготавливаются фармацевтической промышленностью с помощью специальных машин.

Порошок (*pulvis, ěrism*) — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести.

Гранула (*granŭlum, in*) — твердая лекарственная форма в виде однородных частиц (крупинки, зернышки) округлой, цилиндрической или неправильной формы.

Пиллюля (*pilŭla, aef*) — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения в виде шариков массой 0,1–0,5 г, приготовленных из однородной пластичной массы. В настоящее время пиллюли выписываются крайне редко. Они вытеснены таблетками и драже как значительно более удобными формами.

Капсула (*capsŭla, aef*) — представляет собой оболочку для дозированных порошкообразных, пастообразных, гранулированных или жидких лекарственных веществ, применяемых внутрь. В капсулах выпускают лекарственные препараты, обладающие неприятным вкусом, запахом или оказывающие раздражающее действие.

Пленки глазные (*membranŭlaeophthalmĩcae*) — стерильные полимерные пленки, содержащие лекарственные вещества в определенных дозах и растворимые в слезной жидкости.

Фармацевтическая субстанция — вещество природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающее фармакологической активностью и используемое для промышленного производства и аптечного изготовления лекарственных средств.

Экстракт (*extractum, in*) — концентрированная вытяжка, полученная из лекарственного растительного сырья.

Эмульсия (*emulsum, in*) — жидкая лекарственная форма, в которой нерастворимые в воде жидкости (жирные масла, бальзамы) находятся в водной среде во взвешенном состоянии в виде мельчайших капель.

Рекомендуемая литература:

Основная литература

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Г.В. Раменской. - Электрон. текст дан. – М.: Лаборатория знаний, 2015. – 470 с. – Режим доступа: www.e.lanbook.com. – загл. с экрана.
2. Чупак-Белоусов В.В. Фармацевтическая химия: курс лекций в 2-х кн. Кн.1 – 3 курс / В.В. Чупак-Белоусов. – М.: БИНОМ, 2014. – 336 с.

Дополнительная литература

1. Ветеринарная фармация: учебник / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, Г.А. Ноздрин [и др.] ; под ред. В.Д. Соколова. — 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: Лань, 2011. — 512 с.
2. Ветеринарная фармация: учебник / В.Д. Соколов [и др.]; под ред. В.Д.Соколова. – 2 –е изд. – СПб.: Лань, 2011. – 512 с.
3. Чупак-Белоусов В.В. Фармацевтическая химия: курс лекций в 2-х кн. Кн.2 – 4 курс / В.В. Чупак-Белоусов. – М.: БИНОМ, 2012. – 616 с.

Столбова Татьяна Васильевна

Фармацевтическая химия: учебное пособие для обучающихся по специальности 36.05.01 Ветеринария ФГБОУ ВО Приморская ГСХА

Подписано в печать ____ 2016 г. Формат 60х90 1/16. Бумага писчая.
Печать офсетная. Уч.-изд.л. __. Тираж __ экз. Заказ _____

ФГБОУ ВО Приморская ГСХА

Адрес: 692510, г. Уссурийск, пр-т. Блюхера, 44

Участок оперативной полиграфии ФГБОУ ВО Приморская ГСХА

692500, г. Уссурийск, ул. Раздольная, 8