

**Министерство здравоохранения Республики
Казахстан Казахстанско-Российский Медицинский
Университет**

Амирхожаева Дабыргуль Акимжановна

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

учебно-методическое пособие для студентов 5 курса фармацевтического факультета

Алматы 2025

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Байбулова М.С. - асс. профессор, кандидат химических наук кафедры биохимии Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова
Токтамысова А.Б. – старший преподаватель, кандидат биологических наук кафедры «Молекулярная биология, общая химия, биохимия с курсами медицинской генетики» Казахстанско-Российского медицинского университета.

Издано в соответствии с планом Министерства образования и науки Республики Казахстан на 2025 год.

Амирхожаева Д.А.

Фармацевтическая химия учебно-методическое пособие для студентов 5 курса фармацевтического факультета, /Амирхожаева Д.А., Алматы, КазРесМед университет, 2025.- 412 стр.: рис .табл. библиогр.10

ISBN 978-601-7838-57-7

В комплексе учебных дисциплин, включающих вопросы создания новых лекарственных веществ, одно из важнейших мест принадлежит фармацевтической химии.

Фармацевтическая химия изучает многообразный круг вопросов: способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ, взаимосвязь между их химической структурой и фармакологическим действием на организм, методы контроля качества лекарств и изменение, происходящие при их хранении.

С каждым днем повышаются требования к качеству лекарственных средств, вводятся новые показатели качества лекарственных препаратов и новые современные методы оценки.

Номенклатура лекарственных веществ, применяемых в Республике Казахстан превышает 7987 наименований. Детально освоить её сложно. Потому, чтобы созданное лекарственное вещество удовлетворяло требованиям медицины необходимо обобщение и систематизация информации лекарственных веществ.

В учебно-методическом пособии рассмотрен фармакогностический анализ по определению качества в общей системе для следующих лекарственных веществ ароматического и гетероциклического рядов, а также оценка качества отдельных препаратов по следующим показателям: получение, описание, подлинность, количественное определение, чистота, хранение.

Пособие составлено в соответствии с программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» по специальности В085 – «Фармация» и предназначено для студентов фармацевтических вузов и факультетов, магистрантов и провизоров.

УДК 615:54

ББК 52.82:24 А62

ISBN 978-601-7838-57-7

© КазРес Мед университет, 2025
Амирхожаева Д.А.

Учебно-методическое пособие рассмотрено и утверждено
на заседании Ученого Совета КРМУ
(№ 11 протокол, 27 июня 2025 г.),
также на заседании Академического совета КРМУ
(№ 6 протокол, 26 июня 2025 г.)
на заседании Комитета образовательных программ КРМУ
«16» мая 2025 ж., протокол №11

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИФ — аденозиндифосфат
АТФ — аденозинтрифосфат
БАВ — биологически активное вещество
БАД — биологически активная добавка
ВРД — высшая разовая доза
ВСД — высшая суточная доза
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГЕД — голубиная единица действия
ГЖХ — газожидкостная хроматография
ГСО — государственный стандартный образец
ГФ — государственная фармакопея
ДМСО — диметилсульфоксид
ДМФА — диметилформамид
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФ — дифференциальная фотометрия
ЕД — единица действия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКС — инфракрасная спектроскопия
КТТ — конечная точка титрования
КАЛ — контрольно-аналитическая лаборатория
КЕД — кошачья единица действия
ЛВ — лекарственное вещество
ЛД₅₀ — средняя летальная доза
ЛЕД — лечебная единица действия
ЛП — лекарственный препарат
ЛРС — лекарственное растительное сырье
ЛС — лекарственное средство
МНН — международные непатентованные названия
МС — масс-спектрометрия
МФ — международная фармакопея
НФП — нефармакопейный препарат
НД — нормативная документация
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОРЗ — острое респираторное заболевание
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ОСТ — отраслевой стандарт
ОТК — отдел технического

контроля ФС – общая
фармакопейная статья
ПАВ – поверхностно-активные вещества
ПАСК – п-аминосалициловая кислота
ПВП – поливинилпирролидон
ПВХ – поливинилхлорид
ПДК – предельно допустимая концентрация
ПМР – метод спектроскопии, основанный на использовании протонно-магнитного резонанса
ПЭ – полиэтилен
РЛС – реестр лекарственных средств
РНК – рибонуклеиновая кислота
РСО – рабочий стандартный образец
СО – стандартный образец
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ТСХ – тонкослойная хроматография
ТУ – технические условия
УЧ – ультрафиолетовые частоты
УФС – ультрафиолетовая спектрофотометрия
ФП – фармакопейный препарат
ФС – фармакопейная статья
ФСП – фармакопейная статья
предприятия ЦККЛ – центр контроля
качества лекарств ЦНС – центральная
нервная система
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
ЯМР – метод спектроскопии, основанный на использовании ядерно-магнитного резонанса

ВВЕДЕНИЕ

В комплексе учебных дисциплин, включающих вопросы создания новых лекарственных веществ, одно из важнейших мест принадлежит фармацевтической химии.

Фармацевтическая химия изучает многообразный круг вопросов: способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ, взаимосвязь между их химической структурой и фармакологическим действием на организм, методы контроля качества лекарств и изменение, происходящие при их хранении.

С каждым днем повышаются требования к качеству лекарственных средств, вводятся новые показатели качества лекарственных препаратов и новые современные методы оценки.

Номенклатура лекарственных веществ, применяемых в Республике Казахстан превышает 7987 наименований. Детально освоить её сложно. Потому, чтобы созданное лекарственное вещество удовлетворяло требованиям медицины необходимо обобщение и систематизация информации лекарственных веществах.

В учебно-методическом пособии рассмотрен фармакогностический анализ по определению качества в общей системе для следующих лекарственных веществ:

- производных фенолов, хинонов, ароматических кислот, фенолокислот, ароматических аминокислот;
- производных арилалкиламинов;
- производных бензолсульфониамидов;
- производных фурана, бензопирана, пиррола, пиразола, имидазола, индола;
- производных пиридина и тропана;
- производных хинолина и изохинолина;
- производных пиримидина;
- производных пурина;
- производных пиримидино-тиазола, птеридина, изоаллоксазина, фенотиазина и бензодиазепина;

а также оценка качества отдельных препаратов по следующим показателям: получение, описание, подлинность, количественное определение, чистота, хранение.

Пособие составлено в соответствии с программой по дисциплине “Фармацевтическая химия” по специальности В085 – «Фармация» и предназначено для студентов фармацевтических вузов и факультетов, магистрантов и провизоров.

1. ТЕМА: ЛП группы фенолов. Броматометрия в количественном анализе ЛС группы фенолов. Ароматические кислоты и их производные: кислоты бензойная, салициловая и их натриевые соли. Амиды салициловой кислоты: салициламид, осалмид (оксафенамид). Сложные эфиры салициловой кислоты: кислота ацетилсалициловая (аспирин), метилсалицилат, фенилсалицилат.

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часов

1.1. Цель: Оценка качества субстанций лекарственных препаратов, относящихся к группе фенолов: фенола, резорцина, тимола, синтетических аналогов эстрогенов нестероидной структуры (синэстрола, диэтилстильбэстрола, тамоксифена); ароматических кислот и их производных: бензойной и салициловой кислот и их натриевых солей; амидов салициловой кислоты: салициламида, осалмида; сложных эфиров салициловой кислоты: ацетилсалициловой кислоты, метилсалицилата, фенилсалицилата по ГФ РК.

1.2. Основные вопросы темы:

1. Для изучаемых ЛС (резорцин, синэстрол, ацетилсалициловая кислота) напишите структурные формулы и рациональные названия, укажите лекарственные формы.

2. Охарактеризуйте внешний вид изучаемых веществ (салициловая кислота, натрий бензоат, салициламид), растворимость и реакцию среды растворов.

3. Обоснуйте химические свойства лекарственных веществ группы ароматических аминокислот: а) кислотно-основные; б) окислительно-восстановительные; в) способность к гидролитическому расщеплению; г) характерные реакции и степень их специфичности; д) значение химических превращений данных веществ для решения вопросов стабильности и хранения.

4. На основе химической структуры лекарственных веществ (салициловая кислота, бензойная кислота, натрия бензоат, ацетилсалициловая кислота) объясните растворимость в воде некоторых из них.

5. Могут ли взаимодействовать перечисленные лекарственные вещества со

щелочью, с кислотой (при нагревании, без нагревания): а) бензойная кислота; б) ацетилсалициловая кислота; в) кислота салициловая; г) диклофенак натрия. Напишите схемы реакций.

6. Для каких из перечисленных ЛС (резорцин, тимол, натрия бензоат, натрия салицилат) характерны реакции электрофильного замещения? Напишите уравнения реакций.

7. Укажите общие и отличительные реакции на тимол, синэстрол, кислоту ацетилсалициловую, исходя из их химического строения. Напишите уравнения реакций.

8. Вступают ли в окислительно-восстановительные реакции лекарственные вещества: осалмид, кислота ацетилсалициловая, кислота бензойная, кислота салициловая? Укажите структурные элементы, обуславливающие эти свойства.

9. Какие из препаратов изучаемой группы дают гидроксамовую реакцию? Чем это обусловлено? Напишите уравнения реакций.

10. Можно ли получить азокраситель в щелочной среде, действуя на следующие препараты (натрия бензоат, натрия салицилат, фенол) солью диазония?

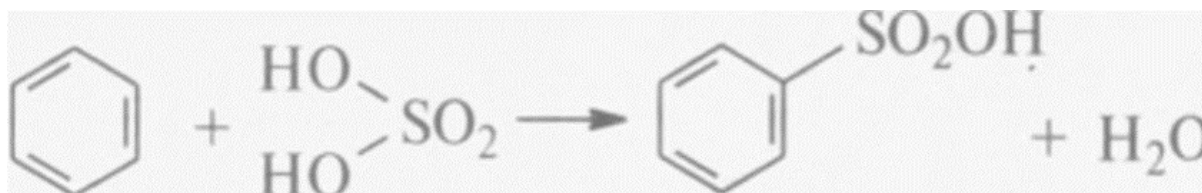
1.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

1.3.1. Основные понятия темы: Провести фармакологический анализ субстанций: фенола, резорцина, тимола, синэстрола, диэтилстильбэстрола, тамоксифена, бензойной и салициловой кислот, натрия бензоата, натрия салицилата, салициламида, осалмида (оксафенамида), ацетилсалициловой кислоты, метилсалицилата, фенилсалицилата — по показателям качества ГФ РК: «Получение ЛС», «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

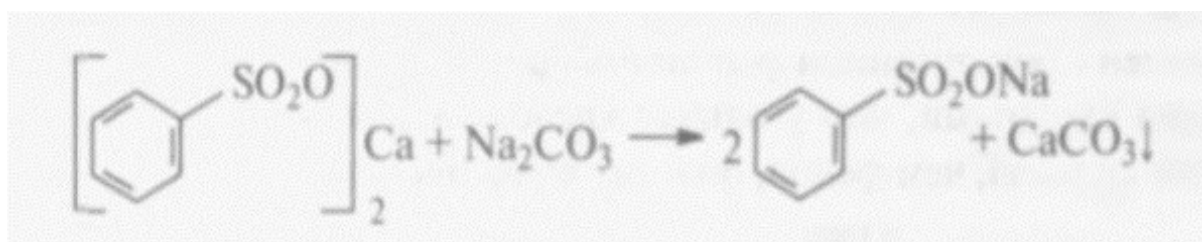
Фенолы

Термин фенолы происходит от названия бензола «фен», что обозначает «светящееся» ароматическое вещество, содержащее гидроксил, связанный непосредственно с углеродом ароматического ядра. Фенолы могут быть одно-, двух-, трех и многоатомными. В зависимости от их взаиморасположения могут существовать изомеры. Существует два принципиальных метода получения фенолов: из природных соединений и путем синтеза. В качестве природных источников используется каменноугольная смола (получаемая при сухой перегонке древесины или каменного угля). Фенолы и их производные встречаются в эфирных маслах различных растений — душице, тимьяне. Природных источников не хватает для нужд промышленности, поэтому используются методы синтеза:

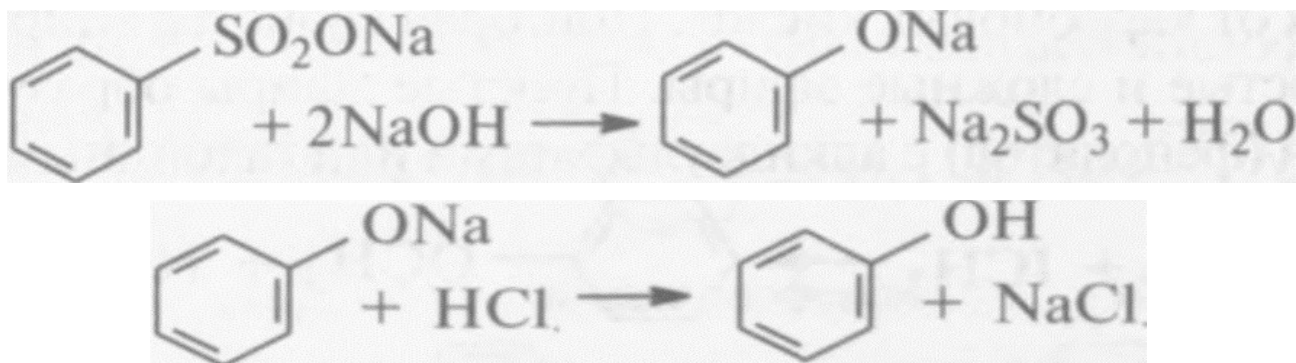
1) из бензола — метод сульфирования и щелочного плавления; в аппаратах сульфураторах бензол обрабатывают крепкой серной кислотой, образуется бензолсульфокислота:



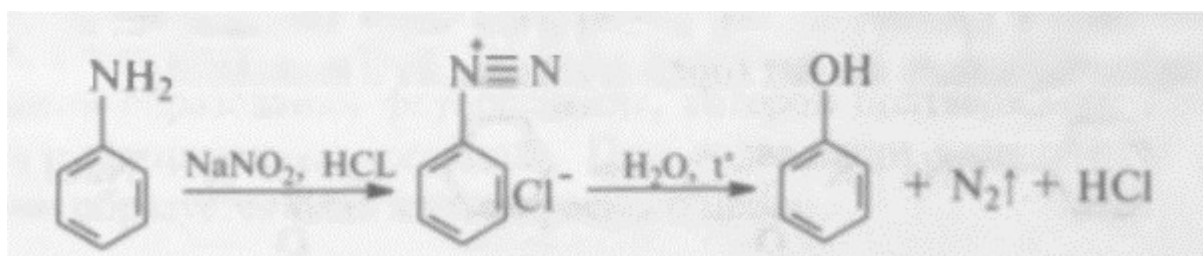
Реакционную смесь обрабатывают известью, при этом избыток серной кислоты нейтрализуется, а бензолсульфокислота образует растворимую кальциевую соль. Далее фильтрат, содержащий растворимую соль, обрабатывают содой, при этом образуется натриевая соль:



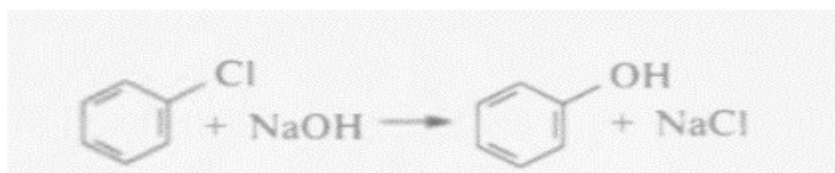
Раствор отделяют, эту соль выпаривают и сплавляют с гидроксидом натрия при 350 °С. Далее добавляют хлороводородную кислоту, фенол выделяется и всплывает на поверхность, так как плохо растворим в воде, его собирают и очищают перегонкой:



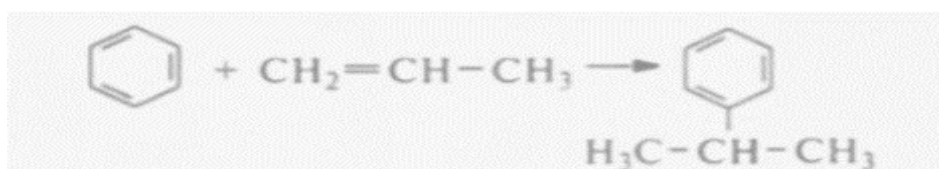
2) фенолы могут быть получены из анилина и других ароматических аминов диазотированием с последующим разложением водных солей диазония кипячением с выделением азота:



3) из хлорбензола путем его нагревания с гидроксидом натрия в присутствии катализаторов:

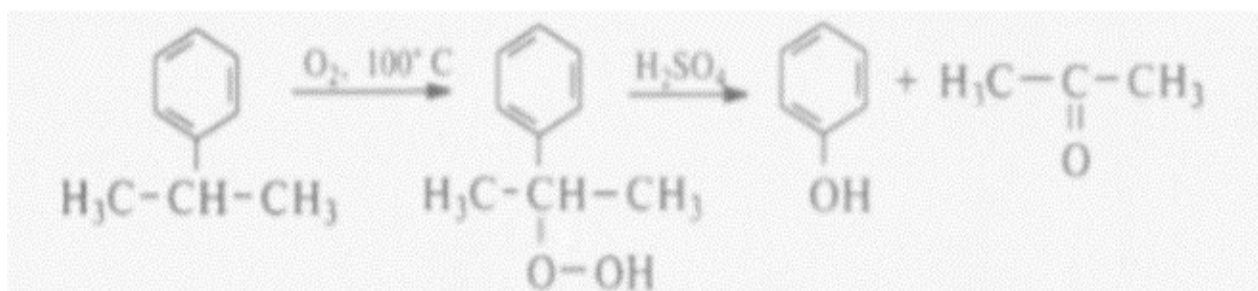


4) важнейший промышленный способ получения фенола вместе с ацетоном путем алкилирования бензола пропиленом с образованием изопропилбензола:



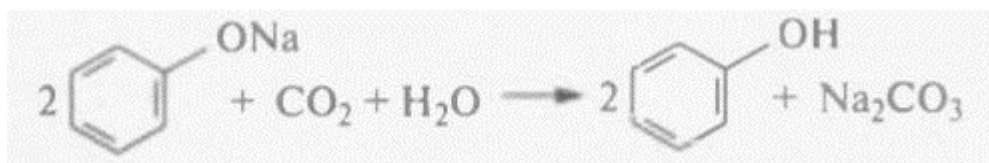
Далее изопропилбензол окисляют кислородом воздуха в присутствии катализаторов при нагревании; образуется гидроперекись изопропилбензола, ее обрабатывают серной кислотой, и образуются продукты синтеза — фенол и

ацетон:

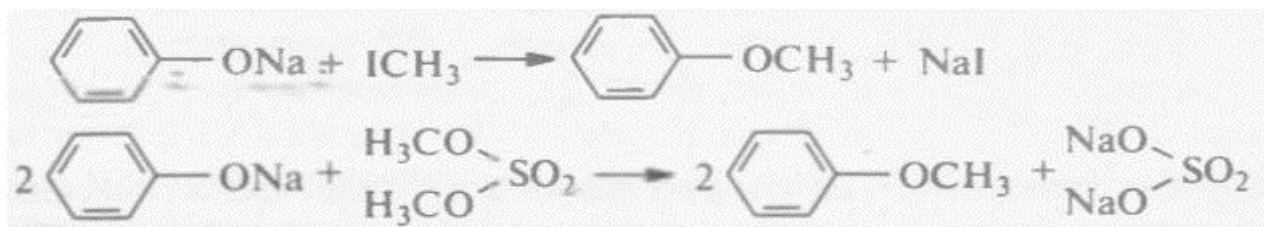


Химические свойства

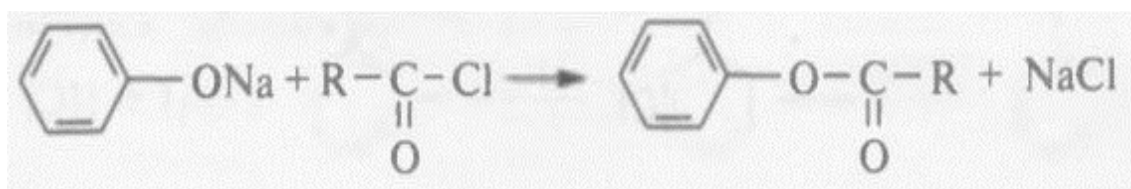
Фенолы проявляют слабые кислотные свойства, они растворяются в растворах едких щелочей с образованием фенолятов (феноксидов). Однако они являются более слабыми кислотами, чем угольная кислота и сероводород. Угольная кислота в 3300 более сильная, чем фенол, поэтому вытесняет его из фенолятов (солей):



Растворяясь в щелочах, фенолы не могут растворяться в карбонатах, так как выделяющаяся при этом угольная кислота тотчас разлагает фенолят. Это свойство фенолов отличает их от карбоновых кислот. Повторяя свойства спиртов, фенолы могут образовывать простые и сложные эфиры. Простые эфиры образуются при взаимодействии фенолов (фенолятов) с алкилсульфатами или галоидными алкилами:

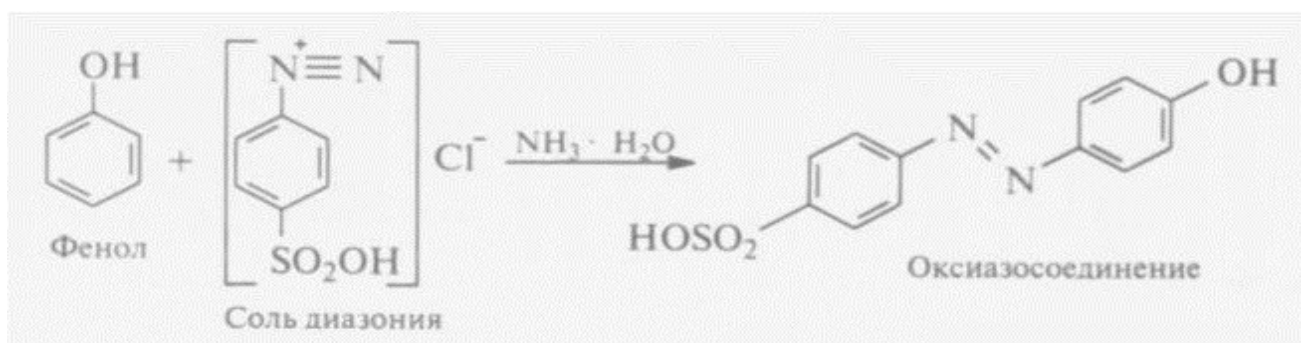


Сложные эфиры фенолов, в отличие от спиртов, нельзя получить прямым взаимодействием с кислотами, это достигается через взаимодействие с ангидридами и хлорангидридами кислот (предпочтительнее с фенолятом):

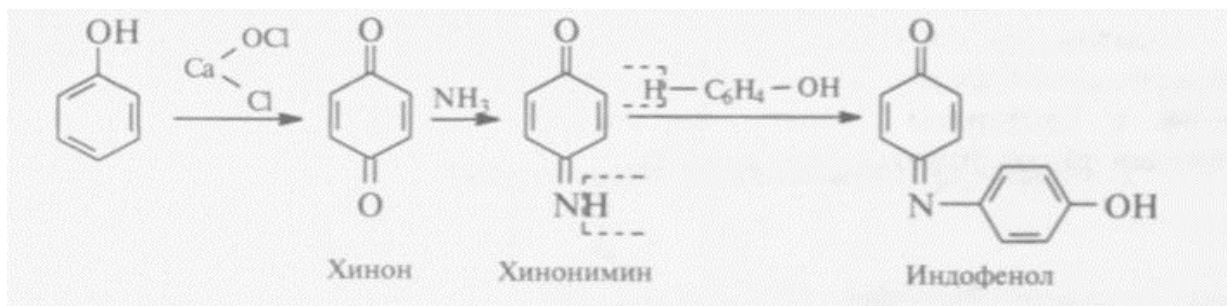


Цветная реакция с хлоридом железа. Фенолы образуют с хлоридом железа (III) окрашенные соединения. Окраска зависит от количества фенольных гидроксильных групп, их расположения и наличия других заместителей.

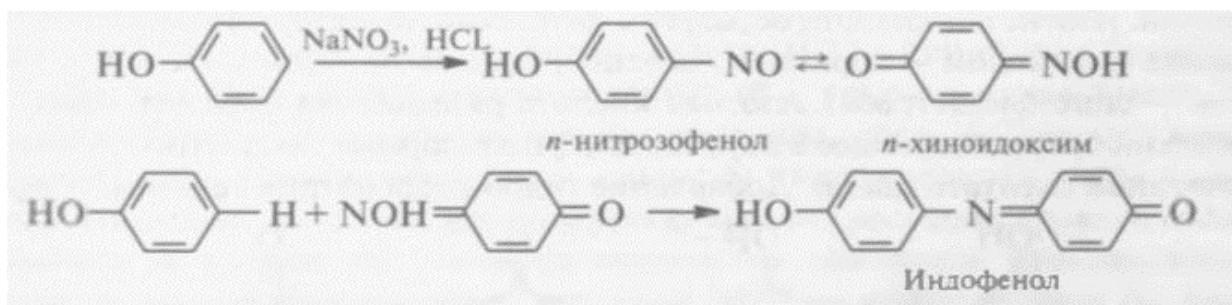
Реакция образования оксиазосоединений. Основана на образовании оксиазосоединений при взаимодействии фенолов с солями диазония (оптимальная среда для протекания реакции pH 9-10). Соль диазония присоединяется в пара-положение, или если оно занято заместителем, то в орто-положение:



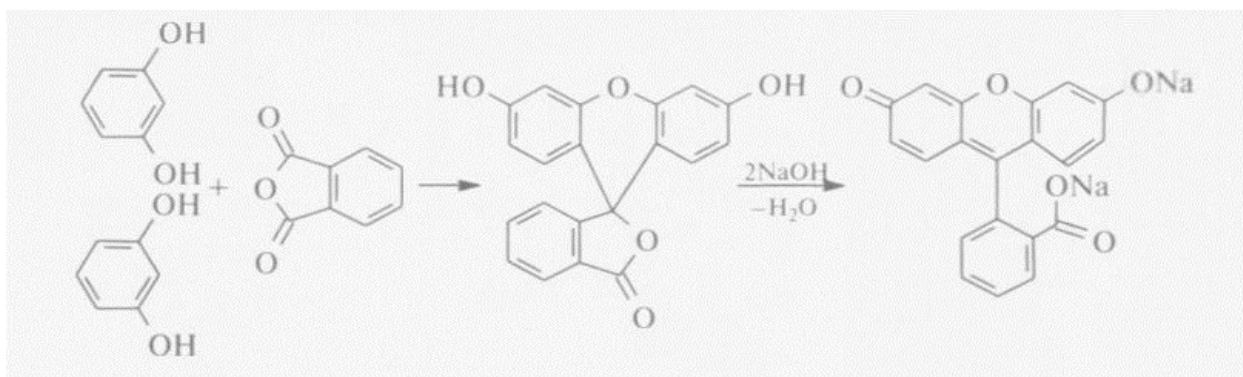
Для фенолов характерна индофеноловая реакция. Суть ее заключается в том, что фенол подвергается окислению (бромная вода, гипохлорит кальция) и воздействию аммиака. Сначала получается хинон, который при взаимодействии с аммиаком превращается в хинонимин, вступающий в реакцию с непрореагировавшим фенолом. Образуется индофенол, имеющий синий цвет:



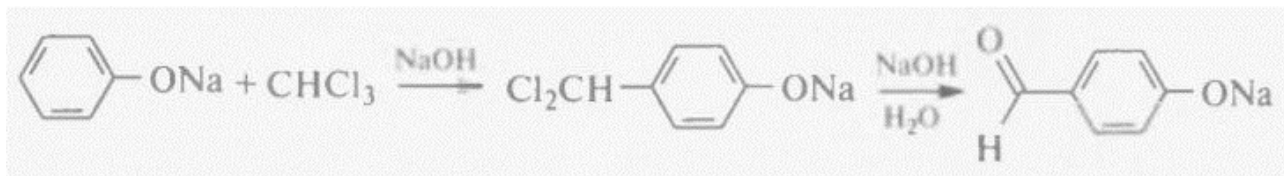
Нитрозореакция Либермана является разновидностью данной реакции. Она характерна для тех фенолов, у которых нет заместителей в орто- и пара-положениях. При взаимодействии фенола и азотистой кислоты образуется паранитрозофенол, который изомеризуется в пара-хиноидоксим. Он, в свою очередь, реагирует с избытком фенола в кислой среде с образованием индофенола:



Фенолам характерны реакции конденсации. Они могут взаимодействовать со спиртами, альдегидами, органическими кислотами и т. д. Примером может служить реакция образования флуоресцеина, которой подтверждают подлинность резорцина (официальная реакция). При сплавлении резорцина с фталевым ангидридом образуется плав желто-красного цвета:

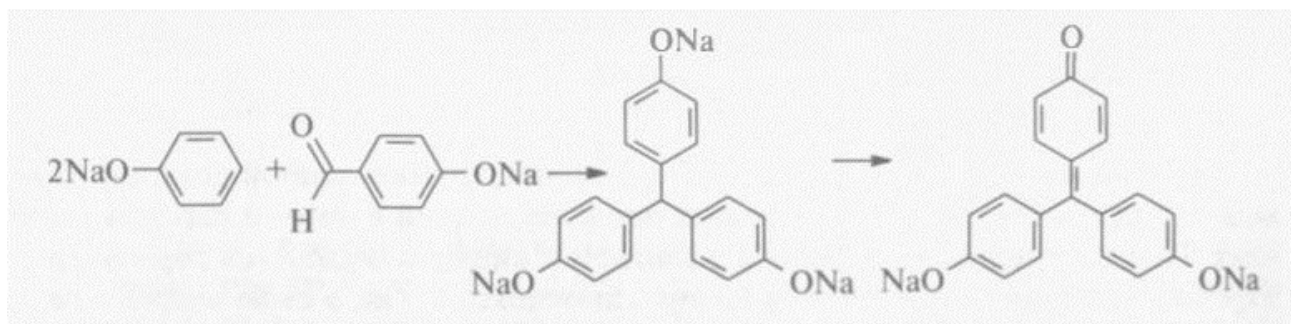


При растворении плава в гидроксиде натрия наблюдается интенсивная зеленая флуоресценция, характерная для хиноидного цикла. К этому же типу реакций относят реакции получения ауриновых красителей при нагревании с хлороформом в присутствии гидроксида натрия (промежуточный продукт — дихлорокарбен). Фенолят натрия реагирует с хлороформом с образованием дихлорметилфенолята, который под действием гидроксида натрия гидролизует в альдегид:



Образовавшийся альдегид конденсируется с фенолятом, а затем превращается в ауриновый краситель, имеющий хиноидную структуру. Также протекает реакция

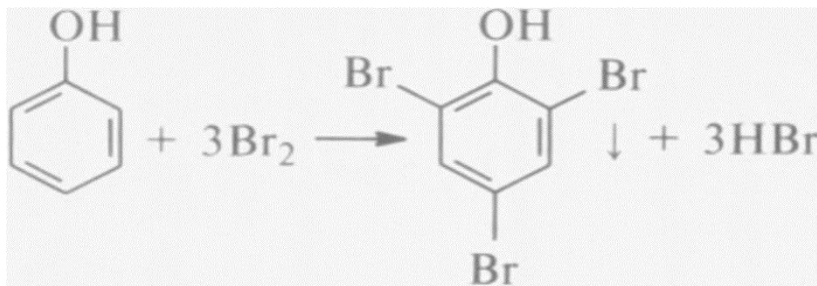
с реактивом Марки, имеющим в своем составе формальдегид и концентрированную серную кислоту:



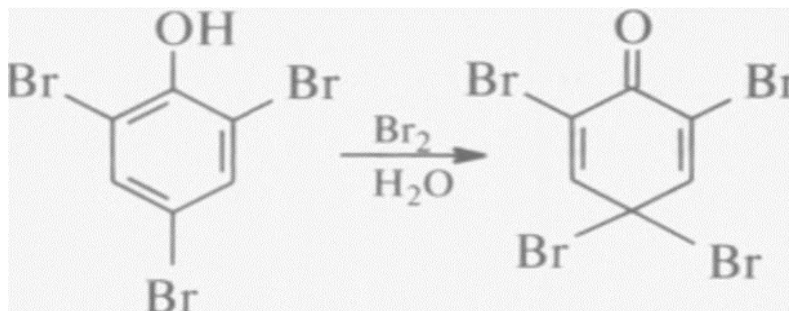
Реакции нитрозирования и нитрования также свойственны этому классу соединений. Азотистая кислота образует с фенолами характерные окрашенные соединения (с фенолом — коричнево-зеленое, с тимолом — темно-зеленое, с резорцином — сине-фиолетовое). Азотная кислота разведенная образует паранитропроизводное, существующее в двух таутомерных формах: бесцветной бензоидной и хиноидной (желтого цвета). Добавление гидроксида натрия усиливает окраску:



В реакции замещения гидроксильная группа увеличивает электронную плотность в орто- и пара-положениях, что приводит к легкой замене атома водорода на различные группы. Наиболее часто в анализе используют реакции галогенирования. Так, под действием бромной воды из раствора фенола при комнатной температуре выпадает белый осадок трибромфенола:



Если бром находится в избытке, то образуется 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диенон:



Броматометрия в количественном анализе ЛС группы фенолов.

Обратная броматометрия.

Титрант: KBrO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$;

Индикатор: крахмал;

Условия титрования: кислая среда;

Химизм метода:



$$f = \frac{1}{6}$$

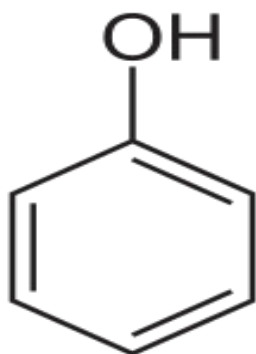
$$T_{\text{KBrO}_3/\text{опр.в-во}} = \frac{M_f \cdot C_{\text{KBrO}_3}}{1000}$$

$$W_{\%} = \frac{(V_{\text{KBrO}_3} \cdot k - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot k) \cdot T}{m_{\text{навески}}} \cdot 100\%$$

1.3.2. Phenolum purum. Фенол чистый

Phenolum purum liquefactum . Фенол чистый жидкий препараты фармакопеи РК

Оксибензол



Получение: 1) из каменноугольной смолы; 2) из бензола методом сульфирования; 3) путем алкилирования бензола пропиленом. Описание: бесцветные, тонкие и длинные игольчатые кристаллы или кристаллическая масса со своеобразным запахом. В случае окисления приобретает розовую окраску. Растворимость: в воде плохо растворим, легко — в спирте, эфире, хлороформе, растворах щелочей.

Подлинность: 1) реакция с хлоридом железа (III) — синий или фиолетовый цвет; 2) реакция образования оксиазосоединений — ярко-оранжевый цвет; 3) реакция Либермана — вишнево-красное окрашивание, после добавления избытка гидроксида натрия переходит в темно-синее; 4) индофенольная проба и другие реакции описанные выше. ГФ РК рекомендует применять реакцию с бромной водой.

Чистота: ее степень определяется зольностью препарата. Кристаллический фенол не должен содержать воды, крезолов, которые определяются по появлению мути в 5% водном растворе фенола. По ГФ кроме того не должно быть смолистых веществ и хлоридов, нелетучие остатки не должны превышать 0,02%.

Количественное определение: ГФ РК предлагает обратный метод бромид-броматометрии. Применение титрованного раствора бромата калия предполагает два варианта — прямой и обратный.

1) Прямой метод: исследуемый раствор фенола подкисляют, добавляют бромид калия и далее титруют смесь раствором бромата калия до не исчезающей желтой окраски, что характеризует избыток брома в реакции. Индикатор — метиловый оранжевый, обесцвечивающийся в точке эквивалентности от

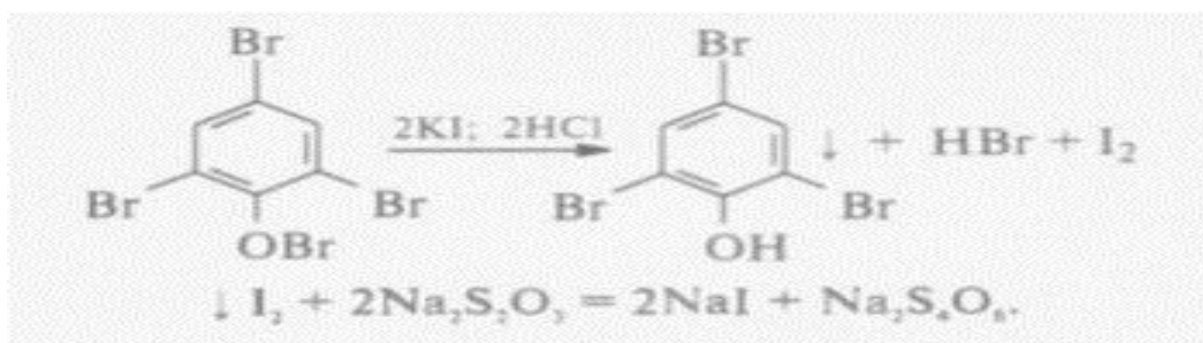
избытка брома:



выделяется свободный бром. Он действует на фенол с образованием промежуточного продукта — трибромфенолбромида:



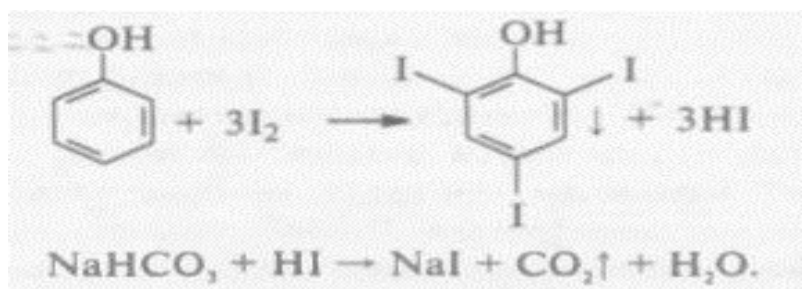
При добавлении избыточного количества калия йодида выделяется трибромфенол, бромоводород и эквивалентное количество йода, которое оттитровывают раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал):



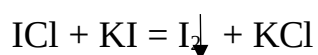
2) Метод обратного титрования: к определяемому раствору фенола добавляем бромид калия, кислоту и избыток титрованного раствора бромата калия. Избыток выделившегося брома определяют йодометрически (индикатор — крахмал):



Нефармакопейно можно применить аналогичный обратный йодометрический метод, он отличается средой — проводится в растворе бикарбоната натрия (свободный йод выделяется за счет присутствия в подкисленном растворе KI и титрованного раствора KIO_3 взятого в избытке):



Избыток йода оттитровывают тиосульфатом натрия (индикатор — крахмал). Аналогично может быть применен йодхлорометрический метод; титрант — раствор ICl (йодмоноклорида); в раствор добавляют калия йодид:



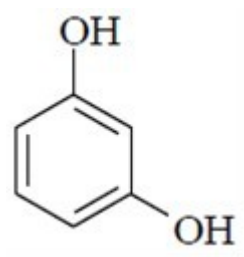
Избыток йода оттитровывают тиосульфатом натрия (индикатор — крахмал).

Хранение: кристаллический фенол — по списку Б; растворы по общему списку; так как препарат легко окисляется, хранить его необходимо в хорошо закупоренных склянках темного стекла, залитых парафином.

Применение: 2—3% растворы применяют для дезинфекции кожи рук и хирургических инструментов.

В медицине также применяют жидкий препарат фенола *Phenolum purum liquefactum*. Он представляет собой 10% раствор воды в феноле.

1.3.3. *Resorcinum*. Резорцин ФП м-диоксибензол



Получение: содержится во многих смолах, но в промышленности его получают синтетически общепринятыми методами.

Описание: белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Под воздействием света и воздуха постепенно окрашивается в розовый цвет.

Растворимость: очень легко растворим в воде и 95% спирте, легко растворим в эфире, очень мало растворим в хлороформе, растворим в глицерине и жирном

масле.

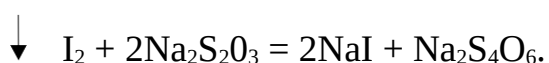
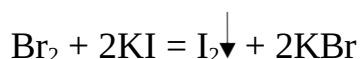
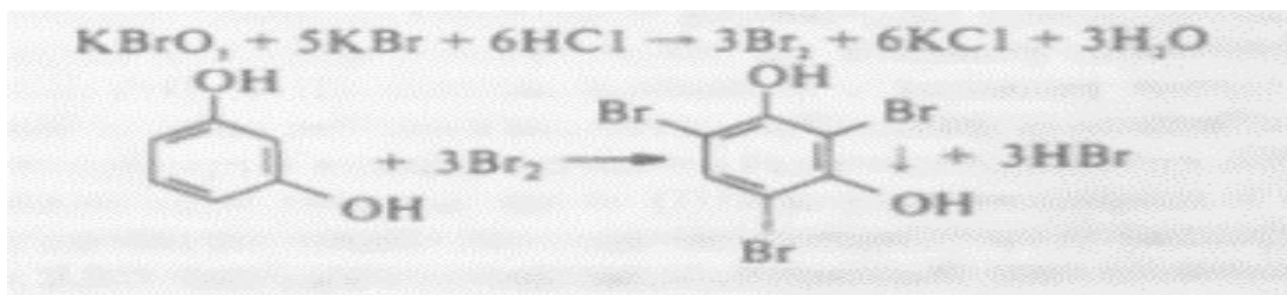
Подлинность: по ГФ — 1) к 10 мл раствора препарата (1:200) прибавляют 3 капли раствора хлорида железа (III); появляется сине-фиолетовое окрашивание, переходящее от прибавления раствора аммиака в буровато-желтое; 2) при сплавлении нескольких кристаллов препарата с избытком фталевого ангидрида получается плав желто-красного цвета. При его растворении в растворе гидроксида натрия появляется интенсивная зеленая флуоресценция (уравнение реакции см. выше). Это специфическая реакция.

ГФ рекомендует для установления подлинности использовать УФ-спектр 0,003% раствора в смеси этанол-вода (1:2) в области 250—350 нм; имеется один максимум поглощения при 275 нм.

Определяется прозрачность и цветность раствора, кислотность или щелочность, сульфатная зола.

Недопустимая примесь: по ГФ пирокатехин, фенол; при добавлении к 10 мл того же раствора препарата 0,5 мл раствора ацетата свинца в течение 2 мин не должно появляться осадка или мути (испытание на пирокатехин). ГФ лимитирует пирокатехин количеством не более 0,1%, которое устанавливается методом ТСХ на пластинке «Силуфол УФ-254». Общее количество других посторонних веществ не должно превышать 0,3%. Отсутствие фенола определяется по нагреванию с 2 мл воды на водяной бане по отсутствию характерного запаха.

Количественное определение: по ГФ обратная броматометрия:

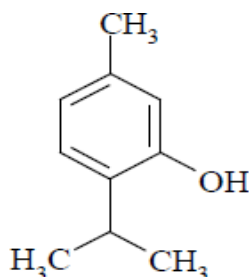


Титруют тиосульфатом натрия в присутствии 2—3 мл хлороформа. Параллельно проводят контрольный опыт. Препарата должно быть не менее 99,0 %.

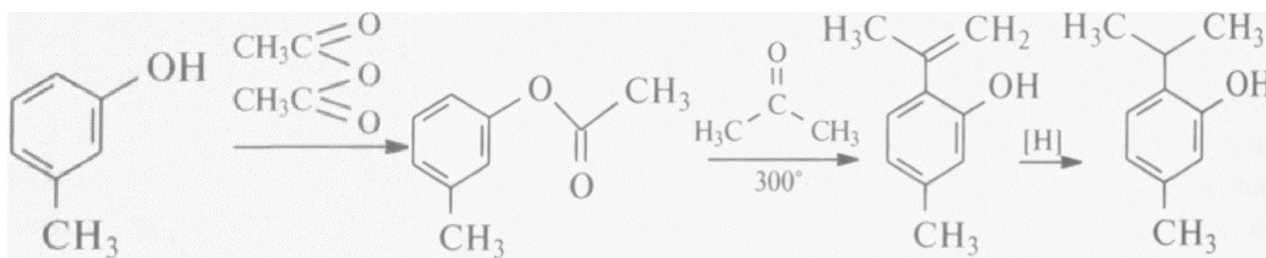
Хранение: общий список; в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла.

Применение: антисептик; используют наружно при кожных заболеваниях в виде мазей и паст. Несовместим со щелочами (окисляется).

1.3.4. Thymolum . Тимол ФП 2-изопропил-5-метилфенол



Получение: природный источник — эфирное масло тимьяна, содержащее 36—60 % фенолов, в основном тимол и карвакрол. Траву подвергают перегонке с водяным паром, отгоняется эфирное масло красно-бурого цвета. При обработке щелочью свободный тимол превращается в тимолят, а его эфир омыляется и также превращается в тимолят натрия. Смесь обрабатывают водой, тимолят натрия переходит в раствор, другие примеси остаются в осадке. Раствор отделяют и обрабатывают кислотой; тимол всплывает на поверхность. В настоящее время тимол также производят синтетически из м-крезола:



Возможен метод синтеза из п-цимола.

Описание: крупные бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом и пряно-жгучим вкусом, летуч с водяным паром.

Растворимость: очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, эфире, жирных маслах и ледяной уксусной кислоте, растворим в растворе гидроксида натрия.

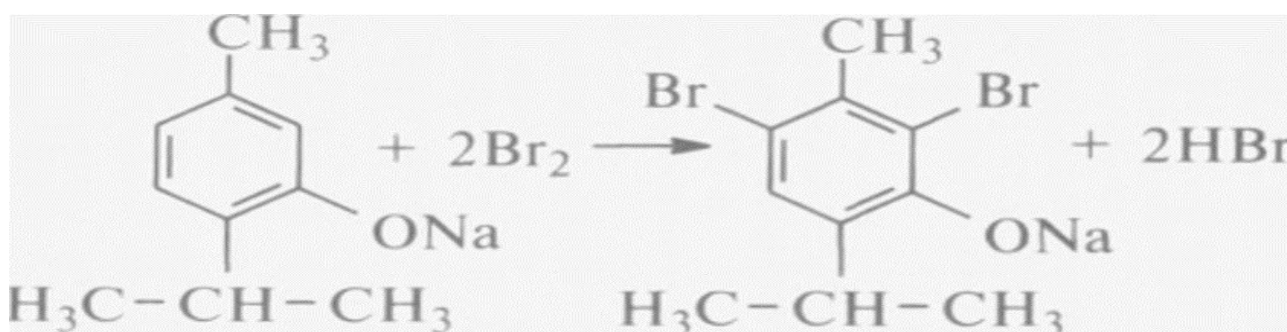
Подлинность: по ГФ — 1) в холодной воде тимол погружается вниз, при повышении температуры до 45 °С плавится и поднимается на поверхность; 2) 3 — 5 мг препарата растворяют в 1 мл ледяной уксусной кислоты, прибавляют 6 капель концентрированной серной кислоты и 1 каплю концентрированной азотной кислоты; в отраженном свете наблюдается сине-зеленое окрашивание, в проходящем свете — темно-красное; 3) 0,2 г препарата нагревают на водяной бане в 1 мл раствора гидроксида натрия; получается бесцветный прозрачный

раствор, приобретающий при дальнейшем нагревании желтовато-розовое окрашивание.

Это специфические реакции на тимол. Тимол дает все реакции, свойственные фенолам, кроме реакции с хлоридом железа (III). Эта реакция проходит у него только в спиртовой фазе, образуется соединение светло-зеленого цвета.

Чистота: ГФ требует отсутствия примеси фенола в препарате, что определяют по реакции с хлоридом железа (III) — не должно моментально появляться фиолетовое окрашивание. Также не должно быть примеси углеводородов. ГФ предлагает использовать для определения примесей метод ГЖХ.

Количественное определение: по ГФ прямое бромометрическое титрование (индикатор — метиловый оранжевый); титрант — бромат калия. Реакция идет в щелочной среде:



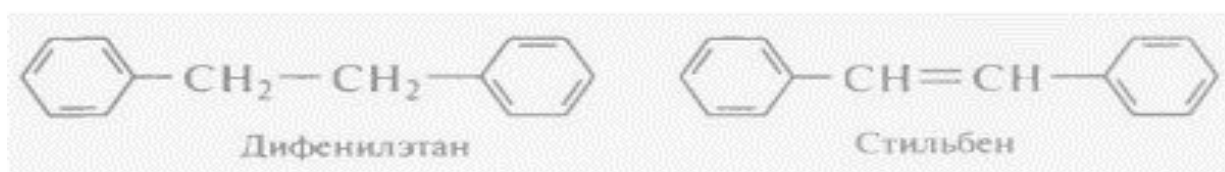
Хранение: список Б; в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света. В.р.д. внутрь 1,0 г; в.с.д. внутрь 4,0 г.

Применение: препарат за счет изопропильной цепи менее токсичен, применяется внутрь как антисептическое и противоглистное средство.

Синтетические аналоги эстрогенов нестероидной структуры.

Синэстрол, диэтилстильбэстрол, тамоксифен.

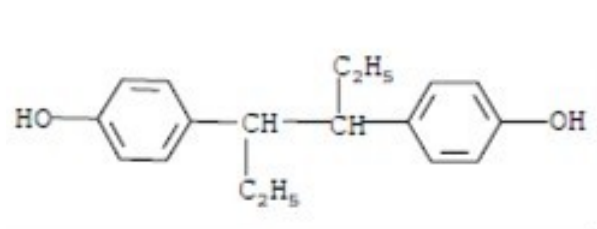
В ряду ароматических соединений были найдены вещества, обладающие эстрогенным действием. В связи с этим были сделаны предположения о том, что важная роль в эстрогенном действии веществ принадлежит ароматическим гидроксильным и кето-группам, способным образовывать водородные связи с белками. В медицинской практике применяют производные стильбена и дифенилэтана:



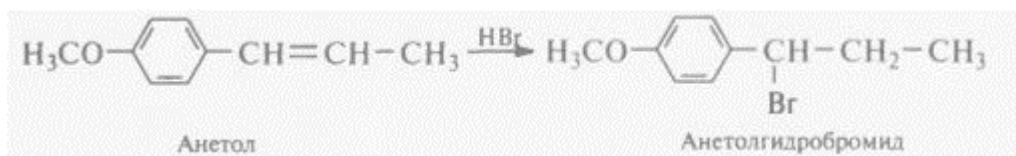
Эстрогенное действие зависит от расстояния между функциональными группами. Если между гидроксильными ароматическими группами расстояние находится в диапазоне 1,1—1,22 нм, то у препарата возможен эстрогенный эффект. В настоящее время известно несколько сот эстрогенных веществ, не имеющих стероидной структуры. Среди них наиболее широкое применение в медицине получили: синэстрол, диэтилстильбэстрол, диэтилстильбэстрола пропионат, октэстрол. Эти препараты доступны по синтезу, просты по химической структуре, их можно применять *per os* благодаря стойкости. Синэстрол имеет два асимметрических атома углерода и может существовать в виде двух оптических изомеров d-, l- и мезо-формы. Мезо-форма, как наиболее физиологически активная, применяется в медицинской практике.

1.3.5. Hexestrolum (Hexestrol, Synoestrolum). Синэстрол (гексэстрол)

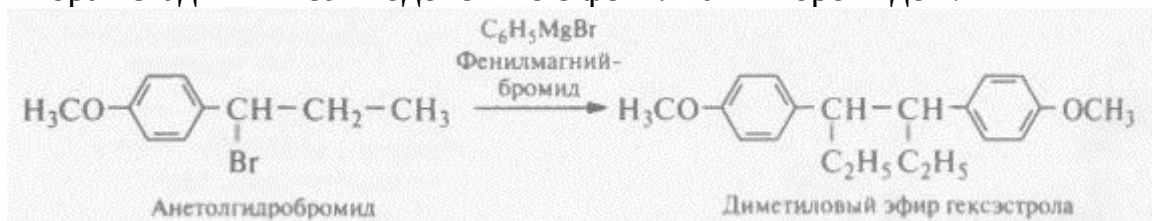
ФП мезо-3,4-ди-(п-оксифенил)-гексан



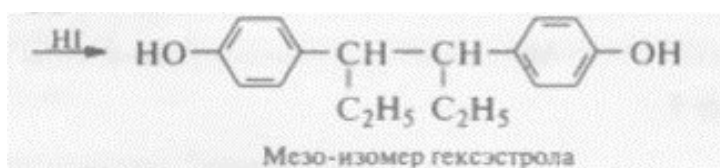
Получение: синтез осуществлен в 1937 г. под руководством О.Ю. Магидсона с сотрудниками из анетол, содержащегося в эфирном масле аниса. Первая стадия — воздействие бромоводородом:



Вторая стадия — взаимодействие с фенилмагниибромидом:



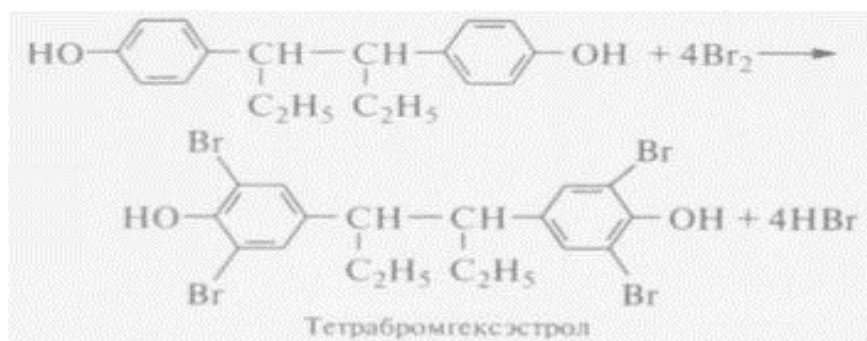
Образуется диметиловый эфир синэстрола, который деметилируют йодоводородом на третьей стадии:



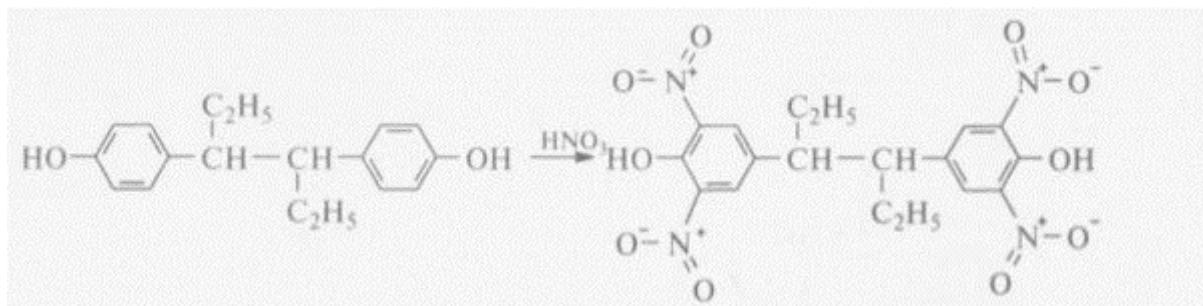
Описание: белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок без запаха.

Растворимость: практически нерастворим в воде, легко растворим в 95% спирте и эфире, мало растворим в хлороформе, трудно растворим в персиковом масле.

Подлинность: по ГФ при взаимодействии препарата с концентрированной серной кислотой в присутствии формалина и хлороформа образуется вишнево-красное окрашивание нижнего хлороформного слоя. Далее ГФ предлагает получить диацетатное производное синэстрола действием уксусного ангидрида, высушить при 100 °С, а затем измерить температуру плавления (137—139 °С). Имеются нефармакопейные реакции подлинности; 1) по образованию бромпроизводных:



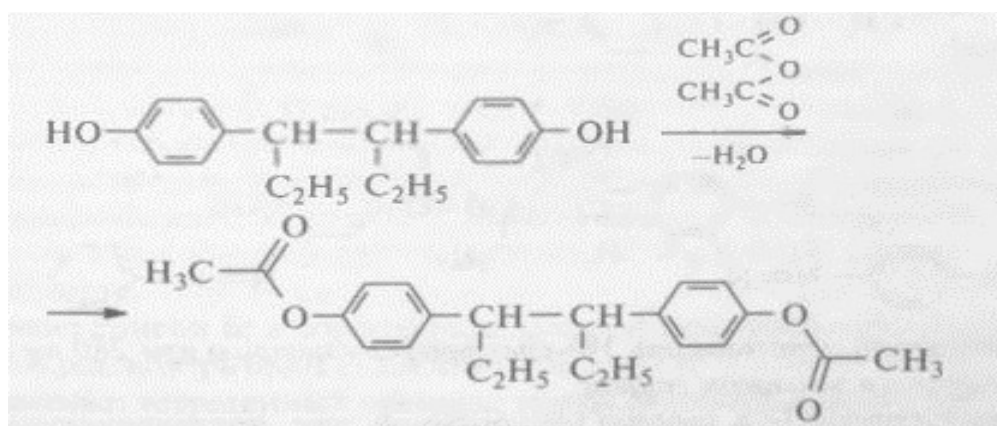
Другая реакция основана на электрофильном замещении в ароматическом кольце и получении нитропроизводных:



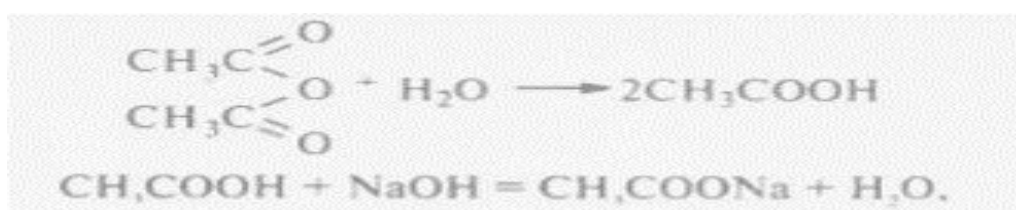
Препарат хорошо растворяется в щелочах за счет свободных фенольных гидроксильных групп и дает характерные реакции для фенолов: окрашивание с раствором хлорида железа (III) — зеленый цвет, переходящий в желтый.

Чистота: по ГФ определяют температуру плавления, потерю в весе при высушивании, сульфатную золу. По ФС наличие посторонних веществ устанавливают методом ТСХ на пластинке «Силуфол УФ-254» в системе растворителей бензол-гексан-ацетон, проявляют фосфорномолибденовой кислотой.

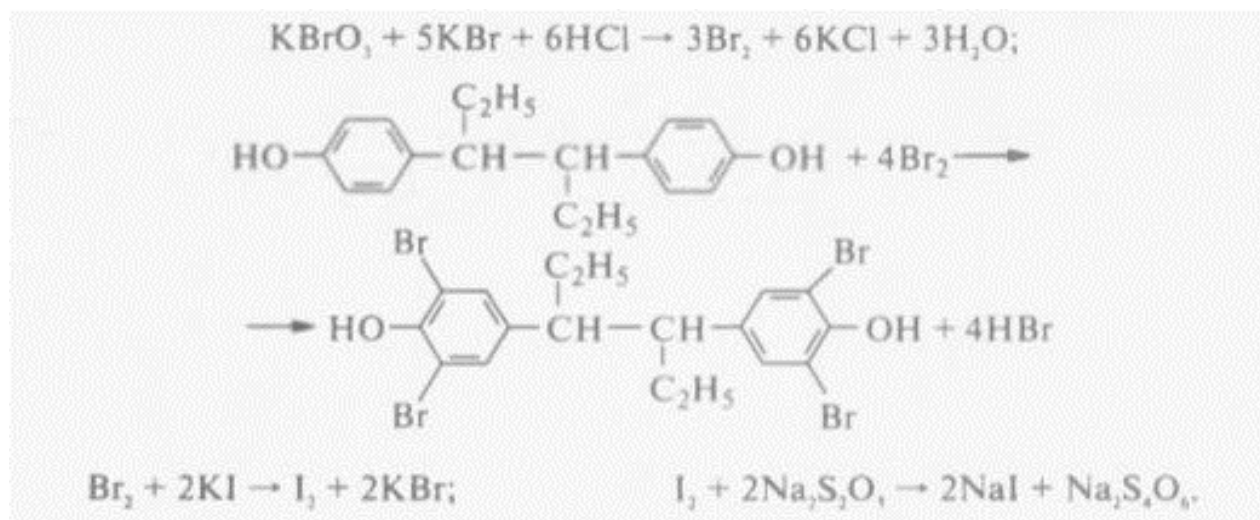
Количественное определение: по ГФ проводят методом ацетилирования, получая диацетильное производное по реакции:



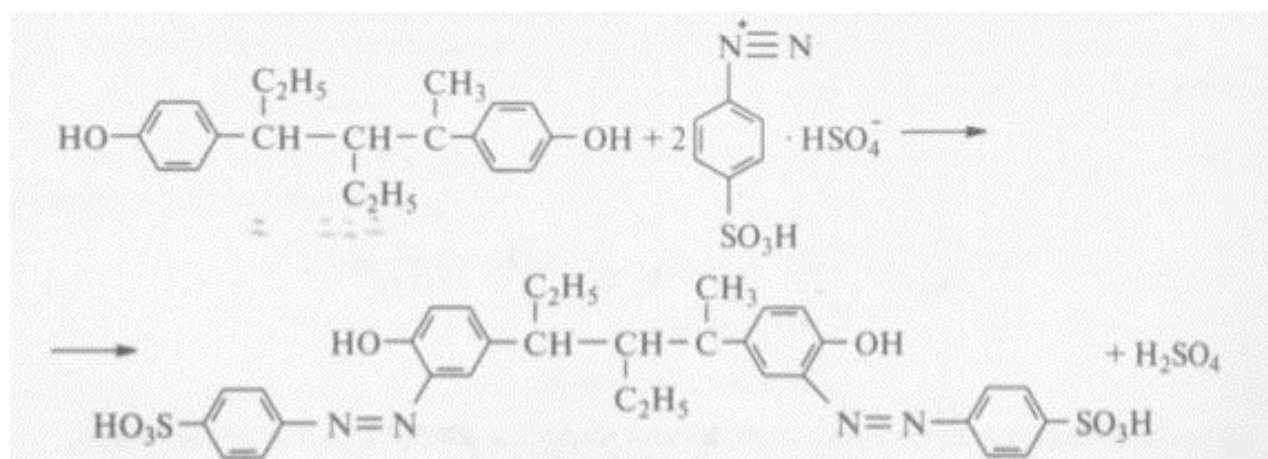
с известным количеством уксусного ангидрида (в присутствии пиридина); избыток уксусного ангидрида, превратившийся в уксусную кислоту, оттитровывают 0,5 М раствором гидроксида натрия (индикатор-фенолфталеин):



параллельно проводят контрольный опыт. Разность количества гидроксида натрия (в мл), израсходованного в контрольном опыте, и исследуемого раствора, пересчитывают на гексэстрол. Количественно препарат также можно определить обратным бромид-броматометрическим методом. Избыток титрованного раствора бромата калия определяют йодометрически:



Оба препарата можно идентифицировать и количественно определить методом фотометрирования на основе реакции азосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой с образованием азокрасителя (приведена реакция на примере октэстрола):



ГФ предлагает использовать УФ-спектрофотометрию при 280 нм 0,005% раствора препарата в этиловом спирте.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия

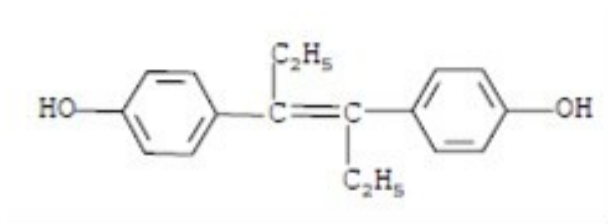
света. В.р.д. внутрь 0,002 г; в.с.д. внутрь 0,004 г;

Применение: эстрогенный препарат (синтетический аналог женского полового гормона).

Форма выпуска: таблетки по 0,001 г; масляный раствор в ампулах 0,1% по 1 мл и 2% по 1 мл для онкобольных.

1.3.6. Diaethylstilboestrolum (Diethylstilbestrol). Диэтилстильбэстрол

ФП транс-3,4-ди-(п-оксифенил)-гексен-3



Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: очень мало растворим в воде, растворим в 95% спирте и эфире, мало растворим в хлороформе.

Подлинность: по ГФ — 1) при растворении в концентрированной серной кислоте препарата появляется ярко-оранжевое окрашивание. При добавлении воды окраска через несколько минут исчезает; 2) спиртовой раствор препарата с хлоридом железа (III) дает зеленую окраску, постепенно переходящую в желтую; 3) реакция бромирования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением фенола; при нагревании появляется изумрудно-зеленое окрашивание.

ГФ предлагает снимать ИК-спектр препарата в таблетке бромида калия и сравнивать с прилагающимся рисунком. Также предложено для идентификации использовать УФ-спектрофотометрию.

Чистота: по ГФ наличие посторонних веществ устанавливают методом ТСХ на пластинке «Силуфол УФ-254» в системе растворителей хлороформ-метанол, хроматограмму проявляют фосфорномолибденовой кислотой. В 1% спиртовом растворе препарата при 325 нм определяют оптическую плотность (не более 0,5) примеси родственных эфиров. По ГФ необходимо определить температуру плавления, кислотность или щелочность, сульфатную золу.

Количественное определение: по ГФ проводят методом ацетилирования, получая диацильное производное (см. Синэстрол) с известным количеством уксусного ангидрида (в присутствии пиридина); избыток уксусного ангидрида, превратившийся в уксусную кислоту, оттитровывают 0,5 М раствором гидроксида натрия (индикатор-фенолфталеин); параллельно проводят контрольный опыт.

Разность количества гидроксида натрия (в мл), израсходованного в контрольном опыте, и исследуемого раствора, пересчитывают на гексэстрол.

Количественно препарат также можно определить обратным бромид-броматометрическим методом. Избыток титрованного раствора бромата калия определяют йодометрически (см. Синэстрол); можно идентифицировать и количественно определить методом фотометрирования по реакции азосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой с образованием азокрасителя; ГФ предлагает использовать УФ-спектрофотометрию при 242 нм 0,001% раствора препарата в этиловом спирте.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. В.р.д. внутрь 0,001 г; в.с.д. внутрь 0,003 г;

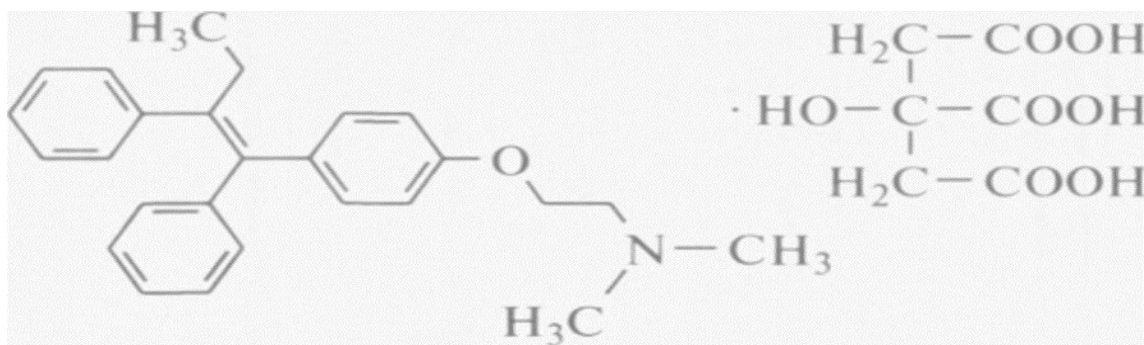
Применение: эстрогенный препарат (синтетический аналог женского полового гормона).

Форма выпуска: масляный раствор в ампулах 3 % по 1 мл для лечения онкобольных.

Производным стильбена является также Тамоксифена цитрат, обладающий антиэстрогенными свойствами, которые обусловлены антагонизмом соединений подобного строения с эстрогенами.

1.3.7. Tamoxifenum (Tamoxifen citrate, Zitazonium). Тамоксифена цитрат

НФП N,N-диметил-(Z)-2-[4-(1,2-дифенилбутен-1-ил)фенокси]-этиламина цитрат



Описание: белый мелкокристаллический порошок.

Растворимость: практически нерастворим в воде, легко растворим в горячей воде, очень мало растворим в этаноле, хлороформе, ацетоне; растворим в метаноле.

Подлинность: снимают два фрагмента ИК-спектра в двух диапазонах. Они должны полностью совпадать с рисунками, прилагаемыми к ГФ.

Фармакологически активен Z-изомер, E-изомер неактивен. Изомеры отличаются величиной удельного показателя поглощения. Также используется реакция с уксусным ангидридом в присутствии пиридина; появляется желтое окрашивание, после нагревания на водяной бане переходящее в красное. Методом ТСХ с применением силикагеля в подвижной фазе толуол-триэтиламин проводят идентификацию препарата по стандартному образцу.

Чистота: методом ТСХ определяют посторонние примеси, используя пластинки «Силуфол УФ-254» в системе растворителей изопропанол-аммиак (не более 1%). Детектирование проводят в УФ-свете. Примесь E-изомера устанавливают методом ВЭЖХ также с УФ-детектированием (не более 1%), используя вещества-свидетели.

Количественное определение: ГФ предлагает неводное титрование в ледяной уксусной кислоте. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. ГФ предлагает использовать другой индикатор, есть способ безиндикаторного титрования, точка эквивалентности определяется потенциометрическим методом. Возможно определение спектрофотометрически по цветной реакции с концентрированной серной кислотой (желтый цвет) при длине волны 440 нм.

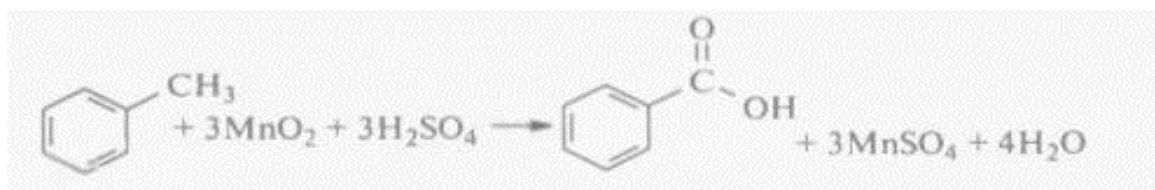
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, вдали от света.

Применение: антиэстрогенное и противоопухолевое средство; рак почки и молочной железы.

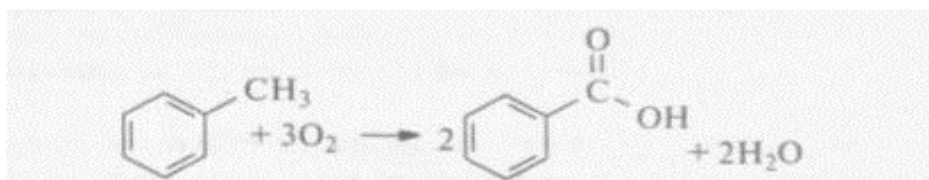
Форма выпуска: таблетки по 0,01 и 0,02 г.

Ароматические кислоты и их производные

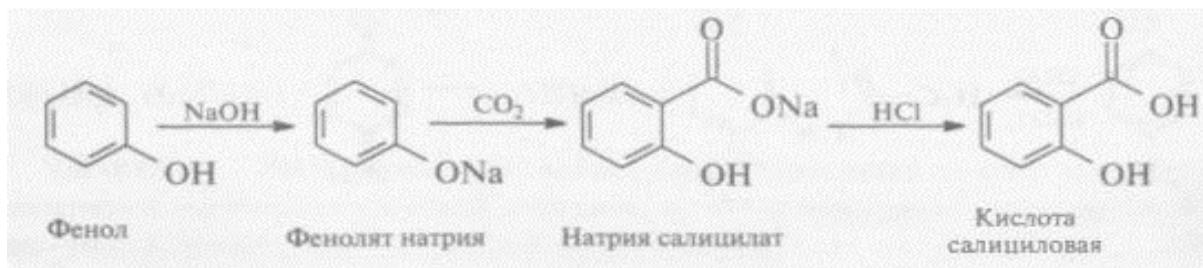
Ароматические кислоты — это производные ароматических углеводородов, у которых в бензольном ядре один или несколько атомов водорода заменены на карбоксильные группы. Простейшим представителем гомологического ряда является кислота бензойная, она немного слабее по кислотным свойствам уксусной кислоты. Салициловая кислота, имеющая в своем составе фенольный гидроксил, намного сильнее уксусной кислоты. При взаимодействии со щелочами бензойная и салициловая кислоты образуют соли, которые хорошо растворимы в воде. В водных растворах они диссоциируют как соли слабых кислот и сильного основания. Синтезируют кислоту бензойную несколькими путями. Возможно окисление толуола различными окислителями:



Более современный способ получения основан на жидкофазном окислении толуола кислородом воздуха при $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ и повышенном давлении:

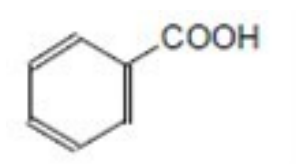


Салициловую кислоту получают карбоксилированием фенола:



Сухую смесь фенола и гидроксида натрия нагревают до 130 °С при давлении 5 атм с диоксидом углерода. Далее продукт реакции растворяют в воде и подкисляют хлороводородной кислотой. Салициловую кислоту перекристаллизовывают.

1.3.8. Acidum benzoicum. Кислота бензойная ФП

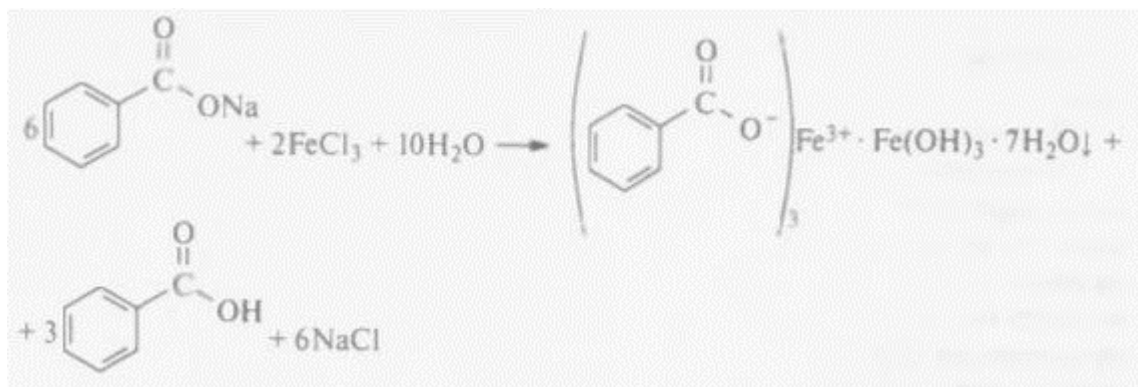


Описание: бесцветные игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок. При нагревании возгоняется; перегоняется с водяным паром.

Растворимость: мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, легко растворим в спирте, хлороформе, эфире и бензоле, растворим в жирных маслах.

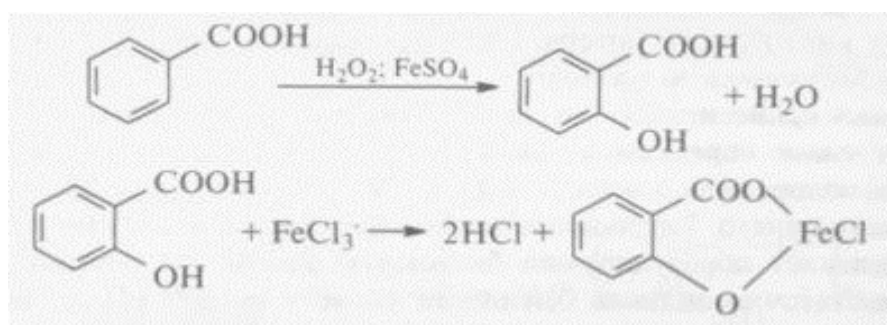
Подлинность: по ГФ дает реакцию с раствором хлорида железа (III).

Предварительно кислоту растворяют в 0,1 М растворе гидроксида натрия до нейтральной среды. Результат реакции — нерастворимый в воде основной бензоат железа розово-желтого цвета:



Другая нефармакопейная реакция — получение из бензойной кислоты салициловой под действием перекиси водорода в присутствии катализатора

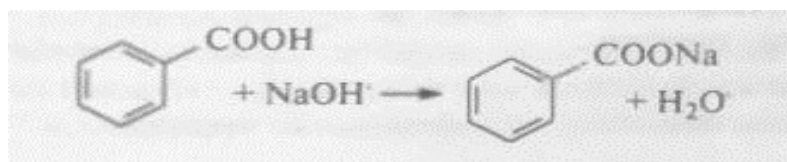
сульфата железа (II) при кипячении. Салициловая кислота обнаруживается по реакции с хлоридом железа (III) по фиолетовому окрашиванию раствора:



Чистота: ГФ предлагает проводить испытания на прозрачность и цветность раствора. ГФ предлагает определять микробиологическую чистоту.

Допустимые примеси: лимитирует наличие восстанавливающих веществ, легкообугливающих примесей (по эталону цветности 5 а — 5 г), хлоридов, сульфатов, сульфатная зола должна выдерживать испытания на тяжелые металлы.

Количественное определение: по ГФ препарат растворяют в нейтрализованном по фенолфталеину спирте и титруют при этом же индикаторе гидроксидом натрия до розового окрашивания:

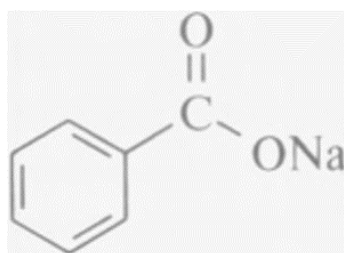


Действующего вещества в препарате должно быть не менее 99,5%.

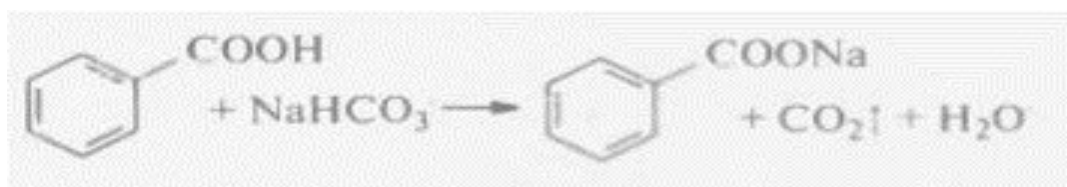
Хранение: общий список; в хорошо закупоренной таре (летуча).

Применение: как слабый антисептик в мазях. Чаще используют натриевую соль.

1.3.9. Natrii benzoas. Натрия бензоат



Получение: по реакции нейтрализации бензойной кислоты содой:



Описание: белый кристаллический порошок без запаха, сладковато-соленого вкуса.

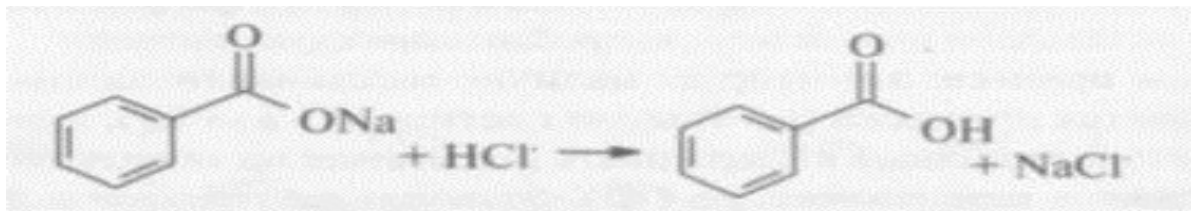
Растворимость: легко растворим в воде, трудно растворим в спирте.

Подлинность: по ГФ — 1) препарат дает характерные реакции: а) на натрий, окрашивая бесцветное пламя в желтый цвет; б) на бензоаты — с хлоридом железа (III) выпадает осадок телесного цвета; 2) препарат растворяют в воде, прибавляют 1 мл азотной кислоты; выделившиеся белые кристаллы бензойной кислоты отфильтровывают, высушивают в эксикаторе и определяют температуру плавления (120—124,5 °С). Характерной, но нефармакопейной реакцией является взаимодействие с 5% раствором сульфата меди — выпадает осадок бирюзового цвета. По ГФ идентификация происходит методом УФ-спектрофотометрии в области 220—230 нм в водном растворе; он должен иметь максимум поглощения при 226 нм.

ГФ предлагает проводить испытания на прозрачность и цветность раствора, щелочность и кислотность, потерю в весе при высушивании. ГФ предлагает определять микробиологическую чистоту.

Допустимые примеси: хлориды, сульфаты, тяжелые металлы.

Количественное определение: по ГФ — ацидиметрическим методом. Титрант — хлороводородная кислота, индикатор — смесь метилового оранжевого и метиленового синего. Титрование необходимо проводить в присутствии эфира, который извлекает образующуюся бензойную кислоту в эфирный слой, ибо в растворе достаточно сильная бензойная кислота меняет рН водного раствора в кислую сторону, что будет сильно искажать результаты титрования:

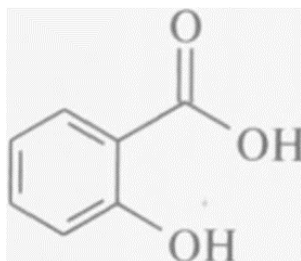


Хранение: общий список; в хорошо укупоренной таре.

Применение: отхаркивающее средство.

Форма выпуска: порошок.

1.3.10. *Acidum salicylicum*. Кислота салициловая о-оксибензойная кислота

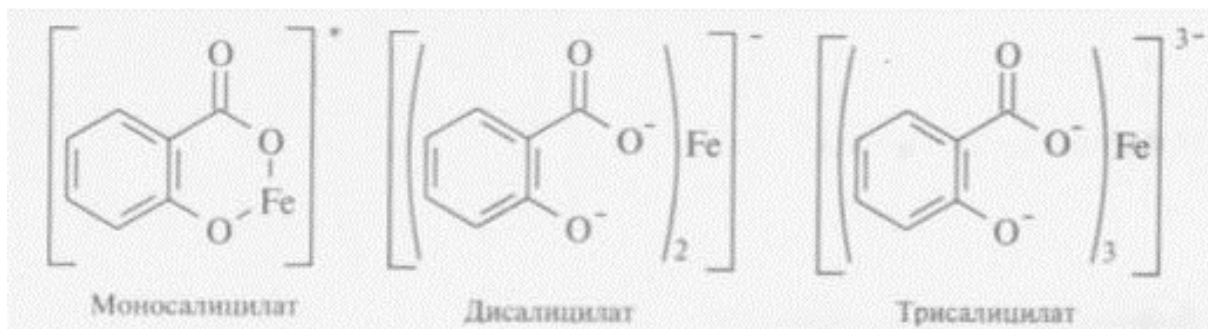


В природе встречается в свободном состоянии в цветках ромашки, в листьях кассии. В виде метилового эфира содержится во многих эфирных маслах.

Описание: белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок без запаха. Летуч с водяным паром. При осторожном нагревании возгоняется.

Растворимость: мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, легко растворим в спирте, эфире, трудно растворим в хлороформе.

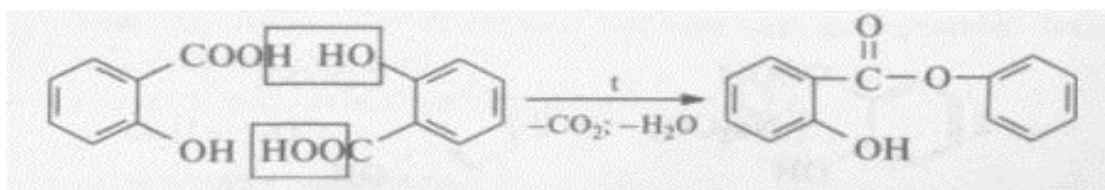
Подлинность: по ГФРК — 1) 0,01 г препарата растворяют в 10 мл воды. К полученному раствору прибавляют 1 каплю хлорида железа (III); появляется сине-фиолетовое окрашивание, исчезающее от прибавления нескольких капель разведенной хлороводородной кислоты и не исчезающее от прибавления нескольких капель разведенной уксусной кислоты:



Именно моносалицилат имеет сине-фиолетовое окрашивание, что зависит от pH среды 2—3. Дисалицилат при pH 3—8 красного цвета, а трисалицилат при pH 8—10 желтого цвета; 2) 0,1 препарата нагревают с 0,3 г цитрата натрия; ощущается запах фенола — происходит декарбоксилирование; 3) 1 г препарата нагревают с 2 мл концентрированной серной кислоты и выделяющийся газ пропускают через известковую воду; появляется муть (происходит декарбоксилирование):



Образуется фениловый эфир салициловой кислоты:



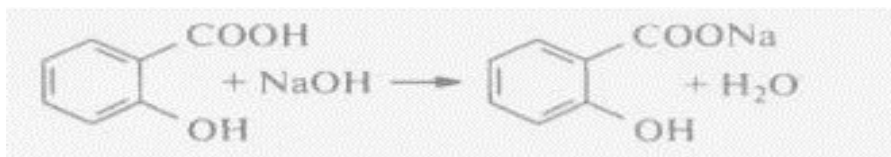
Из нефармакопейных реакций наиболее интересна реакция с раствором сульфата меди, образуется комплекс зеленого цвета (предварительно салициловую кислоту нейтрализуют щелочью). По ГФ идентификацию проводят методом УФ-спектрофотометрии, предварительно растворив в 0,5 М растворе серной кислоты; максимумы поглощения наблюдаются при длине волны 235 и 300 нм.

Чистота: по ГФ определяется прозрачность и цветность раствора; ГФ предлагает определять микробиологическую чистоту.

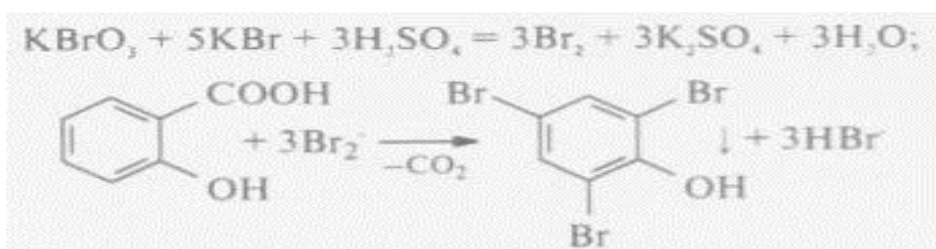
Допустимые примеси: хлориды, сульфаты, тяжелые металлы — пределах эталона; органические примеси — окраска раствора не должна превышать интенсивность эталона № 5 а, лимитируется оксидифенил (побочный продукт синтеза).

Недопустимые примеси: железо, красящие вещества и фенол.

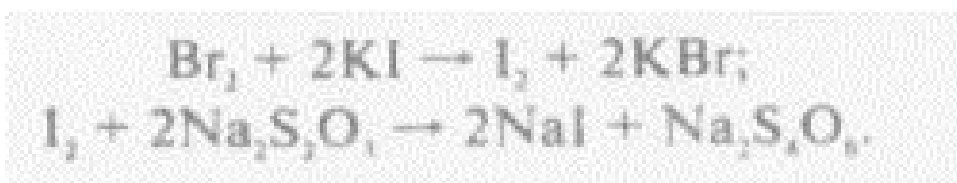
Количественное определение: по ГФРК метод нейтрализации в спиртовом растворе при индикаторе фенолфталеин:



Можно использовать бромид-броматометрический метод (нефармакопейный для этого препарата):



Избыток брома определяют йодометрическим методом:



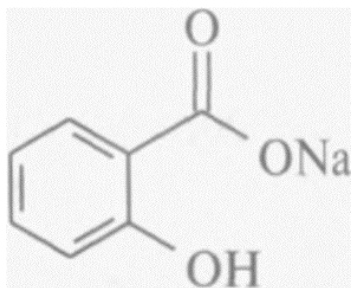
Действующего вещества должно быть не менее 99,5%.

Хранение: общий список; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

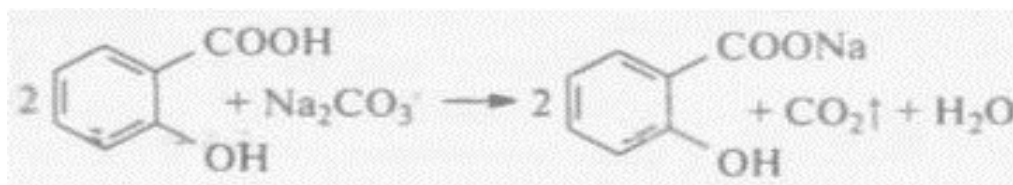
Применение: в качестве наружного средства антисептического и противогрибкового действия в мазях, пастах, спиртовых растворах.

Форма выпуска: порошок.

1.3.11. Natrii salicylas. Натрия салицилат



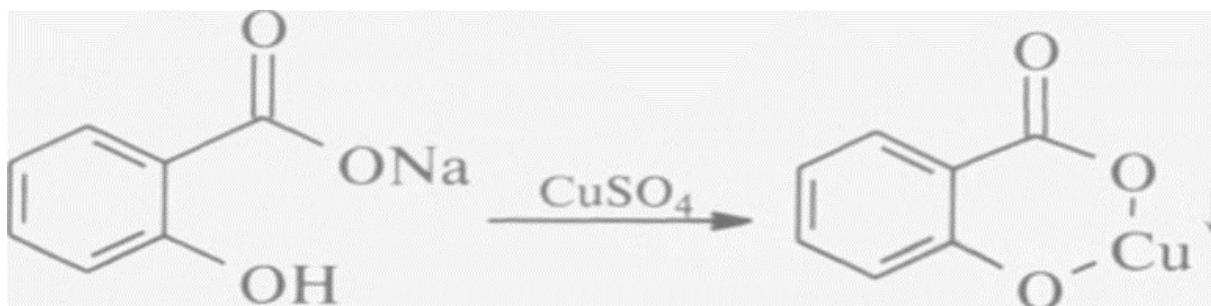
Получение: путем нейтрализации салициловой кислоты содой:



Описание: белый кристаллический порошок или мелкие чешуйки, без запаха, сладковато-соленого вкуса.

Растворимость: очень легко растворим в воде, легко растворим в глицерине, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире.

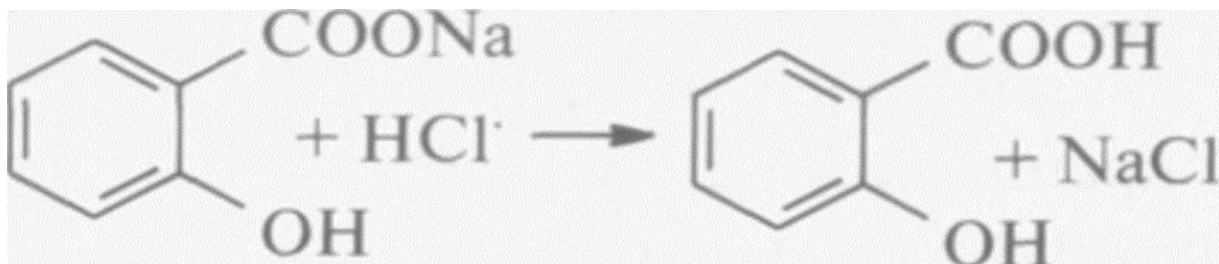
Подлинность: по ГФРК — 1) 0,05 г препарата растворяют в 40 мл воды; к 2 мл раствора приливают 1—2 капли раствора хлорида железа (III); появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание, которое сохраняется от прибавления небольшого количества уксусной кислоты, но исчезает при добавлении разведенной хлороводородной кислоты. При этом выделяется белый кристаллический осадок салициловой кислоты; 2) 0,5 г препарата растворяют в 10 мл воды, приливают 2 мл разведенной азотной кислоты, выпавший осадок отфильтровывают и сушат в эксикаторе, а затем определяют температуру плавления (156—161 °С); 3) препарат дает характерную реакцию на натрий. По ГФ предлагается снять ИК-спектр в таблетке бромида калия и сравнить с прилагаемым рисунком к ФС. Из нефармакопейных реакций предлагается реакция с 5% раствором сульфата меди — появляется интенсивное зеленое окрашивание:



Чистота: ГФРК требует проверять прозрачность и цветность раствора, его щелочность или кислотность.

Допустимые примеси: хлориды, сульфаты, тяжелые металлы в пределах

эталона; при определении органических примесей полученная окраска не должна превышать эталон №5 а. ГФ предлагает определять микробиологическую чистоту. **Количественное определение:** по ГФ метод нейтрализации:



Растворенный в воде препарат титруют хлороводородной кислотой со смесью индикаторов метилового оранжевого и метиленового синего в присутствии эфира. Эфир извлекает салициловую кислоту и предотвращает ошибки титрования. Салицилата натрия в препарате должно быть не менее 99,5%. Также (нефармакопейно) можно использовать метод броматометрии (как для салициловой кислоты).

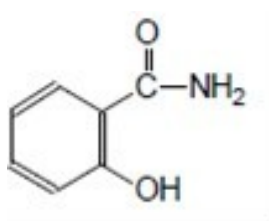
Хранение: общий список; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

Применение: противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее средство.

Форма выпуска: порошок и таблетки по 0,25 и 0,5 г.

Амиды салициловой кислоты

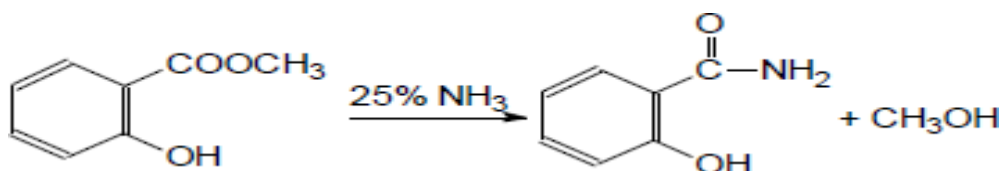
1.3.12. Salicylamidum. Салициламид



Описание: белый кристаллический порошок без запаха. При нагревании возгоняется.

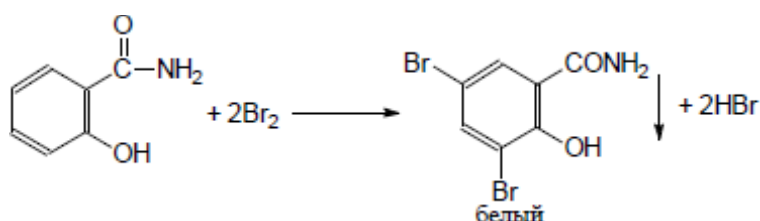
Растворимость: очень мало растворим в воде, растворим в 95% спирте, эфире, мало растворим в хлороформе.

Получение: Из метилсалицилата действием раствора аммиака:

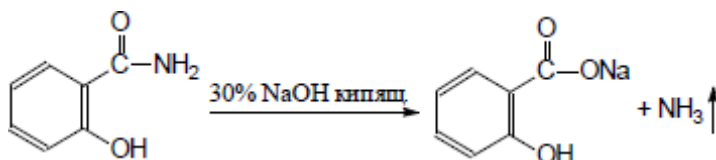


Подлинность:

1. Общая реакция на фенольный гидроксил с раствором железа (III) хлорида (красно-фиолетовое окрашивание).
2. Образование дибромпроизводного с бромной водой:



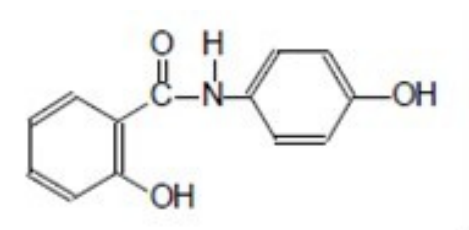
3. Амидную группу определяют по выделению аммиака после щелочного гидролиза:



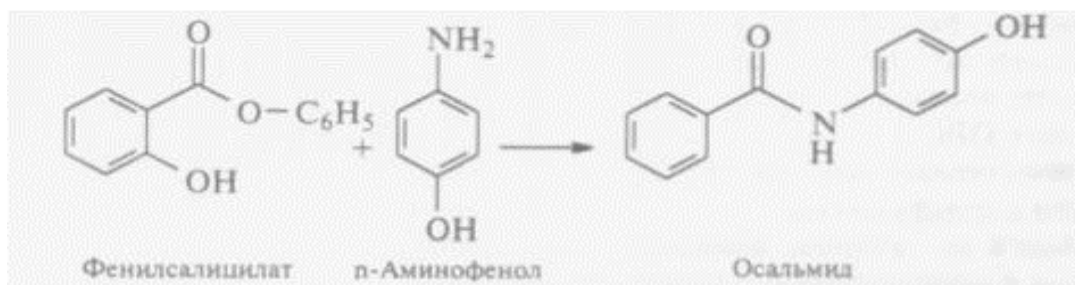
Количественное определение: модифицированный метод определения азота в органических соединениях, субстанцию гидролизуют 30% раствором натрия гидроксида. Выделившийся аммиак отгоняют в приемник с раствором кислоты хлористоводородной и избыток кислоты хлористоводородной оттитровывают раствором натрия гидроксида (см. аминокислоты алифатического ряда). Болеутоляющее, жаропонижающее средство. Для уменьшения побочных явлений препарат принимают после еды и запивая большим количеством воды. Входит в состав свечей «Цефекон».

1.3.13. Охарphenamidum (Osalmid). Оксафенамид (Осальмид)

ФП пара-оксифенилсалициламид



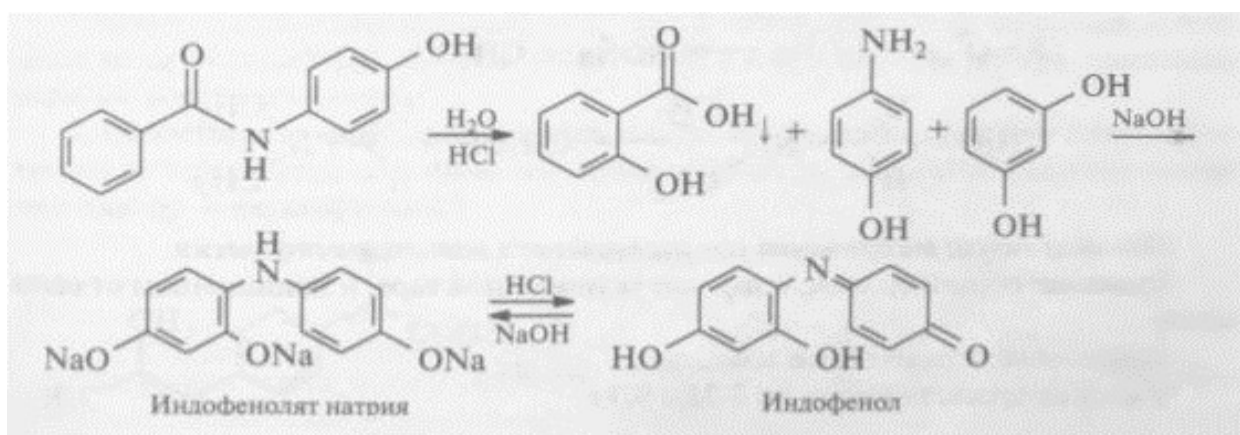
Получение: фенилсалицилат сплавляют с пара-аминофенолом:



Описание: белый или белый с лиловатым оттенком порошок без запаха.

Растворимость: практически нерастворим в воде, легко растворим в 95% спирте и растворах щелочей, трудно растворим в эфире.

Подлинность: по ГФ — 1) препарат растворяют в 95% спирте, потом добавляют воды и 2 капли раствора хлорида железа (III); появляется красно-фиолетовое окрашивание — реакция на фенольный гидроксил; 2) реакция образования индофенола: к препарату прибавляют раствор концентрированной хлороводородной кислоты, кипятят 3 мин (для гидролиза), затем прибавляют раствор резорцина и гидроксида натрия — среда должна быть щелочной; появляется красно-фиолетовое окрашивание:



Сам процесс окисления до индофенола происходит за счет кислорода воздуха.

По ГФРК идентификация производится по ИК-спектру, который сравнивается

с прилагаемым к ФС рисунку. Раствор осальмида в этаноле в области 220—360 нм должен иметь максимум поглощения при 298 нм.

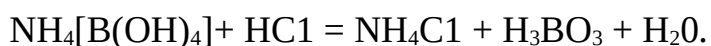
Нефармакопейные реакции на препарат: 1) азотистая кислота в смеси с серной и препаратом дают грязно-фиолетовое окрашивание; 2) такая же окраска получается при взаимодействии препарата с реактивом Марки; 3) в реакции с хлороформом и гидроксидом натрия образует ауриновый краситель желто-зеленого цвета. Имеются и другие реакции.

Чистота: допускаются хлориды, сульфаты в пределах эталона. Сульфатная зола должна быть не более 0,1% и выдерживать испытания на тяжелые металлы.

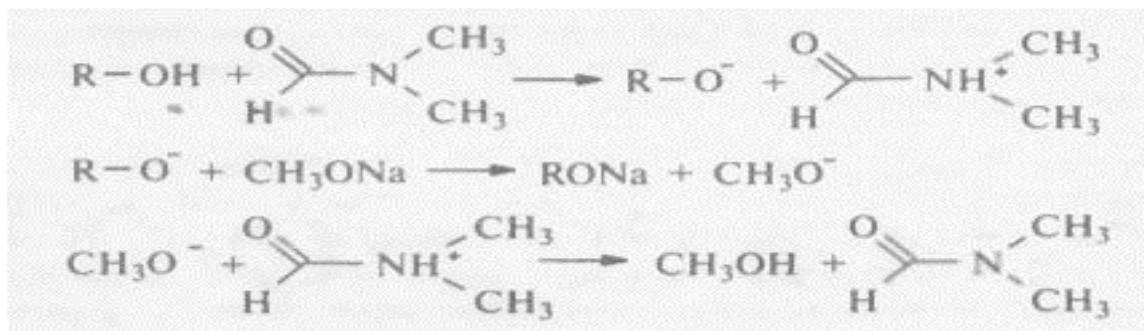
Специфическая примесь: свободный пара-аминофенол. По ГФ на него проводится испытание на образование индофенола; после добавления к фильтрату водного раствора препарата резорцина в щелочной среде не должно появляться фиолетового окрашивания в течение 2 мин. По ГФ производят этанольное извлечение из препарата, которое затем хроматографируют на пластинке

«Силуфол УФ-254» в системе метанол-этилацетат (1:1) в присутствии СОВС (стандартного образца вещества-свидетеля). Проявляют парами йода, должно проявиться одно пятно, не превышающее по величине и интенсивности пятно СОВС.

Количественное определение: по ГФРК метод Кьельдаля (сплавление с сульфатом калия и сульфатом меди и концентрированной серной кислотой), полная минерализация до сульфата аммония. Гидроксидом натрия выделяют аммиак из этой соли и количественно отгоняют в приемник с раствором борной кислоты. Аммиак образует с ней соль состава $\text{NH}_4[\text{B}(\text{OH})_4]$; этот раствор титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



По ГФ — используется метод неводного титрования, основан на кислотных свойствах фенольного гидроксила. Растворитель — ДМФА (диметилформамид), титрант — метилат натрия:



Конечная точка титрования устанавливается потенциометрически.

Хранение: общий список; в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

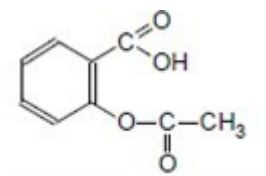
Применение: желчегонное средство.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г.

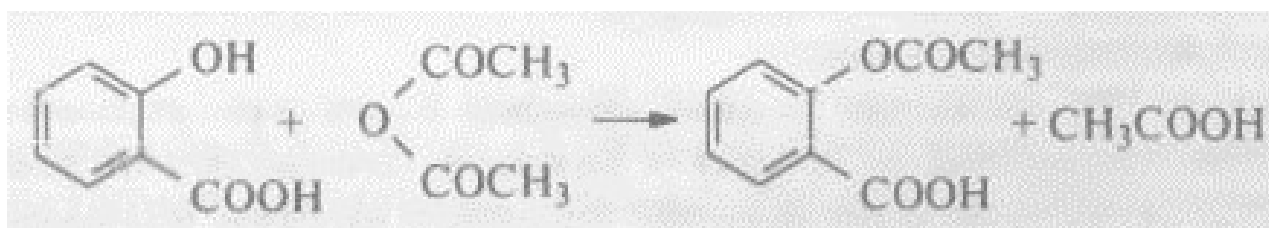
Сложные эфиры салициловой кислоты

1.3.14. Acidum acetylsalicylicum (Acetylsalicylic acid).

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) Салициловый эфир уксусной кислоты



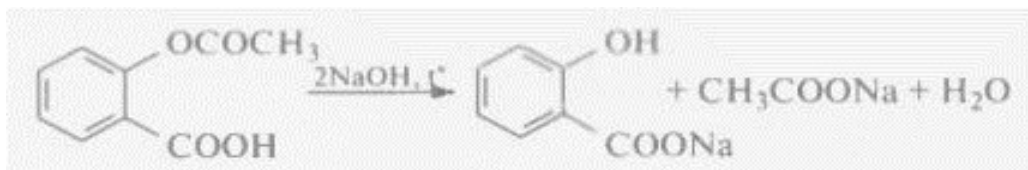
Получение: нагреванием салициловой кислоты, уксусного ангидрида и серной кислоты до 50 °С:



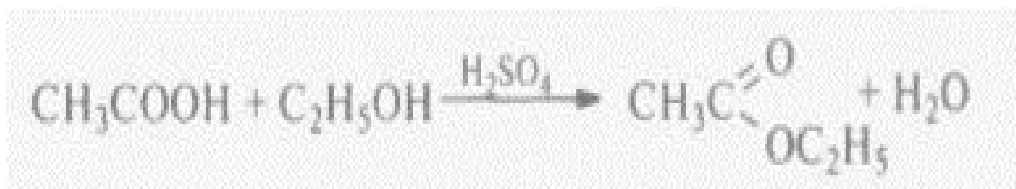
Описание: бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Препарат устойчив в сухом воздухе, во влажном постепенно гидролизуются с образованием салициловой и уксусной кислот.

Растворимость: мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе, эфире, в растворах едких и углекислых щелочей.

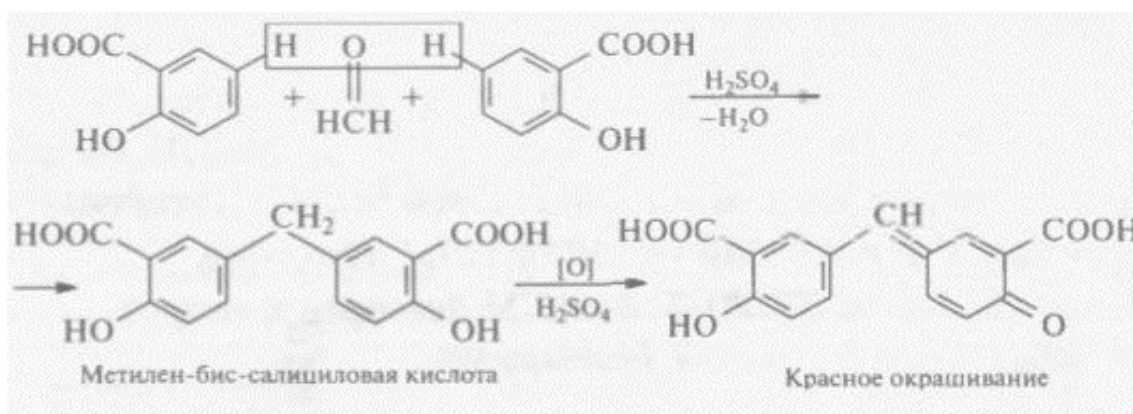
Подлинность: в ГФ — 1) определяется по продуктам омыления:



При последующем подкислении серной кислотой выпадает осадок салициловой кислоты. К осадку приливают 1-2 капли раствора хлорида железа (III), появляется фиолетовое окрашивание. К предварительно слитому раствору добавляют 2 мл этилового спирта и концентрированную серную кислоту — появляется запах уксусноэтилового эфира:



2) к препарату приливают концентрированную серную кислоту, размешивают, добавляют воду — появляется запах уксусной кислоты; затем добавляют 1—2 капли формалина, появляется розовое окрашивание:

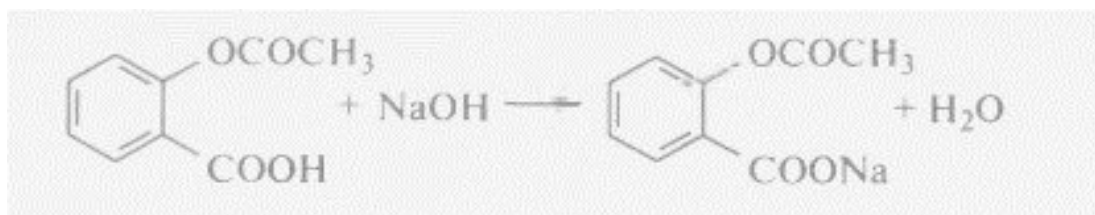


По ГФ снимают ИК-спектр препарата, запresseованного в таблетку бромида калия. Он должен полностью совпадать с рисунком прилагаемого спектра к ФС. УФ-спектр 0,007% раствора препарата в хлороформе в области 260-350 нм имеет максимум поглощения при 278 нм.

Из нефармакопейных цветных реакций предложены реакции с растворами 4-аминоантипирина и гексацианоферрата (III) калия, хлороформное извлечение приобретает желтое окрашивание.

Чистота: по ГФРК допустимы хлориды, сульфаты и органические примеси в пределах эталона. Специфическая примесь — свободная салициловая кислота. По ГФ определяется колориметрически на основе эталонного раствора, изготовленного из самого препарата в реакции с железоаммониевыми квасцами. По ГФРК на основе этой же реакции с железоаммониевыми квасцами сравнение проводят с РСО спектрофотометрически при длине волны 520 нм. Обнаруживают вещества, нерастворимые в растворе карбоната натрия. Микробиологическую чистоту определяют по ГФ РК.

Количественное определение: по ГФРК нейтрализация без предварительного гидролиза (по свободной карбоксильной группе):



Титрование проводят в спиртовой среде во избежание гидролиза при индикаторе фенолфталеин. В препарате должно быть не менее 99,5% ацетилсалициловой кислоты. Предложены и другие методы количественного определения: 1) метод титрования после омыления избытком щелочи (титрант — хлороводородная кислота); 2) бромированием продукта омыления — салицилата натрия (титрант — бромат калия); 3) цериметрический метод — основан на окислении препарата до муравьиной, глутаровой и др. алифатических кислот сульфатом церия (IV); 4) несколько методов спектрофотометрического определения.

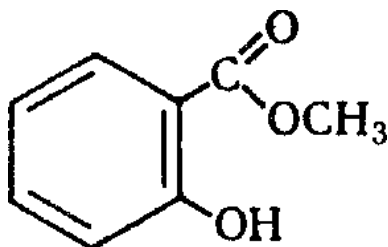
Хранение: общий список; в хорошо укупоренной таре.

Применение: противоревматическое, противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее средство.

Форма выпуска: порошок и таблетки по 0,25 и 0,5 г. Входит в состав комплексных препаратов.

1.3.15. Метилсалицилат.

Метил(2-гидроксибензоат).



Описание: Бесцветная или слегка желтоватая жидкость с характерным запахом.

Растворимость: Очень мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 %, эфиром.

Подлинность:

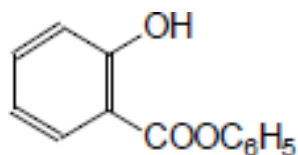
1. Взбалтывают 0,1 мл субстанции с 10 мл воды, прибавляют 0,05 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться фиолетовое окрашивание.
2. Растворяют 0,2 мл субстанции при нагревании в 2 мл натрия гидроксида раствора 10 %. Прибавляют 10 мл воды и 3 мл хлористоводородной кислоты разведённой 10 %; должен образоваться белый кристаллический осадок (салициловая кислота), который отфильтровывают, промывают водой и сушат в эксикаторе над серной кислотой концентрированной.

Количественное определение: определение проводят методом титриметрии, помещают 1 г (точная навеска) субстанции в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25,0 мл натрия гидроксида раствора 0,5 М и взбалтывают до полного растворения. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на кипящей водяной бане от 10 до 15 мин. Раствор охлаждают и титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 1 капля фенолфталеина раствора 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт: 1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 76,07 мг метилсалицилата $C_8H_8O_3$.

Хранение: в плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

1.3.16. ФЕНИЛСАЛИЦИЛАТ (PHENYLII SALICYLAS) САЛОЛ (SALOLUM)

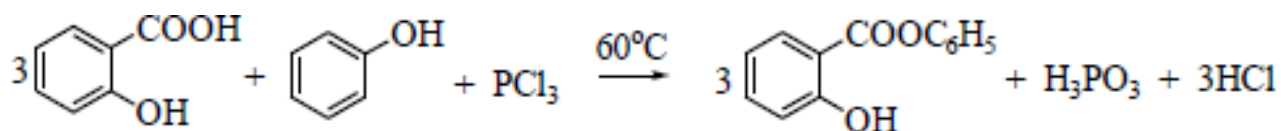


Фениловый эфир салициловой кислоты

Фенилсалицилат был синтезирован и предложен как дезинфицирующее средство желудочно-кишечного тракта М.В. Ненцким в 1886 г. Положенный в основу этого синтеза принцип называется «принципом Ненцкого» или «принцип салол». Он заключается в том, что биологически активные вещества, производные органических кислот, предназначенные для воздействия на кишечник, следует вводить не в чистом виде, а в виде их сложных эфиров. Этим устраняется раздражающее действие кислоты на слизистую оболочку желудка. Салол постепенно омыляется в щелочной среде кишечника с образованием фенола и кислоты салициловой, оказывая антисептическое действие на кишечную флору. **Описание:** белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом.

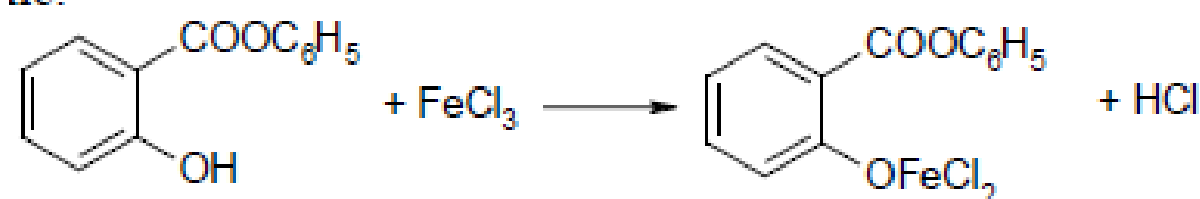
Растворимость: практически не растворим в воде; растворим в спирте и растворах едких щелочей; легко растворим в хлороформе; очень легко - в эфире.

Получение: На сплав фенола с салициловой кислотой действуют фосфора (III) хлоридом:



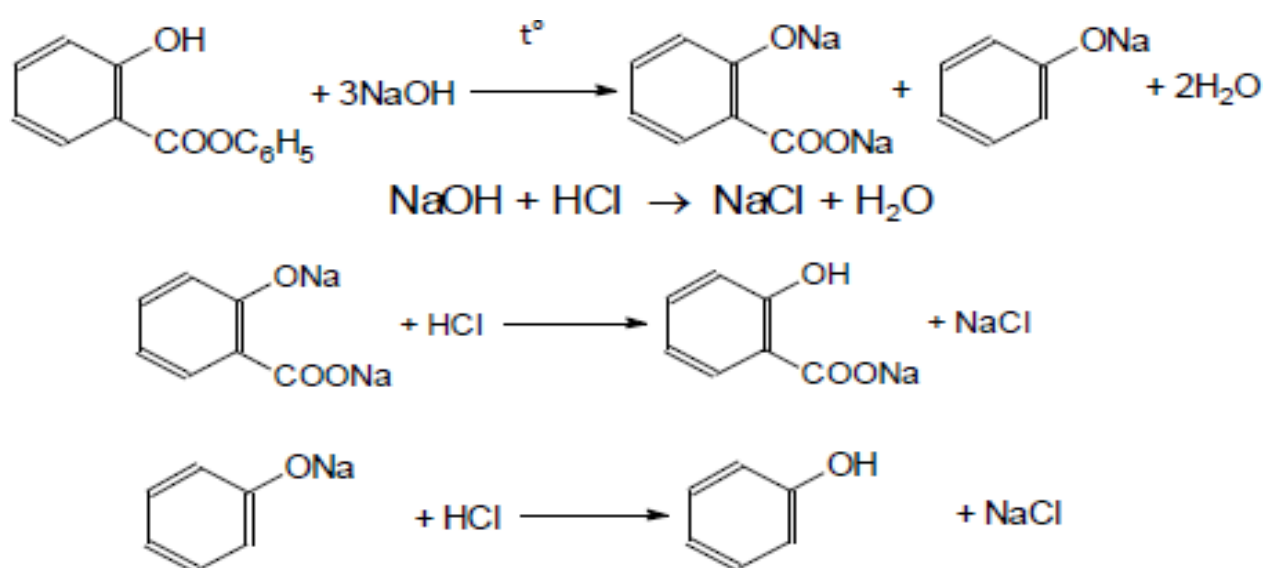
Подлинность:

1. С раствором железа (III) хлорида образует фиолетовое окрашивание:



2. После щелочного гидролиза вещества и подкисления кислотой хлористоводородной ощущается запах фенола и выпадает осадок кислоты салициловой с температурой плавления от 156оС до 161оС.
3. Субстанция после щелочного гидролиза дает реакцию на кислоту салициловую с формальдегидом.

Количественное определение. 1. Кислотно-основное титрование после щелочного гидролиза. Избыток натрия гидроксида и образовавшиеся феноляты титруют раствором кислоты хлористоводородной, индикатор – бромкрезоловый пурпуровый:



Количественное определение: Определение проводят методом титриметрии. Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида. Колбу нагревают с обратным холодильником до исчезновения маслянистых капель от 1 до 1,5 часов, погружив в кипящую водяную баню. Раствор охлаждают, и избыток щёлочи титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты до перехода окраски в желтую (индикатор - 1 капля 0,1% раствора бромкрезолового пурпурного).

Параллельно проводят контрольный опыт:

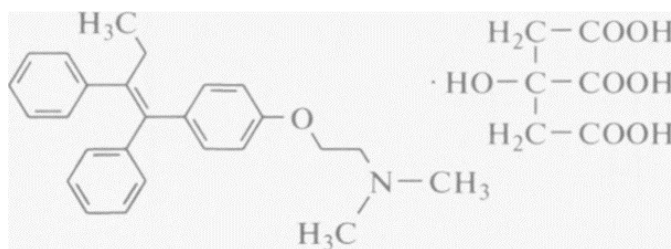
1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 107,1 мг фенолсалицилата $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$.

Применение: внутрь при заболеваниях кишечника (колитах, энтероколитах), а также циститах, пиелитах, пиелонефритах. В щелочной среде кишечника салол распадается на фенол и салициловую кислоту, которая действует угнетающе на кишечную флору. Лекарственные формы «Бесалол», «Уробесал», «Тансал».

Хранение: в защищённом от света месте.

1.4. Тесты для самоконтроля

1. Структурная формула соответствует лекарственному веществу:



- а) Тамоксифена цитрат
 - б) Фенол
 - в) Ацетилсалициловая кислота
 - г) Салициламид
2. Рациональное название мезо-3,4-ди-(п-оксифенил)-гексан принадлежит:
- а) Резорцину
 - б) Диэтилстильбэстролу
 - в) Синэстролу
 - г) Кислоте ацетилсалициловой
3. Незамещенный фенольный гидроксил в химической структуре имеет:
- а) Новокаин
 - б) Парацетамол
 - в) Натрия бензоат
 - г) Анестезин
4. Легко растворимо в воде лекарственное вещество:
- а) Новокаин
 - б) Кислота ацетилсалициловая
 - в) Тимол
 - г) Фенилсалицилат
5. Образование азокрасителя с солью диазония без предварительного гидролиза возможно для:
- а) Новокаина

- б) Тримекаина
- в) Парацетамола
- г) Кислоты бензойной

6. Гидроксамовая проба может быть применена для идентификации:

- а) Тимола
- б) Новокаина
- в) Натрия бензоата
- г) Резорцина

7. Примесь кислоты салициловой в кислоте ацетилсалициловой можно определить с помощью реактива:

- а) Хлорида железа (III)
- б) Натрия нитрита в кислой среде
- в) Бромной воды
- г) Соли диазония

8. Производным ацетанилида является:

- а) Парацетамол
- б) Галоперидол
- в) Анестезин
- г) Тримекаин

9. Сложными эфирами являются:

- а) Тетрациклин
- б) Прозерин
- в) Натрия салицилат
- г) Галоперидола деканоат

10. Амидная группа имеется в химической структуре:

- а) Тимола
- б) Анестезина
- в) Фенилсалицилата
- г) Тримекаина

11. В реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов вступают:

- а) Натрия п-аминосалицилат
- б) Новокаин
- в) Натрия салицилат
- г) Парацетамол

12. Алкалиметрия может быть использована для количественного определения:

- а) Натрия бензоата
- б) Кислоты салициловой
- в) Анестезина
- г) Кислоты ацетилсалициловой

13. Броматометрия может быть использована для количественного определения:

- а) Тримекаина
- б) Парацетамола
- в) Натрия салицилата
- г) Кислоты бензойной

14. Нитритометрия может быть использована для количественного определения:

- а) Новокаина
- б) Тимола
- в) Резорцина
- г) Викасола

15. При количественном определении синэстрола методом ацетилирования параллельно проводят контрольный опыт, потому что:

- а) Ангидрид уксусный, используемый для ацетилирования, не является титрованным раствором
- б) Синэстрол при ацетилировании определяют методом обратного титрования
- в) Ацетилирование синэстрола проводят в жестких условиях (длительное нагревание)
- г) Контрольный опыт не проводят

2. ТЕМА: Сложные эфиры салициловой кислоты: кислота ацетилсалициловая (аспирин), метилсалицилат, фенилсалицилат.

Производные пара-аминофенолов: парацетамол. Эфиры парааминобензойной кислоты: анестезин (бензокаин). Эфиры парааминобензойной кислоты: новокаин (прокаина гидрохлорид), дикаин (тетракаина гидрохлорид) как местноанестезирующие средства. Производные амида пара-аминобензойной кислоты: новокаиномид (прокаиномид гидрохлорид). Фарманализ на основе химического строения. Диэтиламиноацетанимиды: тримекаина гидрохлорид, лидокаина гидрохлорид как местные анестетики. Производные пара-аминосалициловой кислоты: натрия пара-аминосалицилат, бепаск. Фармацевтический анализ на основе функциональных групп.

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часа

2.1. ЦЕЛЬ: Оценка качества субстанции: кислота ацетилсалициловая (аспирин), метилсалицилат, фенилсалицилат, парацетамол, анестезин (бензокаин), новокаин (прокаина гидрохлорид), дикаин (тетракаина гидрохлорид) как местноанестезирующие средства, новокаиномид (прокаиномид гидрохлорид), тримекаина гидрохлорид, лидокаина гидрохлорид как местные анестетики, натрия пара-аминосалицилат, бепаск.

2.2. Основные вопросы темы:

1. Для изучаемых ЛС (ацетилсалициловая кислота, анестезин) напишите структурные формулы и рациональные названия, укажите лекарственные формы.

2. Охарактеризуйте внешний вид изучаемых веществ (салициловая кислота, натрий бензоат, новокаина гидрохлорид), растворимость и реакцию среды растворов.

3. Обоснуйте химические свойства лекарственных веществ группы ароматических аминокислот:

а) кислотно-основные;

б) окислительно-восстановительные;

в) способность к гидролитическому расщеплению;

г) характерные реакции и степень их специфичности;

д) значение химических превращений данных веществ для решения вопросов стабильности и хранения.

1. На основе химической структуры лекарственных веществ (салициловая кислота, натрия пара-аминосалицилат, анестезин, новокаина гидрохлорида) объясните растворимость в воде некоторых из них.

2. Могут ли взаимодействовать перечисленные лекарственные вещества со щелочью, с кислотой (при нагревании, без нагревания):

а) бензойная кислота;

б) ацетилсалициловая кислота;

в) анестезин;

г) диклофенак натрия.

Напишите схемы реакций.

3. Для каких из перечисленных ЛС (ментол, тимол, тетрациклин, натрия салицилат) характерны реакции электрофильного замещения?

Напишите

уравнения реакций.

4. Укажите общие и отличительные реакции на тимол, парацетамол, ацетилсалициловую кислоту исходя из их химического строения. Напишите уравнения реакций.

5. Даны лекарственные соединения: анестезин, новокаина гидрохлорида

оксафенамид, ацетилсалициловая кислота. Выберите из них производные п-аминобензойной и п-аминосалициловой кислот. Напишите их структурные формулы и рациональные названия.

6. Даны лекарственные соединения: анестезин, тимол, ацетилсалициловая кислота, диклофенак натрия, оксафенамид. Какие из них вступают в реакции гидролиза? Как идентифицируют продукты реакции?

7. Вступают ли лекарственные вещества: анестезин, новокаина гидрохлорид, бензойная кислота, салициловая кислота в окислительно-восстановительные реакции? Укажите структурные элементы, обуславливающие эти свойства.

2.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

2.3.1. Основные понятия темы:

Провести фармакологический анализ субстанций субстанции нитрофуранового ряда: кислота ацетилсалициловая (аспирин), метилсалицилат, фенилсалицила, парацетамол, анестезин (бензокаин), новокаин (прокаина гидрохлорид), дикаин (тетракаина гидрохлорид) как местноанестезирующие средства, новокаинамид (прокаинамида гидрохлорид), тримекаина гидрохлорид, лидокаина гидрохлорид как местные анестетики, натрия пара-аминосалицилат, бепаск- по показателям качество ФС:

«Получение ЛС»

«Описание ЛС»

«Подлинность, качественное определение ЛС»

«Чистота»

«Количественное определение»

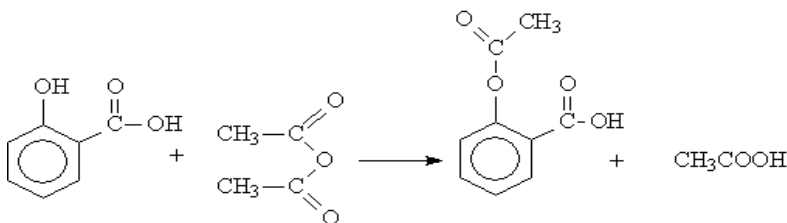
«Применение ЛС»

«Хранение ЛС»

«Форма выпуска ЛС».

2.3.2. Acidum acetylsalicylicum (Acetylsalicylic acid). Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) ГФ РК Салициловый эфир уксусной кислоты

Получение: нагреванием салициловой кислоты, уксусного ангидрида и серной кислоты до 50 °С:

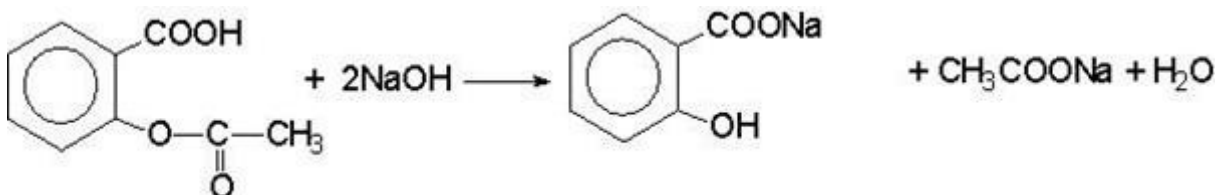


Описание: бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок

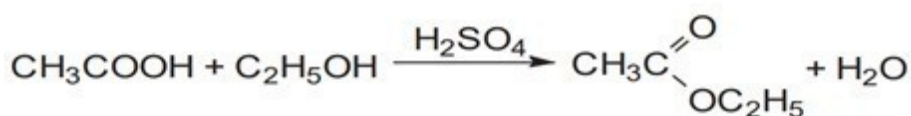
Без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Препарат устойчив в сухом воздухе, во влажном постепенно гидролизуется с образованием салициловой и уксусной кислот.

Растворимость: мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе, эфире, в растворах едких и углекислых щелочей.

Подлинность: в ГФРК — 1) определяется по продуктам омыления:

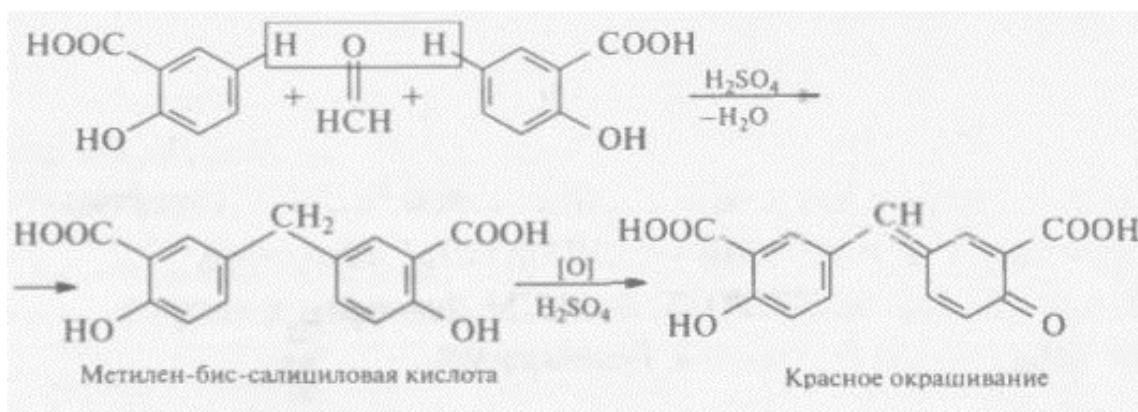


При последующем подкислении серной кислотой выпадает осадок салициловой кислоты. К осадку приливают 1-2 капли раствора хлорида железа (III), появляется фиолетовое окрашивание. К предварительно слитому раствору добавляют 2 мл этилового спирта и концентрированную серную кислоту — появляется запах уксусноэтилового эфира:



2) к препарату приливают концентрированную серную кислоту, размешивают,

добавляют воду — появляется запах уксусной кислоты; затем добавляют 1—2 капли формалина, появляется розовое окрашивание:

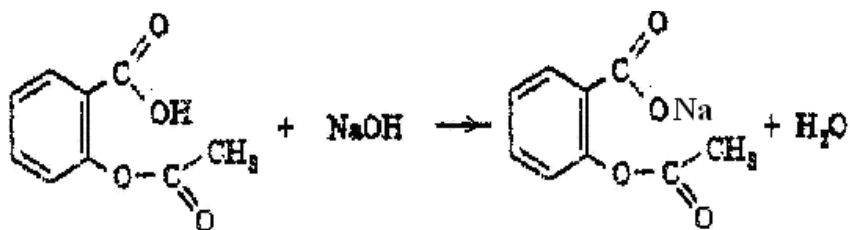


По ФС снимают ИК-спектр препарата, запрессованного в таблетку бромиды калия. Он должен полностью совпадать с рисунком прилагаемого спектра к ФС. УФ-спектр 0,007% раствора препарата в хлороформе в области 260–350 нм имеет максимум поглощения при 278 нм.

Из нефармакопейных цветных реакций предложены реакции с растворами 4-аминоантипирина и гексацианоферрата (III) калия, хлороформное извлечение приобретает желтое окрашивание.

Чистота: по ГФ РК допустимы хлориды, сульфаты и органические примеси в пределах эталона. Специфическая примесь — свободная салициловая кислота. По ГФ определяется колориметрически на основе эталонного раствора, изготовленного из самого препарата в реакции с железом аммониевыми квасцами. По ФС на основе этой же реакции с железом аммониевыми квасцами сравнение проводят с РСО спектрофотометрически при длине волны 520 нм. Обнаруживают вещества, нерастворимые в растворе карбоната натрия. Микробиологическую чистоту определяют по ОФС.

Количественное определение: по ГФ и ФС нейтрализация без предварительного гидролиза (по свободной карбоксильной группе):



Титрование проводят в спиртовой среде во избежание гидролиза при индикаторе фенолфталеин. В препарате должно быть не менее 99,5% ацетилсалициловой кислоты.

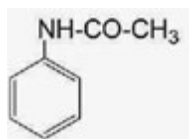
Предложены и другие методы количественного определения: 1) метод титрования после омыления избытком щелочи (титрант — хлороводородная кислота); 2) бромированием продукта омыления — салицилата натрия (титрант — бромат калия); 3) цериметрический метод — основан на окислении препарата до муравьиной, глутаровой и др. алифатических кислот сульфатом церия (IV); 4) несколько методов спектрофотометрического определения.

Хранение: общий список; в хорошо укупоренной таре.

Применение: противоревматическое, противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее средство.

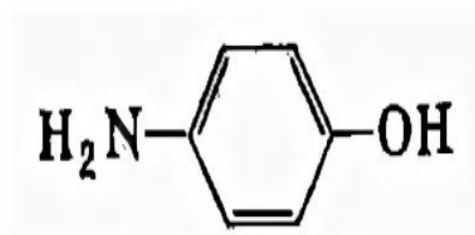
Форма выпуска: порошок и таблетки по 0,25 и 0,5 г. Входит в состав комплексных препаратов.

В процессе поиска синтетических заменителей жаропонижающего средства хинина было обращено внимание на анилин, также обладающий жаропонижающими свойствами. Однако он был слишком токсичен. Для снижения токсичности было предложено заблокировать аминогруппу остатком уксусной кислоты. Получился препарат_ацетанилид, значительно менее токсичный. Под названием антифебрин долгое время применялся в медицине:

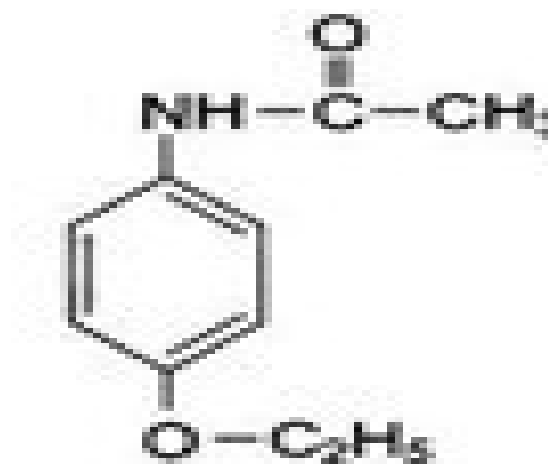


Заблокированная аминогруппа омыляется постепенно и поэтому не дает сразу ярко выраженного токсического эффекта. Однако длительный прием этого

средства мог привести к отравлению, поэтому препарат остался только в ветеринарной практике. Дальнейшими исследованиями было установлено, что в организме молекула анилина окисляется до пара-аминофенола:

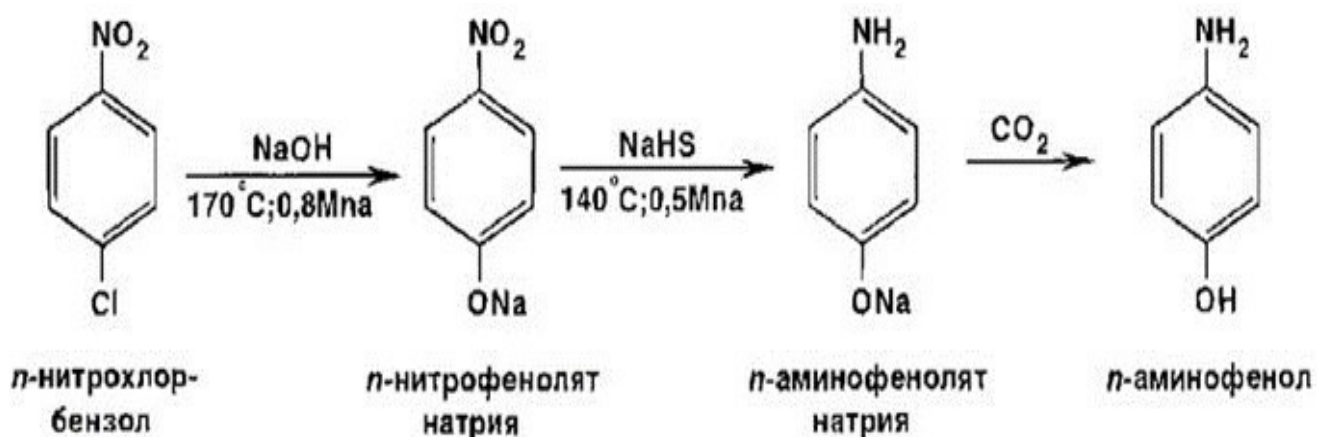


который взаимодействует с глюкуроновой кислотой и выводится из организма с мочой. Однако пара-аминофенол не обладает жаропонижающим действием. Было предложено «защитить» функциональные группы, что привело к созданию препарата фенаcetина:

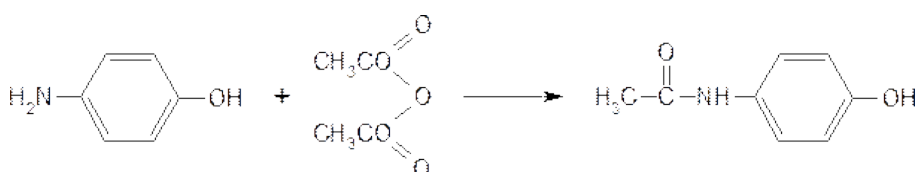


Он оказывает более слабое гемолитическое действие, но обладает достаточным жаропонижающим действием. Наличие этоксигруппы придает легкое наркотическое действие. Принцип изучения метаболизма анилина в организме и создание физиологически активных веществ путем преобразования анилина стал известен в литературе как «принцип фенаcetина». Сам фенаcetин был снят с производства и исключен из реестра лекарственных средств России в 1995 г. в связи с достаточно высокой токсичностью. Из этой группы в настоящее время широко применяется парацетамол под многочисленными названиями — панадол,

эффералган, тайленол и др. (более 100). Имеется несколько путей синтеза парацетамола. Например, из пара-нитрохлорбензола:

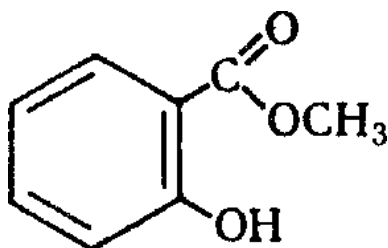


Далее пара-аминофенол ацетилируют ангидридом уксусной кислоты:



Другой путь получения — из фенола. Вначале получают пара-нитрозофенол действием нитрита натрия в сернокислой среде, затем восстанавливают в среде сероводорода (получается пара-аминофенол), далее процесс ацетилирования.

2.3.2. Метилсалицилат. Метил(2-гидроксibenзоат).



Описание: Бесцветная или слегка желтоватая жидкость с характерным запахом.

Растворимость: Очень мало растворим в воде, смешивается со спиртом 96 %, эфиром.

Подлинность:

1. Взбалтывают 0,1 мл субстанции с 10 мл воды, прибавляют 0,05 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться фиолетовое окрашивание.

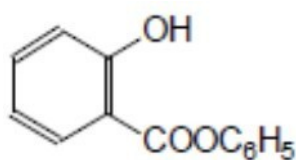
2. Растворяют 0,2 мл субстанции при нагревании в 2 мл натрия гидроксида раствора 10 %. Прибавляют 10 мл воды и 3 мл хлористоводородной кислоты разведённой 10 %; должен образоваться белый кристаллический осадок (салициловая кислота), который отфильтровывают, промывают водой и сушат в эксикаторе над серной кислотой концентрированной.

Количественное определение: определение проводят методом титриметрии, помещают 1 г (точная навеска) субстанции в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25,0 мл натрия гидроксида раствора 0,5 М и взбалтывают до полного растворения. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на кипящей водяной бане от 10 до 15 мин. Раствор охлаждают и титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 1 капля фенолфталеина раствора 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт: 1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 76,07 мг метилсалицилата $C_8H_8O_3$.

Хранение: в плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

2.3.3. ФЕНИЛСАЛИЦИЛАТ (PHENYLII SALICYLAS) САЛОЛ (SALOLUM)



Фениловый эфир салициловой кислоты

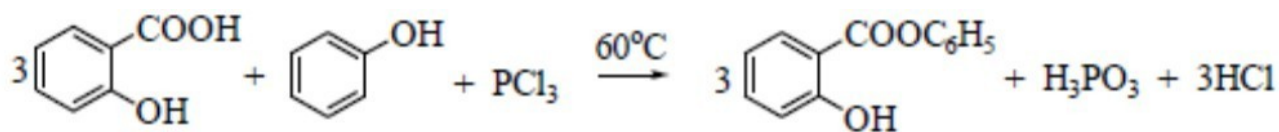
Фенилсалицилат был синтезирован и предложен как дезинфицирующее средство желудочно-кишечного тракта М.В. Ненцким в 1886 г. Положенный в основу этого синтеза принцип называется «принципом Ненцкого» или «принцип салолла». Он

заключается в том, что биологически активные вещества, производные органических кислот, предназначенные для воздействия на кишечник, следует вводить не в чистом виде, а в виде их сложных эфиров. Этим устраняется раздражающее действие кислоты на слизистую оболочку желудка. Салол постепенно омыляется в щелочной среде кишечника с образованием фенола и кислоты салициловой, оказывая антисептическое действие на кишечную флору.

Описание: белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом.

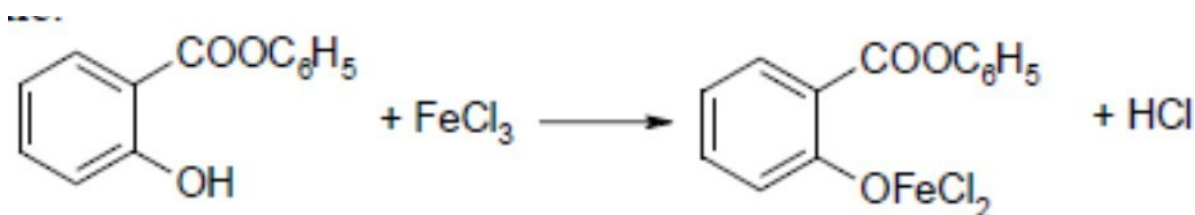
Растворимость: практически не растворим в воде; растворим в спирте и растворах едких щелочей; легко растворим в хлороформе; очень легко - в эфире.

Получение: На сплав фенола с салициловой кислотой действуют фосфора (III) хлоридом:



Подлинность:

1. С раствором железа (III) хлорида образует фиолетовое окрашивание:

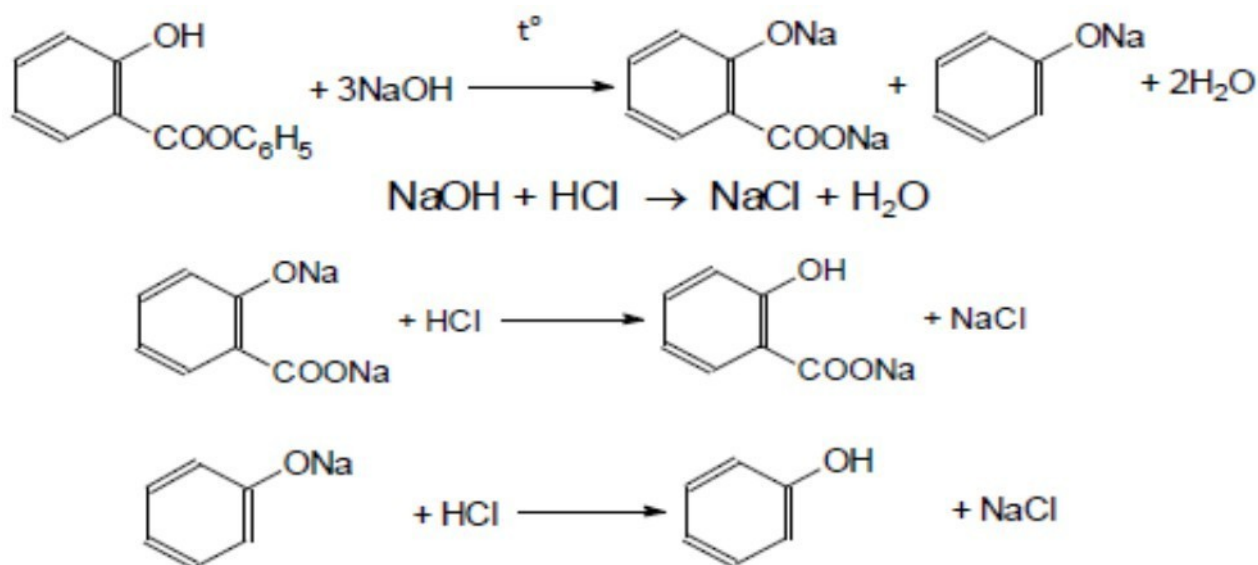


2. После щелочного гидролиза вещества и подкисления кислотой хлористоводородной ощущается запах фенола и выпадает осадок кислоты салициловой с температурой плавления от 156oC до 161oC.

3. Субстанция после щелочного гидролиза дает реакцию на кислоту салициловую с формальдегидом.

Количественное определение. 1. Кислотно-основное титрование после

щелочного гидролиза. Избыток натрия гидроксида и образовавшиеся феноляты титруют раствором кислоты хлористоводородной, индикатор – бромкрезоловый пурпуровый:



Количественное определение: Определение проводят методом титриметрии. Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида. Колбу нагревают с обратным холодильником до исчезновения маслянистых капель от 1 до 1,5 часов, погрузив в кипящую водяную баню. Раствор охлаждают, и избыток щёлочи титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты до перехода окраски в желтую (индикатор - 1 капля 0,1% раствора бромкрезолового пурпурного).

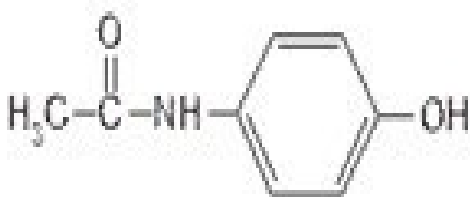
Параллельно проводят контрольный опыт:

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 107,1 мг фенилсалицилата .

Применение: внутрь при заболеваниях кишечника (колитах, энтероколитах), а также циститах, пиелитах, пиелонефритах. В щелочной среде кишечника салол распадается на фенол и салициловую кислоту, которая действует угнетающе на кишечную флору. Лекарственные формы «Бесалол», «Уробесал», «Тансал».

Хранение: в защищённом от света месте.

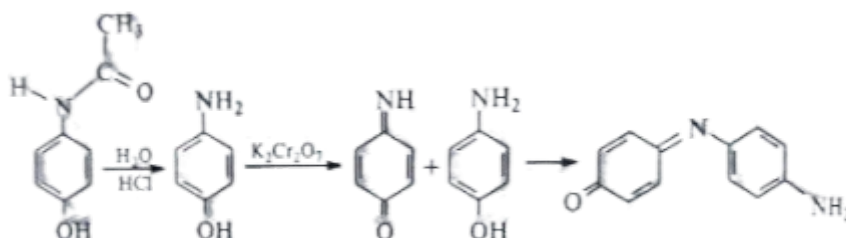
2.3.4 Paracetamolum (Paracetamol). Парацетамол ФП ГФ РК п-ацетаминофенол



Описание: белый или белый с кремоватым или розоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

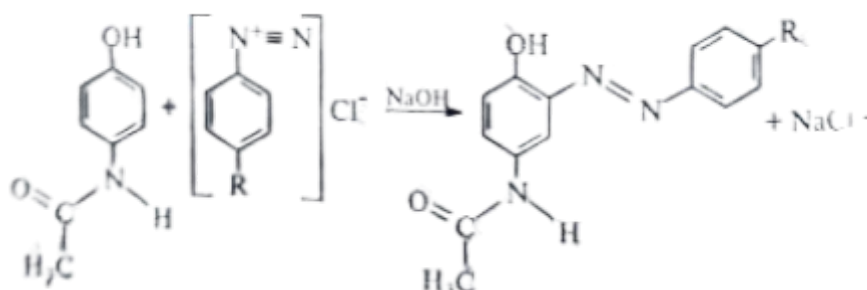
Растворимость: трудно растворим в воде, легко растворим в 95% спирте, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФРК — 1) реакция на фенольный гидроксил — 0,1 г препарата взбалтывают с 10 мл воды и прибавляют несколько капель раствора хлорида железа (III); появляется сине-фиолетовое окрашивание; 2) снимают ИК-спектр препарата в диске калия бромиде, сравнивают его с прилагаемым к статье; 3) спиртовой раствор смешивают с 0,1 М раствором хлороводородной кислоты и снимают УФ-спектр — максимум при 249 нм. Неофициальные реакции: 1) 0,05 г препарата кипятят с 2 мл разведенной хлороводородной кислоты 1 мин, прибавляют 10 мл воды, охлаждают и прибавляют 1 каплю раствора бихромата калия; появляется фиолетовое окрашивание, не переходящее в красное (отличие от фенаcetина). Реакция основана на гидролизе, окислении и образовании индофенола:



Непрореагировавший пара-аминофенол при взаимодействии с хинониминном образует индофенол; 2) 0,1 г препарата осторожно кипятят с 2 мл разведенной серной кислоты в течение 2 мин; появляется запах уксусной кислоты;

3) по УФ- спектру, снятому в разных растворителях: 0,0005% раствор препарата в смеси метанол-хлороводородная кислота — максимум поглощения при 249 нм; в воде при 243 нм; 0,001 М в гидроксиде натрия — при 257 и 273 нм. Парацетамол образует азосоединение с диазореактивом (красного цвета) в орто-положении по отношению к фенольной группе:

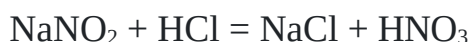


Чистота: по ГФРК определяют кислотность (появляется за счет разложения препарата и выделения уксусной кислоты), наличие исходного продукта синтеза пара-аминофенола, потерю веса при высушивании. Проводят испытания на примеси промежуточных продуктов синтеза (пара-хлорацетанилида и пара-аминофенола) методом ВЭЖХ со стандартными образцами примесей. Пара-аминофенол определяют путем реакции в сравнении с образцом парацетамола, не имеющего примеси. Образующаяся окраска испытуемого образца не должна быть интенсивнее контрольного раствора.

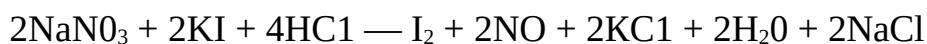
Допустимые примеси: сульфатная зола и тяжелые металлы, сульфаты и хлориды — в пределах эталона.

Количественное определение: предложено много методов, в том числе нейтрализация после гидролиза выделившейся уксусной кислоты; парацетамол проявляет слабые кислотные свойства, поэтому может быть определен неводным титрованием в среде безводного ацетона, титрант — гидроксид калия в

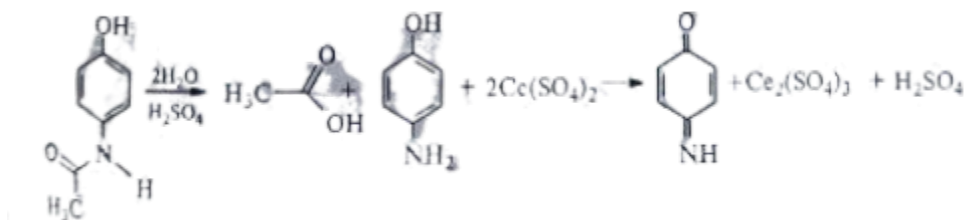
изопропиловом спирте. В этом случае точка эквивалентности устанавливается потенциометрически. По ГФХ метод нитритометрии, по продукту кислотного гидролиза (гидрохлорид пара-аминофенола). Образовавшийся после 1 ч кипячения с обратным холодильником пара-аминофенол титруют нитритом натрия в среде хлороводородной кислоты при внешнем индикаторе йодкрахмальной бумажке:



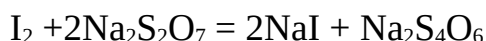
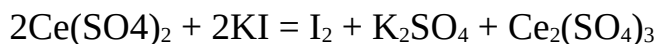
Вначале натрия нитрит идет на образование соли пара-гидроксibenзолдиазония хлорида. В точке эквивалентности (когда в растворе не останется пара-аминофенола) избыточный натрия нитрит реагирует с калия йодидом (содержащимся в йодкрахмальной бумажке), происходит выделение йода, который тотчас окрашивает крахмал внешнего индикатора в синий цвет (при выносе капли на бумажку):



Реакция образования соли диазония идет во времени, поэтому титровать надо по методике, медленно. Для стабилизации неустойчивой соли диазония в раствор до титрования добавляют калия бромид, а само титрование ведут при температуре не выше 20 °С. Возможен обратный периметрический метод (по ЕФ) после предварительного омыления препарата до пара-аминофенола и его окисления 0,1 М раствором сульфата церия (IV):



Избыток сульфата церия (IV) взаимодействует с добавленным 10% раствором калия йодида с выделением свободного йода. Свободный йод оттитровывается 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал):



В таблетках по ФС парацетамол определяют спектрофотометрически при 257 нм (максимум поглощения) в 0,1 М растворе гидроксида калия.

Хранение: по списку Б; в хорошо укупоренной таре в сухом месте, предохраняя от действия света, вызывающего гидролиз. В.р.д. внутрь 0,5 г; в.с.д. внутрь 1,5 г.

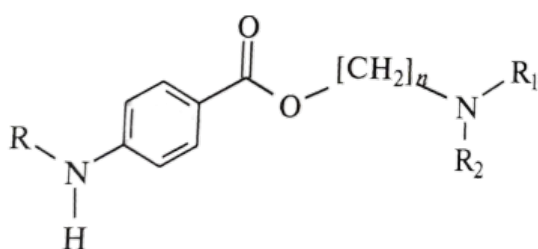
Применение: жаропонижающее, болеутоляющее.

Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,2 и 0,5 г, сиропы, многочисленные многокомпонентные лекарственные формы, содержащие парацетамол.

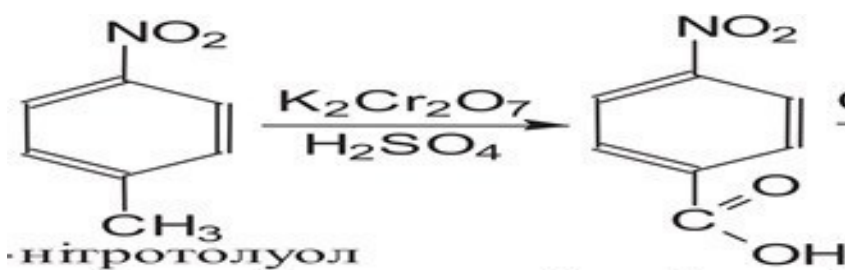
Эфиры пара-аминобензойной кислоты

Эти вещества применяют в качестве местноанестезирующих средств. Синтезированы они как альтернатива кокаину, который вызывает наркотическую зависимость. При изучении кокаина была установлена анестезиофорная группа, дающая соединению свойства местного анестетика. На основе этих знаний были синтезированы многочисленные вещества, обладающие нужным свойством.

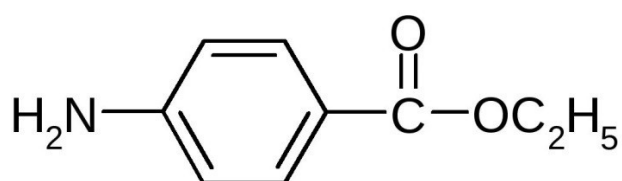
Их общая формула:



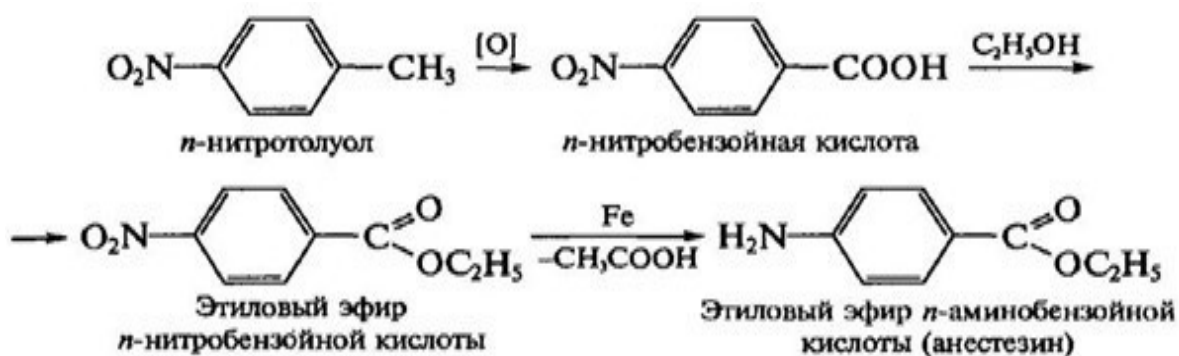
Сейчас в медицинской практике применяются бензокаин, прокаина гидрохлорид, тетракаина гидрохлорид. Исходным соединением, из которого синтезируют вещества данной лекарственной группы, является пара-нитробензойная кислота, получаемая в промышленности окислением пара-нитротолуола хромовой смесью:



2.3.5 Anaesthesinum (Benzocaine). Анестезин (Бензокаин) ФП Этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты



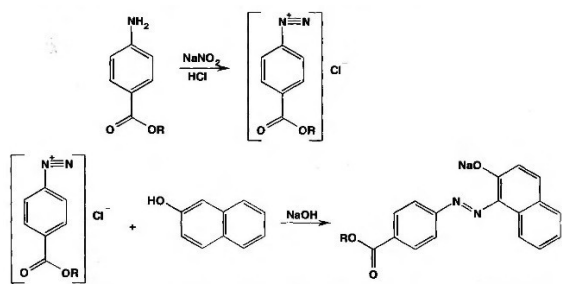
Получение: из пара-нитробензойной кислоты этерификация этиловым спиртом, с последующим гидрированием водородом в момент выделения с участием платинового катализатора:



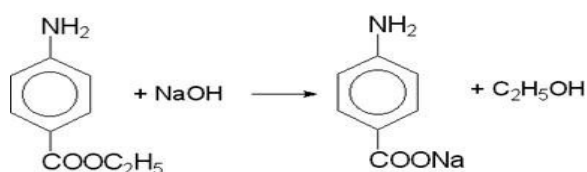
Описание: белый кристаллический порошок без запаха, слабгорького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения.

Растворимость: очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе, трудно растворим в жирных маслах и разведенной хлороводородной кислоте.

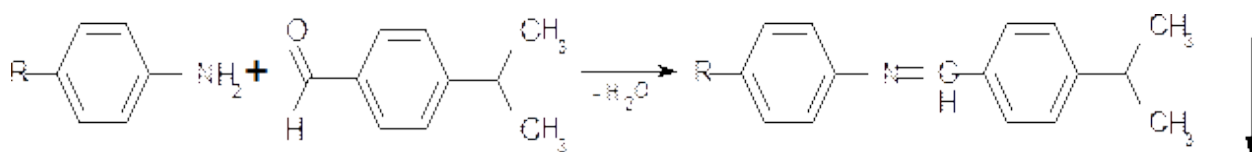
Подлинность: по ГФ РК — 1) общая реакция этой группы соединений — образование азокрасителя:



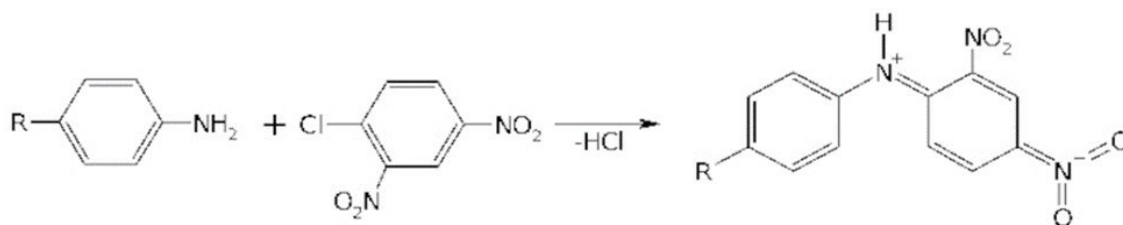
2) 0,05 г препарата нагревают с 5 мл раствора гидроксида натрия и приливают 0,1 М раствор йода до исчезающего желтого окрашивания; появляется запах йодоформа:



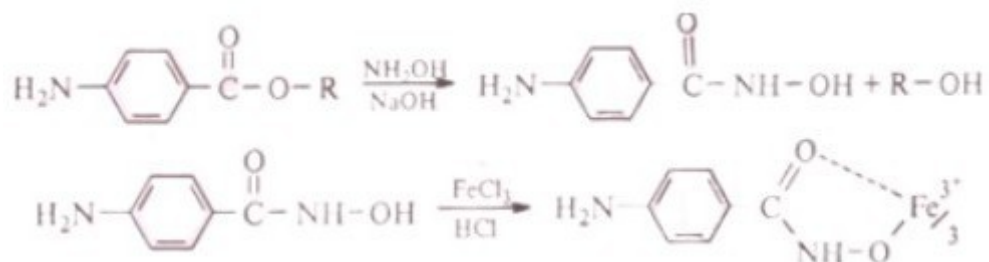
3) 0,05 г препарата растворяют с 5 мл хлороводородной кислоты, добавляют 2 мл раствора хлорамина. Через 2-3 мин добавляют 2 мл эфира и взбалтывают; эфирный слой окрашивается в оранжевый цвет (образуется продукт окисления). Групповой является реакция на первичную ароматическую группу с альдегидами в присутствии серной кислоты. В этом случае образуются шиффовы основания:



Появляется желтое или оранжевое окрашивание. Имеются другие реакции на первичную ароматическую группу, например — конденсация с 2,4 динитрохлорбензолом при нагревании в щелочной среде:



Препарат, будучи эфиром, дает гидроксамовую реакцию:



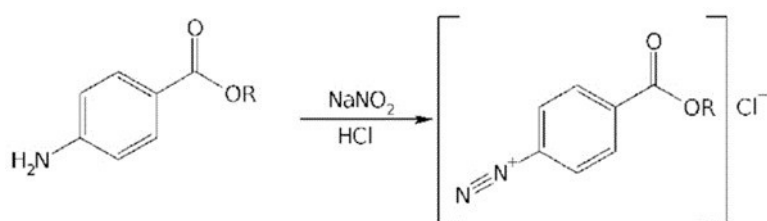
По ФС подлинность устанавливается по ИК-спектру, снятому после запрессовки в таблетку бромида калия, а также по УФ-спектру. Так, УФ-спектр 0,005% раствора анестезина в хлороформе должен иметь в диапазоне 230-350 нм максимум при 281 нм и минимум при 238 нм.

Чистота: ГФ РК предлагает провести определение прозрачности и цветности раствора, кислотность, сульфатную золу.

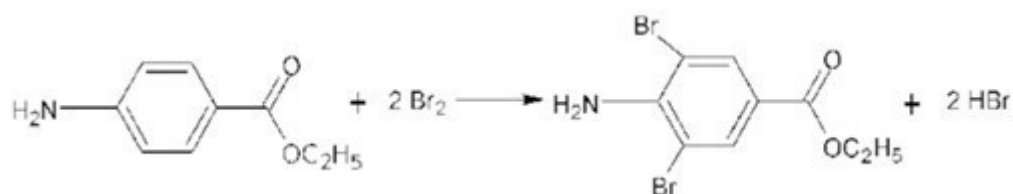
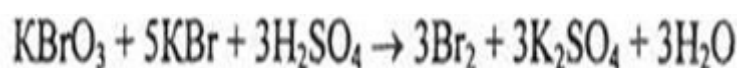
Допустимые примеси: хлориды и органические примеси в пределах эталона.

По ФС определяют посторонние примеси (пара-аминобензойную кислоту) методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254», детектируют в УФ свете. Определяется микробиологическая чистота.

Количественное определение: по ГФ РК и ФС — нитритометрия:



Используется внутренний индикатор — смесь тропеолина 00 с метиленовым синим или нейтральный красный, или конец титрования устанавливается потенциометрически. Возможны другие методы количественного определения — бромид-броматометрический:



метод неводного титрования; спектрофотометрический метод;
фотокolorиметрический метод на основе образования азокрасителя или на основе

гидроксамовой реакции.

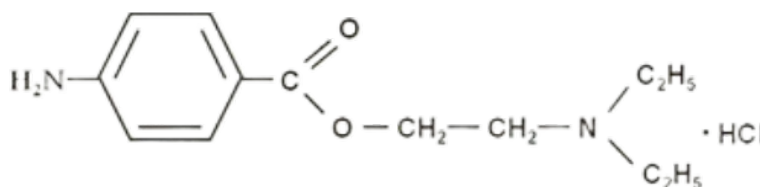
Хранение: список Б; хорошо укупоренной таре в банках оранжевого стекла. В.р.д. внутрь 0,5 г; в.с.д. 1,5 г.

Применение: местноанестезирующее средство.

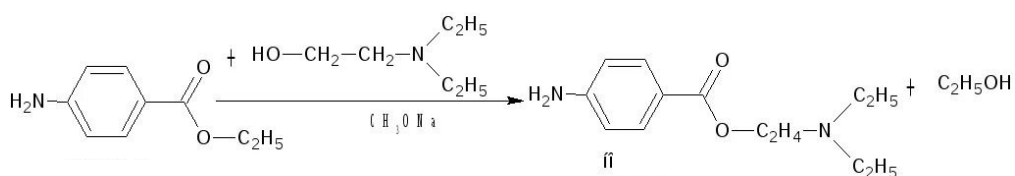
Форма выпуска: порошок и таблетки по 0,3 г.

2.3.6 Procaine hydrochloride (Novocainum, Procaini hydrochloridum). Новокаин (Прокаина гидрохлорид)

ФП ГФ РК (3-диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты гидрохлорид)



Получение: самый простой способ основан на переэтерификации бензокаина (3-диэтиламиноэтанолом в присутствии алкоголята натрия:



Описание: бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. На языке вызывает чувство онемения

Растворимость: очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФ РК — 1) препарат дает реакции на ароматические амины (см. Анестезин); 2) на хлориды; 3) препарат растворяют в воде, прибавляют 3 капли разведенной серной кислоты и 1 мл раствора перманганата калия; фиолетовая окраска моментально исчезает (окисление ароматической аминогруппы). Эта реакция позволяет отличать препарат от других местноанестезирующих средств; 4) снять ИК-спектр в таблетке калия бромиды и сравнить с рисунком в статье.

Нефармакопейные реакции: 1) 0,2 г препарата растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора гидроксида натрия; выделяется бесцветный

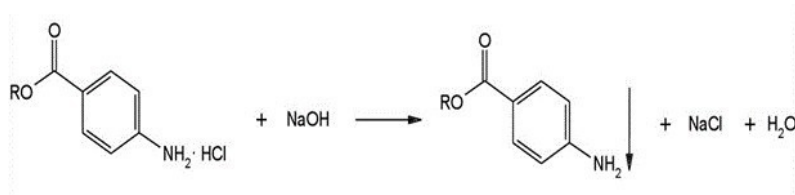
маслянистый осадок основания новокаина; 2) предложена реакция с пергидролем и концентрированной серной кислотой; постепенно появляется сиреневое окрашивание; 3) УФ-спектр 0,001% водного раствора прокаина гидрохлорида имеет максимум поглощения при 290 нм

Чистота: ГФ РК предлагает провести определение прозрачности и цветности раствора, кислотность, сульфатную золу.

Допустимые примеси: хлориды в пределах эталона.

Недопустимые примеси: органические; раствор должен быть бесцветным при добавлении концентрированной серной кислоты. Определяют посторонние примеси (пара-аминобензойную кислоту) методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254», детектируют в УФ-свете. Определяется микробиологическая чистота, бактериальные эндотоксины.

Количественное определение: по ГФ РК — нитритометрия. Используется внутренний индикатор — смесь тропеолина 00 с метиленовым синим или нейтральный красный, или конец титрования устанавливается потенциометрически. Возможны другие методы количественного определения — бромид-броматометрический (см. Анестезин), метод нейтрализации по связанной хлороводородной кислоте:



или аргентометрически.

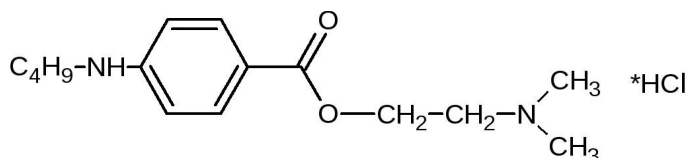
Хранение: список Б; в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла. В.р.д. внутрь 0,25 г; в.с.д. 0,75 г.

Применение: местноанестезирующее средство.

Форма выпуска: порошок, различные концентрации ампульных растворов.

2.3.7 Tetracaine hydrochloride (Dicainum). Тетракаина гидрохлорид (Дикаин)

ФП р-диметиламиноэтилового эфира пара-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид

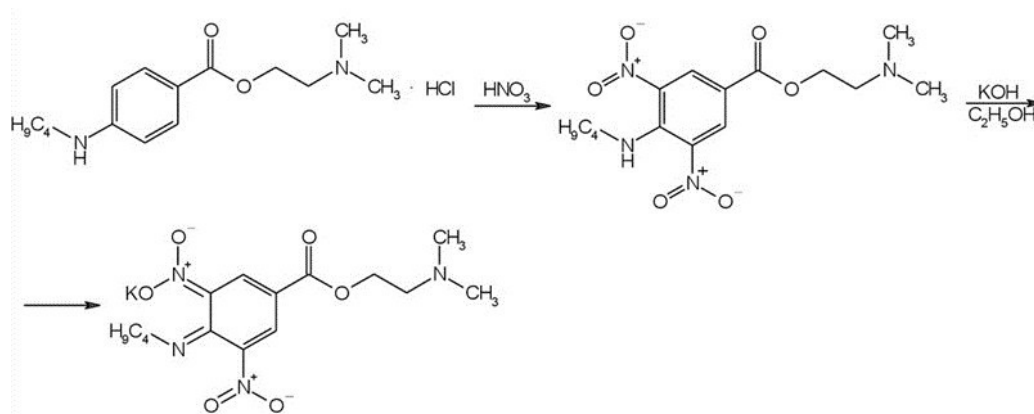


Получение: из пара-аминобензоата натрия алкилированием первичной аминогруппы бутилбромидом с последующей этерификацией диметиламиноэтанолом.

Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

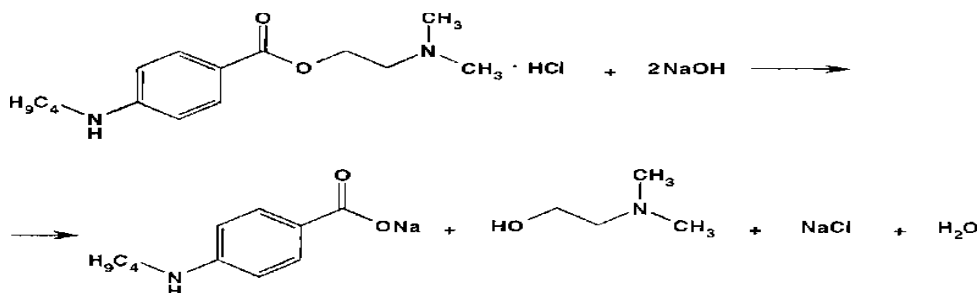
Растворимость: легко растворим в воде и спирте, трудно растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФ РК — 1) препарат смачивают концентрированной азотной кислотой и выпаривают на водяной бане досуха. К охлажденному остатку прибавляют спиртовый раствор гидроксида калия; появляется кроваво-красное окрашивание (происходит образование ацисоли):

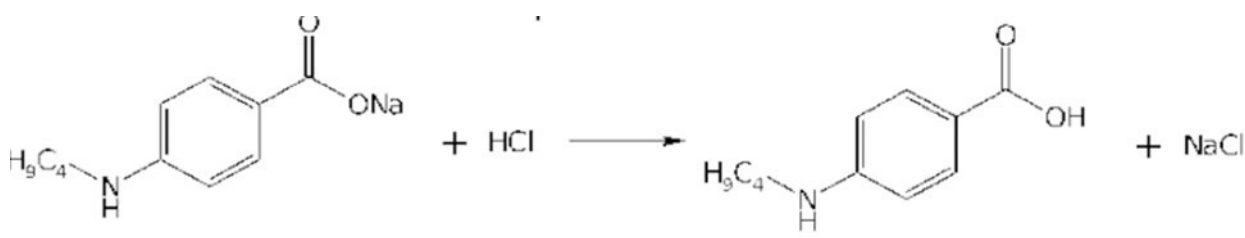


2) 0,1 г препарата растворяют в 10 мл воды, приливают 1 мл 25% раствора роданида аммония; образуется кристаллический осадок роданида (изотиоцианата) тетракаина. Осадок перекристаллизовывают и высушивают, определяют температуру плавления 130-132 °С; 3) раствор препарата дает характерные реакции на хлориды.

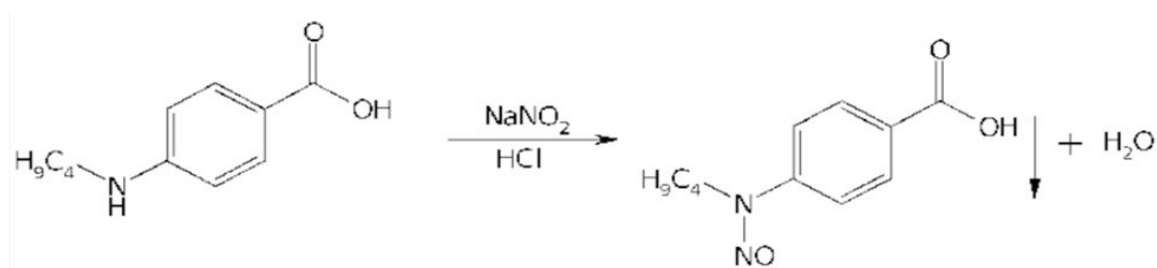
Отличить дикаин можно также другими (нефармакопейными) реакциями, например, по продуктам щелочного гидролиза:



После подкисления смеси выпадает осадок пара-бутиламинобензойной кислоты:



В растворе можно обработать пара-бутилоаминобензойную кислоту азотистой кислотой и тогда в осадок выпадет N-нитрозосоединение этой кислоты:



По ФС подлинность устанавливается по ИК-спектру, снятому после запрессовки в таблетку бромида калия, а также по УФ-спектру. Так, раствор препарата в фосфатном буфере в диапазоне 220-350 нм должен иметь максимумы поглощения при 227нм и 310 нм, а минимум при 249 нм.

ГФ РК предлагает провести определение прозрачности и цветности раствора, кислотность, сульфатную золу, потерю в весе при высушивании.

Допустимые примеси: сульфаты, органические примеси в пределах эталона. По ФС определяют посторонние примеси (пара-аминобензойную кислоту) методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254», детектируют в УФ свете. Определяется микробиологическая чистота.

Количественное определение: по ГФРК и ФС — нитритометрия. При этом как у вторичного амина образуется нитрозосоединение. ФС рекомендует внешний индикатор. ГФ не отрицает использования внутренних — нейтральный красный или тропеолин 00. Действующего вещества в препарате должно быть не менее 99,5%. Нефармакопейно можно использовать метод нейтрализации или аргентометрию, в этих случаях необходимо добавлять хлороформ для извлечения

основания. Есть методики спектрофотометрического определения и фотометрия на основе реакций образования азокрасителя или гидроксамовой реакции.

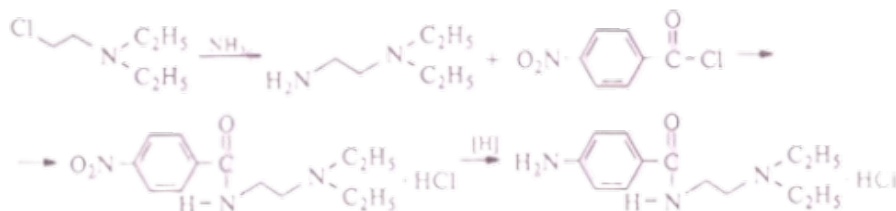
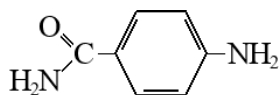
Хранение: список А — токсичнее новокаина в 10 раз; в хорошо укупоренной таре. В.р.д. 0,09 г однократно!

Применение: местный анестетик. Используется для анестезии верхних дыхательных путей, и глазной практике.

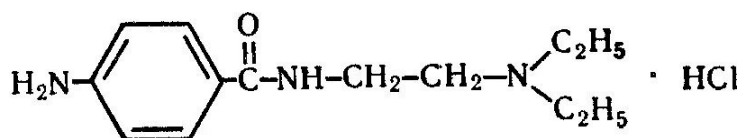
Форма выпуска: порошок и пленки глазные.

Производные амида пара-аминобензойной кислоты

В медицинской практике применяются два препарата, производных амида пара-аминобензойной кислоты — новокаиnamид и метоклопрамида гидрохлорид. Синтез этих препаратов различается только второй стадией (в случае церукала используют хлорангидрид 2-метокси-4-нитробензойной кислоты):



2.3.8 Novocainamidum (Procainamide hydrochloride). Новокаиnamид (Прокаиnamида гидрохлорид) ФП р-диэтиламиноэтиламида пара-аминобензойной кислоты гидрохлорид



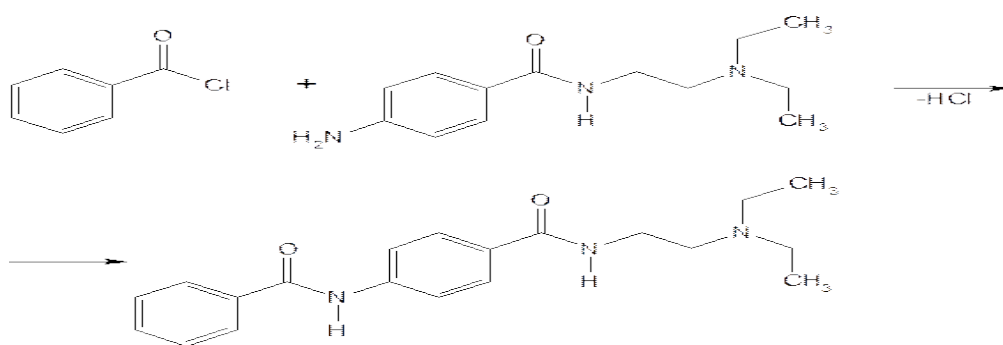
Описание: белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок

без запаха.

Растворимость: очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФ РК — 1) дает характерные реакции на первичные ароматические амины — реакцию образования азокрасителя (действие нитрита натрия и хлороводородной кислоты, а затем добавление щелочного раствора р-нафтола); 2) реакция на хлориды; 3) 0,01 г препарата растворяют в 1 мл воды и

прибавляют 0,01 г ванадата аммония, 1 каплю концентрированной серной кислоты и нагревают; появляется вишнево-красное окрашивание (отличие от новокаина). Препарат также дает продукт конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом, образует изонитрилы, дибром- и диiodпроизводные, может быть осажден осадительными (общеалкалоидными) реактивами и т.д. В кислой среде препарат образует с 2 каплями 0,02 М раствора перманганата калия быстропроходящее фиолетовое окрашивание. Действуя на основание прокаинамида бензоилхлоридом, получают бензоилпрокаинамид, температуру плавления которого определяют для идентификации — 185 °С:



По ФС идентификацию проводят по ИК-спектру и сравнивают со спектром ГСО. Водный раствор препарата имеет максимум поглощения при 278 нм; раствор в 0,02 М хлороводородной кислоте при 275 нм

Чистота: по ГФ РК определяют прозрачность и цветность раствора, кислотность, сульфатную золу.

Количественное определение: по ГФ РК и ФС — нитритометрия. Из нефармакопейных методов предложены: алкалиметрия в водной среде по связанной хлороводородной кислоте; аргентометрия; методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты; смешанный метод ВЭЖХ с УФ-детектированием при длине волны 280 нм; обычная спектрофотометрия.

Хранение: список Б; в сухом месте, хорошо закупоренных банках оранжевого стекла. В.р.д. внутрь 1 г; в.с.д. 4 г.

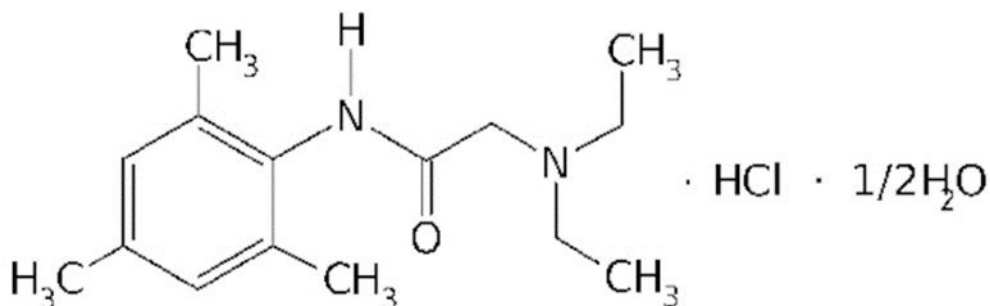
Применение: антиаритмическое средство. Нарушение сердечного ритма.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г; 10% раствор во флаконах по 10 мл и ампулах по 5 мл.

Диэтиламиноацетанилиды

2.3.9 Trimecainum (Trimecaine hydrochloride). Тримекаина гидрохлорид

2-(диэтиламино)-М-2',4'(6'-триметилфенилацетамида гидрохлорида гемигидрат

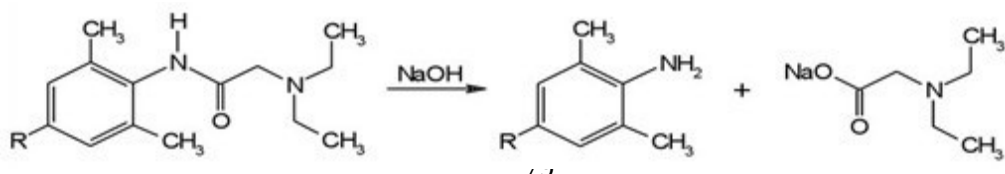


Получение: из 2,4,6-триметиланилина:

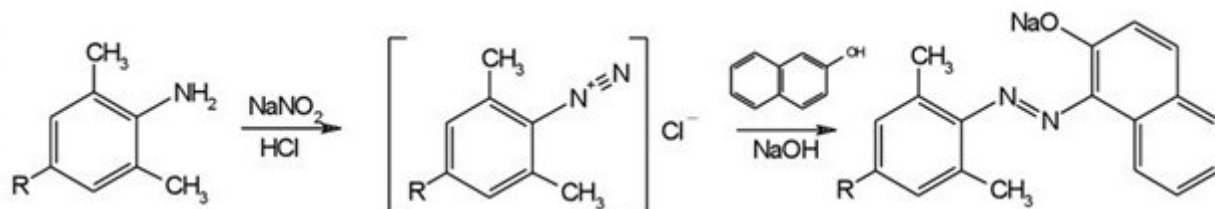
Описание: белый с легким желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость: очень легко растворим в воде, легко в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность предложено много способов: 1) по ИК-спектру, снятому в вазелиновом масле, полученный спектр сравнивают с прилагаемым к ФС; 2) по УФ-спектру в подкисленной хлороводородной кислотой водно-спиртовой смеси, в интервале 250—300 нм он должен иметь максимумы при 262,5 и 271 нм; 3) по реакции с раствором ацетата меди — появляется зеленое окрашивание; 4) при окислении пергидролем в присутствии концентрированной серной кислоты появляется кроваво-красное окрашивание; 5) при нагревании с реактивом Марки на водяной бане также появляется красное окрашивание, после добавления воды появляется голубая флуоресценция; 6) при кислотном или щелочном гидролизе образуются исходные продукты синтеза:



Являясь первичными ароматическими аминами, они вступают в реакции диазотирования с образованием азокрасителя:



7) препарат дает реакцию на хлориды. Для отличия тримекаина от других мстных анестетиков ФС рекомендует использовать микрокристаллическую реакцию на предметном стекле: к 1 капле раствора препарата добавляют каплю раствора 0,1 М дихромата калия и каплю серной кислоты. Через 10 мин по краям смеси появляются иглы кристаллов, собранные в пучки или похожие на веточки.

Чистота: проводят методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254».

Количественное определение: по ФС метод неводного титрования, растворитель — смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида в соотношении (1:20), индикатор — кристаллический фиолетовый или Судан III. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты. Такое сочетание растворителей связывает хлороводородную кислоту и позволяет проводить титрование без участия ацетата ртути (II):



Можно проводить кислотно-основное титрование в водной среде по входящей в состав препарата хлороводородной кислоте; на этом основан и метод аргентометрического титрования. Предложен метод спектрофотометрического титрования при длине волны, соответствующей пику поглощения.

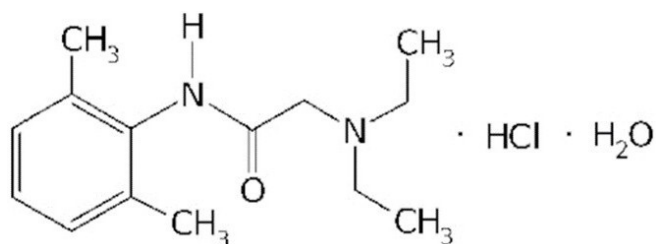
Хранение: список Б; в сухом месте, в плотно укупленной таре, предохраняющей от действия света, при комнатной температуре.

Применение: местноанестезирующее средство для инфильтрационной (0,25

—0,5% растворы) и проводниковой (1—2% растворы) анестезии.

Lidocaini hydrochloridum (Lidocaine hydrochloride). Лидокаина гидрохлорид

ФП ГФ РК 2-диэтиламино-2',6'-ацетоксилидида гидрохлорида моногидрат



Получение: аналогично тримекаину, но из 2,6-диметил анилина.

Описание: белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость: очень легко растворим в воде, легко в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФ РК — 1) снимают ИК-спектр препарата и сравнивают его с рисунком, прилагаемым к статье; 2) препарат переводят в основание, растворяют в этиловом спирте и проводят реакцию с раствором хлорида кобальта — появляется синевато-зеленый осадок; 3) после обработки пикриновой кислотой образуется пикрат лидокаина, имеющий температуру плавления 230 °С; 4) раствор препарата дает характерные реакции на хлориды.

Неофициальные методы: 1) при кислотном или щелочном гидролизе образуются исходные продукты синтеза. Являясь первичным ароматическим амином, он вступает в реакции диазотирования с образованием азокрасителя (см. тримекаин); 2) используется метод ГЖХ при температуре 290 °С, газ-носитель — азот.

Чистота: определяют наличие примеси первичных ароматических аминов (2,6-

диметиланилин) цветной реакцией с пара-диметиламинобензальдегидом. Появившееся в исследуемом растворе желтое окрашивание должно быть более интенсивным чем в пробирке с контрольным раствором, но менее интенсивным, чем в стандартном. Вода по К. Фишеру (не менее 5,5% и не более 7%).

Количественное определение: по ГФРК субстанцию растворяют в 96% спирте, добавляют 5 мл 0,01 М раствора хлороводородной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, определяя КТТ потенциометрически. Количество титранта (в мл), пошедшего на титрование, определяется по разности объемов в двух точках перегиба на кривой титрования. По старой ФС метод неводного титрования, растворитель — смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида в соотношении (1:20), индикатор — кристаллический фиолетовый или судан III. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты. Такое сочетание растворителей связывает хлороводородную кислоту и позволяет проводить титрование без участия ацетата ртути (II):



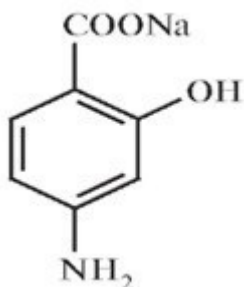
Можно проводить кислотно-основное титрование в водной среде по входящей в состав препарата хлороводородной кислоте; на этом основан и метод аргентометрического титрования.

Хранение: список Б; в сухом месте, в плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света, при комнатной температуре.

Применение: местноанестезирующее средство для инфильтрационной (0,25—0,5% растворы) и проводниковой (1-2% растворы) анестезии.

2.3.10 Natrii paraaminosalicylas. Натрия пара-аминосалицилат(ПАСК-Ма)

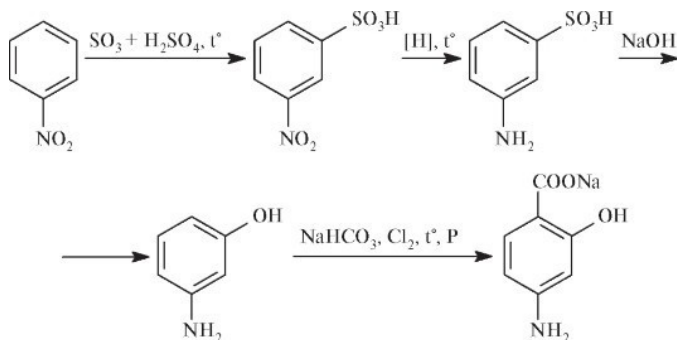
ФП натриевая соль пара-аминосалициловой кислоты



Впервые описана в 1902 г., как лекарственный препарат стала использоваться в 40-х годах. Является антагонистом пара-аминобензойной кислоты.

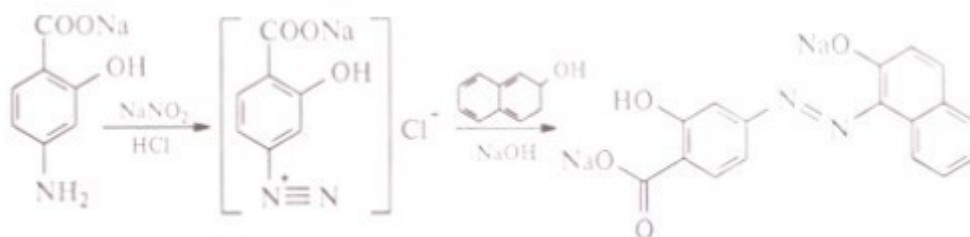
Получение: из нитробензола в мета-аминофенол через реакцию электрофильного замещения (сульфогруппой), гидрирования нитрогруппы до аминогруппы, замены сульфогруппы на гидроксильную нагреванием с гидроксидом калия; образовавшийся мета-аминофенол карбоксилируют гидрокарбонатом натрия при

высоком давлении и температуре:



Описание: белый или белый со слегка желтоватым или розоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Водные растворы при стоянии темнеют.

Подлинность: по ГФ РК — 1) препарат дает реакцию на ион натрия; 2) реакция на фенольный гидроксил — препарат растворяют в воде, подкисляют хлороводородной кислотой и приливают хлорид железа (III) — появляется фиолетово-красное окрашивание. Полученный раствор оставляют на 3 ч; не должно наблюдаться выпадения осадка (примесь фармакологически неактивного мета-аминосалицилата натрия); 3) по свободной аминогруппе — реакцией образования азокрасителя с б-нафтолом:



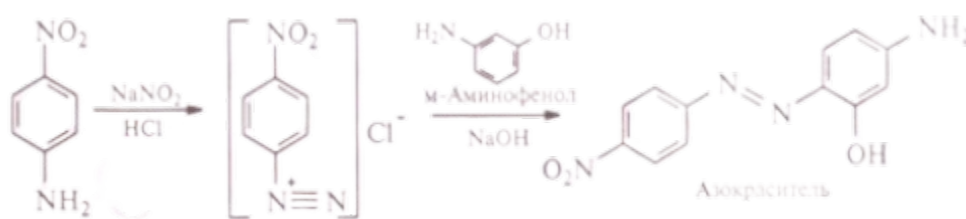
Отношение оптических плотностей 0,001% раствора препарата при длине волн

265 нм и 299 нм должно быть в пределах 1,5-1,56 в кювете с рабочим слоем в 1 см.

Чистота: ГФРК предлагает устанавливать прозрачность и цветность раствора, щелочность и кислотность, определять потерю в весе при высушивании (не менее 15 и не более 18%).

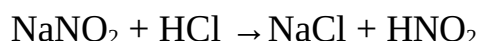
Допустимые примеси: хлориды, сульфаты, в пределах эталона.

Мета-аминофенол: эта нежелательная примесь является одним из исходных продуктов. Он извлекается диэтиловым эфиром и определяется реакцией образования азокрасителя с пара-нитроанилином:

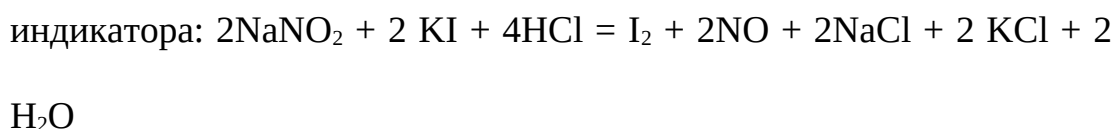


Полученная окраска не должна превысить окраски эталона.

Количественное определение: по ГФ РК и ФС нитритометрия с внешним индикатором — йодкрахмальной бумажкой при температуре не выше 5 °С. Титрант метода — 0,1 М раствор нитрита натрия (в среде хлороводородной кислоты):



Вначале натрия нитрит идет на образование соли диазония хлорида. В точке эквивалентности (когда в растворе не останется пара-аминосалициловой кислоты) избыточный натрия нитрит, после вынесения капли раствора на йодкрахмальную бумажку, реагирует с калия йодидом, содержащимся в ней, происходит выделение йода, который тот час окрашивает крахмал внешнего



Реакция образования соли диазония идет во времени, поэтому титровать надо по методике, медленно. Для стабилизации неустойчивой соли диазония в раствор до титрования добавляют калия бромид. Каплю жидкости выносят из реакционной смеси через 3 мин после добавления капли нитрита натрия в смесь и переносят на индикаторную полоску. Если эта капля вызывает посинение индикаторной полоски, то титрование закончено. Содержание действующего вещества в препарате должно быть не меньше 99,0%. Возможны другие методы количественного определения: нейтрализации, броматометрии, йодхлорметрии, спектрофотометрии.

Хранение: общий список; в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, в сухом защищенном от света месте. Растворы, изменившие окраску, к применению непригодны.

Применение: противотуберкулезное средство.

Форма выпуска: порошок, 3% раствор, гранулы, таблетки по 0,5 и 1,0 г и таблетки, растворимые в кишечнике.

2.4. Тесты для самоконтроля

1. Рациональное название натрия 2-1(2,6-дихлорфенил) амино-фенил ацетат принадлежит:

- а) ортофену
- б) викасолу
- в) парацетамолу
- г) кислоте ацетилсалициловой

2. Незамещенный фенольный гидроксил в химической структуре имеет лекарственное вещество:

- а) новокаин
- б) парацетамол
- в) натрия бензоат
- г) анестезин

3. Легко растворимо в воде лекарственное

вещество: а) новокаин

б) кислота ацетилсалициловая

в) тимол

г) фенил-салицилат

4. Образование азокрасителя с солью диазония без предвари-тельного гидролиза возможно для:

а) новокаина

б) тримекаина

в) парацетамола

г) кислоты бензойной

5. Гидроксамовая проба может быть применена для

идентифи- а) тимола

б) новокаина

в) натрия бензоата

г) резорцина

6. Примесь кислоты салициловой в лекарственном веществе кислота ацетилсалициловая можно определить с помощью реактивов:

а) железа (III) хлорид

б) натрия нитрит в кислой среде

в) бромная вода

г) соль диазония

7. Производным ацетанилида

является: а) парацетамол

б) галоперидол

в) анестезин

г) тримекаин

8. Сложными эфирами являются:

а) тетрациклин

б) прозерин

в) натрия салицилат

г) галоперидола деканоат

9. Амидная группа имеется в химической

структуре: а) тимола

б) анестезина

в) фенилсалицилата

г) тримекаина

10. В реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов

вступают: а) натрия п-аминосалицилат

б) новокаин

в) натрия салицилат

г) парацетамол

12. Алкалиметрия может быть использована для количественного

определения: а) натрия бензоата

б) кислоты салициловой

в) анестезина

г) кислоты ацетилсалициловой

13. Броматометрия может быть использована для количественного определения

: а) тримекаина

б) парацетамола

в) натрия салицилата

г) кислоты бензойной

14. Нитритометрия может быть использована для количественного

определения: а) новокаина

б) тимола

в) резорцина

г) викасола.

15. При количественном определении парацетамола методом нитритометрии необходима стадия предварительного кислотного гидролиза потому, что:

а) в химическую структуру парацетамола входит простая эфирная группа

б) в химическую структуру парацетамола входит сложная эфирная группа

в) кислотный гидролиз проводят для деблокирования первичной аминогруппы

г) при нитритометрическом количественном определении парацетамола предварительный кислотный гидролиз не проводят.

3. ТЕМА: Производные арилалкиламинов. Производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов (Эфедрина гидрохлорид, Адреналина гидротартрат и норадреналина гидротартрат, Изопреналин (изадрин)). Производные гидроксифенилалкифатических аминокислот (Леводопа и метилдопа). Производные арилоксипропаноламинов (Анаприлин). Производные нитрофенилалкиламинов (Хлорамфеникол (левомицетин)). Йодированные производные арилалкифатических аминокислот (Тиреоидин).

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часа

3.1 ЦЕЛЬ: Оценка качества субстанций: Эфедрина гидрохлорид, Адреналина гидротартрат и норадреналина гидротартрат, изопреналин (изадрин). Леводопа, метилдопа, анаприлин, хлорамфеникол (левомицетин), Тиреоидин по ФС

3.2. Основные вопросы темы:

1. Напишите структурные формулы, рациональные и латинские названия ЛС группы фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов. Классифицируйте их по характеру функциональных групп и связей. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства веществ, отметив соответствующие структурные фрагменты молекул.
2. Напишите структурные формулы левомицетина, эфедрина гидрохлорида, адреналина гидротартрата. Охарактеризуйте влияние стереоизомерии на фармакологическую активность этих соединений.
3. Исходя из структурных особенностей адреналина гидротартрата, эфедрина гидрохлорида и левомицетина, укажите отличия взаимодействия каждого ЛС с сульфатом меди (II).
4. Приведите реакции, подтверждающие принадлежность эфедрина гидрохлорида к солям азотистых оснований.
5. Приведите реакции, позволяющие дифференцировать адреналин, норадреналин и изадрин.
6. Приведите методы обнаружения примеси адrenoлона в адреналина гидротартрате.
7. Приведите схемы реакций гидраминного расщепления эфедрина в

различных условиях.

8. Приведите уравнения реакций гидроксамовой пробы для левомецитина и левомецитина стеарата

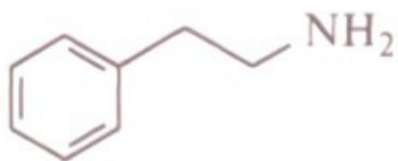
9. Исходя из химического строения левомецитина, приведите уравнения реакций различных методик количественного определения препарата

10. Приведите методики идентификации органически связанных атомов галогенов в молекулах левомецитина и трийодтиронина.

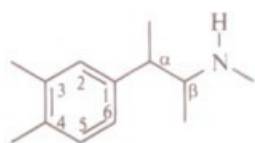
3.3 ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

3.3.1 Основные понятия темы: Провести фармакологический анализ субстанций: Эфедрина гидрохлорид, Адреналина гидротартрат и норадреналина гидротартрат. Изопреналин (изадрин). Леводопа, метилдопа, Анаприлин, хлорамфеникол (левомецитин), Тиреоидин - по показателям качество ФС: «Получение ЛС», «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

Большое значение для жизнедеятельности организма млекопитающих имеют образующиеся в нем производные арилалкиламинов, в основе которых лежит фенилалкиламин:



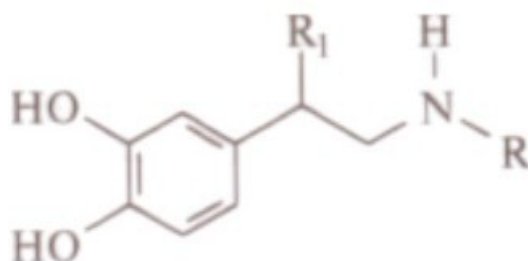
Впервые производное фенилалкиламина — адреналин было выделено из надпочечников в 1895 г. Эта группа веществ участвует в передаче нервного импульса, а синтез их производится из ароматических аминокислот. Наибольшее значение имеют предшественник адреналина — допа (дофа) и норадреналин, обладающие адреномиметической активностью. Адреномиметической активностью обладает также ряд природных и синтетических веществ, применяемых в медицине. Все они имеют единую структурную основу:



но в то же время отличаются радикалами. Одним из первых был синтезирован из

бирательный р,-адреноблокатор пропанолаол (анаприлин), а затем неизбирательные (окспренолол, пиндолол) и избирательные (атенолол) адреноблокаторы. Они представляют собой группу замещенных гидроксипропаноламинов. Важную роль в организме играют аминоспирты, содержащие в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина. Они носят общее название кате холаминов. К ним относят дофамин, адреналин и норадреналин, выполняющие в организме роль нейромедиаторов.

Общая формула катехоламинов

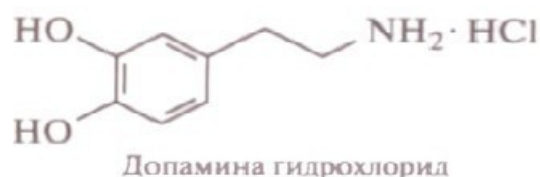


где в качестве R, может быть H или OH; R₁ — H или CH₃. Получают их из мозгового слоя надпочечников крупного рогатого скота. Извлечение проводится 80% этиловым спиртом. Затем спирт отгоняют, а из оставшейся водной части извлекают жир петролейным эфиром. Оставшуюся водную часть подкисляют и добавляют дихлорэтан, с помощью которого извлекают кортикостероиды. В водном слое остается адреналина гидрохлорид, его очищают ацетатом свинца от сопутствующих веществ, а затем несколько раз перекристаллизовывают, либо проводят очистку другим способом. Препараты этой группы можно получить синтетически, например, из пирокатехина. Так, адреналин может быть получен из пирокатехина; синтез норадреналина (норэпинефрина) также может быть осуществлен из пирокатехина формилированием, цианированием, с последующим гидрированием (см. препараты дальше).

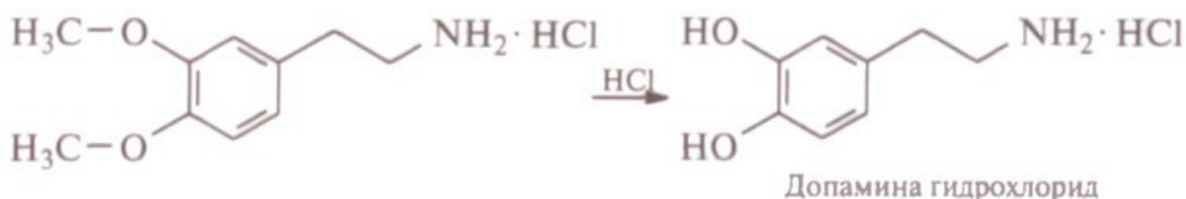
Присутствие асимметрических атомов углерода в адреналине и норадреналине не обуславливает наличие оптических изомеров. Применяют левовращающий изомер, который в 10-12 раз фармакологически активнее правовращающего изомера. Препараты обладают амфотерными свойствами: за счет аминогруппы — основными, за счет фенольных гидроксильных групп — кислотными свойствами.

3.3.2 Dopamine (Dopamine) hydrochloride (Dopamine). Допамина

гидрохлорид.(Дофамин) НФП 2-(3,4-диоксифенил)-этиламина гидрохлорид



Получение: дофамин получают из гидрохлорида гомовератриламина действием хлороводородной кислоты:



Описание: белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха

Растворимость: легко растворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность: устанавливают по снятому ИК-спектру в таблетке бромида калия, который должен полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком. УФ-спектр 0,005% раствора допамина в 0,1 М хлороводородной кислоте в интервале 230-300 нм должен иметь максимум поглощения при 280 нм и минимум при 250 нм.

Открывается наличие хлорид-иона фармакопейной реакцией. В водном растворе препарат с 4-аминоантипирином дает красное окрашивание. Как и другие фенолы, может вступать в реакции азосочетания, образуя окрашенные соединения, например, с α-нитрозо-р-нафтолом — красно-бурое окрашивание, с нингидрином — желтое. Легко окисляется кислородом воздуха с образованием окрашенных продуктов; известны другие реакции окисления.

ФС предлагает общую реакцию с хлоридом железа (III) с образованием изумрудно-зеленого окрашивания; после прибавления каши раствора аммиака изумрудно-зеленый раствор приобретает вишнево-красное

окрашивание.

Чистота: определяют примесь исходного продукта — гомовератриламина не более 0,8% методом ТСХ на пластинках с целлюлозой в системе н-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (40:10:50). После хроматографирования и проявления пятно примеси не должно превышать пятно свидетеля как по величине, так и по интенсивности окраски.

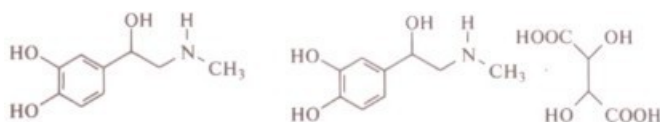
Количественное определение: по ФС метод неводного титрования в среде муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (3:15), титрант — хлорная кислота, индикатор — кристаллический фиолетовый. По МФ используют ледяную уксусную кислоту в качестве среды, но добавляют ацетат ртути для связывания хлорид-иона (титрант и индикатор как и по ФС).

Хранение: список Б; тара оранжевого стекла, без доступа воздуха.

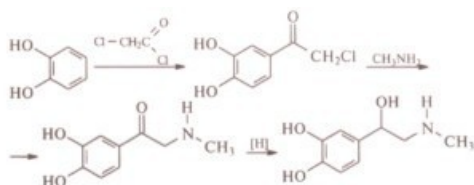
Применение: адреномиметическое (сосудосуживающее) средство, шоковые состояния при сердечно-сосудистой недостаточности.

Форма выпуска: 0,5% и 4% раствор в ампулах по 5 мл.

3.3.3 Epinephrine (Adrenalinum); Epinephrine bitartrate (Adrenalini hydrotartras). Адреналин. Адреналина гидротартрат. ФП 1-1-(3,4- диоксифенил)-2-метиламиноэтанола гидротартрат



Получение: один из путей получения из пирокатехина:

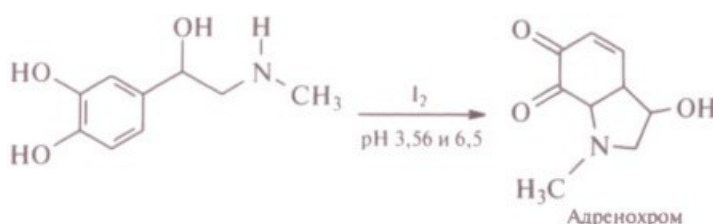


Описание: белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок без

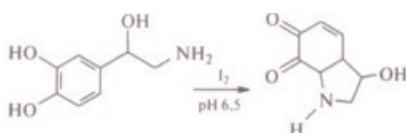
запаха. Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха.

Растворимость: легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность: по ГФРК — 1) к раствору препарата прибавляют 1 каплю раствора хлорида железа (III); появляется изумрудно-зеленое окрашивание, которое от прибавления 1 капли раствора аммиака переходит в вишнево-красное, а затем в оранжево-красное. Эта реакция рекомендована и ФС: 2) к 1 мл 0,2% раствора препарата прибавляют 5 мл гидротартратного буферного раствора с pH 3,56 и 2 мл 0,1 N раствора йода, оставляют на 5 мин (происходит окисление) и смешивают с 3 мл 0,1 N раствора тиосульфата натрия. Раствор сохраняет темно-красное окрашивание (отличие от норадреналина). Повторяют определение с 10 мл буферного раствора с pH 6,5 — образуется темно-красное окрашивание. Адреналин в обоих растворах образует адренохром, имеющий темно-красное окрашивание:



Норадреналин образует норадренохром красно-фиолетового цвета, но только в растворе с pH 6,5:

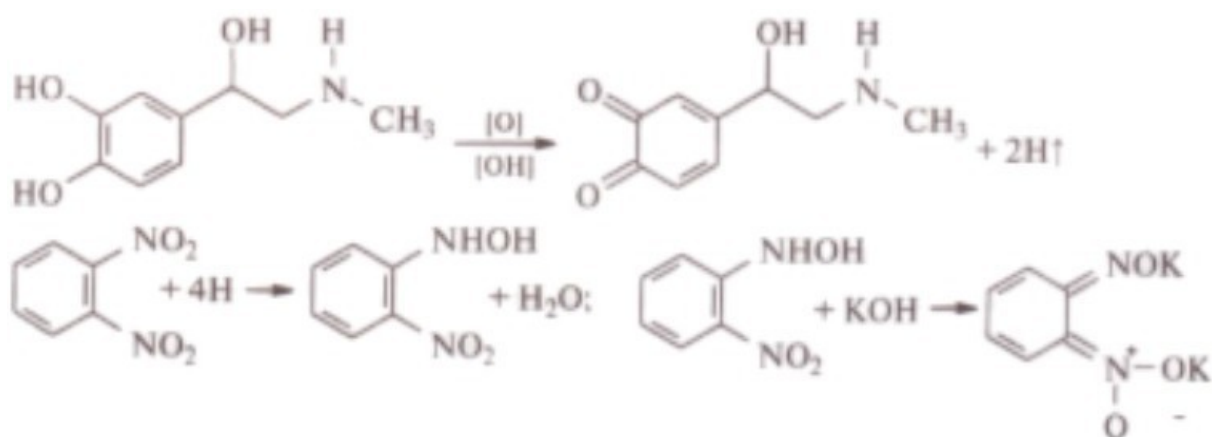


3) получают основание адреналина, действием аммиака (нельзя применять другие щелочи, иначе образуется растворимый феноксид), растворяют его в 0,5 N растворе хлороводородной кислоты и определяют удельное вращение; 4) препарат дает реакцию на тартраты: добавляют кристаллик хлорида калия и приливают небольшое количество спирта; потирают стеклянной палочкой о стенки пробирки — появляется белый осадок, растворимый в разведенных

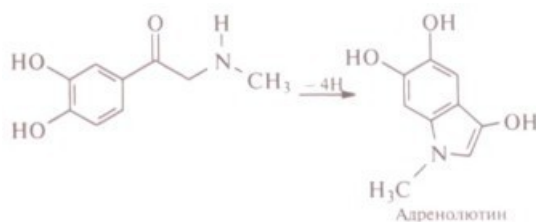
минеральных кислотах и растворах гидрокарбонатов щелочных металлов.

ФС предлагает: 1) снять ИК-спектр в таблетке калия бромида и сравнить его с рисунком, приложенным к ФС; 2) установить удельный показатель поглощения при длине волны 279 нм в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты. Как и другие фенолы, препарат может вступать в реакции азосочетания, образуя окрашенные соединения, например, с а-нитрозо-р-нафтолом — красно-бурое окрашивание, с нингидрином — желтое. Легко окисляется кислородом воздуха с образованием окрашенных продуктов; известны другие реакции окисления.

Препарат дает реакцию с реактивом Фелинга, восстанавливает серебро в аммиачном растворе, в щелочной среде восстанавливает 1,2-динитробензол — при окислении препарата выделяется водород, который превращает 1,2-динитробензол в соединение о-хиноидной структуры, имеющее сине-фиолетовый цвет:



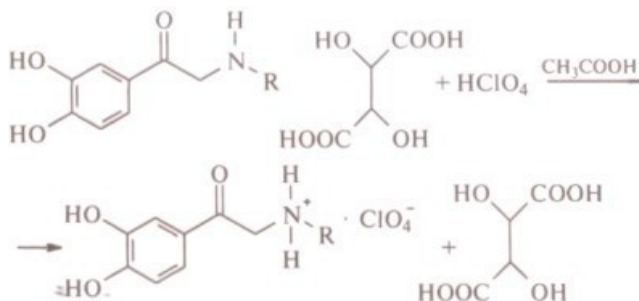
Наличие гидротартрата можно подтвердить реакцией с серной кислотой и резорцином (см. Норэпинефрин — норадреналин). При окислении кислородом воздуха в присутствии небольшого количества щелочи образуется адренолютин:



Чистота: проводят обнаружение допустимых пределов примесей

промежуточных продуктов синтеза — адреналона и норадреналина. Адреналон — оптическая плотность 0,05% раствора препарата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты не должна превышать 0,1 при длине волны 310 нм. Также определяют температуру плавления, кислотность, прозрачность и цветность раствора, потерю в весе при высушивании, сульфатную золу. По ФС устанавливают примесь норадреналина по цветной реакции с 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом калия и методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254».

Количественное определение: по ГФРК — неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты при индикаторе метиловый фиолетовый 0,1 М раствором хлорной кислоты



Параллельно проводят контрольный опыт. Препарата должно быть не менее 98% и не более 101,0%.

Хранение: по списку Б; тара оранжевого стекла, без доступа воздуха.

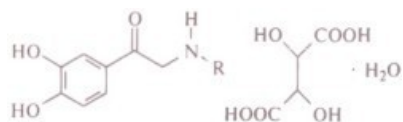
Применение: адреномиметическое (сосудосуживающее) средство, при кол лапсе, снижении артериального давления в результате травм и несчастных случаев.

Форма выпуска: адреналина гидротартрат выпускают в порошке, в ампулах по 1мл 0,18% раствора для инъекций и во флаконах по 10 мл 0,18% раствора для наружного применения. Адреналина гидрохлорид выпускают во флаконах по 10 мл 0,1% раствора для наружного применения и в ампулах по 1 мл 0,1% раствора для инъекций

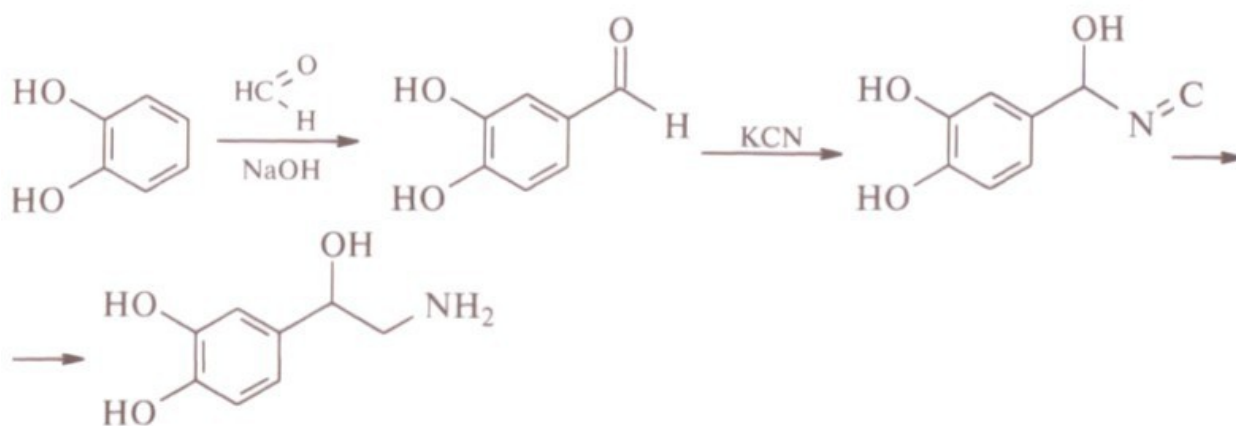
3.3.4 Noradrenalini hydrotartras (Norepinephrine Bitartrate).

Норадреналина гидротартрат 2 (Норэпинефрина гидротартрат). ФП L-1-(

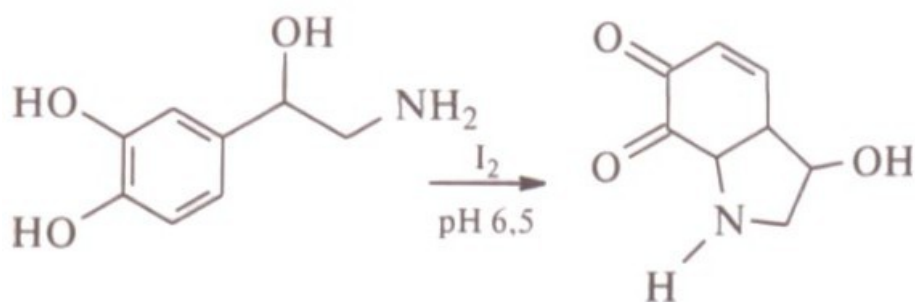
3,4- диоксифенил)-2-аминоэтанола гидротартрат



Получение: из пирокатехина формилированием, а затем цианированием и гидрированием



Описание: белый или почти белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха. Растворимость: легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Подлинность: по ГФРК — 1) 5 мг препарата растворяют в 5 мл воды, после чего приливают 1 каплю раствора хлорида железа (III); появляется изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от 1 капли раствора аммиака в вишнево-красное, а затем в оранжево-красное. Эта реакция рекомендована и ФС; 2) 1 мл 0,1% раствора препарата разводят гидротартратным буферным раствором с pH 3,56 до объема 10 мл и прибавляют 1 мл 0,1 N раствора йода, оставляют на 5 мин и приливают 2 мл 0,1 N раствора тиосульфата натрия. Раствор должен быть бесцветным или слабо-розовым (отличие от адреналина, вызывающего интенсивно-красное окрашивание). При определении с буферным раствором с pH 6,5 образуется красно-фиолетовое окрашивание:

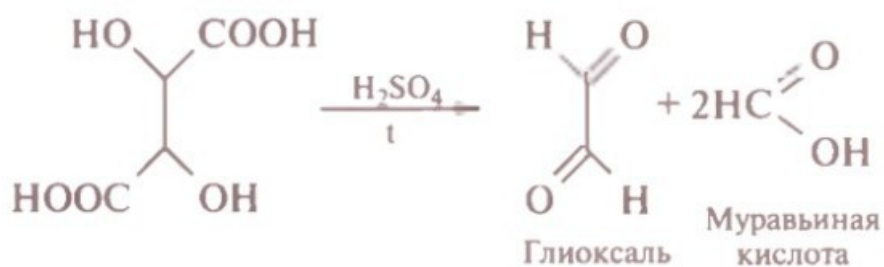


3) препарат дает реакцию А на тартраты: с кристалликом хлорида калия и спиртом

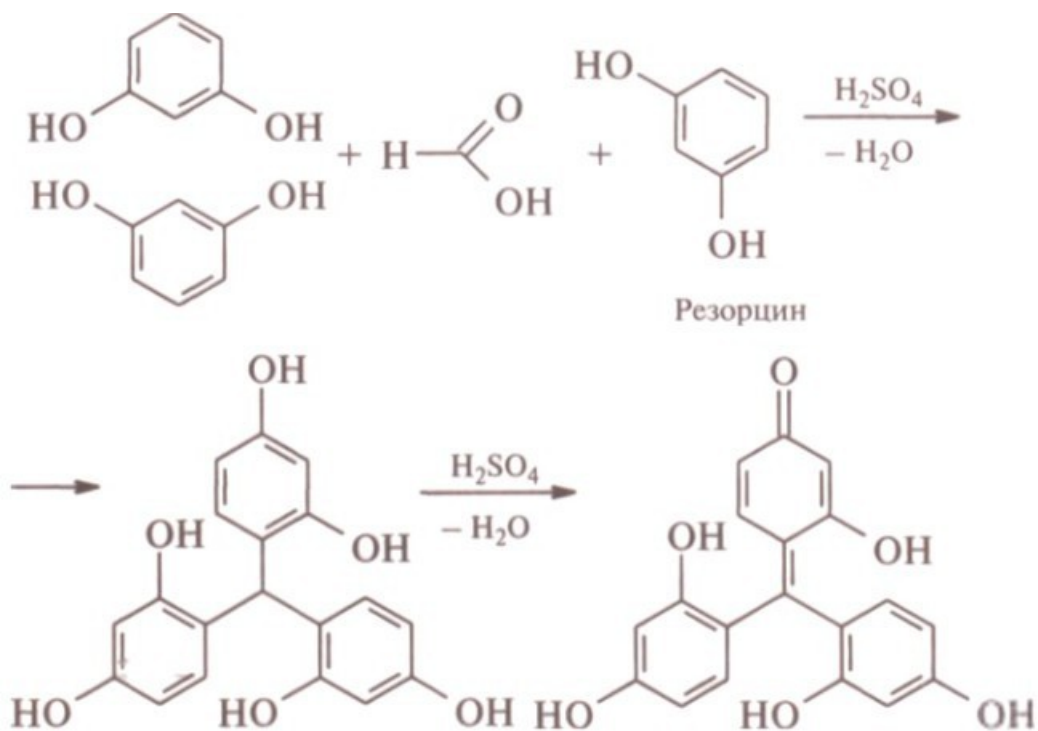
ФС предлагает: 1) снять ИК-спектр в таблетке калия бромиде и сравнить его с рисунком, приложенным к ФС; 2) установить удельный показатель поглощения при длине волны 279 нм в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты.

Также по ГФРК определяют температуру плавления, удельное вращение, удельный показатель поглощения, кислотность, воду по К. Фишеру, сульфатную золу. Как и другие фенолы, препарат может вступать в реакции азосочетания, образуя окрашенные соединения, например, с а-нитрозо-р-нафтолом — красно-

бурое окрашивание, с нингидрином — желтое. Легко окисляется кислородом воздуха с образованием окрашенных продуктов; известны другие реакции окисления. Препарат дает реакцию с реактивом Фелинга, восстанавливает серебро в аммиачном растворе, в щелочной среде восстанавливает 1,2-динитробензол — при окислении препарата выделяется водород, который превращает 1,2-динитробензол в соединение о-хиноидной структуры, имеющее сине-фиолетовый цвет (см. Адреналин). Тартрат-ион может быть подтвержден реакцией образования ауринового красителя. Винная кислота дегидратируется под воздействием концентрированной серной кислоты с образованием глиоксалевого альдегида и муравьиной кислоты:



Далее происходит конденсация резорцина с муравьиной кислотой:



Чистота: допустимая примесь — норадреналон, лимитируется по оптической плотности при 310 нм.

Количественное определение: по ГФ РК — неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты при индикаторе метиловый фиолетовый 0,1 М раствором хлорной кислоты (см. Адреналин). Параллельно проводят контрольный

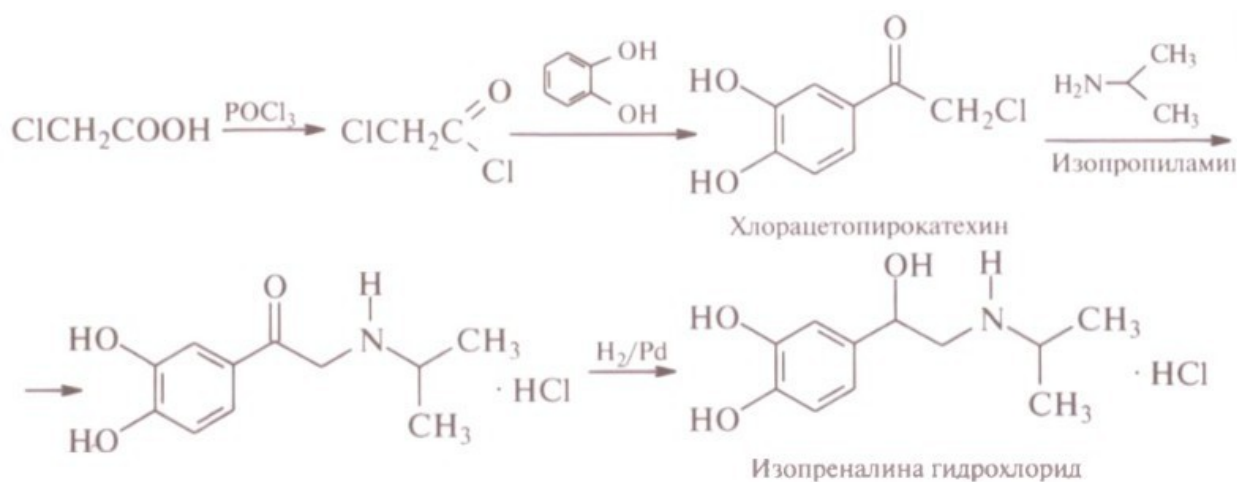
опыт. Препарата должно быть не менее 97% и не более 101,0%. В лекарственных формах возможно применение метода УФ-спектрофотометрии при длине волны 279 нм, а также фотометрия, основанная на цветных реакциях препарата.

Хранение: список Б; в запаянных ампулах или в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение: адреномиметическое (сосудосуживающее) средство, при коллапсе, снижении артериального давления в результате травм и несчастных случаев. Форма выпуска: 0,2% раствор в ампулах по 1 мл.

3.3.5 Isadrinum (Isoprenaline Hydrochloride). Изадрин (Изопреналина гидрохлорид) НФП ИЗ',4'-диоксифенил)-2-изопропиламиноэтанола гидрохлорид (изопропилнорэфедрин)

Получение: из хлоруксусной кислоты и пирокатехина:



Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: легко растворим в воде и умеренно в этаноле, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: 1) устанавливают по ИК-спектру в сравнении с рисунком, прилагаемым к ФС; 2) методом УФ-спектрофотометрии в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты по двум максимумам: 233 и 279 нм; 3) химическими методами, в основном основанными на окислении: с раствором хлорида железа (III) образует изумрудно-зеленое окрашивание, которое от 1 капли раствора аммиака переходит в вишнево-красное, а затем в оранжево-красное; 4) при взаимодействии с азотистой кислотой образуется грязно-фиолетовое окрашивание; 5) как фенол может вступать в реакции азосочетания, образуя вишнево-красное азосоединение; 6) дает красно-бурый продукт при взаимодействии с α-нитрозо-(3-нафтолом; с нингидрином — желтое; с хлорамином — малиновое окрашивание, после

добавления 4-аминоантипирина переходит в красное. От мезатона и эфедрина отличается реакцией с сульфатом меди в присутствии гидроксида натрия — дает темно-зеленое окрашивание. От адреналина отличается по реакции с фосфорновольфрамовой кислотой — образуется белый осадок, который при стоянии становится коричневым. От норадреналина отличается по результатам окисления 0,1 М раствором йода. Необходимое значение рН создают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты. Через 5 мин добавляют избыток 0,1 М раствора тиосульфата натрия; йод обесцвечивается, но остающийся в растворе продукт окисления имеет розовое окрашивание.

Чистота: определяют примесь изопреналона — промежуточного продукта синтеза по оптической плотности 0,2% раствора в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты при 310 нм (не более 0,2).

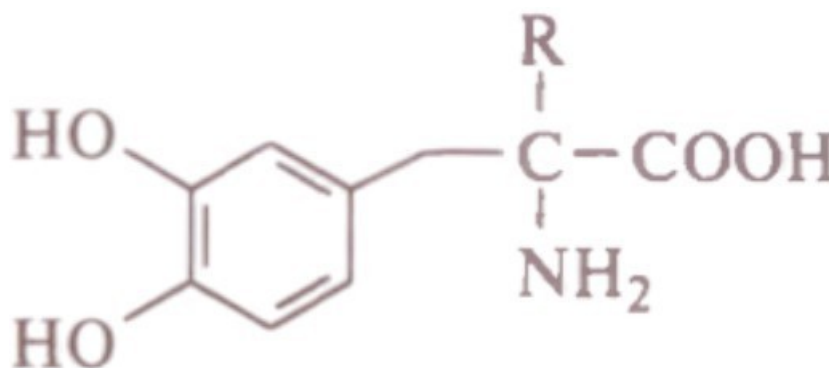
Количественное определение: по ФС — методом неводного титрования. Растворитель — ледяная уксусная кислота, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Титрование ведут в присутствии ацетата ртути (II).

Хранение: список Б; в защищенном от света месте (угроза окисления даже в темноте) в банках оранжевого стекла. Аэрозоли — вдали от тепла, солнечного света и огня при температуре не выше 25 °С.

Применение: неизбирательное (3-адреномиметическое средство (расширяет бронхи, не суживает сосуды). Стимулирует работу сердца, расслабляет мускулатуру бронхов, кишечника и желудка. Купирует приступы бронхиальной астмы. Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,002 и 0,005 г; 0,5% или 1% водный раствор по 25 и 100 мл для ингаляций.

3.3.6 Гидроксифенилалифатические аминокислоты.

Это вещества, сходные по строению с норадреналином и адреналином. Их структурная формула:

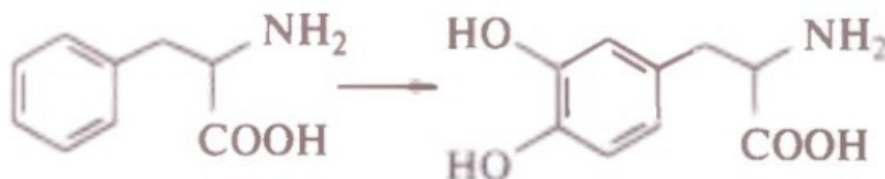


Леводопа — это вещество, образующееся в организме из тирозина, являю щееся

предшественником дофамина.

Levodopa. Леводопа (ДОФА, ДОПА). НФП (-)-3-(3,4-диоксифенил)Н-аланин

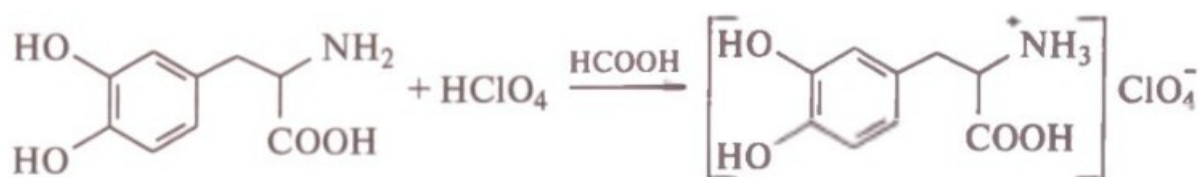
Получение: микробиологически из L-фенилаланина:



Описание: белый порошок без запаха, имеющий удельное вращение.

Растворимость: растворим в воде, мало растворим в этаноле, нерастворим в эфире и хлороформе. Подлинность: 1) по ИК-спектру, который должен полностью совпадать с рисунком спектра, приложенным к ФС; 2) отличить препараты можно по удельному вращению; 3) при добавлении к водному раствору препарата 4-нитробензилхлорида в присутствии пиридина образуется фиолетовый раствор. При его кипячении цвет меняется на бледно-желтый, а если прилить раствор карбоната натрия — окраска переходит в фиолетовую; 4) дает реакцию с хлоридом железа (III) как и все фенолы — появляется зеленое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое после прибавления раствора метенамина. При добавлении вместо метенамина избытка аммиака образуется пурпурное окрашивание.

Количественное определение: по ФС проводят методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, диоксана и муравьиной кислоты. Титрант — хлорная кислота:



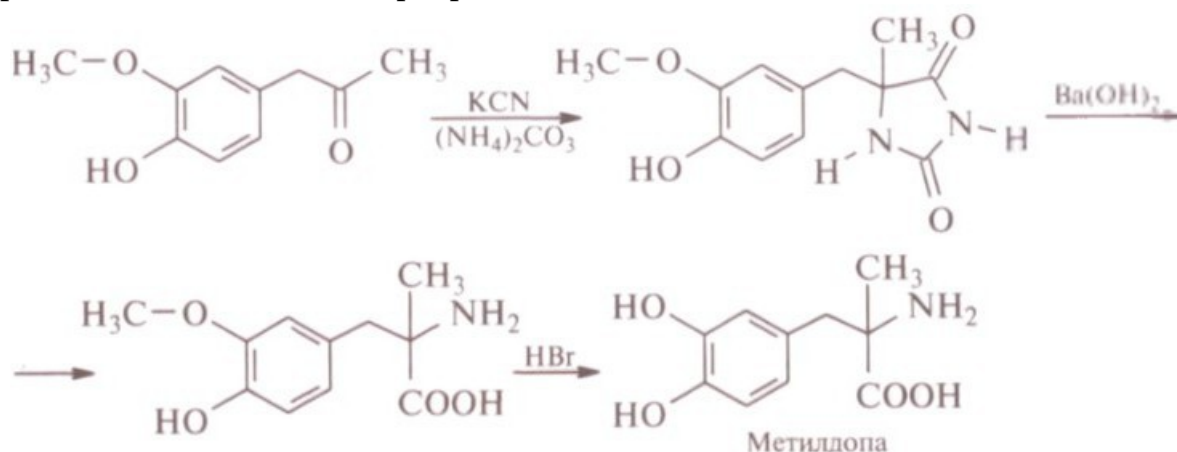
Хранение: список Б; в таре, предохраняющей от действия света.

Применение: болезнь Паркинсона. Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

Methyldopa. Метилдопа (Метилдофа). НФП (-)-3-(3,4-Диоксифенил)-2-метилаланин

Получение: из (м-метокси-п-гидроксифенил)-ацетона получают соответствующий гидантоин, который разрушают гидроксидом бария; метиловый эфир

разрушают гидролизом (от действия бромоводородной кислоты) и образовавшиеся энантиомеры разделяют одним из способов:



Описание: белый или желтовато-белый мелкий порошок без запаха. Растворимость: мало растворим в воде и этаноле, нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность: 1) по ИК-спектру, который должен полностью совпадать с рисунком спектра, приложенным к ФС; 2) отличить препараты можно по удельному вращению; 3) при добавлении к водному раствору препарата 4-нитробензилхлорида в присутствии пиридина образуется оранжевый раствор; 4) дает реакцию с хлоридом железа (III) как и все фенолы — появляется зеленое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое после прибавления раствора метенамина. При добавлении вместо метенамина избытка аммиака образуется пурпурное окрашивание; 5) при добавлении подкисленного хлороводородной кислотой 1% раствора нитрита натрия к препарату появляется желто-оранжевое окрашивание, при последующем добавлении раствора гидроксида натрия переходящее в темно-красное — это специфическая реакция.

Чистота: метод ТСХ, определяют наличие исходных продуктов синтеза.

Количественное определение: по ФС — метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты и диоксана, титрант — хлорная кислота (см. Леводопа).

Хранение: список Б; в таре, предохраняющей от действия света. Применение: гипотензивное средство. Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

Нитрофенилалкиламины

Впервые обнаружены в 1947 г. в культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces venezuelae*. После установления структуры в 1949 г. осуществлен синтез. Это одно из немногих природных соединений, имеющих в своем составе нитро- группу. Относится к производным пара-нитробензола. В молекуле

O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)[C@H](O)[C@@H](NC(=O)CCl)CO

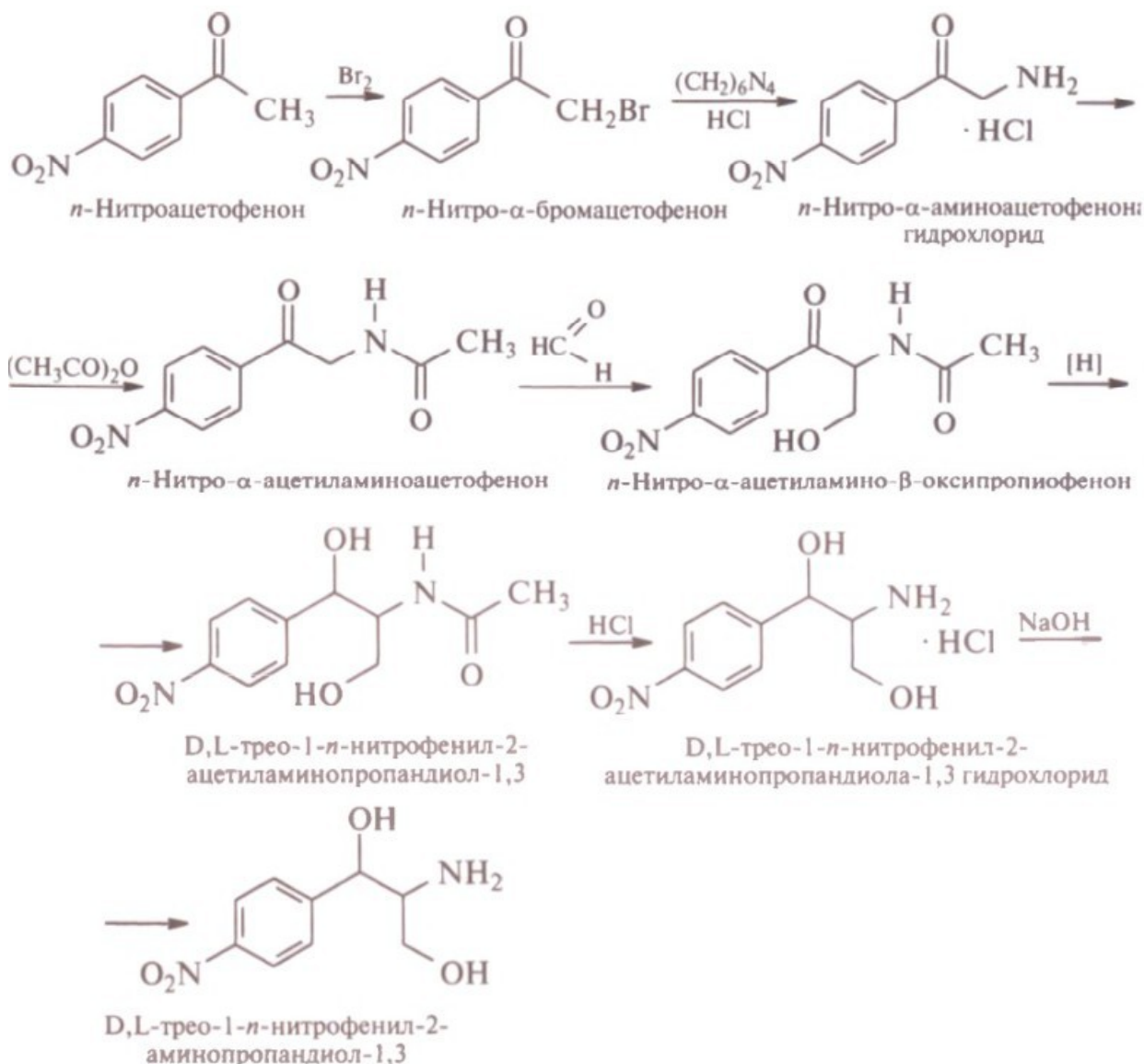
Трео-изомер

O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCl)CO

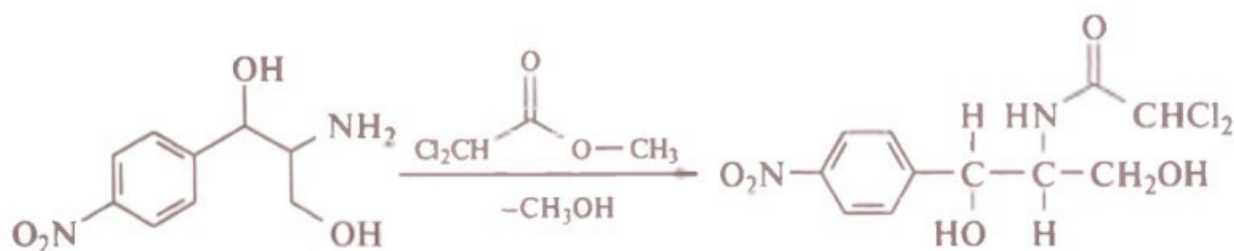
Эритро-изомер

3.3.7 Laevomycetinum (Chloramphenicol, Chloramphenicolum). Левомецетин (Хлорамфеникол). 0-(-)-трео-1-пара-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3

O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)C(O)C(NC(=O)CCl)CO



Смесь изомеров разделяют с помощью образования солей с D-винной кислотой, затем синтез продолжается:



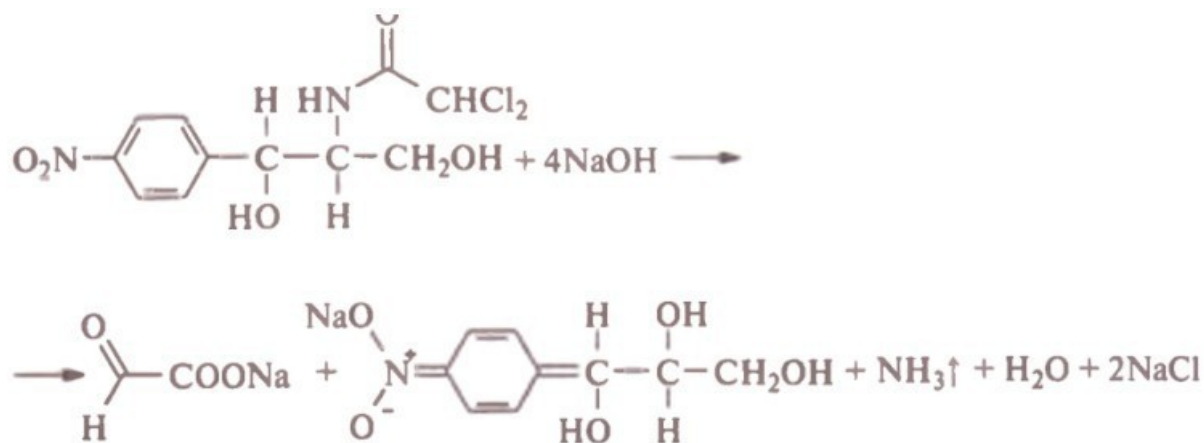
Описание: белый или белый со слабым желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость: мало растворим в воде, легко растворим в 95% спирте, растворим в этилацетате, практически нерастворим в хлороформе.

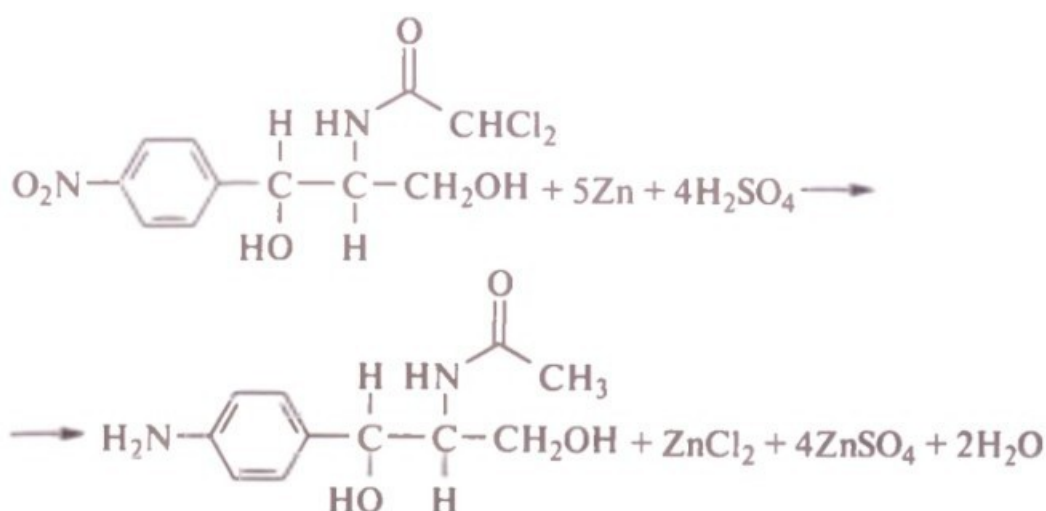
Подлинность: по ГФХП — 1) препарат нагревают с раствором гидроксида натрия; появляется желтое окрашивание, переходящее при дальнейшем

нагревании в красно- оранжевое.

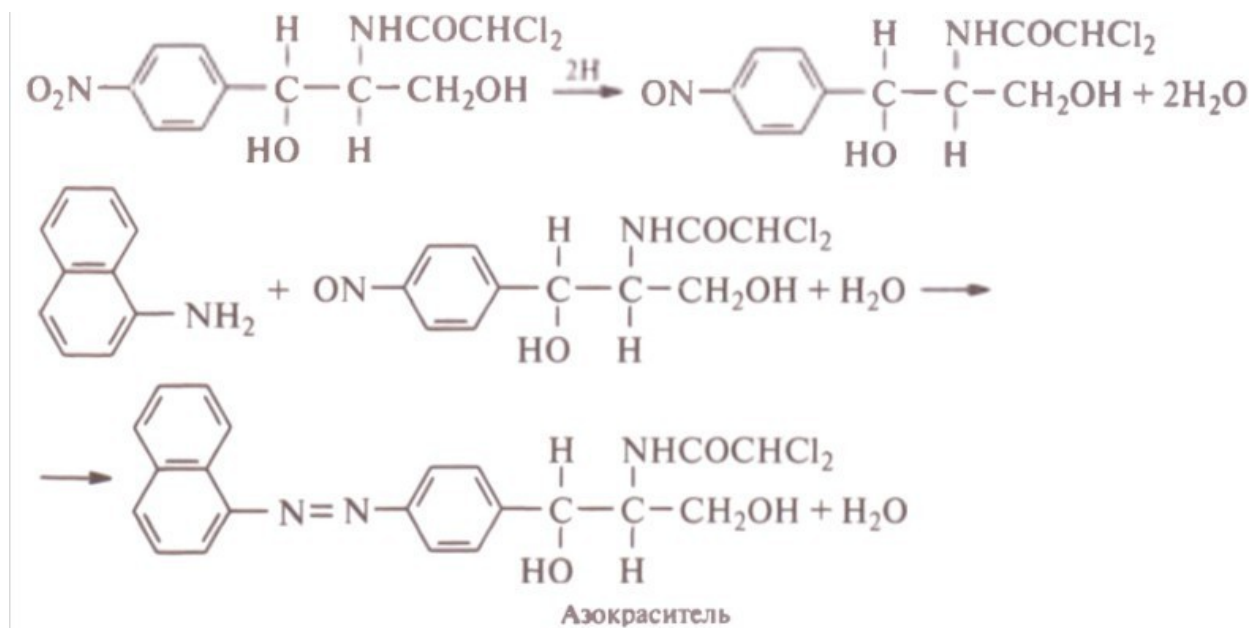
При кипячении этого раствора окраска усиливается, выделяется кирпично-красный осадок (аци-форма) и появляется запах аммиака. Фильтрат после подкисления азотной кислотой дает характерную реакцию на хлориды. При кипячении со щелочью дихлоруксусная кислота отщепляет хлор с образованием натрия хлорида:



Этой реакцией подтверждается (по окрашенной аци-форме) нитрофенильный радикал, по выделяющемуся аммиаку — наличие аминогруппы и ковалентно связанный хлор, выделяющийся при щелочном гидролизе; 2) раствор препарата в 95% спирте вращает плоскость поляризации вправо, в этилацетате — влево; 3) по ФС подтверждение проводят по УФ-спектру 0,002% раствора препарата в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты, который в диапазоне 220-400 нм имеет максимум поглощения при 278 нм; 4) по ИК-спектру. Также неофициально предложено устанавливать величину удельного показателя поглощения при длине волны 278 нм (от 290 до 306). Для идентификации левомицетина можно использовать вторые производные УФ-спектров поглощения. За счет наличия спиртового гидроксила и вторичной аминогруппы препарат может образовывать окрашенные комплексы с солями тяжелых металлов, например, с сульфатом меди. Имеется много реакций идентификации, основанных на восстановлении нитрогруппы (цинковой пылью в кислой среде) с последующим диазотированием и образованием азокрасителя:



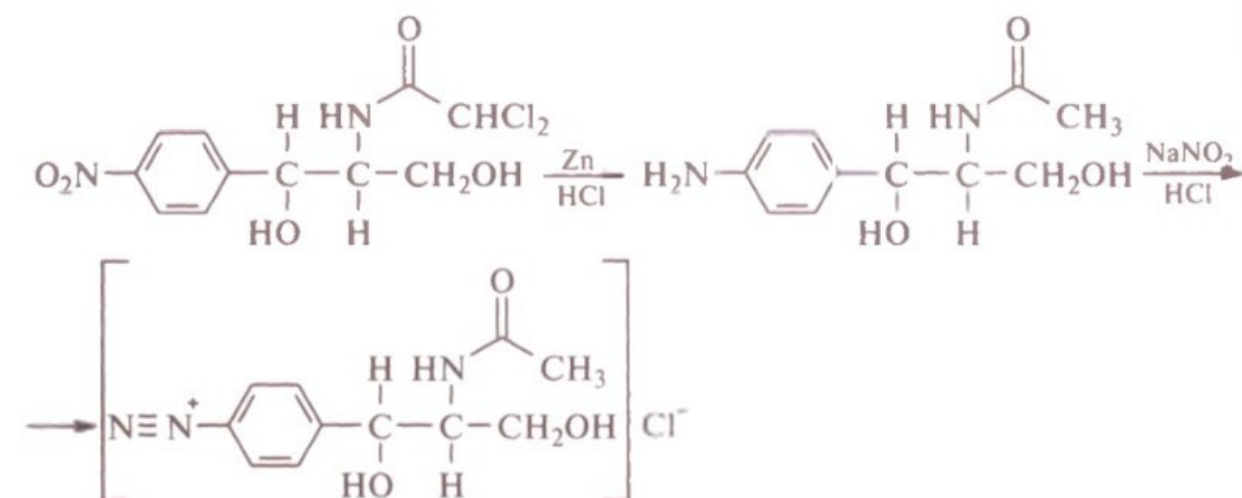
Можно предложить другую реакцию — нагревание с хлоридом кальция и цинковой пылью; образовавшееся нитрозопроизводное с а-нафтиламином в уксуснокислой среде образует азокраситель фиолетового цвета:



Можно провести конденсацию образовавшегося ароматического амина с парадиметиламинобензальдегидом; образуется ярко-оранжевое соединение Шиффа.

Чистота: по ГФРК определяют кислотность; хлориды и сульфатную золу — в пределах эталона. Примеси определяют методом ТСХ на пластинках «Силикагель 60 F-254». Хроматографируют со свидетелями; на хроматограмме должно быть не более трех пятен, каждое по размеру не более соответствующего свидетеля.

Количественное определение: по ГФРК метод нитритометрии, предварительно восстановив нитрогруппу до аминогруппы цинковой пылью:



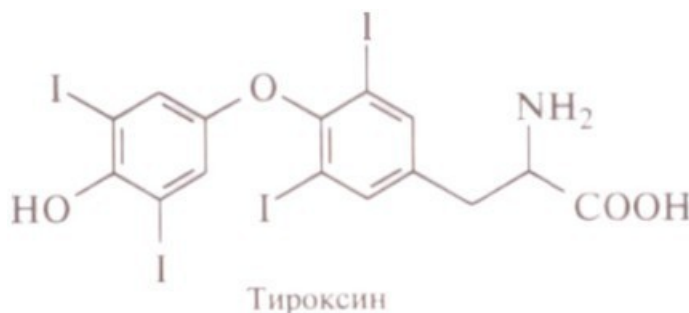
Предложены нефармакопейные методы количественного определения: 1) обратный бромид-броматометрический, предварительно проводят гидрирование

нитрогруппы в аминогруппу цинковой пылью (избыток цинка отфильтровывают); добавляют бромид калия и избыток 0,1 М раствора бромата калия. Избыточное количество непрореагировавшего бромата калия устанавливают калий йодидом, а выделившийся йод титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия; 2) можно титровать раствор левомицетина 0,01 М раствором сульфата меди при индикаторе мурексиде; 3) предложены методики argentометрического и меркуриметрического определения препарата после озонирования (минерализации) или окисления пероксидом водорода в щелочной среде.

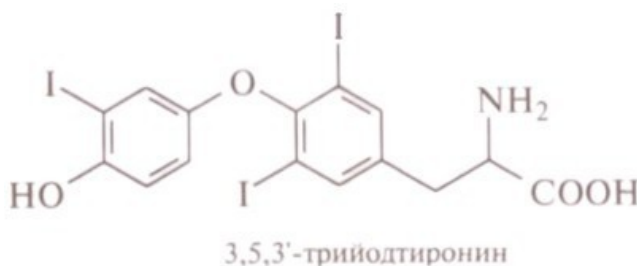
Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте, в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла.

Применение: антибиотик широкого спектра действия. Для лечения брюшного тифа и паратифа, коклюша, бруцеллеза, и других желудочных инфекций. Форма выпуска: порошок, таблетки покрытые оболочкой по 0,1 и 0,25 г; капсулы по 0,1 и 0,25 г; свечи с различным содержанием препарата и 1 % мазь.

ЙОДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ. Тиреоидин



Из щитовидных желез убойного скота в 1914 г. было выделено вещество, которое Кендалл назвал тироксином. В последующем было установлено его строение. По химической структуре он представляет собой 3,5,3',5'-тетрайодтиронин. Его биосинтез осуществляется в щитовидной железе конденсацией двух молекул дийодтирозина. В молекуле присутствует асимметрический атом углерода, что дает возможность существования оптических изомеров. Природное вещество относится к L-ряду. В 1951-53 годах из органов животных был выделен еще один гормон, 3,5,3'-трийодтиронин, оказавшийся в 5 раз более активным, чем тироксин;



3.3.8 Thyreoidinum. Тиреоидин. ФП 1_-3,5,3',5'-тетрайодтиронин

Получение: измельчением обезжиренных и высушенных щитовидных желез убойного скота.

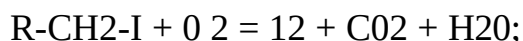
Описание: желтовато-серый порошок со слабым запахом, характерным для высушенных животных тканей.

Подлинность: по ГФРК — 1) 0,02 г препарата нагревают до кипения с 1 мл раствора гидроксида натрия; раствор окрашивается в желтый цвет; при последующем прибавлении нескольких капель разведенной серной кислоты раствор обесцвечивается и выделяется белый коллоидный осадок; 2) 0,5 г препарата смешивают с 2 г смеси нитрата калия и карбоната натрия (5:7) и прокалывают до обугливания. Остаток растворяют в 20 мл воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют разведенную серную кислоту до слабокислой реакции, 5 мл хлороформа и несколько миллилитров хлорной воды или раствора хлорамина. После встряхивания смеси хлороформный слой окрашивается в красно-фиолетовый цвет. По ФС предложен метод сжигания в колбе с кислородом. В этом случае можно подтвердить также и наличие серы и азота, входящими в белок. В качестве поглощающей смеси используют 0,5% раствор крахмала, содержащий 0,2% сульфаниловой кислоты. После сжигания слой поглотителя окрашивается в синий цвет.

Недопустимые примеси: ГФРК предлагает определить наличие свободных йодидов, которых не должно быть. В золе должны отсутствовать тяжелые металлы.

Допустимые примеси: жир — не более 2%, зола не более 5%. Потеря в весе при высушивании — не более 6%.

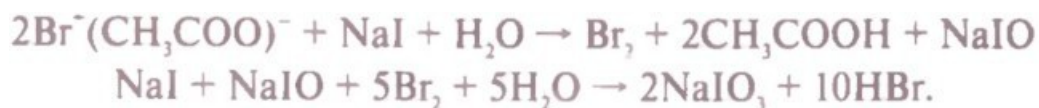
Количественное определение: по ГФРК — разрушение (минерализация) пергидролем в серной кислоте с последующим добавлением перманганата калия и калия иодида. Выделившийся йод оттитровывают тиосульфатом натрия. Данный метод признан недостаточно точным и ФС предлагает проводить сжигание в колбе с кислородом:



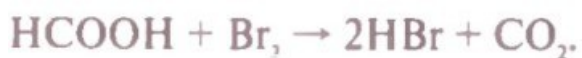
выделившийся йод поглощают раствором гидроксида натрия:



для окисления образовавшихся йодидов в колбу добавляют раствор ацетата брома:



Затем добавляют концентрированную муравьиную кислоту для обесцвечивания раствора:



При разрушении тиреоидина образуются оксиды азота, они растворяются и превращаются в нитриты, которые могут мешать определению. Для их удаления добавляют раствор сульфаминовой кислоты:



Таким образом, в растворе остаются только йодаты в эквивалентном количестве находившегося в тиреоидине связанного органического йода. После этого в раствор добавляют избыток калия йодида, доподкисляют среду — выделяется эквивалентное количество свободного йода, который определяют тиосульфатом натрия (при индикаторе крахмале):

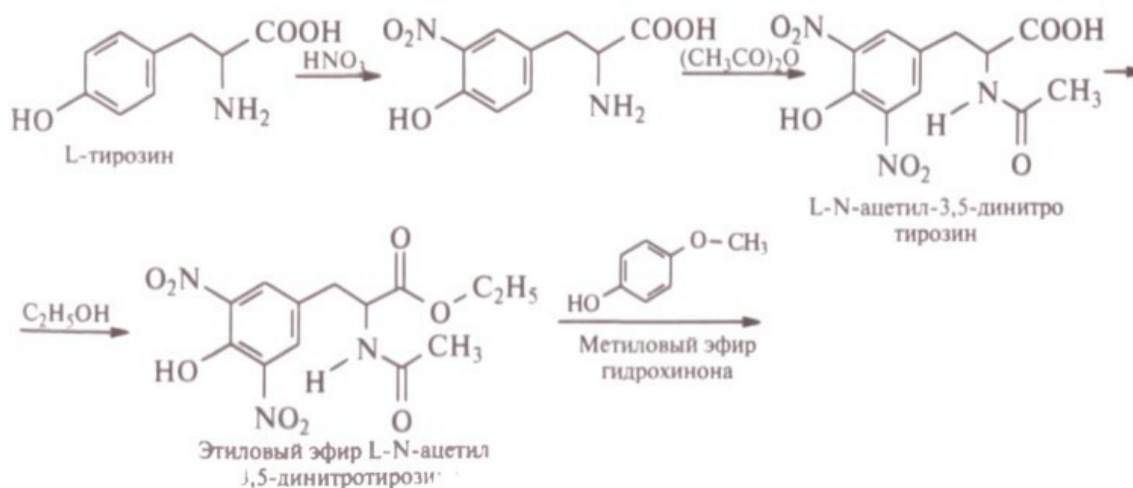


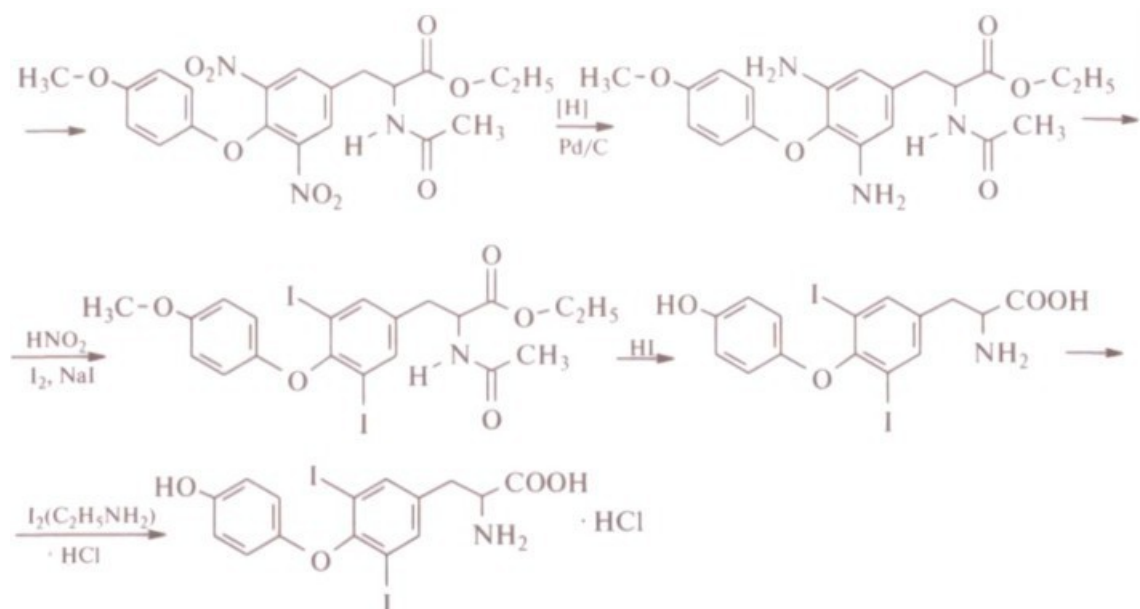
Параллельно проводят контрольный опыт (без сжигания). Препарат должен содержать от 0,17 до 0,23% органически связанного йода.

Хранение: список Б; в хорошо закупоренных банках темного стекла, в сухом, прохладном месте. В.р.д. внутрь 0,3 г; в.с.д. внутрь 1,0 г.

Применение: при гипофункции щитовидной железы. Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,05 г, а также таблетки, покрытые оболочкой по 0,1 и 0,2 г.

В медицинскую практику введены синтетические аналоги гормонов щитовидной железы — левотироксин натрия и лиотиронина гидрохлорид. Получение: один из путей синтеза представлен ниже:





3.4. Тесты для самоконтроля

1. К производным нитрофенилалкиламинов

относится: а) норадреналин;

б) леводоба;

в) левомецетин;

г)

трийодтиронин

2. Антибактериальным ЛС широкого спектра действия является:

а) анаприлин;

б) левомецетин;

в) эфедрин гидрохлорид;

д) леводоба.

3. Практически нерастворим в воде:

а) адреналина

гидротартрат; б) эфедрин

гидрохлорид; в) изадрин;

г) левомецетина стеарат.

4 По величине удельного вращения анализируют:

а) эфедрин;

б) адреналина гидротартрат;

в) левомицетин;

г) трийодтиронин

5. Не является солью сильной кислоты и слабого

основания: а) изадрин;

б) мезатон;

в) левомицетина стеарат;

г) эфедрина гидрохлорид.

6. Являются о-аминоспиртами:

а) адреналин;

б) леводопа;

в) норадреналин;

г) дийодтирозин

7. Являются о-аминокислотами:

а) адреналин;

б) леводопа;

в) норадреналин;

г) дийодтирозин.

8. Основные свойства выражены в большей степени

у: а) адреналина;

б) норадреналина;

в) эфедрина;

г) изадрина

9. Являясь азотистыми основаниями, лекарственные вещества группы арилалкиламинов взаимодействуют с.

а) солями Cu^{2+} ;

б) натрия нитритом;

в) общеалкалоидными

реактивами; г) В-нафтолом.

10. В реакцию нингидриновой пробы вступают:

- а) эфедрин;
- б) леводопа;
- в) левомецетин;
- г) метилдофа.

11. Как лекарственное вещество эфедрин применяется в

видет а) L-эритро-формы;

б) D-эритро-
формы; в) L-трео-
Формы;

г) D-трео-формы.

12. Изумрудно-зеленое окрашивание появляется
при добавлении к раствору раствора железа (III)
хлорида:

- а) адреналина гидротартрата;
- б) изадрина;
- в) левомецетина;
- г) эфедрина гидрохлорида.

13. Отличить адреналина гидротартрат от норадреналина гидротартрата
можно по: а) растворимости в воде

- б) реакции окисления при различных значениях pH;
- в) реакциям с общелкалондными осадительными реактивами;
- г) реакции с железа (II) хлоридом.

14. Количественное определение адреналина гидротартрата
можно проводить методами:

- а) кислотно-основного титрования в неводных средах;
- б) окислительно-восстановительного титрования;
- в) УФ-спектрофотометрии
- г) ФЭК.

15. Количественное определение левомецетина можно проводить методом и
- : а) нитритометрии
 - б) аргентометрии
 - в) броматометрии
 - г) определения азота по Квельдалю.

4. ТЕМА: Лекарственные препараты на основе производных сульфаниловой кислоты

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часа

4.1 ЦЕЛЬ: Оценка качества субстанции: стрептоцид, сульфацил-натрий, сульфадиметоксин, сульфален, ко-тримексазол (бисептол), Фуросемид, Гидрохлоротиазид

4.2 Основные вопросы темы:

1. Приведите структурные формулы этих антимикробных лекарственных веществ, их русские и латинские названия.

а) 2-(п-аминобензолсульфамидо)-3-

метоксипиразин; б) п-аминобензолсульфацетамид-натрий;

в) 2-(п-аминобензолсульфамидо)-тиазол.

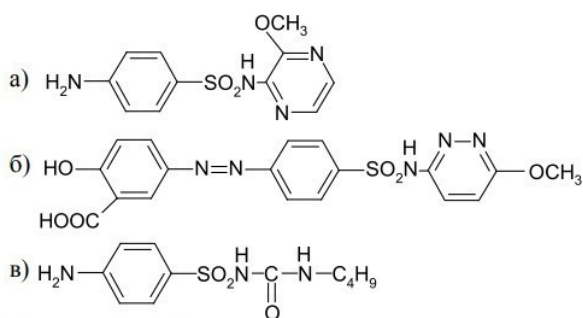
2. Напишите структурные формулы, русские и латинские названия лекарственных веществ — производных амида кислоты хлорбензолсульфоновой, применяемых в качестве диуретических средств.

3. Какие лекарственные вещества группы сульфаниламидов являются производными азотсодержащих гетероциклических систем? Приведите их структурные формулы и латинские названия.

4. Гипогликемическим действием обладают следующие

соединения: а) N-(п-аминобензол-сульфонил)-N'-н-бутилмочевина;

б) N-{4-[2-(5-хлор-2-метоксибензамидо)-этил]-фенилсульфонил}-N'-циклогексил-мочевина. Напишите их структурные формулы, русские и латинские названия.



5. Какое лекарственное вещество

окрашено? Дайте этому обоснование.

6. Может ли измениться внешний вид глибенкламида, сульфалена, пантоцида при хранении с доступом воздуха и влаги? С какими особенностями химической структуры каждого из них это связано и какие испытания предусмотрены НД?

7. Даны лекарственные вещества: пантоцид, сульфален, салазопиридазин, букарбан. В соответствии с химической структурой обоснуйте кислотно-основные свойства этих веществ и укажите химические испытания для их подтверждения. Напишите схемы химических реакций и укажите условия их проведения.

8. Укажите общие типы реакций (нейтрализация, электрофильное замещение, окисление и т. д.), характерных для лекарственных веществ: а) стрептоцид, дихлотиазид, букарбан; б) сульфадиметоксин, фуросемид, пантоцид. Напишите схемы реакций, отметьте условия применения для подтверждения подлинности каждого из этих веществ.

9. По НД на изучаемые лекарственные вещества (производные сульфаниламида, амида кислоты хлорбензолсульфоновой, замещенные сульфонилмочевины) укажите испытания на подлинность, применение которых основано на: а) кислотно-основных свойствах; б) окислительно-восстановительных реакциях. Охарактеризуйте специфичность этих реакций.

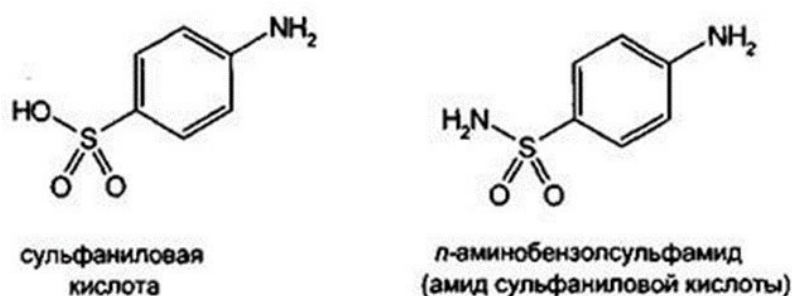
10. Дайте классификацию лекарственных веществ пантоцид, хлорамин Б, сульфацил-натрий, сульфален, салазопиридазин, дихлотиазид, букарбан, взаимодействующие с общими реактивами: а) раствор натрия гидроксида; б) раствор хлороводородной кислоты. Напишите уравнения реакций, дайте им обоснование. Охарактеризуйте применение этих реакций в анализе перечисленных лекарственных веществ.

4.3 ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

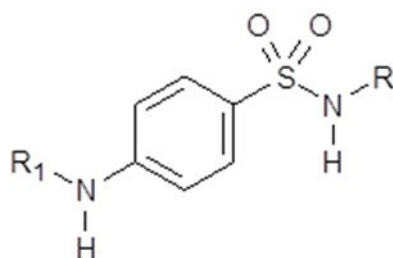
4.3.1 Провести фармакогностический анализ субстанции: стрептоцид, сульфацил-натрий, сульфадиметоксин, сульфален, ко-тримексазол (бисептол), Фуросемид, Гидрохлортиазид, показателям качества ФС, «Получение ЛС»,

«Описание ЛС»,
 «Подлинность ЛС» «Качественное определение ЛС», «Чистота»,
 «Количественное определение ЛС», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Формы выпуска ЛС»

Предшественник сульфаниламидных соединений был синтезирован в 1908 г., однако химиотерапевтические свойства их были обнаружены только в 1935 г. Все ныне применяемые препараты являются производными сульфаниловой кислоты, ее амида:



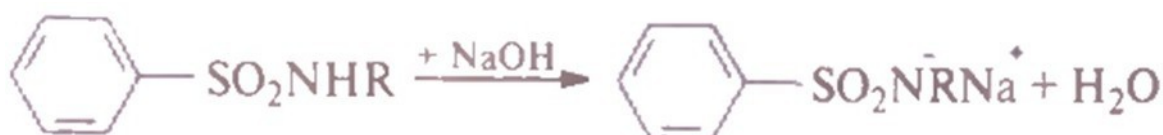
Структурную формулу сульфаниламидного препарата можно представить схемой:



Разнообразие радикалов в данной группе соединений обуславливает большое количество препаратов. Важно отметить, что большинство из них являются первичными аминами. Если же аминогруппа заменяется другими радикалами, терапевтический эффект утрачивается. Однако установлено, что он сохраняется в тех случаях, когда заместитель в первичной аминогруппе после гидролиза способен восстанавливать свободную аминогруппу.

Изменение положения аминогруппы, а также введение дополнительных заместителей в ароматическое кольцо зачастую приводят к значительному снижению или полному исчезновению терапевтического действия. В то же время замещение атома водорода в сульфамидной группе позволило создать препараты с различной активностью и меньшей токсичностью.

Благодаря отрицательному индуктивному эффекту группы $-SO_2$, данные соединения обладают NH -кислотностью и способны растворяться в щелочных средах с образованием солей:



Ацилирование сульфамидной группы приводит к образованию имидов, которые обладают еще более выраженной NH-кислотностью и способны растворяться даже в растворах карбонатов.

Механизм антибактериального действия сульфаниламидов основан на их структурном сходстве с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК). В присутствии сульфаниламидов микробные ферменты начинают использовать их вместо ПАБК для синтеза фолиевой кислоты, что приводит к образованию псевдофолиевой кислоты. Это соединение не может полноценно участвовать в метаболизме бактериальной клетки, что нарушает процессы синтеза белков и нуклеиновых кислот, приводя к угнетению роста и размножения микроорганизмов.

Испытания на подлинность

Методы идентификации препаратов включают групповые и специфические (частные) реакции.

Групповые реакции:

- Реакция образования азокрасителя – используется для выявления первичных ароматических аминов. Если аминогруппа замещена, проводят предварительный гидролиз путем кипячения с хлороводородной кислотой.
- Реакции конденсации – взаимодействие с различными реагентами приводит к появлению окрашенных продуктов:
 - o 2,4-Динитрохлорбензол (в щелочной среде);
 - o Ванилин – желтая окраска;
 - o Формальдегид – розовое или желто-оранжевое окрашивание;
 - o п-Диметиламинобензальдегид – желтая окраска.
- Лигниновая проба – разновидность реакций образования шиффовых оснований, проводится на газетной бумаге или древесине. Взаимодействие первичного ароматического амина с лигнином (содержащим сиреневый альдегид или ванилин) приводит к образованию оранжево-желтого окрашивания.
- Реакции галогенирования – аминогруппа активирует бензольное кольцо, направляя галогены в орто-положение (пара- положение уже занято сульфамидной группой). Используются для качественного и количественного анализа.
- Реакции с солями тяжелых металлов – ионы тяжелых металлов могут замещать атом водорода в сульфамидной группе, образуя внутрикомплексные соединения.

- Обнаружение серы – органическую часть молекулы окисляют концентрированной азотной кислотой, после чего сульфат-ион выявляют с помощью хлорида бария.
- Реакции пиролиза – при термическом разложении в сухой пробирке вещества меняют окраску, выделяя газообразные продукты.
- Реакция с нитропруссидом натрия – взаимодействие с 1% раствором нитропруссид натрия в щелочной среде, с последующим подкислением, дает красно-коричневый продукт или осадок.
- Реакции окисления – приводят к образованию окрашенных хиноидных соединений (индофенолов).

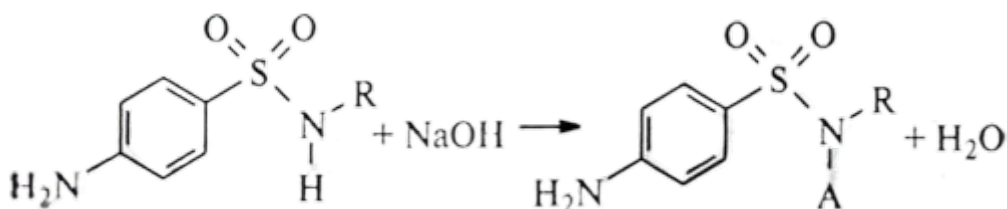
Частные реакции

Специфичны для отдельных препаратов и позволяют подтвердить наличие определенных функциональных групп. Например, для натриевых солей подтверждают наличие ионов натрия.

Методы количественного определения

Фармакопея и фармакопейные статьи (ФС) рекомендуют следующие методы анализа:

1. Метод нитритометрии – основан на титровании 0,1 М раствором нитрита натрия.
 - о Определение точки эквивалентности:
 1. По внешнему индикатору – йодкрахмальная бумажка.
 2. По внутреннему индикатору – смесь тропеолина 00 и метиленового синего.
 3. Потенциометрически.
2. Метод нейтрализации – базируется на способности сульфаниламидов взаимодействовать с щелочами с образованием солей.



Методы количественного определения (продолжение)

3. Метод нейтрализации (уточнение)
 - о Образующаяся соль быстро гидролизуеться, что может исказить

результаты анализа.

о Препараты с константой диссоциации $10^{-7} - 10^{-8}$ титруют в водно-ацетоновом растворе или в этаноле с тимолфталейном в качестве индикатора.

о Препараты с константой диссоциации 10^{-9} титруют только в неводных растворителях.

о Натриевые соли сульфаниламидов титруют минеральной кислотой в спирто-ацетоновой среде с метиловым оранжевым в качестве индикатора.

4. Метод броматометрии

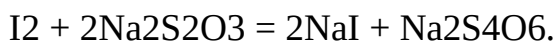
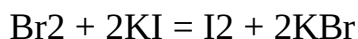
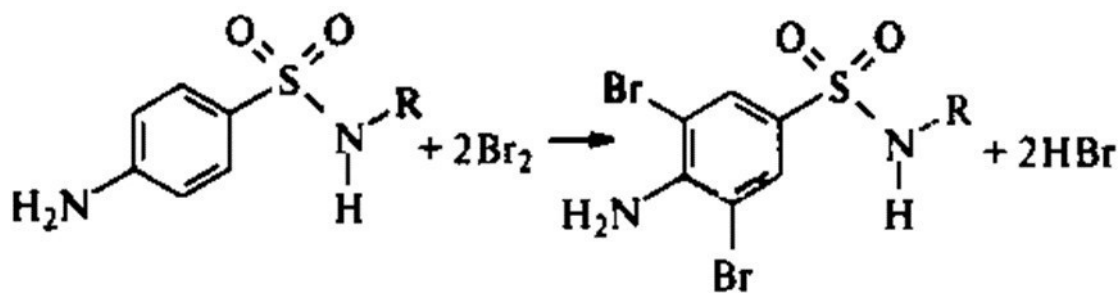
о Основан на реакции галогенирования сульфаниламидов.

о Титрант – раствор бромата калия (KBrO_3) в присутствии бромида калия (KBr) в кислой среде.

о При прямом титровании точка эквивалентности определяется по обесцвечиванию метилового оранжевого из-за выделяющегося избытка брома.

о При обратном титровании избыток брома определяется

йодометрически. Химическая реакция:

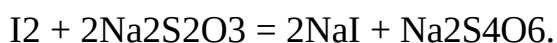
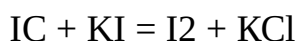
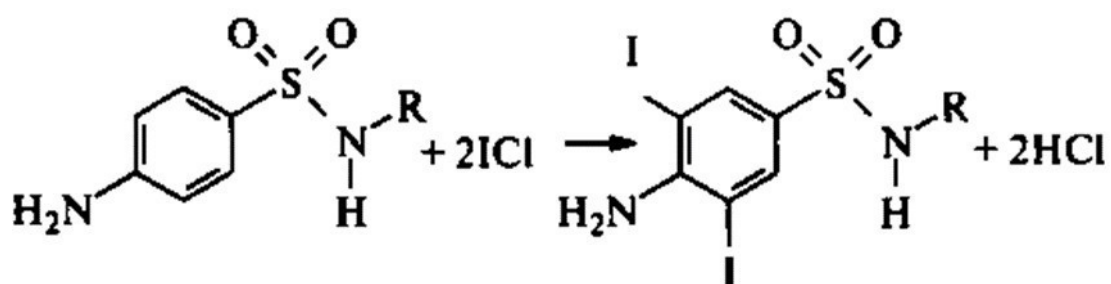


Йодхлорметрия

• Метод аналогичен броматометрии, но вместо бромирования проводится йодирование.

• Используется титрованный раствор йодмоноклорида (ICl).

• Избыток йодмоноклорида определяется йодометрически.



Определение по сульфат-иону методом окисления

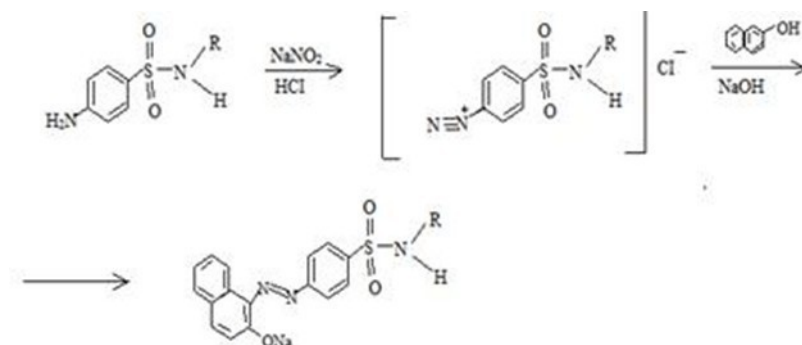
- Минерализация: препарат нагревают с 30% пероксидом водорода в присутствии следов хлорида железа (III).
- Образуется сульфат-ион, количество которого эквивалентно содержанию сульфаниламида.
- Определение сульфат-иона:
 - o Гравиметрически — осаждением с хлоридом бария (образуется BaSO_4).
 - o Титриметрически — раствором хлорида бария.

4.3.2 Стрептоцид п-аминобензолсульфамид

Описание: Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: Мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, растворим в разбавленной хлороводородной кислоте, растворах щелочей и ацетоне. Трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе

Подлинность: по ГФ РК: 1) данное лекарственное средство даёт характерную реакцию на первичные ароматические амины:

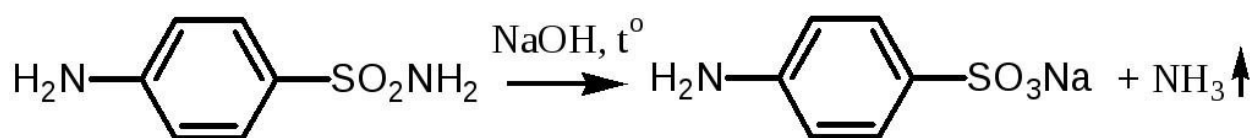


В результате реакции появляется вишнево-красное окрашивание или образуется осадок оранжево-красного цвета.

2) 0,1 г препарата нагревают в сухой пробирке на пламени горелки; при этом образуется пламя фиолетово-синего цвета и ощущается запах аммиака и анилина, что отличает его от других сульфаниламидных препаратов.

По ФС рекомендовано измерять УФ-спектр 0,0008% раствора в 0,01 М растворе гидроксида натрия в области 210—360 нм; максимум наблюдается при 251 нм. УФ-спектр 0,015% раствора препарата в 1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимумы при 264 и 271 нм, а минимумы при 241 и 268 нм. Возможно применение ИК-спектроскопии — по наличию характеристических полос поглощения, которые должны совпадать с рисунками, прилагаемыми к ФС.

Этому препарату присущи все общие реакции — с солями тяжелых металлов, бромирование ароматического ядра, определение сульфогруппы минерализацией и так далее. Частные нефармакопейные реакции: 1) На сульфамидную группу — при нагревании со щелочью ощущается запах аммиака:

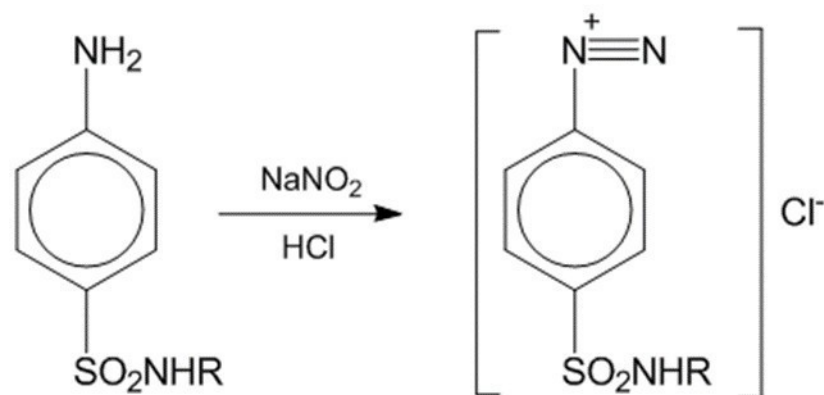


2) При действии окислителей, например, перекиси водорода, и затем хлорида железа (III) появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Чистота: По ФС методом ТСХ на пластинках "Силуфол УФ-254" в сравнении с веществом-свидетелем. Пятно должно быть одно. Микробиологическую чистоту препарата устанавливают по ГФ РК требует проверять кислотность.

Допустимые примеси: Хлориды, сульфаты, органические примеси, сульфатная зола — в пределах эталона.

Количественное определение: По ГФ РК — нитритометрия. Титрант — 0,1 М раствор нитрита натрия. Внешний индикатор — йодокрахмальная бумажка.



Избыточный $2\text{NaNO}_2 + 2\text{KI} + 4\text{HCl} = 2\text{NaCl} + 2\text{KCl} + \text{I}_2 + 2\text{NO} + 2\text{H}_2\text{O}$.

Кроме метода нейтрализации могут быть использованы другие методы.

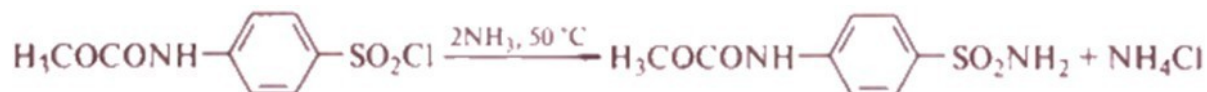
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре.

Применение: для лечения ангины и других кокковых инфекций; внутрь и наружно в виде мази или эмульсии.

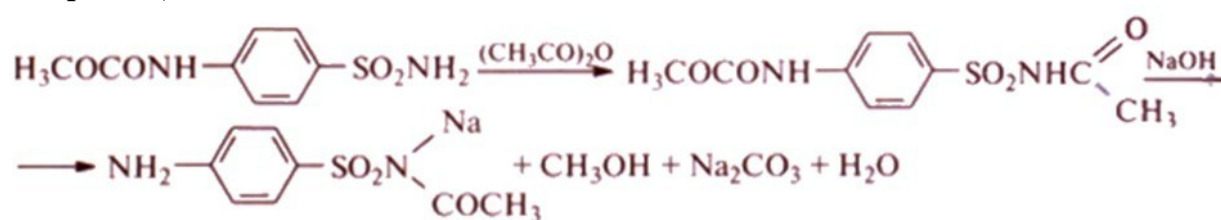
Форма выпуска: порошок и таблетки по 0,3 и 0,5 г

4.3.3 Сульфацил-натрий (сульфацетамид натрия) ФП п-аминобензолсульфонилацетамид-натрий

Получение: из хлорангидрида карбометоксисульфаниловой кислоты, который амидируют аммиачной водой при легком нагревании:



Далее полученный амид ацетилируют уксусным ангидридом в присутствии катализатора (сухой пиридин); полученный продукт подвергают омылению 10% раствором щелочи:



Описание: Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, эфире, хлороформе и ацетоне.

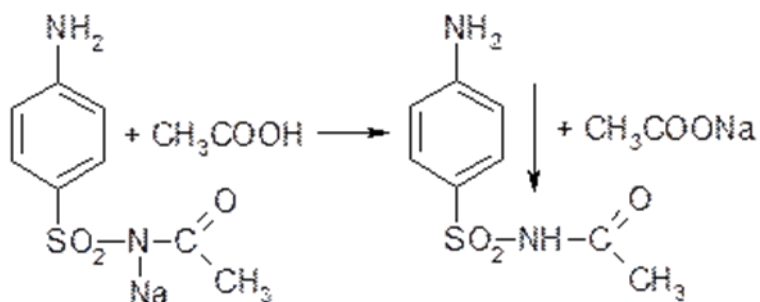
Подлинность: По ГФ РК:

1. Препарат дает характерную реакцию на ароматические первичные амины (см. Стрептоцид).
2. Реакция Б на натрий.
3. 0,1 г препарата растворяют в 3 мл воды и приливают 1 мл раствора сульфата меди; образуется осадок голубовато-зеленоватого цвета, который не изменяется при стоянии (отличие от других сульфаниламидных препаратов).

УФ-спектроскопия: ФС предлагает снять УФ-спектр 0,001% раствора препарата в воде, который должен иметь максимум поглощения при 256 нм и минимум при 227 нм.

Дополнительная реакция: При действии уксусной кислотой выделяется белый

осадок сульфетамида, который имеет характерную температуру плавления 183 °С.



Чистота: ГФ РК предлагает проводить определение прозрачности и цветности раствора, а также щелочности. По ФС проверяют потерю в массе при высушивании. Методом ТСХ определяют примеси на пластинках «Силуфол УФ-254» в сравнении с веществом-свидетелем — пятно должно быть одно.

Микробиологическую чистоту препарата устанавливают по ОФС ГФ РК.

Допустимые примеси: Хлориды, сульфаты и тяжелые металлы в пределах эталона.

Количественное определение: По ГФ РК — нитритометрия.

Нефармакопейно — методом нейтрализации, так как это соль сильного основания и слабой кислоты (титрант — хлороводородная кислота в спирто-ацетоновой среде для предотвращения гидролиза).

Содержание сульфацила натрия в препарате должно быть не менее 99,0%.

Хранение: Список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия влаги и света.

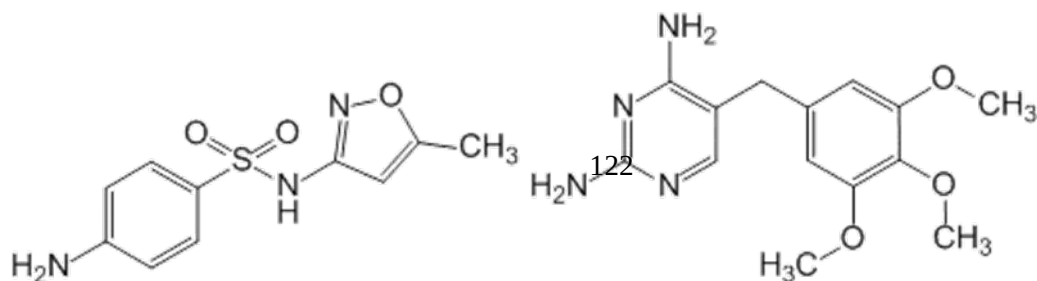
Применение: Для лечения глазных заболеваний.

- В.р.д. (разовая доза внутрь) — 2,0 г
- В.с.д. (суточная доза внутрь) — 7,0 г

Форма выпуска: Порошок, 20%; 30% растворы для закапывания в глаза, мази.

4.3.4 Ко-тримоксазол (Бисептол)

Получение: в таблетке сульфаметоксазола (4-амино-N-(5-метил-3-изоксазолил)- бензолсульфонамид) 0,4 г и триметоприма 0,08 г (5-(3,4,5-триметокси-бензил)- пиримидин-2,4-диамин)



Описание: таблетки белого цвета с кремоватым оттенком.

Подлинность: исследование проводят, встряхивая в течение 3 минут растертый порошок половины таблетки с 5 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия и 20 мл очищенной воды.

1. Полученную взвесь фильтруют, затем к фильтрату добавляют раствор сульфата меди (II), в результате чего выпадает желтовато-зеленоватый осадок медной соли сульфаметоксазола.
2. Фильтрат реагирует с р-нафтолом, образуя азокраситель, что подтверждает наличие первичного ароматического амина.

Сульфаниламидный компонент препарата также дает характерные реакции на сульфаниламиды. Для идентификации можно использовать УФ-спектрофотометрический метод: максимум поглощения фиксируется при 246 нм.

Чистота: методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках с сорбентом «Кизельгель» проводят анализ в подвижной фазе (хлороформ-метанол-концентрированный раствор аммиака в соотношении 80:20:3).

Окрашивание реактивом Драгендорфа должно выявлять два пятна, соответствующие веществам-свидетелям.

Общее содержание примесей, обнаруживаемых этим методом, не должно превышать 1%, а также ограничено содержание стрептоцида (не более 0,5%) и сульфаниловой кислоты (не более 0,3%).

Количественное определение:

- Сульфаметоксазол анализируют методом нитритометрии с индикатором — йодкрахмальной бумажкой (или потенциометрически).
- Триметоприм определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида. В качестве титранта используют 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый.

Хранение: список Б; в защищенном от света месте.

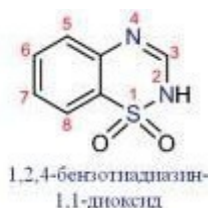
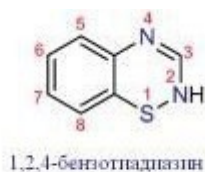
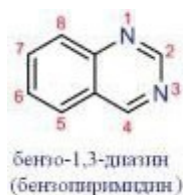
Применение: антибактериальное средство, используемое для лечения инфекций дыхательных путей, мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта.

Форма выпуска:

- Таблетки для взрослых под торговым названием «Ко-тримоксазол-480».
- Таблетки для детей «Ко-тримоксазол-240» и «Ко-тримоксазол-120».
- Детский сироп.

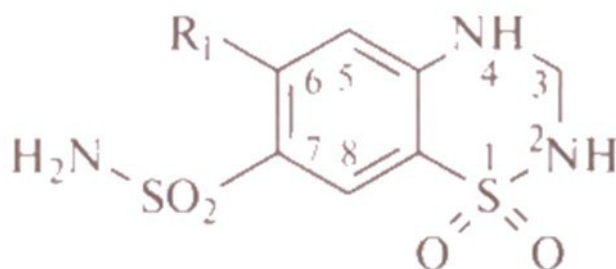
Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,5 г, 5% суспензия во флаконах объемом 250 мл, свечи.

Производные бензотиадиазина

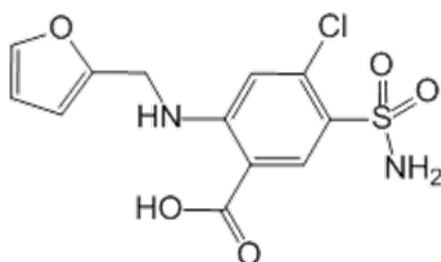


Конденсированная система бензотиадиазина включает ядро бензо-1,3-дiazина, а основной структуры лекарственных средств этой группы является 1,2,4-бензотиадiazин-1,1 -диоксид:

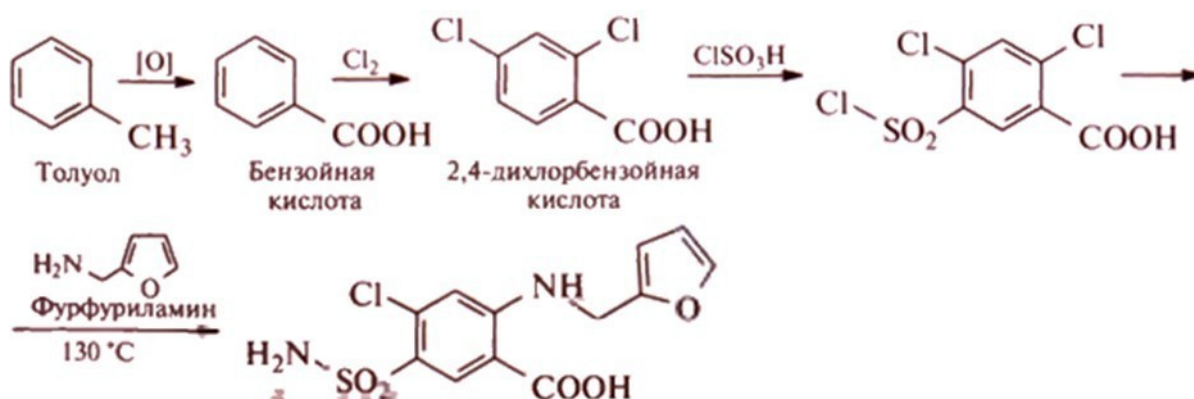
Эти производные оказывают диуретический эффект, но более выраженный эффект имеют 3,4-дигидропроизводные бензотиадиазина с общей формулой:



Фуросемид (Лазикс) 5-сульфамойл-N-(2-фурилметил)-4-хлорантриловая кислота



Получение: синтезируют из толуола по схеме



Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: практически не растворяется в воде, мало растворим в этаноле и эфире, легко растворяется в 0,1 М растворе гидроксида натрия.

Подлинность: Согласно ГФ РК, идентификацию проводят следующими методами:

1. сравнение ИК-спектра с эталонным спектром;
2. анализ УФ-спектра 0,0005% раствора препарата в 0,01 М растворе гидроксида натрия в диапазоне 220-290 нм, где наблюдаются два максимума поглощения — при 267 и 271 нм;
3. при нагревании с гидроксидом натрия раствор приобретает бурый оттенок;
4. при взаимодействии с ДМФА и 0,5 М спиртовым раствором гидроксида калия раствор последовательно меняет окраску с красно-фиолетовой на темно- синюю, затем снова становится красно-фиолетовым и фиолетовым.

Неофициальные реакции:

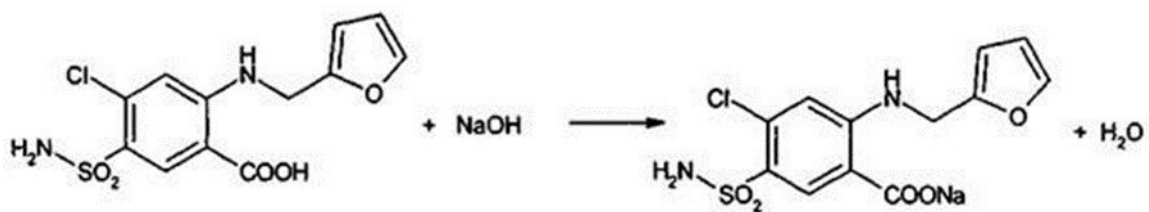
1. Наличие серы подтверждается минерализацией образца и выявлением сульфат-ионов в фильтрате с помощью хлорида бария.
2. Раствор фуросемида в этаноле при добавлении парадиметиламинобензальдегида сначала становится зеленым, затем постепенно темно-красным.
3. Кислотный гидролиз раствора препарата в метаноле приводит к образованию первичного ароматического амина, который после диазотирования и добавления N-(1-нафтил)-этилендиамина образует азокраситель красно-фиолетового цвета.

Чистота: Согласно ГФ РК, анализ проводится методом ТСХ на силикагеле 60 F. Допускается наличие одного дополнительного пятна, размер и интенсивность которого не должны превышать эталонный образец (не более 1%).

Ранее в ФС контролировали примеси первичных ароматических аминов методом спектрофотометрии по реакции образования азокрасителя с N-(1-нафтил)-этилендиамином при длине волны 530 нм.

Количественное определение: По ГФ РК, содержание активного вещества определяют спектрофотометрически в растворе ДМФА.

По ранее действовавшей ФС, использовали метод кислотно-основного титрования в среде ДМФА, которая усиливает кислотные свойства препарата. В этом случае титрантом служит 0,1 М раствор гидроксида натрия, индикатор — бромтимоловый синий:



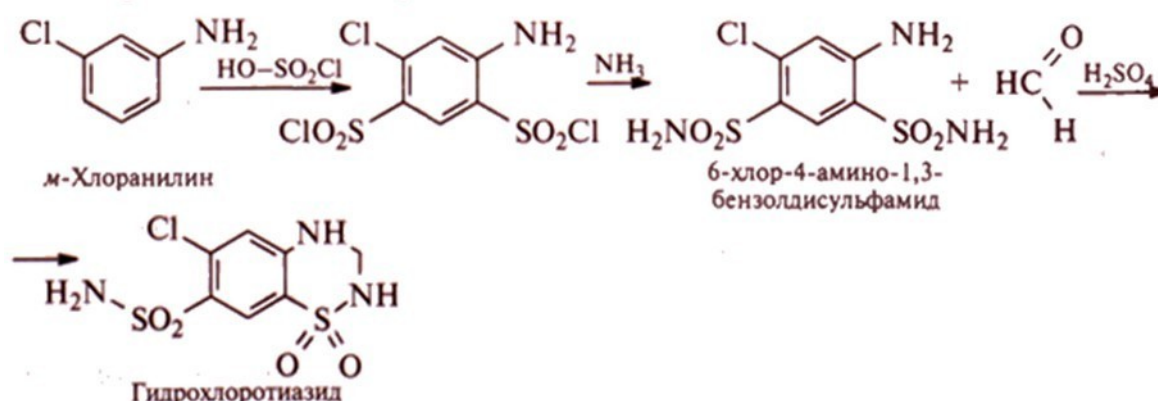
Хранение: относится к списку Б; должно храниться в сухом, защищенном от света месте, в герметично закрытой упаковке.

Применение: обладает выраженным диуретическим и гипотензивным эффектом.

Форма выпуска: таблетки по 0,04 г, а также 1% раствор в ампулах по 2 мл.

4.3.5 Гидрохлортиазид (Гипотиазид, Дихлортиазид) 6-хлор-7-сульфамоил-3,4-дигидро-1,2,4-бензотиадiazин-1,1-диоксид

Получение: из мета-хлоранилина по схеме:



Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: плохо растворим в воде, практически нерастворим в эфире и хлороформе, хорошо растворяется в ацетоне и растворах гидроксида натрия, образуя соли.

Подлинность: Определяется с помощью ИК-спектроскопии путем сравнения спектра с эталонным изображением.

Анализируется по УФ-спектру в 0,1 М растворе гидроксида натрия, где наблюдаются максимумы поглощения при 273 и 323 нм, а минимумы — при 250 и 299 нм.

Функциональные группы препарата идентифицируют с помощью следующих реакций:

Сульфогруппа реагирует с солями тяжелых металлов в щелочной среде, образуя осадки (например, с хлоридом кобальта выпадает зеленовато-голубой осадок).

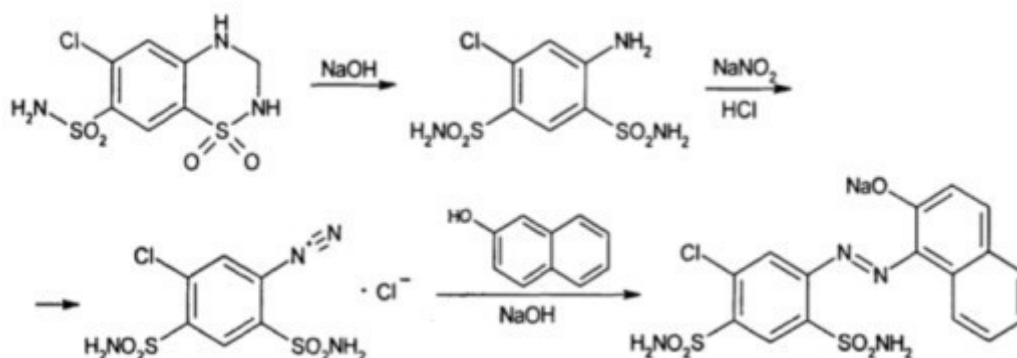
Амидная группа определяется путем сплавления с сухим гидроксидом натрия, при этом выделяется аммиак, который можно обнаружить по характерному запаху и посинению лакмусовой бумаги. В фильтрате присутствуют хлориды и сульфаты.

Содержание серы подтверждается кипячением препарата с концентрированной азотной кислотой.

Под действием концентрированной серной кислоты приобретает пурпурный оттенок, а при гидролизе выделяется формальдегид, который обнаруживается в реакции с хромотроповой кислотой по появлению фиолетового окрашивания.

После щелочного гидролиза (кипячения с гидроксидом натрия) проводят реакцию

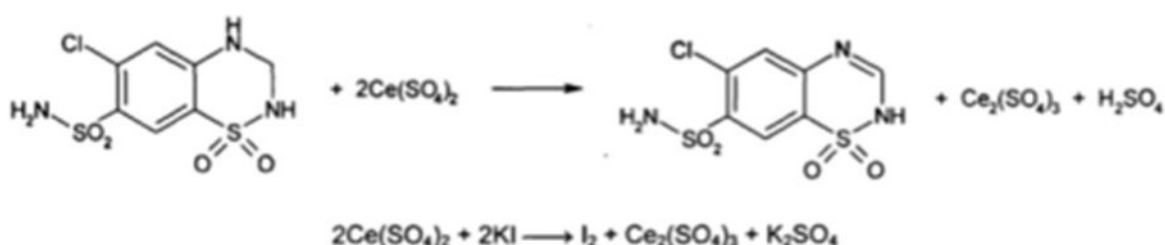
образования азокрасителя по первичной ароматической аминогруппе:



Чистота: определяется методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254» с использованием свидетеля. Допустимое содержание примеси промежуточного продукта синтеза оценивается по размерам и интенсивности окраски пятна, которое не должно превышать соответствующие параметры пятна свидетеля.

Количественное определение: проводится методом неводного титрования в среде ДМФА. Метод основан на слабых кислотных свойствах сульфамидной группы, которые усиливаются под воздействием растворителя. В качестве титранта используется гидроксид калия, приготовленный в смеси бензола и пропанола, а в качестве индикатора — магнезон 1.

Цериметрический метод основан на окислении вещества избыточным количеством сульфата церия с образованием хлоротиазиды. Оставшееся количество сульфата церия определяется йодометрическим методом:



Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте, в хорошо укупоренных банках (подавить гидролиз).

Применение: диуретическое и гипотензивное действие.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г и 0,1 г. Входит в состав многочисленных комбинированных препаратов — адельфан-эзидрекс, трирезид К, триампур и др.

4.4 Тесты для самоконтроля

1. К производным амида сульфаниловой кислоты не относится: а. Сульфацил-натрий (Сульфацетамид).
б. Сульфален.

в. Индапамид.

г. Фталазол (Фталилсульфатиазол).

2. Производными амида хлорбензолсульфоновой кислоты являются: а) стрептоцид

б) фуросемид

в) пантоцид

г) хлорамин Б

3. В разбавленных кислотах и щелочах растворяются:

а)

фуросемид б)

букарбан в)

фталазол

г) стрептоцид

4. Растворимость фталазола в растворах щелочей

обусловлена: а) карбоксильной группой

б) имидной группой

в) амидной группой

г) аминокислотной.

5. Стрептоцид растворимый и сульфацил-натрий можно различить по: а) значению рН водного раствора

б) реакции образования азок-расителя

в) растворимости в воде

г) продуктам гидролитического разложения.

6. Для отличия дихлотиозида от фуросемида используются реакции;

а) гидролитического разложения

б) диазотирования и

азосочетания в) с меди

сульфатом

г) доказательство наличия хлорид-иона после минерализации вещества.

7. Для стабилизации глазных капель сульфацил-натрия используются реагенты: а) кислота хлороводородная

б) натрия гидроксид

в) натрия тиосульфат

г) трилон Б.

8. При длительном стоянии водного раствора сульфацил-натрия наблюдаются изменения, обусловленные соответствующим типом реакции:

а) гидролизом

б) полимеризацией

в) окислением

г) восстановлением.

9. Образование окрашенного продукта с кислотой хромотроповой в присутствии кислоты серной концентрированной характерно для:

а) бутамида

б) стрептоцида

в) дихлотиазида

г) пантоцида

10. Метод цериметрии применяют для количественного определения: а) бутамида

б) салазопиридазина

в) дихлотиазида

г) сульфадиметоксина.

11. Не дают окрашенных продуктов при пиролизе: а) фуросемид

б) сульгин

в) стрептоцид

г) бутаамид.

12. Для количественного определения сульфаниламидов наиболее целесообразным объемным методом является:

- а) метод нейтрализации
- б) метод йодиметрии
- в) метод нитритометрии
- г) метод аргентометрии.

13. Количественное определение фталазола проводится методом кислотно-основного титрования в среде:

- а) кислоты уксусной ледяной
- б) уксусного ангидрида
- в) лиметилформамид
- г) кислоты муравьиной.

14. При фотометрическом определении сульфаниламидов по реакции образования азокрасителя наиболее целесообразно использовать азосоставляющую:

- а) фенол
- б) В-нафтол
- в) а-нафтол
- г) N-(1-нафтил)этилендиамин.

15. При нитритометрическом количественном определении сульфалена необходимо соблюдение следующих условий:

- а) ретаментирование скорости титрования
- б) соблюдение температурного режима
- в) предварительное гидролитическое разложение
- г) использование обратного способа титрования.

5. Тема: Общая характеристика гетероциклических соединений. Требования к качеству, общие и частные методы анализа ЛС нитрофуранового ряда: нитрофурал (фурацилин), фуразолидон, нитрофурантоин (фурадонин), фурагин. Производные бензофурана: амидарон (кордарон), гризеофульвин.

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часа

5.1. Цель: Оценка качества субстанции нитрофуранового ряда: нитрофурал (фурацилин), фуразолидон, нитрофурантоин (фурадонин), фурагин. Производные бензофурана: амидарон (кордарон), гризеофульвин.

5.2. Основные вопросы темы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных 5-нитрофурана?
2. Какова общая схема получения лекарственных веществ – производных 5-нитрофурана? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах?
3. Какова общая химическая структура производных 5-нитрофурана?
4. Напишите структурные формулы фурацилина, фурадонина, фуразолидона и укажите общие функциональные группы в их структуре.
5. С какими аминопроизводными конденсирует 5-нитрофурфурол при синтезе фурацилина, фурадонина, фуразолидона? Напишите уравнения реакций.
6. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность фурацилина, фурадонина, фуразолидона, фурагина?
7. Какими качественными реакциями можно отличить фурацилин, фурадонин, фуразолидон, фурагин друг от друга?
8. В трех штангласах находятся лекарственные вещества фурацилин, фуразолидон, фурагин. Можно ли по физическим свойствам отличить их друг от друга? Ответ обосновать.
9. На каких химических реакциях основано йодометрическое определение фурацилина?
10. С какой целью при количественном определении фурацилина йодометрическим способом параллельно проводят контрольный опыт?

5.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

5.3.1. Основные понятия темы:

Провести фармакологический анализ субстанции субстанции нитрофуранового ряда: нитрофурал (фурацилин), фуразолидон, нитрофурантоин (фурадонин), фурагин; производные бензофурана: амидарон (кордарон), гризеофульвин, по показателям качества ФС : «Получение ЛС» , «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

Кислородсодержащие гетероциклы. Производные фурана - амиодарон, гризеофульвин, фурацилин, фурадонин, фурагин, фуразолидон.

Общая характеристика гетероциклических соединений

Циклы таких соединений содержат в своём составе кроме углерода так называемые гетероатомы – кислород, азот или серу.

Соединения такого рода широко представлены в природе и используются в медицине. На основе таких гетероциклов синтезированы многие лекарственные препараты, количество которых растёт с каждым годом.

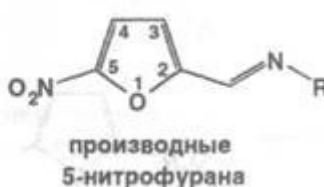
Строение их разнообразно. Их классифицируют по общему количеству атомов в цикле, по природе гетероатомов, и по их количеству в цикле.

По числу всех атомов в цикле их делят на трёх-, четырёх-, пяти-, шести- и семичленные. По характеру гетероатома – на содержащие кислород, серу и азот. Их также можно классифицировать на содержащие один, два или три гетероатома. При этом по своей природе гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, известно много природных и синтетических соединений, которые являются конденсированными системами гетероциклов с гетероциклами или с ароматическими циклами на основе атома углерода. Наличие гетероатома в цикле ведёт к изменению его свойств – такие соединения более лабильны и реакционноспособны, что может быть усилено наличием различных заместителей и ведёт к таутомеризации. Получают гетероциклические соединения как из природного сырья (каменноугольная смола), так и синтетически.

Производные фурана

На настоящий момент продолжают оставаться востребованными в медицинской практике некоторые производные 5-нитрофурана, большое количество которых было синтезировано в АН Латвийской ССР в пятидесятые годы XX века.

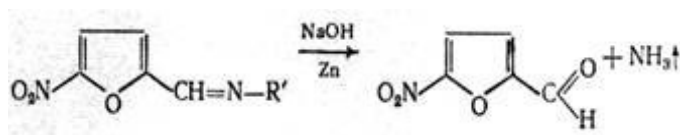
Имеются индивидуальные



групповые и
реакции подлинности.

Групповые – это реакция с растворами щелочи, при этом образуется окрашенная ацисоль. Характер окраски зависит от строения заместителя в положении 2.

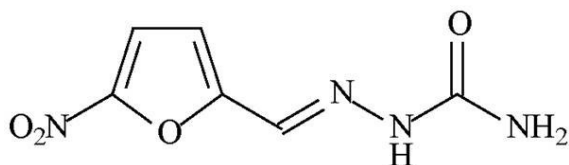
Другая групповая реакция – это выделение аммиака после воздействия щелочных растворов с цинковой пылью при нагревании:



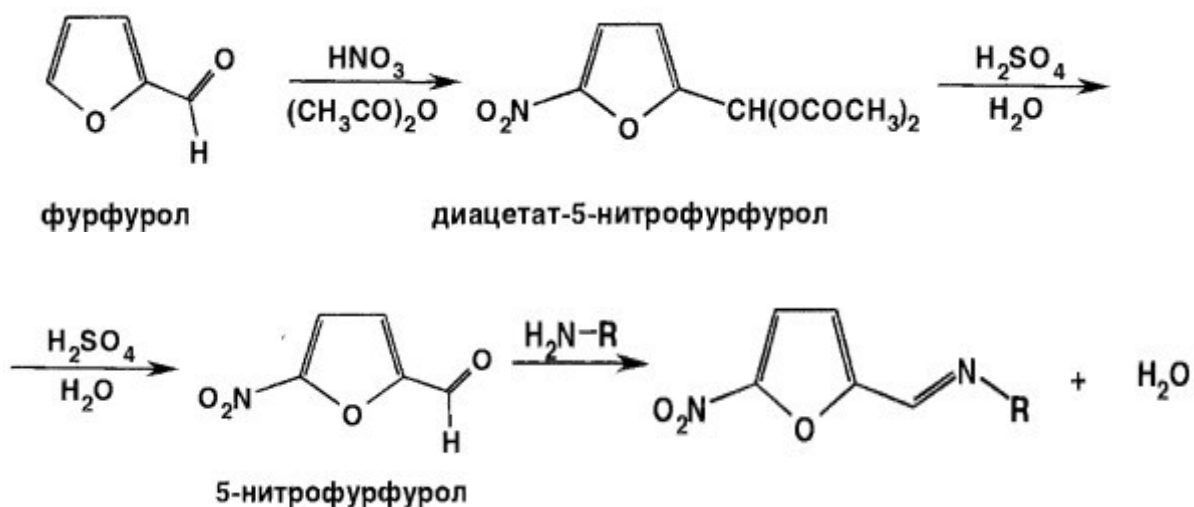
Специфические реакции связаны со способностью препаратов группы образовывать окрашенные комплексы с солями тяжёлых металлов. Также препараты можно отличить по окраске при взаимодействии спиртового раствора гидроксида калия в смеси с ацетоном. Из методов количественного определения используется фотоколориметрия, базирующаяся на реакции образования окрашенной ацисоли. Для препаратов, имеющих в своём составе гидразиновую группировку, способную к окислению, рекомендуется йодометрия.

5.3.2. Furacilinum (Nitrofural). Фурацилин (Нитрофурал).

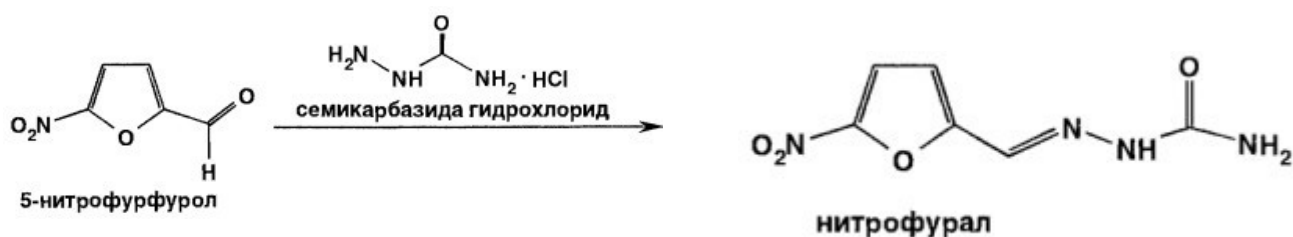
5-нитрофурфура семикарбазон



Получение: из фурфура в несколько стадий. Последняя стадия у препаратов группы различна:



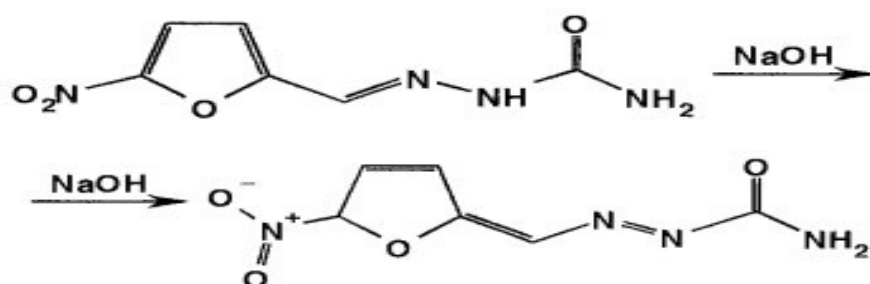
В данном случае последнюю стадию реакции проводят с гидрохлоридом семикарбазида:



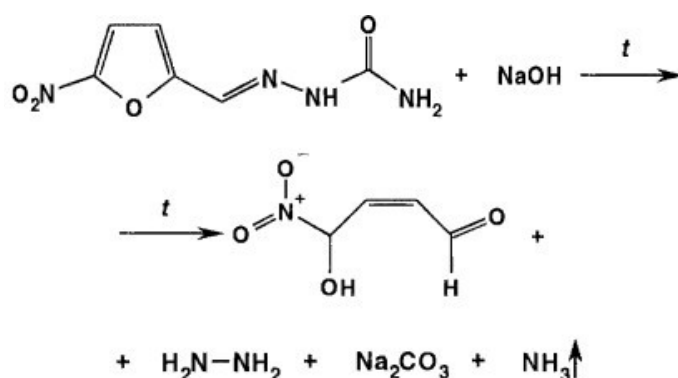
Описание: желтый или зеленовато- желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость: очень мало растворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире, растворим в щелочах.

Подлинность: по ГФРК 0,01 г препарата в растворяют в смеси 5 мл воды и 5 мл раствора гидроксида натрия: появляется оранжево- красное окрашивание (образуется ацисоль):



При нагревании полученного раствора выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумажки при внесении в пары кипящей жидкости (разрыв фуранового цикла):



Препарат дает все групповые реакции. Предложена нефармакопейная реакция для отличия от других препаратов группы – взаимодействие с резорцином в среде хлороводородной кислоты; при нагревании реакционной смеси с последующим подщелачиванием наблюдается флуоресценция. Для отличия от других производных 5-нитрофурана используют реактив – спиртовой раствор гидроксида калия с ацетоном. Препарат дает темно- красное окрашивание.

По ФС подлинность устанавливается по ИК- спектру после прессования с калия бромидом. Снятый спектр должен полностью совпадать со спектром ГСО. Также можно использовать УФ – спектры препарата в смеси ДМФА – вода (1:50). Максимум поглощения в этом случае находится при 260 и 375 нм, а минимум при 306 нм.

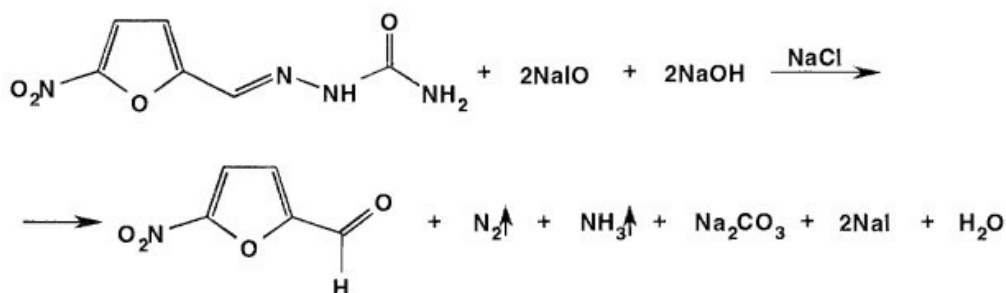
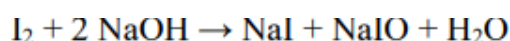
Допустимые примеси: по ГФС допустимы хлориды, сульфаты, тяжелые металлы и мышьяк в пределах нормы.

Недопустимые : семикарбазид – определяют реакцией с реактивом Фелинга.

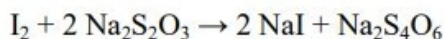
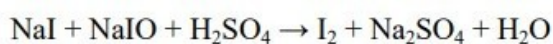
По ФС определение на чистоту проводят методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ- 254» восходящей хроматографией в различных системах растворителей. Проявителем служит УФ- свет с длиной волны 254 нм или фенилгидразина гидрохлорид. Сравнение проводят с веществами – свидетелями. Количество примесей не должно превышать 0,4 – 1%.

Имеется нефармакопейная общая реакция на фурацилин, фурадонин и фуразолидон с 2,4-динитрофенилгидразином в среде ДМФА. При кипячении выпадает 2,4- динитрофенилгидразон препарата, имеющий определенную температуру плавления.

Количественное определение: по ГФРК – йодометрический . В раствор добавляют хлорид натрия для улучшения растворимости препарата, и вливают определенное его количество в смесь титрованного раствора I_2 с гидроксидом натрия, смесь подогревают. Происходит окисление препарата образовавшимся в щелочной среде гипойодитом:



После окончания процесса окисления препарата раствор подкисляют и выделившийся избыток йода титруют тиосульфатом натрия (индикатор - крахмал):



Параллельно проводят контрольный опыт.

Возможно спектрофотометрическое определение препарата при длине волны 375 нм в сравнении со стандартом образцом фурацилина.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренных банках темного стекла, в прохладном, защищенном от света месте.

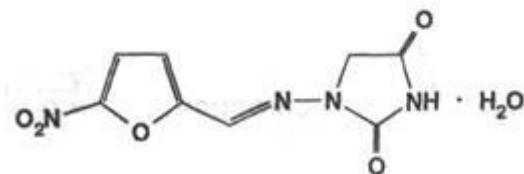
Применение: антибактериальное средство; для обработки гнойных ран, для полоскания горла при ангине, иногда при бактериальной дизентерии.

Форма выпуска: порошок; таблетки по 0.1 г для приема внутрь и по 0,02 г для

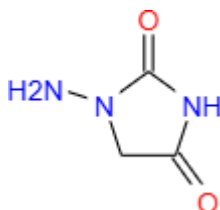
приготовления растворов для наружного применения.

5.3.3. Furadoninum (Nitrofurantoin). Фурадонин (Нитрофурантонин)

N-(5-Нитро-2-фулфурилиден)-1- аминогидантоин



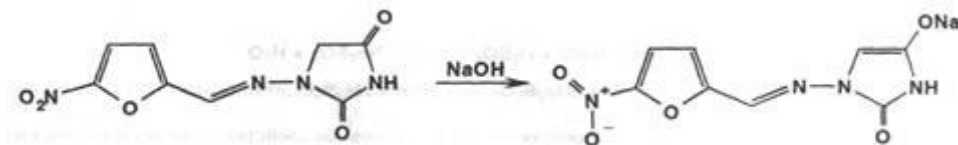
Получение: по общей схеме синтеза препаратов группы. На последней стадии происходит конденсация с 1- аминогидантоином:



Описание: жёлтый или зеленовато-жёлтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость: очень мало растворим в воде и этаноле, мало растворим в ацетоне.

Подлинность: по ГФРК 1) 0,01 г препарата растворяют в смеси 5 мл воды и 5 мл раствора 30% гидроксида натрия; появляется тёмно-красное окрашивание (образуется ацисоль) – реакция протекает как у препарата фурацилин:



2) препарат растворяют в предварительно перегнанном ДМФА, появляется жёлтое окрашивание, которое превращается в коричнево-жёлтое от прибавления двух капель 1 N раствора гидроксида калия в 50% спирте.

Нефармакопейно препарат даёт обе групповые реакции, взаимодействует с солями тяжёлых металлов с образованием нерастворимых комплексов. Для отличия от других производных 5-нитрофурана используется реактив – спиртовой раствор гидроксида калия с ацетоном. Препарат даёт зеленовато-

жёлтое окрашивание с последующим выпадением бурого осадка.

По ФС подлинность устанавливается по ИК-спектру после прессования с калия бромидом. Снятый спектр должен полностью совпадать со спектром ГСО. Также подлинность может быть установлена по УФ-спектру препарата, после его растворения в смеси ДМФА-вода в области 240-450 нм. Максимумы наблюдаются при 266 и 367 нм.

Допустимые примеси: по ГФРК допустимы хлориды, сульфаты, тяжёлые металлы и мышьяк в пределах эталона.

По ФС определение на чистоту проводят методом ТСХ на пластинках “Силуфол УФ-254” восходящей хроматографией в различных системах растворителей. Проявителем служит УФ-свет с длиной волны 254 нм или фенилгидразина гидрохлорид. Сравнение проводят с веществами-свидетелями. Количество примесей не должно превышать 0,4%-1%.

Количественное определение: по ГФРК – фотоэлектроколориметрически на основе реакции образования окрашенной ацисоли. Содержание в процентах вычисляют по формуле:

$$x = \frac{D \times 100 \times 100}{E_1^{1\%} \times a \times 0,6}$$

где, D – оптическая плотность испытуемого раствора;

$E_1^{1\%}$ – удельный показатель поглощения стандартного образца фуразонина, определённый в тех же условиях;

a – навеска препарата в граммах. Кювета с толщиной рабочего слоя 1 см, фиолетовый светофильтр.

По ФС препарат, проявляющий слабые кислотные свойства за счёт кетонольной и лактим-лактамонной таутомерии в гидантоиновом фрагменте, количественно определяют методом неводного титрования в среде ДМФА (который усиливает кислотные свойства, принимая протон). Титрант – 0,1 М раствор метилата натрия, индикатор – тимоловый синий.

Содержание препарата в пересчёте на сухое вещество должно быть не менее 98,0% и не более 102,0%.

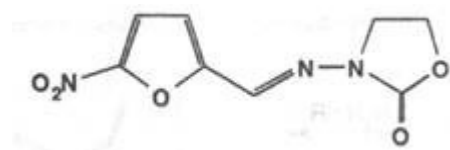
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Применение: антибактериальное средство; в урологической практике.

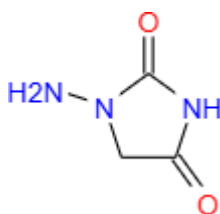
Форма выпуска: порошок и таблетки по 0,01 и 0,05 г.

5.3.4. Furazolidonum (Furazolidone). Фуразолидон

N-(5-нитро-2-фурфуриден)-3-аминооксазолидон-2



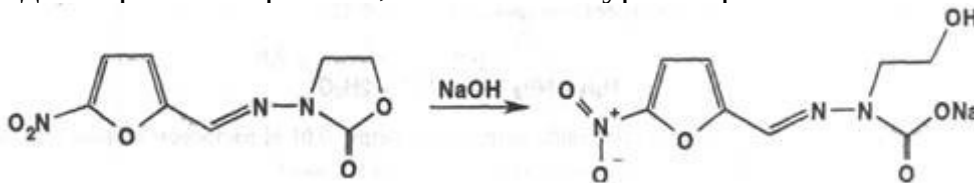
Получение: в последней стадии конденсируют с 3-амино-1,3-оксазолидоном-2:



Описание: жёлтый или зеленовато-жёлтый порошок без запаха, слабо горького вкуса.

Растворимость: практически нерастворим в воде и эфире, очень мало растворим в 95% спирте, малорастворим в ДМФА.

Подлинность: по ГФРК 1) 0,05 г смешивают с 20 мл воды и 5 мл 30% раствора гидроксида натрия и нагревают; появляется бурое окрашивание:



2) препарат растворяют в предварительно перегнанном ДМФА, появляется жёлтое окрашивание, которое превращается в фиолетовое от прибавления двух капель 1 н раствора гидроксида калия в 50% спирте, но на смоченных этим раствором стенках пробирки окраска раствора синяя. 1 мл фиолетового раствора разбавляют до 10 мл; появляется жёлтое окрашивание. После прибавления двух капель 1 н раствора гидроксида калия в 50% спирте цвет раствора не меняется. 3) снимают ИК- спектр препарата; 4) по УФ- спектру препарата, после его растворения в смеси ДМФА – вода в области 240-450 нм. Максимум наблюдаются при 260 – 367 нм.

Нефармакопейно препарат даёт обе групповые реакции, взаимодействует с солями тяжёлых металлов с образованием нерастворимых комплексов. Для отличия от других производных 5-нитрофурана используется реактив – спиртовой раствор гидроксида калия с ацетоном. Постепенно появляется красное окрашивание, переходящее в бурое.

Допустимые примеси: по ГФРК допустимы хлориды, сульфаты, тяжёлые металлы и мышьяк в пределах эталона. По ФС определение на чистоту проводят методом ТСХ на пластинках “Силуфол УФ-254” восходящей хроматографией в различных системах растворителей. Проявителем служит УФ-свет с длиной волны 254 нм или фенилгидразина гидрохлорид. Сравнение проводят с веществами-свидетелями. Количество примесей не должно превышать 0,4%-1%.

Количественное определение: по ГФХ – фотоэлектроколориметрическое определение препарата при длине волны 367 нм при растворении в системе растворителей ДМФА – вода (1:50) в сравнении со стандартом образцом фуразолидона. По ГФРК – фотоэлектроколориметрически на основе реакции образования окрашенной ацисоли в среде ДМФА. Кювета с толщиной рабочего слоя 0,5 см, фиолетовый светофильтр. Содержание в процентах вычисляют по формуле:

$$x = \frac{D \times 50 \times 100}{E_1^{1\%} \times a \times 0,6 \times 0,5}$$

Где, D – оптическая плотность испытуемого раствора;

$E_1^{1\%}$ – удельный показатель поглощения стандартного образца фуразолидона, определённый в тех же условиях;

a – навеска препарата в граммах.

Содержание препарата в пересчёте на сухое вещество должно быть не менее 98,0% и не более 102,0%.

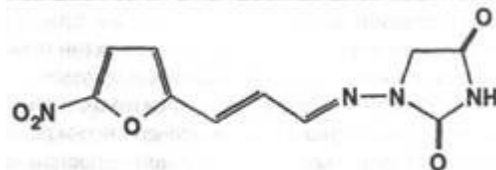
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение: антибактериальное средство; эффективен против кишечных инфекций – дизентерия, брюшной тиф и паратиф.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г.

5.3.4. Furaginum (Furazidin). Фурагин (Фуразидин)

1-[3-(5-нитро-2-фурил)-аллилиденамино]-гидантоин



Описание: порошок жёлтого или оранжевого цвета без запаха.

Растворимость: очень мало растворим в воде и этаноле, мало растворим в ДМФА, мало растворим в ацетоне.

Подлинность: препарат даёт обе групповые реакции (при нагревании с 30% щелочью образуется коричневое окрашивание), взаимодействует с солями тяжёлых металлов с образованием нерастворимых окрашенных комплексов. Для отличия от других производных 5-нитрофурана используется реактив – спиртовой раствор гидроксида калия с ацетоном – с препаратом раствор приобретает красное окрашивание, затем выпадает объёмный красный осадок. Подлинность может быть установлена по УФ-спектру препарата, после его растворения в смеси ДМФА-вода в области 240-450 нм. Максимумы наблюдаются при 292 и 396 нм. По ФС подлинность устанавливается по ИК-спектру после прессования с калия бромидом. Снятый спектр должен полностью совпадать со спектром ГСО.

Чистота: По ФС определение на чистоту проводят методом ТСХ на пластинках “Силуфол УФ-254” восходящей хроматографией в различных системах растворителей. Проявителем служит УФ-свет с длиной волны 254 нм или фенилгидразина гидрохлорид. Сравнение проводят с веществами-свидетелями. Количество примесей не должно превышать 0,4%-1%.

Количественное определение: по ФС спектрофотометрическое определение препарата при длине волны 396 нм при растворении в системе растворителей ДМФА-вода (1-50) в сравнении со стандартным образцом препарата.

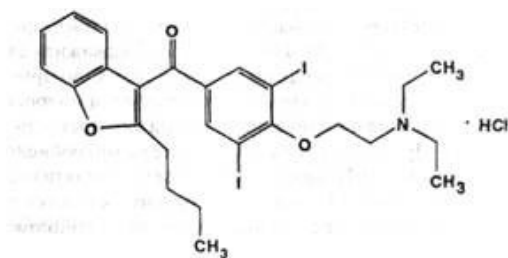
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение: антибактериальное средство; внутрь при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, местно – для промывания ран, ожогов и свищей; в офтальмологии при кератитах в виде глазных капель.

Форма выпуска: порошок; таблетки по 0,05 г.

5.3.5. Amiodarone (Cordaron). Амиодарон (Кордарон)

[2-бутил-3-бензофуранил]-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-3,5-дйодфенил]кетона гидрохлорид



Описание: белый кристаллический порошок.

Растворимость: очень мало растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, легко растворим в метиленхлориде.

Подлинность: определяется методами ИК-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, ТСХ и ВЭЖХ. При хроматографировании используют пластинки силикагеля F-254. Также используются цветные реакции. Препарат даёт реакцию на хлорид-ион. В пробирку с амиодароном добавляют концентрированную серную кислоту и бихромат калия, закрывают пробирку фильтровальной бумагой, смоченной раствором дифенилкарбазида в уксусной кислоте, бумага окрасится в фиолетово-красный цвет.

Чистота: йодиды определяют фотоколориметрически при длине волны 420 нм, после добавления к препарату йодата калия, в сравнении со стандартным раствором препарата. Примеси родственных соединений определяют методом ТСХ. Остаточные растворители – ацетон (не более 0,5%) и метиленхлорид определяют методом ГЖХ.

Количественное определение: по НД – метод нейтрализации. Навеску растворяют в смеси этанола и 0,01 М раствора хлороводородной кислоты. Титруют гидроксидом натрия, точку эквивалентности устанавливают потенциометрически по потенциометрической кривой, она находится между двумя токами перегиба.

Можно проводить количественное определение методом ВЭЖХ.

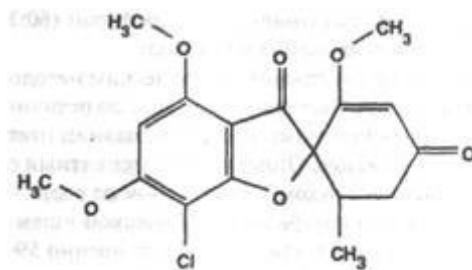
Хранение: список Б; в сухом, защищённом от света месте, в хорошо укупоренной таре.

Применение: внутрь при стенокардии и нарушении сердечного ритма.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 г или ампулы 5% раствора.

5.3.6. Griseofulvinum (Griseofulvin). Гризеофульвин

7-хлор-2',4,6-триметокси-6'-метилгризен-2'-дион-3,4'



Получение: из культуральной жидкости грибка *Penicillium nigricans griseofulvum* извлекается хлороформом и подвергается очистке в несколько стадий.

Описание: белый наимельчайший кристаллический порошок со слабым специфическим запахом.

Растворимость: практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, ацетоне, бутилацетате, легко растворим в ДМФА и метилхлориде.

Подлинность: по ГФРК 1) 1 каплю 1% раствора препарата в ацетоне наносят на фильтровальную бумагу и высушивают. При облучении её ртутно-кварцевой лампой наблюдается голубовато-сиреневое свечение; 2) 5 мг препарата растворяют в 1 мл концентрированной серной кислоты и прибавляют 5 мг бихромата калия; раствор окрашивается в тёмно-красный цвет.

По ФС определяется методами ИК-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, ТСХ и ВЭЖХ. Растворы в этаноле должны иметь максимумы при 231 и 291 нм. При хроматографировании используют пластинки силикагеля F-254.

Чистота: по ГФРК – определяют прозрачность и цветность раствора, кислотность, потерю веса при высушивании, испытывают на токсичность.

По ФС методом ВЭЖХ на хроматографе с УФ-детектором устанавливают наличие в препарате специфических примесей. Детектируют при длине волны 291 нм. В сумме примеси не должны превышать 2%. Также ФС и ГФХ требуют проведения испытаний на дисперсность, ибо от этого зависит активность препарата. Это испытание проводят с помощью окуляр-микрометра.

Количественное определение: по ГФРК – спектрофотометрически, растворив в абсолютном спирте, при длине волны 291 нм, используя в расчётах удельный показатель поглощения (при 291 нм = 686). Этот же метод предлагает МФ. Определение можно провести методом ВЭЖХ. Имеются другие методы – фотоколориметрия на основе цветной реакции с солью диазония, люминесцентный метод.

Хранение: список Б; в сухом, защищённом от света месте, в хорошо укупоренной таре.

Применение: внутрь или наружно при грибковых заболеваниях.

Форма выпуска: таблетки по 0,125 г внутрь, наружно 2,5% линимент.

5.4. Тесты для самоконтроля

1. Какие соединения являются исходными в синтезе нитрофурала?
- 5-Нитрофурфуролакролеина диацетанил
 - 5-Нитрофурфурол, тиосемикарбазид
 - 1-Аминогидантион
 - Тиосемикарбазид
 - 5-Нитрофурфурол, семикарбазид
2. Нитрофурал, фуразолидон, фурадонин — лекарственные препараты нитрофуранового ряда. Для их идентификации используют реакцию образования окрашенных продуктов с раствором:
- Натрия хлорида
 - Кислоты уксусной
 - Натрия гидроксида
 - Аммония роданида
 - Кислоты хромотроповой
3. Провизор-аналитик проводит анализ субстанции нитрофурала на примесь семикарбазида. Какой реактив необходим для этого определения?
- Раствор 5-нитрофурфурола
 - Раствор едкого натра
 - Меднотартратный реактив
 - Диметилформамид
 - Кислота серная концентрированная
4. Для количественного определения раствора фурацилина к нему прибавляют раствор натрия гидроксида, что вызывает появление оранжево-красной окраски. Это предварительная стадия метода:
- Гравиметрии
 - Нитритометрии
 - Фотоколориметрии
 - Рефрактометрии
 - Поляриметрии
5. Производные 5-нитрофурфурола (нитрофурал, фурадонин, фуразолидон) проявляют фармакологическое действие:
- Спазмолитическое
 - Желчегонное
 - Противомикробное
 - Мочегонное
 - Кровоостанавливающее
6. Аналитик определяет количественное содержание нитрофурала. Какой титриметрический метод он может использовать?
- Алкалиметрия
 - Аргентометрия

- с) Нитритометрия
- d) Перманганатометрия
- e) Йодометрия

7. Какие соединения являются исходными в синтезе фурацилина?

- a) 5-Нитрофурфурол, семикарбазид
- b) 5-Нитрофурфуrolакролеина диацетанил
- с) 5-Нитрофурфурол, тиосемикарбазид
- d) 1-Аминогидантион
- e) Тиосемикарбазид

8. Фурацилин, фуразолидон, фурадонин — препараты нитрофуранового ряда. Для их идентификации используют реакцию образования окрашенных продуктов с раствором:

- a) Натрия хлорида
- b) Кислоты уксусной
- с) Натрия гидроксида
- d) Аммония роданида
- e) Кислоты хромотроповой

9. Аналитик определяет количественное содержание нитрофурала. Какой титриметрический метод количественного определения он может использовать?

- a) Алкалиметрия
- b) Аргентометрия
- с) Нитритометрия
- d) Перманганатометрия
- e) Йодометрия

10. Выберите реактив, с помощью которого можно идентифицировать нитрогруппу в органических лекарственных средствах:

- a) Магния сульфат
- b) Бромная вода
- с) Натрия гидроксид
- d) Кальция хлорид
- e) Железа (III) хлорид

11. Групповым реагентом для производных 5-нитрофурана является:

- a) Раствор йода
- b) Концентрированная кислота серная
- с) Раствор аммиака
- d) Концентрированная кислота азотная
- e) Раствор натрия гидроксида

12. Отличить фурацилин от других веществ этого ряда можно:

- a) Раствором натрия гидроксида

- b) Получением азокрасителя
- c) Цианидиновой пробой
- d) Раствором Фелинга
- e) Гидролитическим расщеплением

13. Метод обратной йодометрии используется для количественного определения:

- a) Фурацилина
- b) Никотинамида
- c) Кислоты глютаминовой
- d) Фурагина
- e) Анальгина

14. Количественное определение фурацилина йодометрическим методом основано на его способности к:

- a) Комплексообразованию
- b) Восстановлению
- c) Окислению
- d) Реакции электрофильного замещения
- e) Реакции конденсации

15. Реагентом, позволяющим дифференцировать производные 5-нитрофурана, является:

- a) Раствор йода
- b) Раствор железа (III) хлорида
- c) Серебра нитрат
- d) Концентрированная кислота серная
- e) Спиртовой раствор калия гидроксида в ДМФА

6. ТЕМА: Синтетические производные имидазола: метронидазол, клонидина гидрохлорид (клофелин), нафазолина нитрат (нафтизин), ксилометазолин (галазолин), клотримазол, бендазола гидрохлорид (дибазол), омепразол. Требования к качеству - методы анализа.

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часа

1.1. Цель: Оценка качества субстанции производных имидазола: метронидазол, клонидина гидрохлорид (клофелин), нафазолина нитрат (нафтизин), ксилометазолин (галазолин), клотримазол, фенитоин (дифенин), бендазола гидрохлорид (дибазол), омепразол.

1.2. Основные вопросы темы:

1. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных

веществ – производных имидазола (дибазол, пилокарпина г/хлорид, метронидазол и др.).

2. Какие способы получения лекарственных веществ производных имидазола (дибазол, пилокарпина г/хлорид, метронидазол и др.) Вам известны? Чего общего в их химической структуре и физических свойствах и в чем отличия?

3. Какова общая химическая структура производных имидазола?

4. Напишите структурные формулы дибазол, пилокарпина г/хлорид, метронидазол и др. и укажите общие функциональные группы в их структуре.

5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность производных имидазола? Напишите уравнения реакций.

6. Какими качественными реакциями можно отличить производные имидазола друг от друга?

7. Наличие каких примесей устанавливают у лекарственных веществ производных имидазола? Какие методы для этого используются?

8. Как количественно определяют производные имидазола?

9. Как применяют в медицинской практике производные имидазола?

10. Какие условия должны быть соблюдены при хранении производных имидазола?

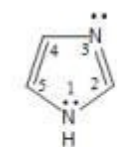
1.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

6.2.1. Основные понятия темы:

Провести фармакологический анализ субстанций производные имидазола : метронидазол, клонидина гидрохлорид (клофелин), нафазолина нитрат (нафтизин), ксилометазолин (галазолин), клотримазол, бендазола гидрохлорид (дибазол), омепразол по показателям качество ФС : «Получение ЛС» , «Описание

ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

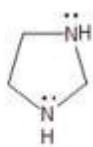
Многие лекарственные препараты являются производными имидазола, имидазолина, имидазолидина и бензимидазола:



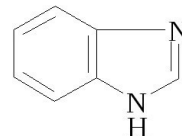
Имидазол



Имидазолин

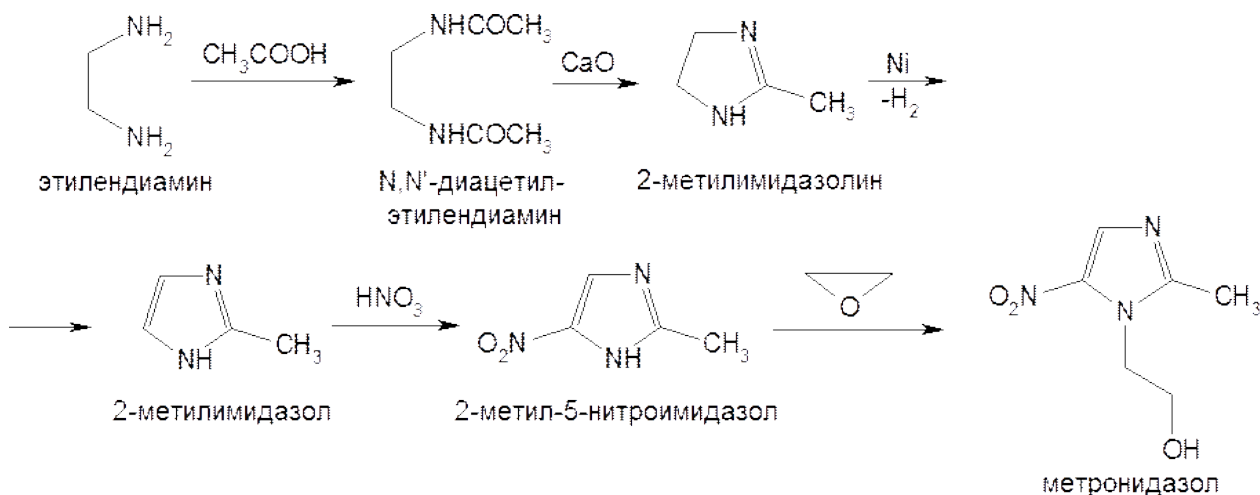


Имидазолидин (тетра-
гидроимидазол)



бензимидазол

Исходным продуктом синтеза для производных имидазола является этилендиамин или его амиды:

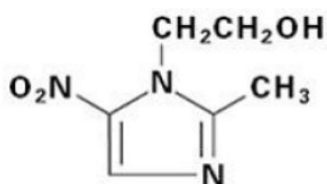


Атомы азота в имидазоле неравноценны: в положении 1 атом азота «пиррольный». Его неспаренная пара электронов находится в сопряжении с двойными связями и участвует в образовании ароматического цикла. Этот атом азота не обладает основными свойствами, а имеющийся у него атом водорода обладает определённой подвижностью, то есть кислотными свойствами. Атом азота в положении 3 «пиридиновый», его неспаренная пара электронов локализована на атоме и готова принять протон, являясь центром основности системы.

6.3.2. Metronidazolum (Metronidazole, Trichopol, Metrogil).

Метронидазол (Трихопол, Метрогил)

1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол

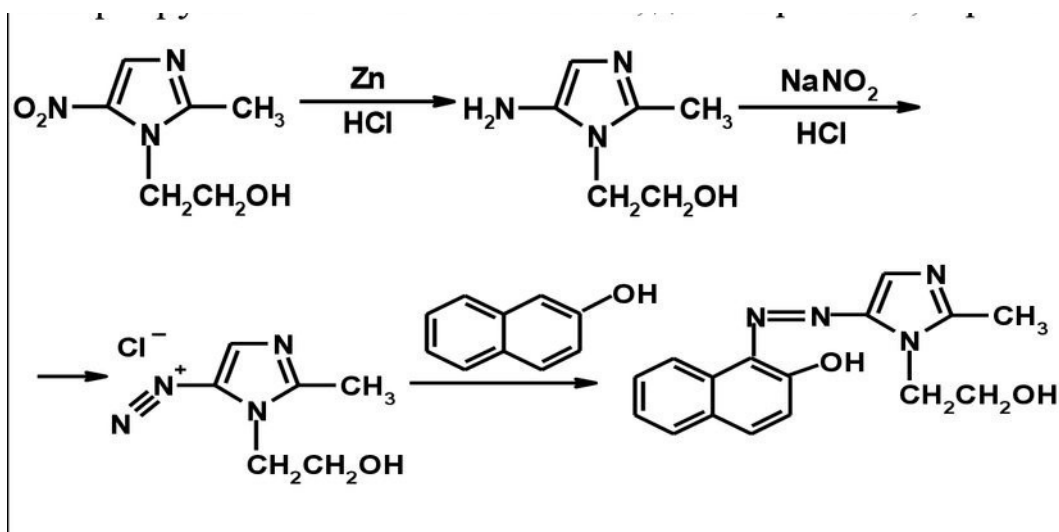


Описание: белый или слегка зеленоватый кристаллический порошок с слабым запахом. Темнеет на свету.

Растворимость: мало растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность: по ГФРК – 1) снять ИК-спектр препарата и сравнить его с прилагаемым к статье; 2) УФ-спектрофотометрия – 0,002% раствор препарата в 1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум при 277 нм. 3) нитрогруппу превращают в аминогруппу гидрированием (добавить цинковую пыль и

хлороводородной среде), после чего диазонировать ее (прибавлением нитрита натрия в хлороводородной среде) и провести реакцию образования азокрасителя с фенолом, бензидином, тимолом, β-нафтолом (образовавшийся продукт имеет оранжево-красное окрашивание):



Неофициально такая цветная реакция на основе взаимодействия с β-нафтолом или п-диметиламинобензальдегидом может быть использована для количественного определения препарата в лекарственных формах методом фотоколориметрии. Можно использовать метод ГХЖ по абсолютному и относительному времени удержания; этот метод может использоваться и для количественного определения по внутреннему стандарту метилстеарата.

Химические реакции подтверждения подлинности основаны на наличии нитрогруппы: 1) если нагревать препарат с раствором гидроксида натрия, образуется ацисоль красно-фиолетовой окраски. При добавлении хлороводородной кислоты окраска переходит в желтую, а если затем сделать среду опять щелочной, красно-фиолетовое окрашивание восстанавливается; Гидрированный препарат вступает в реакцию с ароматическими альдегидами: ванилином, бензальдегидом, фурфуролом. Подлинность может быть установлена также по температуре плавления пикрата метронидазола.

Чистота: определяется методом ВЭЖХ; бактериальные эндотоксины, микробиологическая чистота определяются по ОФС ГФРК.

Количественное определение: ГФРК — метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Проводят контрольный опыт. В растворах для инъекций по МФ препарат определяют спектрофотометрически при длине волны 277 нм в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты. Расчет ведут по удельному показателю поглощения (377).

Хранение: список Б; в защищенном от света месте.

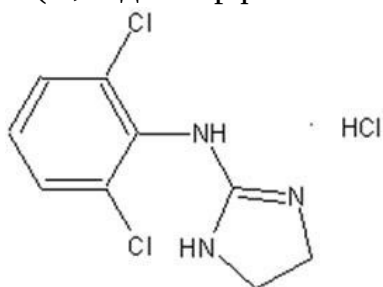
Применение: антибактериальное и противопротозойное средство, для

лечения алкоголизма.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 и 0,5 г; вагинальные свечи по 0,5 г; 0,5% раствор для инъекций во флаконах по 100 мл; 0,5% раствор для инфузий на изотоническом растворе натрия хлорида.

6.3.3. Clophelinum (Clonidini hydrochloridum, Clonidin hydrochloride). Клофелин (Клонидина гидрохлорид)

2-(2',6'-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид



Описание: белый кристаллический порошок.

Растворимость: растворим в воде, спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность: по ГФРК – 1) снять ИК-спектр препарата и сравнить его с прилагаемым в статье; 2) УФ-спектрофотометрия: 0,03% раствор препарата в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимумы при 272 и 280 нм; по старой ФС — 0,02% водный раствор препарата имеет два максимума поглощения — при 272 и 280 нм; 3) препарат дает реакцию на хлориды.

Неофициально предложено снимать дифференциальный УФ-спектр поглощения клонидина в щелочном растворе по отношению к кислотному раствору. В этом случае пик должен находиться при 250 нм. Подлинность клонидина подтверждают химическими реакциями: соединяет с нитропруссидом натрия и при этом образуется устойчивый продукт красно-фиолетового цвета; образование осадка с ванадатом аммония в концентрированной серной кислоте и при использовании реактива Драгендорфа. Препарат дает реакцию на хлориды.

Чистота: методом ТСХ определяют наличие исходного продукта синтеза — 2,6-дихлоранилина (не более 0,1%) на пластинке «Силикагель 60 F-254» используя СОВС (Стандартный Образец Вещества Свидетеля) исходного продукта в системе растворителей тетрахлорметан-метанол (1:1).

Количественное определение: ГФРК метод неводного титрования в среде муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. КТТ можно определять потенциометрически. Возможно применение меркуриметрического метода определения после предварительного щелочного гидролиза клонидина и

нейтрализации реакционной смеси азотной кислотой по индикатору Конго красный. Хлориды титруют 0,1 М раствором нитрата ртути (II) до фиолетового окрашивания раствора.

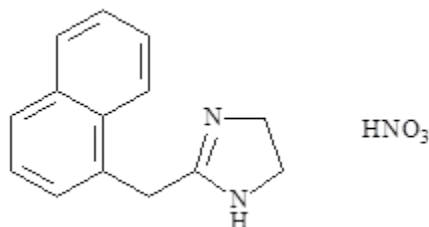
Хранение: порошок по списку А; лекарственные формы — список Б; в защищенном от света месте, отпуск строго по рецептам.

Применение: гипотензивное средство.

Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,000075 г и 0,00015 г; 0,01% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл; глазные капли в тубик-капельницах 0,125%; 0,25% и 0,5%.

6.3.4. Naphthyzinum (Naphazoline nitrate, Sanorine). Нафтизин (Нафазолина нитрат, Санорин)

2-(α -нафтилметил)-имидазолина нитрат



Описание: белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха.

Растворимость: трудно растворим в воде, растворим в 95% спирте, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: По ГФРК: 1) препарат в делительной воронке обрабатывают гидроксидом натрия, добавляют эфир и извлекают основание, проводя экстракцию дважды. Затем эфир отгоняют, а основание высушивают и определяют его температуру плавления (118—120,5 °С); 2) препарат даёт реакцию А на нитраты (с дифениламином).

По ФС предложено снять ИК-спектр препарата и сравнить его с прилагаемым к статье. Также может быть использована УФ-спектрофотометрия: раствор нафазолина в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты имеет 5 максимумов при 270, 280, 287, 291 и 313 нм.

Из химических реакций предложено взаимодействие с 5% раствором нитропруссиды натрия в среде 1 М раствора гидроксида натрия. Если через 8—10 мин в реакционную смесь добавить 8% раствор пирокарбоната натрия, развивается фиолетовое окрашивание. При действии бромной воды на раствор нафазолина последний приобретает жёлтый цвет, а после нагревания оно переходит в фиолетовое. При взаимодействии препарата с реактивом Марки раствор приобретает серо-голубое окрашивание. С 1% раствором натрия аммония

при нагревании на водяной бане развивается ярко-зелёное окрашивание.

Количественное определение: метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый.

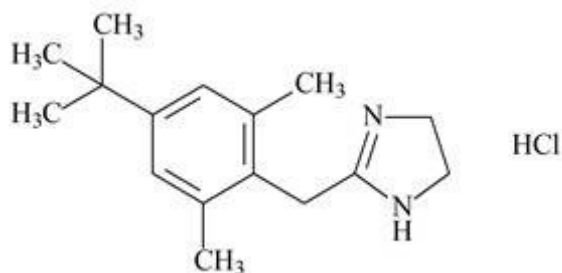
Хранение: список Б; в защищённом от света месте.

Применение: α-адреномиметик (антиконгестант — противоотёчное средство).

Форма выпуска: 0,05% и 0,1% растворы во флаконах по 10 мл.

6.3.5. Xylometazoline hydrochloride (Halazolin). Ксилометазолина гидрохлорид (Галазолин)

2(4-трет-бутил-2,6-диметилбензил)-имидазолина гидрохлорид



Описание: белый кристаллический порошок с желтоватым оттенком.

Растворимость: растворим в воде, этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ФС предложена снять ИК-спектр препарата и сравнить его с прилагаемым к статье. Также может быть использована УФ-спектрофотометрия – раствор препарата имеет максимум при 265 нм. Химическим методом можно подтвердить наличия хлорид-иона. Препарат дает реакцию с нитропруссидом натрия – при этом образуется устойчивый продукт красно-фиолетового цвета. Также используется метод ТСХ с СОВС.

Количественное определение: метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути. Титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый.

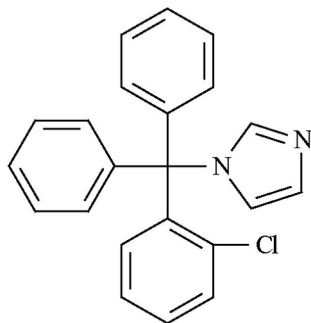
Хранение: список Б ; в защищенном от света месте

Применение: α-адреномиметик (антиконгестант – противоотечное средство)

Форма выпуска: 0,05% и 0,1 % растворы во флаконах по 10 мл.

6.3.6. Clotrimazole (Candid, Canesten). Клотримазол (Кандид, Канестен)

дифенил-(2-хлорфенил)-имидазолилметан



Описание: белый или с желтизной кристаллический порошок.

Растворимость: практически нерастворим в воде, растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе, растворим в метиленхлориде.

Подлинность: по ГФРК — 1) предложено снять ИК-спектр препарата и сравнить его с прилагаемым к статье;

2) субстанцию растворяют в концентрированной серной кислоте — раствор имеет бледно-желтый цвет; если добавить ртути оксид (II) и натрия нитрит, встряхнуть, появляется оранжевое окрашивание, которое затем переходит в коричнево-оранжевое.

Неофициально используется метод ТСХ с СОВС или ВЭЖХ.

Чистота: примесь 2-(хлорфенил)-дифенилметанола и имидазола определяется методом ТСХ на пластинках силикагеля F-254 восходящим методом.

Количественное определение: по ГФРК — неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — п-нафтолбензен. По старой ФС в лекарственных формах клотримазол определяют титриметрически — 0,004 М раствором лаурилсульфата. Индикатор — диметиловый желтый, определение проводят в присутствии хлороформа, который в КТТ окрашивается в ярко-розовый цвет. Рекомендуется проводить определение методом ВЭЖХ в системе метанол-однозамещенный фосфат калия (3:1) с последующей спектрофотомерией при 254 нм.

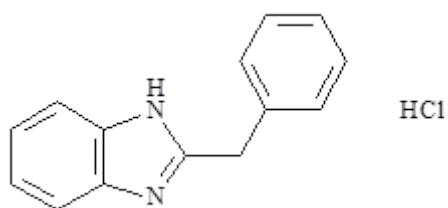
Хранение: общий список; в защищенном от света месте.

Применение: противогрибковое средство.

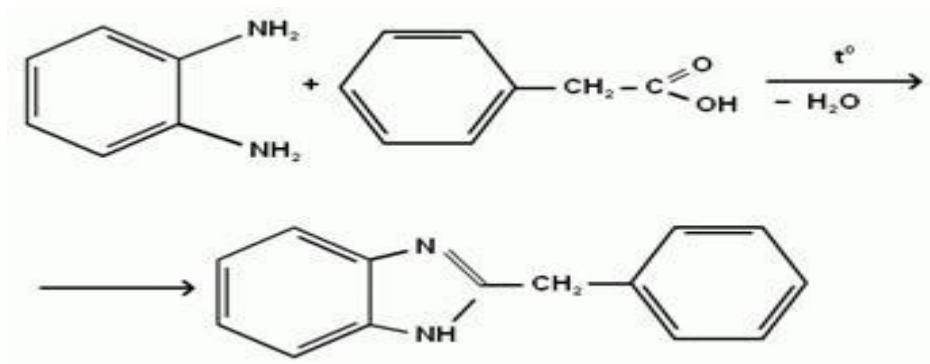
Форма выпуска: крем 1% в тубах по 20 г; 1% раствор во флаконах оранжевого стекла по 15 мл; таблетки интравагинальные по 0,1 г препарата.

6.3.7 Dibazolum (Bendazole hydrochloride). Дибазол (Бендазола гидрохлорид)

2-бензилбензимидазола гидрохлорид



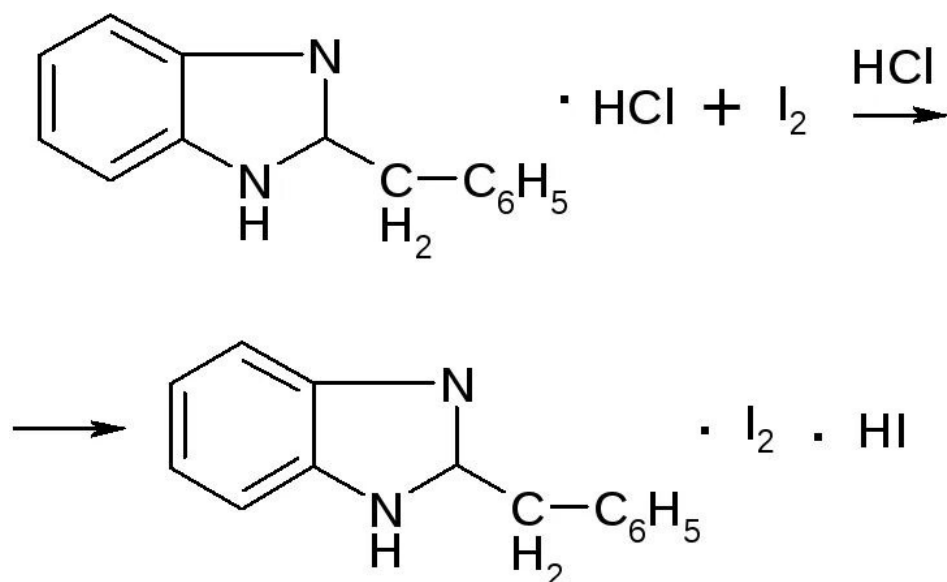
Получение: синтетически из орто-фенилендиамина и фенилуксусной кислоты.



Описание: белый или слегка с сероватым оттенком кристаллический порошок, горько-соленого вкуса. Гигроскопичен.

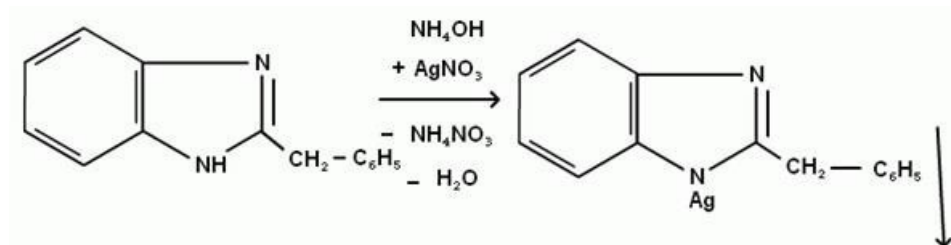
Растворимость: трудно растворим в воде и хлороформе, легко растворим в спирте, мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ФС предложено снять ИК-спектр препарата и сравнить его с прилагаемым к статье. Используется УФ-спектр 0,002% раствора бендазола в этаноле с 0,1 М раствором гидроксида натрия. Препарат имеет три характерных максимума при 244, 275 и 281 нм и при минимума. По ГФРК – 1) к препарату добавляют немного хлороводородной кислоты и 2-3 капли 0,1 М раствор йода, взбалтывают; образуется красно-серебристый осадок полийодида бендазола:



2) под действием аммиака осаждают основание бендазола, фильтруют; фильтрат, подкисленный азотной кислотой, дает реакцию на хлорида.

Имеются нефармакопейные реакции. Так, препарат взаимодействует с ванадатом аммония в концентрированной серной кислоте в присутствии хлороформа, слой которого постепенно приобретает вишневое окрашивание. При взаимодействии препарата со спиртовым раствором нитрата кобальта развивается голубое окрашивание раствора. Еще одна реакция может быть использована как для качественного, так и для количественного определения — при взаимодействии спиртового раствора препарата с концентрированным раствором аммиака и серебра нитрата выпадает белый осадок серебряной соли бендазола:



Осадок можно количественно отделить фильтрованием и обработать азотной кислотой, которая прореагирует с образованием нитрата серебра. Этот нитрат серебра можно оттитровать 0,1 М раствором тиоцианата аммония при индикаторе железоммонийных квасцах.

Можно непосредственно провести определение аргентометрическим методом по хлорид-иону.

Чистота: ФС и ГФРК устанавливают наличие примеси исходного продукта — о-фенилендиамина. Для этого 0,5 г препарата растворяют в воде, нагревают до 90 °С, подкисляют хлороводородной кислотой и приливают 1 каплю хлорида железа (III) — не должно появляться розового окрашивания.

Количественное определение: по ГФРК — неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты и ацетата ртути. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Возможен вариант использования смеси уксусного ангидрида и муравьиной кислоты, тогда ацетат ртути добавлять не нужно. В лекарственных формах бендазол рекомендовано определять методом спектрофотометрии, растворитель — смесь этанола и 0,1 М раствора гидроксида натрия, аналитическая длина волны — 244 нм.

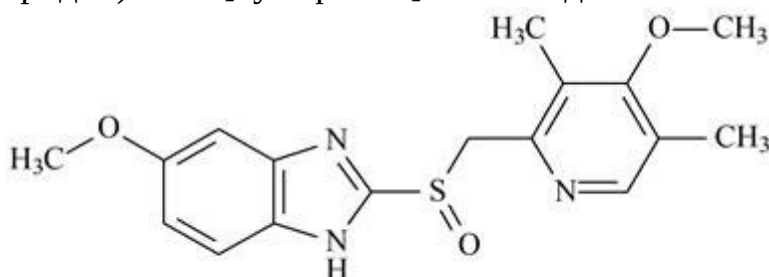
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре. В.рд. внутрь — 0,05 г; в.с.д. внутрь — 0,15 г.

Применение: разнообразно — как адаптоген, общеукрепляющее средство, вазодилатор, спазмолитик, гипотензивное средство.

Форма выпуска: таблетки по 0,02; 0,002; 0,003 и 0,004 г; 0,5% и 1% раствор в ампулах по 1, 2 и 5 мл.

6.3.8. Omeprazole (Omez). Омепразол (Омез)

5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридил)метил]сульфинил] бензимидазол



Описание: белый или почти белый порошок.

Растворимость: очень мало растворим в воде, трудно растворим в этаноле, растворим в метиленхлориде и разведенных растворах щелочей.

Подлинность: по ФС предложено снять ИК-спектр препарата и сравнить его с ФС. Методом УФ-спектрофотометрии определяется оптическая плотность 2% раствора препарата в метиленхлориде при 440 нм, она не должна превышать 0,1. Предложена также использовать метод ТСХ в сравнении с СОВС препарата в системе растворителей дихлорметан (насыщенный аммиаком) – дихлорметан-изопропиловый спирт (2:2:1).

Чистота: методом ГЖХ определяется примесь омепразола сульфона (не более 0,1%)

Количественное определение: в таблетках предложен метод кислотно-

основного титрования в водно-спиртовой среде. Титрант – 0,5 М раствор гидроксида натрия, КТТ устанавливают потенциометрически. Также предлагают проводить определение методом ВЭЖХ в сравнении с СОВС с последующим спектрометрированием при 280 нм.

Хранение: список Б; при температуре от 2 до 8 С в защищенном от света, сухом месте.

Применение: противоязвенное средство

Форма выпуска: капсулы по 0,02 г препарата.

1.4. Тесты для самоконтроля

1. Каким реактивом можно провести идентификацию дибазола в растворе для инъекций?

- А) реактив Драгендорфа (раствор висмута перйодида)
- В) реактив Нesslerа (раствор калия тетраидмеркурата щелочной)
- С) раствор танина
- Д) раствор меди сульфата
- Е) раствор йода в кислой среде

2. Химик-технолог ОТК фармацевтического предприятия при определении технологических примесей в дибазоле, растворяет его в воде при нагревании до 90оС, подкисляет раствором хлористоводородной кислоты, прибавляет раствор железа (III) хлорида; после осторожного перемешивания появилось розовое окрашивание. Какую примесь определил химик-технолог?

- А) гидразобензол
- В) бензил хлористый
- С) бензоилхлорид
- Д) дифенилуксусную кислоту
- Е) фенилендиамин

3. Каким фармакологическим действием обладает клонидина гидрохлорид (клофелин)?

- А) анальгезирующим
- В)противовоспалительным
- С)гипотензивным

D)жаропонижающим

E)антисептическим

4. Каким из предложенных методов невозможно количественно определить дибазол (2-бензилбенз - имидазола гидрохлорид)?

A) кислотно-основным титрованием (в спиртовой

среде) B)нитритометрически

C)неводного титрования

D)гравиметрия

E)аргентометрически

5. Каким фармакологическим действием обладают нафтизин и галозалин? A)анальгезирующим

A)сосудосуживающим

C)спазмолитическим

D)сосудорасширяющим

E)антисептическим

6. Производное имидазолина, имеющее два конденсированных бензольных кольца:

A) клон

идин

B)нафазолин

D) ксилометазолин

C)омепразол

E) бензойная кислота.

7. Появление окрашивания метронидазола при взаимодействии с натрия гидроксидом связано с наличием:

A) ароматической нитрогруппы

B) алифатической

нитрогруппы C)спиртового
гидроксила

D) метильного радикал

E) 2-имидазолина;

8. Нафазолин и ксилометазолин содержат в молекулах остаток: A) имидазола;

B) 1-имидазолина;

С) 2-имидазолина;

Д) имидазолина.

9. Специфической примесью для фенитоина является:

А) ацетофенон;

В) бензофенон;

С) бензиловый спирт;

Д) бензойная кислота.

Е) фенилендиамин

10. Каким фармакологическим действием обладает

метронидазол? А) Сосудосуживающим

В) антипротозойным

С) анальгезирующим

Д) сосудорасширяющим

Е) противовоспалительным

11. Для идентификации субстанции метронидазола в соответствии с ИЗД химик ОТК должен использовать метод УФ-спектроскопии. Сняв спектр метронидазола, он затем будет определять:

А) величину удельного

вращения В) показатель

преломления

С) положение максимума светопоглощения

Д) площадь сигнала резонанса

Е) интенсивность флюоресценции

12. Укажите, каким методом количественно можно определить дибазол гидрохлорид:

А) кислотно-основное титрование в неводных

средах В) броматометрия

С) гравиметрия

Д) комплексонометрия

Е) нитритометрия

13. В контрольно-аналитической лаборатории проводят полный фармакопейный анализ таблеток дибазола. Для идентификации этих таблеток в числе прочих реакций аналитик проводит реакцию на:

- A) сульфаты
- B) тартраты
- C) нитраты
- D) нитриты
- E) хлориды

14. Каким реактивом можно провести идентификацию дибазола в растворе для инъекций:

- A) реактив Драгендорфа
- B) реактив Несслера
- C) раствор танина
- D) раствор серебра нитрата
- E) раствор йода в кислой среде

15. Метод кислотно-основного титрования в среде протогенного растворителя применим для;

- A) неодикумарина
- B) дибазола
- D) индометацина
- C) клофелина
- E) бензойная кислота

7 ТЕМА: Характеристика ЛП, производных пиразола: антипирин, метамизол-натрий (анальгин), фенилбутазон (бутадион), пропифеназон. Синтез, свойства на основе химической структуры. Общие и частные методы анализа. Характеристика алкалоида платифиллина (платифиллин гидротартрат) как производного пирролизидина.

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часа

7.1. Цель: Оценка качества субстанций, производных пиразола: антипирин, метамизол-натрий (анальгин), фенилбутазон (бутадион), пропифеназон. Платифиллина (платифиллин гидротартрат) как производного пирролизидина.

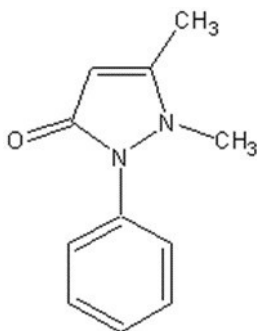
7.2. Основные вопросы темы:

1. Напишите формулы, латинские и химические названия лекарственных веществ: антипирин, анальгин, бутадiona.
2. Укажите функциональные группы лекарственных препаратов.
3. Какова общая схема получения лекарственных веществ производных пиразола?
4. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность лекарственных веществ производных пиразола?
5. С помощью, каких качественных реакций можно отличить друг от друга лекарственные вещества производные пиразола?
Напишите уравнения хим. реакций.
6. Какие химические реакции лежат в основе йодометрического определения антипирин и анальгин?
7. В чем заключаются особенности количественного определения бутадiona методом нейтрализации?
8. Какие химические процессы происходят при взаимодействии лекарственных веществ производных пиразола с хлоридом железа (III)?
9. Напишите уравнения химических реакций и укажите условия их выполнения. Можно ли использовать реакцию с хлоридом железа (III) для отличия антипирин, анальгин, бутадiona?
10. При определенных условиях антипирин и бутадion реагируют с нитритом натрия. Каковы эти условия?

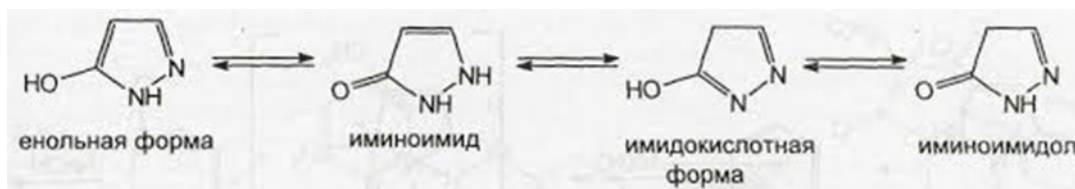
7.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

7.3.1. Основные понятия темы: Провести фармакологический анализ субстанций субстанции производных пиразола: антипирин, метамизол-натрий (анальгин), фенилбутазон (бутадion), пропифеназон, платифиллин (платифиллин гидротартрат) как производного пирролизидина по показателям качества ФС : «Получение ЛС» , «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

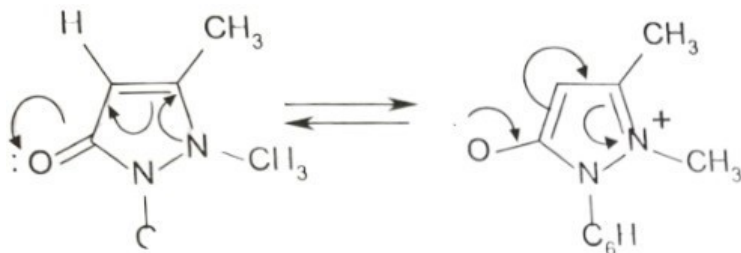
В 1883 г. Кнорром был синтезирован феназон (Антипирин), являющийся производным пиразолона-5 и родоначальником группы ныне широко применяемых анальгезирующих средств. Их общая формула:



Этим препаратам свойственна таутомерия, и они находятся в форме иминоимида:



Антипирин и анальгин растворимы в воде, что связано с особенностями их химического строения. Анальгин — натриевая соль замещенной сернистой кислоты. Растворимость антипирина в воде обусловлена его способностью образовывать при растворении в воде внутреннюю соль (цвиттер-ион) или бета-ионовую структуру, которая хорошо сольватируется водой:



Для производных пиразолона характерно поглощение в ИК- и УФ-областях спектра. УФ-спектры имеют два максимума в интервалах 243-245 нм и 265-275 нм. Данное свойство используют как для идентификации, так и для количественной оценки веществ в лекарственных формах.

Кислотно-основные свойства

Производные пиразолона имеют слабо выраженный основной центр - гетероатом азота в положении 2. Атом азота в положении 1 практически не проявляет основных свойств из-за влияния атома кислорода карбонильной группы и фенильного радикала.

Таким образом, антипирин - слабое однокислотное основание. Водный раствор его нейтрален ($\text{pH} = 6,0-7,5$).

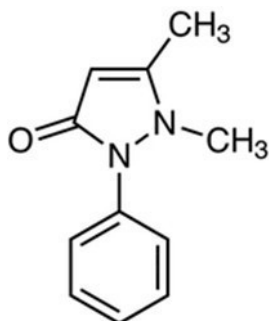
Анальгин — натриевая соль довольно сильной замещенной сульфокислоты, поэтому его водные растворы имеют нейтральную реакцию среды ($\text{pH} = 6,0-7,5$).

Как азотсодержащие органические основания лекарственные вещества группы пиразолона образуют с общеалкалоидными реактивами осадки комплексных солей. Следует отметить особенность проведения реакции с реактивом Люголя (раствор йода в калия йодиде). Антипирин с раствором йода сначала образует бесцветный йодопирин, поэтому при добавлении первых капель реактива происходит обесцвечивание йода, а затем (при избытке реактива) выпадает бурый осадок комплексной соли — перйодида.

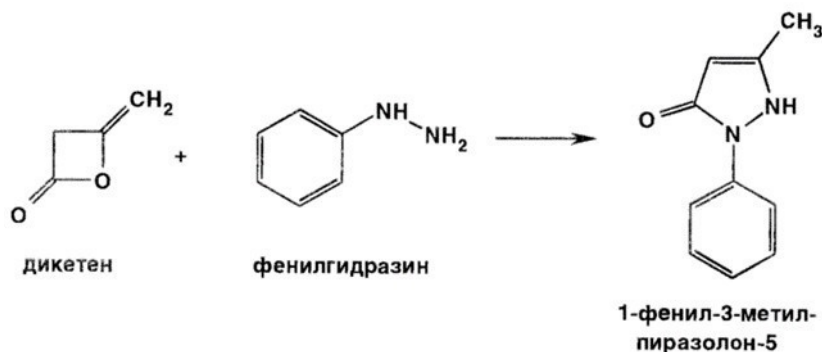
В случае анальгина при действии первых капель реактива идет окисление лекарственного вещества с образованием окрашенных продуктов, а при добавлении избытка реактива — осадок перйодида (или полийодида).

7.3.2 Phenazonum (Phenazone, Antipyrinum). Феназон (Антипирин)

ФП 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5

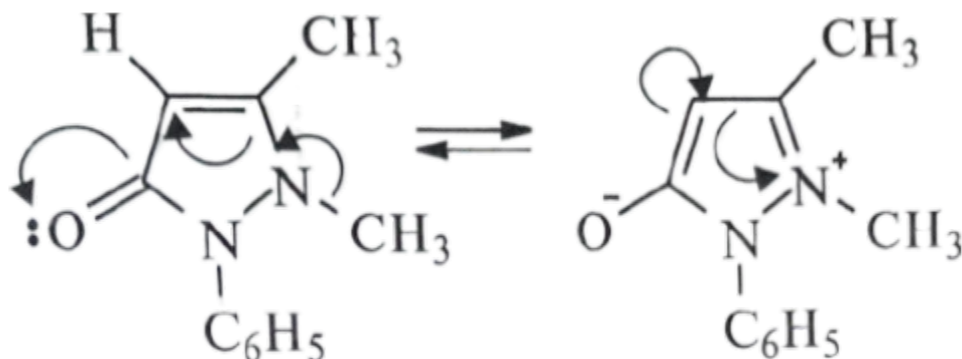


Получение: промышленное производство из дикетена, который конденсируют с фенилгидразином, а затем метилируют метиловым эфиром бензолсульфокислоты:

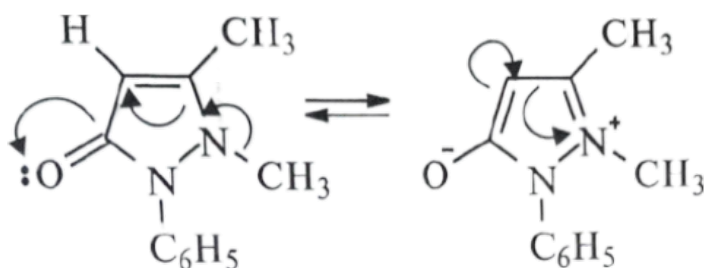


Описание: бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса.

Растворимость: очень легко растворим в воде за счет образования легко сольватируемого цвиттер-иона, легко растворим в спирте, хлороформе, трудно растворим в эфире:



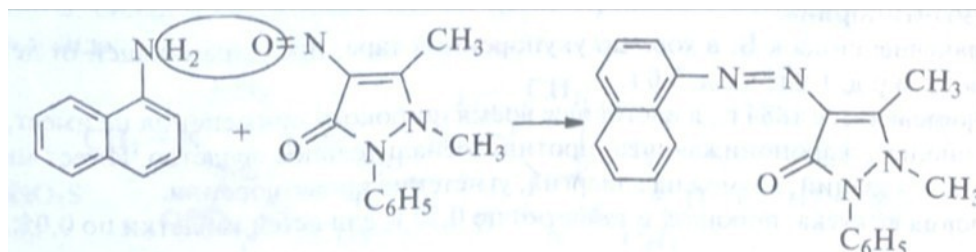
Подлинность: по ГФРК — 1) 2 мл препарата (1:100) от прибавления 1 капли раствора хлорида железа (III) окрашивается в интенсивный красный цвет. Образуется комплексная соль феррифеназон состава - 3Феназон х 2FeCl₃; 2) 2 мл раствора препарата от прибавления 1 капли раствора нитрита натрия и 10 капель разведенной серной кислоты приобретает изумрудно-зеленый цвет (эту же реакцию предлагает ФС для отличия от других производных пиразолона-5):



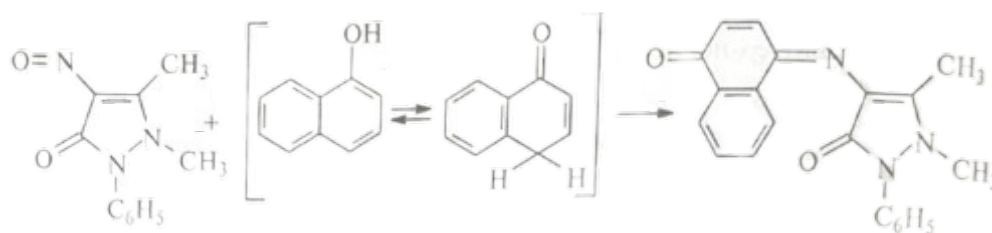
Так как в растворе препарат существует в виде цвиттер-иона, который обладает ароматическим характером, то структура его устойчива к окислению, но препарат легко вступает в реакции электрофильного замещения в положении 4. В этих условиях метамизол-натрий окрашивается в темно-синий цвет, который постепенно исчезает.

НД предлагает подтверждать подлинность по ИК-спектру, снятому в таблетке бромида калия. Полученный спектр сравнивают со спектром, прилагаемым к НД. Можно подтвердить подлинность методом УФ-спектрофотометрии - раствор препарата в 0,1 М растворе серной кислоты имеет максимум поглощения при 230 нм.

Из нефармакопейных реакций можно отметить реакцию образования азокрасителя на основе полученного нитрозопроизводного феназона:



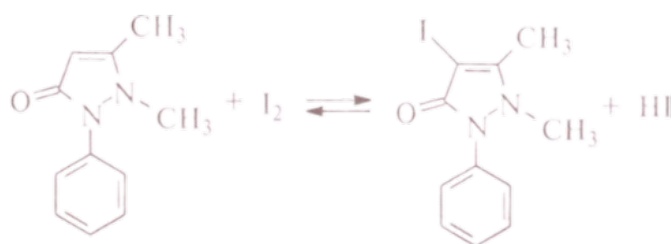
При сочетании нитрозофеназона (нитрозоантипирина) с α -нафтолом образуется индофеноловый краситель:



Препарат образует комплексное соединение зеленого цвета с раствором сульфата меди. Наличие основных свойств позволяет использовать для идентификации препарата общеосадительные реактивы на алкалоиды.

Чистота: определяют наличие полупродукта синтеза - бензолсульфоната натрия, наличие органических примесей, хлориды, прозрачность, цветность и реакцию раствора.

Количественное определение: по ГФРК — йодометрическое определение (обратное, по избытку), основанное на реакции электрофильного замещения в положение 4. Для предотвращения адсорбции йода на осадке его растворяют в хлороформе. В реакционную смесь также необходимо добавлять ацетат натрия для перевода образующейся йодоводородной кислоты в ее натриевую соль для сдвига равновесия вправо:



Избыток йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия. Нефармакопейно предложено прямое йодхлорометрическое определение препарата - титрант 0,1 М раствор йодмоноклорида, при индикаторе крахмале, в присутствии капли раствора йодида калия. Возможно обратное определение по избытку 0,1 М раствора йодмоноклорида, добавленного в раствор в присутствии 10 мл 10% раствора калия йодида:

$\text{ICl (избыток)} + \text{KI} = \text{I}_2 + \text{KCl}$

Выделившийся йод оттитровывают тиосульфатом натрия. Можно провести определение методом фотоэлектроколориметрии на основе реакции образования нитрозоантипирина.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. В.р.д. 1,0 г; в.с.д. 3,0 г.

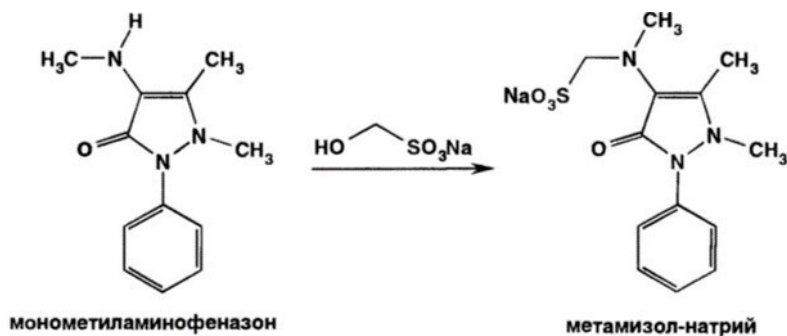
Применение: с 1884 г., в настоящее время широкого применения не имеет, болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство. Имеет много противопоказаний, возможна аллергия, угнетение кроветворения.

Форма выпуска: порошок и таблетки по 0,25 г; для детей таблетки по 0,05; 0,1; 0,15 г.

7.3.3. Metamizole Sodium (Analginum). Метамизол-натрий (Анальгин)

1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5- N-метансульфонат натрия

Получение: из монометиламинофеназона и формальдегид-гидросульфита натрия:



Описание: белый или с желтоватым оттенком крупно-игольчатый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. В присутствии влаги быстро разлагается; водные растворы при стоянии желтеют.

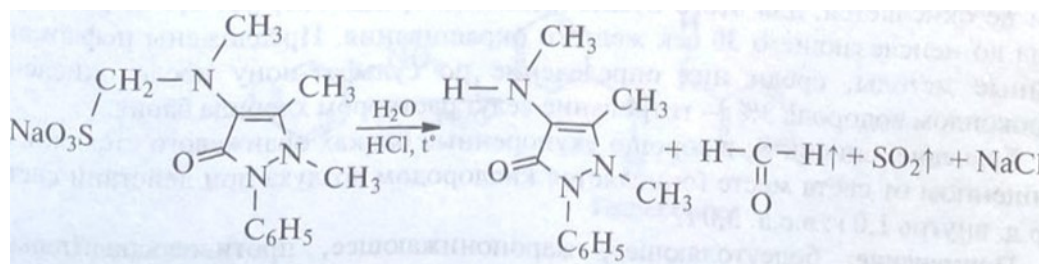
Растворимость: растворим в 1,5 частях воды, 160 частях 95% спирта, практически нерастворим в эфире, хлороформе и ацетоне.

Подлинность: ГФРК — 1) по ИК-спектру, снятому в таблетке бромида калия, его сравнивают с рисунком спектра в НД; 2) методом УФ-спектрофотометрии — 0,002% раствор препарата в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум при 258 нм; водный раствор препарата имеет максимумы при 237 и 270 нм; 3) 0,1 г препарата растворяют в нескольких каплях воды, приливают 5 мл 95%спирта и 0,5 мл хлороводородной кислоты. После растворения препарата приливают 5 мл 0,1 М раствора йодата калия; раствор окрашивается в малиновый цвет: при дальнейшем прибавлении реактива окраска усиливается и выпадает бурый осадок:



Выделяющийся при гидролизе метамизола-натрия оксид серы вступает в окислительно-восстановительную реакцию с йодатом калия с выделением свободного йода. Феназон не дает такой реакции в подобных условиях; 4) препарат нагревают с пероксидом водорода - сначала появляется легкое голубое окрашивание, а затем развивается красное окрашивание; 5) реакция Б на натрий.

Нефармакопейно: 1) препарат нагревают с 2 мл разведенной хлороводородной кислоты; сначала ощущается острый запах сернистого ангидрида, а затем формальдегида:



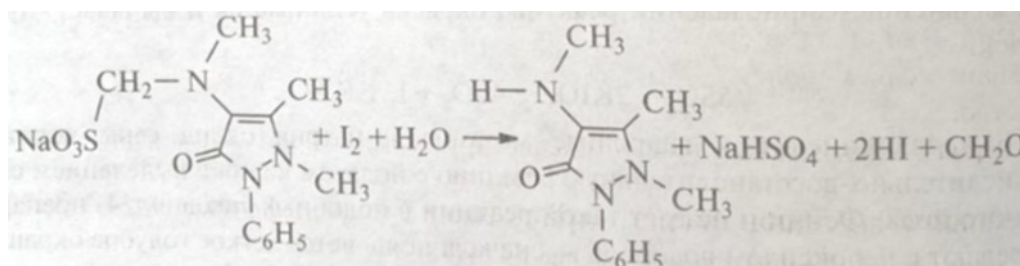
После охлаждения реакционной смеси в нее можно добавить раствор хлорида железа (II) — через 1-2 мин развивается темно-красное окрашивание.

Применяются также нефармакопейные реакции, основанные на окислении препарата: 1) под действием 0,1 М раствора йода раствор препарата приобретает красно-фиолетовую или фиолетовую окраску, от избытка реагента переходящую в бурую; 2) раствор хлорида железа (II) окисляет препарат до продуктов, окрашенных в синий цвет; 3) в концентрированной серной кислоте под воздействием дихромата калия образуются продукты окисления зеленого цвета; 4) если же окислять препарат хлорной известью в сернокислой среде, то вначале появляется голубое окрашивание, переходящее в зеленое, а затем в желтое.

Так как при кипячении с минеральными кислотами выделяется формальдегид, то это можно использовать для получения ауринового красителя: в присутствии концентрированной серной кислоты при нагревании добавляют салициловую кислоту и при последующем кипячении в реакционной смеси развивается яркое красное окрашивание. Препарат образует комплексное соединение зеленого цвета с раствором сульфата меди. Наличие основных свойств позволяет использовать для идентификации препарата общесадительные реактивы на алкалоиды. Наличие серы можно подтвердить после минерализации препарата (прокаливают в смеси карбонатов калия и натрия) - после охлаждения плава его обрабатывают азотной кислотой, фильтруют и в фильтрате определяют сульфат-ионы реакцией с хлоридом бария.

Чистота: по ГФРК химическим способом подтверждают отсутствие примеси аминоантипирина (аминофеназона); ГФРК предлагает для этого применять метод ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254» в сравнении с СОВС 4-аминофеназона или метод ВЭЖХ. Препарат должен выдерживать испытание на мышьяк.

Количественное определение: по ГФРК - прямая йодометрия в спиртовой среде:



Навеску растворяют в спирте для предотвращения преждевременного гидролиза препарата. Разложение препарата происходит под действием приливаемой хлороводородной кислоты. Выделяющийся формальдегид в таких условиях йодом не окисляется, для этого нужна щелочная среда. Титруют 0,1 М раствором йода до исчезающего 30 сек желтого окрашивания. Предложены нефармакопейные методы, среди них определение по сульфат-иону после окисления пероксидом водорода 3% - титрование ведут раствором хлорида бария.

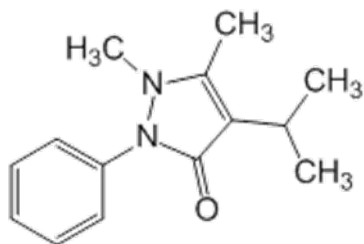
Хранение: список Б; в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте (окисляется кислородом воздуха при действии

света). В.р.д. внутрь 1,0 г; в.с.д. 3,0 г.

Применение: болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство.

Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,5 г; 25% и 50% растворы в ампулах по 1 и 2 мл. Таблетки для детей по 0,05; 0,1 и 0,15 г.

7.3.4. Propurphenazone. Пропифеназон НФП 1-фенил-2,3-диметил-4-изопропилпиразолон-5



Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: мало растворим в воде, легко растворим в спирте, метиленхлориде, хлороформе и эфире.

Подлинность: ФС предлагает подтверждать подлинность по ИК-спектру, снятому в таблетке бромиды калия. Полученный спектр сравнивают со спектром, прилагаемым к НД. Можно подтвердить подлинность методом УФ-спектрофотометрии - водный раствор препарата имеет максимум при 240 нм. Препарат обладает слабыми основными свойствами и ярко выраженными восстановительными. В водно-спиртовой среде пропифеназон от прибавления нескольких капель хлорида железа (III) образует продукт красно-коричневого цвета; после прибавления нескольких капель хлороводородной кислоты оно переходит в желтое. Под действием нитрата серебра образуется фиолетовое окрашивание, после чего выпадает серо-коричневый осадок металлического серебра. Наличие основных свойств позволяет использовать для идентификации препарата общесадительные реактивы на алкалоиды.

Количественное определение: для субстанции по НД — неводное титрование в среде диоксана. Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте; индикатор - кристаллический фиолетовый. Для определения препарата в составе лекарственных форм НД предлагает метод ВЭЖХ. Качественное и количественное определение проводятся одновременно по времени удержания пика в сравнении со СОВС пропифеназона.

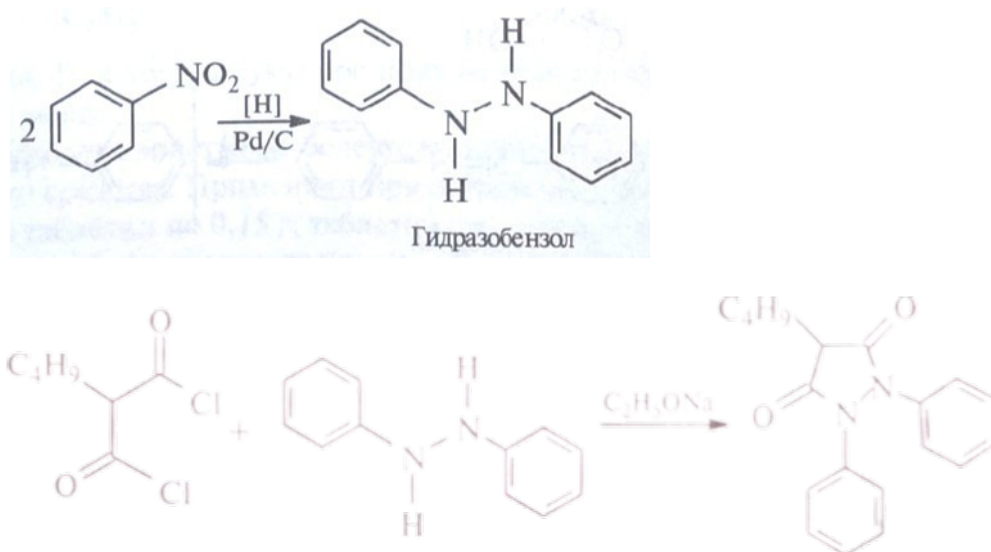
Хранение: список Б; в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Применение: болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство.

Форма выпуска: входит в состав анальгезирующих лекформ — «Саридон» по 0,15 г.

7.3.5. Butadionum (Phenylbutazonum, Phenylbutazone). Бутадион (Фенилбутазон) ФП 1,2-дифенил-4-бутилпиразолидин-дион-3,5

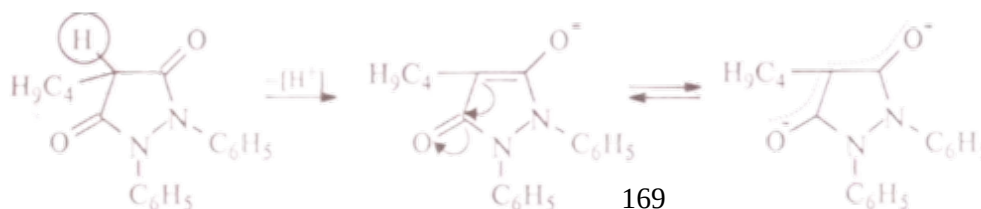
Получение: в несколько стадий. Вначале из нитробензола гидратацией над катализатором до гидразобензола; на второй стадии его конденсируют с хлорангидридом малоновой кислоты:



Описание: белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Растворимость: практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко растворим в эфире, ацетоне, хлороформе и растворе натрия гидроксида, практически нерастворим в разведенных кислотах.

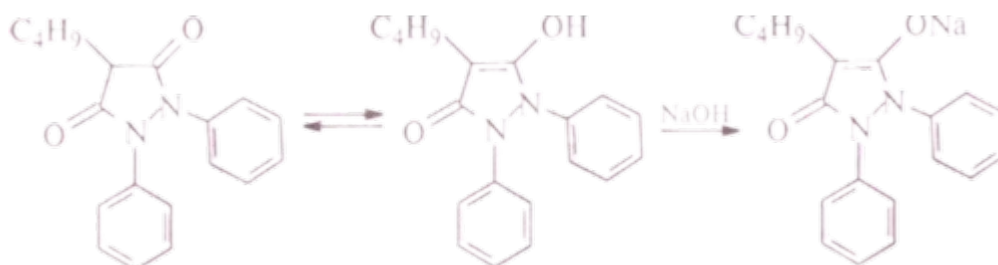
Подлинность: ФС предлагает подтверждать подлинность по ИК-спектру, снятому в таблетке бромида калия. Полученный спектр сравнивают со спектром, прилагаемым к НД. Можно подтвердить подлинность методом УФ-спектрофотометрии - раствор препарата в 0,01 М растворе гидроксида натрия имеет максимум поглощения при 264 нм. Препарат обладает свойствами СН-кислоты по атому углерода 4, а также способностью к кето-енольной таутомерии, и в щелочных растворах отщепляет подвижный атом водорода с образованием стабилизированной мезомерной структуры:



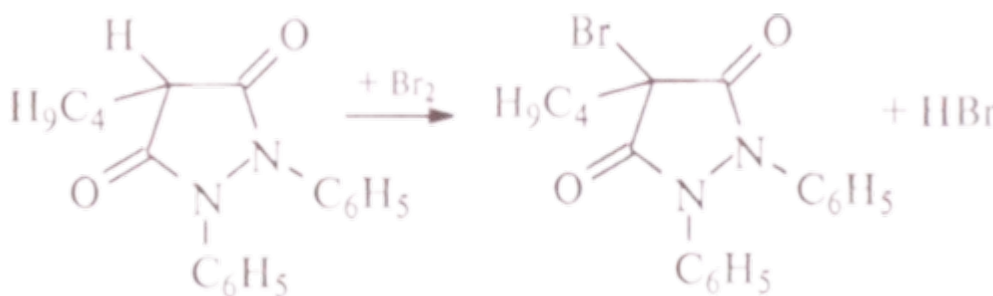
Препарат устойчив к окислению, которое может быть проведено только в жестких условиях, например - концентрированной серной кислотой и нитритомнатрия при нагревании. Это приводит к гидролитическому расщеплению с образованием гидразобензола и бутилмалоновой кислоты. Бутилмалоновая кислота в таких условиях декарбоксилируется с выделением углекислого газа (аналитический признак), а гидразобензол окисляется до азобензола – происходит образование вишнево-красного окрашивания (аналитический признак).

Фенилбутазон в концентрированной кислоте приобретает темно-красное окрашивание.

Препарат можно идентифицировать по реакциям осаждения солями: меди - с образованием осадка бледно-голубого цвета; серебра - осадка белого цвета и другими. До проведения реакции осаждения необходимо получить соль препарата с щелочным металлом, например, натрием, для образования енольной формы (в этой реакции также используется СН-кислотность препарата):



Препарат вступает в реакции электрофильного замещения. Это свойство может быть использовано как для идентификации препарата, так и для количественного определения. Под действием бромной воды атом водорода у С4 замещается на ион брома, образовавшееся бромпроизводное имеет характерную температуру плавления, а сама бромная вода в ходе реакции обесцвечивается:



На основе этой реакции можно использовать броматометрический метод определения препарата: титрант — 0,1 М раствор бромата калия, среда серной кислоты и присутствие бромида калия.

Чистота: должен отсутствовать гидразобензол. Не должно быть окрашивания после добавления хлорида железа (III) в концентрированной серной кислоте.

Количественное определение: по ФС — алкалометрический метод, основанный на кислотных свойствах препарата, которые усиливаются растворением в ацетоне

(ацетон также препятствует гидролизу образующейся натриевой соли). Титрант - 0,1 М раствор гидроксида натрия, индикатор - фенолфталеин:

Хранение: список Б; в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Применение: обладает свойствами болеутоляющего, жаропонижающего, противовоспалительного средства. Применяют при остром ревматизме, полиартритах.

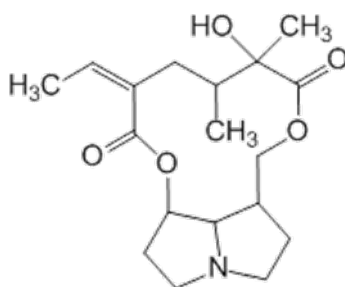
Форма выпуска: таблетки по 0,15 г; таблетки для детей - по 0,03 и 0,05 г; мазь 5% в тубах по 20 г; ранее выпускались таблетки в СССР амидопирин и бутадiona и поставлялись из Венгрии и Чехословакии под названием реопирин, пирабутол, а также и в виде ампульных растворов.

7.3.6. Производные пирролизидина

В 1935 г. А.П. Орехов с Р.А. Коноваловой извлекли из травы крестовника широколистного *Senecio rhombifolius* (синоним *Senecio platyphyllus*) семейства сложноцветных - Compositae алкалоид платифиллин и установили его строение. В состав платифиллина входит 1-метилпирролизидин:



Platyphyllini hydrotartras (Platyphylline hydrotartrate). Платифиллина гидротартрат ФП

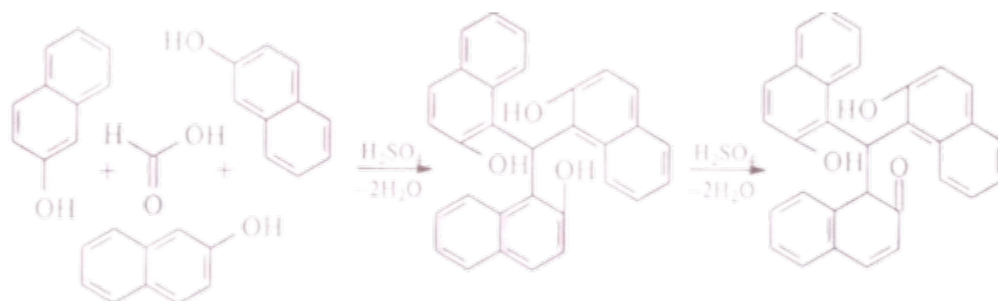


Получение: получают из травы дикорастущего многолетнего растения крестовника плосколистного.

Описание: белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость: легко растворим в воде, очень мало растворим в 95% спирте, трудно растворим в горячем спирте, практически нерастворим в хлороформе и эфире.

Подлинность: по ГФРК — 1) 0,01 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 2-3 капли реактива Майера (раствор йодида ртути в растворе йодида калия), выпадает белый осадок; 2) 0,01 г препарата растворяют в фарфоровой чашке в 10 каплях концентрированной серной кислоты, прибавляют несколько крупинок В-нафтола и нагревают на водяной бане; появляется зеленое окрашивание. Это образуется ауриновый краситель при дегидратировании винной кислоты серной кислотой. В результате получается глиоксаль и муравьиная кислота. Муравьиная кислота конденсируется с В-нафтолом с образованием красителя:



3) препарат растворяют в воде. Полученный раствор дает характерную реакцию А на тартраты — с ионом калия; образуется гидротартрат калия, выпадающий в осадок.

Существуют и нефармакопейные реакции подлинности, основанные на окислении препарата до окрашенных продуктов. Так, если к препарату добавить раствор бихромата калия, пергидроль в ацетоне и хлороформ, то хлороформный слой окрасится в синий цвет. Если к раствору препарата добавить раствор сульфата железа (II), перекиси водорода в щелочной среде, то появляется фиолетовое окрашивание. В фармакопейном определении используют общеосадительный реактив Майера, но препарат дает реакции и с другими общеосадительными реактивами, например - реактивом Драгендорфа. Винную кислоту можно подтвердить реакцией с раствором нитрата серебра. Вначале выпадает осадок серебряной соли винной кислоты, но если прилить раствор аммиака и нагреть, то на стенках пробирки выпадет осадок металлического серебра. Восстановительными свойствами обладает винная кислота (щавелевая кислота не дает такой реакции).

Чистота: по ФС методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254» определяют примесь алкалоида сенецифиллина — не более 1% хроматографируя с веществом-свидетелем в системе растворителей хлороформ-метанол-раствор аммиака.

Проявляют с помощью реактива Драгендорфа и проводят сравнение интенсивности и размеров пятен. ГФРК лимитирует количество хлоридов и сульфатов, сенецифиллин должен отсутствовать.

Количественное определение: по ГФРК - неводное титрование в среде безводной уксусной кислоты; титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты; индикатор - кристаллический фиолетовый. Параллельно проводят контрольный опыт. Предложены многочисленные нефармакопейные методы: 1) обратный йодометрический метод, на основе образования полийодида; 2) косвенная комплексонометрия; 3) метод ГЖХ; 4) спектрофотометрия при аналитической длине волны 220нм в буферном растворе; 5) фотометрия на основе цветных реакций, например, с пикриновой кислотой. Описаны и другие методы.

Хранение: список А; в сухом месте. В.р.д. внутрь - 0,01 г; в.с.д. — 0,03 г.

Применение: м-холинолитическое, спазмолитическое средство. Используют при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости.

Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,005 г; 0,2% раствор в ампулах по 1 мл.

7.4. Тесты для самоконтроля

1. Дважды сложным эфиром по строению

является: а) индометацин;

б) клофелин;

в) резерпин;

г) токоферола ацетат.

2. Гликозидом по строению является:

а) токоферола ацетат;

б) феппромарон;

в) индометацин;

г) рутозид.

3. В водном растворе образует внутреннюю соль

(цвиттер-ион): а) амидопирин;

б) антипирин;

в) дибазол;

г) анальгин.

4. По величине удельного вращения анализируют ЛС:
- а) анальгин;
 - б) резерпин;
 - в) неодикумарин;
 - г) бутадион.
5. Продуктами гидролитического расщепления резерпина являются вещества. а) кислота резерпиновая;
- б) спирт метиловый;
 - в) кислота триметоксибензойная;
 - г) кислота п-аминобензойная.
6. Кислотные свойства бутадиона обусловлены:
- а) амидной группой;
 - б) карбоксильной группой;
 - в) лактам-лак-тимной таутомерией;
 - г) кето-енольной таутомерией.
7. Окрашивание с раствором железа (III) хлорида дают:
- а) анальгин;
 - б) бутадион;
 - в) дибазол;
 - г) антипирин.
8. Обесцвечивание раствора йода с последующим образованием бурого осадка наблюдают у:
- а) клофелина;
 - б) амидопирин;
 - в) анальгина;
 - г) индометацина.
9. К реагентам, позволяющим дифференцировать амидопирин, анальгин и антипирин, относятся:
- а) кислота пикриновая, реактив Драгендорфа, железа (III) хлорид;

б) натрия нитрит в кислой среде, серебра нитрат, раствор йода;

в) натрия гидроксид, натрия хлорид, калия йодид;

г) кобальта хлорид, реактив Марки, таннин.

10. Осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами образуют лекарственные вещества:

а) неодикумарин;

б) дибазол;

в) пилокарпина гидрохлорид;

г) фурадонин.

11. Общей реакцией, характерной для неодикумарина и пило-карпина гидрохлорида, является:

а) образование индофенолового красителя;

б) комплексообразование с железа (III) хлоридом;

в) гидроксамоновая проба;

г) взаимодействие с общеалкалоидными реактивами.

12. Реакция кислотного гидролиза используется при определении подлинности лекарственных веществ:

а) дибазола;

б) рутина;

в) амидопирина;

г) антипирина.

13. Не окисляются раствором железа (III) хлорида лекарственные вещества: а) бутадиион;

б) анальгин;

в) амидопирин;

г) антипирин.

14. Метод кислотно-основного титрования в среде протогенного растворителя применим для:

а) неодикумарина;

б) дибазола;

в) индометацина;

г) клофелина.

15. Применение хлороформа необходимо при алкалиметрическом титровании в водной среде для:

а) дибазола;

б) бутадиона;

в) пилокарпина гидрохлорида;

г) индометацина.

8. ТЕМА: Лекарственные препараты, производные пиридина, производные пиридин-3-карбоновой кислоты: кислота никотиновая, никотинамид, никетамид (диэтиламид кислоты никотиновой); пикамилон. Производные пиридин-4-карбоновой кислоты (изоникотиновой кислоты): изониазид, фтивазид, ниаламид. Производные тиамида изоникотиновой кислоты: этионамид, протионамид. Производные пиридина, производные 2,6-диалкилпиридина: пармидин, эмоксипин. Производные пиридинметинола: пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат. Производные 1,4-дигидропиридина: нифедипин, амлодипин, безилат, никардипин. Характеристика свойств, требования к качеству и методы анализа.

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часа

8.1 Цель: Оценка качества субстанций: кислота никотиновая, никотинамид, никетамид, пикамилон, изониазид, фтивазид, ниаламид, этионамид, протионамид, пармидин, эмоксипин, пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат, нифедипин, амлодипин, безилат, никардипин по ФС.

8.2. Основные вопросы темы:

1. Напишите структурные формулы ЛС производных пиридина. Сгруппируйте их по характеру функциональных групп и связей. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства лекарственных веществ, отметив соответствующие структурные фрагменты молекул.

2. Объясните, с чем связано изменение окраски фтивазида при взаимодействии с кислотами и щелочами. Напишите уравнения происходящих реакций.

3. Как отличить никотиновую кислоту от ее производных (амида и диэтиламида)? Напишите уравнения химических реакций и объясните возможность их применения для количественного анализа.

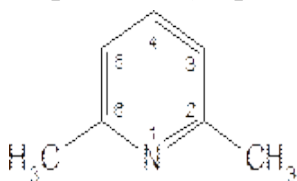
4. С какими структурными особенностями и химическими свойствами связано взаимодействие никотиновой кислоты и изониазида с сульфатом меди в разных типах реакций?
5. Объясните способность изониазида и фтивазида вступать в окислительно- восстановительные реакции. Приведите примеры использования их в качественном и количественном анализе.
6. Приведите примеры химических реакций и реагентов, подтверждающих характер пиридоксина гидрохлорида как азотсодержащего органического основания.
7. Укажите метод количественного определения, общий для никотинамида, фтивазида и пиридоксина гидрохлорида. Напишите уравнения реакций и объясните суть метода.
8. Укажите химические свойства пиридоксина гидрохлорида, обусловленные наличием в молекуле вещества фенольного гидроксила. Приведите реакции, подтверждающие эти свойства.
9. Объясните кислотно-основные свойства пармидина. Приведите характерные реакции. Напишите уравнения реакций, доказывающих принадлежность соединения к уретанам.
10. Исходя из химических свойств пармидина, предложите возможные методики количественного определения ЛС. Приведите уравнения реакций.

8.3 ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

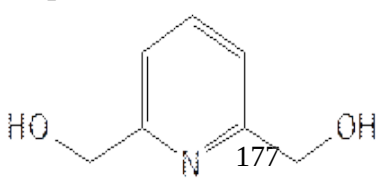
8.3.1 Основные понятия темы: Провести фармакологический анализ субстанций: кислота никотиновая, никотинамид, никетамид, пикамилон, изониазид, фтивазид, ниаламид, этионамид, протионамид, пармидин, эмоксипин, пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат, нифедипин, амлодипин, безилат, никардипин - по показателям качества ФС : «Получение ЛС» , «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

Производные 2,6-диалкилпиридина

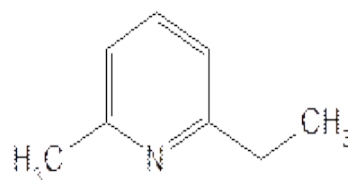
К препаратам этой группы относят производные 2,6-диметилпиридина - Пармидин (пирикарбат) и производные 6-метил-2-этилпиридина —



2,6-диметилпиридин
(2,6-лутидин)



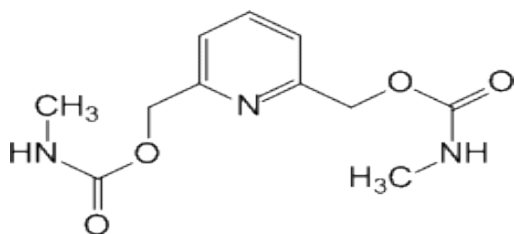
2,6-бис-оксиметилпиридин



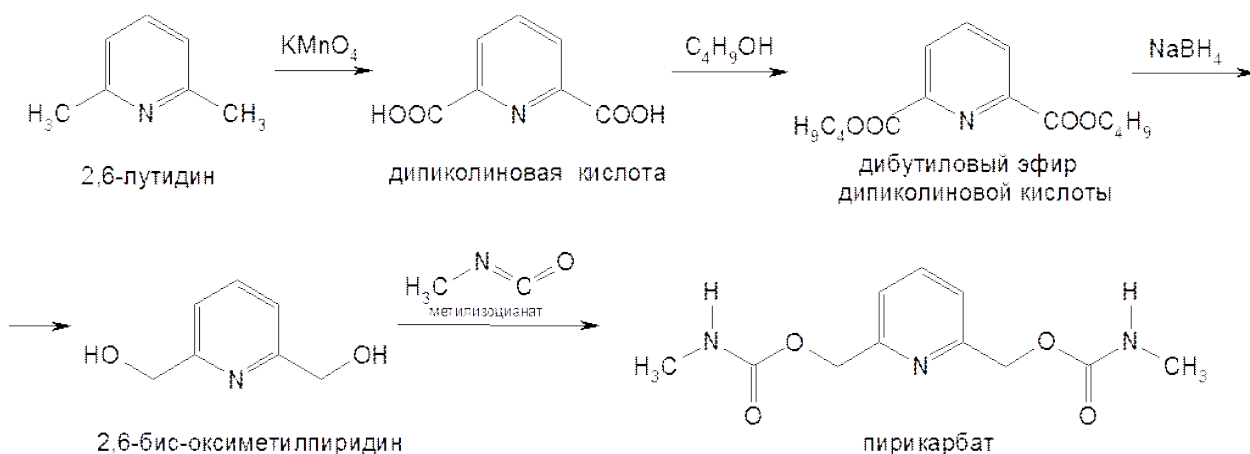
6-метил-2-этилпиридин

лекарственное средство эмоксипин:

8.3.2 Parmidinum (Pyricarbate, Pyridinolcarbamate). Пармидин (Пирикарбат, Пиридиноккарбамат) НФП 2,6-пиридиндиметанола-бис-метилкарбамат



Получение: синтез препарата состоит из нескольких стадий. Исходным продуктом является 2,6-диметилпиридин, который окисляют перманганатом для до дипикотиновой кислоты, затем получают ее дибутиловый эфир и восстанавливают его натрия борогидридом, а затем действием метилизоцианата получают препарат:



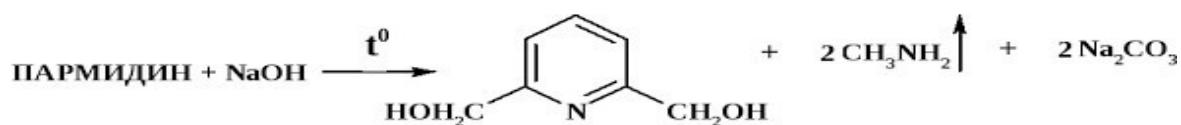
Описание: белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: очень мало растворим в воде, растворим в метаноле и хлороформе, умеренно растворим в этаноле.

Подлинность: 1) по ИК-спектру, после растирания препарата вазелиновым маслом. Снятый спектр должен полностью соответствовать приложенному ФС; 2) Уф-спектр 0,002% раствора препарата в хлороводородной кислоте имеет максимум поглощения при 268 нм.

Подлинность можно подтвердить химическими реакциями. При нагревании (пиролиз) производных пиридина в кристаллическом виде с карбонатом натрия образуется пиридин, обнаруживаемый по характерному неприятному запаху. Третичный азот определяется реакцией нагревания препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом — развивается желтое окрашивание переходящее в вишневое. N-метилуретановую группировку определяют после

проведения гидролиза щелочью при нагревании - выделяется метиламин. Его идентифицируют по запаху или посинению красной лакмусовой бумаги:



Чистота: примеси определяют методом ТСХ на пластинке «Силуфол УФ-254, в системе растворителей хлороформ-метанол (15:5). Определение проводят УФ-светом.

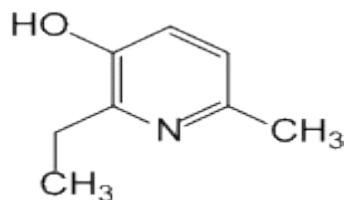
Количественное определение: метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты при индикаторе кристаллический фиолетовый, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты.

Хранение: общий список; в защищенном от света месте.

Применение: ангиопротектор — уменьшает проницаемость сосудов, восстанавливает микроциркуляцию при патологиях.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 г и 5% мазь в алюминиевых тубах по 30 г.

8.3.3 Емохірінум (Емохуріне). Эмоксипин НФП 6-метил-2-этилпиридин-3-ола гидрохлорид



Описание: от белого до белого с кремоватым оттенком цвета кристаллический порошок.

Растворимость: легко растворим в воде, хлороформе и этаноле, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ИК-спектру, после растирания препарата с вазелиновым маслом. Снятый спектр должен полностью соответствовать приложенному к ФС. УФ-спектр препарата в боратном буферном растворе в диапазоне 220-350 нм имеет два максимума при 250 и 325 нм и два минимума. Химическими методами можно также как и у пармидина подтвердить наличие пиридинового ароматического кольца реакцией пиролиза с карбонатом натрия и третичного азота по реакции с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом при нагревании.

Раствор препарата дает фармакопейные реакции на хлориды.

Чистота: примеси определяют методом ТСХ на пластинке «Силуфол УФ-254» в

системе растворителей бензол-этанол-раствор аммиака (45:13:1). Определение проводят УФ-светом.

Количественное определение: метод неводного титрования в среде безводной муравьиной кислоты и уксусного ангидрида в соотношении (1:50) при индикаторе кристаллический фиолетовый; титрант -0,1 М раствор хлорной кислоты.

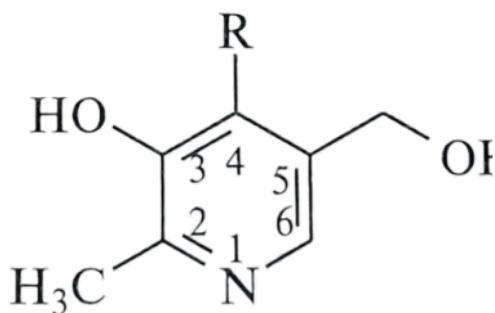
Хранение: список Б; в защищенном от света месте.

Применение: антиоксидант, в офтальмологии средство от внутриглазных кровоизлияний, ретинопатии, тромбоза центральной вены сетчатки, а также в общей практике как средство против перекисного окисления липидов и гипоксий.

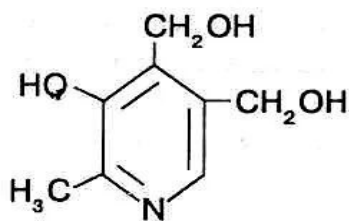
Форма выпуска: глазные капли _ 1% раствор по 5 мл; ампулы 1% и 3% раствора по 1мл и ампулы по 5 мл 3% раствора.

Производные пиридинметанола

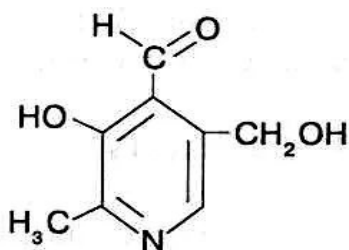
Эти витамины содержатся как в растениях - дрожжах, зернах злаков, не подвергнутых очистке, овощах, так и в органах животных — печени трески, мясе, молоке, яичном желтке. В СССР выделены впервые в 1937 г. из дрожжей. Витаминной активностью обладают несколько веществ, с общей формулой:



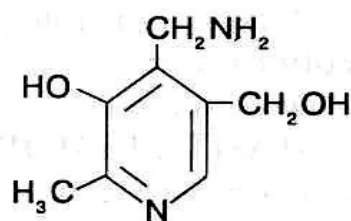
Препараты витамина В6 могут превращаться друг в друга:



пиридоксин

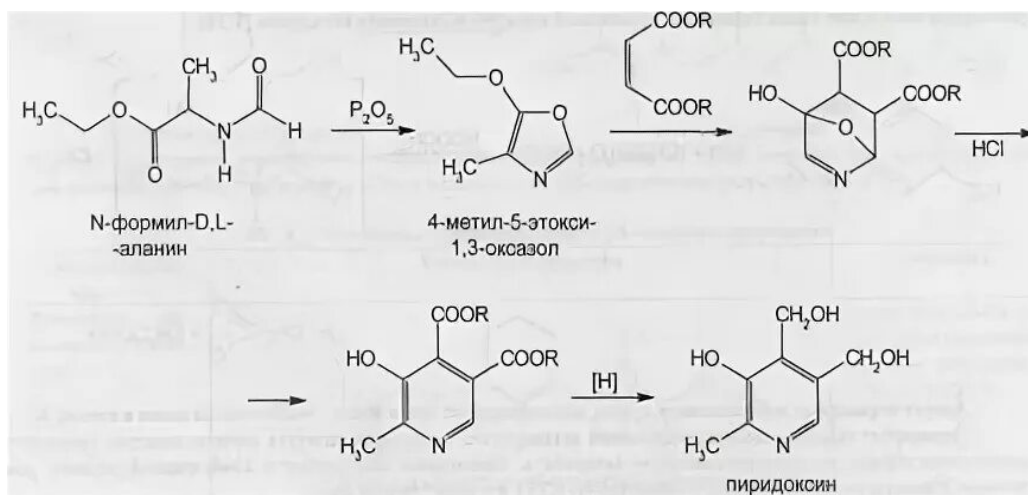


пиридоксаль



пиридоксамин

Основным препаратом группы является пиридоксина гидрохлорид. Известно много вариантов синтеза этого препарата, сравнительно простого по своему химическому строению. Наиболее эффективным является циклизация N-формил-D, L-аланина до производного оксазола, его циклизации с эфиром 1,4-бутендионовой кислоты и его расщепления в кислой среде до производного пиридина, которое подвергается восстановлению до пиридоксина:



8.3.4 Pyridoxini hydrochloridum (Pyridoxine hydrochloride).

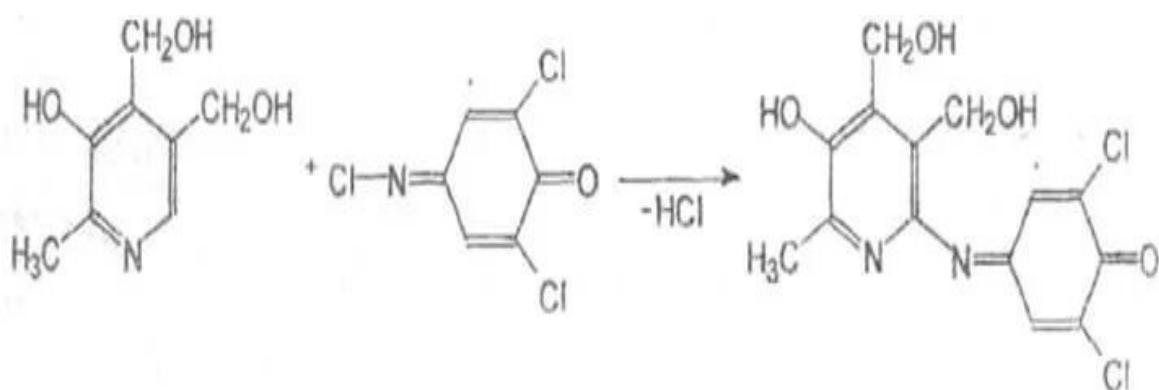
Пиридоксина гидрохлорид 2-метил-3-окси-4,5-ди-(оксиметил)-пиридина гидрохлорид

Описание: белый мелкокристаллический порошок без запаха, горьковато-кислого вкуса.

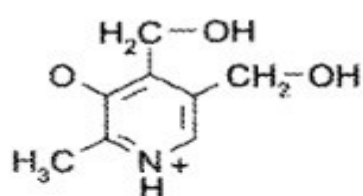
Растворимость: легко растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФРК – 1) снимают ИК- спектр препарата и сравнивают его с рисунком, прилагаемым к статье; 2) раствор субстанции разводят в 0,1 растворе хлороводородной кислоты, он имеет максимум при 290 нм; 3) раствор субстанции дает реакции на хлориды; 4) идентифицировать препарат можно УФ-спектром в фосфатном буферном растворе (pH7), где в диапазоне 280-450 нм у препарата имеются два максимума при 254 и 324 нм.

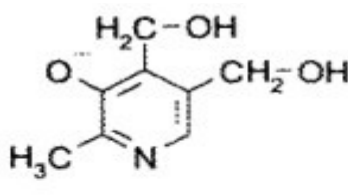
Реакции по ГФРК - 1) препарат растворяют в воде, прибавляют аммиачный буферный раствор, раствор 2,6-дихлорхинонхлоримида и бутиловый спирт, встряхивают реакционную смесь 1 мин; в слое бутилового спирта появляется голубое окрашивание. Это индофенольная реакция с образованием красителя:



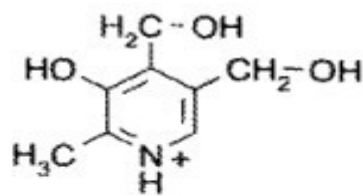
2) к 1 мл раствора препарата приливают 2 капли раствора хлорида железа (III); появляется красное окрашивание, исчезающее при прибавлении разведенной серной кислоты — реакция на фенольный гидроксил. Эта группа препаратов является амфотерными соединениями, имеющими разное строение при различных значениях pH, что можно определить, сняв их спектр:



Цвиттер-ион
pH нейтральный
 $\text{max}_1 = 253 \text{ нм}$
 $\text{max}_2 = 324 \text{ нм}$

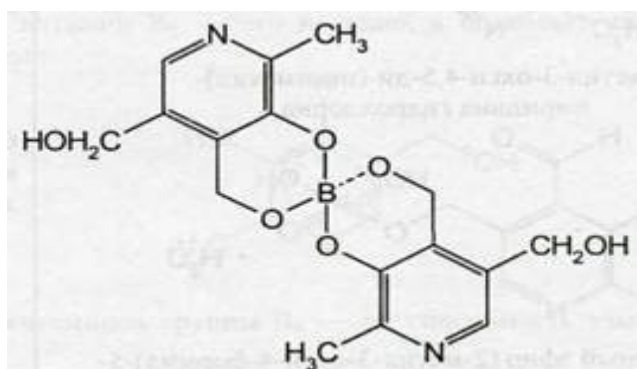


Фенолят
pH > 7
 $\text{max}_1 = 245 \text{ нм}$
 $\text{max}_2 = 349 \text{ нм}$



Соль по пиридиновому
атому азота, pH < 7
 $\text{max}_1 = 232 \text{ нм}$
 $\text{max}_2 = 290 \text{ нм}$

В присутствии борной кислоты образования индофенольного красителя не происходит, так как образуется боратный комплекс. Это служит дополнительным подтверждением подлинности препарата:

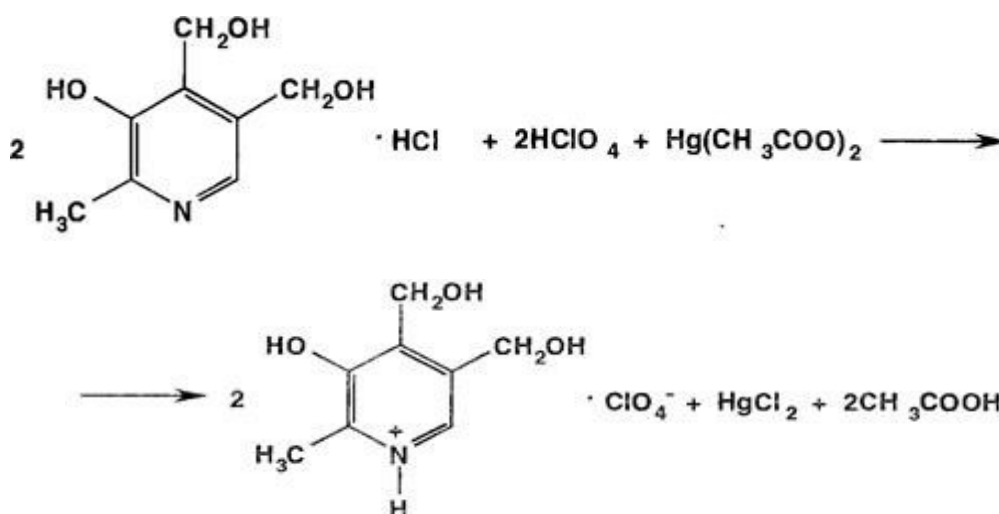


Можно использовать гетерополиоксиды — фосфорновольфрамовую и кремневольфрамовую — они образуют с препаратом белые осадки. При взаимодействии с ванадатом аммония в среде концентрированной серной кислоты происходит окислительно-восстановительная реакция, при которой ванадий

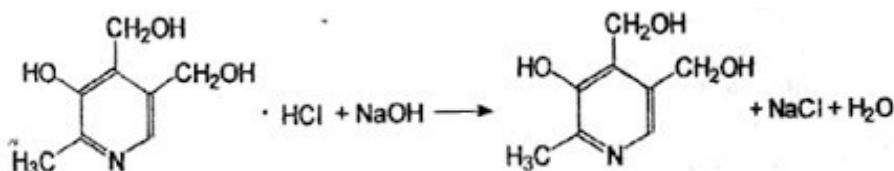
восстанавливается из состояния (V) до (V) или (II), что приводит к изменению окраски раствора.

Чистота: по ГФРК — определяется наличие специфической примеси — метилового эфира пиридоксина, которого не должно быть (в присутствии борной кислоты в слое бутилового спирта не должно появляться голубого окрашивания). ГФХП предлагает проводить исследования методом ТСХ на пластине силикагеля F-60. Общее количество примесей не должно превышать 0,5%.

Количественное определение: по ГФРК — неводное титрование в среде муравьиной кислоты и уксусного ангидрида; КТТ определяется потенциометрически или по индикатору кристаллический фиолетовый. ГФРК предлагала два метода - 1) неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты (навеску растворяют при легком нагревании) в присутствии раствора ацетата ртути (II); титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Параллельно проводят контрольный опыт:



2) по связанной хлороводородной кислоте, то есть метод нейтрализации. Препарат титруют 0,1 М раствором гидроксила натрия с индикатором бромтимоловый синий до первого появления голубой окраски:



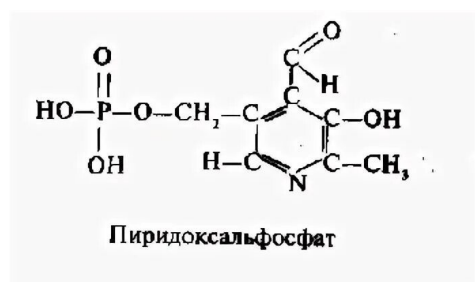
Определение препарата в таблетках проводят методом фотоэлектроколориметрии на основе реакции с 2,6-дихлорхинонхлоримидом при 620 нм (красный светофильтр) в кювете с толщиной слоя 3 см.

Хранение: общий список; в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла в прохладном месте.

Применение: при пеллагре, гепатитах, кожных заболеваниях.

Форма выпуска: порошок; таблетки пот 0,002; 0,005 и 0,01 г; ампулы 1% и 5% раствора по 1 мл. Препарат входит в состав многих поливитаминных препаратов (пентовит, пангексавит, гексавит, ундевит, компливит и др.)

8.3.5 Pyridoxalphosphatum (Pyridoxalphosphate). Пиридоксальфосфат 5-фосфорный эфир (2-метил-3-окси-4-формил)-5-оксиметилпиридина моногидрат

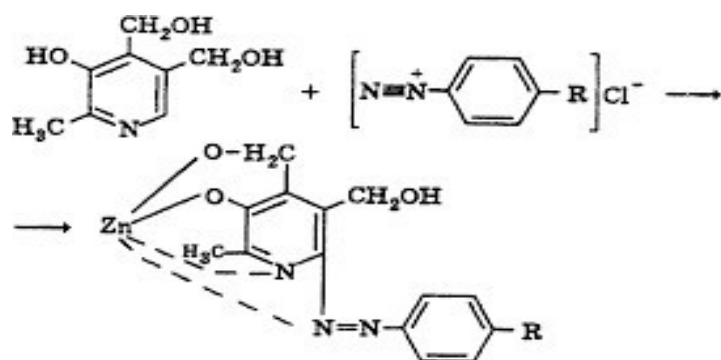


Описание: светло-желтый кристаллический порошок без запаха, неустойчив на свету.

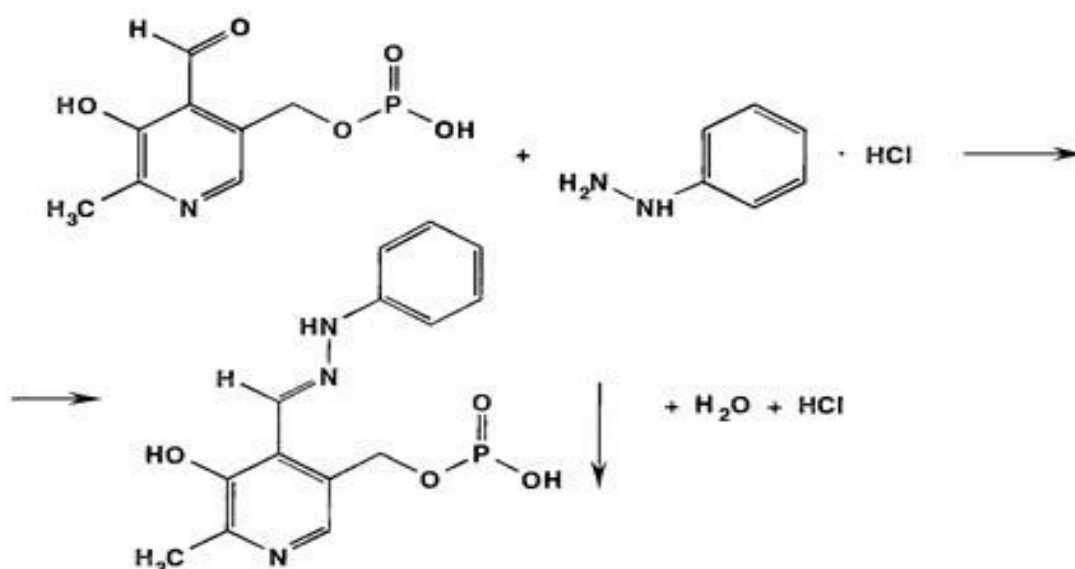
Растворимость: мало растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе и этаноле.

Подлинность: по УФ-спектру в фосфатном буферном растворе (рН7), где в диапазоне 280-450 нм у препарата имеются два максимума при 330 и 388 нм. ФС предлагает реакции, основанные на определении пиридинового цикла — при нагревании (пиролиз) производных пиридина в кристаллическом виде с карбонатом натрия образуется пиридин, обнаруживаемый по характерному неприятному запаху. Третичный азот определяется реакцией нагревания препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом развивается желтое окрашивание, переходящее в вишневое. Реакция на фенольный гидроксил — к 1 мл раствора препарата приливают 2 капли раствора хлорида железа (III); появляется красное окрашивание, исчезающее при прибавлении разведенной серной кислоты. Присутствие фенольного гидроксила в

молекулах препаратов позволяет вводить в положение 6 (а) различные диазосоединения - методика предложена А.М. Алиевым. Для повышения стойкости образующегося азокрасителя им предложено использовать металлокомплекс на основе хлорида цинка.



В качестве реактива на альдегидную группу предложен фенилгидразина гидрохлорид, который реагирует с препаратом с образованием желтого хлопьевидного осадка фенилгидразона:



Этот осадок растворяется в 0,1 М растворе гидроксида натрия. Наличие фосфатного остатка в препарате можно подтвердить после разрушения препарата - кипячения в присутствии азотной кислоты. Образовавшийся фосфат-ион осаждают молибдатом аммония — образуется желтый осадок.

Чистота: методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254» устанавливают наличие примеси пиридоксала — не более 1% и методом спектрофотометрии присутствие свободной фосфорной кислоты реакцией с раствором молибдата аммония (не более 0,4%).

Количественное определение: методом неводного титрования в среде смеси уксусного ангидрида и муравьиной кислоты; титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Параллельно проводят контрольный опыт.

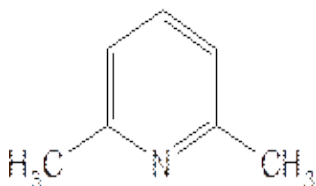
Хранение: общий список; в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре (препарат более стабилен).

Применение: при пеллагре, гепатитах, кожных заболеваниях.

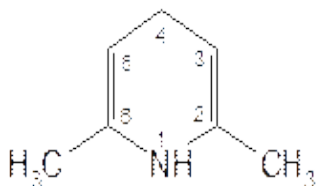
Форма выпуска: таблетки по 0,01 и 0,02 г, покрытые оболочкой желтого цвета, ампулы с содержанием 0,005 или 0,01 г в виде лиофилизированной массы светло-желтого цвета. Перед употреблением содержимое ампулы растворяют в 1-2 воды для инъекций.

Производные 1,4-дигидропиридина

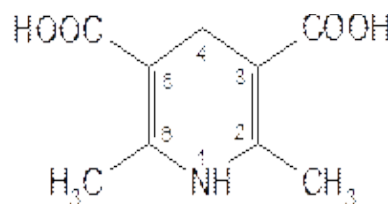
К препаратам этой группы относятся новые средства, синтезированные в девяностые годы прошлого века. Они уменьшают потребность миокарда в кислороде, являясь антагонистами ионов кальция по фармакологическому действию, расширяют коронарные и артериальные сосуды, оказывают гипотензивное действие. Основой этих препаратов является 1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновая кислота:



2,6-диметил-
пиридин

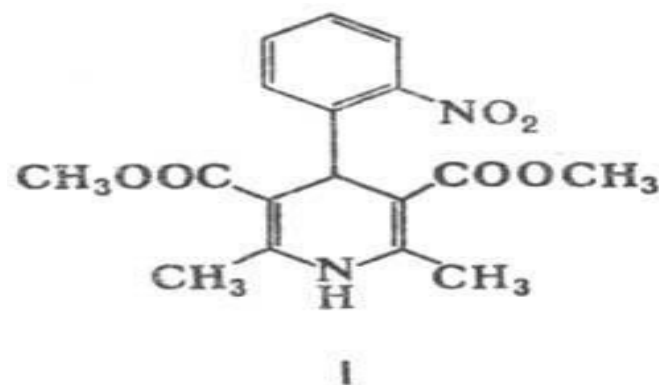


1,4-дигидро-
2,6-диметил-
пиридин

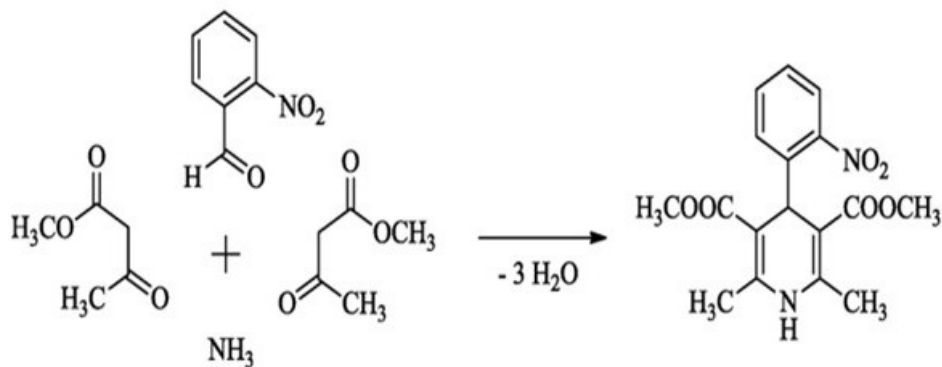


1,4-дигидро-
2,6-диметил-
пиридин-3,5-
дикарбоновая
кислота

Общая формула лекарственных веществ этой группы:

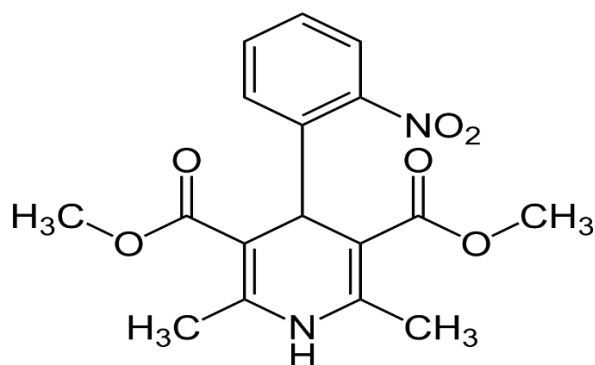


Синтезируют препараты конденсацией ароматических альдегидов с производными ацетоуксусного эфира в присутствии солей аммония:



8.3.6 Nifedipine (Cordafen, Cordipin, Corinfar, Phenyhydinum).

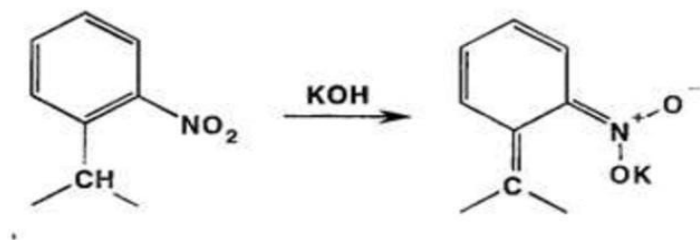
Нифедипин (Кордафен, Кордипин, Коринфар, Фенигидин). 2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты диметиловый эфир.



Описание: желтый кристаллический порошок, разлагающийся на свету.

Растворимость: практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, растворим в хлороформе, легко растворим в ацетоне и очень легко растворим в эфире.

Подлинность: ФС предлагает использовать метод ИК-спектроскопии, а снятый спектр сравнить с образцом. Определение можно проводить методом УФ-спектроскопии, где в диапазоне 215-390 нм 0,002% раствор препарата в этаноле имеет максимумы при 237 и 340 нм. Подлинность также можно подтвердить методом ТСХ на пластинках Кизельгель-б0 в системе растворителей тетрахлорметан-хлороформ-пропанол-1, находящихся в соотношении (70:20:10) с РСО препарата. Из химических реакций предложена реакция обусловленная наличием нитрогруппы образование калиевой соли. Реакция протекает в среде ДМФА, если к препарату добавить спиртовой раствор гидроксида калия (развивается красное окрашивание):



Также можно доказать наличие нитрогруппы гидрированием, для чего используют цинк и хлороводородную кислоту. Образовавшийся амин можно диазотировать нитритом натрия в кислой среде и провести реакцию образования азокрасителя.

Методом ВЭЖХ можно одновременно идентифицировать препарат, сравнивая пики исследуемого и стандартного препарата, и количественно его определить после разделения, детектируя при длине волны 237 нм.

Количественное определение: спектрофотометрия при 340 нм в этаноле. Расчеты проводят по результатам, полученным при определении РСО препарата.

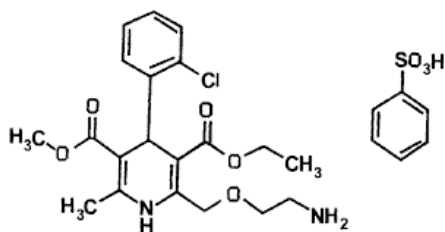
Хранение: список Б; в плотно укупоренной таре, в сухом, темном и прохладном месте, для предотвращения разложения (светолабилен!).

Применение: антагонист ионов кальция ИБС, стенокардия.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г, покрытые оболочкой желтого цвета; растворы для инъекций и приема внутрь; имеются пролонгированные формы препарата — Nifecard retard и другие с содержанием 20 мг препарата.

8.3.7 Amlodipine Besylate (Amlodipin, Norvasc). Амлодипина безилат (Амлодипин, Норваск). 3-этил-5-метилвый эфир (+/-)-2-[(аминометокси)метил-4-о-хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридинкарбоновой кислоты безилат

Описание: белый кристаллический порошок.



Растворимость: мало растворим в воде, умеренно растворим в этаноле.

Подлинность: по ГФРК — 1) снять ИК-спектр и сравнить его с прилагаемым к статье рисунком; 2) УФ-спектрометрия, где в диапазоне 300-400 нм препарат растворенный в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в метаноле, имеет

максимум при 360 нм. В таблетках препарат определяют методом ТСХ, в сравнении с РСО препарата.

Чистота: определяется метолом ВЭЖХ. Определяется вода по Карлу Фишеру микробиологическая чистота, остаточные органические растворители по ОФС ГФРК.

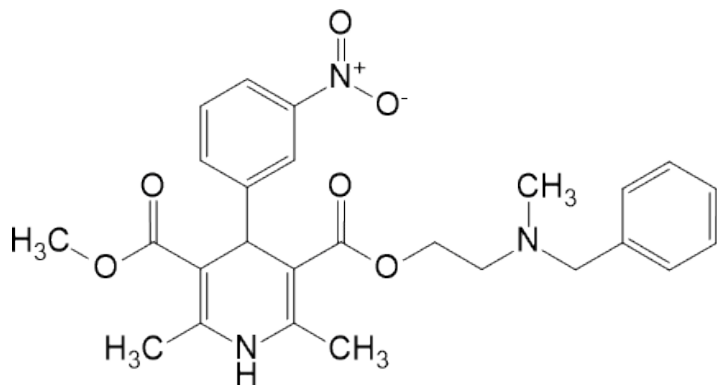
Количественное определение: по ГФРК для субстанции предложен метод ВЭЖХ, путем сравнения пиков исследуемого препарата и РСО . В таблетках ФС предлагает другой метод препарат извлекают из таблетки смесью растворителей — 0,1 М раствор хлороводородной кислоты в метаноле и спектрофотометрируют при длине волны 360 нм. Расчет производят по формуле, учитывающей спектрофотометрическое определение РСО препарата в тех же условиях.

Хранение: список Б; в плотно укупоренной таре, в сухом, темном месте при температуре не выше 25 градусов.

Применение: антагонист ионов кальция, ИБС, стенокардия.

Форма выпуска: таблетки по 0 005 г, которые принимают 1 раз в сутки.

8.3.8 Nicardipine hydrochloride. Никардипин

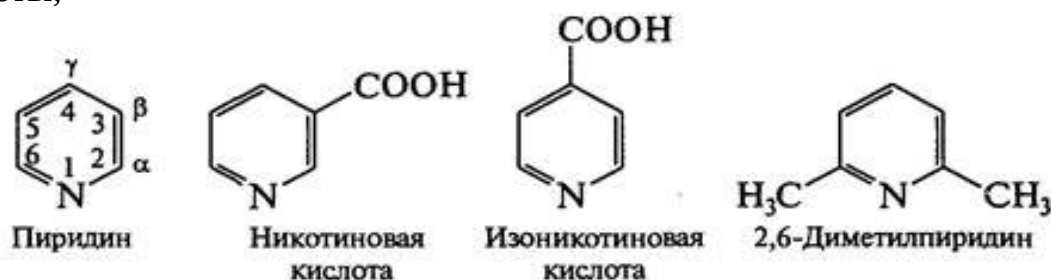


Препарат по структуре, свойствам, испытаниям и действию сходен с нифедипином.

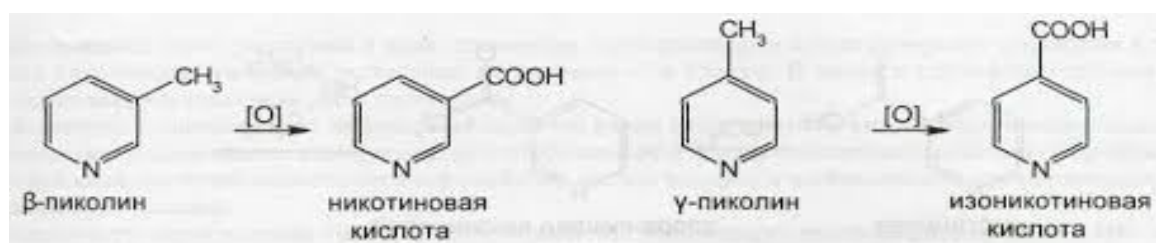
Форма выпуска: таблетки по 0.02 г; раствор для инъекций.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА — ПИРИДИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ.

Основой применяемых в медицинской практике производных пиридина является как сам пиридин, так и его производные — никотиновая и изоникотиновая кислоты;



Пиридинкарбоновые кислоты получают из пиколинов - веществ, содержащихся каменноугольной смоле. Перед этим пиколины фракционируют на α-, β- и γ-пиколины. Окислением β-пиколинов получают никотиновую, а окислением γ-пиколинов изоникотиновую кислоту:



Этот синтез имеет промышленное значение.

Открытие кислоты никотиновой произошло в 1867 г., а ее фармакологических свойств в 1937 г.. Этой группе препаратов как лекарственные средства используется и сама никотиновая кислота, и ее производные, промышленный синтез которых производится непосредственно из никотиновой кислоты.

8.3.9 Acidum nicotinicum (Nicotinic acid). Кислота никотиновая

Пиридинкарбоновая-3 кислота

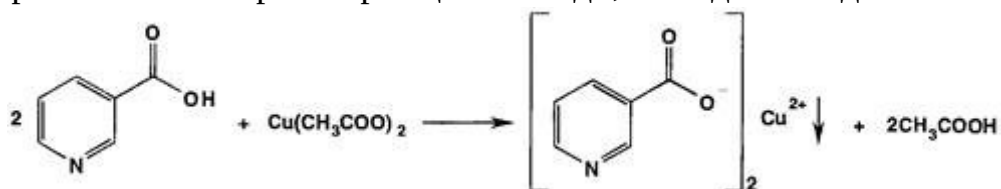


Описание: белый кристаллический порошок без запаха, слабо-кислого вкуса.

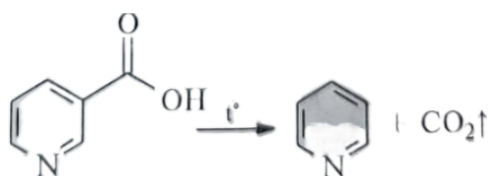
Растворимость: трудно растворим в воде и 95% спирте, растворим в горячей воде, очень мало растворим в эфире.

Подлинность: по ГФРК — 1) снимают ИК-спектр препарата и сравнивают его с рисунком, прилагаемым к статье; 2) к 3 мл теплого раствора препарата (1:100)

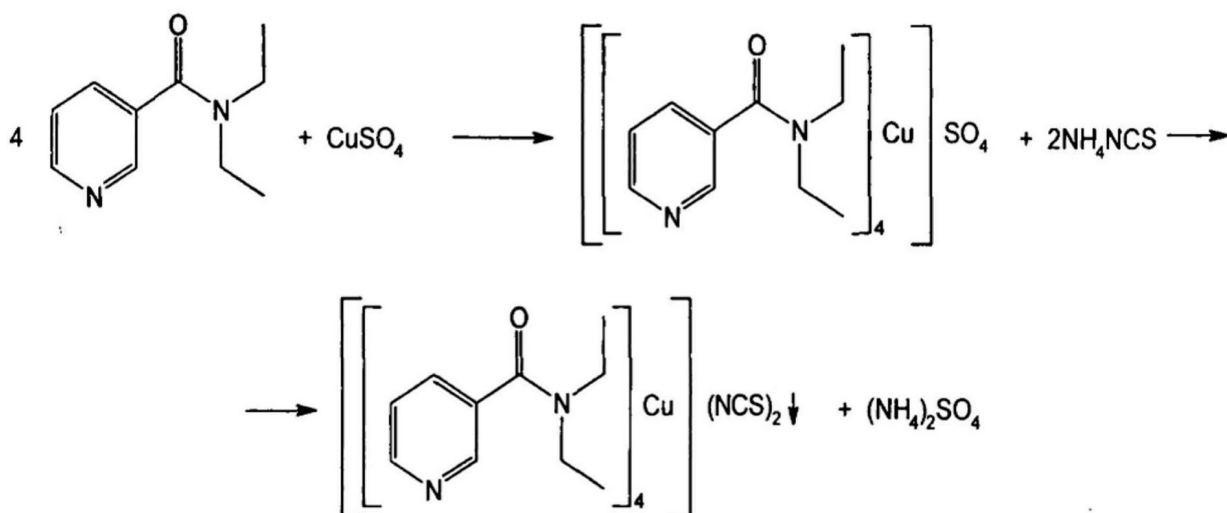
приливают 1 мл раствора ацетата меди; выпадает осадок синего цвета:



По ГФХ: 1) препарат нагревают с безводным карбонатом натрия, развивается запах пиридина:



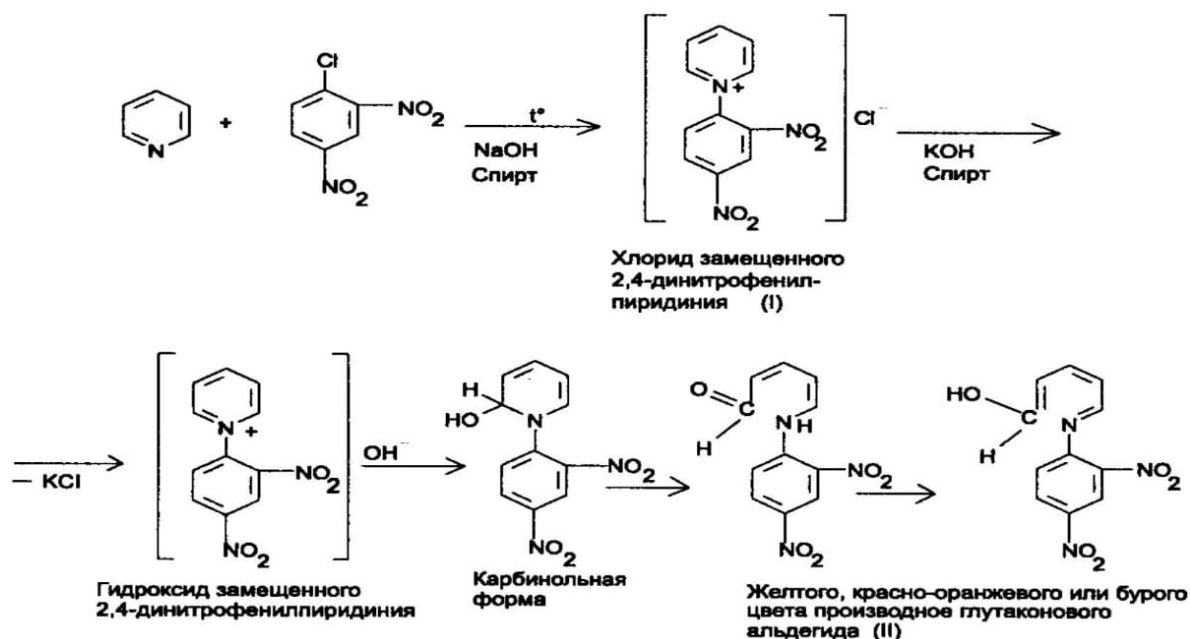
2) реакция аналогична взаимодействию с ацетатом меди, но в качестве реактива используют меди сульфат; 3) к 10 мл такого же раствора препарата приливают 0,5 мл раствора сульфата меди и 2 мл раствора роданида аммония; появляется зеленое окрашивание:



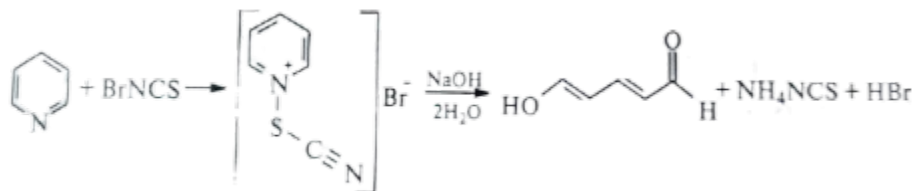
Реакция приведена на примере никетамида, который также образует тройное комплексное соединение, окрашенное в зеленый цвет.

Другие нефакопейные методы: УФ-спектрофотометрия — 0,002% раствор никотиновой кислоты в 0,1 М растворе гидроксида натрия в диапазоне 230-320 нм должен иметь три максимума поглощения при 258, 264 и 270 нм. Как и в случае другими производными пиридина, предложены реакции пиролиза, щелочного гидролиза, определение третичного азота, комплексообразования. Для производных данной группы характерна реакция образования полиметиновых красителей — производных глутаконового альдегида (реакция Цинке). В такую реакцию вступают производные пиридина, которых свободны положения 2 и 6 в цикле. Реакция заключается расщеплении пиридинового цикла в щелочной среде

в присутствии 2,4-динитрохлорбензола с образованием глутаконового альдегида. Вначале происходит образование соли пиридиния (состояние I), в условиях щелочной среды пиридиновый цикл разрушается с образованием производного глутаконового альдегида (состояние II), имеющего окрашивание от желтого до бурого; это производное — нестойкое соединение, которое гидролизуется с образованием глутаконового альдегида. В свою очередь, глутаконовый альдегид может существовать в двух таутомерных формах, одна из которых имеет желтое окрашивание:



Вместо 2,4-динитрохлорбензола реагентами, разрушающими пиридиновый цикл, могут выступать такие вещества как цианид брома, тиоцианат хлора, тиоцианат брома. Рассмотрим на примере последнего схему разрушения пиридинового цикла. Тиоцианат брома получают, добавляя тиоцианат аммония к раствору бромной воды до полного обесцвечивания. В щелочной среде и при нагревании образовавшийся реагент разрывает пиридиновый цикл с выделением глутаконового альдегида:



Если добавить первичный ароматический амин в реакционную смесь, то глутаконовый альдегид прореагирует с образованием шиффова основания, которые обычно окрашены в желтый, оранжевый и красный цвета.

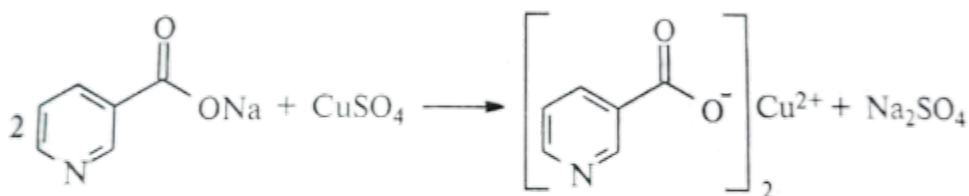
Чистота: ГФРК регламентируют наличие 2,6-пиридин-дикарбоновой кислоты в

реакции с раствором сульфата железа (II), окраска не должна превышать окраску эталона N 5a. Кроме 2,6-пиридин-дикарбоновой кислоты определяется 2,5-пиридин дикарбоновая кислота помощью эталона 6б. Посторонние примеси определяют методом ТСХ на пластинках силикагель 6о F-254 восходящим методом. Лимитируется количество сульфатов, хлоридов; должны отсутствовать нитраты; определяется микробное число.

Количественное определение: по ГФРК — метод нейтрализации в водном растворе. Навеску препарата растворяют в горячей воде и титруют после охлаждения 0,1 М раствором гидроксида натрия при индикаторе фенолфталеине до исчезающего 1—2 мин розового окрашивания:



Нефармакопейно препарат можно определить йодометрически после осаждения никотината меди. Однако вначале надо перевести препарат в соль действием гидроксида натрия. Далее к соли препарата приливают известное избыточное количество раствора меди сульфата, препарат реагирует с меди сульфатом и выпадает в осадок в виде никотината меди. К реакционной смеси добавляют достаточное количество калия йодида. Оставшееся количество меди сульфата реагирует с ним с выделением свободного йода, который определяют титрованным раствором тиосульфата натрия:



Так как в данной методике меди сульфат не является титрованным раствором, необходимо проведение контрольного опыта.

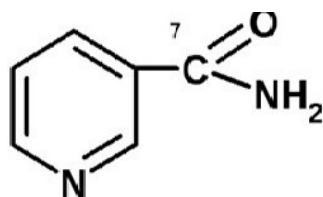
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение: витаминный препарат группы PP (Pellagra Preventive), сосудорасширяющее средство. В.р.д. внутрь 0,1 г; в.с.д. внутрь 0,5 г.

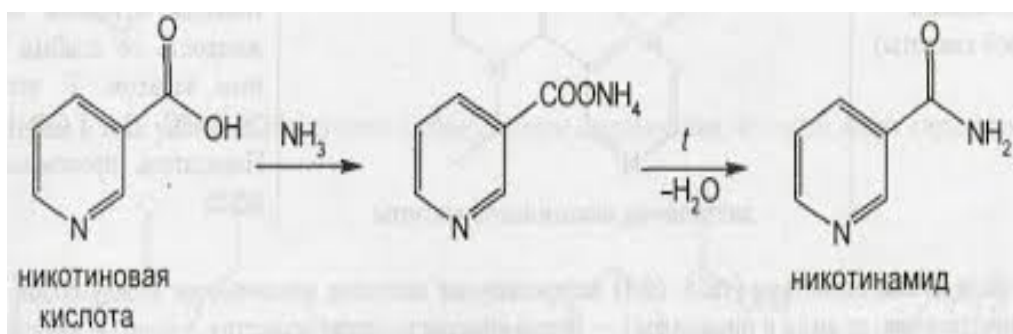
Форма выпуска: порошок; таблетки по 0,05 г; 1,7% раствор натрия никотината, соответствующий 1% раствору никотиновой кислоты в ампулах по 1 мл. Препарат

входит в состав комплексных лекарственных форм — «Никошпан», «Никоверин».

8.3.10 Nicotinamidum (Nicotinamide). Никотинамид Амид никотиновой кислоты



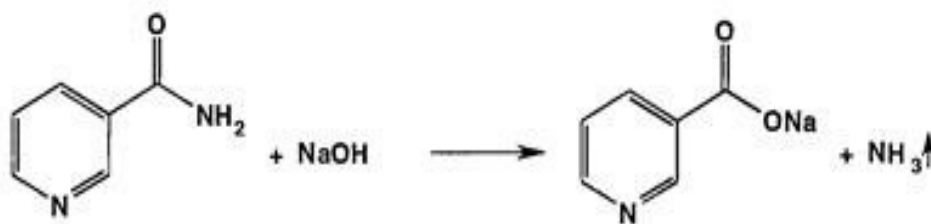
Получение: основной промышленный способ получения препарата заключается в пропускании газообразного аммиака через смесь растворов аммиака и никотиновой кислоты при высокой температуре:



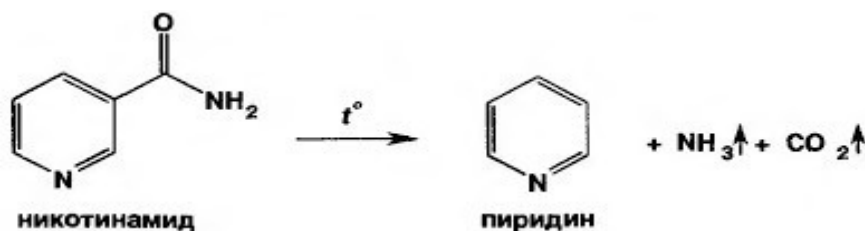
Описание: белый мелкокристаллический порошок, с очень слабым запахом, горьковатого вкуса.

Растворимость: легко растворим в воде и спирте, растворим в глицерине, очень мало растворим в эфире и хлороформе,

Подлинность: по ГФРК — 1) снимают ИК-спектр препарата в диске калия бромида и сравнивают его с рисунком, прилагаемым к статье; 2) препарат нагревают с раствором гидроксида натрия — развивается запах аммиака:



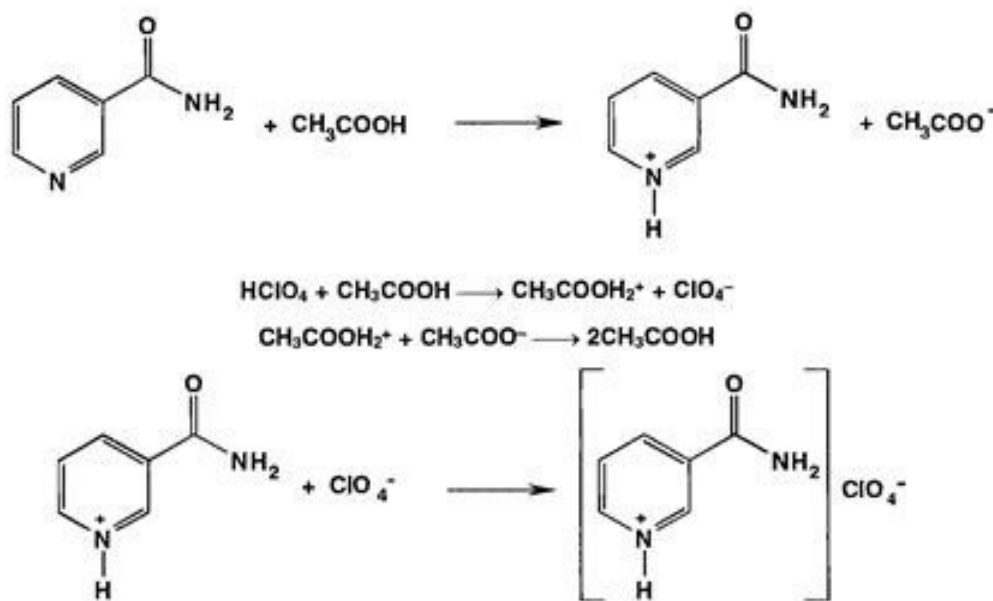
Неофициальные реакции: 1) препарат нагревают с карбонатом натрия, развивается запах пиридина:



Можно проводить идентификацию методом УФ-спектрофотометрии; так, никотинамид в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 261 нм. Как и в случае с другими производными пиридина, предложены реакции пиролиза, щелочного гидролиза, определение третичного азота, комплексообразования. Для производных данной группы характерна реакция образования полиметиновых красителей — производных глутаконового альдегида (реакция Цинке). В такую реакцию вступают производные пиридина, у которых свободны положения 2 и 6 в цикле. Третичный азот определяется реакцией нагревания препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом — развивается желтое окрашивание, переходящее в вишневое.

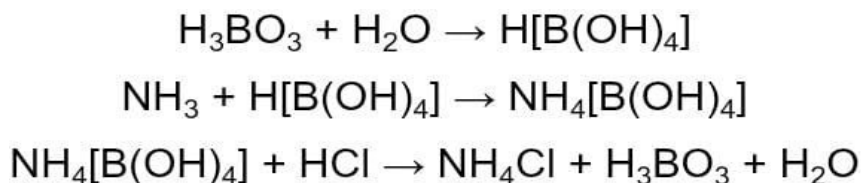
Чистота: ГФРК предлагает определить прозрачность, цветность и реакцию раствора, наличие органических примесей, потерю в весе при высушивании. Лимитируются сульфатная зола и тяжелые металлы. Посторонние примеси определяют методом ТСХ на силикагеле 60 Г-254. Определяется микробное число, потеря в весе при высушивании.

Количественное определение: по ГФРК — метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида; титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый:



Параллельно проводится контрольный опыт.

Нефармакопейно препарат можно определить методом Кьельдаля, двумя способами. Первый основан на разрушении препарата в сильнощелочной среде. При этом выделяется аммиак, который количественно переносится в приемник с титрованным раствором борной кислоты. Образовавшийся комплекс оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



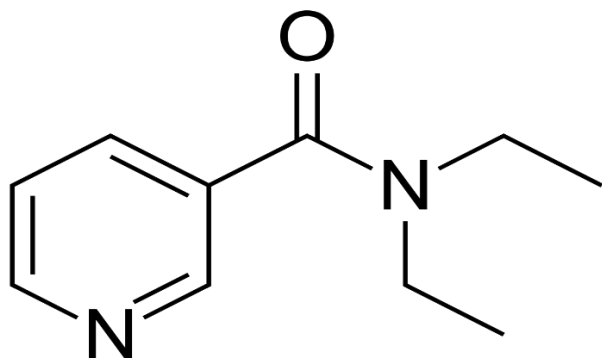
Другой метод основан на разрушении препарата при кипячении в 50% растворе серной кислоты. В результате образуется сульфат аммония в сильноокислотной среде. Среду превращают в щелочную, нейтрализуя кислоту гидроксидом натрия, далее поступают как в первом варианте при нагревании отгоняют аммиак в колбу с борной кислотой. Однако существует подвариант этого метода: аммиак отгоняют в колбу с титрованным избыточным количеством серной кислоты. Серная кислота связывает аммиак в сульфат аммония, а оставшуюся кислоту оттитровывают гидроксидом натрия.

Хранение: общий список по ГФРК; по М.Д. Машковскому 1997 года — список Б; в плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение: витаминный препарат группы В (РР).

Форма выпуска: порошок; таблетки по 0,015 г, 0,005 и 0,025 г; 1% раствор в ампулах по 1 мл; 2,5% раствор в ампулах по 1 и 2 мл.

8.3.11 Nicethamidum (Nikethamide, Cordiaminum). Никетамид (Кордиамин) ФП диэтиламид никотиновой кислоты



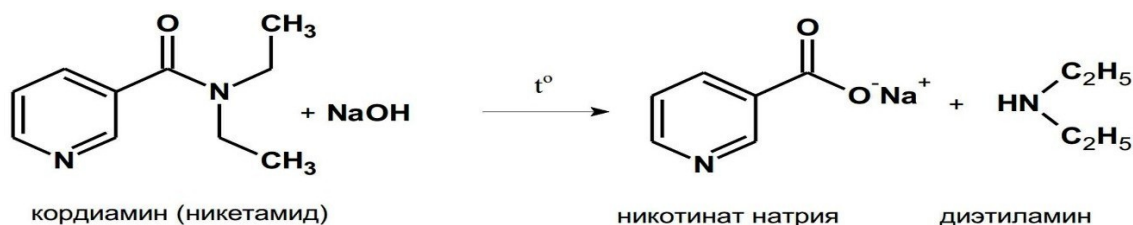
Получение: на никотиновую кислоту действуют диэтиламином совместно с трихлороксидом фосфора (V).

Связанную хлороводородную кислоту нейтрализует гидроксид калия.

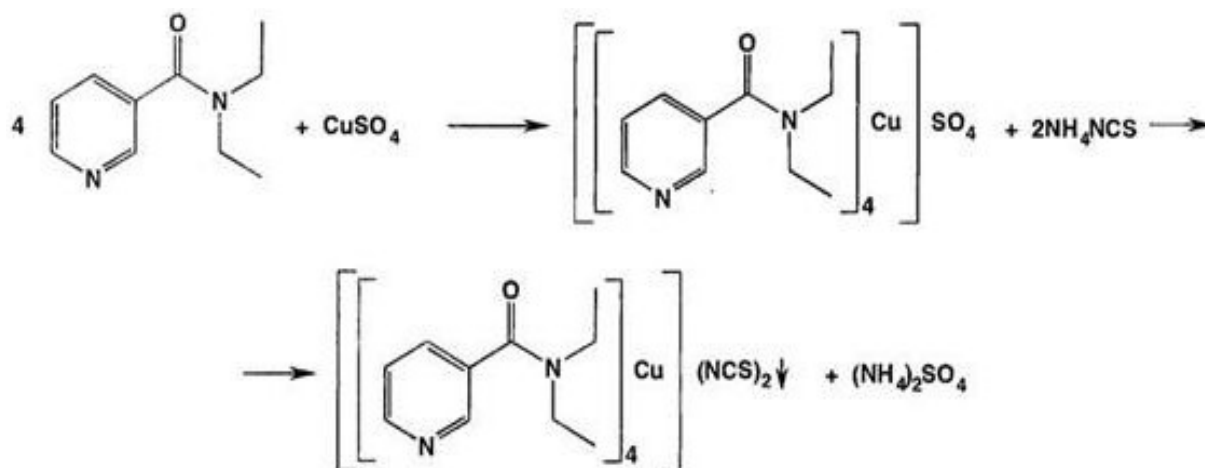
Описание: бесцветная или слабо желтая маслянистая жидкость со слабым своеобразным запахом.

Растворимость: смешивается с водой, 95% спиртом, эфиром и хлороформом во всех соотношениях.

Подлинность: по ГФРК - 1) при кипячении препарата с гидроксидом натрия выделяется диэтиламин, который обнаруживают по характерному запаху:



2) к 5 мл 10% раствора препарата приливают 5 мл сульфата меди; появляется синее окрашивание; после добавления 3 мл раствора роданида аммония образуется ярко-зеленый осадок:



3) препарат дает реакцию образования полиметиновых красителей (реакцию Цинке) при кипячении со спиртовым раствором 2,4-динитрохлорбензола раствор окрашивается в желтый цвет. После охлаждения и прибавления 1 капли раствора гидроксида натрия появляется фиолетовое окрашивание, которое при дальнейшем прибавлении нескольких капель гидроксида натрия постепенно переходит в буровато-красное.

ФС предлагает проводить определение подлинности методом ИК спектрометрии, предварительно запрессовав препарат в таблетку калия бромид. Полученный спектр должен совпадать с прилагаемым к статье. Можно проводить идентификацию методом УФ-спектрофотометрии; так, 0,0025% раствор никетамида в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в диапазоне 220-350 нм имеет максимум поглощения при 264 нм.

Как и в случае с другими производными пиридина, предложены реакции пиролиза, щелочного гидролиза, определение третичного азота (третичный азот определяется реакцией нагревания препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом - развивается желтое окрашивание, переходящее в вишневое), комплексообразования.

Чистота: по ГФРК определяют прозрачность и цветность раствора, его кислотность или щелочность, восстанавливающие вещества (с 0,05 мл 0,1 М раствора перманганата калия окраска должна оставаться розовой не менее двух

минут) и органические примеси при сравнении с эталоном.

Количественное определение: по ГФХ — определение методом Кельдаля, после 2 ч кипячения с обратным холодильником с 50% раствором серной кислоты. В колбу с борной кислотой будет отгоняться диэтиламин и образовываться тетрагидроксид диэтиламина, который оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты.

Хранение: список Б; в защищенном от света месте, бутылках оранжевого стекла.

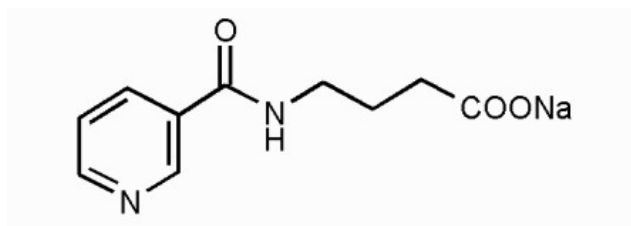
Применение: применяется для приготовления препарата «Cordiaminum» который используется как стимулятор нервной системы и analeptическое средство. В.р.д. внутрь и под кожу 2 мл; в.с.д. внутры под кожу - 6 мл. При отравлении наркотиками в.р.д. под кожу в вену - 5 мл.

Форма выпуска: флаконы для приема внутрь по 15 мл; ампулы по 1 и 2 мл; шприц-тубики по 1 мл.

8.3.12 Picamilonum (Picamilon). Пикамилон

натриевая соль N-никотиноил-у-аминомасляной кислоты

Описание: белый кристаллический порошок без запаха, гигроскопичен.



Растворимость: легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность: ФС предлагает проводить определение подлинности методом ИК-спектроскопии, предварительно смешав с вазелиновым маслом. Полученный спектр должен совпадать с прилагаемым к статье. Идентификацию можно провести по УФ-спектру. Как и в случае с другими производными пиридина, предложены реакции пиролиза, щелочного гидролиза, определение третичного азота (реакцией нагревания препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом — в случае пикамилона развивается фиолетовое окрашивание), комплексообразования. Препарат дает реакцию образования полиметиновых красителей (реакцию Цинке). Дает характерную реакцию на ион натрия — по окрашиванию бесцветного пламени в желтый цвет. При щелочном гидролизе препарат выделяет ГАМК.

Чистота: методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254» определяют примесь ГАМК (не более 0,1%) и возможное присутствие других примесей.

Количественное определение: по ФС — неводное титрование в смеси уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты; титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый.

Хранение: список Б; в защищенном от света сухом месте.

Применение: ноотропное и вазоактивное средство; используется для улучшения мозгового кровообращения, при вегетососудистой дистонии, при состоянии тревоги и страха.

Форма выпуска: таблетки по 0,01; 0,02 и 0,05.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА — ПИРИДИН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ.

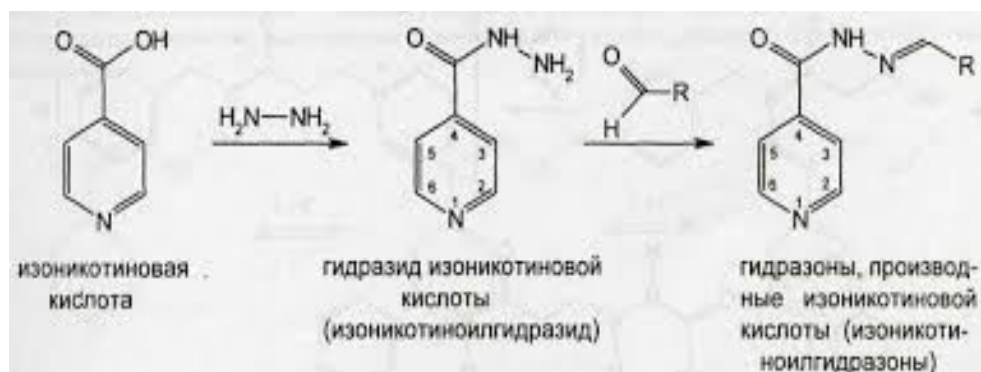
Изониазид, фтивазид, ниаламид.

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОАМИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ.

Этионамид, протионамид

Исследованиями в середине прошлого века было установлено, что производные пиридин-4-карбоновой кислоты обладают противотуберкулезными свойствами. Было синтезировано более 100 препаратов, обладающих такой активностью.

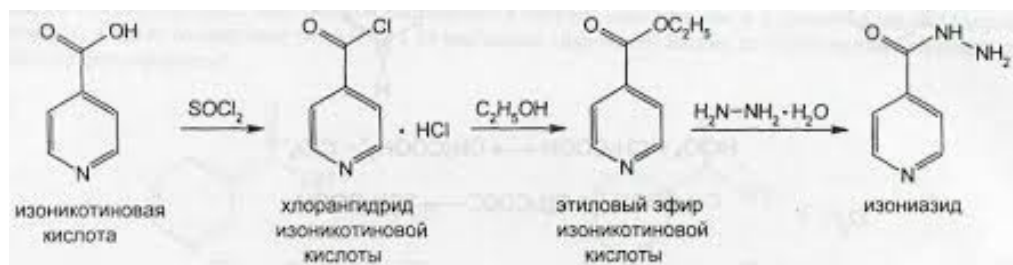
Наиболее интересными с фармакологической точки зрения были гидразиды изоникотиновой кислоты, представляющие собой продукты взаимодействия изоникотиновой кислоты с гидразинами, а также гидразоны — продукты взаимодействия гидразинов изоникотиновой кислоты с альдегидами:



8.3.13 Isoniazidum (Isoniazid). Изониазид

гидразид изоникотиновой кислоты

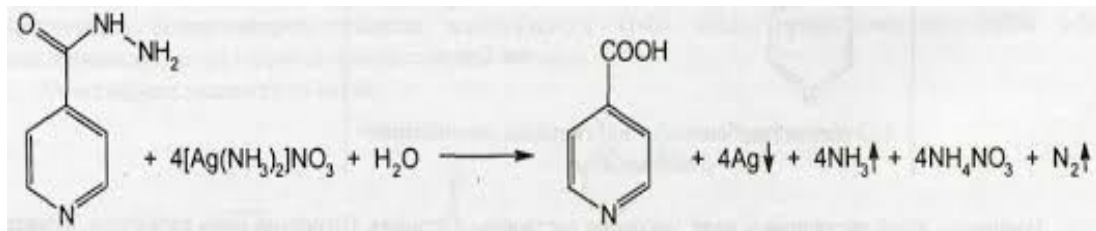
Получение: из изоникотиновой кислоты в хлорангидрид, затем через этиловый эфир в гидразид:



Описание: белый кристаллический порошок без запаха. горького вкуса.

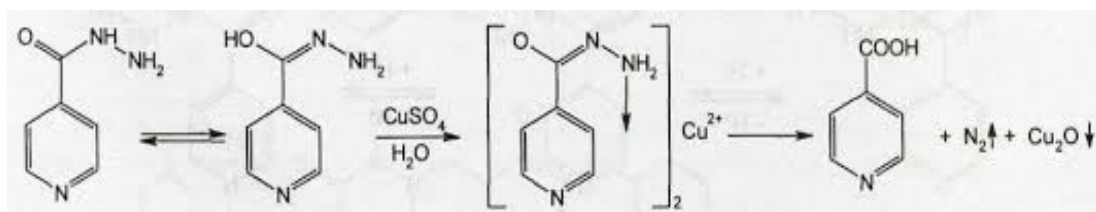
Растворимость: легко растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФРК - снимают ИК- спектр препарата и сравнивают с рисунком прилагаемым к статье; 2) немного препарата растворяют в воде и прибавляют 1 мл аммиачного раствора нитрата серебра; появляется желтоватый осадок, который при нагревании на водяной бане темнеет и на стенках пробирки образуется серебряное зеркало:



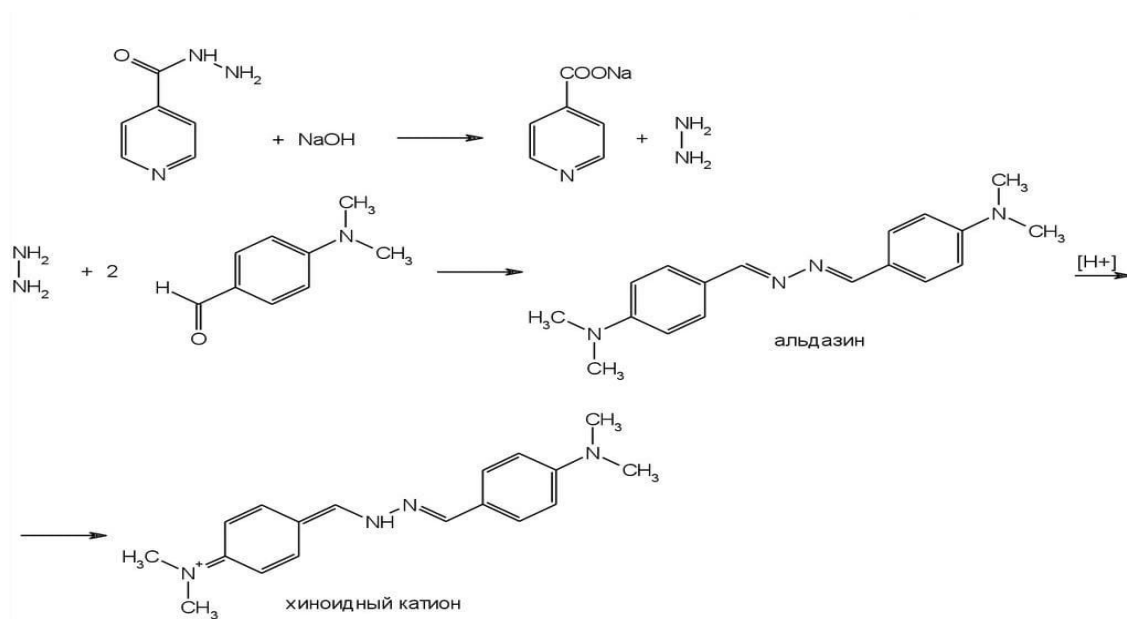
3) реакция образования полиметиновых красителей — производных глутаконового альдегида (реакция Цинке) — на основе взаимодействия с 2,4-динитрохлорбензолом (появляется буро-красное окрашивание, быстро переходящее в красно-коричневое); 4) по УФ-спектру препарата; раствор изониазида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в диапазоне 220-350 нм имеет максимум поглощения при 266 нм.

Неофициальные реакции: препарат растворяют в воде и прибавляют несколько капель раствора сульфата меди; выделяется голубой осадок; при встряхивании раствор также окрашивается в голубой цвет. При нагревании раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа:



Вначале образуется соль голубого цвета, затем гидролиз препарата и его окисление сульфатом меди, окислительно-восстановительная реакция с изменением окраски и превращением Cu^{2+} в Cu^{+} , что сопровождается выделением газообразного азота. Другие испытания основаны на химических

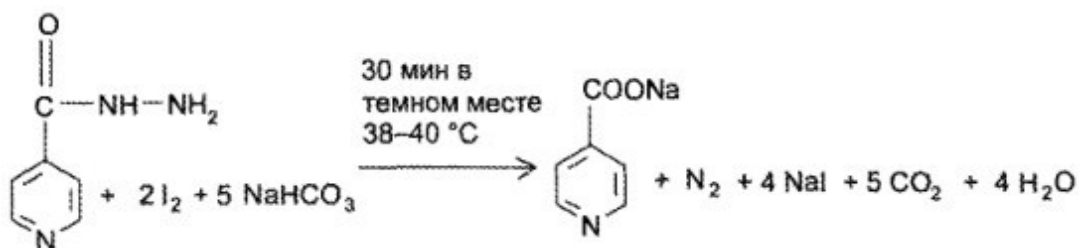
реакциях, связанных с определением пиридинового цикла и гидразина, кислотно-основных свойства и окислительно-восстановительных реакциях, что видно из фармакопейных реакций. Препараты группы, имея в составе молекулы третичный азот, осаждаются общеалкалоидными реактивами; обладают амфотерными свойствами, например изониазид при pH меньше 1,6 в растворе проявляет свойства основания, а при pH больше 13,15 кислотные свойства. Из нефармакопейных реакций используется взаимодействие с нитропруссидом натрия в щелочной среде — раствор окрашивается в оранжевый цвет, а после добавления избытка хлороводородной кислоты, переходит в вишневое. Другой характерной реакцией является открытие гидразина в составе молекулы, который выделяется после проведения щелочного гидролиза; его конденсируют с п-диметиламинобензальдегидом, но в кислой среде:



Образуется хиноидная структура, имеющая желто-оранжевую окраску. Предложено идентифицировать изониазид по реакции образования фтивазида, который затем сушат и определяют его температуру плавления.

Чистота: по ГФРК методом ТСХ на пластинках «Силикагель 60 F-254» определяют примесь свободного гидразина — не более 0,02%.

Количественное определение: по ГФХII метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида. Титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. По ГФРК — обратное йодометрическое окисление слабощелочной среде (гидрокарбонат натрия). Общее уравнение реакции:



Гидрокарбонат натрия нужен не только для создания слабощелочной среды, но и для нейтрализации выделяющейся йодоводородной кислоты.

Так как гидразиновый фрагмент молекулы теряет 4 электрона, то масса эквивалента будет равна: $Z = 4$; $M/4$. Избыток йода оттитровывают тиосульфатом натрия при индикаторе крахмал.

Избыток брома устанавливают йодометрическим методом, добавляя в реакцию смесь калия йодид. Лишний бром, непошедший на окисление изониазида, выделит из калия йодида свободный йод, который оттитровывается раствором тиосульфата натрия. Предложены другие методы титрования, основанные на окислении препарата различными окислителями. Как вещество амфотерного характера, изониазид можно определить методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Приведена методика, использующая основные свойства препарата. Титрование проводят хлорной кислотой в среде, состоящей из ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида. Уксусный ангидрид ацетирует изониазид по гидразиновой части молекулы и образовавшееся вещество титруется как одноосновное основание.

Имеются и другие методы количественного определения, в том числе нитритометрия, и много методов фотометрии, основанных на образовании окрашенных растворов.

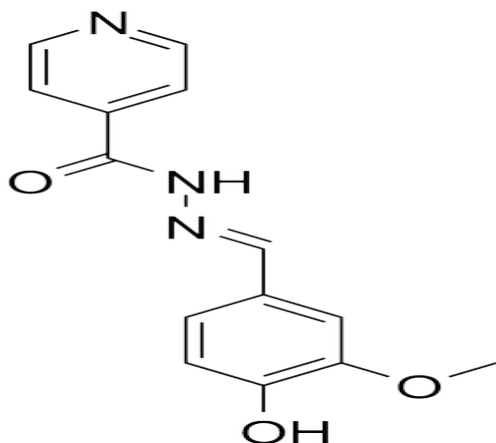
Хранение: список Б; в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Применение: противотуберкулезное средство. В.р.д. внутрь 0,6 г; в.с.д. внутрь 0,9 г.

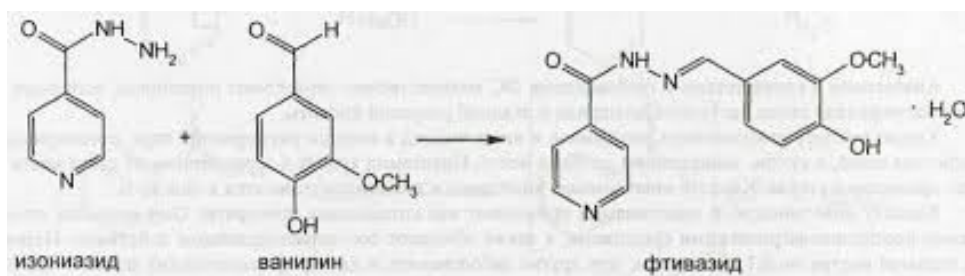
Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,1; 0,2 и 0,3 г; 10% раствор в ампулах по 5 мл.

8.3.14 Phthivazidum (Ftivazide). Фтивазид

ФП 3-метокси-4-оксибензилиденгидразидизоникотиновой кислоты, моногидрат



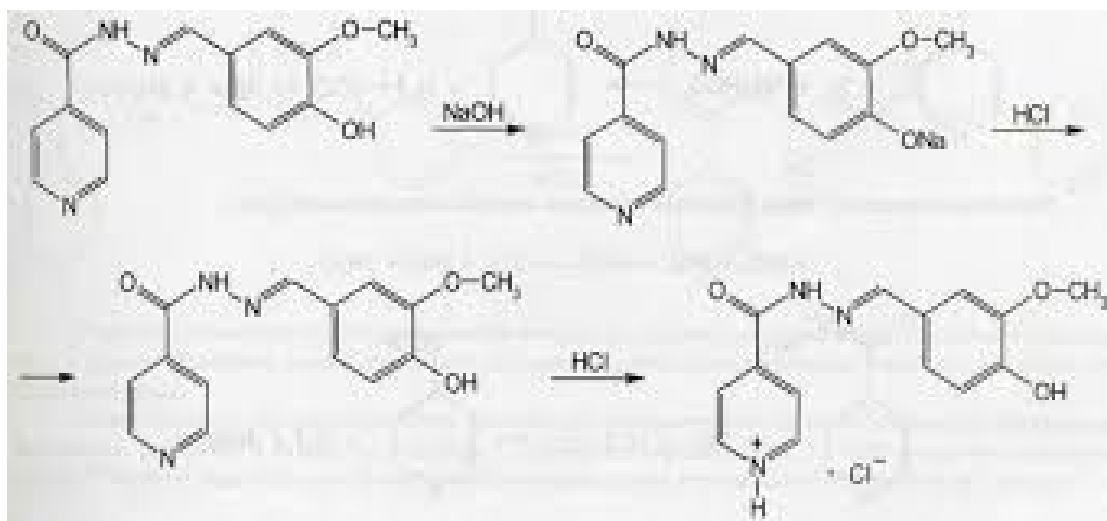
Получение: из изониазида и ванилина конденсацией:



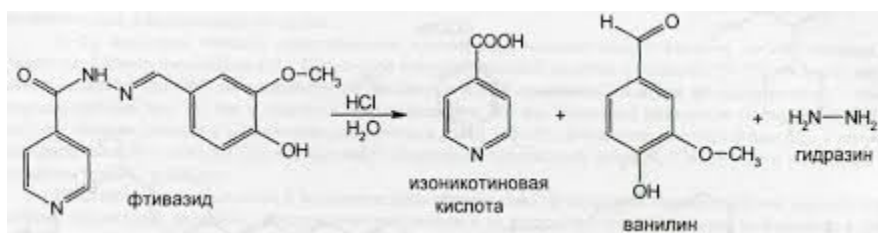
Описание: светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина, без вкуса.

Растворимость: очень мало растворим в воде, мало растворим в 95% спирте, легко растворим в ледяной уксусной кислоте, неорганических кислотах и щелочах.

Поллинность: по ГФРК — 1) реакция образования полиметиновых красителей — производных глутаконового альдегида (реакция Цинке) — на основе взаимодействия с 2,4-динитрохлорбензолом — появляется желтовато-бурое окрашивание, усиливающееся при стоянии; 2) препарат растворяют при слабом нагревании в 95% спирте и охлаждают. От прибавления одной капли раствора гидроксида натрия светло-желтая окраска раствора переходит в оранжево-желтую. При последующем добавлении капли разведенной хлороводородной кислоты раствор становится желтым, а при дальнейшем подкислении раствор окрашивается в оранжево-желтый цвет. Описанные превращения подтверждают амфотерность препарата — при растворении в спиртовом растворе щелочи образуется феноксид за счет фенольного гидроксила, его окраска оранжево-желтая. Последующее ступенчатое прибавление раствора хлороводородной кислоты вызывает вначале ослабление окраски (при нейтрализации щелочи до нейтральной pH), а затем к усилению окраски до оранжево-желтой (это происходит за счет образования четвертичной соли по атому азота в пиридиновом ядре);



3) препарат нагревают с разведенной хлороводородной кислотой; появляется сильный запах ванилина:



Выделившийся ванилин можно идентифицировать в реакциях с первичными ароматическими аминами, или с камфарой, при этом развивается фиолетовое окрашивание.

ФС предлагает снять ИК-спектр препарата в вазелиновом масле. Снятый спектр должен полностью соответствовать спектру, прилагаемому к ФС. Также ФС предлагает проведение идентификации по УФ-спектру препарата; раствор фтывазида в хлороводородной кислоте в диапазоне 215-400 нм имеет три максимума поглощения: при 229, 274 и 309 нм. Препараты группы, имея в составе молекулы третичный азот, осаждаются общеалкалоидными реактивами.

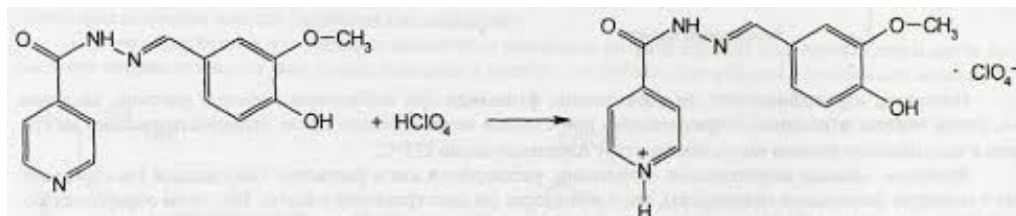
Возможно применение других качественных реакций, основанных на подтверждении пиридинового ядра и функциональных групп. Препарат дает реакцию на фенольный гидроксил. После гидролиза препарат можно идентифицировать по фрагментам молекулы — так, гидразин обладает восстанавливающими свойствами и может быть окислен раствором Фелинга.

Чистота: по ГФРК обнаруживают присутствие специфических примесей гидразида изоникотиновой кислоты (изониазида) методом нитритометрии и ванилина методом нейтрализации по фенольному гидроксилу (титруют 0,05 М раствором гидроксида натрия по фенолфталеину). При наличии гидразида нитрит натрия будет окислять остаток гидразида в молекуле с образованием азида изоникотиновой кислоты.

ГФ требует, чтобы после добавления нитрита натрия к кислому раствору проба через 3 мин давала синее пятно на йодкрахмальной бумаге. Это значит, что нитрит натрия не израсходовался на окисление гидразида изоникотиновой кислоты, которого в препарате нет.

Количественное определение: по ГФРК метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, в присутствии хлороформа. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Титруют до перехода окраски от красно-коричневой к серо-зеленой. Параллельно проводят контрольный опыт; титруют до перехода окраски от фиолетовой к синей. ФС предлагает иную методику титрование неводное, но в качестве среды

используется смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (2:30):



Предложено много других методов, в том числе определение йодатометрическим методом, после предварительного гидролиза хлороводородной кислотой. При гидролизе выделяется гидразин, который окисляется йодатом калия в присутствии хлороформа. Образовавшийся йод извлекается хлороформом и окрашивает его в фиолетовый цвет.

КТТ обнаруживается при дальнейшем титровании по обесцвечиванию хлороформного слоя.

Предложены фотометрические методики определения препарата на основе реакций с ванадатом аммония или 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом натрия. Возможно и спектрофотометрическое определение фтивазида на основе собственного поглощения при 274 нм в среде 0,1 М раствора хлороводородной кислоты.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, в прохладном, сухом месте.

Применение: противотуберкулезное средство. В.р.д. внутрь 1,0 г; в.с.д. внутрь 2,0 г.

8.3.15 Nialamidum (Nialamide, Niamid). Ниаламид (Ниамид)

НФП 2-[2-(бензилкарбамоил)-этил] гидразид изоникотиновой кислоты

Получение: препарат синтезируют по приведенной схеме, которая включает четыре этапа:

Описание: белый мелкокристаллический порошок без запаха.

Растворимость: мало растворим в воде и хлороформе, умеренно растворим этаноле легко растворим в минеральных кислотах.

Подлинность: ФС предлагает снять ИК спектр препарата в вазелиновом масле. Снятый спектр должен полностью соответствовать спектру прилагаемому к ФС. Также ФС предлагает проведение идентификации по УФ-спектру препарата; раствор ниаламида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 267 нм. Химическими реакциями подтверждают наличие пиридинового цикла — нагревание на водяной бане с лимонной кислотой и уксусным ангидридом — появляется вишневое окрашивание; после гидролиза препарат разрушается, выделяя гидразин, который подтверждается в реакции с жидкостью Фелинга, сначала появляются пузырьки газа (выделяется азот), и

затем выпадает красный оксид меди (I). Имея в составе молекулы третичный азот, препарат осаждается общеалкалоидными реактивами.

Чистота: по ФС метолом ТСХ на пластинках "Силуфол УФ-254" определяют примесь свободного гидразина и другие примеси — не более 1,0% в сравнении с СОВС.

Количественное определение: нитритометрия с внутренним индикатором — смесь тропеолина 00 и метиленового синего.

Так как препарат имеет достаточно высокий удельный показатель поглощения, то возможно его спектрофотометрическое определение в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 267 нм.

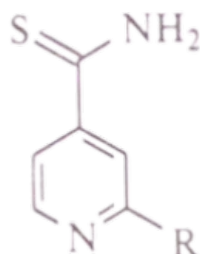
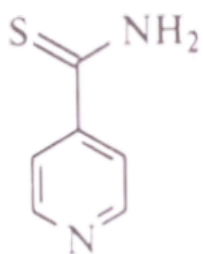
Хранение: список Б; в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

Применение: неизбирательный ингибитор МАО, применяется в психиатрической практике в качестве антидепрессанта

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г.

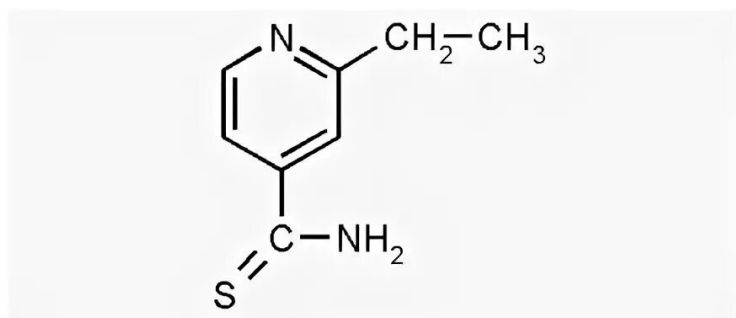
Производные тиамида изоникотиновой кислоты

Исследованиями было выяснено, что противотуберкулезную активность проявляют также производные тиаизоникотиновой кислоты, ее амида:



8.3.16 Ethionamide. Этионамид

тиоамид α-этилизоникотиновой кислоты

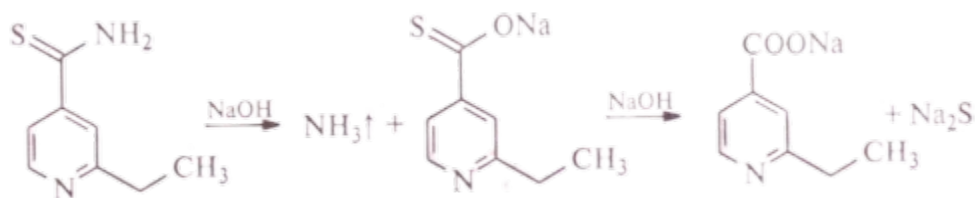


Описание: желтый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: практически нерастворим в воде, мало растворим в эфире и хлороформе, растворим в метаноле и этаноле.

Подлинность: устанавливается по ИК-спектру препарата, который должен полностью соответствовать приложенному к ФС образцу. Применяется УФ-спектрофотометрия раствора препарата в этаноле, где в диапазоне 230-360 нм имеет максимум поглощения при 290 нм. При растворении препарата в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты препарат имеет максимумы при 230 и 278 нм.

Подлинность может быть установлена также химическими реакциями. При нагревании препарата с раствором хлороводородной кислоты выделяется сероводород, определяемый по запаху и почернению бумажки, пропитанной раствором ацетата свинца. Если нагревать препарат с гидроксидом натрия, то вначале выделяется аммиак, а затем происходит дальнейшее разрушение препарата и выделяется сульфид натрия:



Сульфид натрия обнаруживается действием нитропруссид натрия по красно-фиолетовому окрашиванию.

Подтвердить наличие пиридинового цикла в препарате можно по образованию глутаконового альдегида (реакция Цинке). Для этого необходимо сплавить препарат в пробирке с 2,4-динитрохлорбензолом, охладить, растворить в спиртовом растворе гидроксида калия — появляется красное окрашивание.

Чистота: определяется методом ТСХ на сорбенте силикагеле в системе растворителей хлороформ-метанол (90:10); детектирование проводится УФ-светом – 254 нм.

Количественное определение: метод неводного титрования, растворитель ледяная уксусная кислота; титрант 0.1 М раствор хлорной кислоты. индикатор — кристаллический фиолетовый,

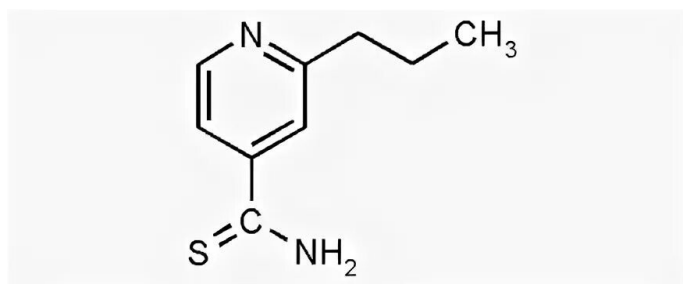
Хранение: список Б; при температуре не выше 20 С, в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. Под действием света препарат темнеет.

Применение: противотуберкулезное средство. Также применяется для лечения лепры.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой по 0.25 г.

8.3.17 Prothionamide (Protionamide). Протионамид

НФП тиаамид α-пропилизоникотиновой кислоты



Препарат полностью идентичен по своим свойствам этионамилу, отличается от него в химическом плане радикалом в α-положении и в физическом — по температуре плавления. Также препарат можно отличить от этионамила по ИК-спектру и по УФ-спектру — у протионамида максимум при 291 нм, а у этионамила — при 290 нм. Реакции подлинности и количественное определение, хранение и применение аналогично этионамиду.

Форма выпуска: таблетки (драже) по 0.25 г.

8.4 Тесты для самоконтроля

1. Фтивазид по химической структуре является:

- а) сложным эфиром;
- б) уретаном;
- в) гидразоном;
- г) гидразидом.

2. Растворимы в воде лекарственные вещества:

- а) атропина сульфат; б) нифедипин;
- в) пиридоксина гидрохлорид;
- г) пармидин,

3. Гидролитическое разложение щелочью при нагревании используют для определения подлинности:

- а) гоматропина гидробромида;
- б) кислоты никотиновой;
- в) пармидина;
- г) ридипина.

4. Если при добавлении к раствору (1:50) лекарственного вещества 1.2 капель раствора калия дихромата образуется желтый осадок, исчезающий при встряхивании и появляющийся вновь при добавлении 1 капли раствора кислоты хлороводородной, это:

- а) кокаина гидрохлорида;
- б) изониазида;
- в) никотинамида;
- г) пиридоксина гидрохлорида.

5. Если при добавлении к нескольким кристаллам лекарственного вещества 2-3 капель кислоты азотной концентрированной выпаривании досуха и последующем добавлении нескольких капель 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида и ацетона возникает фиолетовое окрашивание, это:

- а) амлодипина безилата;
- б) скополамина гидробромида;
- в) диэтиламида кислоты никотиновой;
- г) ноотропила.

6. Если при добавлении к 10 мл раствора (1:100) лекарственного вещества 0,5 мл раствора меди сульфата и 2 мл раствора аммония роданида появляется зеленое окрашивание, это:

- а) гоматропина гидробромид;
- б) папаверина гидрохлорид;
- в) кислота никотиновая;
- г) хинина сульфат.

7. При количественном определении какого лекарственного вещества методом кислотно-основного титрования в среде кислоты уксусной ледяной (титрант - 0,1 М раствор кислоты хлорной) требуется добавить раствор ртути (II) ацетата:

- а) атропина сульфата;
- б) пиридоксина гидрохлорида;
- в) кислоты никотиновой;
- г) никотинамида;

8. Характерные продукты реакции с раствором серебра нитрата в нейтральной среде и в среде аммиака образует:

- а) изониазид;
- б) пармидин;
- в) никотинамид;
- в) диэтиламид кислоты никотиновой.

9. Реакция образования азокрасителя возможна для

- идентификации: а) пикамилона;
- б) нифедипина;
 - в) пиридоксина гидрохлорида;
 - г) кислоты никотиновой.

10. Реагентом на пиридиновый цикл в реакции цинке

является: а) 2,4-динитрофенилгидразин;

- б) 2,6-дихлорхинонхлоримид;
- в) п-

диметиламинобензальдегид; г)

2,4-динитрохлорбензол.

11. Усиление интенсивности окраски при растворении в диметилформамиде характерно для:

- а) изониазида;
- б) пармидина;
- в) атропина сульфата;
- г) нифедипина.

12. Образование индофенолового красителя является реакцией подлинности

для: а) никотинамида;

- б) пиридоксина гидрохлорида;
- в) пармидина;
- г) ипратропиума бромид,

13. Характерные продукты реакции с раствором меди сульфата (без нагревания и при нагревании) образует:

- а) изониазид;
- б) никотинамид;

в) скополамина гидробромид;

14. Реакция кислотного гидролиза используется для определения подлинности:

а) никотинамида;

б) пиридоксина гидрохлорида;

в) фтивазида;

г) эмоксипина.

15. При количественном определении изониазида методом кислотно-основного титрования в неводной среде используют реагенты:

а) бутиламин;

б) уксусный ангидрид;

в) кислоту уксусную ледяную;

г) пиридин.

9. **ТЕМА:** Производные барбитуровой кислоты: барбитал, фенобарбитал, тиопентал-натрий, бензобарбитал (бензонал), гесабарбитал-натрий (гексенал). Фарманиз на основе химической структуры

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часов

9.1. Цель: Оценка качества субстанции производных барбитуровой кислоты: барбитал, фенобарбитал, тиопентал-натрий, бензобарбитал (бензонал), гесабарбитал-натрий (гексенал).

9.2. Основные вопросы темы:

1. Приведите формулы барбитала, фенобарбитала, бензонала, барбитала натрия, гексенала. Дайте обоснование различной растворимости данных лекарственных веществ в воде.
2. Чем обусловлена хорошая растворимость кислотных форм барбитуратов, производных урацила в диметилформамиде и щелочах?
3. Приведите уравнения химических реакций, подтверждающих принадлежность лекарственных веществ группы барбитуратов к циклическим уреидам.
4. Исходя из химической структуры, объясните превращения производных пиримидина под действием щелочи в различных условиях на примере фенобарбитала и гексамидина. Напишите уравнения соответствующих реакций.
5. Объясните реакции взаимодействия производных пиримидина-2,4,6-триона с

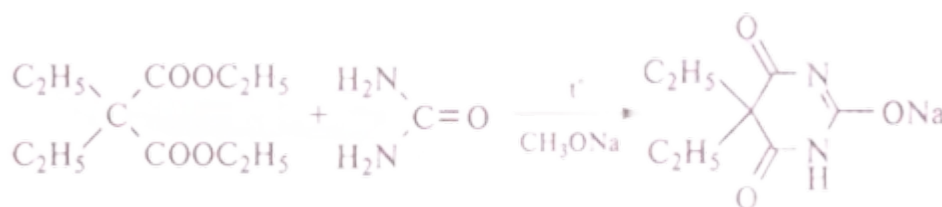
- ионами Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+} (с указанием условий проведения реакций). Можно ли дифференцировать лекарственные вещества данной группы этими реактивами?
6. Какую реакцию среды имеют водные растворы барбитала натрия и гексенала?
7. Объясните возможность взаимодействия натриевых солей барбитуратов с раствором хлороводородной кислоты. Приведите примеры использования этой реакции в анализе лекарственных веществ.
8. Приведите примеры лекарственных веществ, способных, как и гексамидин, разлагаться с выделением формальдегида. Напишите уравнения реакций разложения ЛС и доказательства формальдегида.
9. Какие из лекарственных веществ данной группы могут вступить в реакцию образования азокрасителя? Укажите условия проведения данной реакции и напишите схему реакции.
10. Напишите уравнения реакций открытия остатка бензойной кислоты в бензонале.

9.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

9.3.1. Основные понятия темы:

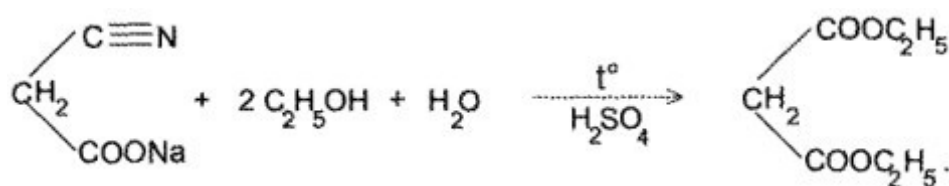
Провести фармакологический анализ субстанций производных барбитуровой кислоты: барбитал, фенобарбитал, тиопентал-натрий, бензобарбитал (бензонал), гесабарбитал-натрий (гексенал) по показателям качества ФС : «Получение ЛС» , «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

Производными барбитуровой кислоты являются циклические уреиды, их можно рассматривать как продукты взаимодействия амида угольной кислоты (мочевины) с производными малоновой кислоты; реакцию рассмотрим на примере конденсации диэтилового эфира малоновой кислоты:

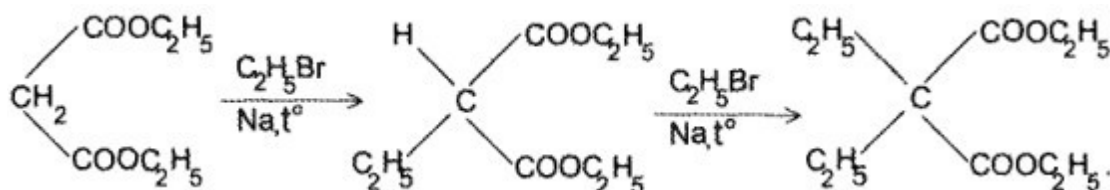


Полученная циклическая система содержит два атома азота в цикле и поэтому также может относиться к производным пиримидина. Таким образом, синтез производных барбитуровой кислоты сводится к синтезу нужных производных малонового эфира, которые затем конденсируют с мочевиной. Сама малоновая кислота легко декарбоксилируется, поэтому для получения диэтилового эфира

малоновой кислоты используют натриевую соль циануксусной кислоты, действуя на нее этиловым спиртом в кислой среде:



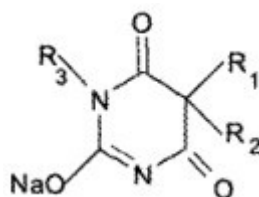
За счет смещения электронной плотности от двух электроноакцепторных карбоксильных групп CH_2 -группа обладает свойствами достаточно сильной CH -кислоты и способна легко отдавать протоны. Поэтому соответствующие арил- или алкил-бромиды нагревают с диэтиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии натрия:



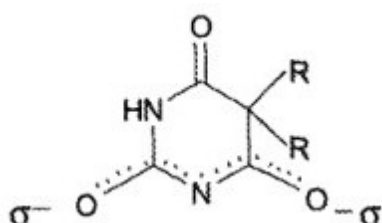
Таким образом получается барбитал. Надо обратить внимание на то, что этот процесс двухстадийный и возможна конденсация с моноэтилзамещенным малоновой кислоты, наличие подобной примеси должно проверяться в соответствии с требованиями НД. Так как в процессе конденсации с мочевиной присутствует метилат натрия, полученный продукт может содержать в качестве примеси метиловый спирт. Для барбитуровой кислоты возможны два типа изомерии - кето-енольная и лактим-лактаминная: производные барбитуровой кислоты обладают способностью к лактим-лактаминной таутомерии:



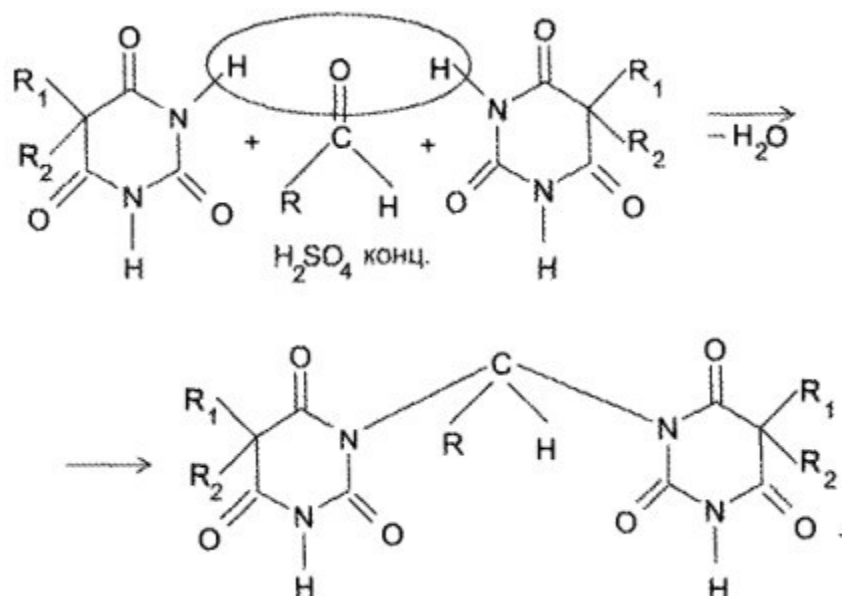
Поэтому можно рассматривать два типа производных - находящихся в лактамной форме (кислотной) и лактимной - в виде соли:



Препараты кислотной (лактимной) формы очень мало растворимы в воде и хорошо растворимы в органических растворителях, разбавленных растворах щелочей. Препараты солевой (лактимной) формы легко растворимы в воде и плохо в органических растворителях. Состояние соли выгодно энергетически, отрицательный заряд делокализован по молекуле:

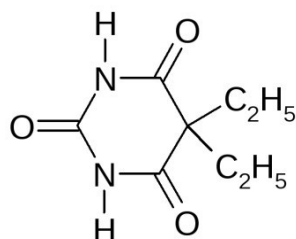


Для испытаний производных барбитуровой кислоты используют реакции образования комплексов их солей с тяжелыми металлами, сплавляют со щелочами, обнаруживают ионы натрия в их составе, окисляют, подтверждают наличие функциональных групп. Большое значение имеет реакция взаимодействия натриевых солей барбитуратов с сульфатом меди в слабощелочной среде, по результатам этой реакции препараты группы отличают друг от друга. Общей реакцией барбитуратов является их окисление в концентрированной серной кислоте с несколькими каплями дихромата калия - развивается стойкое зеленое окрашивание. Если заменить дихромат калия ванадатов аммония и нагревать смесь на водяной бане, раствор приобретет травянисто-зеленое окрашивание, переходящее в голубое. Это реакции на пиримидиновый цикл. Можно получить ауриновый краситель, обладающий флуоресценцией, если сплавить препарат с резорцином в среде концентрированной серной кислоты, охладить и добавить щелочь. Продукты конденсации с различной окраской образуют барбитураты с альдегидами в присутствии концентрированной серной кислоты:



9.3.1. Barhitalum (Barbital)

Барбитал 55-диэтилбарбитуровая кислота



Описание: белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.

Растворимость: мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и 95% спирте, легко растворим в растворах щелочей, трудно растворим в эфире и хлороформе.

Подлинность: по ГФРК 1) препарат растворяют в 95% спирте, прибавляют 1 каплю раствора хлорида кальция, 2 капли раствора нитрата кобальта и 2 капли раствора гидроксида натрия; появляется сине-фиолетовое окрашивание. Вначале образуется натриевая соль, а все соли барбитуратов с ионом кобальта дают сине-фиолетовое окрашивание; 2) препарат взбалтывают с 1 мл 1% раствора гидроксида натрия 1-2 мин, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди; появляется синее окрашивание, затем выпадет осадок красновато-сиреневого цвета; 3) температура плавления препарата 189-192 °С. Барбитал и его натриевая соль имеют максимум при 240 нм. Барбитураты как и их натриевые соли можно идентифицировать при сплавлении со щелочами, при этом барбитураты разрушаются с выделением аммиака, который можно обнаружить как по запаху, так и по влажной индикаторной бумажке:



Если затем подкислить продукты реакции, то карбонат натрия разрушится с выделением углекислого газа и жирная кислота выделится из своей соли:



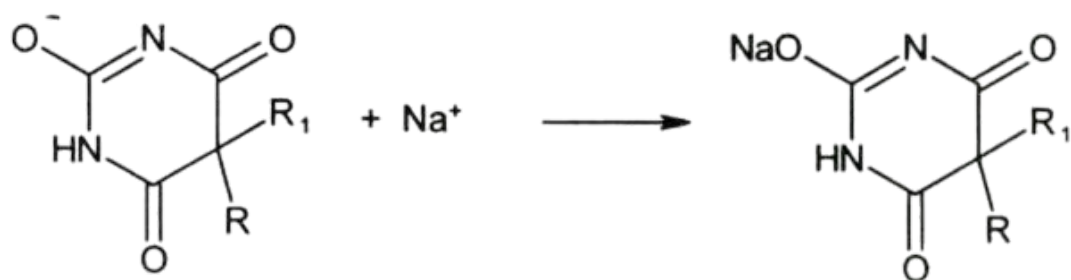
Чистота: по ГФРК лимитируется количество хлоридов и сульфатов, органических примесей; определяется наличие этилбарбитуровой кислоты.

Количественное определение: по ГФРК метод неводного титрования в среде ДМФА и бензола по индикатору тимоловый синий. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси метилового спирта и бензола до синего окрашивания:



В метаноле гидроксид натрия диссоциирует: $\text{NaOH} = \text{Na}^+ + \text{OH}^-$, поэтому при добавлении титранта восстанавливается исходная форма растворителя: $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+ + \text{HCON} + \text{OH}^- \rightleftharpoons (\text{CH}_3)_2\text{NCON} + \text{H}_2\text{O}$.

Ион натрия реагирует с анионом барбитала:



Из других методов количественного определения можно предложить аргентометрию, основанную на образовании одно- и двухзамещенных солей серебра.

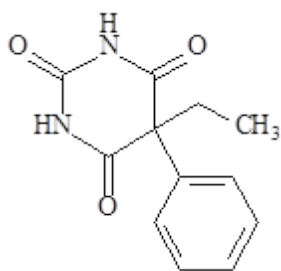
Титрование ведется раствором нитрата серебра в присутствии в реакционной смеси карбоната натрия без индикатора. Вначале образуется натриевая соль барбитала, после поступления в раствор ионов серебра натрий замещается на серебро и образуется серебряная соль. Затем образуется серебряно-натриевая соль по второй енольной группе. После появления ионов серебра эта соль превращается в двухзамещенную серебряную соль, которая тотчас выпадает в осадок, образуя опалесценцию в растворе. Возможно гравиметрическое определение препарата: его растворяют в подходящем органическом растворителе, затем растворитель отгоняют, а препарат сушат и взвешивают. Предложен спектрофотометрический метод определения барбитала в среде боратного буфера с pH 10; барбитал имеет максимум поглощения при 240 нм и удельный показатель поглощения при этой длине волны 550, что позволяет использовать формулу для расчета количества препарата. Возможна фотометрия на основе цветных реакций.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре.

Применение: под названием «Веронал» был предложен в медицинскую практику в 1903 г. Сейчас имеет ограниченное применение. Используется как снотворное средство. К препарату возможно привыкание, имеет много побочных эффектов.

Форма выпуска: порошок; ранее выпускались таблетки, которые исключены из номенклатуры лекарственных средств.

9.3.2. Phenobarbitalum (Phenobarbital, Luminal, Luminalum). Фенобарбитал (Люминал) 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота



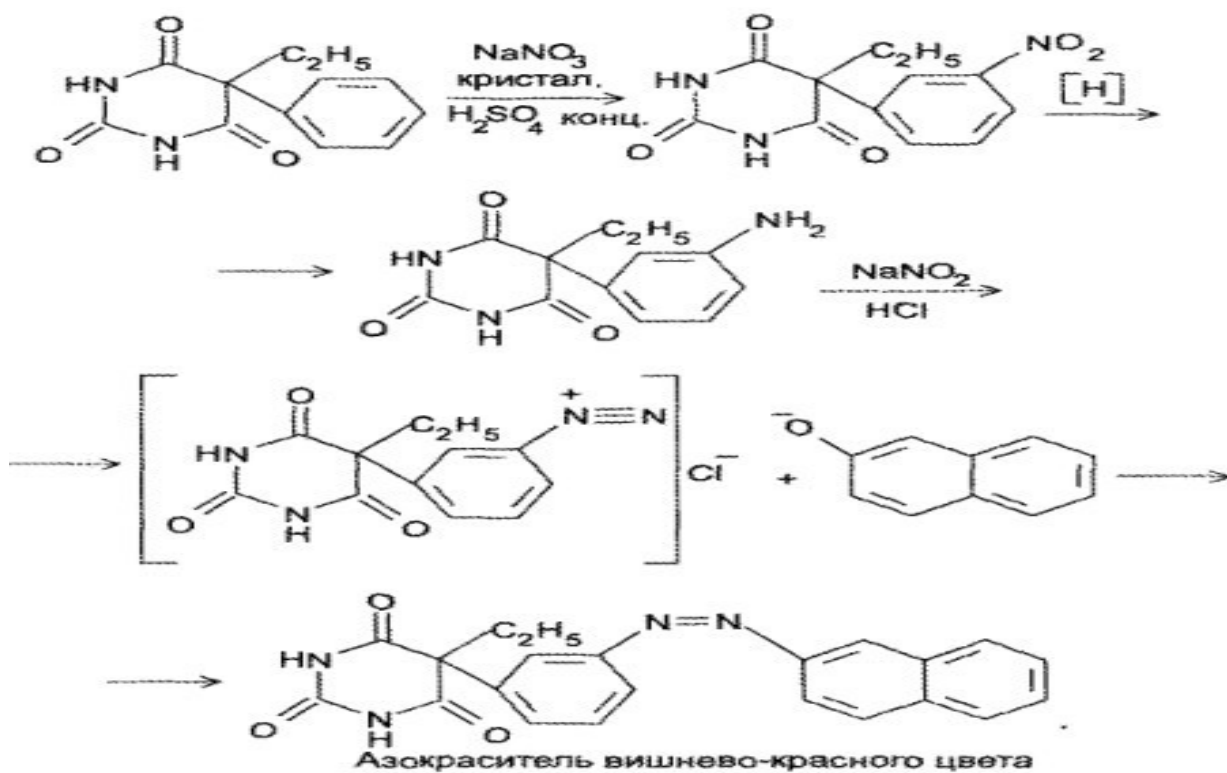
Получение: получают обычным путем, в качестве исходного продукта берут бензилхлорид.

Описание: белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.

Растворимость: очень мало растворим в холодной воде, трудно растворим в кипящей воде и хлороформе, легко растворим в 95% спирте и в растворах щелочей, растворим в эфире.

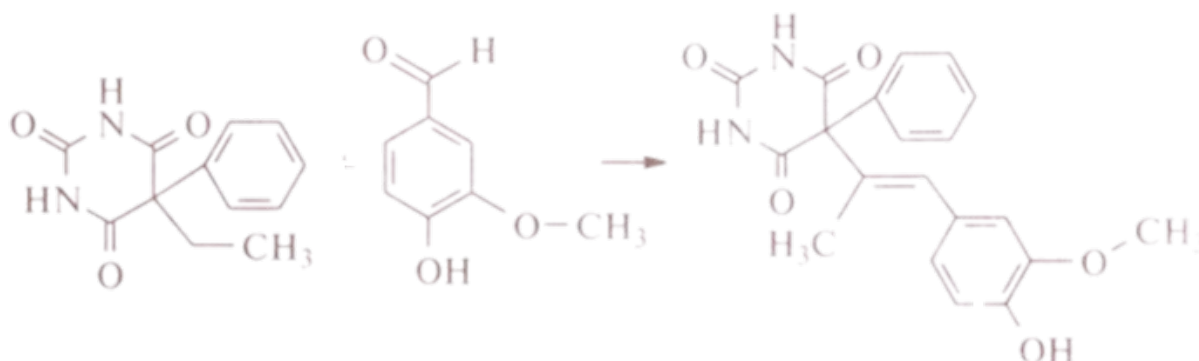
Подлинность: по ГФРК — 1) препарат растворяют в 95% спирте, прибавляют 1 каплю раствора хлорида кальция, 2 капли раствора нитрата кобальта и 2 капли раствора гидроксида натрия; появляется сине-фиолетовое окрашивание; 2) препарат взбалтывают с 1 мл 1% раствора гидроксида натрия 1-2 мин, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди: мгновенно появляется осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии. Для

подтверждения подлинности предлагается использовать УФ-спектр препарата в этаноле после добавления буферного раствора с pH 10 имеет максимум при 240 и минимум при 224 нм. Из нефармакопейных реакций можно использовать специфические реакции, свойственные данному препарату: 1) проба с формальдегидом и серной кислотой. Препарат растворяют при нагревании на водяной бане в 40% растворе формальдегида. Затем по стенкам пробирки осторожно приливают концентрированную серную кислоту и смесь нагревают, не перемешивая. На границе двух жидкостей образуется розовое кольцо — это отщепилась фенилуксусная кислота, которая дала продукт конденсации с формальдегидом; 2) нитрование ароматического кольца — при добавлении нитрующей смеси и нагревании образуется желтое окрашивание, так как образуется мета-нитро-производное фенобарбитала:



Далее нитрогруппу можно восстановить до аминогруппы, диазотировать ее и провести реакцию образования азокрасителя (если с β -нафтолом, то вишнево-красного цвета);

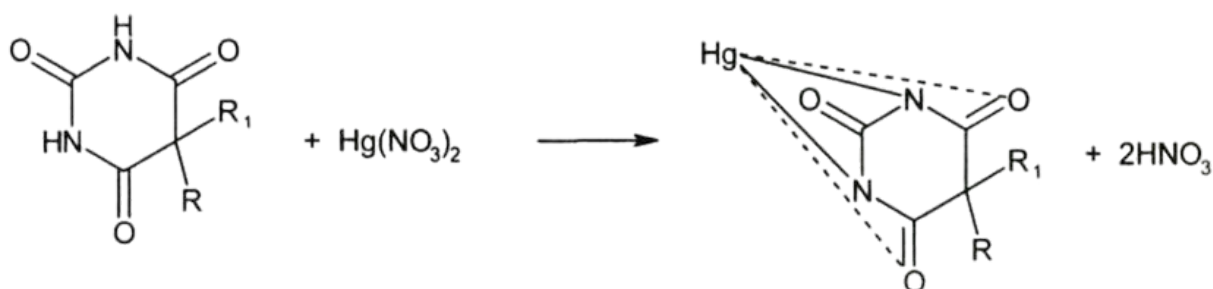
3) реакция конденсации с ванилином в среде концентрированной серной кислоты:



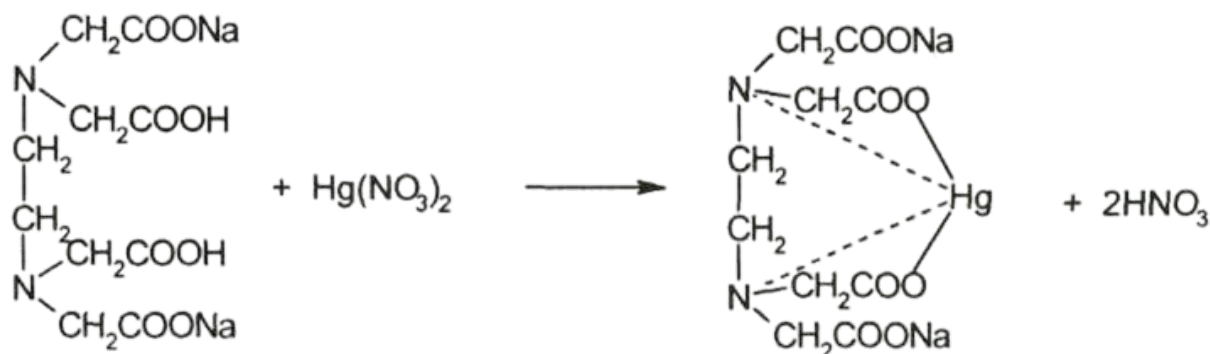
После кипячения появляется вишневое окрашивание, которое переходит в сине-фиолетовое. Фенобарбитал с раствором нитрата ртути (II) в щелочной среде образует осадок белого цвета, который растворяется в избытке аммиака. Если нагревать препарат с нитритом натрия в присутствии серной кислоты на водяной бане 10 мин, появляется оранжево-желтое окрашивание с коричневым оттенком.

Чистота: по ГФРК — определяется прозрачность и цветность раствора, лимитируется содержание хлоридов и сульфатов, органические примеси; специфическая примесь — фенилбарбитуровая кислота.

Количественное определение: по ГФРК — метод неводного титрования в среде ДМФА по индикатору тимоловый синий. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси метилового спирта и бензола до синего окрашивания. Нефармакопейный препарат можно: 1) титровать в среде ацетона или этанола гидроксидом натрия при индикаторе тимолфталейн; 2) определять аргентометрически ; 3) использовать комплексный метод меркуриметрия-комплексометрия. Двойной метод основан на способности барбитуратов образовывать нерастворимые соли с ионом ртути (II). Для определения фенобарбитал растворяют в этаноле, добавляют 10% раствор ацетата натрия (для связывания высвобождающейся азотной кислоты) и заведомый избыток 0,1 М раствора нитрата ртути (II), который образует осадок с препаратом:



Этот осадок отфильтровывают, и в фильтрате 0,05 М раствором трилона Б определяют избыток нитрата ртути (II) при индикаторе ксиленовый оранжевый в присутствии метенамина :



4) гравиметрический метод; 5) спектрофотометрия в 1% растворе аммиака при 240 нм; 6) фотометрия на основе цветных реакций.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла. В.р.д. внутри 0,2 г; в.с.д. внутри 0,5г

Применение: противосудорожное и снотворное средство.

Форма выпуска: порошок; таблетки для детей по 0,005 г, для взрослых 0,05 и 0,1 г.

Препарат входит в качестве компонента во многие таблетированные формы: Седальгин, Пентальгин, Андипал, Беллатаминал, Теофедрин, Глюферал, Паглюферал, Фали-лепсин; в состав жидких лекформ — Корвалол, Валокордин.

9.3.3. Benzonalum (Benzobarbitalum, Benzobarbital). Бензонал (Бензобарбитал) 1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота

Получение: из фенобарбитала, действием бензоилхлорида.

Описание: белый кристаллический порошок горького вкуса.

Растворимость: очень мало растворим в воде, легко растворим в хлороформе, растворим в эфире, трудно растворим в 95% спирте.

Подлинность: по ГФРК — 1) препарат растворяют в 95% спирте при нагревании на водяной бане, прибавляют 1 каплю раствора хлорида кальция, 2 капли раствора нитрата кобальта и 1 каплю раствора гидроксида натрия; появляется сине-фиолетовое окрашивание; 2) к препарату прибавляют 10 капель 1% раствора гидроксида натрия, 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди и тщательно перемешивают; появляется серо-голубое окрашивание.

ФС рекомендует устанавливать подлинность по ИК-спектру, который должен полностью совпадать с прилагаемым к статье. Подлинность можно подтвердить и по УФ-спектру препарата, который при растворении в этаноле и 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в диапазоне 220-350 нм имеет максимум при 257 и минимум при 230. Отношение оптических плотностей в максимуме и минимуме должно составлять 2,2. Препарат, подобно фенобарбиталу, дает все реакции, присущие барбитуратам. Как и фенобарбитал, препарат может давать нитропроизводные по обоим фенильным радикалам. Препарат образует только однозамещенные соли серебра. Для препарата является специфической реакция с хлоридом железа (III) после гидролиза гидроксидом натрия; препарат необходимо взбалтывать, после чего выделяется бензоат-ион, который в фильтрате дает характерную реакцию с образованием розовато-желтого осадка.

Чистота: по ФС посторонние примеси устанавливаются методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254» в системе растворителей хлороформ-ацетон. При проявлении в УФ-свете должно проявляться только одно пятно. ГФХ лимитирует хлориды, сульфаты, органические примеси.

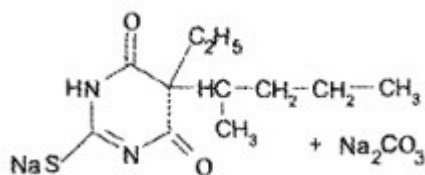
Количественное определение: по ГФРК — метод неводного титрования в среде ДМФА по индикатору тимоловый синий. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси метилового спирта и бензола до синего окрашивания. Нефармакопейный препарат можно: 1) титровать в среде ацетона или этанола гидроксидом натрия при индикаторе тимолфталейн; 2) использовать комплексный метод меркуриметрия-комплексометрия; 3) гравиметрический метод; 4) спектрофотометрию в боратном буферном растворе при 257 нм; 5) фотометрию на основе цветных реакций.

Хранение: список Б; в банках оранжевого стекла вдали от света. В.р.д. внутри 0,3 г; в.с.д. внутри 1,0 г.

Применение: противоэпилептическое средство.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г и для детей по 0,05 г.

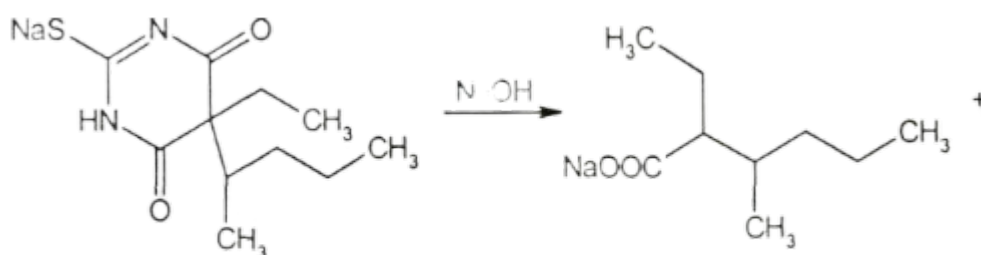
9.3.4 Thiopentalum-natrium (Thiopental sodium). Тиопентал-натрий смесь 5-этил-5-(2'-амил)-2-тиобарбитурата натрия с безводным карбонатом натрия



Описание: сухая пористая масса желтоватого или желтовато-зеленоватого цвета со своеобразным запахом. Гигроскопичен. Водный раствор имеет щелочную реакцию.

Растворимость: легко растворим в воде, практически нерастворим в бензоле и эфире.

Подлинность: по ГФРК — 1) препарат растворяют в воде, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди и тщательно перемешивают; появляется желто-зеленое окрашивание со взвешенным осадком; 2) 0,2 г препарата растворяют в 5 мл гидроксида натрия, добавляют 2 мл раствора ацетата свинца и кипятят; выпадает темный осадок. После подкисления концентрированной хлороводородной кислотой выделяется сероводород, обнаруживаемый по запаху и по потемнению фильтровальной бумаги, смоченной раствором ацетата свинца:



3) препарат растворяют в воде и приливают разведенной хлороводородной кислоты, перемешивают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают; температура выпавшей 5-(1-метилбутил)-5-этилтиобарбитуровой кислоты 156-161 С ; 4) препарат дает характерную реакцию на натрий.

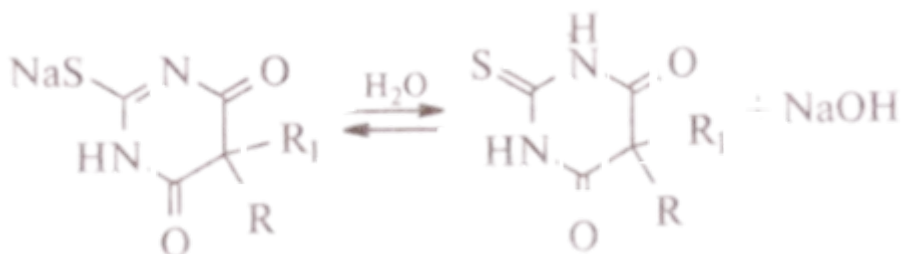
Из неофициальных реакций можно предложить реакцию обнаружения серы после минерализации препарата с селитрой: сера переходит в ионогенное состояние - Na_2SO_4 и ее легко обнаружить после растворения в воде и добавления раствора хлорида бария. Другая реакция основана на окислении препарата соляно-кислым раствором хлористого йода : сера при этом окисляется до серной кислоты, а йод восстанавливается из йодистого хлора.

Интересна также нефармакопейная реакция при кипячении препарата с нитратом серебра — образуется осадок двузамещенной серебряной соли, при этом выделяется осадок Ag_2S .

Чистота: По ГФРК определяют прозрачность и цветность раствора, лимитируются сульфаты и тяжелые металлы; специфические примеси: проводится определение свободной щелочи и метилового спирта (получается как побочный продукт в результате синтеза). МФ предлагает проводить определение примесей методом ТСХ.

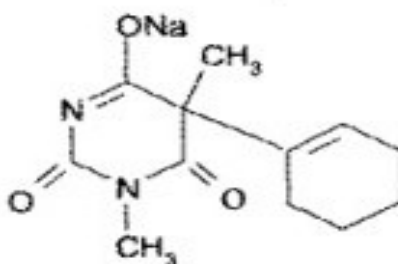
Количественное определение: По ГФРК предложено два метода: 1) весовой

метод (гравиметрия) - после подкисления выделяется свободная тиопенталовая кислота, которую сушат при 70 °С до постоянного веса. В препарате должно быть не менее 85% и не более 87% тиопентал-кислоты; 2) метод нейтрализации, который основан на гидролизе натриевых солей барбитуратов как солей слабой органической кислоты и сильного минерального основания:



В данном случае фармакопея предлагает проводить титрование 0,1 М раствором серной кислоты при индикаторе метиловый красный. После окончания титрования кипятят в случае необходимости дотитровывают: $2\text{NaOH} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{Na}_2\text{SO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ ФС предлагает именно гравиметрический метод, основанный на многократном извлечении кислоты из раствора хлороформом. В препарате определяют количество карбоната натрия (10-11%) титрованием 0,1 М раствором хлороводородной кислоты при индикаторе метиловый красный. Нефармакопейно предложены метод йодхлорометрический на основе рассмотренной реакции, спектрофотометрия при 255, 305 или 239 нм и фотоколориметрические определения на основе цветных реакций.
Хранение: список Б; в стеклянных флаконах по 0,5 или 1,0 г герметически закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, в сухом, прохладном месте. В.р.д. в вену 1,0 г. в.с.д. в вену 1,0 г.
Применение: средство для наркоза или для вводного наркоза.
Форма выпуска: в указанных выше флаконах объемом 20 мл для разведения.

9.3.5. Hexenalum (Hexobarbital sodium). Гексенал (Гексобарбитал-натрий) 1,5-диметил-5-(циклогексен-1'-ил)-барбитурат натрия



Получение: обычным способом из циклического кетона циклогексанона, который обрабатывают пятибромистым фосфором, получается 1,1-дибромциклогексан, который нестабилен и отщепляет бромоводород с образованием бромциклогексена.

Описание: белая пенообразная масса. На воздухе под влиянием углекислоты разлагается. Гигроскопичен.

Растворимость: очень легко растворим в воде и 95% спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность: по ГФРК 1) препарат растворяют в 95% спирте, прибавляют 1 каплю раствора хлорида кальция, 2 капли раствора нитрата кобальта; появляется сине-фиолетовое окрашивание; 2) препарат растворяют в воде, прибавляют 0,2 мл раствора гидрокарбоната и карбоната калия и 0,1 мл раствора сульфата меди; появляется голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, и выпадает белый осадок; 3) препарат растворяют в воде, по каплям медленно прибавляют разведенную хлороводородную кислоту, перемешивают и оставляют на 5 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до отсутствия хлоридов и сушат до постоянного веса при 100 °С. Температура плавления выделенной диметил-циклогексенил-барбитуровой кислоты 143-147 °С; 4) раствор препарата дает реакцию Б на натрий. Как и все барбитураты, препарат может образовывать солеподобные соединения с алкалоидами. Из особых реакций можно предложить реакцию, аналогичную фенобарбиталу (с концентрированной серной кислотой и формальдегидом), на границе двух сред образуется темно-красное кольцо и появляется зеленая флуоресценция над кольцом. Двойная связь в радикале циклогексена обычно подтверждается двумя способами: 1) по обесцвечиванию раствора перманганата калия; 2) по обесцвечиванию бромной воды. При взаимодействии с раствором нитрата серебра гексенал дает белый осадок – это однозамещенная соль серебра, нерастворимая в воде.

Чистота: ГФРК предлагает определять прозрачность и цветность раствора, лимитирует хлориды, сульфаты и тяжелые металлы; специфическая примесь — метиловый спирт, образующийся в качестве побочного продукта — его количество не должно превышать 0,1%. Для всех натриевых солей барбитуратов устанавливается испытание на свободную щелочь. Проводится испытание на стерильность.

Количественное определение: по ГФРК предложен метод нейтрализации, который основан на гидролизе натриевых солей барбитуратов как солей слабой органической кислоты и сильного минерального основания (см. Тиопентал-натрий). В данном случае фармакопея предлагает проводить титрование 0,1 М раствором хлороводородной кислоты при индикаторе метиловый оранжевый. При расчете необходимо учитывать наличие свободной щелочи. Из неофициальных методов предложена гравиметрия, спектрофотометрия в боратном буферном растворе при 224 нм.

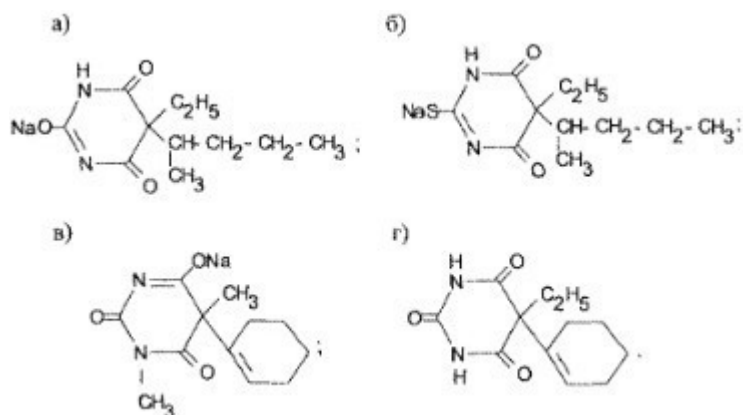
Хранение: список Б; в стеклянных флаконах по 1,0 г герметически закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, в сухом, прохладном месте. В.р.д. в вену 1,0 г; в.с.д. в вену 1,0 г.

Применение: средство для внутривенного наркоза.

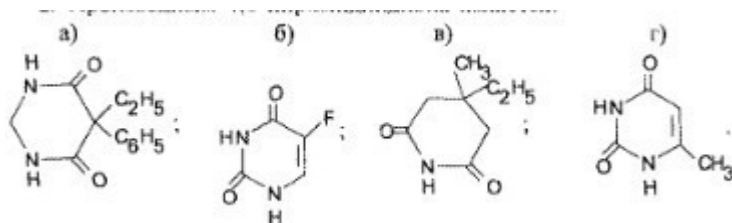
Форма выпуска: см. Хранение.

9.4. Тесты для самоконтроля

1. Рациональное названия: 1,5-диметил-5-циклогексен-1-ил барбитурат натрия соответствует химической структуре :



2. Производное 4,6-пиримидиндиона является:



3. Установите соответствие:

№	Вещество	Действие
А	Барбитал	б) Снотворное
Б	Бензонал	а) Противосудорожное
В	Гексенал	в) Средство для наркоза
Г	Гексамидин	г) Стимулятор метаболических процессов

4. Барбитураты по химическому строению являются:

- а) Циклическими уреидами
- б) Сложными эфирами

в) Лактонами

г) Лактамами

5. Взаимодействие барбитуратов с солями тяжёлых металлов обусловлено свойствами:

а) Основными

б) Кислотными

в) Окислительными

г) Восстановительными

6. Дифференцирующим реактивом для барбитуратов является раствор:

а) Кобальта нитрата

б) Серебра нитрата

в) Меди сульфата

г) Железа (III) хлорида

7. Общегрупповыми для барбитуратов являются реакции:

а) Соле- и комплексообразования с солями тяжёлых металлов

б) С растворами альдегидов в концентрированной серной кислоте

в) Образования азокрасителя

г) Гидролитического разложения

8. Принадлежность барбитуратов к классу уреидов можно доказать, используя:

а) Раствор меди сульфата

б) Раствор натрия гидроксида

в) Сплавление с кристаллической щелочью

г) Раствор п-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте

9. В реакции с катионами меди для натриевых солей барбитуратов используют:

а) Вода, раствор NaOH, раствор CaCl_2

б) Вода, карбонатный буферный раствор, раствор CaCl_2

в) Вода, карбонатный буферный раствор

г) Спирт этиловый, раствор CaCl_2

10. Реакция образования азокрасителя для фенobarбитала обусловлена наличием в

его структуре:

- а) Этильного радикала
- б) Фенильного радикала
- в) Амидной группы
- г) Имидной группы

11. Общими реактивами для гексенала и метилурацила являются:

- а) Бромная вода
- б) Раствор соляной кислоты
- в) Раствор серебра нитрата
- г) Раствор β -нафтола

12. Уменьшение растворимости в воде натриевых солей барбитуратов связано с процессом:

- а) Окисления
- б) Восстановления
- в) Гидролиза
- г) Полимеризации

13. Образование осадка наблюдается при действии на водные растворы солевых форм барбитуратов раствора:

- а) Кислоты хлороводородной
- б) Натрия гидроксида
- в) Аммиака
- г) Натрия карбоната

14. Содержание примесей монозамещённых производных барбитуровой кислоты регламентируется для:

- а) Кислотных и солевых форм барбитуратов
- б) Кислотных форм
- в) Солевых форм
- г) Не определяют

15. Содержание примеси свободной щелочи в барбитуратах учитывается при

количественном определении:

- а) Кислотных форм
- б) Солевых форм
- в) Солевых и кислотных форм
- г) Не учитывается

10. ТЕМА: Производные урацила: метилурацил, фторурацил; Нуклеозиды: тегафур (фторафур), зидафурин (азидотимидин) и др. Вопросы получения (синтез), фармакологический анализ на основе химической структуры.

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часов

10.1 Цель: Оценка качества субстанции производные урацила: метилурацил, фторурацил; Нуклеозиды: тегафур (фторафур), зидафурин (азидотимидин) и др.

10.2 Основные вопросы темы:

1. Объясните кислотно-основные свойства пармидина. Приведите характерные реакции. Напишите уравнения реакций, доказывающих принадлежность соединения к уретанам.
2. Исходя из химических свойств пармидина, предложите возможные методики количественного определения ЛС. Приведите уравнения реакций.
3. Напишите структурные формулы лекарственных веществ группы тропана и их синтетических аналогов. Приведите реакции, подтверждающие их принадлежность к азотистым основаниям.
4. Напишите общие реакции для производных тропана, а также реакции, с помощью которых можно их различить.
5. Методы количественного определения производных тропана. Уравнения реакций, условия их проведения.
6. С какими структурными особенностями атропина и кокаина связано создание синтетических холинолитиков и местных анестетиков?
7. Напишите структурные формулы нифедипина, ридипина, амлодипина. Выделите общую для перечисленных лекарственных веществ фармакофорную группу.
8. Какие основные методы анализа используются для оценки качества

производных урацила, таких как метилурацил и фторурацил?

9. Какие характеристики (например, чистота, содержание примесей, физико-химические свойства) проверяются при оценке качества нуклеозидов, таких как тегафур и зидавудин?

10. Как современные хроматографические и спектроскопические методы помогают в контроле качества производных урацила и нуклеозидов?

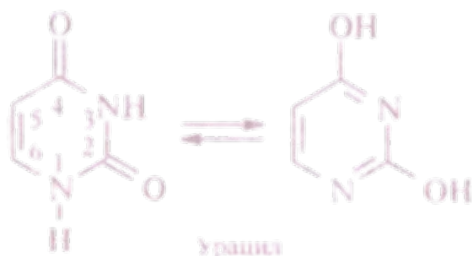
10.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

10.3.1. Основные понятия темы:

Провести фармакологический анализ производные урацила: метилурацил, фторурацил; Нуклеозиды: тегафур (фторафур), зидавудин (азидотимидин) и др. по показателям качество ФС : «Получение ЛС», «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска

ЛС». Производные урацила

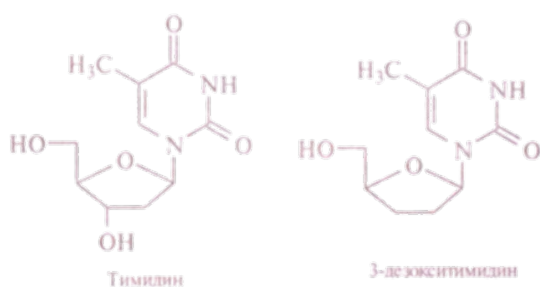
Урацилу, или 1,2,3,4-тетрагидропиримидиндиону, свойственна лактам-лактимная таутомерия:



Заместители в молекуле урацила могут находиться в положении 1, 5 и 6.

Это может быть атом фтора (положение 5) или метильный радикал

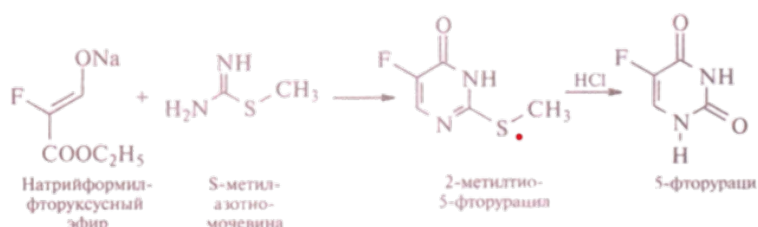
(положение 5 и 6). Синтетические аналоги входящего в состав нуклеиновых кислот пиримидинового основания тимина могут содержать в положении 1 остаток моносахарида и являются производными 3-дезокситимидина:



10.3.2 Phthoruracilum (Fluorouracil, Ftorouracil). Фтороурацил

НФП 2,4-диоксо-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (5-фторурацил)

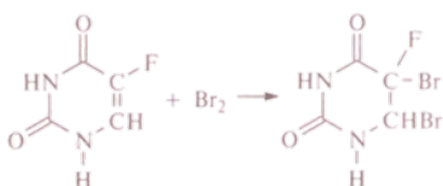
Получение: за счет циклизации натрийформилфторуксусного эфира с S-метилизотиомочевинной; образовавшийся 2-метилтио-5-фторурацил гидролизуют в среде хлороводородной кислоты:



Описание: белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость: мало растворим в воде и этаноле, умеренно растворим в растворах едких щелочей, мало растворим в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты, мало растворим в других органических растворителях.

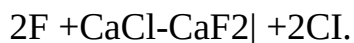
Подлинность: ФС предлагает снять ИК-спектр препарата в таблетке бромида калия и сравнить с прилагаемым к статье. Определить подлинность можно и по УФ-спектру препарата в диапазоне 220-300 нм: максимум наблюдается при 265 нм в растворах кислот и щелочей. Наличие урацила в молекуле подтверждают реакцией электрофильного замещения с бромной водой по ее обесцвечиванию:



Эта же реакция может быть использована для количественного броматометрического определения препарата.

Препарат, переведенный в слабощелочной среде в ионную форму (среда создается смесью карбоната и гидрокарбоната натрия), взаимодействует с солями кобальта с образованием соединения фиолетового цвета; дает белые осадки с растворами нитрата серебра и дихлорида ртути. Енольные формы в щелочной среде проявляют свойства фенолов и могут диазотироваться (см. Метилурацил);

окисляться перманганатом калия в щелочной среде до продукта зеленого цвета. Препарат взаимодействует с хлороформом или хлоралгидратом при нагревании развивается оранжево-красное окрашивание. Фторурацил взаимодействует с гидроксиламином в нейтральной среде с образованием изоксазолона-5, который является лактоном и образует окрашенные продукты. Фторид-ионы можно подтвердить после минерализации препарата действием раствора хлорида кальция при pH 4,0-5,0 по появлению опалесценции:



Другой метод обнаружения фторид-ионов основан на сжигании навески препарата в колбе с кислородом (см. ГФРК, выпуск 1, стр 181), в качестве поглощающей жидкости применяется раствор пероксида водорода. Полученные фторид-ионы обесцвечивают красное окрашивание тиоцианата железа, связывая его в другой комплекс:

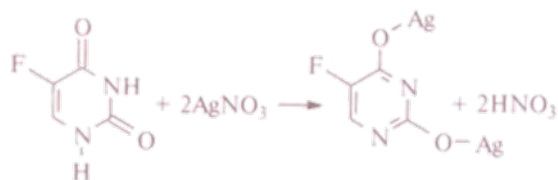


По ФС сравнивают окраску испытуемого и контрольного растворов. Еще один метод подтверждения наличия фторид-ионов - реакция с ализарином циркония.

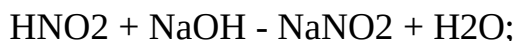
Чистота: по ФС определяют методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254»; препарат не должен содержать примеси полупродуктов синтеза: тиюфторурацила, метилтиофторурацила. Методом ВЭЖХ обнаруживают примесь урацила (не более 0,16%), а с помощью фторселективного электрода определяют наличие свободных фторид-ионов.

Количественное определение: используют несколько методов: 1) метод косвенной нейтрализации, который основан на добавлении заведомого избытка

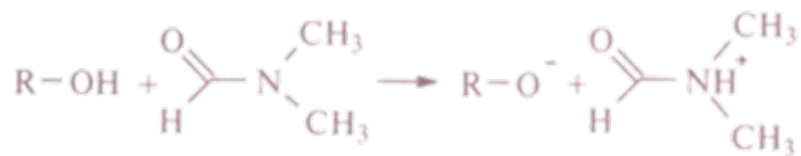
0,1 М раствора нитрата серебра. В результате взаимодействия с препаратом выпадает белый осадок серебряной соли и выделяется эквивалентное количество азотной кислоты:



Это количество азотной кислоты оттитровывается 0,1 М раствором гидроксида натрия при индикаторе феноловый красный:



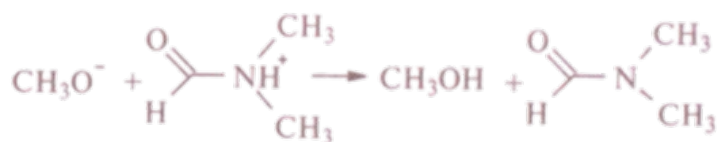
2) метод основан на титровании в неводной среде с усилением кислотных свойств за счет растворителя - ДМФА. Титрант метода - 0,1 М раствор метилата натрия, индикатор тимоловый синий. Вначале препарат протонирует протофильный растворитель ДМФА с образованием пары ионов:



Далее титрант взаимодействует с образовавшимся в растворе анионом с образованием соли:



Образовавшийся метильный анион тут же взаимодействует с протонированной формой ДМФА с образованием нейтральных веществ:



3) метод - спектрофотометрия при 265 нм в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты; 4) метод фотоколориметрии на основе реакции сжигания в колбе с кислородом по фторид-иону.

Хранение: список А; в сухом, защищенном от света месте. Работа с субстанцией проводится под тягой в резиновых перчатках и респираторе.

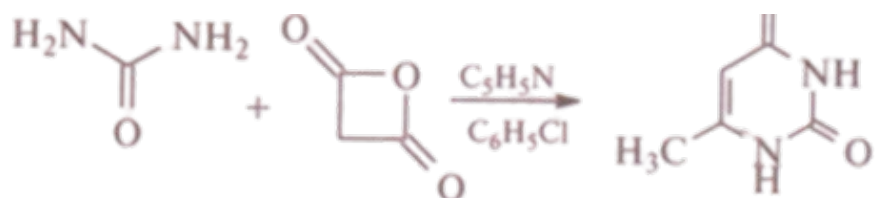
Применение: противоопухолевое средство при онкозаболеваниях ЖКТ.

Форма выпуска: ампулы 5% раствора по 5 мл.

10.3.3 Methyluracilum (Methyluracil). Метилурацил

ФП ГФРК ФС 42-0256-07, 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин или 6-метилурацил

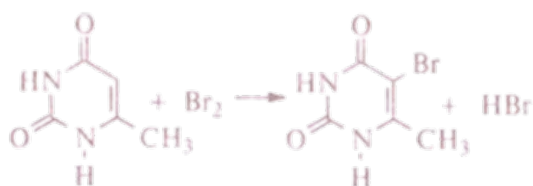
Получение: из мочевины и дикетена по схеме:



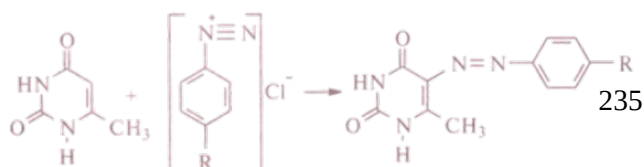
Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: мало растворим в воде и этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность: по ГФРК- 1) снять ИК-спектр препарата в таблетке бромида калия и сравнить с прилагаемым к статье; 2) по УФ-спектру препарата в диапазоне 220-300 нм: максимум наблюдается при 260 нм в растворах кислот и щелочей. В концентрированной серной кислоте происходит смещение максимума до 275 нм; 3) наличие урацила в молекуле подтверждают реакцией электрофильного замещения с бромной водой по ее обесцвечиванию:



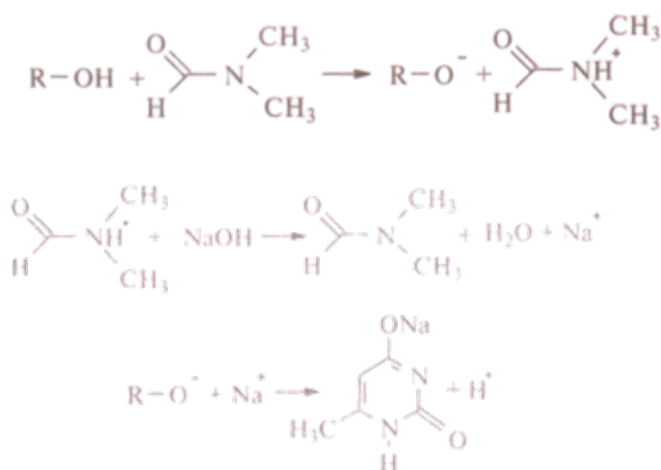
Препарат, переведенный в слабощелочной среде в ионную форму (среда создается смесью карбоната и гидрокарбоната натрия) взаимодействует с солями кобальта с образованием соединения фиолетового цвета; дает белые осадки с растворами нитрата серебра и дихлорида ртути. Енольные формы в щелочной среде проявляют свойства фенолов и могут диазотироваться (эта реакция относится также к SE реакциям электрофильного замещения):



При нагревании препарата в концентрированном растворе гидроксида натрия амидные связи разрушаются и выделяется аммиак; эта способность может служить как для качественного определения, так и для количественного определения по методу Кьельдаля.

Чистота: по ГФРК определяется методом ТСХ на пластинках «Силикагель 60 F-254»; препарат не должен содержать примесей полупродуктов синтеза. Остаточные органические растворители, микробиологическая чистота определяются по ОФС; определяется потеря в массе при высушивании.

Количественное определение: используется несколько методов: 1) по ГФРК - навеску препарата растворяют в ДМФА и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси бензола и метанола при индикаторе тимоловый синий в ДМФА:



2) метод косвенной нейтрализации, который основан на добавлении заведомого избытка 0,1 М раствора нитрата серебра. В результате взаимодействия с препаратом выпадает белый осадок серебряной соли, и выделяется эквивалентное количество азотной кислоты; оно оттитровывается 0,1 М раствором гидроксида натрия при индикаторе феноловый красный (см. Фтороурацил); 3) с учетом высокого удельного поглощения препарата возможно спектрофотометрическое определение после растворения в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 260 нм.

Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте.

Применение: ускоряет процессы клеточной регенерации, ускоряет заживле-

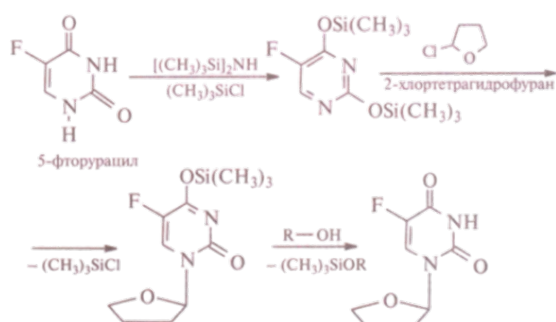
ние ран, оказывает противовоспалительное действие.

Формы выпуска: порошок; таблетки по 0,5 г; свечи по 0,5 г препарата; мазь 10%; входит в состав комплексных препаратов: мази «Левосин» и «Левомеколь».

10.3.4 Нуклеозиды

Phthorafurum (Tegafur). Фторафур (Тегафур) НФП №-(2-фуранидил)-5-фторурацил

Получение: из 5-фторурацила по схеме, используя силильную защиту для кетогруппы:

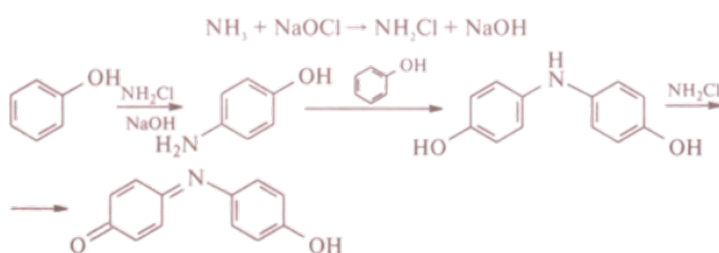


Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: умеренно растворим в воде, хлороформе и этаноле, мало - в эфире.

Подлинность: по УФ-спектру препарата в диапазоне 220-300 нм: максимум наблюдается при 270 нм, а минимум при 248 нм в растворах кислот и щелочей. В концентрированной серной кислоте появляется интенсивная полоса в области 290 нм. Наличие урацила в молекуле подтверждают реакцией электрофильного замещения с бромной водой по ее обесцвечиванию (см. Фторурацил). Препарат как и фторурацил также обладает свойствами слабой кислоты, способен к лактам-лактимной таутомерии, реакциям электрофильного замещения, окислению и гидролизу. Препарат, переведенный в слабощелочной среде в ионную форму (среда создается смесью карбоната и гидрокарбоната натрия) взаимодействует с солями кобальта с образованием соединения фиолетового цвета; дает белые осадки с растворами нитрата серебра и дихлорида ртути. Енольные формы в щелочной среде проявляют свойства фенолов и могут диазотироваться - эта

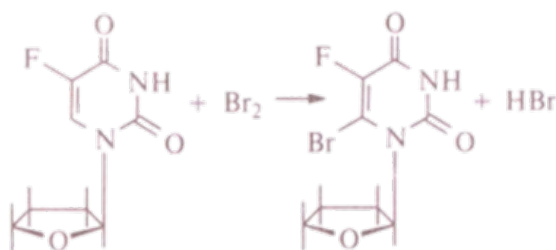
реакция относится также к SE реакциям электрофильного замещения (см. Фтороурацил и Метилурацил). Фторид-ионы можно подтвердить после минерализации препарата действием раствора хлорида кальция при pH 4,0-5,0 по появлению опалесценции, а также после сжигания навески препарата в колбе с кислородом (см. Фтороурацил). Как и фтороурацил, препарат взаимодействует с гидроксиламином при pH 8 с образованием окрашенных продуктов. Используется реакция щелочного гидролиза препарата при нагревании с 30% раствором гидроксида натрия в присутствии цинковой пыли; выделяется аммиак. При внесении в реакционную смесь фенола и гипохлорита натрия из аммиака получается монохлорамин, который образует п-аминофенол, реагирующий с фенолом до образования индофенола, имеющего синий цвет:



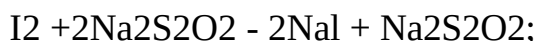
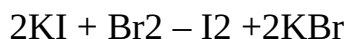
Чистота: по ФС определяется методом ТСХ на пластинках «Силуфол

УФ-254»; препарат не должен содержать примесей полупродуктов синтеза, в том числе 5-фторурацила. Остаточные растворители определяются методом ГЖХ.

Количественное определение: используется несколько методов: 1) метод косвенной нейтрализации, который основан на добавлении заведомого избытка 0,1 М раствора нитрата серебра. В результате взаимодействия с препаратом выпадает белый осадок серебряной соли, и выделяется эквивалентное количество азотной кислоты; оно оттитровывается 0,1 М раствором гидроксида натрия при индикаторе феноловый красный (см. Фтороурацил); 2) метод неводного титрования в среде ДМФА; 3) бромид-броматометрическим методом, который основан на способности вступать в реакции электрофильного замещения:



Избыток титранта определяют йодометрически:



4) методом спектрофотометрии в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 270 нм.

Хранение: список А; в сухом, защищенном от света месте.

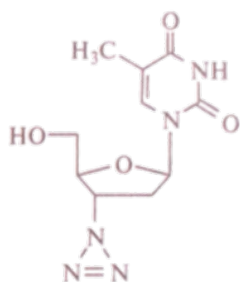
Применение: противоопухолевое средство при заболеваниях ЖКТ.

Форма выпуска: 4% раствор натриевой соли в ампулах по 10 мл; желатиновые капсулы по 0,4 г препарата.

10.3.5 Zidovudine (Azidothymidin, AZT). Зидовудин

(Азидотимидин) НФП 1-(3'-Азидо-2'-дезоксирибозил)-тимидин

Описание: белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Имеет удельное вращение.



Растворимость: умеренно растворим в воде, растворим в метаноле и этаноле, мало растворим в хлороформе, очень мало растворим в эфире.

Подлинность: по ФС и USP устанавливают по ИК-спектру, который

сравнивают со спектром стандартного препарата. Для установления подлинности используют метод ГЖХ - по времени удержания основного пика на хроматограмме. Подлинность ЛВ в капсулах подтверждают по УФ-спектру, где он имеет в воде и метаноле два максимума - при 210 и 266 нм. Далее растворяют в мерной колбе на 200 мл содержимое капсул, эквивалентное 300 мг препарата, в 50 мл смеси воды и метанола (25:75), обрабатывают ультразвуком 5 мин, доводят раствор до метки метанолом, тщательно перемешивают; дают отстояться и осесть нерастворимым частицам, образовавшуюся жидкость разводят исходным

раствором, перемешивают и спектрофотометрируют. Возможно использование химических методов исследования. Так, препарат обесцвечивает бромную воду.

Чистота: в результате синтеза и разложения при хранении зидовудин может содержать различные примеси, сходные по строению с основным препаратом. Для определения их наличия используют метод ТСХ на пластинках Кизельгель 60 F-254 в системе растворителей метанол хлороформ (1:9) по USP. Летучие органические примеси (остатки растворителей) определяют методом ГЖХ, для этого препарат растворяют в ДМСО диметилсульфоксиде) и определяют лимитированное количество бензола, 1,4-диоксана, метилхлорид, трихлорэтилен, хлороформ. Общее количество примесей не должно превышать 2%. Остаток после сжигания не должен превышать 0.25%; содержание воды не должно превышать 1%; определяют угол удельного вращения. Для инъекционного раствора определяют стерильность. Для пероральной лекарственной формы проводят исследования на наличие золотистого стафилококка, сальмонелл и кишечной палочки.

Количественное определение: USP - метод ВЭЖХ в сравнении со стандартным образцом. Детектирование осуществляется при 265 нм. Количество препарата в субстанции должно быть не менее 97% и не более 102% в пересчете на безводное вещество.

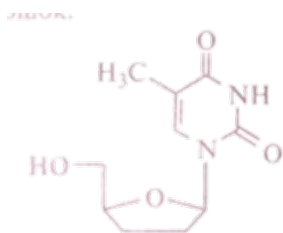
Хранение: список Б; в хорошо закупоренной таре в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Применение: ингибирует обратную транскриптазу вирионов, это препятствует образованию ДНК из вирусной РНК. Тормозит репликацию ретровирусов, вызывающих синдром приобретенного иммунодефицита - СПИД.

Форма выпуска: капсулы по 0,1 и 0,25 г; сироп 1%.

10.3.6 Stavudine (Zerit, Zeritum). Ставудин (Зерит) НФП 3-дезокситимидин

Описание: белый или с бледно-розовым оттенком порошок.



Растворимость: растворим в воде с образованием бесцветного коллоидного раствора.

Подлинность: определяется подобно зидовудину.

Чистота: для определения примесей используется метод ТСХ на пластинках Кизельгель 60-УФ-254 в системе НО растворителей метанол-хлороформ (1:9) по USP. Методом ГЖХ определяют наличие и количество остаточных растворителей.

Количественное определение: USP - метод ВЭЖХ в сравнении со стандартным образцом. Детектирование осуществляется при 268 нм.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Применение: ингибирует обратную транскриптазу вирионов, это препятствует образованию ДНК из вирусной РНК. Тормозит репликацию ретровирусов, вызывающих синдром приобретенного иммунодефицита - СПИД.

Форма выпуска: энтеральные растворы.

10.4. Тесты для самоконтроля

1. Какое из перечисленных соединений является производным урацила?
 - a) Гуанин
 - b) Цитозин
 - c) Метилурацил
 - d) Аденин
2. Какой радикал замещает водород в положении 5 у фторурацила?
 - a) –ОН
 - b) –CH₃
 - c) –F
 - d) –NH₂
3. Какое из утверждений о фторурациле верное?
 - a) Применяется в химиотерапии
 - b) Является пуриновым аналогом
 - c) Используется как антидепрессант
 - d) Не является аналогом пиримидина
4. Какой из нуклеозидов содержит в своей структуре азидогруппу?
 - a) Тегафур
 - b) Зидавудин
 - c) Тимидин
 - d) Фторурацил
5. Как называется модифицированный нуклеозид, содержащий 5-фторурацил в составе сахаридной части?
 - a) Тегафур
 - b) Зидавудин
 - c) Тимидин
 - d) Метилурацил
6. Какой основной метод используется для синтеза фторурацила?
 - a) Введение фтора в урацил с помощью HF
 - b) Замещение метильной группы на фтор
 - c) Реакция урацила с фтористым метилом
 - d) Циклизация пиримидинового кольца

7. Какой из реагентов чаще всего используется для получения метилурацила?
- Метанол
 - Диметилсульфат
 - Формальдегид
 - Ацетон
8. В каком положении урацила вводится метильная группа при синтезе метилурацила?
- 1
 - 3
 - 5
 - 6
9. Какое вещество может быть использовано в синтезе тегафура?
- 5-Фторурацил
 - Азидотимидин
 - Гуанин
 - Урацил
10. Какой этап характерен для синтеза зидаудина?
- Введение 5-фтора в урацил
 - Азидирование дезокситимидина
 - Галогенирование пуринового основания
 - Реакция урацила с нитрозосоединениями
11. Какой метод можно использовать для количественного определения фторурацила?
- Фотометрия в УФ-области
 - Атомно-абсорбционная спектроскопия
 - Флуориметрия
 - Полярография
12. Какой из методов анализа подходит для подтверждения присутствия урацила?
- Титрование перманганатом
 - Реакция с бромной водой
 - Масс-спектрометрия
 - ЯМР-анализ
13. Какой из тестов можно использовать для обнаружения фторид-иона после минерализации фторурацила?
- Реакция с хлоридом кальция
 - Реакция с нитратом серебра
 - Реакция с йодом
 - Реакция с бромидом натрия
14. Какой цвет осадка образуется при взаимодействии фторурацила с нитратом серебра?
- Белый
 - Красный
 - Чёрный
 - Жёлтый

15. Какой спектр может подтвердить наличие азидной группы в зидавудине?

- a) ИК-спектр с полосой около 2100 см^{-1}
- b) УФ-спектр с максимумом при 400 нм
- c) ЭПР-спектр
- d) ПМР-спектр с сигналом при $\delta\ 7,2$

11. Тема: Производные бензодиазепина: хлордiazепоксид (хлосепид), медазепам, diaзепам (себазон), феназепам, оксазепам, нитразепам, общие и частные методы анализа, требования к качеству, применение, условия хранения и правила отпуска ЛП.

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 45 часов

11.1. Цель: Оценка качество субстанции производных бензодиазепина: хлордiazепоксид (хлосепид), медазепам, diaзепам (себазон), феназепам, оксазепам, нитразепам. Общие и частные методы анализа, требования к качеству, применение, условия хранения и правила отпуска ЛП.

11.2. Основные вопросы темы:

1. Напишите структурную формулу хинина. Охарактеризуйте химические свойства соединения как азотистого основания. Назовите ЛС хинина.
2. Приведите общие испытания, подтверждающие подлинность солей хинина. Укажите способы различия ЛС хинина. Напишите реакции количественного определения солей хинина.
3. Напишите структурную формулу и рациональное название хинозола. Охарактеризуйте его химические и физико-химические свойства. Приведите реакции, связанные с наличием в его молекуле фенольного гидроксила. Реакции подлинности на ЛС. Количественное определение.
4. Напишите структурные формулы нитроксолина и хлорхиналдола. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием ЛС. Напишите уравнения реакций, подтверждающих наличие нитрогруппы в молекуле нитроксолина. Приведите реакции на подлинность и уравнения реакций количественного определения.
5. Напишите структурную формулу хлорхиналдола. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием соединения. Перечислите особенности анализа ковалентно связанных атомов хлора. Приведите методы количественного определения.

6. Приведите историю развития антибактериальных средств группы хинолона и фторхинолона. Охарактеризуйте ЛС I поколения (налидиксовая и оксолиниевая кислоты). Напишите структурные формулы ЛС и выделите фармакофорную группу.
7. История развития антибактериальных средств группы хинолона и фторхинолона. Связь между химическим строением и фармакологическим действием ЛС. Характеристика ЛС невигамон, офлоксацин, ципрофлоксацин и укажите методы анализа качества.
8. Напишите структурную формулу и латинское название папаверина гидрохлорида. Охарактеризуйте свойства ЛС как азотистого основания и приведите реакции, подтверждающие эти свойства. Укажите испытания, основанные на восстановительных свойствах лекарственного вещества. Напишите уравнения реакций количественного определения.
9. Напишите структурные формулы морфина гидрохлорида и кодеина. Укажите физические и физико-химические свойства, позволяющие дифференцировать данные лекарственные вещества.
10. Напишите структурную формулу этилморфина гидрохлорида. Охарактеризуйте его химические свойства как азотистого основания. Укажите отличия в фармакологическом действии по сравнению с морфином и кодеином. Приведите реакции подлинности и методы количественного определения.

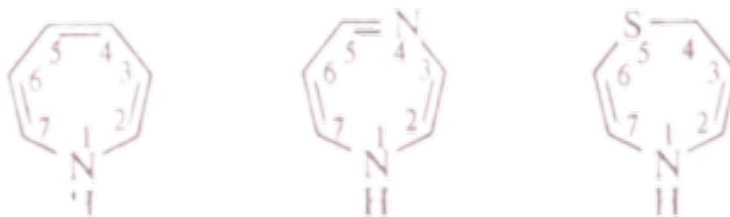
11.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

11.3.1. Основные понятия темы:

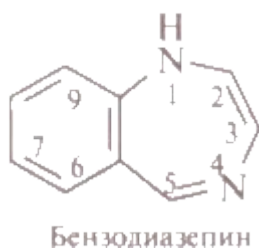
Провести фармакологический анализ субстанций производных бензодиазепина: хлордiazепоксид (хлосепид), медазепам, diaзепам (себазон), феназепам, оксазепам, нитразепам, по показателям качества ФС: «Получение ЛС», «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

Конденсированные производные азепина и diaзепина

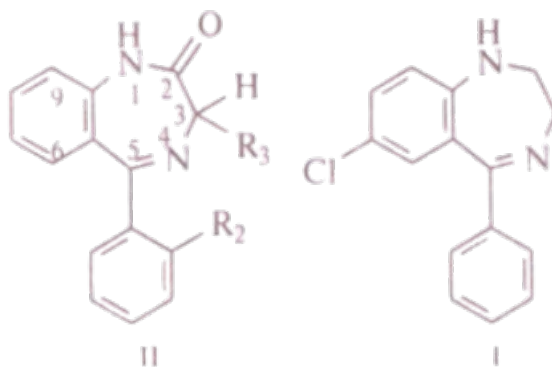
Семичленный гетероцикл с одним атомом азота называется азепин; diaзепин — это семичленный гетероцикл с двумя атомами азота; тиазепин — семичленный гетероцикл, имеющий в своем составе атом азота и атом серы:



Бензодиазепин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, где семичленный гетероцикл с двумя атомами азота сконденсирован с ароматическим бензольным кольцом:



Первый препарат этого ряда — хлордiazепоксид был синтезирован в 1962 г., и с тех пор синтезировано много других соединений, также обладающих транквилизирующей активностью. В основе этих производных лежат две общие формулы:

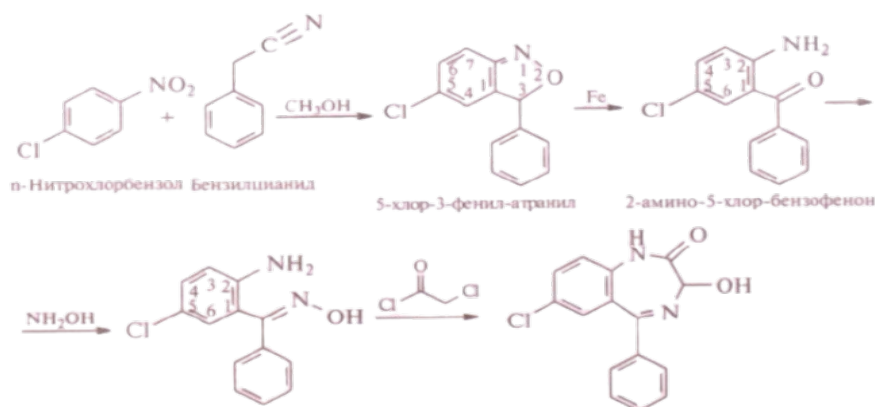


В качестве R_1 может быть нитрогруппа, хлор или бром; R_2 — хлор; R_3 — гидроксильная группа, водород или другие заместители. Соединения типа II являются производными бензодиазепинона, ибо имеют в своем составе кетогруппу. Препараты обладают амфотерными свойствами — за счет атома азота в положении 4 — основными свойствами, а за счет лактонной связи в положении 1-2 проявляются слабые кислотные свойства.

11.3.2. Nozepamum (Oxazepam, Tazepam), Нозепам (Оксазепам, Тазепам) 7-хлор-2,3-дигидро-3-окси-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он

Получение: промышленный синтез предложен сотрудниками Новокузнецкого

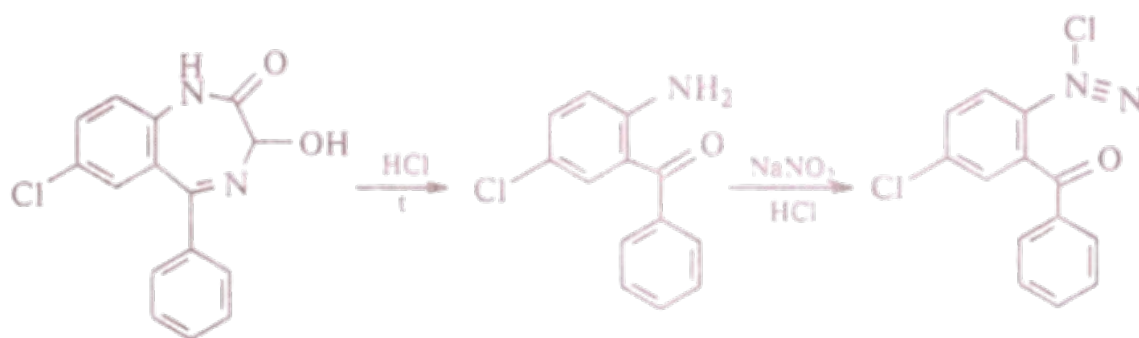
НИХФИ:



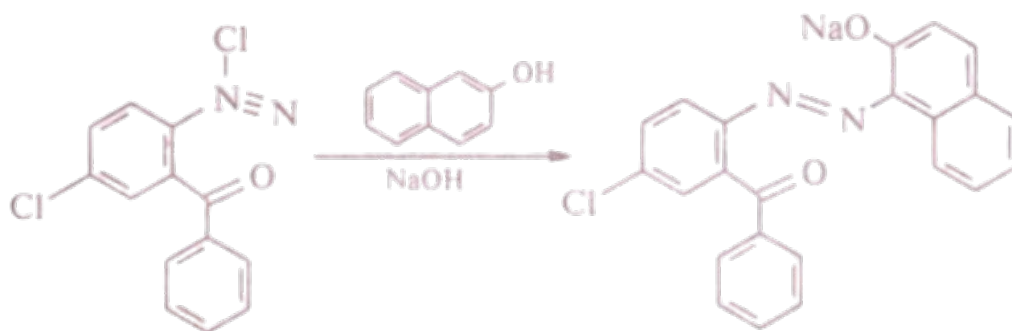
Описание: белый или белый со слегка желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха.

Растворимость: практически нерастворим в воде, умеренно растворим в этаноле, растворим в ДМФА, мало растворим в хлороформе, очень мало растворим в эфире.

Подлинность устанавливается по УФ-спектру 0,005% раствора препарата в этаноле, где он имеет максимумы при 229 и 318 нм. ФС предлагает снять ИК-спектр препарата и сравнить его с прилагаемым в ФС. Химические испытания основаны на: 1) гидролизе препарата группы; 2) обнаружении лактонов, входящих в состав молекулы; 3) подтверждении наличия в молекуле третичного азота. Так, в результате кислотного гидролиза, который проводится кипячением в растворе хлороводородной кислоты, образуется первичная ароматическая аминогруппа, которую (для её идентификации) диазотируют нитритом натрия в кислой среде, при этом образуется диазосоединение:



В случае оксазепам в качестве азосоставляющего предложен β-нафтол:



Такие реакции проходят с препаратами, не имеющими заместителей у атома азота в положении 1. Препараты группы можно идентифицировать по реакции пиролиза. Для этого немного препарата расплавляют на пламени горелки в сухой пробирке. При этом обнаруживается пламя зелёного цвета, не меняющее свою окраску при растворении в этаноле с различным значением pH — отличается только фенацепама.

При сплавлении с кобальт-нитритным гидроксидом натрия препараты подвергаются глубокой деградации и при этом выделяется аммиак из амидной группы или соответствующий амин, определяемый по изменению окраски влажной лакмусовой бумажки. В случае оксазепам выделяется аммиак и на стенках пробирки образуется налёт желтого цвета.

Дополнительно можно использовать следующие методы:

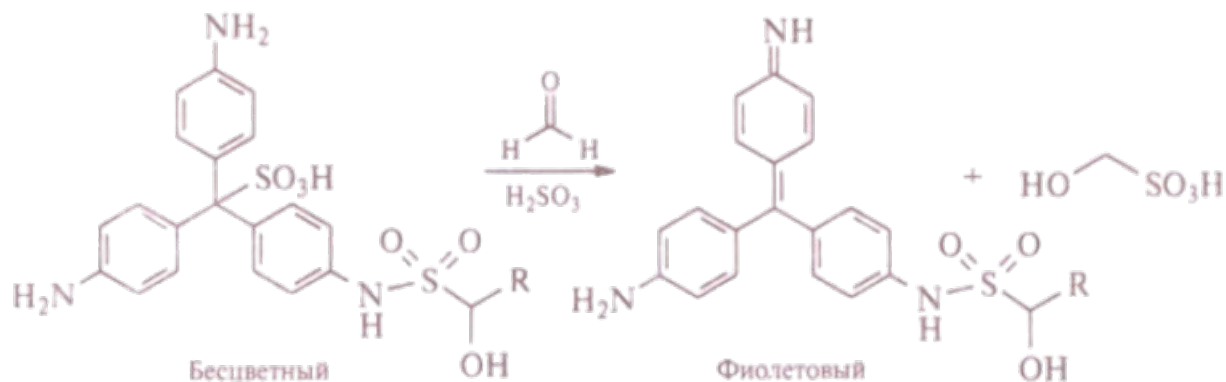
1. реакцию с солями цинка;
2. сплавление с кобальт-нитритом в кислородном потоке, используя как поглотитель газовой фазы раствор марганцевокислого калия, наблюдая его последующую минерализацию;
3. пробу Бейльштейна — при внесении в бесцветное пламя газовой горелки наблюдается зеленоватая окраска, что свидетельствует о наличии галогенов (для исключения других веществ рекомендуется предварительное озоление).

Препараты этой группы обладают выраженной транквилизирующей и снотворной активностью, а также противосудорожным и миорелаксирующим действием.

Идентификация препарата также возможна по реакции с минеральными кислотами, реактивом Марки, с азотной кислотой, раствором гидроксида натрия, реактивом Несслера и осаждением с раствором тетрахлороплатината аммония (III).

Амидокарбонильную часть молекулы подтверждают в реакции при нагревании оксазепам (фенацепама, нитразепам) в спиртовом растворе с концентрированной фосфорной кислотой и фуксинсернистой кислотой — появляется синее окрашивание. При гидролизе амидокарбонильной группы образуется формальдегид, который реагирует с фуксинсернистой кислотой,

восстанавливая ее кинонную структуру, которая обладает синим окрашиванием:



Чистота: определяется методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254»; определяют примеси 2-аминофеназона хроматографированием восходящим методом со светофильтром. Количество примесей определяют после облучения УФ-светом в сравнении со светящимися метками, величине и интенсивности пятен.

Количественное определение: метод неводного титрования в среде муравьиной кислоты и уксусного ангидрида; титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Неофициальные методы:

1. нитритометрия с использованием тиосульфата натрия;
2. фотоколориметрия на основе реакции с реактивами азосмеси;
3. лекарственных формах — спектрофотометрия;
4. метод Кьельдаля;
5. арбитражное восковое измельчение препарата.

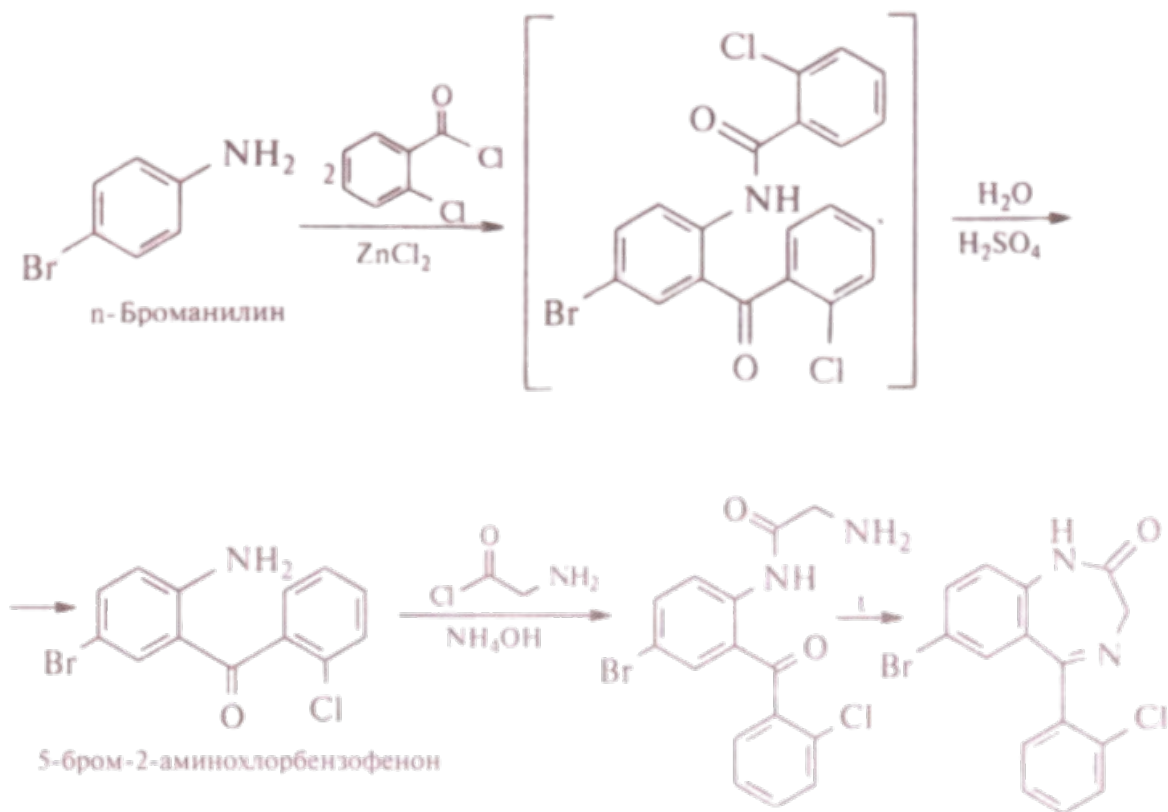
Хранение: в защищенном от света месте. Препарат отпускают строго по рецепту.

Применение: транквилизатор и снотворное. Используется для купирования алкогольной абстиненции.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 г.

11.3.3. Phenazepamum (Fenazepam), Феназепам
7-бром-5-(орто-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-2-он

Получение: из пара-броманилина:



Описание: белый кристаллический порошок.

Растворимость: нерастворим в воде, мало растворим в спирте, умеренно растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФ РК — 1) по УФ-спектру 0,0005% раствора препарата в этаноле, где он имеет максимумы при 231 и 320 нм; 2) по ИК-спектру препарата в сравнении с ИК-спектром ГСО препарата; 3) по кислотному гидролизу — выделяется аммиак; подкисленный хлородоформный фильтрат дает в фильтрате реакцию на бромиды.

Химические испытания основаны на: 1) гидролизе препарата группы; 2) обнаружении галогенов, входящих в состав молекулы; 3) подтверждении наличия в молекуле третичного азота. Так, в результате кислотного гидролиза, который проводится кипячением в растворе хлороводородной кислоты, образуется первичная ароматическая аминогруппа, которую диазотируют нитритом натрия в кислой среде, при этом образуется диазосоединение.

Такие реакции проходят с препаратами, не имеющими заместителей у атома азота в положении 1. Препараты группы можно идентифицировать по реакции пролиза. Для этого вещество препарата расплавляют на пламени горелки в фарфоровой чашке. При этом обнаруживается пламя зеленого цвета, не меняющее свою окраску при растворении в этаноле с различными значениями pH — отличается только феназепам. При сплавлении с металлическим гидроксидом натрия препараты подвергаются глубокой деградации, и при этом выделяется аммиак из

амидной группы или соответствующего атома азота.

Другие методы идентификации: 1) нагревание препарата с гидроксидом натрия; 2) кипячение в колбе с кислородом, используя как поглотитель раствор перманганата калия; 3) проба Бейльштейна — при внесении в бесцветное пламя предварительно прокаленной платиновой проволоки, смоченной в растворе вещества, появляется зеленое окрашивание, что свидетельствует о наличии галогена.

Препарат идентифицируют также методом тонкослойной хроматографии на пластинках силикагеля с флуоресцентным индикатором.

Чистота: определяется методом ТСХ на пластинках «Силикагель 60 F-254»; определяют примеси 2-аминохлорбензофенона хроматографированием восходящим методом со светофильтром. Количество примеси определяют после облучения УФ-светом в сравнении со свежееиспытанным стандартным раствором.

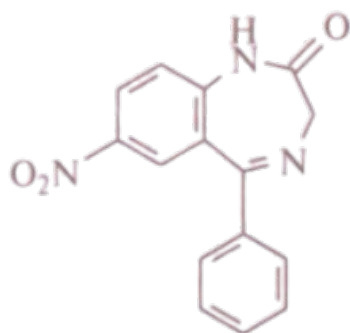
Количественное определение: по ГФ РК — метод неводного титрования в среде муравьиной кислоты и уксусного ангидрида; титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый; КТГ рекомендуется на потенциометрическом титраторе; 2) фотометрическим методом на основе реакций с азокрасителями; 3) в лекарственных формах — спектрофотометрически; 4) полярографически способом количественного определения, основанным на способности феназепама восстанавливаться; 5) метод Кельдаля; 6) аргентометрия после минерализации препарата.

Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте. Препарат отпускают строго по рецепту.

Применение: транквилизатор, может использоваться для премедикации перед хирургическим вмешательством, как противосудорожное и снотворное средство. Используется для купирования алкогольной абстиненции.

Форма выпуска: таблетки по 0,0005 г; 0,001 г; 0,0025 г.

11.3.4. Nitrazepam (Radedorm, Eunotcin), Нитразепам (Радедорм, Эуноктин) 7-нитро-2,3-дигидро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он



Описание: светло-желтый или светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте и эфире, умеренно растворим в хлороформе.

Подлинность: ГФ РК — 1) снят ИК-спектр препарата в сравнении с его стандартным ИК-спектром; 2) по УФ-спектру, 0,0005% раствора нитразепама в смеси 1 М раствора хлороводородной кислоты и метанола имеет максимум поглощения при 280 нм, минимум при 240 нм; 3) по результату кислотного гидролиза в растворе хлороводородной кислоты — выделяется первичная ароматическая аминогруппа, которую диазотируют нитритом натрия в кислой среде с образованием диазосоединения; 4) нитрозосостав и окисление азогруппы в кислой среде сульфаниловой кислотой приводят к образованию реагента с β -нафтолом — окраска раствора темно-красная; 5) в спектрофотометрическом определении выделяют характеристический пик нитрогруппы при 1,19 мкм; 6) идентификация также возможна с применением метода тонкослойной хроматографии на пластинках силикагеля с флуоресцентным индикатором.

Обе группы диазотируются нитритом натрия в кислой среде, а при реакции с восстановителями образуется бис-азосоединение, имеющее темно-красное окрашивание. Если кипятить нитразепам с нингидрином в среде этилового спирта, появляется желто-коричневое окрашивание.

Чистота: определяется методом ТСХ на пластинках «Силикагель 60 F-254»; определяют примесь 2-аминобензофенона хроматографированием восходящим методом со свистелем. Количество примеси определяют после облучения УФ-светом в сравнении со свистелем по количеству, величине и интенсивности пятен. Другие примеси — как у нитразепама.

Количественное определение: по ГФ РК — метод неводного титрования в среде уксусной кислоты, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Неофициальные методы: 1) метод Кельдаля; 2) аргерометрия после минерализации препарата; 3) в лекарственных формах — спектрофотометрия.

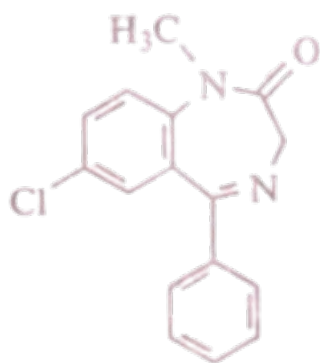
Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте. Препарат отпускают строго по рецепту.

Применение: транквилизатор, оказывает противосудорожное действие, противовозбуждение, но сильное снотворное действие (в справочниках рассматривается именно как снотворное).

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г.

11.3.5. Diazepam (Sibazanum, Relanium, Seduxen). Диазепам (Сибазон, Реланиум, Седуксен)

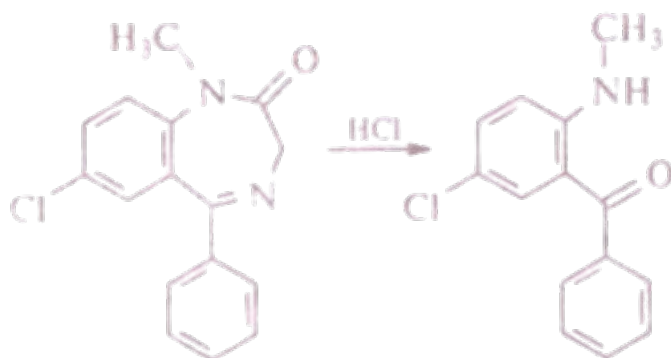
7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он



Описание: белый или с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха.

Растворимость: практически нерастворим в воде, труднорастворим в спирте, легко растворим в хлороформе, умеренно растворим в эфире.

Подлинность: по ГФ РК — 1) по ИК-спектру исследования препарата с его призматами и ФС препарата; 2) по УФ-спектру 0,005% раствора диазепама в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты: имеет максимумы при 254 нм; 3) в ИК-спектре препарата в сравнении с ИК-спектром ГСО препарата; 4) по элементному анализу; 5) при нагревании в хлороводородной кислоте диазепам гидролизуется с образованием вторичной ароматической аминогруппы, которая взаимодействует с нитритом натрия в кислой среде, образуя азокраситель оранжево-красного цвета.



Обнаружение галогенов, третичный азот через окислительные реакции (см. Оксазепам). Из раствора диазепама в хлороводородной кислоте рейнекат аммония осаждает розовый осадок, растворимый в ацетоне. Препарат при растворении в этаноле и ксилидине с нитритом образует светло-синее окрашивание, которое от добавления сульфата меди переходит в красное или оранжево-красное.

Чистота: по ГФ РК определяется методом ТСХ на пластинках «Силикагель 60 F-254»; определяют примесь 2-аминобензофенона хроматографированием восходящим методом со свистелем. Количество примеси определяют после облучения УФ-светом в сравнении со свистелем по количеству, величине и интенсивности пятен. Другие примеси — как у нитразепама.

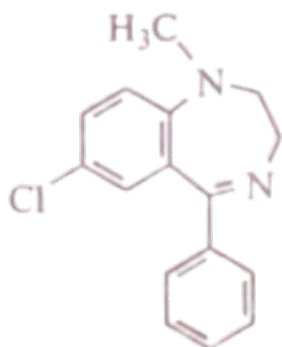
Количественное определение: по ГФ РК — метод неводного титрования в среде уксусной кислоты, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, КТГ рекомендована учитывать потенциометрически. Неофициальные методы: 1) метод Кельдаля; 2) аргентометрия после минерализации препарата; 3) в лекарственных формах — спектрофотометрия.

Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте. Препарат отпускают строго по рецепту. Температура хранения не выше +5 °С.

Применение: транквилизатор, оказывает противосудорожное действие, противовозбуждение, но также обладает некоторым активизирующим эффектом, что относит его к группе «дневных» транквилизаторов, меньше нарушающих работоспособность в течение дня.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г, таблетки для детей по 0,002 г; 0,5% раствор во флаконах по 2 мл.

11.3.6. *Mezapatum* (Medazepam, Rudotel). Мезапам (Медазепам, Рудотель) 7-хлор-2,3-дигидро-2-имино-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин



Описание: белый с зеленовато-желтым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха.

Растворимость: практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе.

Подлинность: по УФ-спектру препарата, где при растворении в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты наблюдается максимум при 254 нм. ИК-спектр

исследуемого препарата в сравнении с ИК-спектром ГСО препарата показывает совпадение спектров. Основные химические реакции:

1. обнаружение первичной ароматической аминогруппы;
2. обнаружение галогенов, входящих в состав молекулы;
3. подтверждение наличия в молекуле третичного азота.

Чистота: исследование проводится методом ТСХ на пластинках «Силикагель УФ-254»; определяется примесь 2-аминобензофенона хроматографированием восходящим методом со свистелем. Количество примеси определяют после облучения УФ-светом в сравнении со свистелем по количеству, величине и интенсивности пятен.

Количественное определение: метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Из неофициальных методов можно использовать метод Кельдаля, аргерометрию после минерализации препарата, но эти методы менее точны, чем титрование в неводной среде.

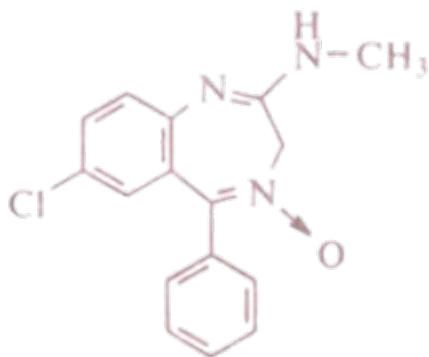
Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте. Препарат отпускают строго по рецепту.

Применение: транквилизатор, оказывает противосудорожное действие, противовозбуждение, но так как обладает некоторым активизирующим эффектом, то относится к группе «дневных» транквилизаторов, меньше нарушающих работоспособность в течение дня.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г; гранулы для детей.

11.3.7. Chlordiazepoxide (Chlozepidum, Elenium). Хлзепид (Элениум, Хлордизазепоксид)

7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин-4-окись



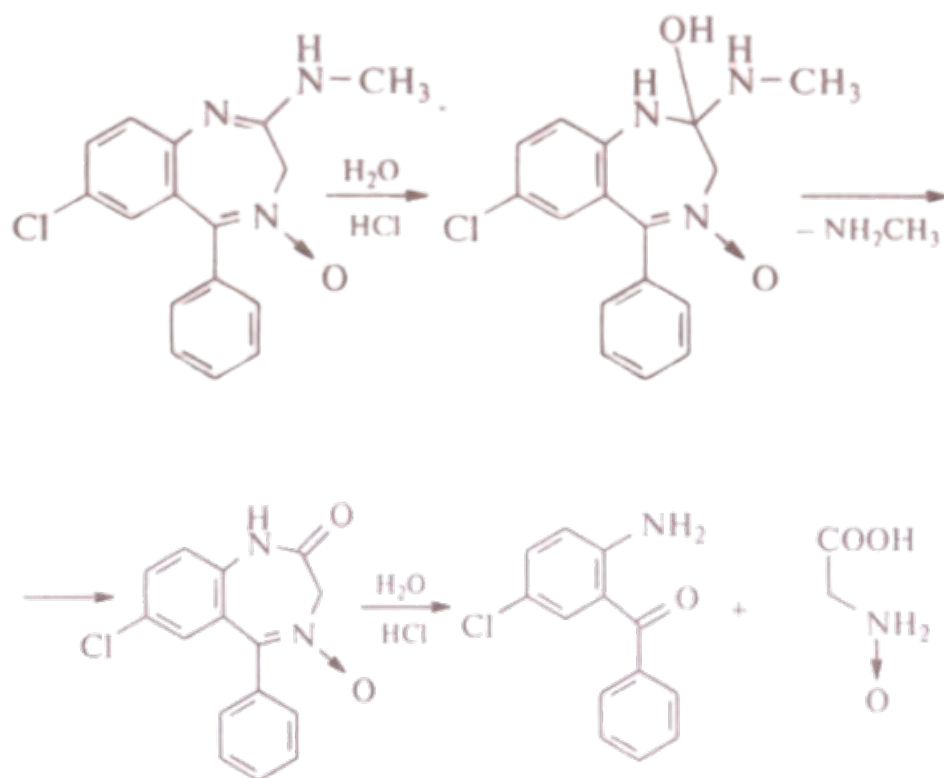
Описание: белый или светло-желтый мелкокристаллический порошок без запаха.

Растворимость: практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте.

Подлинность:

1. по УФ-спектру, 0,005% раствора препарата в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения на 308 нм.
2. По ИК-спектру в сравнении с ГСО препарата.
3. По химическим реакциям:
 1. обнаружение первичной ароматической аминогруппы;
 2. подтверждение наличия в молекуле третичного азота.

При нагревании в хлороводородной кислоте с нитритом натрия образуется окрашенный продукт, при гидролизе которого можно выделить бензодиазепиновое или аминоклорбензофеноновое соединение.



Далее можно проводить реакцию diaзотирования и получения азокрасителя. Подлинность можно установить в реакции с нитритами — при кипячении препарата в этаноле с нитритом натрия после добавления раствора сульфата меди препарат дает коричневую окраску. Остальные общие реакции описаны в реакциях оксазепам.

Чистота: определяется методом ТСХ на пластинках «Силикагель УФ-254»; определяется примесь 2-аминобензофенона хроматографированием восходящим методом со свистелем. Количество примеси определяют после облучения УФ-светом в сравнении со свистелем по количеству, величине и интенсивности пятен.

Количественное определение: метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор —

кристаллический фиолетовый. Из неофициальных методов — метод Кельдаля, аргерометрия после минерализации препарата. Эти методы менее точны, чем титрование в неводной среде.

Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте. Препарат отпускают строго по рецепту.

Применение: транквилизатор, оказывает противотревожное действие, противосудорожное.

Форма выпуска: таблетки по 0,005 г.

11.4. Тесты для самоконтроля

1. Какой метод используется для определения чистоты бензодиазепинов?

- А) Спектрофотометрия
- Б) Метод ТСХ (тонкослойная хроматография)
- В) Газовая хроматография
- Г) Полярография

2. В каком растворителе бензодиазепины практически нерастворимы?

- А) Вода
- Б) Спирт
- В) Хлороформ
- Г) Эфир

3. Какое действие оказывает диазепам?

- А) Анальгезирующее
- Б) Транквилизирующее
- В) Антибиотическое
- Г) Антигипертензивное

4. Какой индикатор используется при количественном титровании бензодиазепинов?

- А) Метиловый оранжевый
- Б) Фенолфталеин
- В) Кристаллический фиолетовый
- Г) Тимоловый синий

5. При хранении бензодиазепины следует защищать от:

- А) Холода
- Б) Света
- В) Воздуха
- Г) Влаги

6. Какой бензодиазепин относится к дневным транквилизаторам?
- А) Диазепам
 - Б) Хлордиазепоксид
 - В) Мезапам
 - Г) Нитразепам
7. Какой цвет дает диазепам в реакции с хлоридом аммония и реактивом Рейнике?
- А) Синий
 - Б) Красный
 - В) Розовый
 - Г) Зеленый
8. Как называется метод количественного определения бензодиазепинов?
- А) Спектрофотометрия
 - Б) Полярографический метод
 - В) Метод Кьельдаля
 - Г) Неводное титрование
9. Какой бензодиазепин обладает наиболее выраженным снотворным действием?
- А) Хлордиазепоксид
 - Б) Диазепам
 - В) Нитразепам
 - Г) Мезапам
10. Какой метод анализа позволяет подтвердить наличие галогенов в структуре бензодиазепинов?
- А) УФ-спектроскопия
 - Б) ИК-спектроскопия
 - В) Реакция с нитритом натрия
 - Г) Реакция с нитрогруппами
11. Какой бензодиазепин используется в качестве противосудорожного средства?
- А) Мезапам
 - Б) Диазепам
 - В) Нитразепам
 - Г) Все перечисленные
12. Какой растворитель можно использовать для растворения бензодиазепинов?
- А) Вода
 - Б) Спирт
 - В) Хлороформ
 - Г) Оба варианта Б и В
13. Какой метод используется для идентификации бензодиазепинов?
- А) Реакция с реактивом Несслера
 - Б) Реакция с нитритом натрия

- В) Газовая хроматография
- Г) Реакция с аммиачным серебром

14. Какой бензодиазепин при реакции с нитритом натрия дает темно-красное окрашивание?

- А) Диазепам
- Б) Нитразепам
- В) Хлордiazепоксид
- Г) Оксазепам

15. Какое вещество образуется при гидролизе бензодиазепинов?

- А) Карбоновая кислота
- Б) Ароматическая аминонитросоединение
- В) Альдегид
- Г) Спирт

12. ТЕМА: Характеристика препаратов алкалоидов хинина, хинидина, папаверина, морфина, кодеина. Производные фенантренизохинолина (морфин, кодеин) и полусинтетические производные: апоморфина гидрохлорид, этилморфина гидрохлорид. Синтетические производные пиперидина и циклогексана

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 3 часов

12.1. ЦЕЛЬ: Оценка качества субстанции алкалоидов хинина, хинидина, папаверина, морфина, кодеина.

Производных фенантренизохинолина

(морфин, кодеин) и полусинтетические производные: апоморфина гидрохлорид, этилморфина

гидрохлорид

12.2. Основные вопросы темы:

1. Напишите структурную формулу хинина. Охарактеризуйте химические свойства соединения как азотистого основания. Назовите ЛС хинина.
2. Приведите общие испытания, подтверждающие подлинность солей хинина. Укажите способы различия ЛС хинина. Напишите реакции количественного определения солей хинина.
3. Какой из азотсодержащих циклов в молекуле хинина обладает более выраженными основными свойствами и почему?
4. Напишите структурную формулу и рациональное название хинидина.

Охарактеризуйте его химические и физико-химические свойства.

Реакции подлинности на ЛС. Количественное определение
5. Охарактеризуйте растворимость производных хинолина.

6. Напишите структурную формулу и латинское название папаверина гидрохлорида. Охарактеризуйте свойства ЛС как азотистого основания и приведите реакции, подтверждающие эти свойства. Укажите испытания, основанные на восстановительных свойствах лекарственного вещества. Напишите уравнения реакций количественного определения.

7. Напишите структурные формулы морфина гидрохлорида и кодеина. Укажите физические и физико-химические свойства, позволяющие дифференцировать данные лекарственные вещества.

8. Напишите латинское название и химические формулы лекарственных веществ – производных пиперидина и циклогексана.

9. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность производных пиперидина и циклогексана? Напишите уравнения реакций.

10. Методы количественного анализа ЛС группы пиперидина и циклогексана (химические, физико-химические, физические)

12.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

12.3.1. Основные понятия темы:

Провести фармакологический анализ субстанций алкалоидов хинина, хинидина, папаверина, морфина, кодеина.

Производных фенантренизохинолина

(морфин, кодеин) и полусинтетические производные: апоморфина гидрохлорид, этилморфина гидрохлорид. Синтетические производные пиперидина и циклогексана

по показателям качества ФС: «Описание»

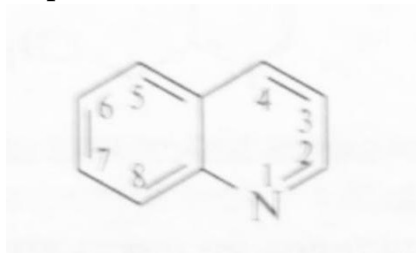
«Растворимость в воде »

«Подлинность» , «Чистота»,

«Количественное определение » , «Применение», «Хранение», «Форма выпуска».

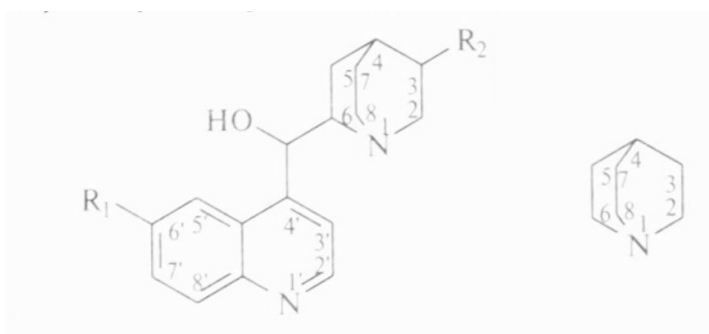
Производные 4-замещённых хинолинов

Хинолин-это конденсированная система ,образованная бензольным кольцом и пиридиновым циклом:

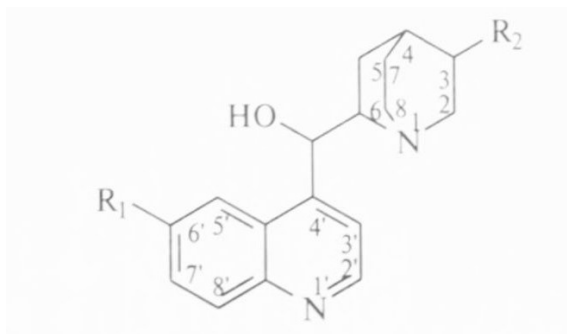


Впервые выделен в 1834 г. из каменноугольной смолы. А.М. Бутлеров доказал, что эта система входит в состав молекулы хинина. Хинная корка известна с XVII века как средство от малярии. Хинную корку получают от различных видов хинного дерева (*Cinchona*), и рода *Remijia*, семейства мареновых (*Rubiaceae*), родина которых Южная Америка. Из коры выделили 24 индивидуальных алкалоида.

Исследованиями хинной корки занимались многие ученые в разных странах, в том числе и российские. Строение хинина было установлено в 1907 г., а полный синтез осуществлен в 1944 г. В состав молекулы хинина входит две гетероциклические системы, хинолин и хинуклидин (последний представляет собой конденсированную систему из двух пиперидиновых циклов):



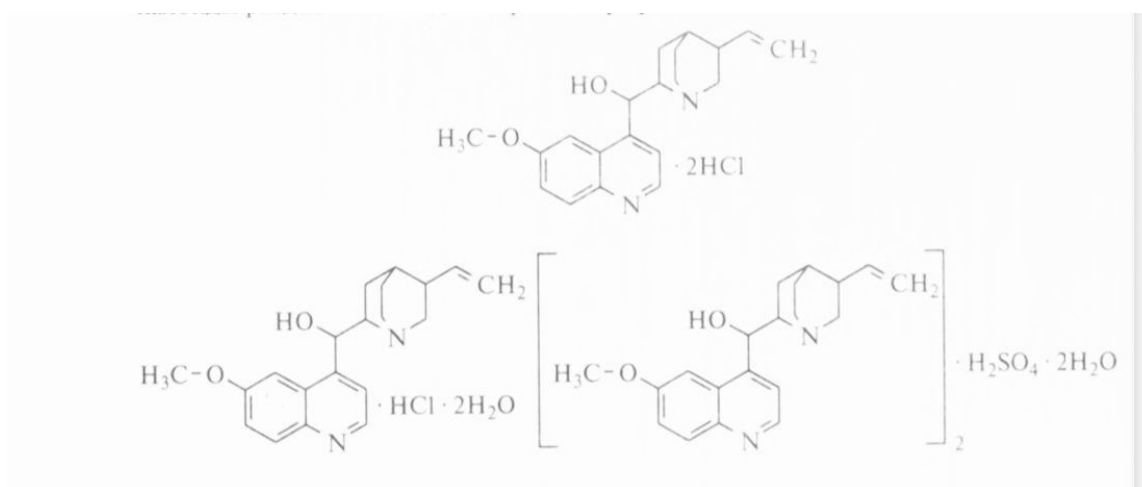
В молекуле хинина эти две системы связаны между собой карбинольной группой — CH-(OH)-:



Алкалоиды различаются радикалами. Они имеют в своем составе асимметрические атомы углерода, поэтому им свойственна оптическая изомерия.

Применяемые в медицине хинин и хинидин являются в химическом отношении идентичными веществами, но оптическими антиподами. Хинин — это L-изомер, а хинидин — D-изомер. Так как в молекуле имеется два атома азота, то она имеет два центра основности. В хинолиновом цикле неспаренная пара электронов азота частично вовлечена в ароматическую систему, поэтому основные свойства значительно слабее, чем у атома азота в хинуклидиновом цикле. Алкалоид может образовывать два типа солей — основные и нейтральные. Если соль кислая (два остатка кислоты), то такая соль в растворе подвергается гидролизу и показывает кислую реакцию раствора. В медицине применяют соли хинина — хинина дигидрохлорид, хинина гидрохлорид, хинина сульфат.

Получение: источником получения является хинная корка. В СССР культивировали различные виды хинного дерева на Дальнем Востоке и на Черноморском побережье Кавказа. Смесь алкалоидов, выделяемых из стеблей, корней и листьев этих культур, называлась «Советский хинет». Различают «чинчону» и «фабричные хинные корки». Первые получали главным образом из *Cinchona Succirubra*, они содержали 2% хинина и из них готовили различные галеновые препараты. Фабричные получали из *Cinchona ledgeriana* и *Calisaya*, содержащие от 7 до 13% хинина, и шли исключительно для получения хинина. Несмотря на то, что разработана схема синтеза хинина, в экономическом плане, она не выгодна, и хинин продолжают получать из растительного сырья. Содержащиеся в сырье алкалоиды находятся в виде соли хинной кислоты, поэтому измельченное сырье обрабатывают известковым молоком и пропаривают с целью разрыхления клеток коры, которая очень жесткая. Образовавшиеся основания извлекают бензолом, получая сумму алкалоидов, которую обрабатывают серной кислотой, получая сульфат. Сульфат хинина малорастворим и выпадает в осадок, который отделяют и перекристаллизовывают. Оставшиеся в растворе другие алкалоиды разделяют методами хроматографии.



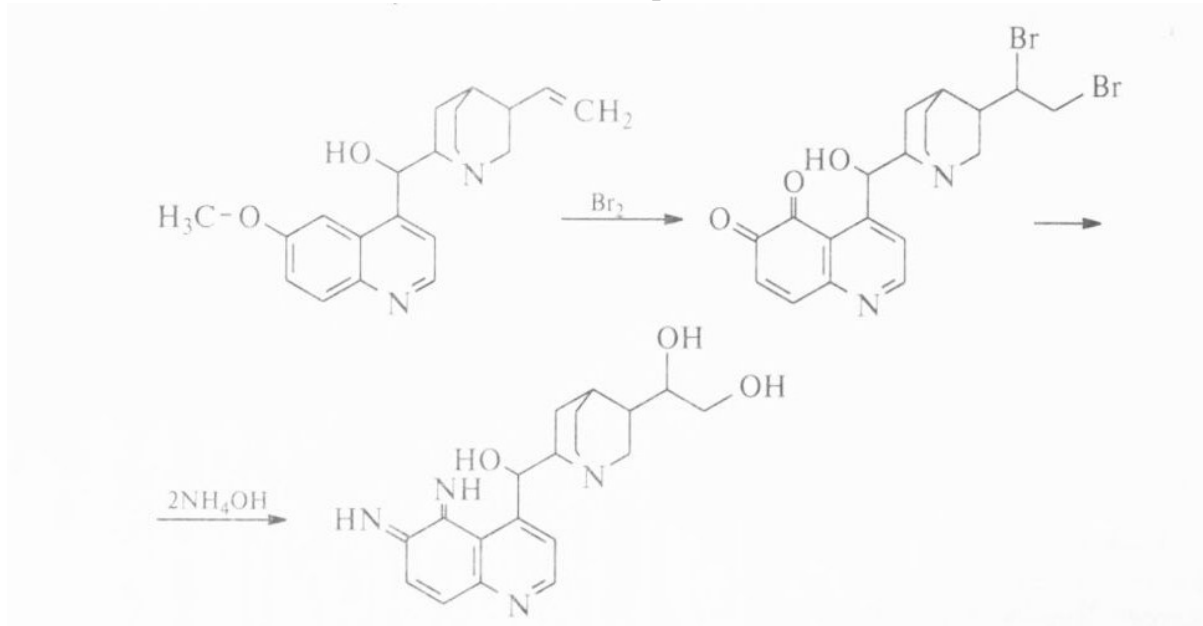
12.3.2. * "Chinini sulfas (Chinine sulfate). Хинин сульфат

Описание: бесцветные блестящие шелковистые иголки или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света желтеет.

Растворимость: мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в хлороформе, растворим в воде, подкисленной минеральной кислотой.

Подлинность: для испытания подлинности применяют УФ-спектрофотометрии. Препараты растворяют в этаноле, где они имеют максимумы поглощения. По ГФ РК :1) к раствору препарата приливают несколько капель бромной воды и 1 мл раствора аммиака; появляется зеленое окрашивание.

Это так называемая талейохинная проба: хинин окисляется бромной водой до образования бесцветного раствора орто-хинона. Действие аммиака приводит к образованию диминопроизводных орто-хинона, которые окрашены в изумрудно-зеленый цвет и которые называются талейохин:

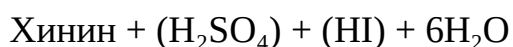


Другие алкалоиды хинной корки, которые не имеют метоксильной группы, такой реакции не дают.

Одной из характерных особенностей хинина является способность давать флуоресценцию разного цвета в различных растворителях (воде, этаноле, ДМФА) под воздействием различных окислителей. Среди таковых можно привести бромную воду, пероксид водорода, азотную кислоту. Голубая флуоресценция наблюдается и при растворении препарата в растворах серной кислоты.

Препараты дают реакцию образования осадка с различными общеалкалоидными реактивами: фосфорновольфрамовой кислотой, пикриновой кислотой, танином, реактивами Драгендорфа и др. Определение можно провести по образованию

характерных кристаллов герепатита, которые похожи на листочки. Для этого спиртовой раствор хинина надо подкислить серной кислотой и прилить спиртовой раствор йода:

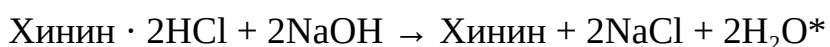


Метоксильную группу хинина можно подтвердить при сплавлении с перекисью бензоила, в результате чего образуется формальдегид, который в присутствии хромотроповой кислоты в среде концентрированной серной кислоты дает фиолетовую окраску реакционной смеси.

Чистота: ГФ РК предлагает определить предельное содержание других алкалоидов хинной корки, минеральных и органических примесей.

Количественное определение: метод гравиметрии. Основан на получении оснований.

Трехкратным извлечением хлороформом и взвешиванием после отгонки хлороформа. Нефармакопейно можно определить методом нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси хлороформа и этанола при индикаторе фенолфталеине:



Предложен бромид-броматометрический метод определения препарата в среде хлороводородной кислоты и бромида калия; титруют 0,1 М раствором бромата калия до устойчивой желтой окраски. МФ рекомендует метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида, индикатор — кристаллический фиолетовый. Изучены и предложены другие методы: йодометрия, основанная на образовании полийодида в среде насыщенного хлорида натрия; спектрофотометрия в этаноле на основе собственного поглощения, различные методы хроматографии, другие методы.

Хранение: общий список; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение:противомалярийное средство; стимулирует мускулатуру матки.

Форма выпуска: порошок; таблетки хинина гидрохлорида и хинина сульфата по 0,25 и 0,5 г; 50% раствор хинина дигидрохлорида в ампулах по 1 мл.

12.3.3. Chinidini sulfas (Chinidinum, Chinidine sulfate, Quinidine sulfate). Хинидина сульфат*

НФП D-изомер хинина

Описание: бесцветные блестящие шелковистые иголки или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света желтеет. Внешний вид не отличается от хинина сульфата.

Растворимость: по этим параметрам отличается от хинина сульфата — умеренно растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе.

Подлинность: применяются те же методы и реакции, что и для хинина сульфата. Отличить препараты можно по ИК-спектру и по удельному вращению 2% раствора в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты. Известны цветные химические реакции, позволяющие различать препараты: капля спиртового подкисленного серной кислотой раствора наносится на фильтровальную бумагу, после чего 30 секунд обрабатывается парами йода — если имеем дело с хинином, появляется серовато-синее пятно с темно-желтым ободком; в случае хинидина — темно-желтое пятно. Препараты могут быть разделены и определены методом ТСХ на пластинках силикагеля в системе растворителей хлороформ-ацетон-диэтиламин (5:4:1).

Количественное определение: предложено проводить методом неводного титрования в среде смеси хлороформа и уксусного ангидрида; титрант — хлорная кислота, КТТ определяется потенциометрически. Из альтернативных методов предлагается ВЭЖХ на обращенных фазах.

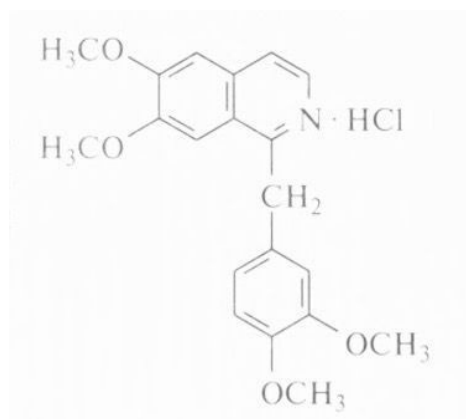
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение: оказывает антиаритмическое действие, при мерцательной аритмии.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 и 0,2 г.

12.3.4. Papaverini hydrochloride) (Papaverine Папаверина гидрохлорид.

6,7-диметокси-1'-(3',4'-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид.



Описание: белый кристаллический порошок без запаха, слегка горьковатого вкуса.

Растворимость: медленно растворим в 40 частях воды, мало растворим в 95% спирте, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФ РК -

1) снимают ИК-спектр препарата и сравнивают его с рисунком, прилагаемым в статье;

2) при УФ-спектрофотометрии препарата в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в диапазоне 270-350 нм имеются два максимума при 285 и 309 нм;

3) к препарату прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты и нагревают; появляется фиолетовое окрашивание;

4) раствор препарата даёт реакцию на хлориды.

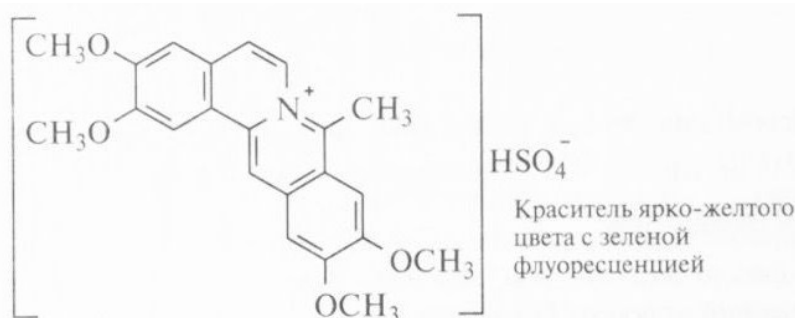
Неофициальные реакции:

1) препарат в фарфоровой чашке смачивают 2 каплями концентрированной азотной кислоты; появляется жёлтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане переходит в оранжевое;

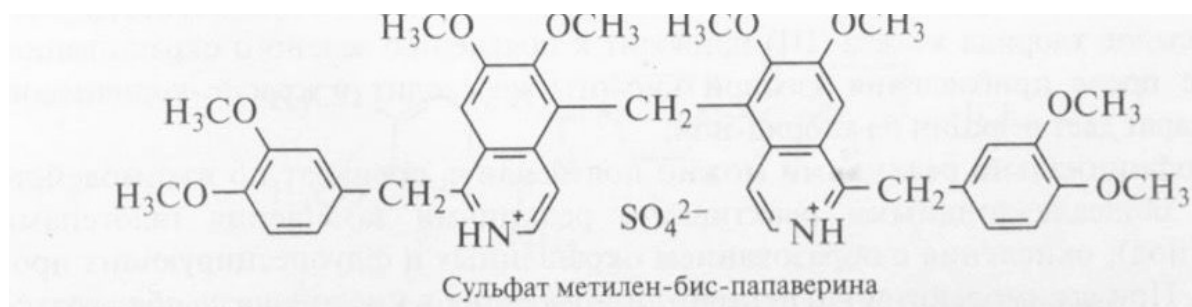
2) препарат растворяют в воде при нагревании до 60 °С, добавляют раствор ацетата натрия и оставляют до получения кристаллов основания папаверина, которые отфильтровывают, промывают и сушат 1,5 ч при 60 °С; затем определяют температуру плавления;

3) используют реакции замещения, например, действие бромной воды — образуется осадок бромопроизводного жёлтого цвета;

4) взаимодействие с различными общеосадительными алкалоидами реактивами: пикриновой кислотой (бледно-жёлтые кристаллы пикрата с характерной температурой плавления 220 °С), реактивом Фреде (молибдат аммония в концентрированной серной кислоте) — зелёное окрашивание; реактивом Драгендорфа, Майера. При взаимодействии препарата с уксусным ангидридом в концентрированной серной кислоте с нагреванием смеси на водяной бане появляется жёлтое окрашивание с зелёной флуоресценцией:



Специфическая реакция, предложена О.Н. Соболевой с реактивом Марки — образуется красное окрашивание, переходящее в жёлтое, а затем в ярко-оранжевое. При последующем действии бромной воды, а затем раствора аммиака, образуется осадок грязно-фиолетового цвета. При добавлении спирта осадок растворяется, образуя раствор аметистового цвета. Объяснение реакции таково: после добавления реактива Марки образуется сульфат метилен-бис-папаверина, который легко окисляется. С увеличением концентрации спирта окраска изменяется от фиолетово-красной до фиолетово-синей:



Чистота: по ГФ РК определяются органические примеси. ГФ РК предлагает определять посторонние примеси методом ТСХ на пластинках силикагеля 60 F-254. Определяют микробиологическую чистоту, бактериальные эндотоксины по ОФС, лимитируется железо и сульфатная зола.

Количественное определение: по ГФ РК – метод неводного титрования в среде смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида; титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый. Параллельно проводят контрольный опыт.

Предложены нефармакопейные методы: нейтрализация в спиртовой среде – титрант 0,1 М раствор гидроксида натрия, индикатор – фенолфталеин; метод аргентометрии. Метод фотометрии предложен для определения препарата в лекарственных формах. Основан на определении поглощения комплекса препарата с тиоцианатом аммония и хлоридом железа (III). Спектрофотометрический метод основан на собственном поглощении препарата при аналитической длине волны, расчет ведут по стандартному образцу.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. В.р.д. внутрь – 0,2 г; в.с.д. внутрь – 0,6 г.

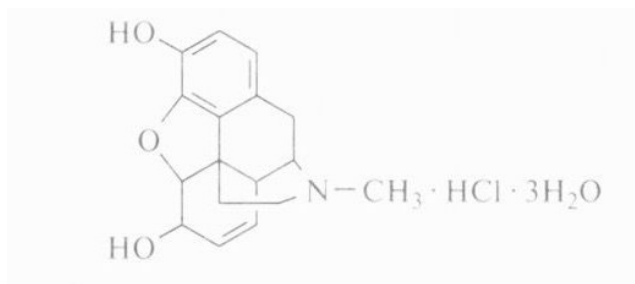
Применение: спазмолитическое средство, используемое при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры брюшной полости, при бронхиальной астме.

Форма выпуска: таблетки по 0,04 г; для детей таблетки по 0,01 г; 2% раствор в

ампулах по 2 мл, свечи. Входит в состав многочисленных многокомпонентных препаратов: Папазол, Никоверин, Андипал, Беласал, Теобидинар и т. д.

12.3.5. *Morphini hydrochloridum* (*Morphine hydrochloride*) Морфина гидрохлорид

Описание: белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, слегка желтеющий при хранении.

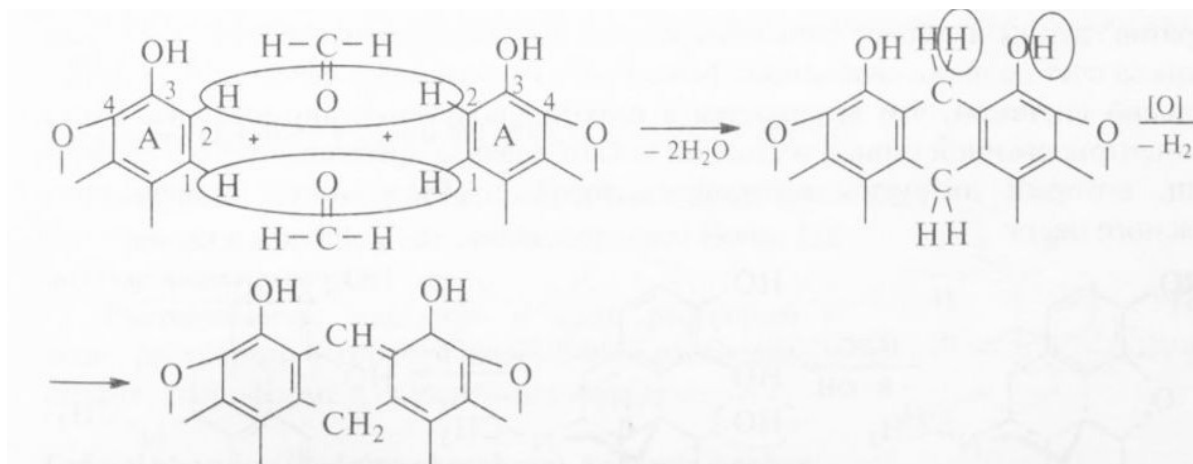


Растворимость:

Медленно растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, очень мало растворим в хлороформе и эфире.

Подлинность:

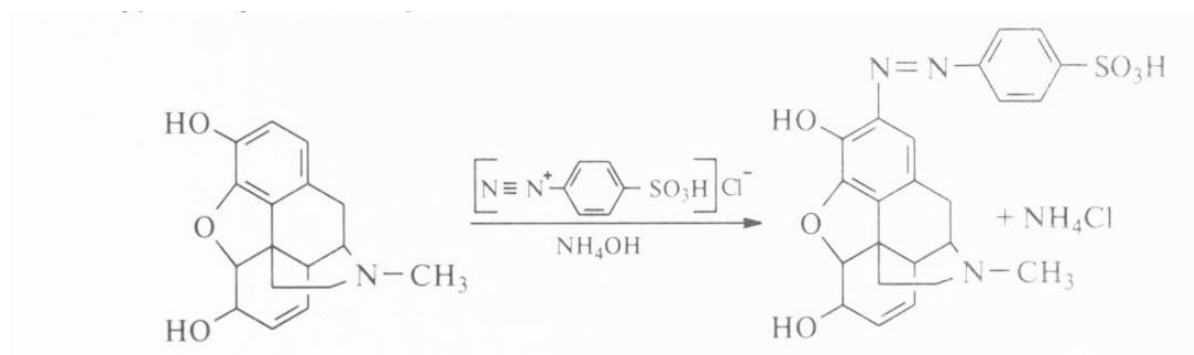
1. При смачивании нескольких кристаллов препарата раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте появляется фиолетовая окраска, переходящая в синюю; при стоянии окраска переходит в зеленую. Это наиболее чувствительная реакция с общеосадительными реактивами.
2. К 5 мл 2% раствора препарата приливают 1 каплю раствора аммиака; образуется белый кристаллический осадок основания препарата, растворимого в избытке гидроксида натрия. Это общая реакция на производные морфина.
3. К нескольким кристаллам препарата в фарфоровой чаше приливают несколько капель формальдегида в серной кислоте; возникает пурпурное окрашивание, быстро переходящее в синее-фиолетовое — отличие от кодеина.



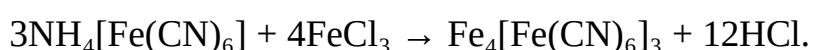
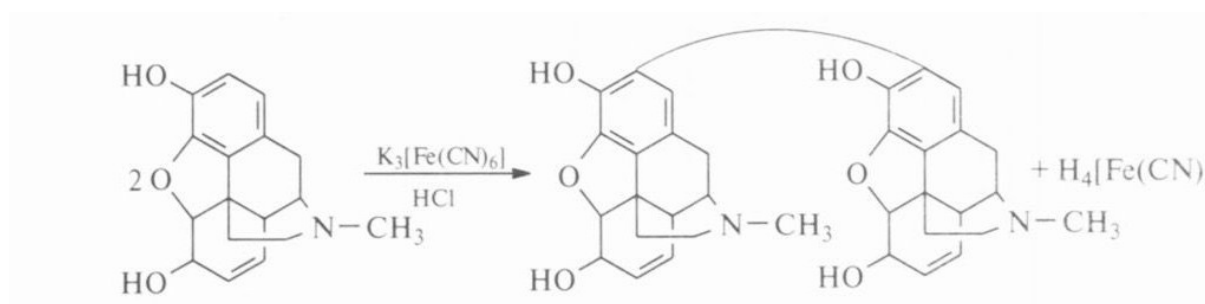
4. Раствор препарата даёт характерную реакцию на хлориды.

Морфина гидрохлорид имеет при растворении в воде или 0,1М растворе хлороводородной кислоты максимум поглощения при 285 нм. Также ФС предлагает устанавливать удельное вращение раствора. Химические испытания препаратов группы основываются на восстановительных

и кислотно-основных свойствах имеющихся в их составе функциональных групп и третичного азота. Фенольный гидроксил препарата подтверждается реакцией с раствором хлорида железа (III) — синее-фиолетовое окрашивание; реакция сочетания с солями диазония в щелочной среде с образованием азокрасителя подтверждает наличие ароматического ядра, активированного гидроксильной группой (реакция на фенолы):

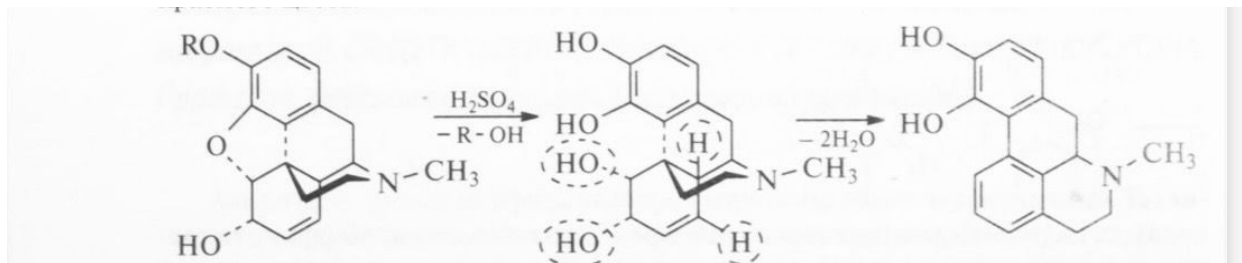


Наличие фенольного гидроксила подтверждается образованием берлинской лазури при действии на раствор препарата феррицианида калия и последующего добавления хлорида железа (III):



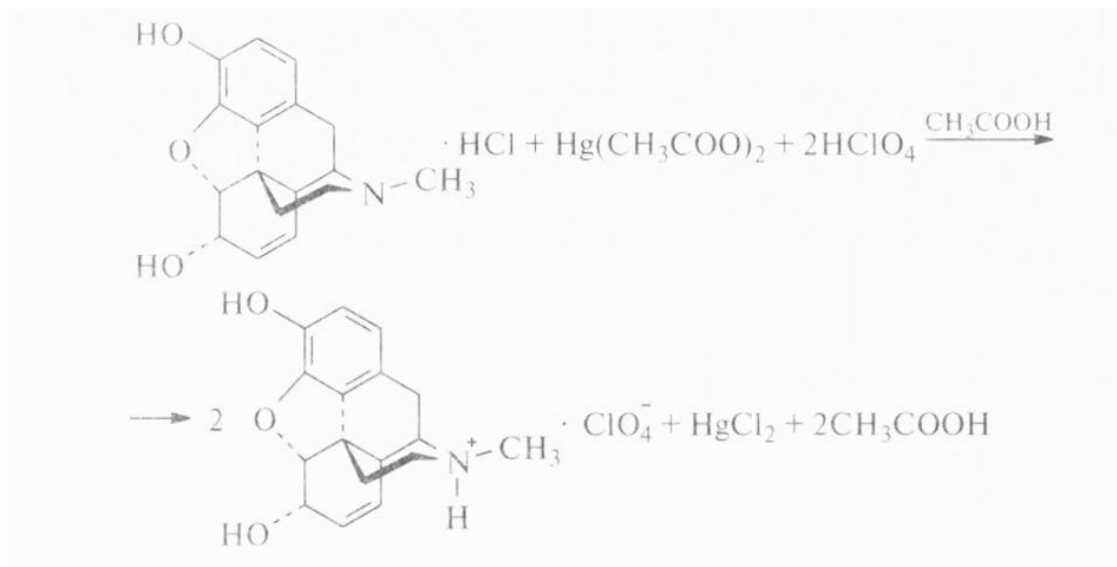
Препарат даёт осадки и с другими общеосадительными реактивами. Из препаратов группы наиболее сильно выражены восстановительные свойства у

морфина за счет наличия свободного фенольного гидроксила и связанной с ним аллильной системой, что выражается в реакции получения апоморфина. Смесь концентрированной серной и азотной кислот вначале превращают его в апоморфин, который нитруется азотной кислотой с образованием производного красного цвета:



Чистота: ГФ РК предлагает определять присутствие посторонних алкалоидов химическими методами (извлечением в хлороформ). ФС предлагает для этого метод ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254», сравнивая с ГСО кодеина.

Количественное определение: по ГФ РК и ФС — неводное титрование 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (II) при индикаторе кристаллический фиолетовый:



Нефармакопейно предложены методы нейтрализации 0,1 М раствором натрия гидроксида в водно-спиртовой среде при индикаторе фенолфталеин. В пробирку необходимо добавлять хлороформ для извлечения в его фазу основания морфина. Другой метод — обратное аргентометрическое определение по хлорид-иону.

Хранение: список А; в хорошо закрытых банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте. Препараты группы легко окисляются и теряют кристаллизационную воду. В.р.д. внутрь и под кожу — 0,02 г; в.с.д. внутрь и под

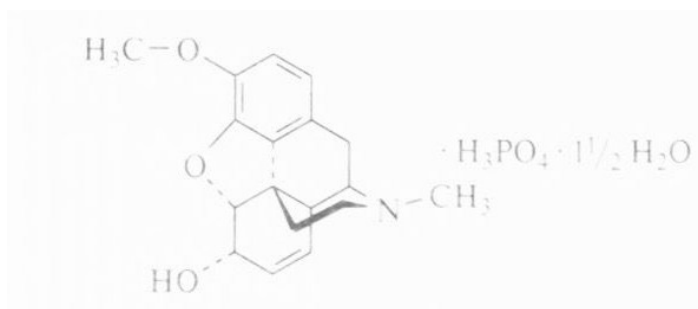
кожу — 0,05 г.

Применение: наркотическое средство, используется, хранится и отпускается в соответствии с правилами — РД-64-008-87. Является обезболивающим средством, применяется при травмах и для снятия болевого шока. Вызывает болезненное привыкание — морфинизм.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 г; 1% раствор в ампулах и шприц-тюбиках по 1 мл.

12.3.6. Codeini phosphas (Codeine phosphate). Кодеина фосфат.

Описание: белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. На воздухе выветривается.



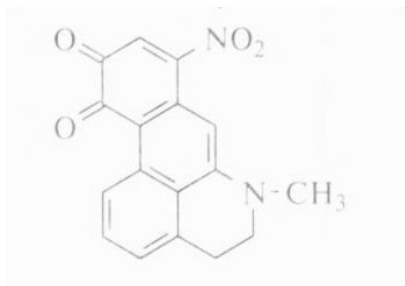
Растворимость: легко растворим в воде, мало растворим в спирте, очень мало растворим в эфире и хлороформе.

Подлинность (для препарата Кодеина фосфат): по ГФ РК

1) Снимают ИК-спектр препарата и сравнивают с рисунком.

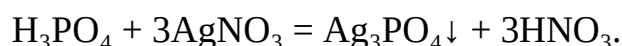
2) В УФ-области кодеин-основание при растворении в этаноле имеет максимум при 284 нм, при растворении в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты — при 285 нм; при растворении в гидроксиде натрия имеет один максимум при 284 нм; кодеина фосфат при растворении в этаноле также имеет максимум при 284 нм, а при растворении в воде — при 285 нм.

3) Препарат растворяют в 5 мл концентрированной серной кислоты, прибавляют 1 каплю раствора хлорида железа (III); при слабом нагревании на водяной бане появляется синее окрашивание, переходящее в красное при добавлении 1 капли разведенной азотной кислоты. От действия серной кислоты образуется апоморфин, имеющий фенольные гидроксилы, который взаимодействует с хлоридом железа; азотная кислота нитрует и окисляет апоморфин дальше с образованием продукта красного цвета.



Неофициальные реакции:

- Взаимодействие с реактивом Марки — формальдегидом в концентрированной серной кислоте; появляется сине-фиолетовое окрашивание, усиливающееся при стоянии (образование ауринового красителя) — в отличие от морфина — вначале нет пурпурного окрашивания. Препарат растворяют в воде, приливают раствор гидроксида натрия; стеклянной палочкой потирают о стенки сосуда, выпадает белый кристаллический осадок, его отфильтровывают, сушат и определяют температуру плавления выделенного основания (154-157 °С).
- Препарат даёт характерную реакцию А на фосфаты:



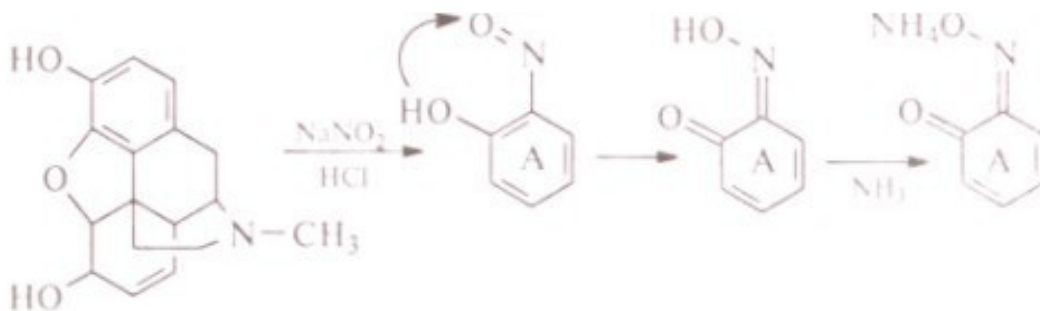
Химические испытания препаратов:

- Основаны на восстановительных и кислотнo-основных свойствах имеющих функциональных групп и третичного азота.
- Кодеин и морфин в смеси с сахарозой при осторожном нагревании с концентрированной серной кислотой дают красное окрашивание.
- Основание кодеина и его фосфат с раствором селенистой кислоты в серной кислоте приобретают зеленое окрашивание, переходящее в синее, затем в тёмное желто-зеленое.
- При растирании в фарфоровой чашке равных количеств кодеина и арсената калия в присутствии концентрированной серной кислоты и осторожного нагревания появляется синее окрашивание (такой же цвет в присутствии этиломорфина).
- Препарат осаждается общекалоидными реактивами. Имеются и другие реакции.

Чистота: ГФ РК предлагает определять цветность раствора, щелочность или

кислотность, органические примеси. Лимитируется количество хлоридов и сульфатов. Специфической примесью является морфин — исходный продукт синтеза. Его количество лимитируется:

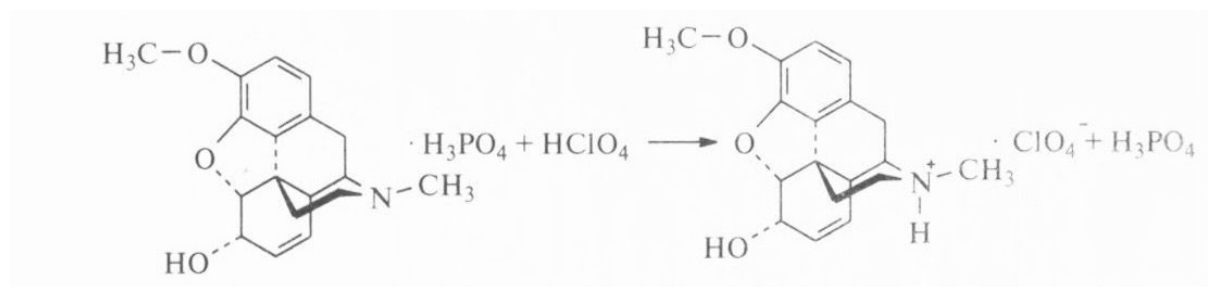
По старой ФС — 0,1 г препарата растворяют в 5 мл 1% раствора хлороводородной кислоты, прибавляют 2 мл 1% раствора нитрита натрия и через 15 мин — 2 мл раствора аммиака. Появившаяся окраска не должна быть интенсивнее окраски специально приготовленного эталона:



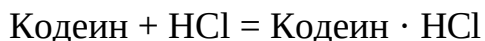
Образуется окрашенная аммонийная соль. Кодеин не может дать такой реакции, так как его фенольный гидроксил связан с образованием метилового эфира. По ГФХП примеси определяются методом ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Количественное определение:

По ГФ РК — неводное титрование в среде безводной уксусной кислоты и диоксана 0,1 М раствором хлорной кислоты, при индикаторе кристаллический фиолетовый. Параллельно проводят контрольный опыт:



Нефармакопейно предложен метод нейтрализации 0,1 М раствором натрия гидроксида в водно-спиртовой среде при индикаторе фенолфталеин. В пробирку необходимо добавлять хлороформ для извлечения в его фазу основания кодеина. Чистый кодеин (основание) имеет константу диссоциации в водном растворе $9 \cdot 10^{-7}$, что позволяет титровать его в водно-спиртовом растворе 0,1 М раствором хлороводородной кислоты до образования соли (гидрохлорида) при индикаторе метиловый красный:



Хранение: Список Б; в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света; препарат приравнен к наркотическим и используется, хранится и отпускается в соответствии с правилами — РД-64-008-87; способен терять кристаллизационную воду. Употребление препарата может вызвать болезненное пристрастие — кодеинизм.

Применение: Противокашлевое средство, в меньшей степени, чем морфин, но обладает анальгезирующей способностью.

- Кодеина фосфат: в.р.д. внутрь — 0,1 г; в.с.д. внутрь — 0,3 г.

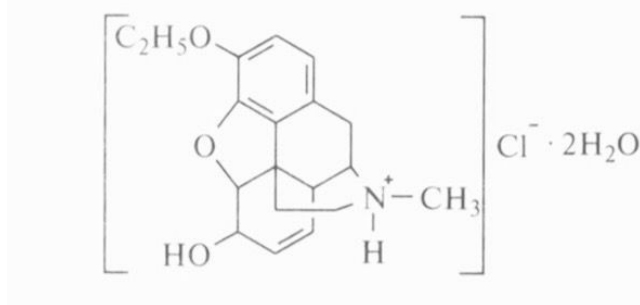
- Кодеин: в.р.д. — 0,05 г; в.с.д. — 0,2 г.

Форма выпуска: Порошок; таблетки с гидрокарбонатом натрия *Tabulettae contra tussim* (*Codteromopsis*); *Codterpinum* — Кодтерпин; является составной частью таблеток Пенталгина и Седальгина.

12.3.7. *Aethylmorphini hydrochloridum* (*Ethylmorphine hydrochloride, Dioninium*).

Этилморфина гидрохлорид (Дионин)

7,8-дигидро-4,5-эпокси-3-этокси-17-метилморфинан-6-ола-гидрохлорид, дигидрат



Описание: белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость: растворим в воде и 95% спирте, мало растворим в хлороформе, очень мало растворим в эфире.

Подлинность:

1. Препарат растворяют в концентрированной серной кислоте, добавляют 1 каплю раствора хлорида железа (III) и осторожно нагревают; появляется зеленое, затем фиолетово-синее окрашивание, переходящее в красное от добавления одной капли разведённой азотной кислоты.

2. Препарат даёт характерную реакцию на хлориды. В отличие от кодеина

этилморфин не растворяется в аммиаке, поэтому этилморфин-основание может осаждаться аммиаком из его солей. Все остальные реакции тождественны кодеину.

УФ-спектр: Максимумы определяются при растворении в воде при 285 нм, при растворении в этаноле — при 284 нм.

Чистота: ГФ РК предлагает определять прозрачность и цветность раствора, кислотность, а также проводить исследование на наличие посторонних алкалоидов.

Количественное определение: По ГФ РК и ФС проводится методом неводного титрования с использованием 0,1 М раствора хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути при индикаторе кристаллический фиолетовый. Нефармакопейно предложены методы нейтрализации 0,1 М раствором натрия гидроксида в водно-спиртовой среде с индикатором фенолфталеином. Для извлечения основания этилморфина добавляют хлороформ. Альтернативно проводится обратное аргентометрическое определение по хлорид-иону.

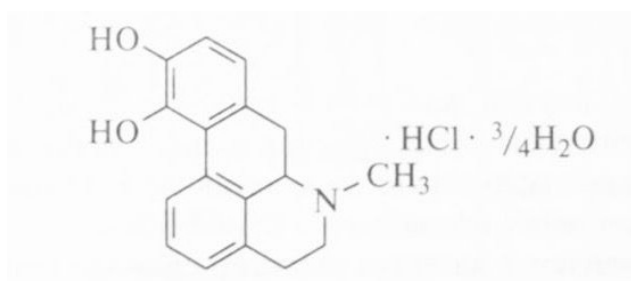
Хранение: Список А; хранить в хорошо закрытых банках из оранжевого стекла, защищенных от света. Препараты легко окисляются и теряют кристаллизационную воду.

- Внутрь и под кожу: 0,03 г.

- Максимальная доза: 0,1 г.

Применение: Наркотическое средство, используется в соответствии с правилами. Обладает обезболивающим эффектом, применяется при травмах, болевом шоке, также оказывает противокашлевое действие. В глазной практике используется как противовоспалительное средство в виде капель и мази.

12.3.8. *Apomorphini hydrochloridum* .Апоморфина гидрохлорид



Описание: белый, слегка сероватый или желтоватый кристаллический порошок без запаха. На воздухе и свету зеленеет.

Растворимость: трудно растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность:

по ГФ РК - 1) при смачивании нескольких крупинок препарата

1 каплей азотной кислоты появляется кроваво-красное окрашивание: у препарата в молекуле 2 фенольных гидроксильных групп, поэтому он имеет большую тенденцию к окислению и больше, чем морфин. проявляет восстановительные свойства В данной реакции препарат окисляется азотной кислотой: 2) к раствору препарата прибавляют раствор гидрокарбоната натрия. 3 капли 0,1 N раствора йода и эфир, взбалтывают. Эфирный слой приобретает красно-фиолетовое окрашивание, а водный становится зеленым. Это также реакция окисления апоморфина йодом в щелочной среде: 3) к раствору препарата добавляют 0.1 мл азотной кислоты и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора нитрата серебра: выделяется белый творожистый осадок.

Характерной константой апоморфина является удельное вращение. Препарат дает положительную реакцию Витали-Морена (которая основана на окислении, гидролизе, нитровании и образовании окрашенной хиноидной структуры ацисоли). Препарат можно обнаружить в присутствии морфина, если смесь обработать раствором аммиака в присутствии хлороформа. Слой хлороформа окрашивается в фиолетовый цвет. При растворении препарата в 0.1 М растворе хлороводородной кислоты он имеет максимум поглощения при 275 нм.

Чистота: В препарате обнаруживают примесь продуктов окисления, которые извлекаются эфиром и примесь продукта, из которого получают препарат - морфин по положительной реакции с реактивом Майера.

Количественное определение: Метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с ацетатом ртути(II); титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Параллельно проводят контрольный опыт.

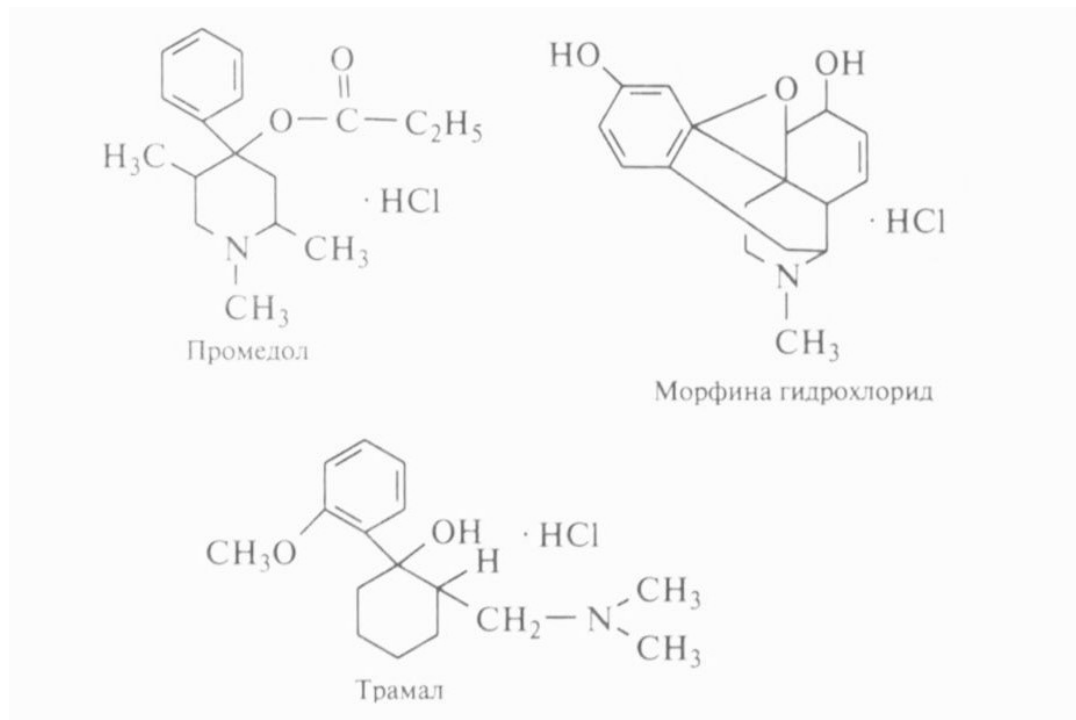
Хранение: Список А; в сухом, защищенном от света месте, в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла. Используются только свежеприготовленные препараты. Пожеленевший препарат теряет свою активность. Используется, хранится и отпускается в соответствии с правилами.

Применение: применяют в качестве рвотного средства при отравлениях, назначают внутрь и подкожно. В р.д. внутрь 0,01 г в.с.д, внутрь 0,03 г . В р.д. под кожу 0,005 г; в.с.д. под кожу — 0,01 г. Внутрь используется как отхаркивающее средство.

Форма выпуска: Порошок; 1% раствор в ампулах (по 1 мл).

Синтетические производные пиперидина и циклогексана

Препараты этой группы появились в результате поиска соединений, обладающих анальгезирующей способностью производных морфина, но имеющих меньше побочных эффектов. Если расположить формулу морфина несколько иначе, то видно некоторое сходство в синтезированных препаратах группы:



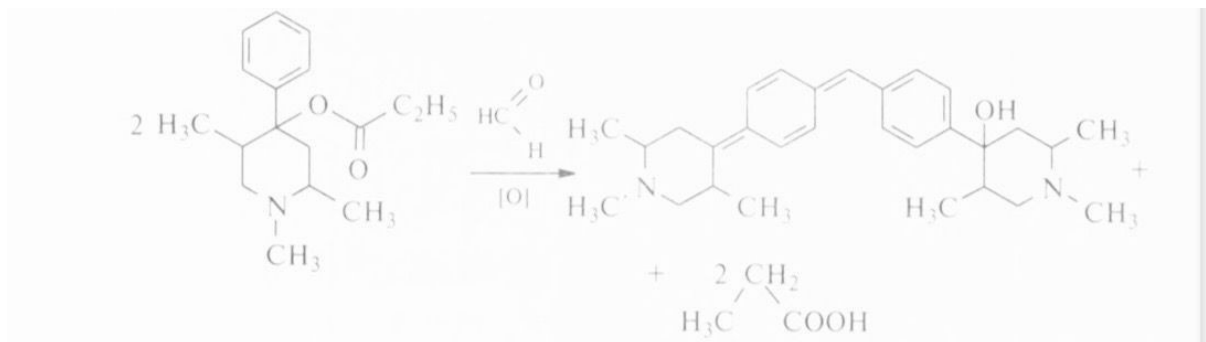
12.3.9. Promedolum (Trimeperidine hydrochloride). Промедол (Тримепиридина гидрохлорид).

1,2,5-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид

Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: легко растворим в воде и хлороформе, растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире и бензоле.

Подлинность: по ГФ РК - 1) к 0,5 мл формальдегида в концентрированной серной кислоте осторожно, по стенкам пробирки, добавляют 0,5 мл 0,5% раствора промедола в хлороформе. На границе соприкосновения двух жидкостей получается кольцо красного цвета:



Появление окраски связано с окислительной конденсацией и образованием окрашенной хиноидной структуры; 2) к раствору препарата прибавляют 5 капель насыщенного раствора пикриновой кислоты — выпадает желтый осадок пикрата промедола; 3) раствор препарата дает характерную реакцию на хлориды. ГФ использует для определения подлинности цветные и осадительные реакции, основанные на наличии в препарате третичного азота, хлороводородной кислоты и восстановительных возможностей промедола.

ФС предлагает снять ИК-спектр препарата, предварительно запрессовав в таблетку бромида калия, и сравнить его с прилагаемым к статье. Водный раствор препарата в диапазоне 250-280 нм имеет максимум поглощения при 255 нм, а при растворении препарата в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты три максимума — при 251, 257 и 262 нм.

Из неофициальных реакций используются реакции осаждения общеалкалоидными реактивами: Майера (ртути дихлорид в растворе калия йодида) — белый осадок; с реактивом Фреде (аммония молибдат в концентрированной серной кислоте) — розово-красный (после нагревания). Если к раствору промедола добавить 3 капли 1% раствора кобальтинитрита натрия в концентрированной

серной кислоте, то появляется вишневое окрашивание.

Чистота: по ФС методом ТСХ на пластинках «Сорбфил ПТСХ ВЭУФ» путем сравнения со свидетелем (примесей не более 0,5%). Остаточные растворители определяются методом ГЖХ.

Количественное определение: по ФС и ГФ РК метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ацетата ртути (II); титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор кристаллический фиолетовый. Для определения в лекарственных формах используется спектрофотометрия при 255 нм; или унифицированная экстракционно-фотометрическая методика на основе

образования ионного ассоциата с метиловым оранжевым (извлечение производится хлороформом). Также неофициально предложены методики обратного аргентометрического определения и методика йодометрического определения, основанная на осаждении полийодида.

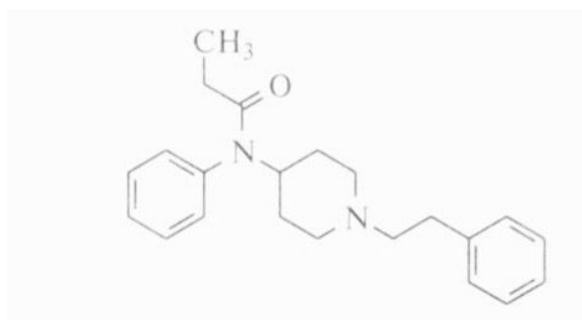
Хранение: список А; в хорошо укупоренной таре. В.р.д. внутрь 0,05 г; в.с.д. внутрь 0,2 г. В.р.д. под кожу 0,04 г; в.с.д. под кожу 0,16 г. Используется, хранится и отпускается в соответствии с правилами — РД-64-008-87.

Применение: наркотический анальгетик, заменитель морфина. Имеет ряд преимуществ перед морфином — не вызывает рвоты, запора, меньше угнетает дыхательный центр, меньше возбуждает центр блуждающего нерва, усиливает сокращения мускулатуры матки.

Форма выпуска: таблетки по 0,025 г; 1% и 2% растворы в ампулах и шприц-тюбиках по 1 мл.

12.3.10. Phentanylum (Phentanyl). Фентанил

1-(2-фенилэтил)- 4-(N-пропионилфениламино)-пиперидин



Описание: белый кристаллический порошок.

Растворимость: практически нерастворим в воде, легко растворим в метаноле, этаноле и хлороформе.

Подлинность: ФС предлагает снять ИК-спектр препарата, предварительно запрессовав в таблетку бромида калия, и сравнить его с прилагаемым к статье.

УФ-спектр препарата в 0,03% растворе лимонной кислоты имеет два максимума — при 251 и 257 нм. Наличие третичного атома азота в препарате можно подтвердить реакцией нагревания на водяной бане с 1% раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде - развивается красно-фиолетовое окрашивание. Хлороформное извлечение из фентанила в присутствии метилового оранжевого, с которым препарат создает ионный ассоциат в интервале рН 1,5-7,0, после добавления 1 М раствора хлороводородной кислоты дает красноватое окрашивание.

Чистота: посторонние примеси устанавливают методом ТСХ на пластинках

«Силуфол УФ-254» или методом ВЭЖХ. Остаточные растворители определяют методом ГЖХ.

Количественное определение: метод неводного титрования в среде уксусного ангидрида, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый.

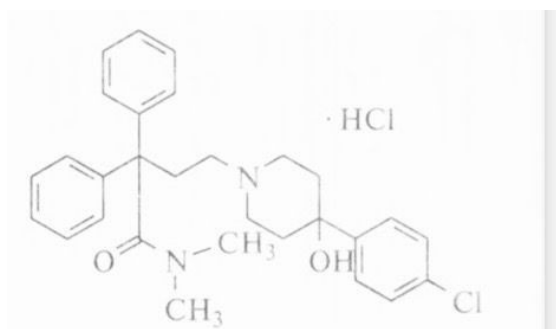
Хранение: список А; в хорошо укупоренной тарс, в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре; используется, хранится и отпускается в соответствии с правилами — РД-64-008-87, так как к препарату может развиваться болезненное пристрастие. Работу с препаратом на предприятиях ведут в помещениях под тягой, в резиновых перчатках.

Применение: наркотический анальгетик короткого действия. Используется для снятия острых болей и подготовки к наркозу.

Форма выпуска: 0,005% раствор в ампулах по 2 и 5 мл

12.3.11 Loperamide (Imodium). Лоперамид (Имодиум)

4-(4-хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил-а, а-дифенил-1-пиперидин-бутанамида гидрохлорид



Описание: белый или желтоватый порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость: мало растворим в воде, растворим в метаноле, этаноле, хлороформе.

Подлинность: ФС предлагает ИК-спектр препарата, предварительно запрессовав в таблетку бромида калия, и сравнить его с прилагаемым к статье. УФ-спектр препарата в смеси хлороводородной кислоты и изопропанола имеет максимумы поглощения при 253, 259, 265 и 273 нм. Препарат дает положительную реакцию на хлорид-ион. Препарат дает реакции с общеосадительными реактивами. После получения основания препарата и отделения хлорид-иона можно провести минерализацию основания, и доказать наличие хлорид-иона. Наличие третичного атома азота в препарате можно подтвердить реакцией нагревания на водяной бане с 1% раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде — развивается красно-фиолетовое окрашивание.

Чистота: посторонние примеси определяют методом ТСХ, а остаточные

растворители — методом ГЖХ.

Количественное определение: метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ацетата ртути (II); титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор кристаллический фиолетовый. Также предложен метод нейтрализации в водной среде (0,1 М раствор гидроксида натрия); в этом случае КТТ определяют потенциометрически.

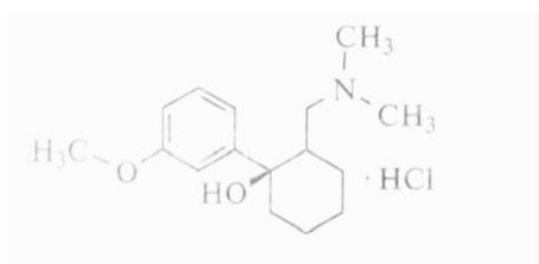
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

Применение: антидиарейное средство, применяется при острых и хронических поносах различной этиологии.

Форма выпуска: капсулы по 0,002 г; 0,002% раствор во флаконах по 100 мл.

12.3.12. Tramadol hydrochloride (Tramal). Трамадола гидрохлорид (Трамал)

+/--транс-2-[(диметиламино)метил]-1-(м-метоксифенил) циклогексанола гидрохлорид



Описание: белый или с желтизной мелкокристаллический порошок без запаха.

Растворимость: легко растворим в воде, растворим в метаноле, этаноле, хлороформе.

Подлинность: ФС предлагает снять ИК-спектр препарата, предварительно запрессовав в таблетку бромида калия, и сравнить его с прилагаемым к статье. УФ-спектр препарата в воде имеет максимум при 272 нм.

Препарат дает положительную реакцию на хлорид-ион. Препарат дает реакции с общеосадительными реактивами. Наличие третичного атома азота в препарате можно подтвердить реакцией нагревания на водяной бане с 1% раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде — развивается красно-фиолетовое окрашивание. Препарат вступает в реакции SE - электрофильного замещения за счет наличия донорной метоксильной группы. Если в концентрированную серную кислоту добавить Трамал, то ее раствор приобретает ярко-желтое окрашивание.

Чистота: примесь цис-изомера (не более 0,3%) устанавливается методом ВЭЖХ.

Количественное определение: метод неводного титрования в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:2); титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты,

индикатор кристаллический фиолетовый. Препарат может быть определен методом обратной аргентометрии или бромид-броматометрическим методом по ароматическому кольцу.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренных банках, сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре. Используется, хранится и отпускается в соответствии с правилами - РД-64-008-87, так как к препарату может развиваться болезненное пристрастие.

Применение: обладает сильной анальгезирующей активностью, даёт быстрый (через 5-10 мин при внутривенном, и через 30 мин при введении внутрь) и длительный (3-5 ч) эффект. По силе уступает морфину и принимается в больших дозах при острых болях - послеоперационный период, при травмах, у онкобольных.

Форма выпуска: капсулы по 0,05 г; капли с содержанием в 1 мл 100 мг препарата; ампулы по 1 мл с содержанием 0,05 г и по 2 мл с 0,1 г препарата; ректальные свечи — в одной свече 100 мг препарата.

12.4. Тесты для самоконтроля

1. К какому классу алкалоидов относится хинин?

- А) Производные пиперидина
- В) Производные хинолина
- С) Производные фенантрена
- Д) Производные изохинолина
- Е) Производные индола

2. Какой из перечисленных алкалоидов используется в лечении малярии?

- А) Морфин
- В) Кодеин
- С) Хинин
- Д) Папаверин
- Е) Этилморфин

3. Какой механизм действия у хинидина?

- А) Угнетение ЦНС
- В) Блокада натриевых каналов в миокарде
- С) Стимуляция дыхательного центра

D) Спазмолитическое действие

E) Анальгетическое действие

4. Какое основное фармакологическое действие оказывает папаверин?

A) Анальгетическое

B) Противокашлевое

C) Миотропное спазмолитическое

D) Противосудорожное

E) Антисептическое

5. К какой группе веществ относится морфин?

A) Производные изохинолина

B) Производные фенантренизохинолина

C) Производные пиперидина

D) Производные циклогексана

E) Производные хинолина

6. Какой эффект НЕ характерен для морфина?

A) Обезболивающее действие

B) Угнетение дыхания

C) Стимуляция перистальтики кишечника

D) Эйфория

E) Снижение кашлевого рефлекса

7. Что отличает кодеин от морфина?

A) Более выраженное анальгетическое действие

B) Отсутствие противокашлевого эффекта

C) Меньшая способность вызывать зависимость

D) Большая токсичность

E) Способность угнетать дыхательный центр

8. Какое показание НЕ характерно для хинидина?

A) Лечение аритмий

B) Лечение малярии

С) Купирование боли

Д) Подавление эктопической активности сердца

Е) Блокада натриевых каналов

9. Какое соединение является полусинтетическим производным морфина?

А) Кодеин

В) Папаверин

С) Апоморфина гидрохлорид

Д) Хинидин

Е) Хинина сульфат

10. Какой механизм действия апоморфина?

А) Стимуляция дофаминовых рецепторов

В) Блокада опиоидных рецепторов

С) Угнетение дыхательного центра

Д) Стимуляция серотониновых рецепторов

Е) Спазмолитическое действие

11. Какое основное показание к применению апоморфина?

А) Купирование боли

В) Индуцирование рвоты

С) Лечение аритмий

Д) Лечение малярии

Е) Купирование бронхоспазма

12. Что характерно для этилморфина?

А) Является производным хинина

В) Используется как антиаритмическое средство

С) Оказывает противокашлевое действие

Д) Применяется в лечении малярии

Е) Блокирует натриевые каналы

13. Какое синтетическое производное пиперидина обладает анальгетическим действием?

- A) Промедол
- B) Хинидин
- C) Папаверин
- D) Хинин
- E) Апоморфин

14. Какой основной путь введения морфина при сильной боли?

- A) Перорально
- B) Ингаляционно
- C) Внутривенно
- D) Наружно
- E) Подкожно

15. Какой побочный эффект характерен для морфина?

- A) Ускорение моторики кишечника
- B) Повышение артериального давления
- C) Угнетение дыхания
- D) Гиперактивность
- E) Стимуляция кашлевого рефлекса

13. ТЕМА: Алкалоиды - резерпин и физостигмин как фармакопейные препараты. Синтетические ЛП, производные индола: индометацин, арбидол, винпоцетин (кавинтон).

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 45 часов

13.1 Цель: Оценка качества субстанции производные индола: индометацин, арбидол, винпоцетин (кавинтон).

13.2 Основные вопросы темы:

1. Что такое индол и каковы его основные химические свойства?
2. Укажите классификацию производных индола.

3. Напишите структурные формулы, латинские и химические названия производных алкил - и ацил-3- и 4-индола.
4. Можно ли по внешнему виду отличить препараты, производные алкил - и ацил 3- и 4-индола?
5. Приведите физические свойства резерпина.
6. Приведите реакции идентификации резерпина.
7. Какие физические константы можно использовать для идентификации и определения резерпина?
8. Укажите факторы неустойчивости резерпина, условия хранения и область его применения.

13.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

13.3.1. Основные понятия темы:

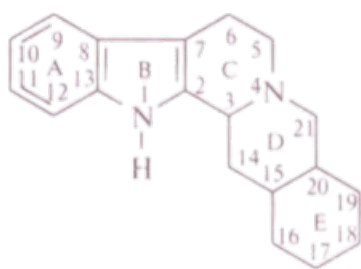
Провести фармакологический анализ производные индола: индометацин, арбидол, винпоцетин (кавинтон). по показателям качества ФС : «Получение ЛС» , «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

Производные индола

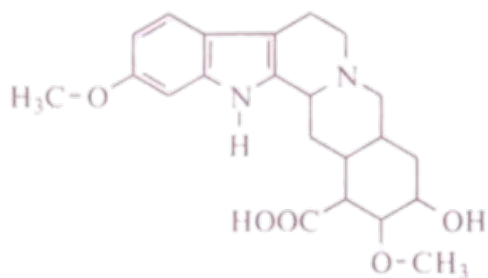
Reserpinum (Reserpine). Резерпин

Является алкалоидом , содержащимся в растении раувольфия змеиная -

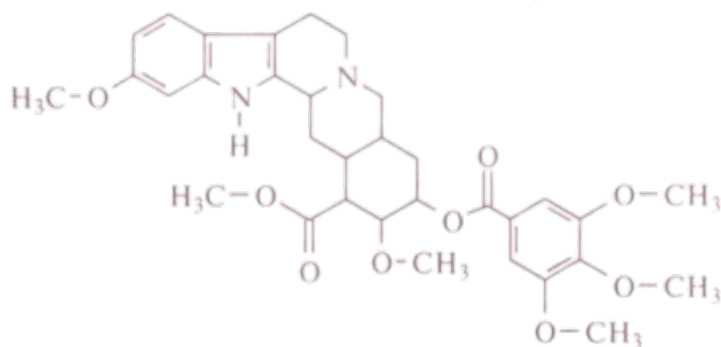
Rauwolfia serpentine, является производным аллоихимбана, в основе структуры которого лежит индол — ядра АВ , дегидрохинолизидин - ядро CD:



Аллоохимбан



Резерпиновая кислота



Получение: алкалоиды извлекают из измельченных корней растения после обработки аммиаком, когда они превращаются в основания. Извлечение проводят эфиром, эфир отгоняют, а основания алкалоидов переводят в соли органических кислот. Перевод из соли в основание проводят несколько раз, после чего алкалоиды разделяют одним из методов хроматографии. Отделенный алкалоид перекристаллизовывают из метанола.

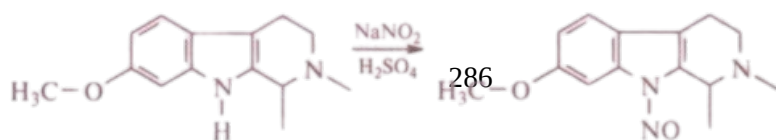
Описание: белый или желтоватый мелкокристаллический порошок. Имеет удельное вращение.

Растворимость: очень мало растворим в воде, 95% спирте и эфире, легко растворим в хлороформе и уксусной кислоте.

Подлинность: являясь двойным сложным эфиром резерпиновой кислоты, при гидролизе образует резерпиновую и триметоксибензойную кислоты и метиловый спирт.

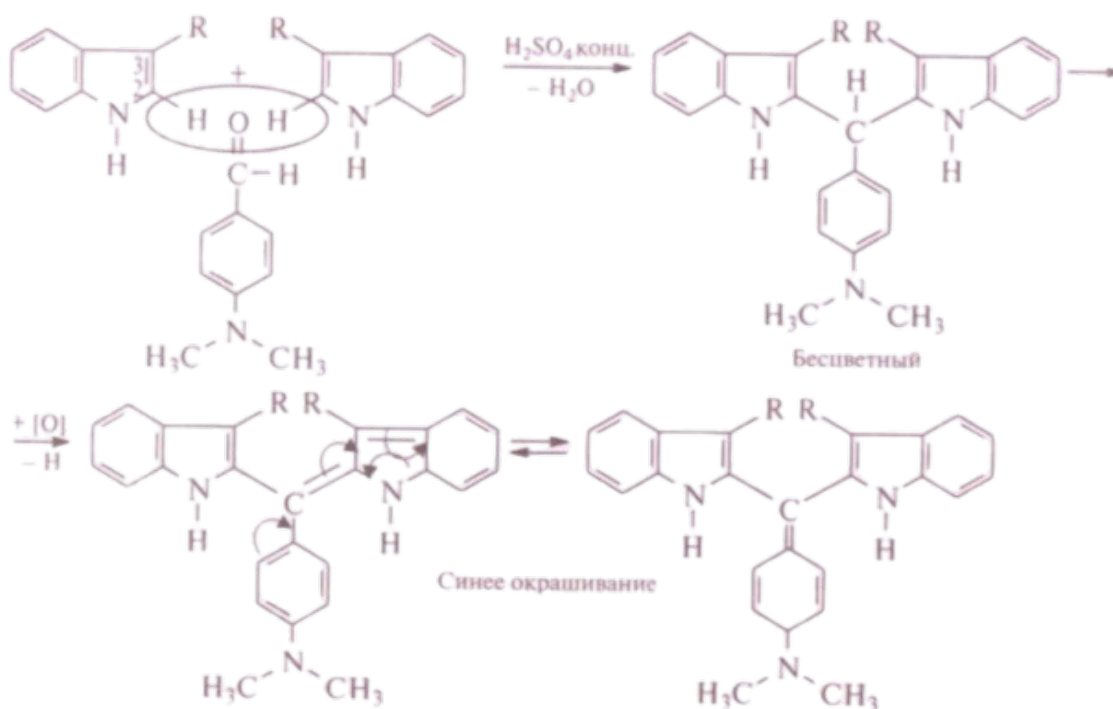
По ГФ предлагается снять ИК-спектр и сравнить его со стандартным. По ФС регламентируется величина оптической плотности 0,002% спиртового раствора при максимуме поглощения (268 нм) и в диапазоне 288-295 нм. По ГФ РК -

- 1) к 1 мг препарата приливают 0,2 мл раствора ванилина в хлорводородной кислоте; в течение 2 мин появляется розовое окрашивание;
- 2) 1 мг препарата растворяют в 2 мл 95% спирта, прибавляют 1 мл 0,5 М раствора серной кислоты и 0,5 мл 0,1 М раствора нитрита натрия; через 1-2 мин появляется зеленая флуоресценция (происходит окисление):



Препарат легко окисляется с образованием окрашенных продуктов: с серной кислотой - желтое, с азотной - желтое, переходящее в кирпично-красное;

с реактивом Манделина и Марки - синее, при нагревании - зеленое; с реактивом Фреде - синее, переходящее в зеленое. Могут применяться другие окислители в кислой среде: хлорид железа (III), бихромат калия, пероксид водорода, хлорная вода, перманганат калия и так далее. Препарат взаимодействует с ароматическими альдегидами, в том числе дает групповую реакцию Ван-Урка с пара-диметиламинобензальдегидом, но только после гидролиза:



Количественное определение: по ГФ РК - неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты. Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый, титрование ведут до зеленого окрашивания.

Другие методы: титрование в спиртовой среде 0,1 М хлороводородной кислотой с индикатором метиловый красный; фотометрия на основе фармакопейной реакции с нитритом натрия в кислой среде.

Хранение: субстанция - список А, таблетки - список Б; препарат весьма лабилен и способен разрушаться и изомеризоваться под действием кислорода воздуха, света, температуры. Хранят в склянках оранжевого стекла, в прохладном, защищенном от света месте. В.р.д. внутрь 0,002 г, в.с.д. 0,01 г.

Применение: гипотензивное и нейролептическое средство.

Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,0001 и 0,00025 г; выпускается препарат Раунатин, представляющий собой сумму алкалоидов растения *Rauwolfia serpentine*; входит в состав комбинированных таблеток Синепрес, Бринердин,

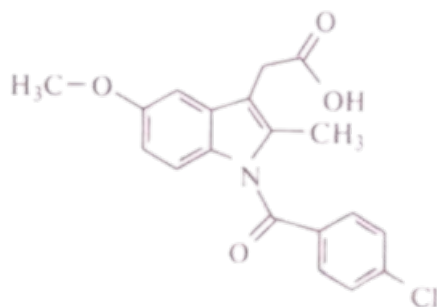
Кристепин, Неокристепин, Трирезид К, Адельфан-эзидрекс.

13.3.2. Indometacinum (Indometacin, Metindol). Индометацин (Метиндол)

1-(пара-хлорбензоил)- 5-метокси-2-метилиндол-3-уксусная кислота

Подлинность: ИК-спектроскопия, снятый спектр подлежит сравнению со спектром образца препарата. Используется также УФ-спектрофотометрия - раствор индометацина в смеси 2 М раствора хлороводородной кислоты с метанолом (1:9) имеет один максимум при 318 нм. Качественно препарат можно подтвердить и химическими реакциями: 1) при растворении препарата в метаноле и добавления щелочи возникает желтое окрашивание, которое можно объяснить перераспределением электронной плотности после реакции образования соли;

2) препарат дает с солями тяжелых металлов нерастворимые осадки за счет карбоксильной группы; 3) препарат дает гидроксамовую реакцию с гидроксиламином в щелочной среде за счет разрыва индольной группировки.



Количественное определение: препарат является кислотой и может быть определен методом нейтрализации. Для усиления кислотных свойств и полноты протекания реакции нейтрализации используется среда ацетона или метанола, в которой растворяют навеску препарата. Титрант - 0,1 М раствор гидроксида натрия, индикатор - фенолфталеин. Параллельно проводят контрольный опыт. Предложен метод ВЭЖХ с проведением хроматографии в среде вода-гидрофосфаты натрия в ацетонитриле. Детектирование проводят при длине волны 254 нм, расчет проводят по РСО препарата. В капсулах препарат также определяют после растворения в метаноле спектрофотометрически, при длине волны 318 нм, для расчета используется РСО препарата. Разработана унифицированная методика дифференциального спектрофотометрического определения препарата в среде

ДМФА при длине волны 290 нм и фотометрическое определение на основе цветной реакции с п-диметиламинобензальдегидом.

Хранение: список Б; при комнатной температуре, в защищенном от света месте.

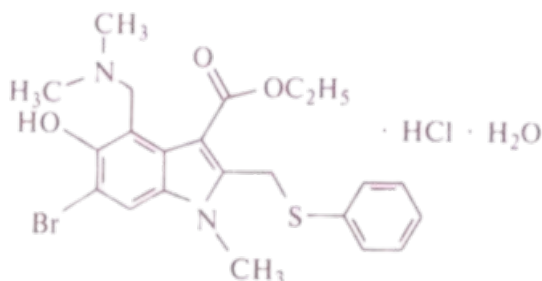
Применение: противовоспалительное средство.

Форма выпуска: таблетки (драже) и капсулы по 0,025 г; таблетки ретард по 0,075 г и таблетки по 0,1 г; 10% мазь в тубах по 40 г. Входит в состав комплексных препаратов - Индовазин.

13.3.3. Arbidolum (Arbidol). Арбидол

Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметил-

аминометил-2-фенилтиометил-индол-3-карбоновой кислоты гидрохлорида моногидрат



Описание: от белого с зеленовато-желтым оттенком до светло-желтого с зеленоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость: практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, мало растворим в хлороформе.

Подлинность: по ГФ РКІ - 1) ИК-спектроскопия, снятый спектр подлежит сравнению со спектром образца препарата; 2) УФ-спектрофотометрия; препарат растворяют в смеси хлороводородной кислоты и этанола, в диапазоне 210-400 нм он имеет три максимума - 224, 257 и 315 нм; 3) применяются химические реакции: при нагревании на пламени препарата со смесью уксусного ангидрида и лимонной кислоты возникает красно-коричневое окрашивание. Если образовавшийся плав растворить в воде, то он дает реакции на бромиды и сульфаты, образовавшиеся в результате минерализации; после подкисления азотной кислотой проводят реакцию на хлориды.

Чистота: посторонние примеси определяют методом ТСХ. Вода по Карлу Фишеру (не менее 3 и не более 4%).

Количественное определение: по ГФ РКІ - неводное титрование. Среда - смесь уксусного ангидрида с муравьиной кислотой, титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый. Для установления КТТ возможно применение потенциометрии.

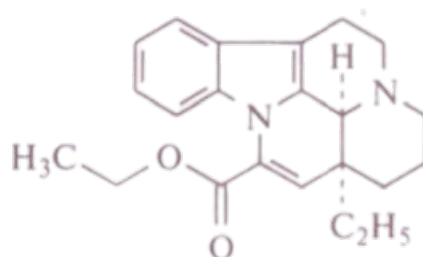
Хранение: список Б; в защищенном от света месте при комнатной температуре.

Применение: противовирусный препарат, используется для лечения и профилактики гриппа.

Форма выпуска: таблетки по 0,1; 0,05 и 0,025 г.

13.3.4. Vinprocetine (Cavinton). Винпоцетин (Кавинтон)

этиловый эфир аповинкаминовой кислоты



Получение: полусинтетически, переэтерификацией алкалоида девинкана, являющегося одним из алкалоидов, содержащихся в надземной части растений барвинка малого и барвинка прямого.

Описание: белый или со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Имеет удельное вращение.

Растворимость: практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле и метаноле, растворим в хлороформе и ледяной уксусной кислоте.

Подлинность: по ИК-спектру, снятому в таблетке из бромида калия, по характеристическим полосам поглощения; по УФ-спектру в метаноле в диапазоне 190-400 нм, где должно быть 4 максимума при 202, 229, 274 и 314 нм. Определяется удельный показатель поглощения при длине волны 274,5 нм — от 330 до 343.

Раствор препарата в хлороводородной кислоте образует с реактивом Драгендорфа оранжевый осадок. Препарат дает гидроксамовую реакцию.

Чистота: определяются остаточные растворители - этилацетат и этанол капиллярной ГЖХ со стандартным веществом.

Количественное определение: по ФС метод неводного титрования в ледяной уксусной кислоте. Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Возможно применение метода ВЭЖХ с обращенной фазой; в таблетках препарат определяют спектрофотометрически в

этаноле при длине волны 314 нм.

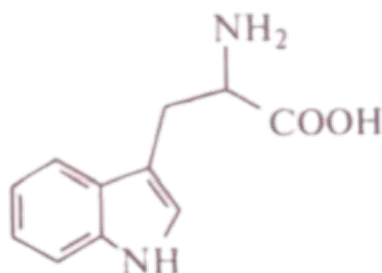
Хранение: по списку Б; в защищенном от света месте при комнатной температуре.

Применение: средство для лечения расстройств мозгового кровообращения.

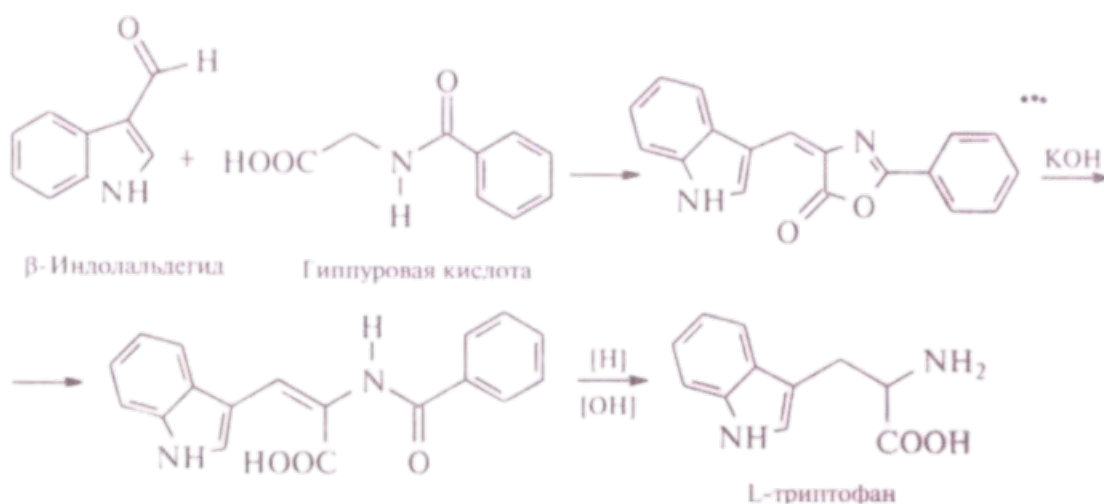
Форма выпуска: таблетки по 0,005 г и 0,5% раствор в ампулах по 2 мл.

13.3.5. L-Tryptophan. L-Триптофан

L-2-амино-3-индолилпропионовая кислота.



Получение: синтетически - путем химического или микробиологического синтеза:



Описание: белый с легкой желтизной кристаллический порошок или пластинки. Имеет удельное вращение.

Растворимость: умеренно растворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире, мало растворим в растворах хлороводородной кислоты.

Подлинность: предложено использовать ИК-спектроскопию, снятый спектр подлежит сравнению со спектром образца препарата. Используется также УФ-спектрофотометрия - водный раствор триптофана имеет максимум светопоглощения при 280 нм. Подлинность может устанавливаться химическими методами: 1) при нагревании с раствором йодноватой кислоты препарата выделяется йод; 2) при взаимодействии с бромной водой развивается розовое или фиолетовое окрашивание, в зависимости от концентрации препарата; если к реакционной смеси прилить пиридин, окрашивание переходит в синее; 3) используется общая реакция на аминокислоты с нингидрином - образуется красно-фиолетовое окрашивание; 4) красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в темно-фиолетовое, образуется в случае взаимодействия препарата с пара-диметиламинобензальдегидом в среде 36% хлоро-водородной кислоты.

Количественное определение: по ФС неводное титрование. Среда — смесь ледяной уксусной кислоты с муравьиной, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый. Для установления КТТ возможно применение потенциометрии. Предложены и другие методы: формольное титрование, аналогично определению алифатических аминокислот; спектрофотометрия при аналитической длине волны 280 нм. Разработана унифицированная методика дифференциального спектрофотометрического определения препарата в среде ДМФА при длине волны 290 нм и фотометрическое определение на основе цветной реакции с п-диметиламинобензальдегидом.

Хранение: общий список; при температуре до 30 °С в защищенном от света месте.

Применение: в составе смесей с другими аминокислотами.

13.4. Тесты для самоконтроля

1. Какой из следующих препаратов является алкалоидом?

- А) Резерпин
- В) Индометацин
- С) Арбидол
- Д) Винпоцетин

2. Какое основное действие резерпина в организме?

- А) Антидепрессант
- В) Антигипертензивное

- С) Противовирусное
- Д) Антибактериальное

3. Что является основным механизмом действия физостигмина?

- А) Ингибирует холинэстеразу
- В) Стимулирует рецепторы адренорецепторов
- С) Блокирует кальциевые каналы
- Д) Уменьшает синтез дофамина

4. Какая форма выпуска физостигмина используется в медицинской практике?

- А) Таблетки
- В) Инъекции
- С) Мазь
- Д) Суппозитории

5. Какое из следующих препаратов относится к производным индола?

- А) Индометацин
- В) Резерпин
- С) Арбидол
- Д) Винпоцетин

6. Какая фармакологическая группа относится к индометацину?

- А) Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)
- В) Антигипертензивные средства
- С) М-холиноблокаторы
- Д) Антидепрессанты

7. Какое основное показание для применения индометацина?

- А) Лечение инфекций
- В) Лечение воспалительных заболеваний
- С) Лечение психических заболеваний
- Д) Лечение гипертонии

8. Что из следующего является механизмом действия арбидола?

- A) Ингибирует вирусную репликацию
- B) Обезболивает
- C) Снижает артериальное давление
- D) Улучшает мозговое кровообращение

9. В какой форме выпускается арбидол?

- A) Таблетки
- B) Капсулы
- C) Ингалятор
- D) Сироп

10. Какой из препаратов используется для улучшения мозгового кровообращения?

- A) Винпоцетин
- B) Резерпин
- C) Индометацин
- D) Арбидол

11. Какой из препаратов является производным винкамина?

- A) Винпоцетин
- B) Физостигмин
- C) Арбидол
- D) Индометацин

12. Какое действие оказывает винпоцетин (кавинтон)?

- A) Улучшает мозговое кровообращение
- B) Уменьшает воспаление
- C) Снижает уровень сахара в крови
- D) Лечит простудные заболевания

13. Какой препарат из списка является антигипертензивным?

- A) Резерпин
- B) Винпоцетин
- C) Индометацин
- D) Арбидол

14. Для лечения какой болезни используется физостигмин?

- A) Миастения
- B) Гипертония
- C) Вирусные инфекции
- D) Бронхиальная астма

15. Какое основное действие индометацина на организм?

- A) Противовоспалительное
- B) Антидепрессант
- C) Противовирусное
- D) Обезболивающее

14. ТЕМА: Алкалоиды атропин, скополамин и их соли и синтетические аналоги - гоматропина гидробромид, тропацин и др. Производные экгомина - кокаина гидрохлорид. Особенности химического строения, свойства, фарманализ, применение, правила отпуска лекарственных препаратов.

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 45 часов

14.1. ЦЕЛЬ: Оценка качества субстанции алкалоиды атропин, скополамин и их соли и синтетические аналоги - гоматропина гидробромид, тропацин и др. Производные экгомина - кокаина гидрохлорид. Особенности химического строения, свойства, фарманализ, применение, правила отпуска лекарственных препаратов.

14.2. Основные вопросы темы:

1. Химическое строение и номенклатура лекарственных веществ группы пурина.
2. Взаимосвязь химического строения лекарственных веществ данной группы с их физико-химическими свойствами (растворимость в воде, отношение к кислотам и щелочам) и биологической активностью.

3. Кислотно-основные свойства в зависимости от электронного строения молекул соединений группы пурина. Возможные таутомерные переходы, преимущественное состояние в зависимости от условий.
4. Растворимость алкилированных производных ксантина. Изменение растворимости в воде при образовании ассоциатов производных пурина с солями органических кислот и основаниями. Комплексообразование по типу создания ионных пар (эуфиллин) и переноса заряда (кофеина-бензоат натрия).
5. Общегрупповые реакции лекарственных веществ производных пурина. Особенности проведения реакций с общеалкалоидными осадительными реактивами.
6. Кислотно-основные свойства производных пурина и реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов (серебро, кобальт, медь). Вероятные центры связывания катиона металла с пуриновым фрагментом в зависимости от природы металла. Условия проведения реакций, их значение в анализе качества ЛС группы пурина.
7. Мурексидная проба — общегрупповая реакция на ЛС группы пурина. Механизм реакции, специфичность.
8. Использование реакций типа SE в анализе ЛС группы пурина. Азосочетание теofilлидина с солями диазония, реакция теofilлина с 2,6-дихлорхинонхлоримидом.
9. Методы количественного анализа ЛС группы пурина (химические, физико-химические, физические).
10. Основные лекарственные формы, созданные на основе изучаемых лекарственных веществ. Методы анализа их качества.

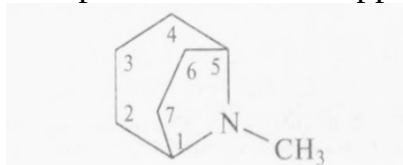
14.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

14.3.1. Основные понятия темы:

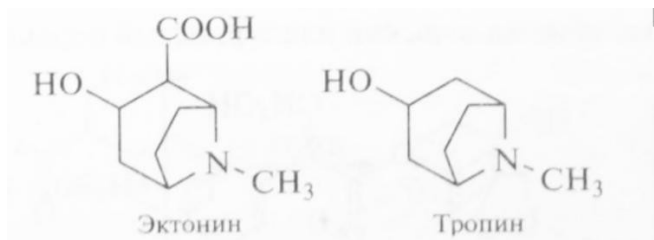
Провести фармакологический анализ субстанций Алкалоиды атропин, скополамин и их соли и синтетические аналоги - гоматропина гидробромид, тропацин и др. Производные экгомина - кокаина гидрохлорид по показателям качество ФС : «Получение ЛС» , «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС», «Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

Производные тропана

Основой структуры тропана является конденсированная бициклическая система, которая состоит из пирролидина и пиперидина:



Производные тропана делятся на две группы - производные спирта тропина и производные оксикислоты эктонина:



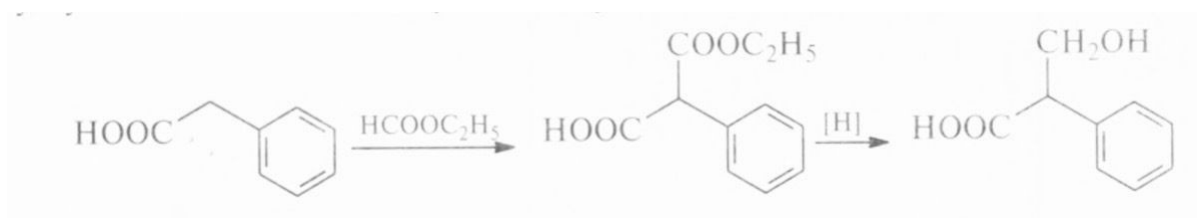
Под воздействием углового и торсионного напряжений, а также ван-дер-ваальсова напряжения производные тропана могут находиться в различных конформационных состояниях. Считается, что наиболее устойчивы два состояния, энергия систем в которых минимальна из-за отсутствия напряжений -

конформация «кресла» и «седла». В тропине спиртовая группа находится в аксиальном положении, в экгонине - в экваториальном. Наличие асимметрических атомов углерода приводит к существованию стереоизомеров, которые отличаются по фармакологическому эффекту и физико-химическим свойствам. Основным источником получения атропина служат корни растения скополия - *Scopolia carniolica* из семейства пасленовых

Solanaceae. Там же содержится гиосциамин и скополамин. Измельченный корень обрабатывают раствором аммиака (нежелательно применять гидроксиды щелочных металлов - молекулы алкалоидов могут гидролизаться), в результате чего получают основания алкалоидов, их извлекают органическими растворителями - керосином, бензолом. Основания обрабатывают гидроксидом натрия, под его воздействием гиосциамин превращается в рацемат (атропин). Синтез атропина был впервые осуществлен Робинсоном в 1917 г. из янтарного альдегида, метиламина и ацетона.

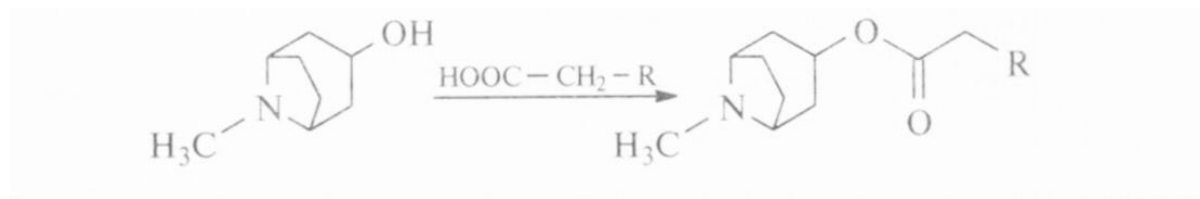
Современный промышленный способ синтеза основан на этой схеме, дополненной способом получения самого янтарного альдегида - его получают из фурана через его производное восстановлением.

D,1-троповую кислоту получают из этилформиата его конденсацией с фенилуксусной кислотой с последующей гидратацией этилмалоната:



Синтетические аналоги тропановых алкалоидов получают из тоопина, полученного методом гидролиза из суммы алкалоидов, выделенных из растительного

сырья, реакцией образования сложного эфира по схеме:

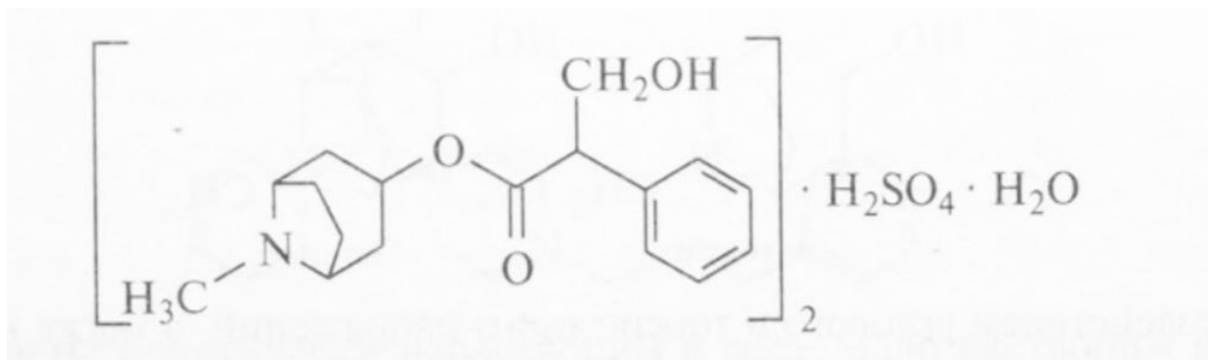


Скополамин выделяют из лекарственного растительного сырья - семян дурмана индийского - *Datura innoxia* семейства Solanaceae, который специализированно выращивают сельхозпредприятия в Воронежской области.

Atropini sulfas (Atropine sulfate). Атропина сульфат.

ФП тропинового эфира d, I-троповой кислоты сульфат

Описание: белый кристаллический или зернистый порошок без запаха.

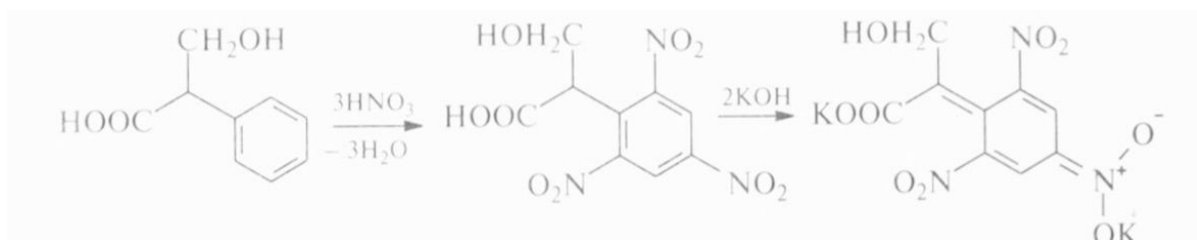


Растворимость: легко растворим в воде и спирте, практически нерастворим в хлороформе и эфире.

Подлинность: по ГФРК - 1) препарат смачивают концентрированной азотной кислотой в фарфоровой чашке и выпаривают досуха на водяной бане и осттку прибавляют несколько капель 0,5 М спиртового раствора гиппоксила калия

аcetона - появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при стоянии. Это нии выделившейся троповой кислоты:

реакция Витали-Морена, которая основана на окислении, гидролизе и нитровании выделившейся троповой кислоты:

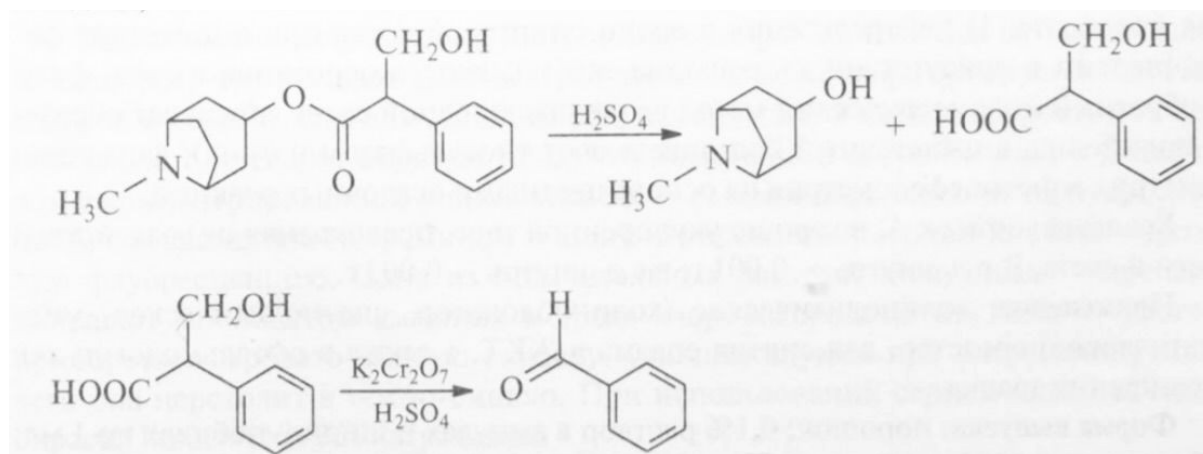


2) препарат растворяют в воде, приливают раствор аммиака; после потирания стеклянной палочкой о стенки сосуда выпадает осадок основания атропина.

Осадок фильтруют, промывают и сушат над серной кислотой, а затем определяют температуру плавления- 116 °С; 3) раствор препарата в воде дает реакцию на сульфаты.

По ФС предложено снять ИК-спектр препарата в вазелиновом масле и сравнить его с прилагаемым к статье. Предложены спектрофотометрические методики идентификации атропина сульфата в водном растворе по трем максимумам - при 252, 258 и 264 нм. Количественное определение этим методом провести с достаточной точностью невозможно, ибо удельный показатель поглощения низкий - от 4,13 до 5,41. Для испытания подлинности и количественного определения препаратов группы тропана можно использовать метод ГЖХ, идентификацию проводят по относительным объемам удерживания и индексам Ковача. Разработаны методики определения препаратов группы методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «Мили-хром» в лекарственных формах.

При испытании химическими методами исходят из того, что все препараты группы являются третичными или четвертичными солями аммониевых оснований, поэтому они осаждаются общелкалоидными реактивами - пикриновой кислотой, реактивами Марки, Драгендорфа, раствором йода и т. д. Из других реакций могут быть использованы: гидролиз, нитрование, окисление, которые направлены на определение сложноэфирной связи, фенильного радикала, анионов неорганических кислот. При нагревании атропина сульфата, гоматропина и скополамина гидробромида с раствором серной кислоты в присутствии небольшого количества бихромата калия ощущается запах бензальдегида (запах горького миндаля):



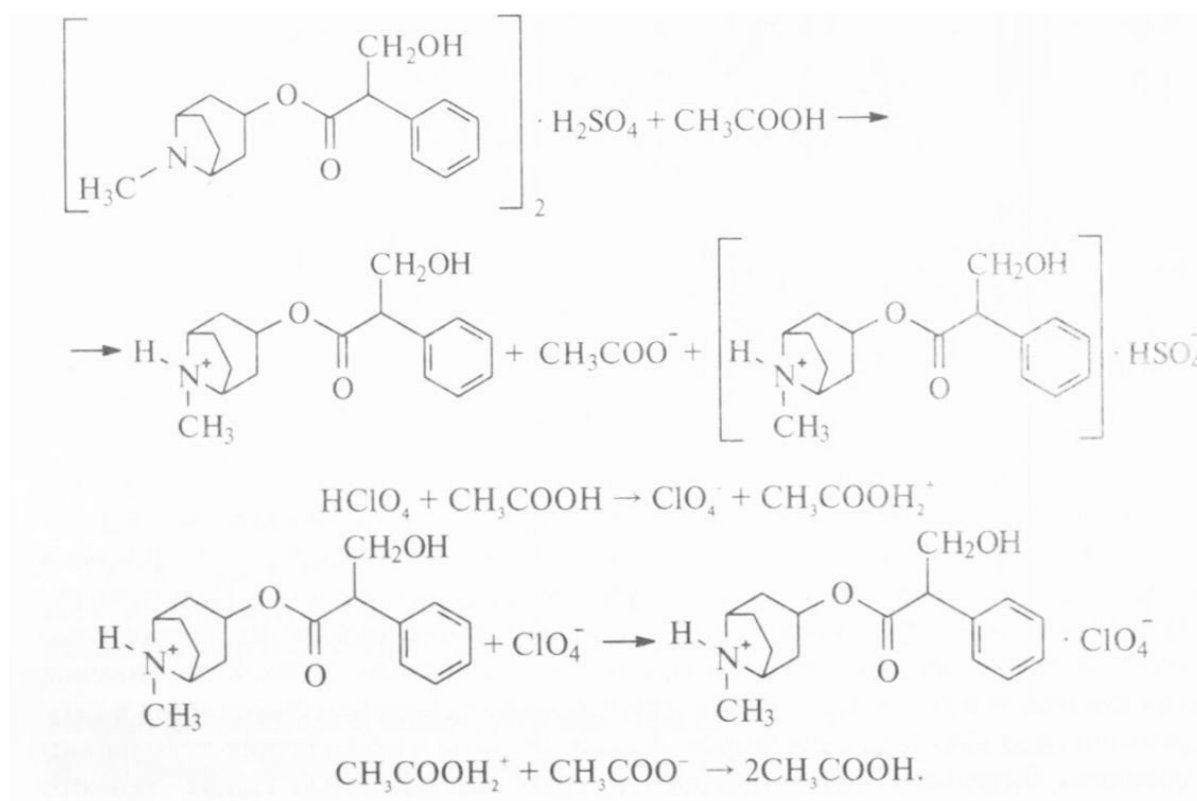
Атропина сульфат и скополамина гидробромид отличаются от других алкалоидов тем, что не дают цветных реакций с концентрированными кислотами азотной и серной. С п-диметиламинобензальдегидом в концентрированной серной кислоте препарат образует продукты малинового окрашивания; с В-нафтолом в концентрированной серной кислоте-зеленое окрашивание с флуоресценцией; с

гексаметилентетрамином в концентрированной серной кислоте-розовую флуоресценцию.

Чистота: по ГФРК определяется кислотность, органические примеси, наличие посторонних алкалоидов (апоатропин, имеющий в молекуле двойную связь). По ФС эти примеси определяют методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254».

Количественное определение: по ГФРК и ФС — метод неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты. Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый:

уксусной кислотой с последующей гидратацией этилмалоната:



Предложено много нефармакопейных методик количественного определения препарата: 1) нейтрализация в водно-спиртовой среде при индикаторе фенолфталеин в присутствии хлороформа, извлекающего основание в свою фазу; 2) обратный йодометрический метод в хлороводородной среде (препарат образует полийодид, а избыточный йод определяют тиосульфатом натрия); фотоколориметрия и фотонейтриметрия на основе цветных и осадочных реакций.

Хранение: список А; в хорошо закупоренной таре, предохраняя от воздействия влаги и света. В.р.д. внутрь - 0,001 г; в.с.д. внутрь - 0,003 г.

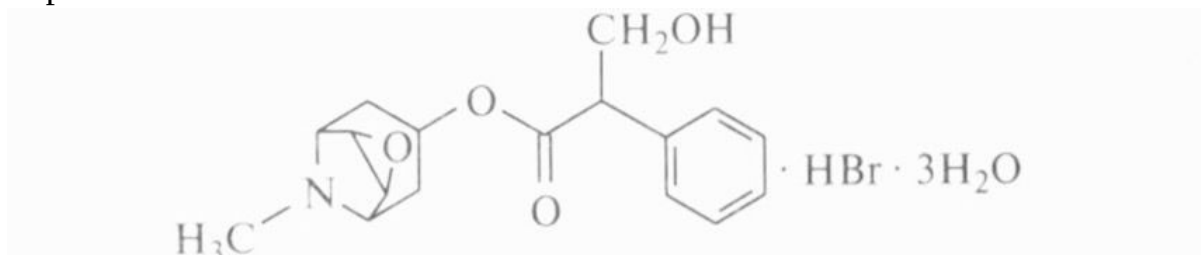
Применение: холинолитическое (холиноблокатор, спазмолитическое, мидриатическое) средство, для снятия спазма в ЖКТ, а также в офтальмологии для расширения зрачка.

Форма выпуска: порошок; 0,1% раствор в ампулах и шприц-тюбиках по 1 мл; таблетки по 0,0005 г; 1% глазная мазь и глазные пленки.

Scopolamini hydrobromidum (Scopolamine hydrobromide). Скополамина гидробромид

ФП скопинового эфира l-троповой кислоты гидробромид

Описание: бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок.



Растворимость: легко растворим в воде, растворим в спирте, очень мало растворим в хлороформе.

Подлинность: по ГФРК- 1) реакция Витали-Морена, которая основана на окислении, гидролизе и нитровании выделившейся троповой кислоты - препарат смачивают концентрированной азотной кислотой в фарфоровой чашке и выпаривают досуха на водяной бане; к остатку прибавляют несколько капель 0,5 М спиртового раствора гидроксида калия и ацетона - появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при стоянии; 2) раствор препарата дает характерные реакции на бромиды.

По ФС предложено снять ИК-спектр препарата в вазелиновом масле и сравнить его с прилагаемым к статье. Предложены спектрофотометрические методики идентификации препарата в водном растворе по двум максимумам - при 251 и 263 нм. Для испытания подлинности и количественного определения препаратов группы тропана можно использовать метод ГЖХ, идентификацию проводят по относительным объемам удерживания и индексам Ковача. Разработаны методики определения препаратов группы методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «Милихром» в лекарственных формах.

При испытании химическими методами исходят из того, что все препараты группы являются третичными или четвертичными солями аммониевых оснований, поэтому они осаждаются общеалкалоидными реактивами - пикриновой кислотой, реактивами Марки, Драгендорфа, раствором йода и т. д... Из других реакций могут быть использованы: гидролиз, нитрование, окисление, которые направлены на определение сложноэфирной связи, фенильного радикала, анионов неорганических кислот. При нагревании скополамина гидробромида с раствором серной кислоты в присутствии небольшого количества бихромата

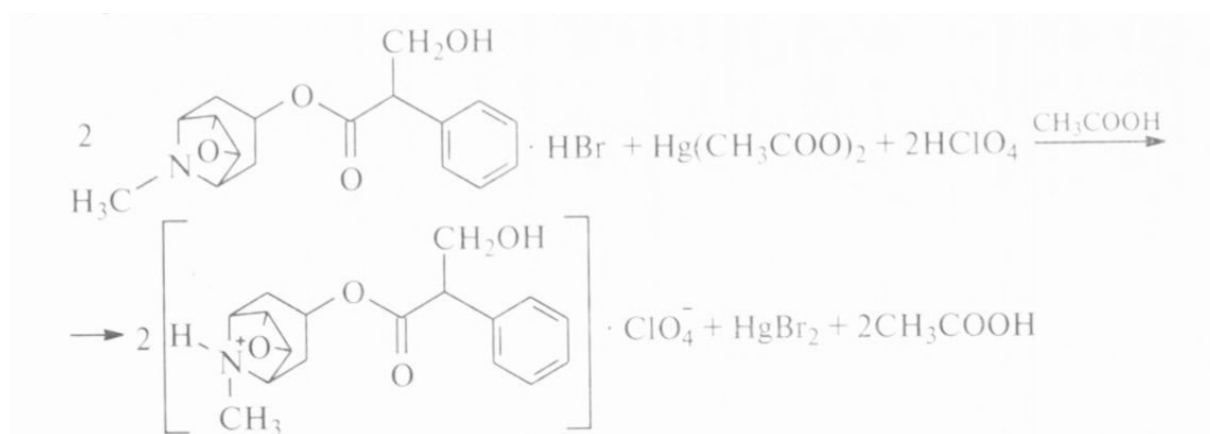
калия ощущается запах бензальдегида — запах горького миндаля (см. Атропина сульфат).

Скополамина гидробромид и атропина сульфат отличаются от других алкалоидов тем, что не дают цветных реакций с концентрированными кислотами азотной и серной. С п-диметиламинобензальдегидом в концентрированной серной кислоте препарат образует продукты малинового окрашивания; с 6-нафтолом в концентрированной серной кислоте - зеленое окрашивание с флуоресценцией; с гексаметилентетраминном в концентрированной серной кислоте - розовую флуоресценцию. Одна из отличительных реакций следующая - препарат окисляют молибдатом аммония в среде хлороводородной кислоты — раствор приобретает серовато-желтую окраску, усиливающуюся при нагревании, после чего она переходит в темно-синюю. При использовании серной кислоты синяя окраска появляется без нагревания.

Чистота: по ГФРК определяется специфическая примесь - наличие посторонних алкалоидов — водный раствор, содержащий в 1 мл 0,05 г препарата, не должен мутнеть от прибавления нескольких капель раствора аммиака; 1 мл такого же раствора должен давать с 1 мл 1 М раствора гидроксида натрия лишь исчезающее помутнение. Апоатропин, апоскополамин и другие восстанавливающие вещества.

Соответствующий раствор препарата смешивают с 0,05 мл 0,1 N раствора перманганата калия; появившееся розовое окрашивание не должно исчезать в течение 5 мин. По ФС эти примеси рекомендуется определять методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254».

Количественное определение: по ГФРК и ФС - метод неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (II). Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый:



Из нефармакопейных методов можно отметить аргентометрию в среде уксусной кислоты при индикаторе бромфеноловый синий; обратный йодометрический метод в хлороводородной среде (препарат образует полийодид, а избыточный йод определяют тиосульфатом натрия); фотоколориметрия и фотонейфелометрия на основе цветных и осадительных реакций.

Хранение: список А; в хорошо укупоренной таре, предохраняя от воздействия влаги и света. В.р.д. внутрь 0,0005 г; в.с.д. — 0,0015 г.

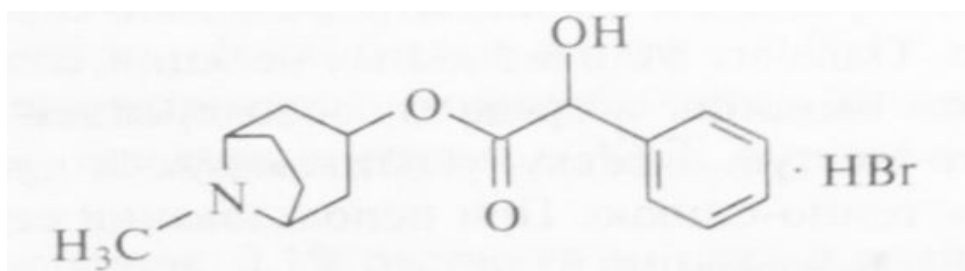
Применение: холинолитическое (холиноблокатор, спазмолитическое, мидриатическое) средство, вызывает седативный эффект, уменьшает двигательную активность, в хирургии для подготовки к наркозу, а также в офтальмологии для расширения зрачка.

Форма выпуска: порошок; 0,05% раствор в ампулах по 1 мл; входит в состав таблеток «Аэрон».

Homatropini hydrobromidum (Homatropine hydrobromide). Гоматропина гидробромид

ФП тропинового эфира миндальной кислоты гидробромид

Описание: белый кристаллический порошок без запаха.



Растворимость: легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФРК - 1) к 1 мл раствора препарата (1:20) приливают несколько капель 0,1 N раствора йода; образуется бурый осадок полийодида; 2) 1 мл такого же раствора с несколькими каплями раствора гидроксида калия образует белый осадок, растворимый в избытке реактива; 3) препарат растворяют в 1 мл воды, добавляют 1 мл раствора аммиака и смесь взбалтывают с 5 мл хлороформа.

Слой хлороформа отделяют и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток нагревают с 2% раствором дихлорида ртути в 60% спирте; образуется желтое окрашивание, переходящее в кирпично-красное (отличие от большинства других алкалоидов, за исключением атропина и гиосциамина); 4) водный раствор препарата дает реакцию А на бромиды.

По ФС предложено снять ИК-спектр препарата в вазелиновом масле и сравнить его с прилагаемым к статье. Предложены спектрофотометрические методики идентификации препарата в 0,1% водном растворе, где в диапазоне 220-300 нм он имеет три максимума - при 252, 257, 263 нм. Испытания химическими

методами аналогичны атропину и скополамину, только нужно учесть, что гоматропина гидробромид не имеет в своем составе троповой кислоты, поэтому после гидролиза не дает фиолетового окрашивания (это отличие от атропина и скополамина!) - отрицательный результат реакции Витали-Морена. Действием гидроксида щелочного металла можно получить основание препарата и установить его температуру плавления. При нагревании основания гоматропина с раствором серной кислоты в присутствии небольшого количества бихромата калия ощущается запах бензальдегида (запах горького миндаля — см. Атропина сульфат). Для подтверждения наличия гидробромида в составе молекулы препарата предложена следующая реакция с концентрированной серной кислотой и сульфатом меди - выпадает черный осадок, а жидкость окрашивается в фиолетовый цвет.

Чистота: по ГФРК определяется специфическая примесь — наличие посторонних алкалоидов - 0,25 г препарата, растворенного в 5 мл воды, не должен давать осадка от прибавления 0,5 мл раствора танина. Отсутствие атропина, скополамина и гиосциамина определяется отрицательным результатом реакции Витали-Морена - не должно быть фиолетового окрашивания. Наличие этих примесей можно определить также методом ТСХ на пластинке «Силуфол УФ-254».

Количественное определение: по ГФРК и ФС - метод неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (II). Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый (см. Скополамина гидробромид). Предложено много нефармакопейных методов определения препарата: 1) нейтрализация в водно-спиртовой среде при индикаторе фенолфталеин и присутствии хлороформа, извлекающего основание в свою фазу;

2) обратным йодометрическим методом в хлороводородной среде (препарат образует полийодид, а избыточный йод определяют тиосульфатом натрия); фотоколориметрия и фотонейтриметрия на основе цветных и осадочных реакций.

Хранение: список А: в хорошо укупоренной таре, предохраняя от воздействия влаги и света. В.р.д. внутрь - 0,001 г; в.с.д. внутрь - 0,003 г.

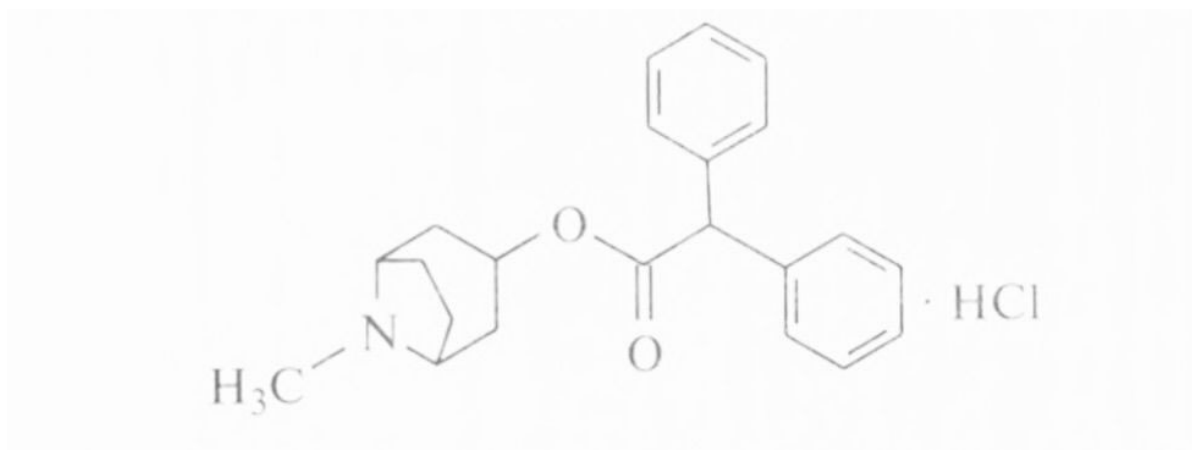
Применение: холинолитическое (холиноблокатор, мидриатическое) средство. В виде 0,25-0,5-1,0% водного раствора применяется в офтальмологической практике.

Форма выпуска: порошок; 0,25% раствор во флаконах по 5 мл.

Tropacinum (Diphenyltropin(e) hydrochloride). Тропацин (дифенилтропин гидрохлорид)

ФП тропинового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид

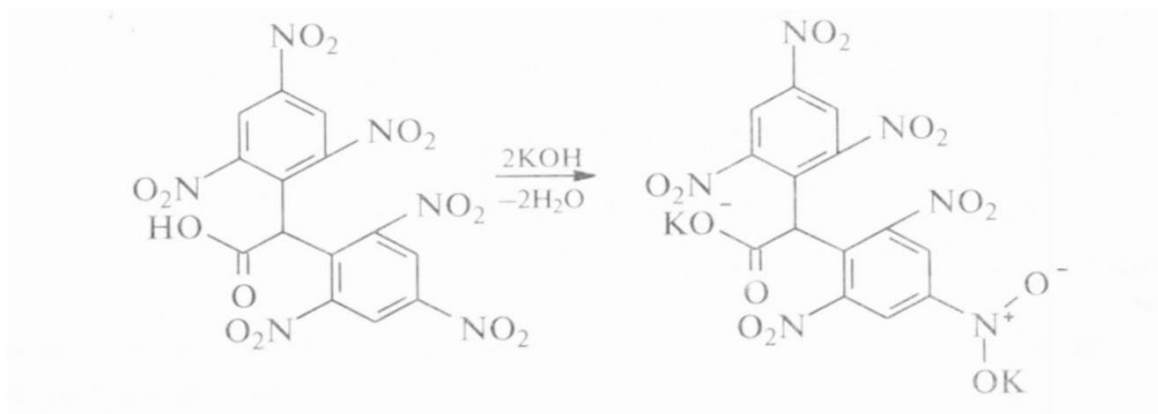
Описание: белый или с кремоватым оттенком кристаллический порошок.



Растворимость: легко растворим в воде, 95% спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире и бензоле.

Подлинность: по ГФРК - 1) препарат дает положительную реакцию Витали-Морена - появляется фиолетовое окрашивание.

Препарат при гидролизе образует дифенилуксусную кислоту, которая также способна нитроваться с образованием окрашенных солеподобных хиноидных структур:



2) после растворения и подкисления азотной кислотой раствор дает характерные реакции на хлориды.

По ФС предложено снять ИК-спектр препарата в вазелиновом масле и сравнить его с прилагаемым к статье.

Испытания химическими методами аналогичны атропину и скополамину.

При испытании химическими методами исходят из того, что препарат является четвертичной солью аммониевого основания, поэтому он осаждается общеалкалоидными реактивами - пикриновой кислотой, реактивами Марки, Драгендорфа,

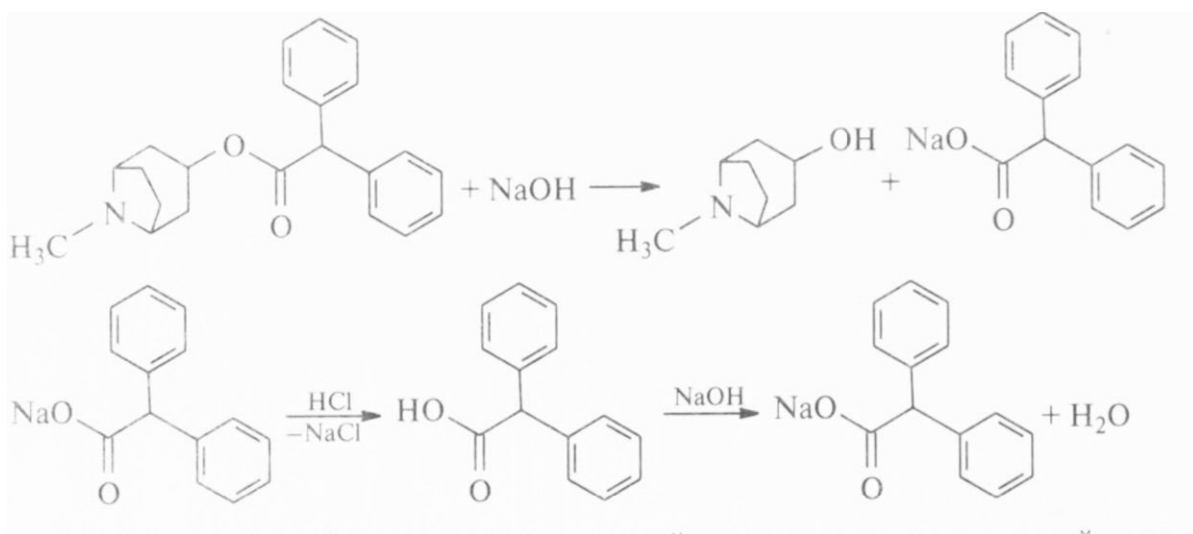
раствором йода и т. д. Из других реакций могут быть использованы: гидролиз, нитрование, окисление, которые направлены на определение сложноэфирной связи, фенильного радикала, анионов неорганических кислот.

Дифенилтропин отличается от троподифена по образованию этилацетата после щелочного гидролиза и реакции этерификации, после добавления этанола (в сернокислой среде): троподифен имеет остаток уксусной кислоты и может при гидролизе его отщепить, дифенилтропин не имеет такого остатка в своей молекуле

В среде серной кислоты ацетат натрия превращается в уксусную кислоту, которая этерифицирует этиловый спирт с образованием этилацетата, определяемого по запаху.

Количественное определение: по ГФРК и ФС - метод неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (II). Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый.

Для препарата разработана нефармакопейная методика, заключающаяся в его гидролизе до натриевой соли дифенилуksусной кислоты, которую подкис-ляют до образования дифенилуksусной кислоты, которую количественно извлекают эфиром, и затем титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия при индикаторе фенолфталеине:



Хранение: список А; в хорошо закупоренной таре, предохраняя от воздействия света. В.р.д. внутрь - 0,03 г; в.с.д. внутрь - 0,1 г.

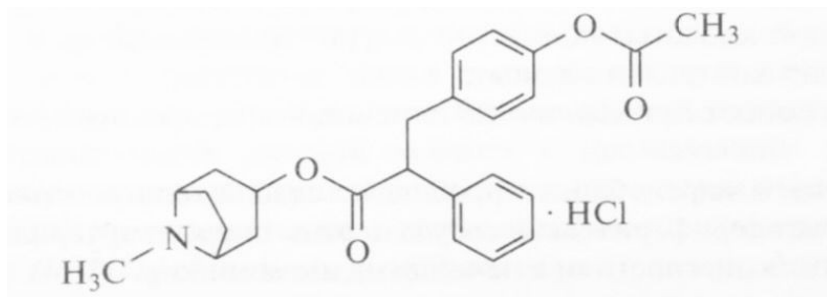
Применение: холинолитическое средство, применяется при паркинсонизме, бронхиальной астме, спастических парезах, параличах.

Форма выпуска: таблетки по 0,001; 0,003; 0,005; 0,01; 0,015 г.

Troparphenum (Tropodifene hydrochloride). Тропафен (Троподифена гидрохлорид)

НФП α -фенил- β -(п-тропинового эфира ацетоксифенил) пропионовой кислоты гидрохлорид

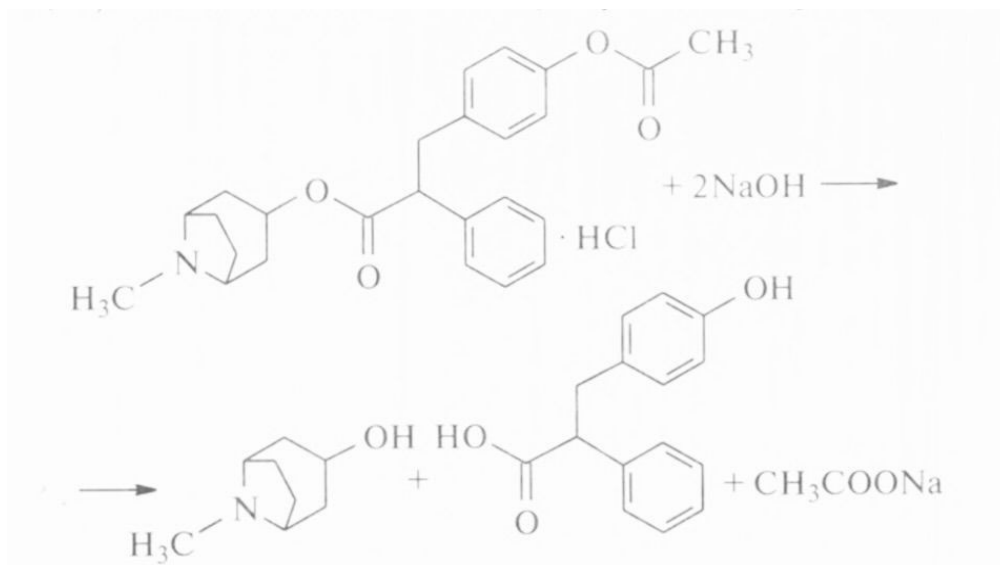
Описание: белый или с кремоватым оттенком кристаллический порошок.



Растворимость: легко растворим в воде, этаноле, хлороформе.

Подлинность: по ФС предложено снять ИК-спектр препарата в вазелиновом масле и сравнить его с прилагаемым к статье. Препарат можно идентифицировать методом УФ-спектрофотометрии в этаноле, где он имеет два максимума поглощения - при 259 и 265 нм. Препарат имеет достаточное удельное поглощение и может быть определено количественно методом спектрофотометрии. При испытании химическими методами исходят из того, что препарат является четвертичной

солью аммониевого основания, поэтому он осаждается общеалкалоидными реактивами - пикриновой кислотой, реактивами Марки, Драгендорфа, раствором Йода и т. д. Из других реакций могут быть использованы: гидролиз, нитрование, окисление, которые направлены на определение сложноэфирной связи, фенильного радикала, анионов неорганических кислот. Дифенилтропин отличается от троподифена по образованию этилацетата после щелочного гидролиза и реакции этерификации, после добавления этанола (в сернокислой среде):



В среде серной кислоты ацетат натрия превращается в уксусную кислоту, которая этерифицирует этиловый спирт с образованием этилацетата, определяемого по запаху свежих яблок.

Препарат при гидролизе образует соединение, имеющее ароматические ядра, которое также способно нитроваться с образованием окрашенных хиноидных структур, поэтому препарат дает положительную реакцию Витали-Морена. Тропафен дает положительную реакцию на хлорилы. Для идентификации препарата предложена гидроксисовая реакция - добавляется раствор гидроксиламина, хлороводородная кислота и раствор хлорида железа (III).

Количественное определение: по ФС - метод неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (II). Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый. Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение: список Б; в хорошо закупоренной таре, предохраняя от воздействия света и влаги.
Применение: α-адреноолитик, обладает слабой холинолитической активностью. расширяет периферические сосуды и этим снижает артериальное давление.

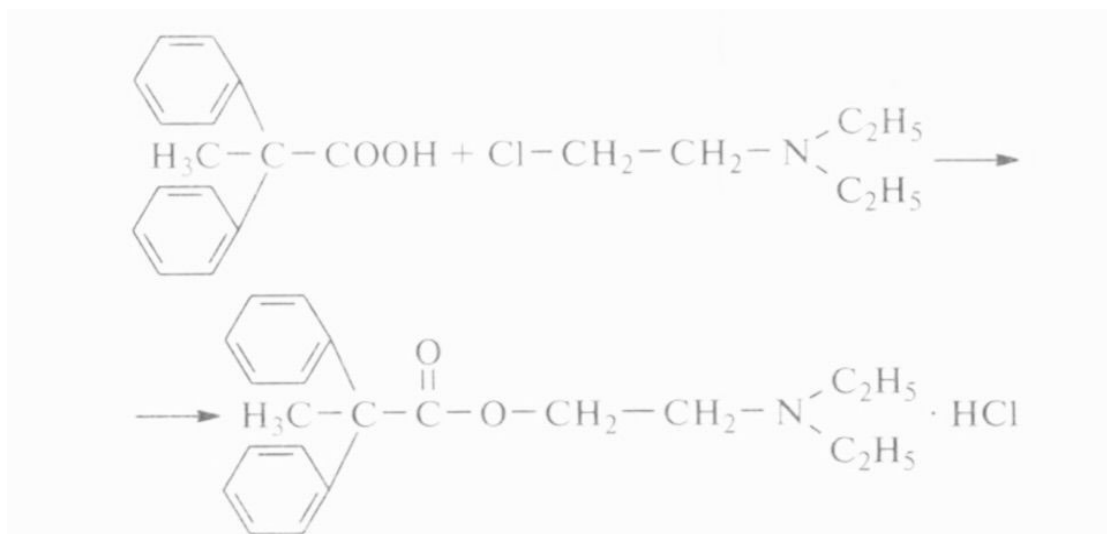
Используется для диагностики и лечения надпочечников.

Форма выпуска: порошок в ампулах по 0,02 г; перед употреблением препарат растворяют в стерильной воде для инъекций до образования 1% раствора.

Aprofene (Aprophenum). Апрофен

ОФ β-диэтиламиноэтилового эфира 1,1-дифенилпропионовой кислоты гидрохлорид

Получение: синтез препарата можно осуществить из дифенилпропионовой кислоты и β-диэтиламиноэтилхлорида:



Описание: белый кристаллический порошок.

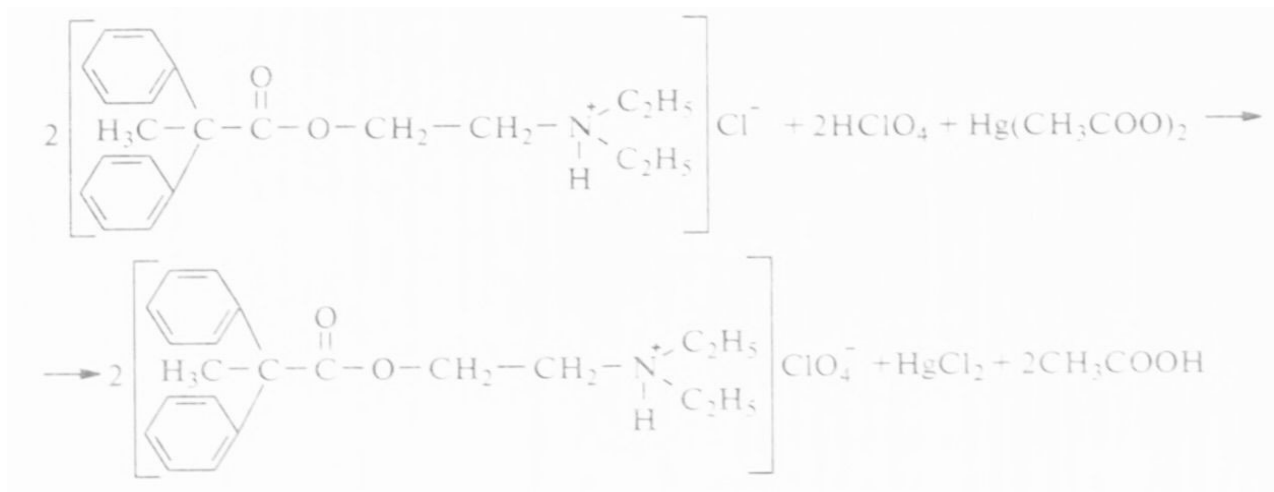
Растворимость: легко растворим в воде, 95% спирте и хлороформе, трудно растворим в ацетоне и бензоле, очень мало растворим в эфире.

Подлинность: по ГФРК - 1) 0,05 г препарата растворяют в 1 мл концентрированной серной кислоты; появляется зеленовато-желтое окрашивание. После взбалтывания раствор в течение продолжительного времени не стекает со стенок пробирки, оставляя их окрашенными; 2) 0,1 г препарата помещают в пробирку и прибавляют несколько капель бихромата калия в среде серной кислоты. Пробирку покрывают кусочком фильтровальной бумаги, смоченной свежеприготовленным раствором нитропруссид натрия и каплей пиперидина, нагревают на небольшом пламени горелки; появляется синее пятно. Эта реакция основана на открытии метильной группы при третичном атоме азота. В результате разрушения препарата окислителем образуется соответствующий альдегид, реагирующий с реактивом с образованием синей окраски; 3) препарат растворяют в небольшом количестве воды и разведенной азотной кислоты; встряхивают и фильтруют - фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

Имеются нефармакопейные реакции. Препарат по строению является сложным эфиром, поэтому после проведения гидролиза препарата можно экстрагировать выделившуюся кислоту в эфирный слой, отделить его, удалить эфир и по температуре плавления или иначе определить кислоту. Можно провести гидроксамовую реакцию с образованием гидроксамата железа, имеющего красно-фиолетовое окрашивание. С реактивом Марки препарат образует желто-оранжевое окрашивание. В случае проведения реакции Витали-Морена (выпаривании апрофена в концентрированной азотной кислоте с последующим добавлением спиртового раствора гидроксида калия) появляется фиолетовое окрашивание.

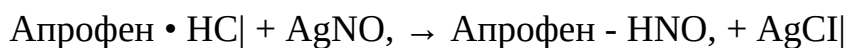
Чистота: по ГФРК лимитируется количество сульфатов, сульфатной золы и тяжелых металлов. По ФС предлагается проводить испытание методом ВЭЖХ на обращенно-фазном сорбенте, с применением в качестве такового сорбента «Силасорб С18»; само определение проводят на хроматографе с УФ-детектором при 220 нм в подвижной фазе состава: ацетонитрил - 0,01 М раствор дигидрофосфата натрия в соотношении (50:50).

Количественное определение: по ГФРК - неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты, уксусного ангидрида и ацетата ртути при индикаторе кристаллический фиолетовый. Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты:

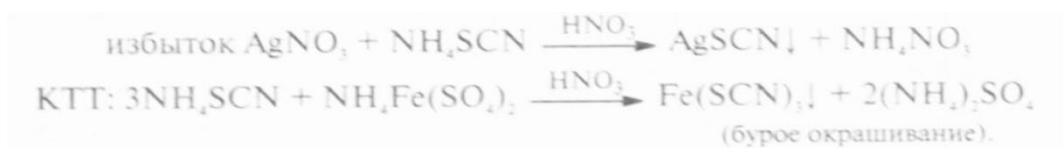


Нефармакопейно можно провести гидролиз препарата, выделившуюся кислоту отделить эфиром и оттитровать ее гидроксидом натрия в спиртовой среде.

Также предложено определять препарат по связанной хлороводородной кислоте методом обратной аргентометрии:



Далее по методу Фольгарда избыток 0,1 М раствора нитрата серебра оттитровывают 0,1 М раствором тиоцианата аммония в присутствии индикатора железо-аммониевые квасцы:



Хранение:

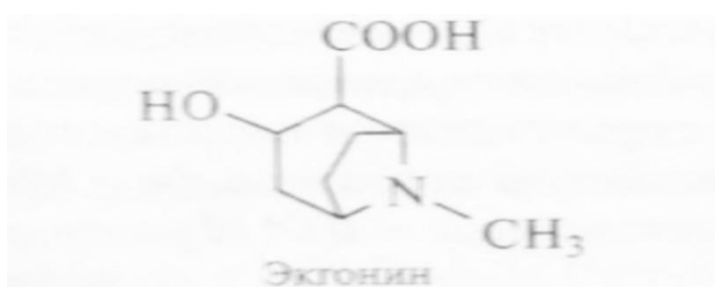
список Б; хорошо укупоренная тара, без доступа влаги и света. Препарат гидролизуются - процесс, обратный синтезу.

Применение: холинолитическое, спазмолитическое средство. При спазмах в брюшной полости, при стенокардии. В.р.д. внутрь 0,03 г; в.с.д. 0,1 г.

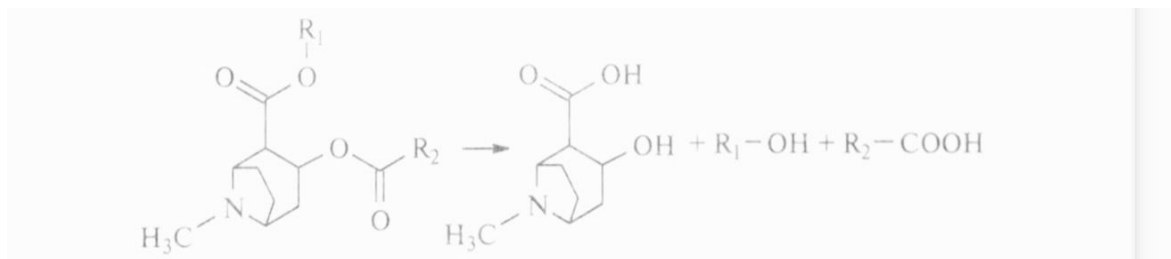
Форма выпуска: таблетки по 0,025 г и 1% раствор по 1 мл для инъекций.

Производные эргонины

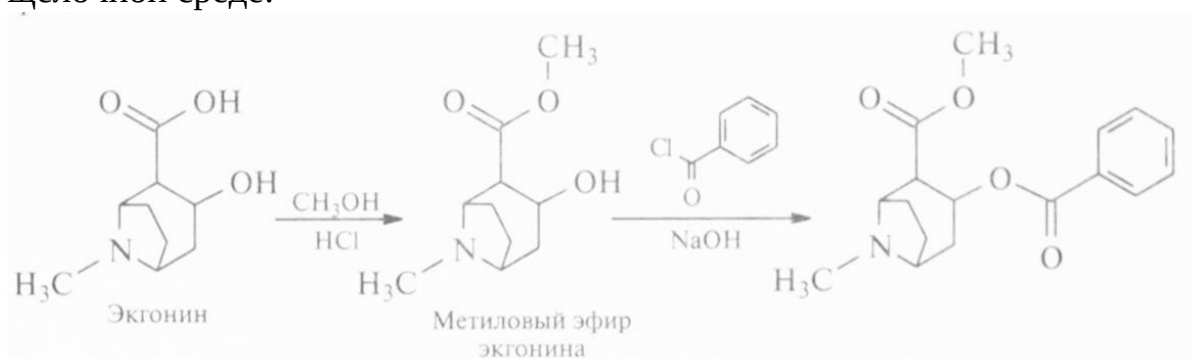
Производными эргонины являются многие алкалоиды, содержащиеся в произрастающем в Южной Америке растении *Erythroxylon coca* Lam. Основа структуры их — оксикислота эргонин (тропин-2-карбоновая кислота):



Общая сумма алкалоидов составляет около 1,5%, среди них кокаина - 0,5%. Вначале из лекарственного растительного сырья извлекают сумму алкалоидов, а потом отделяют из нее кокаин. Далее оставшиеся алкалоиды гидролизуют, после чего образуется смесь различных кислот и спиртов, а также экгонина:



Экгонин отделяют и обрабатывают метанолом в кислой среде, а затем на образовавшийся метиловый эфир действуют бензоилхлоридом, но уже в щелочной среде:



Кокаин был открыт в 1860 г. Ниманом, в 1879 г. российский фармаколог

В. К. Анреп установил его способность вызывать местную анестезию, что привлекло к этому алкалоиду внимание ученых. В 1898 г. была установлена его структура, а полный синтез был осуществлен Вильштеттером в 1902 г. Препарат имеет асимметрические атомы углерода и представляет собой 4 изомера: транс плюс и минус; цис плюс и минус. Синтетически получают рацемат, наибольшей биологической активностью обладает цис-левовращающий изомер, который выделяют и превращают в гидрохлорид.

Cocaini hydrochloridum (Cocaine hydrochloride). Кокаина гидрохлорид

ФП L-цис-метилового эфира бензоилэкогонины гидрохлорид

Описание: бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения.

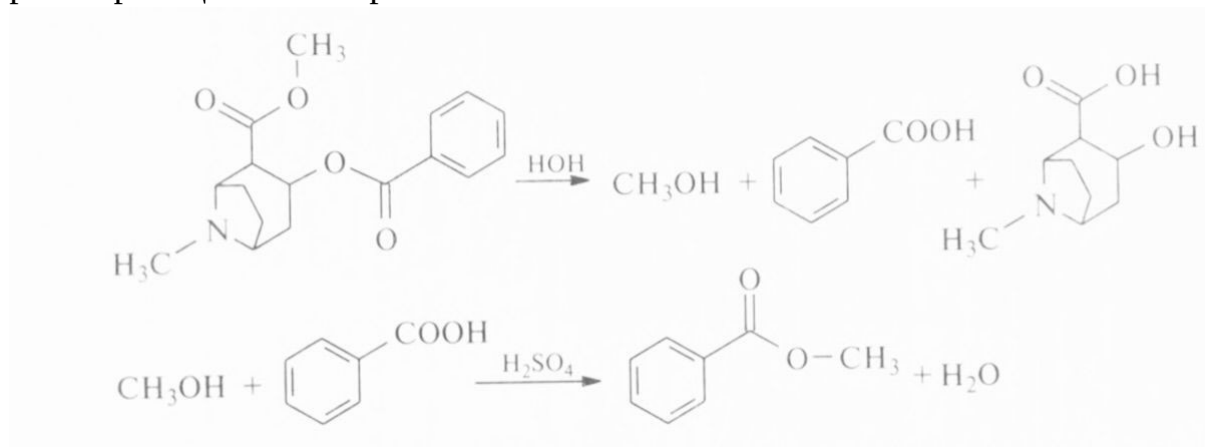
Растворимость: очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе и глицерине, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: по ГФРК - 1) капельная реакция - препарат помещают на часовое стекло, растворяют в 1 капле воды и приливают 1 каплю 1% раствора перман-

ганата калия; образуется кристаллический фиолетовый осадок перманганата кокаина (отличие от прокаина):

Кокаин • HCl + KMnO₄ → Кокаин • HMnO₄ + KCl.

2) 0,1 г препарата нагревают с 1 мл концентрированной серной кислоты в пробирке на кипящей водяной бане 5 мин, после чего осторожно прибавляют 2 мл воды; ощущается ароматный запах метилового эфира бензойной кислоты. После охлаждения при длительном стоянии выпадают кристаллы бензойной кислоты, растворяющиеся в спирте:



При кислотном гидролизе молекула препарата разрушается с выделением бензойной кислоты и метилового спирта; в среде серной кислоты происходит взаимодействие продуктов гидролиза между собой с образованием метилового эфира бензойной кислоты; 3) раствор препарата дает реакции на хлориды.

Нефармакопейные реакции: если к раствору препарата приливать по каплям 5% раствор хромовой кислоты, то каждая капля вызывает помутнение, которое быстро исчезает. Если затем в реакционную смесь добавить концентрированной хлороводородной кислоты, то появляется оранжево-желтый аморфный осадок.

Можно получить пикрат кокаина и определить его температуру плавления 166 °С. Препарат не дает реакции Витали-Морена. Будучи четвертичной аммониевой со-лью, препарат дает реакции с общеалкалоидными реактивами. Являясь сложным эфиром, препарат дает гидроксамовую реакцию.

Чистота: по ГФРК определяют наличие циннамилкокаина и других восстанавливающих веществ определенным количеством раствора перманганата калия в сернокислой среде - раствор не должен полностью обесцвечиваться в течение 30 мин. Определяется присутствие посторонних алкалоидов (аммиачная про-ба) - через 15 мин жидкость должна быть прозрачной. Также определяется наличие других органических примесей.

Количественное определение: по ФС и ГФРК - метод неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (II). Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Так как удельный показатель поглощения при аналитической длине волны достаточно высок — 363 при 233 нм, то нефармакопейно можно достаточно точно проводить определение методом спектрофотометрии. Другой нефармакопейный метод — нейтрализация в спиртовой среде 0,1 М раствором гидроксида натрия в присутствии хлороформа при индикаторе фенолфталеин. Также предложено использовать обратный йодометрический метод на основе осаждения полийодида кокаина - Кокаин • HI • I₂•

Хранение: список А; наркотическое вещество; в хорошо укупоренных склянках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Применение: для анестезии при операциях на глазах, оболочках рта, носа и гортани. В.р.д. = в.с.д. — 0,03 г;

Форма выпуска: порошок. В последнее время препарат стараются не применять

14.4. Тесты для самоконтроля

1.Какую химическую группу содержит атропин? а) Ароматическое ядро фенотиазина
б) Эфирную связь между тропановой и бензойной кислотами
в) Аминоспиртовую группу
г) Сульфонильную группу

2.Скополамин по химическому строению является: а) Производным пиперидина
б) Производным тропана
в) Производным изохинолина
г) Производным пирролидина

3.Фармакологический эффект атропина обусловлен: а) Активацией мускариновых рецепторов
б) Блокадой никотиновых рецепторов
в) Блокадой мускариновых рецепторов
г) Ингибированием ацетилхолинэстеразы

4.Атропина сульфат получают: а) Метилированием атропина
б) Взаимодействием атропина с серной кислотой
в) Взаимодействием атропина с соляной кислотой
г) Взаимодействием атропина с фосфорной кислотой

5.Гоматропина гидробромид по сравнению с

- атропином: а) Обладает более продолжительным действием
б) Имеет менее выраженный мидриатический эффект
в) Медленнее проникает через ГЭБ
г) Используется преимущественно в кардиологии

6. Основное применение

- скополамина: а) Для лечения глаукомы
б) В качестве противорвотного средства
в) В качестве антагониста никотиновых рецепторов
г) Для стимуляции дыхания

7. Какая группа в молекуле кокаина отвечает за его местноанестезирующее действие?

- а) Карбоксильная
б) Метоксильная
в) Эфирная
г) Сульфонильная

8. Кокаина гидрохлорид применяется:

- а) В хирургической анестезиологии
б) В терапии гипертонии
в) В гастроэнтерологии
г) В лечении бронхиальной астмы

9. Признак подлинности атропина сульфата:

- а) Реакция с йодом
б) Реакция с тропеолином 00
в) Образование кристаллов с пикриновой кислотой
г) Образование фиолетового окрашивания с железом (III)

10. Тропацин является:

- а) Природным алкалоидом
б) Полусинтетическим производным атропина
в) Производным бензодиазепина
г) Производным пиперидина

11. Химический метод количественного анализа атропина сульфата: а) Нитритометрия

- б) Комплексонометрия
в) Броматометрия
г) Ацидиметрия

12. Особенность синтетических холиноблокаторов (тропацин, гоматропин) по

сравнению с атропином:

- а) Они обладают более сильным влиянием на ЦНС
- б) Их действие длится дольше
- в) Они обладают меньшей липофильностью
- г) Они используются исключительно в офтальмологии

13. Реакция с какой кислотой используется для идентификации алкалоидов тропанового ряда?

- а) Салициловой
- б) Фосфорной
- в) Азотной
- г) Пикриновой

14. Почему кокаина гидрохлорид обладает наркотической активностью?

- а) Блокирует никотиновые рецепторы
- б) Угнетает обратный захват дофамина
- в) Стимулирует секрецию адреналина
- г) Блокирует глутаматные рецепторы

15. Какой метод используется для определения примесей в кокаина гидрохлориде? а) Спектрофотометрия в УФ-области

- б) Газовая хроматография
- в) Полярография
- г) Титрование с перманганатом калия

15. ТЕМА: Производные пурина, производные ксантина: кофеин, теобромин, аминофиллин (эуфиллин), дипрофиллин и др. Норадреналин, изадрин. Производные гидроксипропаноламинов (бета-адреноблокаторы): анаприлин, атенолол и др. Гироксифениламинокислоты: леводопа, метилдопа (метилдофа).

КОЛИЧЕСТВО УЧЕБНЫХ ЧАСОВ: 45 часов

15.1. Цель: Оценка качества субстанции производных пурина, производных ксантина: кофеин, теобромин, аминофиллин (эуфиллин), дипрофиллин и др. Норадреналин, изадрин. Производных гидроксипропаноламинов (бета-адреноблокаторы): анаприлин, атенолол и др. Гироксифениламинокислоты: леводопа, метилдопа (метилдофа)

15.2. Основные вопросы темы:

1. Химическое строение и номенклатура лекарственных веществ группы пурина.

2. Взаимосвязь химического строения лекарственных веществ данной группы с их физико химическими свойствами (растворимость в воде, отношение к кислотам и щелочам) и биологической активностью.
3. Кислотно-основные свойства в зависимости от электронного строения молекул соединений группы пурина. Возможные таутомерные переходы, преимущественное состояние в зависимости от условий.
4. Растворимость алкилированных производных ксантина. Изменение растворимости в воде при образовании ассоциатов производных пурина с солями органических кислот и основаниями. Комплексообразование по типу создания ионных пар (эуфиллин) и переноса заряда (кофеина-бензоат натрия).
5. Общегрупповые реакции лекарственных веществ производных пурина. Особенности проведения реакций с общеалкалоидными осадительными реактивами.
6. Кислотно-основные свойства производных пурина и реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов (серебро, кобальт, медь). Вероятные центры связывания катиона металла с пуриновым фрагментом в зависимости от природы металла. Условия проведения реакций, их значение в анализе качества ЛС группы пурина.
7. Мурексидная проба — общегрупповая реакция на ЛС группы пурина. Механизм реакции, специфичность.
8. Использование реакций типа SE в анализе ЛС группы пурина. Азосочетание теofilлидина с солями диазония, реакция теofilлина с 2,6-дихлорхинонхлоримидом.
9. Деструкция системы ксантина в кислой и щелочной средах.
10. Методы количественного анализа ЛС группы пурина (химические, физико-химические, физические).

15.3. ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

15.3.1. Основные понятия темы:

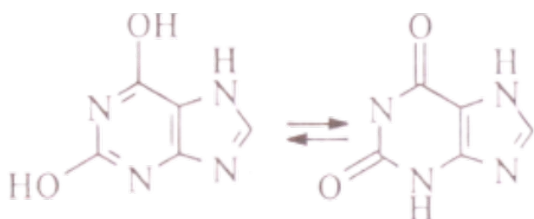
Провести фармакологический анализ субстанций производных пурина, производных ксантина: кофеин, теобромин, аминофиллин (эуфиллин), дипрофиллин и др. Норадреналин, изадрин. Производные гидроксипропаноламинов (бета-адреноблокаторы): анаприлин, атенолол и др. Гироксифениламинокислоты: леводопа, метилдопа (метилдофа) по показателям качество ФС : «Получение ЛС» , «Описание ЛС», «Подлинность, качественное определение ЛС», «Чистота», «Количественное определение», «Применение ЛС»,

«Хранение ЛС», «Форма выпуска ЛС».

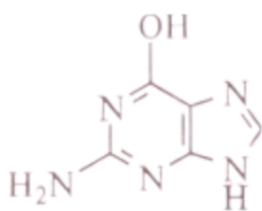
Пурин представляет собой конденсированную систему, состоящую из двух гетероциклов – пиримидина и имадозола, которая может иметь два изомера: 9Н-пурин и 7Н-пурин:



Пуриновые алкалоиды являются производными ксантина, или 2,6-диоксипурина, который может существовать как в кето-, так и в енольной форме.

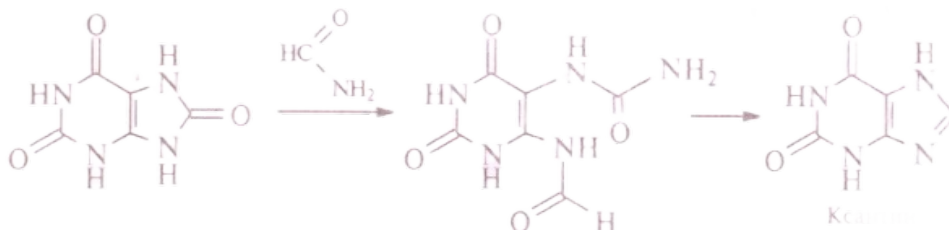


По результатам исследования нуклеиновых кислот, которые содержат в своем составе пуриновые основания, были синтезированы препараты, также являющиеся производными пурина, которые, будучи похожими на естественные пуриновые основания, не являются таковыми, но могут быть встроены микроорганизмами в свои нуклеиновые кислоты. Такие производные называют антиметаболитами, они созданы на основе гуанина:

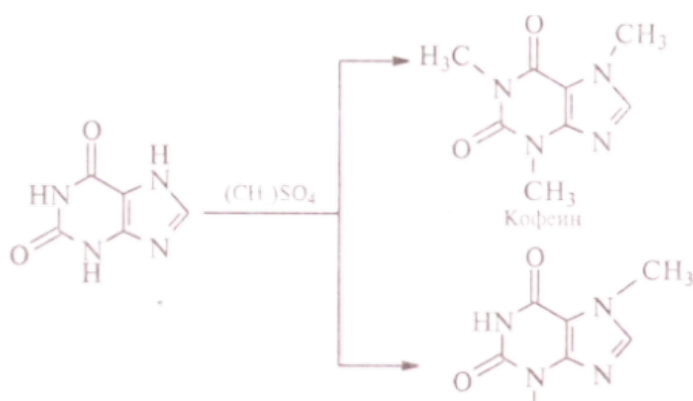


Кофеин впервые открыт Рунге в 1819 г., он содержится в зернах кофе (*Coffea arabica*) до 2% семейства мареновых (*Rubiaceae*) и в чае (*Camellia sinensis* = *Thea sinensis*) семейства чайных (*Theaceae*). В чае также содержится небольшое количество теофиллина, открытого Косселем в 1889 г. Теобромин содержится в небольшом количестве в чае, зернах кофе, откуда был выделен в 1889 г., а впервые изучен русским ученым А.А. Воскресенским в 1842 г. Больше всего его в бобах какао до 1,5-2%. Пуриновые алкалоиды получают как из природного сырья (кофеин из отходов чайной промышленности, теобромин из бобов какао), так и синтетическим путем. Синтез возможен из мочевого кислоты, получаемой

синтетически конденсацией из двух молекул мочевины и ацеталь при 110 °С и из природной мочевой кислоты, которую извлекают водой из экскрементов птиц (до 25% состава), залежи их находятся в большом количестве на островах у берегов Южной Америки (Чили) под названием «гуано». Из мочевой кислоты получают ксантин действием формамида:



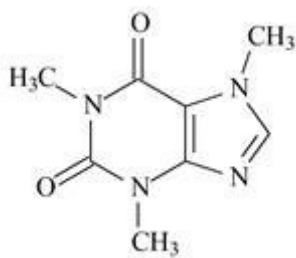
Далее ксантин метилируют диметилсульфатом. В зависимости от необходимости (потребности) можно менять условия и получать нужный продукт. Если создать рН 8,0-9,0, то преимущественно получится кофеин; если в реакционную смесь добавить гидроксид калия в метаноле и нагреть до 60-70 °С, преимущественно будет получаться теобромин:



Из полных методов синтеза давно применяется метод Траубе, где исходными продуктами является диалкилмочевина и циануксусная кислота: этот метод хорош тем, что используется различные алкилпроизводные мочевины, можно получать любое нужное производное ксантина.

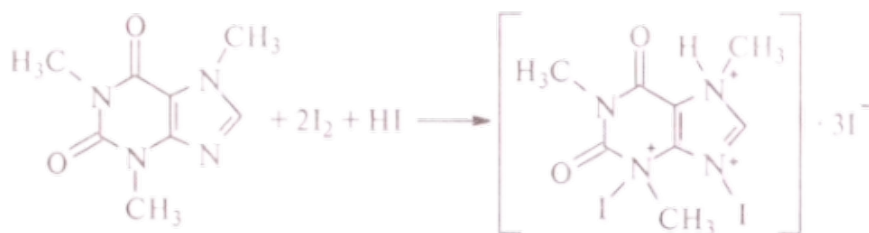
15.3.2. Coffeinum (Caffeine). Кофеин

1,3,7-триметилксантин; в ГФРК имеется также препарат кофеин безводный



Описание: белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется. Растворимость: медленно растворим в воде (1:60), легко растворим в горячей воде и хлороформе, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире.

Подлинность: по ГФРК — 1) по ИК-спектру препарата в таблетке калия бромида; 2) УФ-спектр раствора кофеина в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в диапазоне 250-300 нм имеет максимум при 273 нм; 3) препарат помещают в фарфоровую чашку, прибавляют несколько капель хлороводородной кислоты, столько же капель пергидроля, и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивается 1-2 каплями аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание. Это общая реакция на производные ксантина. Она обусловлена разрушением молекулы окислителем с получением производных аллоксана и диалуровой кислоты, реагирующих друг с другом с образованием аллоксантина, который в среде аммиака дает окрашивание в результате образования аммонийной соли тетраметилпурпуровой кислоты. 4) препарат растворяют в горячей воде, охлаждают, добавляют 10 капель 0,1 N раствора йода; не должно появляться ни осадка, ни помутнения. При добавлении нескольких капель разведенной хлороводородной кислоты образуется бурый осадок, растворимый в избытке щелочи:

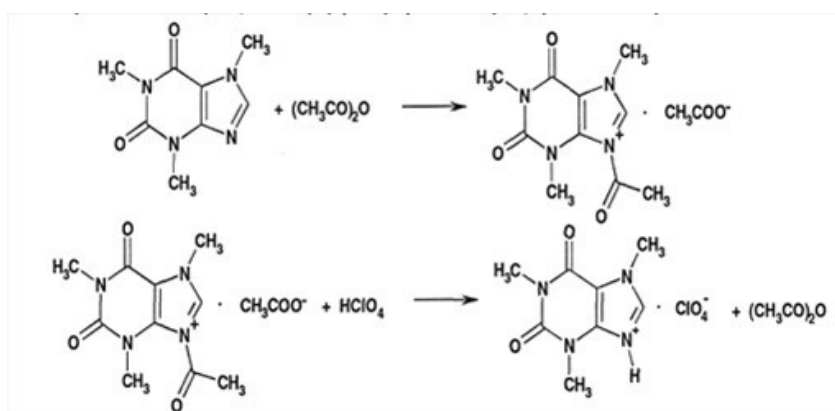


Общей реакцией для кофеина, теобромина и теофиллина является взаимодействие с хлоридом ртути (II), при этом образуется белый кристаллический осадок, являющийся комплексом, где оба вещества находятся в эквимолекулярном соотношении. Препарат осаждается общеосадительными алкалоидными реактивами, но не осаждается реактивом Майера. Препарат растворяют в воде, к полученному раствору приливают 0,1% раствор танина;

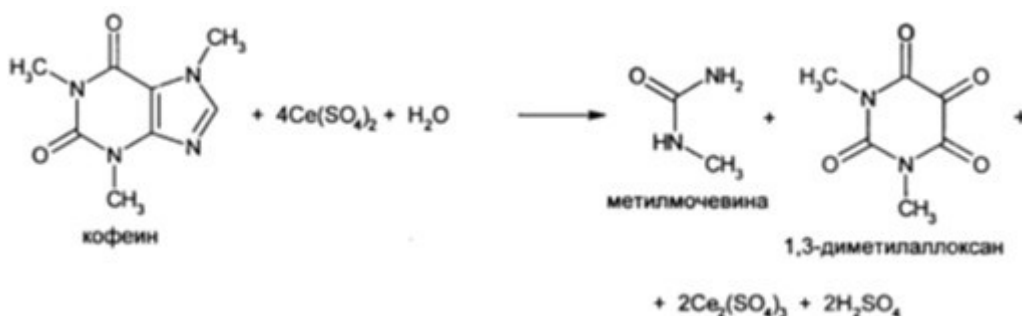
образуется белый осадок, растворимый в избытке реактива. Кофеин не обладает кислотными свойствами, так как является триметилпроизводным; за счет пуринового ядра он обладает некоторыми основными свойствами.

Чистота: по ГФРК лимитируется количество хлоридов, сульфатов, определяется кислотность и щелочность раствора, наличие посторонних алкалоидов (не должно быть помутнения от прибавления нескольких капель реактива Майера), должны отсутствовать органические примеси. Посторонние примеси определяют методом ТСХ на пластинках «Силикагель 60 F-254» с веществами-свидетелями; детектирование проводят ультрафиолетовым светом. Количество теофиллина и теобромона не должно превышать 0,5%.

Количественное определение: по ГФРК неводное титрование в среде смеси уксусного ангидрида и бензола при нагревании; титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты; индикатор кристаллический фиолетовый:



По ГФРК состав неводного растворителя изменен - это смесь хлороформа и уксусного ангидрида. Нефармакопейно препарат можно определять методом обратной йодометрии. Кофеин образует периодиды с раствором йода с калия йодидом в кислой среде, а избыток йода определяют тиосульфатом натрия при индикаторе крахмал. Возможно спектрофотометрическое и обратное цериметрическое определение кофеина:



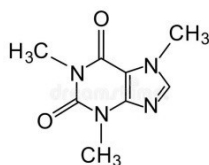
Добавляется избыток сульфата церия, который окисляет производные ксантина в кислой среде до производных аллоксана; неизрасходованный на окисление препарата сульфат церия определяется йодометрическим методом после добавления 10% раствора йодида калия и хлороформа тиосульфатом натрия.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре. В.р.д. внутрь 0,3 г; в.с.д. внутрь 1,0 г.

Применение: стимулятор ЦНС, кардиотоническое средство.

Форма выпуска: порошок; входит в состав комплексных средств Кофицил, Пиркофен, Цитрамон и другие.

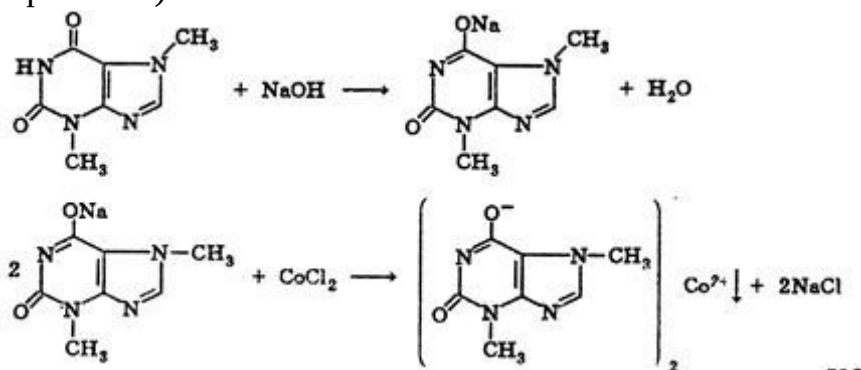
15.3.3. Theobrominum (Theobromine). Теобромин ФП 3,7-диметилксантин



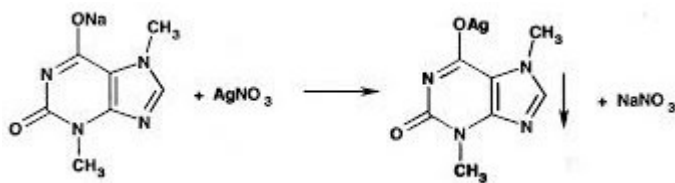
Описание: белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость: очень мало растворим в воде, мало растворим в горячей воде, очень мало растворим в 95% спирте, эфире, хлороформе, легко растворим в разведенных щелочах и кислотах.

Подлинность: по ГФХ — 1) мурексидная проба (см. Кофеин); 2) к препарату прибавляют 0,1 М раствор гидроксида натрия, встряхивают 2-3 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 3 капли 2% раствора хлорида кобальта и перемешивают; появляется быстро исчезающее интенсивное фиолетовое окрашивание и почти сразу образуется осадок серовато-голубого цвета (отличие от кофеина и теофиллина):



Эта реакция обусловлена наличием кислотных свойств у препарата за счет атома водорода у имидной группы в положении 1. Для проведения реакции необходимо перевести препарат из кислотной формы в натриевую соль; 3) препарат растворяют в смеси воды и раствора гидроксида натрия, добавляют немного аммиака и 2% раствор нитрата серебра. После встряхивания образуется густая желатинообразная масса, которая разжижается при нагревании до 80 °С и снова застывает при охлаждении. Как и в предыдущей реакции, необходимо получить натриевую соль препарата, имеющую достаточно подвижный атом натрия, легко заменяющийся на атомы тяжелых металлов:



Подтвердить подлинность препарата можно по его ИК-спектру. В диапазоне 250-300 нм при снятии УФ-спектра максимум водного раствора препарата находится при 270-273 нм. Общей реакцией для кофеина, теобромина и теофиллина является взаимодействие с хлоридом ртути (II), при этом образуется белый кристаллический осадок, являющийся собой комплекс, где оба вещества находятся в эквимолекулярном соотношении. Препарат осаждается общесадительными алкалоидными реактивами.

Чистота: по ГФРК — лимитируется количество хлоридов и сульфатов, должны отсутствовать органические примеси; специфические примеси: 1) кофеин — его количество лимитируется 0,5% и присутствие определяется химическим путем; 2) 3-метилксантин — также определяется химическим путем. Исследования проводят методом ВЭЖХ или ТСХ.

Количественное определение: по ГФРК — метод косвенной нейтрализации, который основан на образовании серебряной соли от прибавления избытка 0,1 М раствора нитрата серебра и выделения в раствор за счет этого эквивалентного количества азотной кислоты, которая титруется 0,1 М раствором гидроксида натрия при индикаторе феноловый красный.

По ФС предлагается проводить определение теобромина методом неводного титрования (подобно кофеину) в среде муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:10), при индикаторе судан III; титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты. При этом определении используются основные свойства препарата. Другой нефармакопейный метод - препарат можно определять методом обратной йодометрии. Теобромин образует перйодиды с раствором йода с калия йодидом в кислой среде, а избыток йода определяют тиосульфатом натрия при индикаторе крахмал. Возможно спектрофотометрическое и обратное цериметрическое определение теобромина.

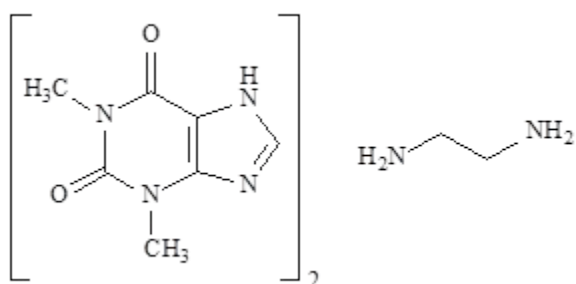
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре. В.р.д. внутрь - 1,0 г; в.с.д. внутрь - 3,0 г.

Применение: спазмолитическое (сосудорасширяющее и бронхорасширяющее) и диуретическое средство.

Форма выпуска: порошок; таблетки по 0,25 г; различные комплексные препараты - Теоверин, Теобдибаверин.19:48

15.3.4. Euphyllinum (Aminophylline). Эуфиллин (Аминофиллин) ФП

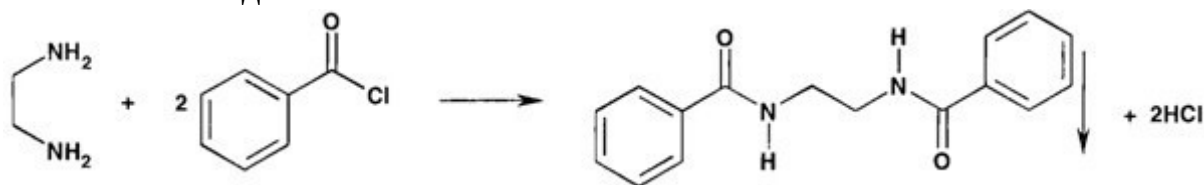
Представляет собой смесь в эквимолекулярном соотношении теофиллина с 1,2-этилендиамином.



Описание: белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом. На воздухе поглощает углекислоту, при этом растворимость уменьшается.

Растворимость: растворим в воде. Водные растворы препарата имеют щелочную реакцию.

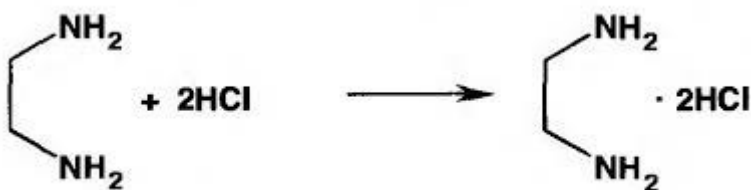
Подлинность: по ГФРК 1) мурексидная проба; 2) к раствору препарата прибавляют 5 капель раствора сульфата меди; появляется яркое фиолетовое окрашивание (реакция на этилендиамин); 3) раствор препарата нейтрализуют хлороводородной кислотой до pH 5. Выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат; температура плавления полученного осадка 269-274 °С (это выпадает теофиллин). Неофициально полученный фильтрат подщелачивают и действуют бензоилхлоридом; в результате в осадок выпадает дибензоилэтилендиамин:



Осадок фильтруют, промывают, перекристаллизовывают и определяют температуру плавления 250-251 °С.

Чистота: ФС предлагает определять наличие примесей методом ТСХ на пластинках «Силуфол УФ-254».

Количественное определение: по ГФРК — 1) количество этилендиамина, имеющего основные свойства, определяют методом нейтрализации 0,1 М раствором хлороводородной кислоты при индикаторе метиловый оранжевый после растворения в воде; его должно быть в препарате от 14 до 18%:



2) теофиллин в препарате определяют фармакопейным методом после отделения

от этилендиамина. Для этого точную навеску препарата помещают в колбу и сушат при 125 °С до полного отсутствия запаха аминов (это занимает около 2,5 ч); высушенную навеску растворяют в горячей воде, охлаждают, приливают избыток 0,1 М раствора нитрата серебра, после чего образуется осадок серебряной соли теофиллина; выделившуюся при этом азотную кислоту оттитровывают 0,1 М раствором гидроксида натрия при индикаторе феноловый красный. В препарате должно содержаться от 80 до 85% теофиллина. Предложены неофициальные методы определения. Так, аминофиллин предлагают определять аргентометрически при индикаторе амидопирине; выделяющаяся азотная кислота нейтрализуется этилендиамином и не мешает определению. Можно титровать теофиллин в ДМФА 0,1 М водным раствором гидроксида натрия при индикаторе тимоловый синий. В КТТ вода составляет только около 25%, что еще не мешает определению. Препарат для инъекций должен иметь несколько иное содержание ингредиентов и

выдерживать дополнительные испытания.

Хранение: список Б; в хорошо укупоренной, заполненной доверху таре, предохраняющей от действия света. В.р.д. внутрь, внутримышечно и ректально — 0,5 г; в.с.д. внутрь, внутримышечно и ректально — 1,5 г.

Применение: спазмолитическое (сосудорасширяющее, бронхорасширяющее) средство.

Форма выпуска: таблетки по 0,15 г; 24% раствор в ампулах по 10 мл для внутримышечного введения; 2,4% раствор в ампулах по 10 мл для внутривенных инъекций.

15.3.5. *Diprophyllinum* (*Diprophylline*). Дипрофиллин ФП 7-(2,3-диоксипропил)-теофиллин

Получение: препарат получают взаимодействием натриевой соли теофиллина и а-монохлоргидрина глицерина

Описание: белый мелкокристаллический порошок горького вкуса.

Растворимость: медленно растворим в воде в соотношении (1:10), растворим при кипячении в метиловом спирте и 95% этиловом спирте, практически нерастворим в ацетоне, хлороформе и эфире.

Подлинность: по ГФРК — 1) мурексидная проба; 2) препарат кипятят с раствором гидроксида натрия; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и посинению влажной красной лакмусовой бумажки; 3) нагревают смесь порошков дипрофиллина и гидросульфата калия в пробирке, накрытой фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором нитропруссиды натрия и капель пиперидина; появляется синее пятно, переходящее в розовое при добавлении 2-3 капель 1 М раствора гидроксида натрия. В результате дегидратирующего действия гидросульфата калия выделяются летучие альдегиды, взаимодействующие с реактивом на фильтровальной бумаге с образованием окрашивания. Препарат как и все препараты группы можно осадить

общеалкалоидными осадительными реактивами.

Чистота: ГФРК предлагает определять прозрачность и цветность раствора, лимитирует количество хлоридов и сульфатов; специфическая примесь — теofilлин — исходный продукт синтеза, его отсутствие подтверждают химическим путем.

Количественное определение: по ГФРК — метод Кьельдаля. Неофициально применяется спектрофотометрическое определение дипрофиллина в водном растворе при 273 нм.

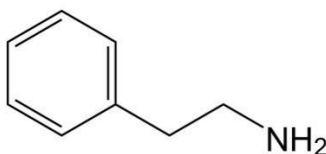
Хранение: список Б; в хорошо укупоренной таре. В.р.д. внутрь — 1,0 г; в.с.д. внутрь — 3,0 г.

Применение: спазмолитическое (сосудорасширяющее и бронхорасширяющее) средство.

Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,2 г; свечи по 0,5 г препарата; 10% раствор в ампулах по 5 мл.

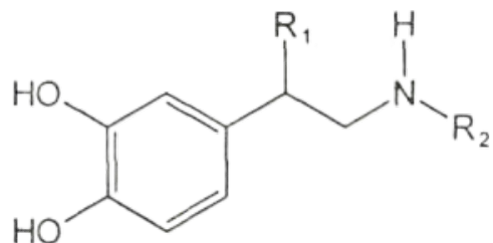
15.3.6. Производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов

Большое значение для жизнедеятельности организма млекопитающих имеют образующиеся в нем производные арилалкиламинов, в основе которых лежит фенилалкиламин:



Впервые производное фенилалкиламина — адреналин было выделено из надпочечников в 1895 г. Эта группа веществ участвует в передаче нервного импульса, а синтез их производится из ароматических аминокислот. Наибольшее значение имеют предшественник адреналина — допа (дофа) и норадреналин, обладающие адреномиметической активностью. Адреномиметической активностью обладает также ряд природных и синтетических веществ, применяемых в медицине. Все они имеют единую структурную основу, но в то же время отличаются радикалами. Одним из первых был синтезирован избирательный β_1 -адреноблокатор пропранолол (анаприлин), а затем неизбирательные (окспролол, пиндолол) и избирательные (атенолол) адреноблокаторы. Они представляют собой группу замещенных гидроксипропаноламинов. Важную роль в организме играют аминоспирты, содержащие в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина. Они носят общее название кате холаминов. К ним относят дофамин, адреналин и норадреналин, выполняющие в организме роль нейромедиаторов.

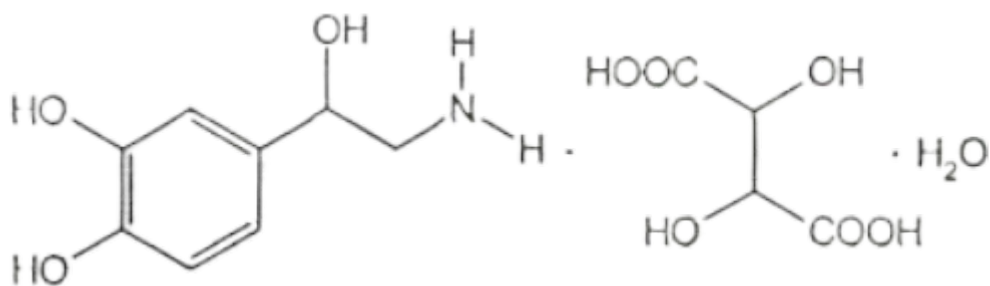
Общая формула катехоламинов



где в качестве R, может быть H или OH; R₂ — H или CH₃. Получают их из мозгового слоя надпочечников крупного рогатого скота. Извлечение проводится 80% этиловым спиртом. Затем спирт отгоняют, а из оставшейся водной части извлекают жир петролейным эфиром. Оставшуюся водную часть подкисляют и добавляют дихлорэтан, с помощью которого извлекают кортикостероиды. В водном слое остается адреналина гидрохлорид, его очищают ацетатом свинца от сопутствующих веществ, а затем несколько раз перекристаллизовывают, либо проводят очистку другим способом. Препараты этой группы можно получить синтетически, например, из пирокатехина. Так, адреналин может быть получен из пирокатехина; синтез норадреналина (норэпинефрина) также может быть осуществлен из пирокатехина формилированием, цианированием, с последующим гидрированием (см. препараты дальше).

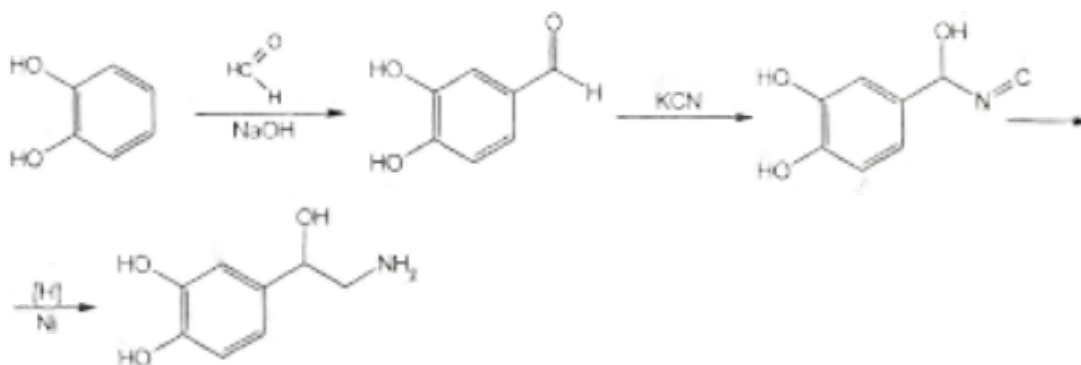
Присутствие асимметрических атомов углерода в адреналине и норадреналине обуславливает наличие оптических изомеров. Применяют левовращающий изомер, который в 10-12 раз фармакологически активнее правовращающего изомера. Препараты обладают амфотерными свойствами: за счет аминогруппы — основными, за счет фенольных гидроксильных групп — кислотными свойствами.

Noradrenalini hydrotartras (Norepinephrine Bitartrate). Норадреналина гидротартрат 2 (Норэпинефрина гидротартрат). ФП L-1-(3,4-диоксифенил)-2-аминоэтанола гидротартрат

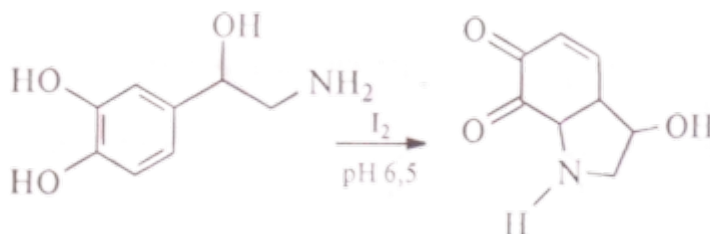


Получение: из пирокатехина формилированием, а затем цианированием и

гидрирование:



Описание: белый или почти белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха. Растворимость: легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Подлинность: по ГФРК — 1) 5 мг препарата растворяют в 5 мл воды, после чего приливают 1 каплю раствора хлорида железа (III); появляется изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от 1 капли раствора аммиака в вишнево-красное, а затем в оранжево-красное. Эта реакция рекомендована и ФС; 2) 1 мл 0,1% раствора препарата разводят гидротартратным буферным раствором с pH 3,56 до объема 10 мл и прибавляют 1 мл 0,1 N раствора йода, оставляют на 5 мин и приливают 2 мл 0,1 N раствора тиосульфата натрия. Раствор должен быть бесцветным или слабо-розовым (отличие от адреналина, вызывающего интенсивно-красное окрашивание). При определении с буферным раствором с pH 6,5 наблюдается красно-фиолетовое окрашивание:

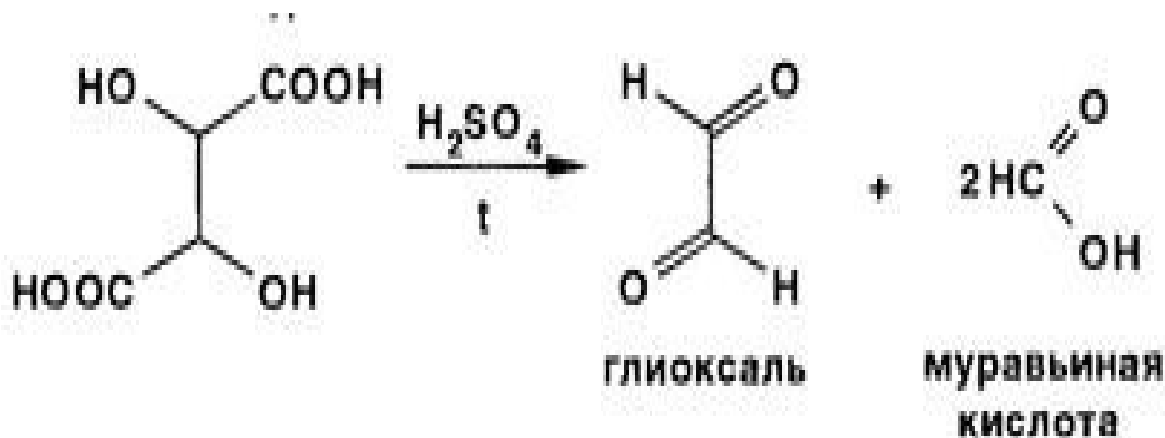


3) препарат дает реакцию А на тартраты: с кристалликом хлорида калия и спиртом

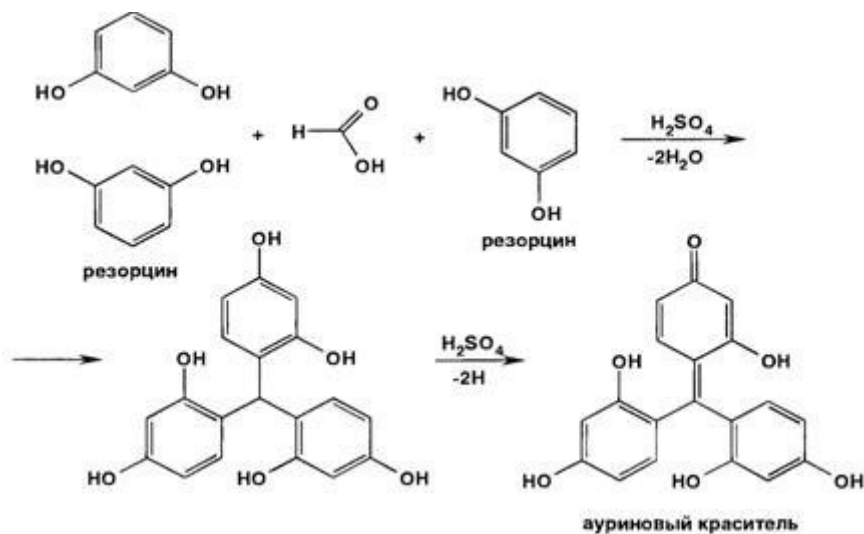
ФС предлагает: 1) снять ИК-спектр в таблетке калия бромиды и сравнить его с рисунком, приложенным к ФС; 2) установить удельный показатель поглощения при длине волны 279 нм в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты.

Также по ГФРК определяют температуру плавления, удельное вращение, удельный показатель поглощения, кислотность, воду по К. Фишеру, сульфатную золу. Как и другие фенолы, препарат может вступать в реакции азосочетания, образуя окрашенные соединения, например, с а-нитрозо-р-нафтолом — красное окрашивание, с нингидрином — желтое. Легко окисляется кислородом воздуха с образованием окрашенных продуктов; известны другие реакции

окисления. Препарат дает реакцию с реактивом Фелинга, восстанавливает серебро в аммиачном растворе, в щелочной среде восстанавливает 1,2-динитробензол — при окислении препарата выделяется водород, который превращает 1,2-динитробензол в соединение о-хиноидной структуры, имеющее сине-фиолетовый цвет (см. Адреналин). Тартрат-ион может быть подтвержден реакцией образования ауринового красителя. Винная кислота дегидратируется под воздействием концентрированной серной кислоты с образованием глиоксалевого альдегида и муравьиной кислоты:



Далее происходит конденсация резорцина с муравьиной кислотой:



Чистота: допустимая примесь — норадреналон, лимитируется по оптической плотности при 310 нм.

Количественное определение: по ГФРК — неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты при индикаторе метиловый фиолетовый 0,1 М раствором хлорной кислоты (см. Адреналин). Параллельно проводят контрольный опыт. Препарата должно быть не менее 97% и не более 101,0%. В лекарственных формах возможно применение метода УФ-спектрофотометрии при длине волны 279 нм, а также фотометрия, основанная на цветных реакциях препарата.

Хранение: список Б; в запаянных ампулах или в хорошо укупоренной таре,

предохраняющей от действия света.

Применение: адреномиметическое (сосудосуживающее) средство, при коллапсе, снижении артериального давления в результате травм и несчастных случаев. Форма выпуска: 0,2% раствор в ампулах по 1 мл.

15.3.7. Isadrinum (Isoprenaline Hydrochloride). Изадрин (Изопреналина гидрохлорид) НФП ИЗ',4'-диоксифенил)-2-изопропиламиноэтанола гидрохлорид (изопропилнорэфедрин)

Получение: из хлоруксусной кислоты и пирокатехина.

Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: легко растворим в воде и умеренно в этаноле, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: 1) устанавливают по ИК-спектру в сравнении с рисунком, прилагаемым к ФС; 2) методом УФ-спектрофотометрии в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты по двум максимумам: 233 и 279 нм; 3) химическими методами, в основном основанными на окислении: с раствором хлорида железа (III) образует изумрудно-зеленое окрашивание, которое от 1 капли раствора аммиака переходит в вишнево-красное, а затем в оранжево-красное; 4) при взаимодействии с азотистой кислотой образуется грязно-фиолетовое окрашивание; 5) как фенол может вступать в реакции азосочетания, образуя вишнево-красное азосоединение; 6) дает красно-бурый продукт при взаимодействии с а-нитрозо-(3-нафтолом; с нингидрином — желтое; с хлорамином — малиновое окрашивание, после добавления 4-аминоантипирина переходит в красное. От мезатона и эфедрина отличается реакцией с сульфатом меди в присутствии гидроксида натрия — дает темно-зеленое окрашивание. От адреналина отличается по реакции с фосфорновольфрамовой кислотой — образуется белый осадок, который при стоянии становится коричневым. От норадrenalина отличается по результатам окисления 0,1 М раствором йода. Необходимое значение pH создают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты. Через 5 мин добавляют избыток 0,1 М раствора тиосульфата натрия; йод обесцвечивается, но остающийся в растворе продукт окисления имеет розовое окрашивание.

Чистота: определяют примесь изопреналона — промежуточного продукта синтеза по оптической плотности 0,2% раствора в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты при 310 нм (не более 0,2).

Количественное определение: по ФС — методом неводного титрования. Растворитель — ледяная уксусная кислота, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Титрование ведут в

присутствии ацетата ртути (II).

Хранение: список Б; в защищенном от света месте (угроза окисления даже в темноте) в банках оранжевого стекла. Аэрозоли — вдали от тепла, солнечного света и огня при температуре не выше 25 °С.

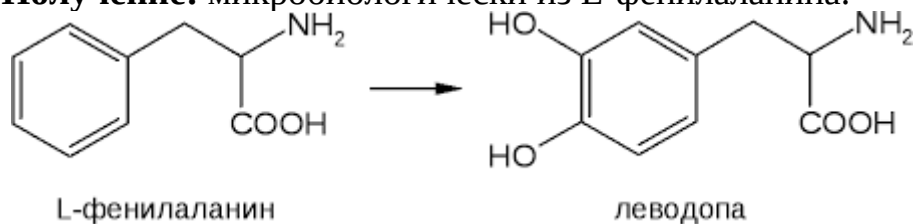
Применение: неизбирательное (3-адреномиметическое средство (расширяет бронхи, не суживает сосуды). Стимулирует работу сердца, расслабляет мускулатуру бронхов, кишечника и желудка. Купирует приступы бронхиальной астмы. Форма выпуска: порошок, таблетки по 0,002 и 0,005 г; 0,5% или 1% водный раствор по 25 и 100 мл для ингаляций.

15.3.8. Гидроксифенилалифатические аминокислоты.

Леводопа — это вещество, образующееся в организме из тирозина, являющегося предшественником дофамина.

Levodopa. Леводопа (ДОФА, ДОПА). НФП (-)-3-(3,4-диоксифенил)Н-аланин

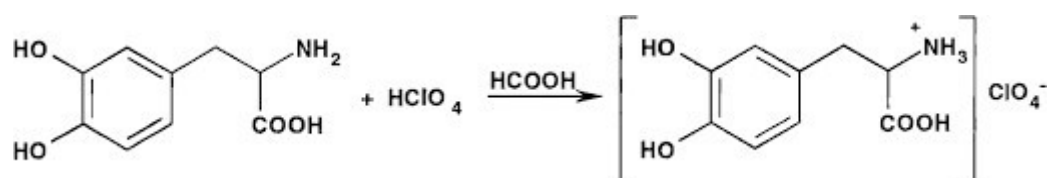
Получение: микробиологически из L-фенилаланина:



Описание: белый порошок без запаха, имеющий удельное вращение.

Растворимость: растворим в воде, мало растворим в этаноле, нерастворим в эфире и хлороформе. Подлинность: 1) по ИК-спектру, который должен полностью совпадать с рисунком спектра, приложенным к ФС; 2) отличить препараты можно по удельному вращению; 3) при добавлении к водному раствору препарата 4-нитробензилхлорида в присутствии пиридина образуется фиолетовый раствор. При его кипячении цвет меняется на бледно-желтый, а если прилить раствор карбоната натрия — окраска переходит в фиолетовую; 4) дает реакцию с хлоридом железа (III) как и все фенолы — появляется зеленое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое после прибавления раствора метенамина. При добавлении вместо метенамина избытка аммиака образуется пурпурное окрашивание.

Количественное определение: по ФС проводят методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, диоксана и муравьиной кислоты. Титрант — хлорная кислота:

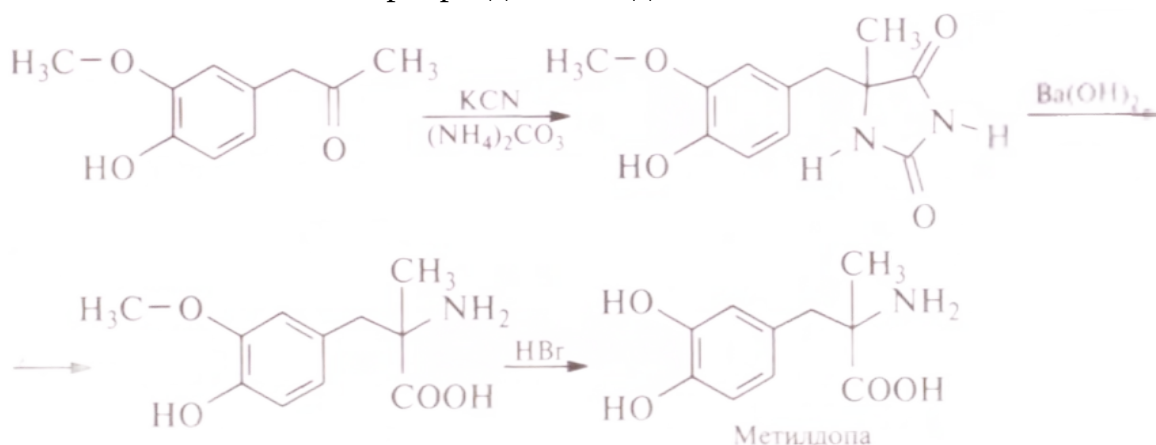


Хранение: список Б; в таре, предохраняющей от действия света.

Применение: болезнь Паркинсона. Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

15.3.9. Methyldopa. Метилдопа (Метилдофа). НФП (-)-3-(3,4-Диоксифенил)-2-метилаланин

Получение: из (м-метокси-п-гидроксифенил)-ацетона получают соответствующий гидантоин, который разрушают гидроксидом бария; метиловый эфир разрушают гидролизом (от действия бромоводородной кислоты) и образовавшиеся энантиомеры разделяют одним из способов:



Описание: белый или желтовато-белый мелкий порошок без запаха. Растворимость: мало растворим в воде и этаноле, нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность: 1) по ИК-спектру, который должен полностью совпадать с рисунком спектра, приложенным к ФС; 2) отличить препараты можно по удельному вращению; 3) при добавлении к водному раствору препарата 4-нитробензилхлорида в присутствии пиридина образуется оранжевый раствор; 4) дает реакцию с хлоридом железа (III) как и все фенолы — появляется зеленое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое после прибавления раствора метенамина. При добавлении вместо метенамина избытка аммиака образуется пурпурное окрашивание; 5) при добавлении подкисленного хлороводородной кислотой 1% раствора нитрита натрия к препарату появляется желто-оранжевое окрашивание, при последующем добавлении раствора гидроксида натрия переходящее в темно-красное — это специфическая реакция.

Чистота: метод ТСХ, определяют наличие исходных продуктов синтеза.

Количественное определение: по ФС — метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты и диоксана, титрант — хлорная кислота.

Хранение: список Б; в таре, предохраняющей от действия света. Применение: гипотензивное средство. Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

15.3.10. Производные замещенных гидроксипропаноламинов.

Производные замещенных гидроксипропаноламинов имеют свойства β -адреноблокаторов. В своей структуре они содержат гидроксиаминопропанольную группу, дающую им это название и обладающую данным фармакологическим эффектом.

Propranolol hydrochloride (Anaprilinum, Obsidan). Пропранолола гидрохлорид (Анаприлин, Обзидан).

(+)-1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид

Получение: из 1-гидроксинафталина и 2-хлорметилоксирана.

Описание: белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: растворим в воде и этаноле, мало растворим в хлороформе.

Подлинность: по ГФРК— 1) методом ИК-спектроскопии, полученный спектр должен полностью совпадать с приложенным к ФС; 2) препарат дает реакцию на хлориды.

Неофициально: 1) методом УФ-спектрофотометрии в метаноле — раствор должен иметь максимумы поглощения при 290, 306 и 319 нм; 2) по температуре плавления основания пропранолола (92-97 °С), которое можно получить взаимодействием препарата с гидроксидом натрия, извлечь эфиром при взбалтывании, отделить эфирный слой и отогнать эфир кипячением на водяной бане — рекомендовано старой ФС.

Чистота: посторонние примеси определяют методом ВЭЖХ.

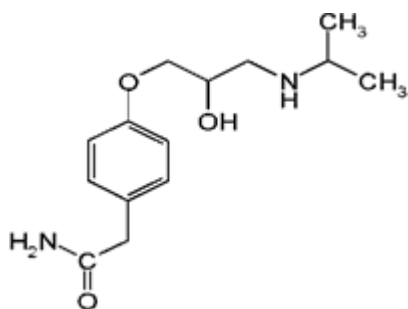
Количественное определение: по ГФРК препарат растворяют в 96% спирте и титруют гидроксидом натрия; КТТ определяют потенциометрически. По старой ФС — метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ацетата ртути. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый.

Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Применение: избирательный кардиоселективный β_1 -адреноблокатор длительного действия; антиаритмическое, гипотензивное и антиангинальное средство. Используется при стенокардии, нарушении сердечного ритма, при некоторых формах гипертонии.

Форма выпуска: таблетки по 0,01 и 0,04 г. Глазные капли в виде 1% раствора «Тонум».

**15.3.11. Atenolol (Tenormin). Атенолол (Тенормин)
4-(2-окси-3-изопропил-аминопропокси)-фенил-ацетамид**



Описание: белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Растворимость: мало растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе.

Подлинность: 1) методом ИК-спектроскопии, полученный спектр должен полностью совпадать с приложенным к ФС; 2) методом УФ-спектрофотометрии в смеси этанол — 0,01 М раствор хлороводородной кислоты имеет максимумы поглощения при 275 и 282 нм, минимумы при 252 и 278 нм.

Чистота: примеси определяют методом ВЭЖХ. Определяют прозрачность и цветность раствора, микробиологическую чистоту, остаточные растворители, сульфаты и хлориды по ОФС.

Количественное определение: по ГФРК — метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты. КТТ предложено определять потенциометрически со стеклянным электродом. В лекарственных формах можно использовать метод ВЭЖХ в сравнении со стандартным раствором, содержание оценивают по площадям пиков.

Хранение: список Б; в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Применение: избирательный кардиоселективный β_1 -адреноблокатор длительного действия; антиаритмическое, гипотензивное и антиангинальное средство. Используется при стенокардии, нарушении сердечного ритма, при некоторых формах гипертонии.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 и 0,1 г покрытые оболочкой.

15.4. Тесты для самоконтроля

1. Ядро пурина включает гетероциклы:

- а) пиридина;
- б) пиразола;
- в) имидазола;
- г) пиримидина.

2. Кофеин в отличие от теобромина:

- а) легко растворим в горячей воде;
- б) растворим в кислотах;

- в) растворим в щелочах;
- г) легко растворим в хлороформе.

3. Реакция водного раствора

- эуфиллина: а) кислая;
б) нейтральная;
в) щелочная;
г) эуфиллин не растворяется в воде.

4. Кофеин проявляет свойства:

- а) сильные
основные; б) слабые
кислотные; в)
амфотерные;
г) слабые основные.

5. Образование осадка перйодида кофеина

- наблюдается: а) в нейтральной среде;
б) в кислой среде;
в) в щелочной среде;
г) кофеин не образует нерастворимого периодида.

6. Кофеин не образует осадка с:

- а) реактивом Люголя;
б) кислотой кремне-вольфрамовой;
в) реактивом Драгендорфа;
г) реактивом Майера.

7. При взаимодействии эуфиллина с раствором меди сульфата идет

- реакция: а) солеобразования;
б) окисления;
в) гидролиза;
г) образования хелатного комплекса.

8. Теофиллин можно отличить от кофеина реакциями

- с: а) раствором аммиака;
б) раствором натрия гидроксида;
в) реактивом Марки;
г) раствором кобальта хлорида.

9. Фиолетовое окрашивание с последующим образованием осадка серовато-голубого цвета дает с кобальта хлоридом:

- а) кофеин;
б)
теофиллин; в)

теобромин; г)
эуфиллин.

10. Для образования серебряной соли теобромина необходимы реагенты: а) раствор натрия гидроксида;
б) раствор аммиака;
в) раствор серебра нитрата;
г) кислота азотная.

11. Общегрупповая реакция на производные пурина - мурексидная проба - основана на химических процессах:
а) гидролитического разложения;
б) электрофильного замещения;
в) окисления;
г) нуклеофильного присоединения.

12. Для количественного определения кофеина можно использовать методы: а) йодометрии;
б) алкалиметрии;
в) кислотно-основного титрования в среде протофильных растворителей;
г) кислотно-основное титрование в среде протогенного растворителя.

13. Изменение растворимости эуфиллина в воде происходит под действием: а) света;
б) кислорода воздуха;
в) азота воздуха;
г) углекислоты воздух

14. Производным нитрофенилалкиламинов относится:
а) норадреналин;
б) леводопа;
в) левомицетин;
г) трийодтиронин.

15.5. Хронометраж

Продолжительность- 3 часа

Мотивация, цель занятия -5 минут

Методическое указание преподавателя по проведению экспериментальной работы – 20 минут

Самостоятельная работа – 50 минут

Индивидуальный отчет по протоколам – 15 минут

Выходной контроль по решению ситуационных задач – 20 минут

Собеседование по теме занятия – 30 минут

15.6. Литература

1. Государственная фармакопея Республики Казахстан. — 2-е изд. — Астана: РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» МЗ РК, 2021.
2. Чупак Л. Ф. Фармацевтическая химия: учебник для студентов фармацевтических вузов. — Алматы: Эверо, 2018.
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 2-ое издание -.М.: МЕД пресс-информ, 2011.-616с.
4. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. — 17-е изд., перераб. и доп. — Москва: Новая волна, 2020.
5. Гринько, Н. К., Ковальчук, В. Г. Фармацевтическая и токсикологическая химия: учебник. — Киев: Медицина, 2019.
6. Бобкова, И. Н. Аналитическая химия лекарственных веществ: учебное пособие. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
7. Фармацевтическая химия 1. Теоретический материал по темам 2004 А.П.Арзамасцева <https://cloud.krmu.edu.kz/f/362770>
8. Фармацевтическая химия 2004г. Плетенев <https://cloud.krmu.edu.kz/f/362804>
9. Фармацевтическая химия. 2014 В.А.Куликов <https://cloud.krmu.edu.kz/f/362810>
10. Фармацевтическая химия. Органические лекарственные средства. 2018г Алексеев А.Д. <https://cloud.krmu.edu.kz/f/362813>

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Лекарственные вещества – производные фенолов

№	Тесты
1.	Провизор-аналитик проводит фармакопейный анализ субстанции тимола. Количественное определение согласно ГФУ проводят методом: A *броматометрии B нитритометрии C алкалиметрии D комплексонометрии E перманганатометрии
2.	Провизор-аналитик КАЛ проводит анализ лекарственных веществ из группы фенолов. Сплавление какого исследуемого вещества с фталевым ангидридом в присутствии кислоты серной концентрированной дает желто-красное окрашивание раствора с зеленой флюоресценцией? A *резорцин B тимол C фенол D фенолталеин E ксероформ
3.	Реакция идентификации на фенол согласно ГФУ – реакция с бромной водой. Какое соединение образуется при этом? A *2,4,6-трибромфенол B 2,4-дибромфенол C 2,6-дибромфенол D 3-бромфенол E 4,6-дибромфенол Приведите соответствующее уравнение реакции, укажите аналитический эффект.
4.	С каким из перечисленных реактивов фенол образует фиолетовое окрашивание? A *раствором железа (III) хлорида B раствором меди (II) сульфата C раствором натрия нитрита D раствором калия сульфата E раствором свинца (II) ацетата Приведите соответствующее уравнение реакции.
5.	Для идентификации резорцина согласно ГФУ провизор-аналитик использует раствор натрия гидроксида концентрированный и хлороформ. Какой продукт реакции образуется? A *ауриновый краситель B азометиновый краситель C азокраситель

	D индофеноловый краситель
	E оксикетоновый краситель
6.	В контрольно-аналитической лаборатории исследуется субстанция резорцина. Каким из перечисленных методов определяется его количественное содержание? A *броматометрическим B аргентометрическим C комплексонометрическим
	D меркуриметрическим E нитритометрическим Приведите соответствующие уравнения реакций, формулу расчета титра и количественного содержания.
7.	Провизор-аналитик определяет количественное содержание резорцина методом обратной броматометрии. В качестве индикатора он использует: A *крахмал B метиловый красный C тропеолин 00 D фенолфталеин E бромтимоловый синий Приведите соответствующие уравнения реакций, формулу расчета титра и количественного содержания.
8.	Для какого лекарственного вещества из группы производных фенолов является специфической реакция сплавления с фталевым ангидридом в присутствии концентрированной кислоты серной с образованием флуоресцеина? A *резорцин B тимол C фенол D фенолфталеин E ксероформ Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
9.	При проведении фармацевтического анализа препарата Фенола [Phenolum], его подлинность определяют реакцией с: A *железа (III) хлоридом B серебра нитратом C бария хлоридом D калия ферроцианидом E аммония оксалатом Приведите соответствующее уравнение реакции, укажите аналитический эффект.

10.	В фармацевтическом анализе широко применяются окислительно-восстановительные методы. Для количественного определения фенола, тимола и резорцина используют метод: <i>A</i> *броматометрии <i>B</i> нитритометрии
	<i>C</i> перманганатометрии <i>D</i> алкалиметрии <i>E</i> аргентометрии
11.	Провизор-аналитик при идентификации ксероформа провел реакцию с натрия сульфидом; при этом образовался черный осадок. Укажите, какой ион он обнаружил: <i>A</i> *висмута <i>B</i> свинца <i>C</i> цинка <i>D</i> меди <i>E</i> серебра
12.	Количественное определение субстанции тимола согласно ГФУ проводят методом броматометрии (прямое титрование). Точка эквивалентности фиксируется по: <i>A</i> исчезновению розовой окраски <i>B</i> появлению розовой окраски <i>C</i> появлению синей окраски <i>D</i> переходу розой окраски в фиолетовую
	<i>E</i> появлению осадка синего цвета

Лекарственные вещества – производные ароматических аминов

№	Тесты

1.	По ГФУ для идентификации парацетамола предлагается проводить реакцию с раствором калия дихромата после кислотного гидролиза. В результате этой реакции образуется: <i>A</i> *фиолетовое окрашивание <i>B</i> зеленое окрашивание <i>C</i> синее окрашивание <i>D</i> желтое окрашивание <i>E</i> черное окрашивание Приведите соответствующие уравнения реакций.
2.	Количественное определение субстанции парацетамол согласно требованиям ГФУ проводят после предварительного кислотного гидролиза методом: <i>A</i> *цериметрии <i>B</i> ацидиметрии <i>C</i> нитритометрии <i>D</i> броматометрии <i>E</i> алкалиметрии
3.	Парацетамол количественно определяют цериметрически после предварительного кислотного гидролиза, при этом образующийся пара- аминофенол окисляется церия (IV) сульфатом до: <i>A</i> *хинонимина <i>B</i> хинона <i>C</i> гидрохинона <i>D</i> индофенола <i>E</i> резорцина Приведите соответствующие уравнения реакций, формулу расчета титра и количественного содержания.
4.	При нагревании лидокаина гидрохлорида (ксикаина) с раствором щелочи образуется: <i>A</i> *2,6-диметиланилин <i>B</i> 2-метиланилин <i>C</i> 3,5-диметиланилин <i>D</i> 4-метиланилин <i>E</i> 2,4,6-триметиланилин Приведите соответствующее уравнение реакции, укажите аналитический эффект.
5.	Количественное содержание парацетамола можно определить методом: <i>A</i> *нитритометрии <i>B</i> аргентометрии <i>C</i> перманганатометрии <i>D</i> комплексонометрии <i>E</i> меркуриметрии Приведите соответствующие уравнения реакций, формулу расчета титра и количественного содержания.

6.	На анализ поступила субстанция парацетамола. При взаимодействии его с раствором железа(III) хлорида образовалось сине-фиолетовое окрашивание, что свидетельствует о наличии в его структуре: A *фенольного гидроксила B альдегидной группы
	C кето-группы D сложноэфирной группы E спиртового гидроксила Приведите соответствующее уравнение реакции.
7.	В качестве титрованного раствора при кислотно-основном титровании ксикаина (по связанной хлористоводородной кислоте) провизор-аналитик использует раствор: A *натрия гидроксида B натрия метилата C натрия нитрита D натрия эдетата E натрия тиосульфата Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
8.	Количественное определение какого лекарственного средства методом нитритометрии требует предварительного гидролиза? A *парацетамол
	B анестезин C прокаина гидрохлорид D натрия пара-аминосалицилат E дикаин
9.	Провизор-аналитик проводит количественное определение "Парацетамола" методом цериметрии. Укажите, какой индикатор рекомендует ГФ Украины использовать для указанного метода? A *ферроин B калия хромат C фенолфталеин D тропеолин 00 E метиловый оранжевый
10.	Для количественного определения тримекаина (гидрохлорида диэтиламино-2,4,6- триметилацетанилида) - местного анестетика - используют: A *Ацидиметрию в неводной среде B Цериметрию C Перманганатометрию D Броматометрию E Йодометрию

11.	Провизор-аналитик проводит идентификацию лидокаина гидрохлорида согласно ГФУ по образованию осадка, для которого устанавливают температуру плавления, при взаимодействии с раствором: A * кислоты пикриновой B кислоты уксусной C кислоты тиогликолевой D кислоты лимонной E кислоты фосфорной
12.	Количественное содержание лидокаина гидрохлорида согласно ГФУ провизор-аналитик определяет методом: A *алкалиметрии B цериметрии C броматометрии D йодометрии E комплексонометрии
13.	Количественное содержание ксикаина можно определить методом аргентометрии(обратное титрование). Какой индикатор используется в этом методе?
	A * железа (III) аммония сульфат B натрия эозинат C бромфеноловый синий D крахмал E калия хромат

Лекарственные вещества – производные ароматических кислот и оксикислот

№	Тесты
1.	Известно, что бензойная кислота имеет антисептические свойства. Для её идентификации используют: A *FeCl_3 B $[\text{NH}_4]_2\text{C}_2\text{O}_4$ C $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$ D K_2CrO_4 E KMnO_4 Приведите соответствующее уравнение реакции, укажите аналитический эффект.
2.	Провизор-аналитик проводит идентификацию натрия бензоата согласно требованиям ГФУ. Какой осадок образуется при взаимодействии с раствором железа (III) хлорида? A *бледно-желтый осадок B красный осадок C белый осадок D синий осадок E оранжево-красный осадок Приведите соответствующее уравнение реакции.
3.	На анализ в контрольно-аналитическую лабораторию поступила лекарственная форма, содержащая натрия салицилат и натрия бензоат. С помощью какого реактива можно обнаружить салицилат- и бензоат-ионы при совместном присутствии? A *раствор железа(III) хлорида B раствор калия йодида C раствор натрия нитрита D раствор аммония хлорида E раствор алюминия сульфата Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
4.	Провизор контрольно-аналитической лаборатории исследует субстанцию кислоты бензойной в соответствии с требованиями ГФУ. Каким методом ГФУ рекомендует определять количественное содержание этого препарата? A *алкалиметрии B броматометрии C ацидиметрии D нитритометрии E комплексонометрии Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.

5.	Содержание натрия бензоата в лекарственных формах можно определить методом прямой ацидиметрии в присутствии эфира. Для чего используют эфир? A *для извлечения образующейся бензойной кислоты B для улучшения определения точки эквивалентности C для быстрого прохождения реакции D для улучшения растворимости E для образования малорастворимого соединения Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
6.	В присутствии какого растворителя провизору-аналитику необходимо проводить количественное определение натрия бензоата методом ацидиметрии? A * эфира B ацетона C спирта D кислоты уксусной E диметилформамида Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
7.	Аналитик определяет количественное содержание натрия бензоата методом ацидиметрии в неводной среде в соответствии с требованиями ГФУ. Какой реактив он использовал в качестве растворителя? A *кислоту уксусную безводную B пиридин C кислоту серную концентрированную D диметилформамид E кислоту сульфаниловую Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
8.	Провизор-аналитик идентифицирует кислоту салициловую по образованию ауринового красителя красного цвета. Какой реактив он при этом добавляет: A *Раствор формальдегида в концентрированной сульфатной кислоте (реактив Марки) B реактив Фишера C щелочной раствор калия тетрайодмеркурата (реактив Несслера) D реактив Толленса E реактив Феллинга Приведите соответствующие уравнения реакций.
9.	Провизор-аналитик идентифицирует кислоту салициловую по образованию ауринового красителя красного цвета. Какой реактив он при этом добавляет: A *реактив Марки

	В реактив Фишера С реактив Нesslerа Д реактив Толленса
	Е реактив Фелинга Приведите соответствующие уравнения реакций.
10.	Одной из реакций идентификации на салициловую кислоту является реакция пиролиза, в результате которой образуется: А *фенол В тимол С крезол Д бензол Е анилин
11.	В контрольно-аналитической лаборатории анализируется лекарственная форма, содержащая натрия салицилат. Какой из перечисленных реактивов образует с исследуемым веществом фиолетовое окрашивание А *раствор железа(III) хлорида В раствор натрия гидрокарбоната С раствор калия перманганата Д раствор магния сульфата
	Е раствор натрия нитрата Приведите соответствующее уравнение реакции.
12.	Салицилаты широко применяются в медицине как противовоспалительные средства. Установление подлинности салициловой кислоты осуществляют с помощью раствора: А *железа (III) хлорида В натрия гидроксида С магния сульфата Д натрия нитрита Е калия сульфата Приведите соответствующее уравнение реакции, укажите аналитический эффект.
13.	Провизор-аналитик определяет наличие примеси тяжелых металлов в кислоте салициловой. Согласно ГФУ для обнаружения примеси тяжелых металлов он должен использовать: А * тиацетамидный реактив В медно-тарtratный реактив С сульфомолибденовый реактив Д цианбромидный реактив Е кислоты метоксифенилуксусной реактив

14.	Салицилаты широко применяются в медицине как противовоспалительные средства. Для определения количественного содержания кислоты салициловой используют метод: <i>A</i> *алкалиметрии <i>B</i> нитритометрии <i>C</i> аргентометрии <i>D</i> перманганатометрии <i>E</i> комплексонометрии
15.	Кислота ацетилсалициловая является сложным эфиром:
	<i>A</i> *кислоты салициловой и кислоты уксусной <i>B</i> кислоты бензойной и кислоты уксусной <i>C</i> кислоты салициловой и этилового спирта <i>E</i> кислоты салициловой и фенола <i>D</i> фенола и кислоты уксусной
16.	Провизор-аналитик проводит идентификацию кислоты ацетилсалициловой согласно требованиям ГФУ. Какое окрашивание образуется при взаимодействии с раствором железа (III) хлорида: <i>A</i> *фиолетовое окрашивание <i>B</i> розовое окрашивание <i>C</i> белый осадок <i>D</i> красное окрашивание <i>E</i> оранжево-красный осадок Приведите соответствующие уравнения реакций.
17.	Химик ОТК фармацевтического препарата определил среднюю массу таблеток кислоты ацетилсалициловой одной серии. Для этого он должен взвесить: <i>A</i> *20 таблеток <i>B</i> 100 таблеток <i>C</i> 5 таблеток <i>D</i> 50 таблеток <i>E</i> 30 таблеток
18.	Химик-аналитик таблеточного цеха анализирует таблетки кислоты ацетилсалициловой. Каким из перечисленных методов он определяет ее количественное содержание? <i>A</i> *алкалиметрическим
	<i>B</i> перманганатометрическим <i>C</i> комплексонометрическим <i>D</i> нитритометрическим <i>E</i> аргентометрическим Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.

Лекарственные вещества – производные ароматических аминокислот

№	Тесты
1.	Какое из нижеприведенных соединений является исходным веществом для синтеза анестезина <i>A</i> *<i>n</i>-нитротолуол <i>B</i> <i>o</i>-нитротолуол <i>C</i> <i>m</i>-аминофенол <i>D</i> <i>o</i>-ксилол <i>E</i> <i>m</i>-крезол
2.	Анестезин относится к веществам с местноанестезирующей активностью и является производным: <i>A</i> *<i>p</i>-аминобензойной кислоты <i>B</i> <i>p</i>- аминсалициловой кислоты <i>C</i> <i>p</i>-аминобензолсульфокислоты <i>D</i> <i>p</i>-хлорбензойной кислоты <i>E</i> <i>p</i>-аминофталевой кислоты
3.	Бензокаин (анестезин) - лекарственное средство, которое принадлежит к классу: <i>A</i> *Эфиров ароматических аминокислот <i>B</i> Ароматических кетонов <i>C</i> Амидов ароматических аминокислот
	<i>D</i> Ароматических аминокальдегидов <i>E</i> Амидов ароматических сульфокислот
4.	Провизор-аналитик выполняет идентификацию бензокаина (анестезина) согласно ГФУ по определению: <i>A</i> * температуры плавления <i>B</i> угла вращения <i>C</i> показателя преломления <i>D</i> температуры кипения <i>E</i> относительной плотности
5.	Какое вещество образуется при гидролизе бензокаина (анестезина), которое можно идентифицировать реакцией с раствором йода в щелочной среде? <i>A</i> * этанол <i>B</i> бензол <i>C</i> толуол <i>D</i> фенол <i>E</i> анилин

6.	152. Провизор-аналитик исследует субстанцию бензокаина. Этанол, который образуется в результате щелочного гидролиза, он идентифицирует с помощью йодоформной пробы по образованию: A * желтого осадка B черного осадка C синего осадка D красного осадка E белого осадка
7.	Почему при идентификации лекарственного вещества "Анестезин" провизор-аналитик проводит реакцию с йодом в щелочной среде? A * Для определения этанола, который образуется при щелочном гидролизе B Для определения первичной ароматической аминогруппы C Для определения п-аминобензойной кислоты D Для определения фенильного радикала E Для определения альдегидной группы
8.	При идентификации лекарственного средства провизор-аналитик провел реакцию образования азокрасителя. Укажите, какому из перечисленных лекарственных средств характерна данная реакция: A * анестезин (этиловый эфир п-аминобензойной кислоты) B кислота ацетилсалициловая (салициловый эфир уксусной кислоты) C фенилсалицилат (фениловый эфир салициловой кислоты) D хлорпропамид (N-п-хлорбензолсульфонил)-N'-пропилмочевина) E резорцин (м-диоксибензол) Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
9.	Провизор-аналитик определяет количественное содержание бензокаина (анестезина) согласно ГФУ методом:
	A * нитритометрии
	B перманганатометрии C комплексонометрии D ацидиметрии E алкалиметрии Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.

10.	Провизор-аналитик определяет количественное содержание бензокаина (анестезина) согласно ГФУ методом нитритометрии. Титрованным раствором в этом методе является раствор: А * натрия нитрита В аммония тиоцианата С калия перманганата D кислоты хлористоводородной Е натрия гидроксида Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
11.	Прокаина гидрохлорид получают реакцией переэтерификации в присутствии алкоголята натрия с: А *бензокаина (анестезина) В резорцина С кислоты салициловой D бензола Е тримекаина
12.	Фармацевтическая химия изучает способы получения лекарственных средств. При взаимодействии анестезина с бета-диэтиламиноэтанолом в присутствии натрия этилата с последующим подкислением кислотой хлористоводородной получают: А *прокаина гидрохлорид В прокаинамида гидрохлорид С дикаин D ксикаин Е тримекаин
13.	Прокаина гидрохлорид применяется в качестве местноанестезирующего средства и является производным: А *п-аминобензойной кислоты В ацетилсалициловой кислоты С сульфаниловой кислоты D бензойной кислоты Е никотиновой кислоты
14.	При транспортировке субстанций прокаина гидрохлорида и бензокаина (анестезина) с завода-изготовителя была повреждена маркировка на их упаковке. Пробы субстанций были направлены на анализ в контрольно-аналитическую лабораторию. Одной из реакций, которая дает возможность отличить прокаина гидрохлорид от бензокаина является реакция идентификации: А *хлоридов
	С сульфатов D тартратов Е йодидов Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.

15.	В контрольно-аналитической лаборатории исследуется субстанция прокаина гидрохлорида. Какой из перечисленных реактивов можно использовать для его
	идентификации? A *серебра нитрат B натрия хлорид C кальция оксалат D калия бромид E меди сульфат Приведите соответствующее уравнение реакции, укажите аналитический эффект.
16.	Одной из реакций идентификации прокаина гидрохлорида (новокаина) является реакция: A *на первичную ароматическую аминогруппу B на альдегидную группу C на сульфат-ионы D на фенольный гидроксил E на спиртовый гидроксил Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
17.	Провизор контрольно-аналитической лаборатории исследует субстанцию прокаина гидрохлорида в соответствии с требованиями ГФУ. Каким методом ГФУ рекомендует определять количественное содержание этого препарата? A *нитритометрии B броматометрии C ацидиметрии D алкалиметрии E комплексонометрии Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
18.	Провизор-аналитик определяет количественное содержание лекарственного средства прокаина гидрохлорида. Какой из перечисленных растворов он должен использовать: A *Натрия нитрит B Аргентума нитрат C Натрия эдетат D Калия бромат E Натрия тиосульфат Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.

19.	Для количественного определения субстанции прокаина гидрохлорида согласно ГФУ провизор- аналитик использует метод нитритометрии. Какой индикатор он может использовать? A *нейтральный красный B метиловый красный C ксиленоловый оранжевый D кислотный хром темно-синий E кристаллический фиолетовый Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
20.	Провизор-аналитик КАЛ проводит исследования лекарственных веществ из группы производных ароматических аминокислот. С помощью какого реактива можно отличить прокаинамида гидрохлорид от прокаина гидрохлорида? A *аммония ванадата B водорода пероксида C хлорамина D кислоты азотной
	E натрия нитрита
21.	Провизор-аналитик выполняет идентификацию прокаинамида гидрохлорида. В результате реакции азосочетания образуется азокраситель красного цвета, что свидетельствует о наличии в его структуре: A *первичной ароматической аминогруппы B спиртового гидроксила C альдегидной группы D фенольного гидроксила E амидной группы
22.	Укажите, какой набор реактивов используется провизором- аналитиком для подтверждения наличия первичной ароматической аминогруппы в структуре натрия <i>n</i>-аминосалицилата: A *натрия нитрит, раствор кислоты хлористоводородной, щелочной раствор бета-нафтола B натрия хлорид, раствор кислоты хлористоводородной, щелочной раствор бета- нафтола C меди сульфат, раствор кислоты хлористоводородной, раствор фенола D натрия нитрит, раствор натрия гидроксида, щелочной раствор бета-нафтола E раствор натрия тиосульфата, раствор кислоты хлористоводородной, раствор резорцина

Амидированные производные сульфокислот ароматического ряда

№	Тесты
1	Количественное определение хлорамина [Chloraminum] согласно ГФУ проводят методом: A *йодометрии B йодатометрии C йодохлорометрии D аргентометрии E перманганатометрии
2	Химику-аналитику ОТК фармацевтического предприятия для определения средней массы таблеток глибенкламида необходимо отобрать: A *20 таблеток B 10 таблеток C 5 таблеток D 50 таблеток E 30 таблеток
3	В контрольно-аналитическую лабораторию на анализ поступила субстанция глибенкламида. В соответствии с требованиями ГФУ количественное содержание глибенкламида определяют методом: A *алкалиметрии B йодометрии C ацидиметрии D броматометрии E йодхлорметрии

Лекарственные вещества – производные амидов сульфаниловой кислоты

№	Тесты
1.	Произведенные на фармацевтическом предприятии глазные капли, в состав которых входит сульфациламид натрия (сульфацил-натрия), подвергают контролю согласно АНД. Какую реакцию идентификации действующего вещества следует провести аналитику? A *образования азокрасителя B образования мурексида C образования йодоформа D образования нафтохинона E образования флуоресцеина Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
	Для идентификации стрептоцида, сульфацила-натрия, норсульфазола, сульфадимезина следует провести реакцию:

2.	A *образования азокрасителя B образования мурексида C образования нафтохинона D образования флуоресцеина
	E образования йодоформа Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
3.	При идентификации лекарственного средства провизор-аналитик Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств проводит лигниновую пробу. Укажите анализируемое лекарственное средство: A *сульфаниламид (стрептоцид)
	B метамизола натриевая соль C кислота аскорбиновая D метионин E кортизона ацетат Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
4.	Количественное определение субстанции “Sulfamethoxazolum” по ГФУ проводят методом: A *нитритометрии B ацидиметрии C перманганатометрии D комплексонометрии E цериметрии
5.	Образование азокрасителя красного цвета свидетельствует о наличии в молекуле сульфадимезина: A *первичной ароматической аминогруппы B альдегидной группы C сложноэфирной группы D кетогруппы E нитрогруппы
6.	В структуре какого лекарственного вещества содержится тиазольный цикл? A *норсульфазол B стрептоцид C сульгин D этазол E сульфадимезин
7.	214. В каком из перечисленных лекарственных веществ можно идентифицировать фталевую кислоту после гидролиза? A *фталазоле B сульфазине C сульфадиметоксине D сульфапиридазине E норсульфазоле

8.	В аптеку для реализации поступил сульфаниламидный препарат бисептол. Какие химические соединения являются основными составными частями этого препарата? A * сульфаметоксазол, триметоприм B сульфазин, салазодиметоксин C сульгин, норсульфазол D фталазол, сульфадимезин E уросульфан, сульфапиридазин
9.	Провизор-аналитик проводит идентификацию стрептоцида. Наличие серы в молекуле препарата можно подтвердить после окисления кислотой азотной концентрированной реакцией с раствором: A * бария хлорида B свинца ацетата C натрия сульфида D натрия сульфата E серебра нитрата Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
10	Химик-аналитик контрольно-аналитической лаборатории при нитритометрическом методе количественного определения субстанции стрептоцида использует способ фиксирования точки конца титрования с помощью: A * йодкрахмальной бумаги
	B куркумовой бумаги C сулемовой бумаги D лакмусовой бумаги E универсальной индикаторной бумаги Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
11	Сульфадимезин, этазол, уросульфан применяются в качестве химиотерапевтических лекарственных средств. Они являются производными: A * амида сульфаниловой кислоты B амида бензойной кислоты C амида салициловой кислоты D амида барбитуровой кислоты E амида никотиновой кислоты

1 2	Для количественного определения сульфаниламидных препаратов применяют титрование нитритом натрия, потому что их молекулы содержат: A *первичную ароматическую аминогруппу B альдегидную группу C гидроксильную группу D карбоксильную группу E карбонильную группу
1 3	Сульфаниламидные лекарственные средства вступают в реакцию диазотирования с последующим азосочетанием. Для какого лекарственного вещества это исследование требует проведения предварительного гидролиза? A *стрептоцид растворимый B сульфацил-натрий C сульгин D этазол E сульфадиметоксин
	В результате реакции идентификации норсульфазола с раствором сульфата меди, образовался грязно-фиолетовый осадок, что обусловлено наличием в его молекуле:
1 4	A *сульфамидной группы B карбамидной группы C первичной группы ароматической аминогруппы D нитрозогруппы E карбоксильной группы Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
1 5	Сульфаметоксазол – сульфаниламидный препарат, содержащий первичную ароматическую аминогруппу. Какой метод ГФУ рекомендует для его количественного определения? A *нитритометрии B аргентометрии C перманганатометрии D комплексонометрии E ацидиметрии

Лекарственные средства гетероциклической структуры

№	Тесты
1.	Какой из лекарственных препаратов содержит в своей структуре остаток семикарбазида: A *нитрофурал B фурадонин C фуразолидон D фурагин E фуросемид
2.	Какой реактив необходимо использовать провизору-аналитику для подтверждения наличия в структуре лекарственных веществ (нитрофурал, фурадонин, левомецетин и др.) нитрогруппы? A *раствор натрия гидроксида B раствор меди сульфата C кислоту хлористоводородную D антипирин E раствор пероксида водорода Приведите соответствующие уравнения реакций на примере нитрофурала, укажите аналитический эффект.
3.	Наличие в структуре нитрофурана нитро-группы можно подтвердить с помощью раствора: A * натрия гидроксида B калия перманганата C натрия сульфата D серебра нитрата E бария хлорида Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
4.	Количественное определение нитрофурала в соответствии с требованиями ГФУ проводят методом спектрофотометрии, измеряя: A *оптическую плотность B угол вращения C показатель преломления D температуру плавления E вязкость
5.	Аналитик КАЛ проводит количественное определение нитрофурала. Какой титриметрический метод количественного определения он может использовать? A *йодометрии B перманганатометрии C алкалиметрии D аргентометрии

	E нитритометрии Приведите соответствующие уравнения реакций, формулу расчета титра и количественного содержания.
6.	Количественное определение субстанции нитрофурала (фурацилина) проводят спектрофотометрическим методом. Рассчитать количественное содержание провизор-аналитик может, измерив: A *оптическую плотность B показатель преломления C угол вращения D pH раствора E температуру плавления
7.	Раствор антипирина при добавлении раствора железа (III) хлорида окрашивается в: A *интенсивный красный цвет B интенсивный синий цвет C яркий фиолетово-сиреневый цвет D темно-бурый цвет E изумрудно-зеленый цвет Приведите соответствующее уравнение реакции.
8.	Провизор-аналитик проводит идентификацию феназона согласно ГФУ по образованию красного окрашивания при взаимодействии с раствором: A * железа (III) хлорида B натрия карбоната C меди сульфата D кальция хлорида E аммония гидроксида Приведите соответствующее уравнение реакции.
9.	Провизор-аналитик проводит идентификацию антипирина. При взаимодействии с каким реактивом в присутствии кислоты хлористоводородной антипирин образует изумрудно-зеленое окрашивание? A *натрия нитритом B магния сульфатом C аммония карбонатом D калия бромидом E кальция хлоридом Приведите соответствующее уравнение реакции.
10.	Провизор-аналитик определяет количественное содержание феназона согласно ГФУ методом обратной йодометрии в присутствии индикатора: A * крахмала B тимолфталейна C тропеолина 00 D фенолфталейна E ферроина

	Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
11	При сертификации субстанции метамизола натриевой соли (анальгина) химик-аналитик должен идентифицировать катион: A *натрия B калия C кальция D железа (III) E магния
12	На анализ поступила субстанция метамизола натриевой соли (анальгина). Выберите метод, при помощи которого можно определить количественное содержание метамизола натриевой соли: A *йодометрии B ацидиметрии C алкалиметрии D комплексонометрии E перманганатометрии Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
13	Согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины химик-аналитик ЦЗЛ определяет содержание анальгина в растворе для инъекций методом йодометрии. Какой индикатор он использует? A *крахмал B йодкрахмальную бумагу C тропеолин 00 D фенолфталеин E метиловый красный Приведите соответствующее уравнение реакции, формулу расчета титра и количественного содержания.
14	Какой из перечисленных методов используют для количественного определения мерказолила: A *алкалиметрия по заместителю B перманганатометрия [обратное титрование] C ацидиметрия [прямое титрование] D йодхлорметрия [обратное титрование] E броматометрия
15	Провизор-аналитик подтверждает наличие хлорид-иона в молекуле клонидина гидрохлорида (клофелина) реакцией с серебра нитратом. Образующийся белый осадок растворяется в растворе: A *аммиака B кислоты азотной C натрия хлорида D формальдегида E натрия гидроксида
	Провизор-аналитик выполняет идентификацию клонидина гидрохлорида. С помощью какого реактива можно подтвердить наличие

16	хлорид-иона в исследуемом веществе? A * серебра нитрата B калия гидроксида
	C цинка хлорида D магния сульфата E натрия гидрокарбоната
17	В качестве одной из химических реакций идентификации диэтиламида никотиновой кислоты является реакция образования диэтиламина, который имеет характерный запах. Аналитик проводит эту реакцию при кипячении исследуемого вещества с раствором: A *натрия гидроксида
	B серебра нитрата C дифениламина D бария хлорида E фенолфталеина Приведите соответствующее уравнение реакции.
18	Кордиамин, который применяется как стимулятор нервной системы, является: A *водным раствором диэтиламида никотиновой кислоты B водным раствором никотиновой кислоты C водным раствором амида никотиновой кислоты D водным раствором гидразид изоникотиновой кислоты E водным раствором оксиметиламида никотиновой кислоты
19	Какое из приведенных веществ используется для приготовления кордиамина? A *диэтиламид никотиновой кислоты B никотинамид C теобромин D никотин E изониазид
20	Фармацевтическое предприятие выпускает раствор кордиамина. При проведении контроля его качества химик-аналитик определил количественное содержание методом рефрактометрии. Для этого он определил: A *показатель преломления B вязкость C плотность D интенсивность поглощения E угол вращения Сущность метода. Приведите формулу расчета количественного содержания.
21	В лабораторию по контролю качества лекарств поступила субстанция изониазида – гидразид пиридин-4-карбоновой кислоты. С целью идентификации субстанции специалист лаборатории использовал реакцию „серебряного зеркала”. Эта реакция подтверждает наличие в молекуле исследуемой субстанции: A *гидразидной группы B пиридинового цикла

	С амидной группы Д аминогруппы Е карбоксильной группы
22	Химик контрольно-аналитической лаборатории осуществляет контроль пиридиновый цикл с: А *2,4-динитрохлорбензолом В 2,6-дихлорфенолиндофенолом С 2,6-динитротолуолом Д 2,4-диоксианилином Е 2,4-дибромфенолом Приведите соответствующие уравнения реакций, укажите аналитический эффект.
23	Проводя идентификацию изониазида, провизор-аналитик прокипятил субстанцию с 2,4-динитрохлорбензолом. В результате образовалась желтая окраска, которая от добавление раствора щелочи переходит в фиолетовую, а затем в буровато-красную. Аналитический эффект реакции объясняется образованием производного альдегида: А *глутаконового В глюконового С глютаминового Д глиоксалевого
	Е гексанового
24	Укажите, какой из ниже перечисленных реактивов необходимо добавить к изониазиду, чтобы образовалось синее окрашивание и осадок, которые при нагревании приобретают светло-зеленый цвет и наблюдается выделение газа: А *раствор меди сульфата В раствор серебра нитрата С раствор натрия гидроксида Д раствор кислоты хлористоводородной Е раствор железа (III) хлорида
25	Провизор-аналитик проводит идентификацию изониазида согласно ГФУ по образованию желтого осадка, для которого устанавливают температуру плавления, с помощью раствора: А * ванилина В гидросихинолина С натрия нитропруссиды Д калия бромиды Е аммония тиоцианата Приведите соответствующее уравнение реакции.

26	При нагревании фтивазида с кислотой хлористоводородной ощущается запах: A *ванилина B корицы C бензена D горького миндаля E аммиака Приведите соответствующее уравнение реакции.
27	Провизор-аналитик проводит количественный анализ изониазида методом прямой броматометрии с использованием титрованного раствора калия бромата, калия бромида, хлоридной кислоты и индикатора метилового красного. В основе этого метода лежит реакция: A * Окисления гидразино-группы бромом
	B Востановления остатка гидразина бромом C Окисления остатка гидразина калия бромидом D Раскрытие пиридинового цикла E Бромирование пиридинового цикла
28	К спиртовому раствору фтивазида добавляют раствор щелочи, вследствие чего светло-желтая окраска изменяется на оранжево-желтую. При последующем добавлении кислоты хлористоводородной раствор становится снова светло-желтым, а потом оранжево-желтым. Какие свойства фтивазида подтверждает данная реакция: A *амфотерные B кислотные C окислительные D основные E восстановительные Приведите соответствующие уравнения реакций.
29	При конденсации замещенных малоновых эфиров с мочевиной образуются производные: A *пиримидина B пиридазина C пиразола D пиридина E пиразина
30	Барбитуровая кислота является более сильной кислотой, чем уксусная. Это обусловлено: A *кето-енольной таутомерией B лактам-лактимной таутомерией C прототропной таутомерией D ее циклическим строением E наличием в молекуле двух атомов азота

31	Провизор-аналитик выполняет реакцию идентификации барбитуратов согласно ГФУ по образованию сине-фиолетового окрашивания с помощью раствора: A *кобальта нитрата B меди сульфата C железа (III) хлорида D свинца нитрата E никеля нитрата Приведите соответствующие уравнения реакций.
32	При идентификации лекарственного вещества реакцией с меди (II) сульфатом в присутствии калия гидрокарбоната и калия карбоната образовалось синее окрашивание и осадок красновато-сиреневого цвета. Назовите это лекарственное вещество: A *барбитал B антипирин C этакридина лактат D бензокаин E дибазол Приведите соответствующие уравнения реакций.
	При сплавлении барбитала с кристаллическим натрия гидроксидом образуется:
33	A *2-этилбутанат натрия B 2-метилбутанат натрия C бутанат натрия D этанат натрия E пропионат натрия Приведите соответствующие уравнения реакций.
34	Гексенал в своей структуре содержит двойную связь, которую можно определить реакцией с: A *бромной водой B раствором калия йодида C баритовой водой D раствором кальция гидроксида E раствором аммония тиоцианата
35	В каком из барбитуратов можно идентифицировать остаток бензойной кислоты гидроксамовой пробой? A *бензонал B барбитал C фенobarбитал D гексенал E барбитал-натрий

36	Химик ОТК фармацевтического предприятия производит сплавление лекарственного вещества с натрия гидроксидом. Последующее подкисление продукта реакции приводит к выделению пузырьков газа (диоксид углерода) и появлению характерного запаха фенилэтилуксусной кислоты. Назовите это лекарственное вещество: <i>A</i> *фенобарбитал <i>B</i> резорцин <i>C</i> кодеин
	<i>D</i> стрептоцид <i>E</i> феноксиметилпенициллин Приведите соответствующие уравнения реакций.
37	Конденсацией о-фенилендиамин с фенилуксусной кислотой получают: <i>A</i> *дибазол <i>B</i> неодикумарин <i>C</i> нитрофурал <i>D</i> натрия диклофенак <i>E</i> фенилбутазон
38	В аптеке изготовлены порошки дибазола с сахаром. Какой вид контроля осуществил аналитик, взвесив по отдельности 3% от общего количества порошков? <i>A</i> *физический <i>B</i> органолептический <i>C</i> письменный <i>D</i> химический <i>E</i> опросный

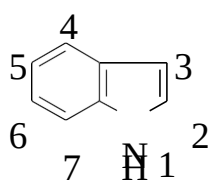
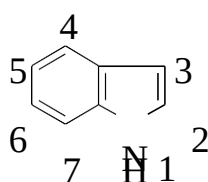
Лекарственные вещества гетероциклической структуры

Тест	Объяснение
1. Вследствие восстановления спиртовых производных 5-нитрофурана цинком в присутствии кислоты хлористоводородной разбавленной происходит: А. Обесцвечивание раствора В. Выпадение осадка С.Выделение аммиака Д. Изменение жёлтой окраски на красную Е. Выпадение осадка и выделение газа	Вследствие реакции восстановления спиртовых производных 5- нитрофурана (раствор желтого цвета) цинком в присутствии кислоты хлористоводородной разбавленной происходит восстановление нитрогруппы до аминогруппы и наблюдается обесцвечивание раствора: $\text{O}_2\text{NO}-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCONH}_2 \xrightarrow[\text{N}]{\text{H}^+} \text{H}_2\text{NO}-\text{CH}=\text{N}-\text{NHCONH}_2$
2. В соответствии с требованиями ГФ Украины, идентификацию нитрофунала проводят методом хроматографии. Какой вид хроматографии используют с этой целью? А. Тонкослойная В. Катионообменная	Согласно ГФУ идентификацию нитрофунала проводят методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) – это хроматографический процесс, протекающий при прохождении подвижной фазы через стандартизированный тонкий слой сорбента (носителя), нанесенный и зафиксированный на подходящей инертной поверхности (ТСХ пластина с слоем силикагеля). Подвижная фаза: метанол – нитрометан. Хроматограмму проявляют опрыскиванием раствором фенилгидразина гидрохлорида. На хроматограмме испытуемого раствора должно проявляться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, которое соответствует ему по размеру и окраске.
С.Анионобменная Д. Газожидкостная Е. Распределительная на бумаге	
3. Мерказолил широко	N

используется в медицине в качестве антитиреодного средства. Какой гетероцикл лежит в основе его строения? А. Имидазо л В. Триазол С.Пираз ол D. Пирол Е. Имидазолин	N SH CH₃ Мерказолил (1-Метил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тион) является производным имидазола – пятичленного гетероцикла с двумя атомами азота, расположенными в 1 и 3 положениях: 4 N³ 5 N¹ H
4. Подтвердить наличие нитрогруппы в этом используют: А. Перхлоратная кислота В. Серная кислота С.Азотная кислота D. Натрия гидроксид Е. Натрия тиосульфат	Подтвердить наличие нитрогруппы в структуре метронидазола можно реакцией образования азокрасителя $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl} + \text{K} \xrightarrow{\text{HClO}_4} \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl} + \text{HClO}_4 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl} + \text{HClO}_4$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl} + \text{HClO}_4 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl} + \text{HClO}_4$
6. Лекарственные препараты, производные пиридина, количественно определяют методом ацидиметрии в неводной среде. Как титрант при этом используется: А. Перхлоратная кислота В. Серная кислота С.Азотная кислота D. Натрия гидроксид Е. Натрия тиосульфат	Производные пиридина за счет третичного атома азота обладают основными свойствами, поэтому количественно их определяют методом ацидиметрии в неводной среде, в качестве титранта используют хлорную кислоту: $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} + \text{HClO}_4 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{C}_6\text{H}_5\text{N} + \text{HClO}_4$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} + \text{HClO}_4 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{C}_6\text{H}_5\text{N} + \text{HClO}_4$
7. Какой метод используют для количественного определения противотуберкулёзного препарата изониазида в соответствии с требованиями ГФ Украины?	В соответствии с требованиями ГФУ количественное содержание изониазида проводят методом прямой броматометрии. В основе метода лежит реакция окисления гидразино-группы бромом. Индикатор – метиловый красный, s = 1,5. $\text{KBrO}_3 + 5\text{KBr} + 6\text{HCl} \rightarrow 3\text{Br}_2 + 6\text{KBr} + 3\text{H}_2\text{O}$ $\text{CONHNH}_2 \quad \text{COOH}$

А. Прямой броматометрии В. Обратной броматометрии С. Обратной йодометрии Д. Прямой йодометрии Е. Прямой ацидиметрии	$4\text{HBr} \cdot \text{N} + 2\text{Br}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{N} + \text{N}_2 + \dots$ $\% \text{ (определяемого вещества) } = \frac{VK\text{BrO}_3 \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_H \cdot c(K\text{BrO}_3) \cdot 1000} \cdot \frac{M}{\text{мл}}$
8. Провизор-аналитик проводит количественный калия бромата, калия бромида, хлоридной кислоты и индикатора метилового красного. В основе этого метода лежит реакция: А. Окисления гидразино-группы бромом В. Восстановление остатка гидразина бромом С. Окисление остатка гидразина калий бромидом Д. Раскрытие пиридинового цикла Е. Бромирование пиридинового цикла	В основе количественного определения изониазида методом прямой броматометрии лежит реакция окисления $\% \text{ (определяемого вещества) } = \frac{VK\text{BrO}_3 \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_H \cdot c(K\text{BrO}_3) \cdot 1000} \cdot \frac{M}{\text{мл}}$
9. При конденсации замещённых малоновых эфиров с мочевиной образуются производные такого вещества: А. Пиримидин В. Пиридазин С. Пиразол Д. Пиридин Е. Пиразин	 пиримидин $\text{NH}_2\text{HOOC} \cdot \text{R} + \text{HOOC} \cdot \text{R} \rightarrow \text{R} \cdot \text{O} = \text{C}(\text{NH})_2 \cdot \text{C}(\text{O}) \cdot \text{R}$ производное пиримидина - диалкилбарбитуровая кислота

Хингамин С. Дибазол D. Хиноцид Е. Офлоксацин	$ \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{OH} \\ \text{5-Нитро-8-гидроксихинолин} \end{array} $
13. С раствором натрия гидроксида нитроксолин образует: А. Красно-оранжевую окраску В. Белый осадок С. Желтый осадок D. Фиолетовую окраску	С раствором натрия гидроксида нитроксолин образует красно-оранжевое окрашивание: $ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array} + \text{NaOH} \rightarrow \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} + \text{H}_2\text{O} $
Е. Черно-зеленую окраску	
14. Субстанцию нитроксолина анализируют на количественное содержание действующего вещества методом алкалиметрии в неводной среде. Какой титрант и	Алкалиметри в неводной среде, прямое титрование. Навеску вещества растворяют в ДМФА и титруют раствором натрия метилата от желтого до сине-зеленого окрашивания, индикатор – раствор тимолового синего в ДМФА, s=1:
индикатор используют для данного метода? А. Раствор натрия метилата, тимоловый синий В. Раствор кислоты перхлоратной, кристаллический фиолетовый С. Раствор кислоты серной, нафтолбензеин D. Раствор натрия гидроксида, фенолфталеин Раствор калия гидроксида, метиловый оранжевый	$ \begin{array}{c} \text{NO}_2 \quad \text{NO}_2 \\ \text{ДМФА} \\ + \text{CH}_3\text{ONa} \quad + \text{CH}_3\text{OH} \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \text{OH} \quad \text{ONa} \end{array} $ Параллельно проводят контрольный опыт. $ \begin{array}{c} (V_{o.o.} \quad V_{к.o.}) \quad K \quad T \quad 100 \\ \% \text{CH}_3\text{ONa} \quad s \quad M \quad (\text{нитроксолина}) \quad (g) \\ m_H \quad 1000 \quad ml \end{array} $

15. Укажите, какому из ниже приведённых лекарственных средств соответствует химическое название 2-бензилбензимидазола гидрохлорид: А. Дибазол В. Омепразол С. Индометацин Д. Феназепам Е. Викасол	К лекарственным средствам производным бензимидазола относится дибазол $\begin{array}{c} \text{N} \\ \cdot \text{HCl} \\ \text{N} \quad \text{CH}_2 \\ \\ \text{H} \end{array}$ 2-Бензилбензимидазола гидрохлорид
16. Индометацин принадлежит к нестероидным противовоспалительным средствам. В основе структуры этого лекарственного вещества лежит конденсированная гетероциклическая система. Из каких циклов она состоит? А. Пирольный и бензольный В. Бензольный и тиазольный С. Бензольный и пиридиновый Д. Два остатка 4-оксикумарина Е. Пиримидиновый и имидазольный	Индометацин (Indometacin) $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CO} \quad 5 \quad 4 \quad 3 \quad \text{CH}_2 \quad \text{OH} \\ \\ 3 \quad \text{C} \\ \\ 6 \quad \text{C} \quad 1 \quad \text{N} \quad 2 \quad \text{CH} \\ \quad \quad \quad \\ 7 \quad \quad \quad \text{O} \quad \text{C} \quad \text{C} \quad \text{Cl} \end{array}$ [1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндол-3-ил]уксусная кислота Индол (бенз[<i>b</i>]пиррол) – конденсированная гетероциклическая система, состоящая из двух колец – пиррольного и бензольного. 
17. К лекарственным средствам, производным индола, относится: А. Индометацин В. Диазепам С. Дибазол Д. Глауцина гидрохлорид Е. Изониазид	Индол (бенз[<i>b</i>]пиррол) – конденсированная гетероциклическая система, которая состоит из двух колец – пиррольного и бензольного.  К производным индола, которые применяются в медицинской практике, относится индометацин. Индометацин (Indometacin)

	[1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндол-3-ил]уксусная кислота

Лекарственные вещества из группы алкалоидов

Тест	Объяснение
1. Выберите вещество, которое	Тропан – бициклическая конденсированная система, состоящая из
относится к алкалоидам, производным тропана: А. Кокаин В. Кофеин С.Стрихнин Д. Пилокарпин Е. Платифиллин	пиперидинового и пирролидинового циклов. Кокаин – тропановый алкалоид, производное тропин-2-карбоновой кислоты - эгонины, в медицинской практике используют в виде хлористоводородной соли: $\begin{array}{c} \text{C O O C H}_3 \\ \text{N C H}_3 \text{ O} \\ \text{C C}_6\text{H}_5 \cdot \text{H} \\ \text{C l O} \end{array}$
2. Лекарственное средство из группы алкалоидов по химической номенклатуре имеет название 1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6- дион. Назовите это соединение: А. Кофеин В. Хлорамфеникол С. Ампициллин Д. Феназон Е. Норфлоксацин	Пурин – конденсированная система, состоящая из двух гетероциклов: пиримидина (А) и имидазола(В): Кофеин относится к алкалоидам, производным пурина, и имеет химическое название 1,3,7-триметил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион: $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \text{3C} \quad \text{CH}_3 \\ \text{O} \quad \text{N} \quad \text{N} \quad \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{H}_2\text{O}$
3. Укажите, какой из приведенных алкалоидов будет давать положительный результат в реакции на ксантины	Групповой фармакопейной реакцией на алкалоиды, производные пурина (ксантина) является мурексидная проба. Реакция основана на

(мурексидной пробы): А. Кофеин В. Атропина сульфат С. Папаверина гидрохлорид Д. Хинина сульфат Е. Эфедрина гидрохлорид	окислении алкалоидов окислителями (H₂O₂, Br₂, конц. HNO₃) в присутствии кислоты хлористоводородной, при последующем добавлении аммиака появляется пурпурно-красное окрашивание: <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</chem> <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</chem> <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</chem> кофеин метилмочевина 1,3-диметилксантин тетраметилаллоксан инаммонийная соль мурексид
4. Количественное содержание какой субстанции из группы алкалоидов пуринового ряда	Из группы алкалоидов пуринового ряда согласно ГФУ методом ацидиметрии в неводной среде определяют количественное содержание кофеина (слабого основания).
предложенный провизор-аналитик упаковке. С помощью какого раствора можно отличить теобромин и теofilлин? А. Кобальта хлорида В. Натрия хлорида С. Меди нитрата Д. Калия перманганата Е. Калия дихромата	Титруют 0,1 М раствором хлорида Теобромин образует фиолетовое окрашивание, которое быстро исчезает и образуется осадок сероголубого цвета, теofilлин – белый осадок с розовым оттенком: <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</chem> <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</chem> <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</chem>

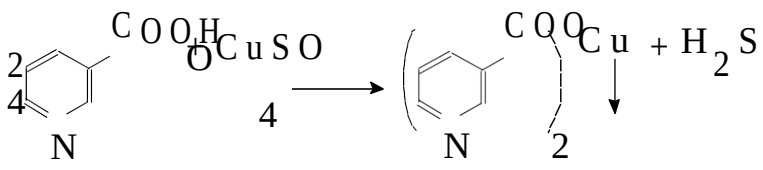
6. Количественное содержание определяют алкалиметрическим титрованием азотной кислоты, которая количественно выделяется вследствие образования такой соли теофиллина: А. Серебряная В. Калиевая С. Натриевая D. Аммонийная Е. Литиевая	Количественное определение теофиллина методом алкалиметрии по заместителю основано на образовании серебряной соли с выделением эквивалентного количества кислоты азотной, которую титруют раствором натрия гидроксида, индикатор – бромтимоловый синий (ГФУ), s=1: $ \begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{OAg} \\ \text{HN} \quad \text{N} \quad \text{NCH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad + \text{AgNO}_3 \\ \qquad \qquad \qquad + \text{HNO}_3 \\ \text{O} \quad \text{N} \quad \text{N} \quad \text{O} \quad \text{N} \\ \text{CH}_3 \quad \text{N} \quad \text{CH}_3 \end{array} $ $\text{NaOH} + \text{HNO}_3 \rightarrow \text{NaNO}_3 + \text{H}_2\text{O}$ $ \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_{\text{H}} (\text{теофиллина}) (\%) } = \frac{T \cdot c(\text{NaOH}) \cdot s \cdot M}{1000 \text{ мл}} $
7. В контрольно-аналитической лаборатории необходимо подтвердить наличие этилендиамина в составе эуфиллина. Каким из перечисленных реактивов можно определить этилендиамин? А. Меди (II) сульфат В. Натрия гидроксид С. Концентрированная серная кислота D. Серебра нитрат Е. Бария хлорид	Для подтверждения наличия этилендиамина в составе препарата эуфиллин проводят реакцию с раствором меди сульфата, появляется ярко-фиолетовое окрашивание: $ \begin{array}{c} 2 \text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \text{CH}_2 \\ 2 \end{array} + \text{CuSO}_4 \rightarrow \text{Cu} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array} \text{SO}_4 \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array} $
8. В контрольно-аналитической лаборатории необходимо подтвердить наличие этилендиамина в составе эуфиллина. Каким из перечисленных реактивов можно определить этилендиамин? А. Меди (II) сульфат В. Натрия	Для подтверждения наличия этилендиамина в составе препарата эуфиллин проводят реакцию с раствором меди сульфата, появляется ярко-фиолетовое окрашивание: $ \begin{array}{c} 2 \text{CH}_2 \text{ NH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array} + \text{CuSO}_4 \rightarrow \text{Cu} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array} \text{SO}_4 \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array} $

гидроксид С. Концентрированная серная кислота D. Серебра нитрат E. Бария хлорид	

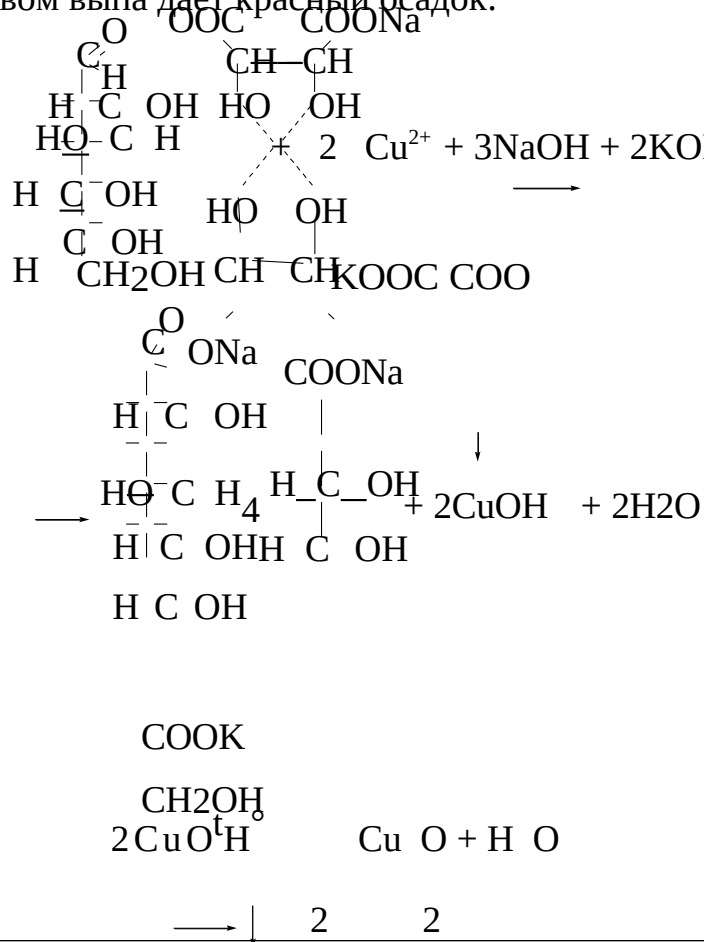
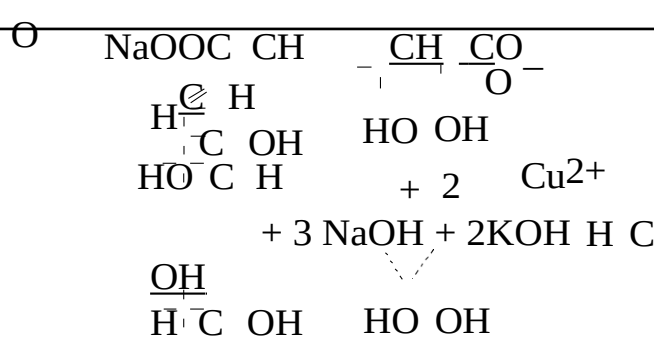
Лекарственные вещества из группы витаминов

Тест	Объяснение
1. Провизор-аналитик выполняет анализ субстанции кислоты аскорбиновой согласно требований ГФУ. Для определения примеси кислоты щавелевой он использует раствор: A. Кальция хлорида B. Натрия хлорида C. Натрия гидрокарбоната D. Натрия сульфата E. Натрия тиосульфата	Примесь кислоты щавелевой в субстанции кислоты аскорбиновой определяют с помощью раствора кальция хлорида: $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 + \text{CaCl}_2 \rightarrow \text{CaC}_2\text{O}_4 + 2\text{HCl}$

2. При проведении количественного определения кислоты аскорбиновой йодометрическим методом в качестве индикатора используется: A. Крахмал B. Бромфеноловый синий C. Дифенилкарбазон D. Фенолфталеин E. Мурексид	При йодометрическом определении кислоты аскорбиновой в соответствии с требованиями ГФУ в качестве индикатора используют крахмал. Титруемый раствор в конечной точке титрования от избыточной капли титранта окрашивается в синий цвет: $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C(OH)-CHO} + \text{I}_2 \longrightarrow \text{HOCH}_2\text{-COOH} + 2\text{HI} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ $s=1$ V K T 100 c s M %) $\frac{I_2}{m_{1000}} \cdot T = \frac{(I_2) (\text{опр. вещества})}{мл}$ (

3. При проведении качественного химического анализа субстанции кислоты никотиновой провели реакцию, в результате которой появляется синяя окраска. Какой реактив при этом использован? А. Раствор меди (II) сульфата В. Раствор натрия гидроксида С. Раствор железа (III) хлорида D. Роданбромидный реактив Е. Реактив Неслера	Одной из реакций идентификации кислоты никотиновой является реакция с раствором меди (II) сульфата, в результате которой наблюдается синее окрашивание 
4. На принадлежность никотинамида к производным пиридина указывает положительная реакция с: А. Цианбромидным реактивом В. Медно- тартратным раствором С. Реактивом Марки D. Тиоацетамидным реактивом Е. Раствором тиогликолевой кислоты	На принадлежность никотинамида к производным пиридина указывает положительная реакция на пиридиновый цикл с цианбромидным реактивом: $4 \text{ BrN}_2\text{H} + \text{NBrH}_4\text{SCN} \rightarrow \text{BrSCN} + \text{H}_2\text{O} + \text{OH} + \text{N} + \text{NNH}_2\text{SCN}$ 4 тиоциана т брома (бромпро дан) R R HCCHC R + BrSCN + Br- H2O OH + N NNH2SCN +CHBCr H SCN O H Производное глутаконового альдегида в щелочной среде конденсируется с первичными ароматическими аминами с образованием шиффовых оснований, окрашенных в желтый, оранжевый или красный цвет:

Лекарственные вещества из группы углеводов и гликозидов

Тест	Объяснение
1. Провизор-аналитик лаборатории Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств проводит идентификацию лекарственного вещества "Глюкоза безводная" с медно-тарtratным раствором (реактивом Фелинга). Осадок какого цвета при этом образуется? А. Красный Б. Голубой В. Чёрный Г. Фиолетовый Е. Белый	Фармакопейной реакцией идентификации на глюкозу является реакция с медно-тарtratным реактивом (реактивом Фелинга) (ГФУ): при нагревании до кипения раствора глюкозы с этим реактивом выпадает красный осадок: 
2. Идентификацию глюкозы проводят по образованию красного осадка с реактивом:	Идентификацию глюкозы проводят по образованию красного осадка с медно-тарtratным реактивом (реактив Фелинга) – реакция на альдегидную группу:
А. Медно-тарtratным Б. Роданбромидным	
С. Раствором серебра нитрата аммиачным Д. Раствором калия тетраiodмеркурата щелочным Е. Раствором натрия нитропруссida	

	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \quad \text{OOC}-\text{CH} \quad \text{CH} \quad \text{COOK} \\ \text{COONa} \\ \text{H}-\text{C} \quad \text{OH} \quad \text{COONa} \\ \quad \quad \\ \text{HO}-\text{C} \quad \text{H}^+ \quad \text{H}_4 \quad \text{C} \quad \text{O} \quad \text{H}_2 \quad \text{CuOH} + \\ \quad \quad \quad \quad \quad \\ 2\text{H}_2\text{O} \quad \text{H}-\text{C} \quad \text{OH} \quad \text{H} \quad \text{C}^+ \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{C} \quad \text{OH} \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{COOK} \\ \text{CH}_2\text{OH} \\ 2\text{CuOH}^t \quad \text{Cu}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $
	$ \begin{array}{c} 2\text{CuOH}^t \quad \text{Cu}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \\ \text{CH}_2\text{OH} \\ 2\text{CuOH}^t \quad \text{Cu}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \quad 20 \end{array} $
4. Угол оптического вращения веществ, который определяют при температуре 20°C, в толщине слоя 1 дециметр и длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм), в перерасчёте на содержание 1г вещества в 1 мл раствора имеет название: А. Удельное оптическое вращение В. Оптическая плотность С. Показатель преломления Д. Относительная плотность Е. Показатель распределения	<i>Удельное оптическое вращение</i> вещества в растворе α_D представляет собой угол вращения α, выраженный в градусах (°), плоскости поляризации при длине волны D-линии спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм), измеренный при температуре 20°C и толщине слоя 1 дециметр, в перерасчете на содержание 1 грамм вещества в 1 мл раствора. Рассчитывают по формуле: $ \alpha_D = \frac{[\alpha] \cdot c \cdot l}{100} $ α_D — угол вращения в градусах c — концентрация в г/мл l — толщина слоя в дм
5. Аналитик химической лаборатории получил для анализа субстанцию глюкозы. Для определения её доброкачественности он воспользовался поляриметром. При этом он измерил: А. Угол вращения В. Показатель	На приборе поляриметр измеряют угол вращения (α) – величина отклонения плоскости поляризации от начального положения.

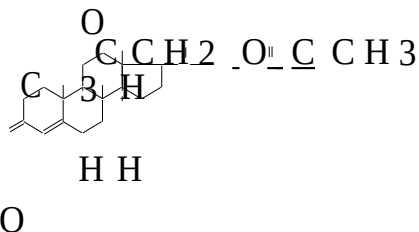
преломления С. Оптическую плотность D. Температуру плавления E. Удельный вес	

Лекарственные вещества из группы гормонов

Тест	3. Какое из приведенных лекарственных средств из группы кортикостероидов содержит в своей химической структуре два атома фтора?
1. Основным методом количественного определения кортикостероидов является: А. Спектрофотометрия В. Потенциометрия С. Цириметрия D. Аргентометрия E. Ацидиметрия	
2. Провизор-аналитик для идентификации дезоксикортикостерона ацетата провёл реакцию на стероидный цикл, в результате которой образовалось вишнёво-красная окраска с зелёной флюоресценцией. Какой реактив был добавлен? А. Концентрированная серная кислота B. Раствор йода C. Раствор железа (III) хлорид D. Хлороформ E. Раствор калия гидроксида	
	379

Объяснение
Основным методом
количественного
определения
кортикостероидов
расчета
количественного
содержания
необходимо измерить
на спектрофотометре
оптическую плотность.

является



Прегнен-4-ол-21-диона-3,20,21-ацетат

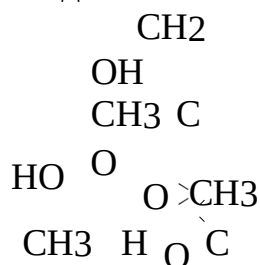
Специфическая реакция на
стероидный цикл – реакция
с концентрированной кислотой
серной.

Дезоксикортикостерона
ацетат
(Desoxycorticosteroni
acetate)



Из группы кортикостероидов в своей химической
структуре два атома фтора содержит
флюоцинолона ацетонид

А. Флюоцинолона
ацетонид В.



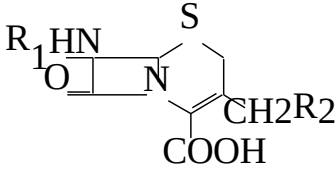
Дексаметазон С.Триамцинолона ацетонид D. Преднизолон Е. Гидрокортизона ацетат	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{F} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{O} \\ \\ \text{F} \end{array} $ 6 , 9 -Дифтор-16 - гидроксипреднизолон-16,17-ацетонид

Лекарственные вещества из группы антибиотиков

Тест	Объяснение
1. Какой из перечисленных антибиотиков содержит в своей структуре β -лактамный цикл? А. Бензилпенициллина калиевая соль В. Доксициклина хиклат С. Хлорамфеникол D. Стрептомицина сульфат Е. Линкомицина гидрохлорид	Бензилпенициллина калиевая соль относится к антибиотикам гетероциклического ряда группы пенициллинов. В основе молекулы пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), которая состоит из конденсированных тиазолидинового и β -лактамного циклов: $ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{O} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{N} - \text{S} - \text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{N} \quad \text{COOK} \end{array} $ где В - β -лактамный цикл
2. Какой из перечисленных лекарственных препаратов, за счёт наличия в его структуре бета- лактамного цикла, даёт положи- тельную реакцию с раствором гид- роксиламина солянокислого в при- сутствии натрия гидроксида и по- следующим прибавлением раство- ра железа (III) хлорида? А. Феноксиметилпенициллин В. Стрептоцид С. Дибазол D. Антипирин Е. Папаверина	Феноксиметилпенициллин в своей структуре содержит бета-лактамный цикл, что подтверждается проведением гидроксамовой пробы и появлением красного окрашивания. Феноксиметилпенициллин Phenoxymethylpenicillinum $ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{S} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{NH} \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{N} \quad \text{COOH} \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{NH}_2\text{OH} \quad \text{HC} \quad \text{I} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{R} - \text{C} - \text{NH} - \text{CH}_3 \quad \text{NaOH} \quad \text{R} - \text{C} - \text{NH} - \text{S} - \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{COOH} \quad \text{NHON} \quad \text{O} \quad \text{CH} \quad \text{OONa} \end{array} $ $ \begin{array}{c} \text{Fe}^{3+} \quad \text{R} \quad \text{O} \quad \text{S} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \text{H}^+ \quad \text{C} - \text{NH} \quad \text{C} - \text{H} \quad \text{N} \quad \text{O} \quad \text{C} - \text{H}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{COOH} \quad \text{NHON} \quad \text{O} \quad \text{CH} \quad \text{OONa} \end{array} $

гидрохлорид	

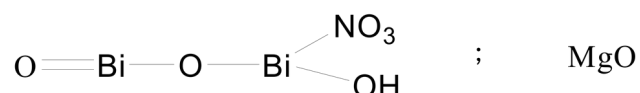
- - | -

3. Какой из указанных пенициллинов можно идентифицировать реакцией с нингидрином? А. Ампициллин В. Бензилпенициллин С. Феноксиметилпенициллин Д. Оксациллин Е. Карбенициллин	Реакцией с нингидрином идентифицируют α-аминокислоты. Остаток α-аминокислоты в своей структуре содержит ампициллин, поэтому реакцией с нингидрином идентифицируют ампициллин.  The chemical structure of Ampicillin is shown. It consists of a penicillin nucleus (a fused four- and five-membered ring system with a sulfur atom in the five-membered ring) attached to a side chain. The side chain is a 2-aminophenylacetamido group, represented as $\text{H}_5\text{C}_6\text{NH}_2\text{CO}-$ in red. The penicillin nucleus has a methyl group on the nitrogen of the five-membered ring and a carboxylic acid group (COOH) attached to the four-membered ring.
4. В основе структуры цефалоспоринов лежит конденсированная система, которая состоит из таких циклов: β-лактамный и: А. Дигидротиазинный В. Тиазолидиновый С. Гидролизидиновый Д. Фенотиазинный Е. Пиридиновый	В основе структуры цефалоспоринов лежит конденсированная система, состоящая из β-лактамного и дигидротиазинового цикла. Общая формула лекарственных средств группы цефалоспоринов:  The general chemical structure of a cephalosporin is shown. It features a fused β-lactam and dihydrothiazine ring system. The β-lactam ring has a substituent R_1 on the nitrogen. The dihydrothiazine ring has a sulfur atom at the top position, a carboxylic acid group (COOH) at the bottom position, and a side chain CH_2R_2 at the 3-position.
5. Какой из перечисленных антибиотиков можно идентифицировать по реакции образования мальтола? А. Стрептомицина сульфат В. Доксициклина гидрохлорид С. Амоксициллин Д. Линкомицина гидрохлорид Е. Канамицина моносульфат	Образование мальтола обусловлено способностью стрептозы в щелочной среде подвергаться дегидратации и изомеризации.  The chemical structure of maltol is shown. It is a 2-hydroxy-1,4-dihydroxy-2-methyl-1,4-dihydro-2H-pyran-3-one derivative, represented as $\text{O}=\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ in red. The structure shows a five-membered ring with an oxygen atom at the top, a carbonyl group ($\text{O}=\text{C}$) at the bottom, and a methyl group (CH_3) and a hydroxyl group (OH) on the side chain. Стрептоза является составной частью стрептобиозамина (сахарной части) стрептомицина. Поэтому по реакции образования мальтола идентифицируют стрептомицина сульфат:

Перечень ситуационных задач по дисциплине «Фармацевтическая химия»

Ситуационная задача № 1

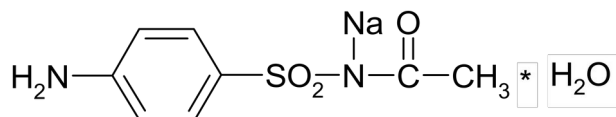
В медицинской практике в комплексной терапии язвенной болезни желудка используется лекарственное средство «Викаир», в состав которого входят фармацевтические субстанции, формулы которых приведены ниже:



1. Назовите и охарактеризуйте физические и химические свойства фармацевтических субстанций.
2. Предложите реакции идентификации этих субстанций.
3. Обоснуйте возможность количественного определения этих субстанций при совместном присутствии. Напишите уравнения реакций количественного определения солей висмута и объясните, в чем отличие этого определения от определения солей магния.

Ситуационная задача № 2

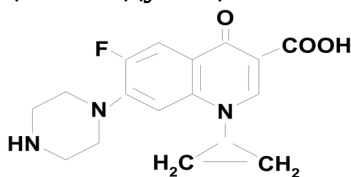
В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



1. Назовите эту субстанцию, охарактеризуйте ее физические свойства и химическое строение. При оценке качества данной субстанции показатель «Прозрачность и цветность» раствора не отвечал требованиям ФС. Дайте обоснование причинам изменения его качества по данному показателю.
2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения химических реакций образования азокрасителя и с сульфатом меди. Поясните сущность общего метода количественного определения лекарственных средств данной группы.
3. Перечислите физико-химические методы анализа, которые возможно использовать для данной фармацевтической субстанции и обоснуйте их применение.

Ситуационная задача № 3

В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



1. Назовите эту субстанцию, охарактеризуйте ее физические свойства и химическое строение. К какой группе лекарственных веществ по химической классификации относится данная субстанция?
2. Предложите химические способы идентификации субстанции исходя из наличия функциональных групп.
3. Поясните возможность использования спектрофотометрии для качественного и количественного анализа данной субстанции.
4. При каких заболеваниях и в виде каких лекарственных форм применяется эта субстанция?

Ситуационная задача № 4

В детской терапии применяется микстура следующего состава:

Настоя травы термопсиса 0,1 100 мл

Капли нашатырно-анисовые 1мл

Натрия бензоата 0,6

Сироп алтея 20 мл

Дайте характеристику одному компоненту данной прописи, а именно:

1. Напишите химическую формулу натрия бензоата, охарактеризуйте его физические свойства.
2. Приведите уравнения химических реакций, используемых для подтверждения подлинности натрия бензоата.
3. Обоснуйте способ количественного определения натрия бензоата методом ацидиметрии. Для какой цели при выполнении данного метода добавляют органический растворитель?
4. Укажите применение и формы выпуска натрия бензоата.

Ситуационная задача № 5

В ОКК фармацевтического предприятия поступил лекарственный препарат «Кордиамин, капли для приема внутрь 250 мг/мл». Дайте характеристику и название фармацевтической субстанции, из которой был приготовлен данный лекарственный препарат, для этого:

1. Приведите структурную формулу субстанции, охарактеризуйте физические свойства и химическое строение.
2. Обоснуйте выбор реакций подлинности и условий их проведения.
3. Укажите структурные фрагменты молекулы, позволяющие использовать для количественного определения субстанции метод Кьельдаля. Напишите уравнения реакций.
4. Какие еще методы количественного определения этой субстанции в растворе Вам известны?

Ситуационная задача № 6

Для лечения и предупреждения заболеваний и токсических поражений печени широко используются лекарственное средство «Метионин, таблетки, покрытые оболочкой»:

1. Приведите структурную формулу и охарактеризуйте особенности химического строения метионина.
2. Какие функциональные группы можно использовать для идентификации метионина? Приведите уравнение реакции с нингидрином.
3. Приведите реакции количественного определения метионина методом иодиметрии.
4. Укажите какие еще методы количественного определения можно использовать для анализа метионина и условия его хранения.

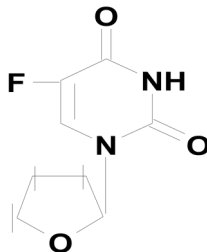
Ситуационная задача № 7

В ОКК фармацевтического предприятия для контроля качества поступила фармацевтическая субстанция «Винпоцетин»:

1. Приведите структурную формулу, охарактеризуйте физические свойства и особенности химического строения фармацевтической субстанции.
2. В соответствии с химическим строением предложите методы установления подлинности, чистоты и количественного определения.
3. Для определения показателя «Остаточные растворители» по ФС используется метод ГЖХ с применением внутреннего стандарта. Дайте пояснение данному определению. Что называется внутренним стандартом?

Ситуационная задача № 8

В Испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



1. Приведите МНН и синонимы данной фармацевтической субстанции.
2. Укажите и назовите структурные фрагменты и функциональные группы.
3. Напишите реакции, приемлемые для определения фтора в данной субстанции, и укажите их аналитический эффект.
4. Обоснуйте возможность использования поляриметрии для идентификации данной субстанции.
5. Дайте определение понятию «Удельное вращение» и приведите формулу для его расчета.
6. Укажите правила техники безопасности, которые нужно соблюдать при работе с данной субстанцией.

Ситуационная задача № 9

В условиях промышленного производства путем микробиологического синтеза получают фармацевтическую субстанцию **инозин**:

1. Приведите структурную формулу инозина, его торговые синонимы, охарактеризуйте физические свойства.
2. Охарактеризуйте химическое строение инозина. Какими его свойствами определяется возможность использования в качестве растворителей растворов кислот и щелочей?
3. Поясните, можно ли для определения подлинности инозина использовать методы ИК- и УФ-спектрофотометрии.
4. Как обнаружить остаток рибозы в молекуле инозина?
5. Поясните использование метода спектрофотометрии для количественного определения инозина. Какие способы расчета концентрации в спектрофотометрическом методе Вам известны?

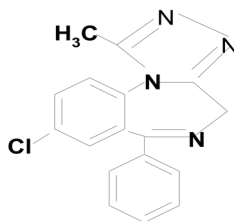
Ситуационная задача № 10

На фармацевтическое предприятие для получения таблеток поступила фармацевтическая субстанция фуросемида:

1. Охарактеризуйте ее химическое строение и укажите функциональные группы.
2. Объясните, может ли данная субстанция растворяться в воде и растворах щелочей?
3. Раствор фуросемида характеризуется наличием УФ-спектра, укажите какие хромофоры обеспечивают поглощение в УФ области спектра.
4. Как провести испытания на присутствие в молекуле органически связанных серы и хлора. Приведите уравнение реакций.
5. Приведите методы количественного определения. Напишите уравнения реакций.

Ситуационная задача № 11

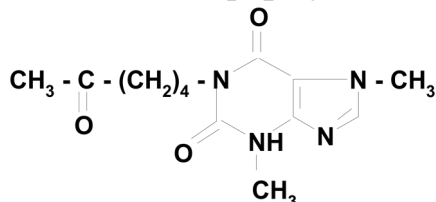
В медицинской практике в качестве транквилизирующего средства в форме таблеток применяют лекарственные препараты фармацевтической субстанции, формула которой приведена ниже:



1. Приведите МНН и некоторые синонимы торговых названий данной субстанции.
2. Укажите и назовите структурные фрагменты и функциональные группы.
3. Приведите уравнения реакций идентификации хлора и аналитический эффект. В чем заключается особенность данного определения?
4. Поясните использование реакций с общеалкалоидными реактивами для идентификации указанной субстанции (приведите уравнение реакции и аналитический эффект).
5. Объясните сущность метода количественного определения указанной субстанции как слабого основания в среде неводных растворителей. Напишите уравнения реакций. Укажите индикатор. Поясните проведение контрольного опыта.

Ситуационная задача № 12

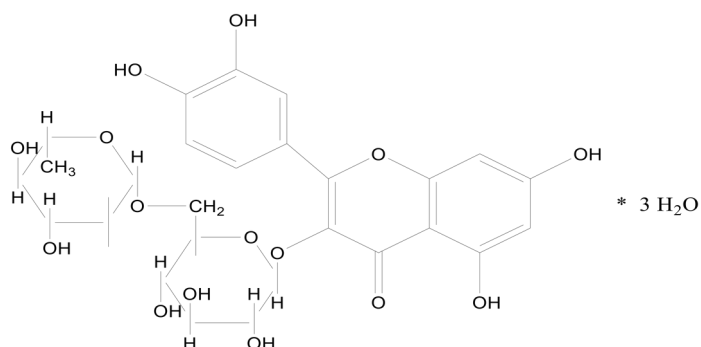
В медицинской практике при нарушении мозгового и периферического кровообращения и другой патологии в качестве вазодилатирующего, ангиопротекторного, антитромботического средства применяют лекарственное вещество, формула которого приведена ниже:



1. Приведите МНН и торговые синонимы данной фармацевтической субстанции.
2. Укажите и назовите структурные фрагменты и функциональные группы.
3. Напишите уравнения реакций образования мурексида и укажите ее аналитический эффект.
4. Поясните возможность использования метода УФ-спектрофотометрии для количественного определения указанной субстанции.
5. Объясните принцип количественного определения субстанции методом УФ-спектрофотометрии с использованием стандартного образца и приведите формулу расчета ($X, \%$).

Ситуационная задача № 13

В ОТК фармацевтического предприятия для изготовления таблеток поступила для оценки качества фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



1. Назовите данную фармацевтическую субстанцию, охарактеризуйте химическое строение, укажите функциональные группы.
2. При испытании субстанции на одну из примесей показания оптической плотности превысили норму, указанную в ФС. Назовите эту примесь и дайте обоснование изменения содержания данной примеси.
3. В соответствии с химическим строением предложите реакции

идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения реакций.

4. Почему можно использовать спектрофотометрический метод для анализа данной субстанции? Ответ поясните.

Ситуационная задача № 14

Для лечения диабета используют синтетические лекарственные средства, в том числе производные бензолсульфонилмочевины:

1. Приведите структурную формулу представителя этого класса соединений - глибенкламида. Охарактеризуйте его химическое строение, назовите основные структурные фрагменты. Укажите в формуле данного вещества фрагмент мочевины.

2. Для идентификации субстанции используют реакции разложения мочевины. Укажите какие продукты выделяются при действии растворов гидроксида калия и серной кислоты на данную субстанцию.

3. Чем обусловлены кислотные свойства данной субстанции? Укажите в молекуле субстанции подвижные атомы водорода.

4. Напишите реакцию идентификации образования комплексного соединения с ионом меди (II).

5. Назовите возможные методы количественного определения субстанции. Напишите реакцию количественного определения, основанную на кислотных свойствах сульфамидной группы.

Ситуационная задача № 15

В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция дексаметазон:

1. Приведите структурную формулу, укажите функциональные группы дексаметазона и назовите способы их обнаружения. Приведите уравнения реакции определения α -кетольной группы.

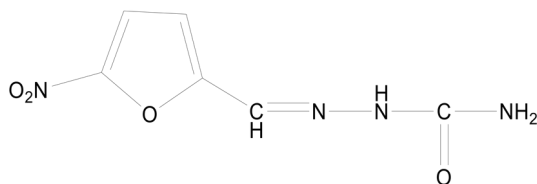
2. Перечислите физико-химические методы, используемые для количественного определения дексаметазона.

3. Дайте характеристику спектрофотометрического метода. Для каких целей данный метод можно использовать в анализе дексаметазона.

4. Как используется дексаметазон в медицинской практике? В виде каких лекарственных препаратов он поступает в аптечную сеть?

Ситуационная задача № 16

Для лечения заболеваний полости рта используется в качестве полосканий раствор фармацевтической субстанции, структурная формула которой приведена ниже:



1. Назовите данную субстанцию, охарактеризуйте ее химическое строение и физические свойства.
2. Предложите реакции идентификации данной субстанции, с учетом ее химического строения.
3. На каких свойствах данной субстанции основано ее количественное определение? Напишите уравнения реакций йодометрического определения.
4. В виде каких лекарственных препаратов эта субстанция поступает в аптечную сеть?

Ситуационная задача № 17

В медицинской практике в качестве муколитического средства широко используется лекарственное средство **Ацетилцистеин** в виде таблеток шипучих:

1. Приведите структурную формулу и охарактеризуйте химическое строение ацетилцистеина.
2. Укажите асимметрический атом углерода и обоснуйте использование показателя «Удельное вращение» для анализа ацетилцистеина.
3. Перечислите реакции идентификации и приведите уравнения реакции образования этилацетата.
4. Приведите реакции количественного йодометрического определения ацетилцистеина.
5. Какие еще лекарственные средства Вам известны, относящиеся по химической классификации к группе, в которой находится ацетилцистеин?

Ситуационная задача № 18

В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция **норэпинефрин**. Для понимания комплекса испытаний этой субстанции, по ФС:

1. Приведите структурную формулу, охарактеризуйте физические свойства и химическое строение норэпинефрина.
2. Обоснуйте реакции идентификации и методы количественного

определения. Напишите уравнения химических реакций.

3. Какие физико-химические методы могут быть использованы для анализа данной субстанции?

4. В виде каких лекарственных препаратов эта субстанция поступает в аптечную сеть?

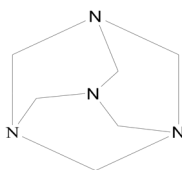
Ситуационная задача № 19

В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция лиотиронин. Обоснуйте комплекс испытаний данной субстанции по ФС, для этого:

1. Приведите структурную формулу, охарактеризуйте ее физические свойства и химическое строение.
2. В соответствии с химическим строением обоснуйте реакции для установления подлинности. Напишите уравнения реакций определения органически связанного йода.
3. В связи с какими особенностями строения субстанции количественный анализ проводят с помощью метода сжигания в колбе с кислородом. Приведите уравнения реакций.
4. Укажите применение и формы выпуска лиотиронина.

Ситуационная задача № 20

В ОТК фармацевтического предприятия поступила фармацевтическая субстанция следующей структуры:



1. Дайте название, приведите схему получения данной субстанции и охарактеризуйте ее строение, физические и химические свойства.
2. При определении солей аммония и параформа в образцах одной серии появилось помутнение раствора и желтое окрашивание. Дайте обоснование причинам изменения его качества по данному показателю в соответствии со способами получения и хранения.
3. В соответствии с химическим строением приведите уравнения реакции идентификации, в том числе реакцию разложения и обнаружения продуктов разложения.
4. Приведите методы количественного определения данной субстанции. Поясните метод неводного титрования слабых оснований.

Ситуационная задача № 21

В ОКК фармацевтического предприятия для приготовления мази «Эфкамон» поступило несколько серий камфоры. При определении показателя «удельное вращение» по методике ФС для образцов одной серии было получено заниженное его значение. Дайте обоснование полученному результату и предложите другие испытания для характеристики качества камфоры, для этого:

1. Приведите структурную формулу камфоры, охарактеризуйте ее строение и физические свойства.
2. На основании химического строения камфоры предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения реакций.

Ситуационная задача № 22

В комплексной терапии заболеваний ЖКТ в качестве слабительного могут быть назначены суппозитории с глицеролом:

1. Приведите структурную формулу глицерола, охарактеризуйте его физические и химические свойства.
2. Какие свойства глицерола, используются для его идентификации.
3. Одним из вариантов количественного определения глицерола является метод ацетилирования. Объясните его суть и напишите уравнения реакций.

Количественное определение кислоты борной методом алкаиметрии предусматривает применение глицерола как реагента:

4. В соответствии с химической структурой глицерола объясните его роль в данном методе анализа. Почему необходима при этом его предварительная нейтрализация щелочью?

Ситуационная задача № 23

В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция тамоксифен. Обоснуйте комплекс испытаний данной субстанции по ФС, для этого:

1. Приведите структурную формулу, охарактеризуйте химическую структуру тамоксифена и его физические свойства.
2. Приведите реактивы для обнаружения третичной аминогруппы.
3. Какие характеристики используют для подтверждения подлинности тамоксифена методом ТСХ? Как определить эти характеристики?

4. Приведите уравнения реакций количественного определения тамоксифена методом неводного титрования.

Ситуационная задача № 24

На фармацевтическое предприятие для получения лекарственных препаратов поступила фармацевтическая субстанция магния сульфат:

1. Приведите формулу, охарактеризуйте внешний вид, растворимость магния сульфата. Как изменяются внешний вид, растворимость и потеря в массе при прокаливании при его неправильном хранении?
2. Приведите реакции идентификации магния сульфата.
3. Обоснуйте комплексонометрический метод количественного определения магния сульфата. Напишите уравнения реакций. Какие индикаторы используются при количественном определении магния сульфата?
4. Укажите применение и формы выпуска магния сульфата.

Ситуационная задача № 25

В аналитическую лабораторию химико-фармацевтического предприятия поступила фармацевтическая субстанция кофеин-бензоат натрия:

1. Приведите структурные формулы компонентов этой субстанции и охарактеризуйте их структурные фрагменты.
2. В соответствии с химической структурой приведите качественные реакции на эти компоненты.
3. Назовите методы количественного определения кофеина и бензоата натрия в данной субстанции.
4. В чем сущность йодометрического определения кофеина. Приведите формулу расчета содержания и объясните необходимость контрольного опыта.
5. В виде каких лекарственных препаратов эта субстанция поступает в аптечную сеть?

Ситуационная задача № 26

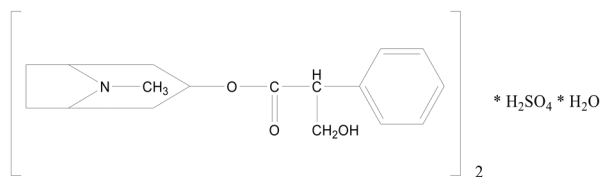
В медицинской практике широко используются лекарственные препараты кальция хлорида:

1. Приведите формулу кальция хлорида. Охарактеризуйте его физические свойства. Поясните, почему данную субстанцию нужно хранить в склянках с пробками, залитыми парафином.

2. Предложите реакции идентификации кальция хлорида и его отличия от магния сульфата.
3. Поясните сущность комплексонометрического метода анализа кальция хлорида. Приведите уравнения реакций.
4. Какие лекарственные препараты с кальция хлоридом Вам известны? Как они используются в медицине?

Ситуационная задача № 27

В Испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



1. Назовите данную фармацевтическую субстанцию, охарактеризуйте ее химическое строение и физические свойства.
2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения реакции Витали – Морена. В чем заключается особенность титрования данной субстанции методом неводного титрования?
3. При измерении угла вращения раствора данной субстанции показания превысили норму, указанную в ФС. Объясните, почему нормируется данный показатель.

Ситуационная задача № 28

В медицинской практике в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки применяется платифиллин.

1. Напишите структурную формулу фармацевтической субстанции – платифиллин. Охарактеризуйте ее химическое строение и физические свойства.
2. Приведите уравнения химических реакций, подтверждающих наличие виннокаменной кислоты, сложно-эфирной группировки в молекуле платифиллина.
3. Обоснуйте использование метода количественного определения платифиллина в неводных средах и напишите уравнения химических реакций.
4. Назовите лекарственные препараты, содержащие данную фармацевтическую субстанцию.

Ситуационная задача № 29

В медицинской практике в качестве противодиарейного средства при острых и хронических заболеваниях используют лоперамид.

1. Приведите некоторые синонимы данного лекарственного средства и его структурную формулу.
2. Укажите и назовите структурные фрагменты и функциональные группы молекулы лоперамида .
3. Приведите уравнения химических реакций идентификации с помощью общеалкалоидных реактивов (реактив Драгендорфа), реакции на хлорид ион, органически связанный галоген. Укажите аналитический эффект реакций.
4. Поясните использование методов УФ-спектрофотометрии и ТСХ для идентификации и оценки чистоты субстанции и лекарственных препаратов лоперамида.

Ситуационная задача № 30

Очищенным препаратом, получаемым из листьев ландыша, является Ландыша листьев гликозид (Коргликон). Для обоснования комплекса испытаний, подтверждающего качество этого препарата по ФС:

1. Приведите общую структурную формулу карденолидов и охарактеризуйте химическое строение.
2. Укажите основные структурные фрагменты сердечных гликозидов и способы их обнаружения.
3. Перечислите возможные методы количественного определения сердечных гликозидов. Охарактеризуйте биологический метод определения активности сердечных гликозидов.
4. Назовите лекарственные препараты, содержащие сердечные гликозиды. Как правильно хранить препараты данной группы?

Ситуационная задача № 31

В терапии инфекционных заболеваний назначаются общеукрепляющие и тонизирующие средства, в частности лекарственные препараты, содержащие кальция глюконат:

1. Приведите структурную формулу кальция глюконата и охарактеризуйте его физические свойства.

2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации кальция глюконата.

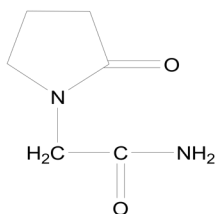
3. Объясните сущность комплексонометрического метода анализа кальция глюконата. Приведите уравнения реакций. Чем объяснить, что при количественном определении данной субстанции могут быть получены завышенные результаты?

4. Какое фармакотерапевтическое значение имеет кальция глюконат?

5. Какие лекарственные препараты кальция глюконата Вам известны?

Ситуационная задача № 32

На фармацевтическое предприятие для получения таблетированных лекарственных форм поступила фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



1. Дайте название этой субстанции, охарактеризуйте ее структурные фрагменты и физические свойства. При определении температуры плавления данной субстанции ее значение оказалось ниже нормы, приведенной в ФС. Поясните, чем это вызвано.

2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения реакций. Объясните сущность метода Кьельдаля.

3. Какое фармакотерапевтическое значение имеет данная субстанция и известны ли Вам ее другие лекарственные препараты?

Ситуационная задача № 33

В терапии заболеваний ЦНС назначаются антихолинэстеразные средства, в частности лекарственные препараты, содержащие неостигмина метилсульфат:

1. Приведите структурную формулу неостигмина метилсульфата и охарактеризуйте его химическое строение и физические свойства.

2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации.

3. Объясните сущность метода количественного определения данной субстанции. Приведите уравнения реакций.

4. Какие лекарственные препараты неостигмина метилсульфата Вам известны?

Ситуационная задача № 34

На фармацевтическое предприятие для получения таблетированных лекарственных форм поступила фармацевтическая субстанция бендазол (дибазол):

1. Приведите структурную формулу данной субстанции, охарактеризуйте ее химическое строение и физические свойства.
2. Перечислите в соответствии с химическим строением реакции идентификации, химические и физико-химические методы для установления количественного содержания данной фармацевтической субстанции.
3. Почему реакция для испытания подлинности с серебра нитратом лежит в основе одного из методов количественного определения данной субстанции? Напишите уравнения химических реакций.
4. Какие лекарственные препараты бендазола Вам известны?

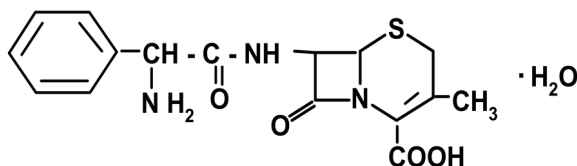
Ситуационная задача № 35

Обоснуйте комплекс испытаний для оценки качества фармацевтической субстанции бромгексин. Для этого:

1. Напишите структурную формулу бромгексина, охарактеризуйте химическое строение бромгексина, укажите функциональные группы.
2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения химических реакций.
3. Какие физико-химические методы могут быть использованы для анализа данной субстанции? Обоснуйте применение УФ-спектрофотометрии в анализе лекарственных препаратов бромгексина (таблеток, сиропа). Поясните сущность данного метода.
4. Как используется бромгексин в медицинской практике?

Ситуационная задача № 36

Обоснуйте комплекс испытаний для оценки качества фармацевтической субстанции, химическое строение которой приведено ниже:



1. Дайте название этой субстанции, охарактеризуйте ее структурные фрагменты (гетероцикл и функциональные группы) и физические свойства.
2. На основании химического строения приведите уравнения реакции подлинности субстанции. Поясните, чем обусловлены амфотерные свойства данной субстанции.
3. Предложите физико-химические методы анализа данной субстанции.
4. Как проводят биологическую стандартизацию антибиотиков?
5. При каких заболеваниях применяют данное химиотерапевтическое средство?

Ситуационная задача № 37

Обоснуйте комплекс испытаний для оценки качества фармацевтической субстанции натрия бромид. Для этого:

1. Охарактеризуйте его физические свойства.
2. Предложите реакции идентификации натрия бромида и его отличия от натрия хлорида.
3. Укажите возможные методы количественного определения. Приведите уравнения реакций аргентометрического титрования методом Фольгарда. Укажите особенности этого метода.
4. Как можно определить концентрацию раствора-концентрата натрия бромида 20% в условиях производственной аптеки? Поясните сущность используемого метода.
5. Обоснуйте условия хранения натрия бромида.
6. При каких заболеваниях и в каких лекарственных формах применяют натрия бромид?

Ситуационная задача № 38

Обоснуйте комплекс испытаний для оценки качества фармацевтической субстанции эргокальциферол. Для этого:

1. Приведите структурную формулу эргокальциферола, охарактеризуйте

его строение и физические свойства.

2. Поясните возможность использования ИК- и УФ-спектрофотометрии для подтверждения подлинности эргокальциферола. Какие спектральные характеристики используют для этой цели? Чем отличается УФ-спектр поглощения от ИК-спектра?

3. Приведите способ расчета содержания эргокальциферола по стандартному образцу методом УФ-спектрофотометрии. Что называется стандартным образцом?

4. При каких заболеваниях и в каких лекарственных формах применяют эргокальциферол?

Ситуационная задача № 39

Обоснуйте комплекс испытаний для оценки качества фармацевтической субстанции рацементол:

1. Приведите структурную формулу рацементола и охарактеризуйте особенности его физических свойств.

2. Почему можно использовать метод поляриметрии для подтверждения подлинности рацементола.

3. Почему можно использовать метод ГЖХ для анализа ментола. Назовите основные узлы газового хроматографа, дайте понятие характеристикам «время удерживания» и «площадь пика», для каких целей используются данные характеристики?

4. При каких заболеваниях и в каких лекарственных формах применяют рацементол?

Ситуационная задача № 40

Обоснуйте комплекс испытаний для оценки качества фармацевтической субстанции диклофенак натрия. Для этого:

1. Приведите структурную формулу, охарактеризуйте химическое строение диклофенака натрия и его физические свойства.

2. Приведите способ и химические реакции обнаружения органически связанного хлора в молекуле диклофенака натрия.

3. Поясните применение метода неводного титрования для количественного определения диклофенака натрия. Приведите уравнения химических реакций.

4. Какие лекарственные препараты диклофенака натрия Вам известны?

Ситуационная задача № 41

Дайте обоснование комплекса испытаний для оценки качества фармацевтической субстанции ретинола ацетат. Для этого:

1. Приведите структурную формулу, охарактеризуйте особенности химической структуры ретинола ацетат. Опишите внешние признаки субстанции.
2. Поясните возможность использования спектрофотометрического метода для определения подлинности ретинола ацетата. Какие оптические характеристики используют для этой цели? Дайте определения этим характеристикам. Какую качественную реакцию можно использовать для идентификации ретинола ацетата?
3. В чем сущность спектрофотометрического количественного определения ретинола?
4. Поясните условия хранения ретинола ацетата.

Ситуационная задача № 42

В качестве диуретического средства используется гидрохлортиазид:

1. Напишите структурную формулу гидрохлортиазида, охарактеризуйте его строение и физические свойства.
2. Объясните сущность реакции кислотного гидролиза, исходя из структуры данной субстанции. Приведите реакцию кислотного гидролиза и реакции подтверждения образующихся продуктов.
3. Исходя из химической структуры препарата, объясните его способность легко растворяться в растворах щелочей.
4. Объясните, почему гидрохлортиазид количественно определяют титрованием раствором гидроксида калия в смеси бензол-н-пропанол. Напишите реакцию, которая лежит в основе данного определения.

Ситуационная задача № 43

Охарактеризуйте качество лекарственного препарата бензобарбитала таблетки по 0,1 г, для этого:

1. Приведите структурную формулу бензобарбитала, охарактеризуйте химическое строение и физические свойства.
2. Предложите групповые и дифференцирующие реагенты для установления подлинности бензобарбитала, обоснуйте условия проведения реакций.
3. Обоснуйте возможные методы количественного определения бензобарбитала в субстанции и таблетках. Приведите реакции для определения

бензобарбитала методом кислотно-основного титрования в среде неводных растворителей. Поясните сущность метода.

Ситуационная задача № 44

Обоснуйте испытания для оценки качества фармацевтической субстанции менадиона натрия бисульфита. Для этого:

1. Приведите структурную формулу, охарактеризуйте химическое строение менадиона натрия бисульфита и его физические свойства.
2. Приведите реакции определения подлинности менадиона натрия бисульфита.
3. Укажите особенности и приведите уравнения реакций цериметрического определения менадиона натрия бисульфита.
4. Какие лекарственные препараты менадиона натрия бисульфита Вам известны?

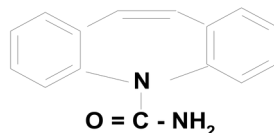
Ситуационная задача № 45

Предложите комплекс испытаний для оценки качества фармацевтической субстанции эстрадиола дипропионата. Для этого:

1. Охарактеризуйте химическую структуру эстрадиола дипропионата.
2. С помощью какой реакции можно отличить эстрадиола дипропионат от эстрадиола? Приведите уравнение реакции.
3. Изложите сущность метода ВЭЖХ. Можно ли этот метод использовать для количественного определения указанного препарата? Какие характеристики данного метода Вам известны?

Ситуационная задача № 46

В медицинской практике в качестве противосудорожного и противоэпилептического средства в форме таблеток применяют лекарственное средство, формула которого приведена ниже:



1. Приведите МНН и охарактеризуйте химическую строение данного средства и его физические свойства.
2. Поясните возможность использования метода УФ-спектрофотометрии для идентификации и количественного определения указанной субстанции.
3. Приведите варианты использования УФ-спектрофотометрии для

идентификации указанной субстанции.

4. Приведите формулу расчета содержания указанной субстанции (X%) с использованием значения удельного показателя поглощения при количественном определении методом УФ-спектрофотометрии.

Ситуационная задача № 47

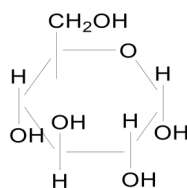
На фармацевтическое предприятие поступили фармацевтические субстанции сульфокамфорной кислоты и новокаина для производства раствора сульфокамфокаина 10% в ампулах.

Для проведения аналитического контроля и заключения о качестве лекарственного средства:

1. Приведите состав сульфокамфокаина и охарактеризуйте структуру каждого компонента.
2. Укажите основные функциональные группы и приведите уравнения реакций обнаружения кетогруппы и первичной ароматической аминогруппы.
3. Приведите химические реакции метода алкалиметрического титрования кислоты сульфокамфорной в сульфокамфокаине.

Ситуационная задача № 48

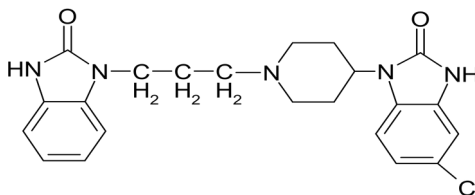
В аналитическую лабораторию фармацевтического предприятия поступили ампулы и флаконы с раствором фармацевтической субстанции, имеющей следующую химическую структуру и не отвечающей требованиям ФС по разделу «Описание» - наблюдалось пожелтение раствора:



1. Назовите данную субстанцию и охарактеризуйте химическое строение.
2. В соответствии с химическими свойствами дайте обоснование возможным изменениям субстанции при изготовлении лекарственной формы.
3. Предложите реакции идентификации и методы количественного определения субстанции. Напишите уравнения реакций.
4. Для количественного определения субстанции в растворе по ФС используется поляриметрический метод. В чем заключается особенность методики определения угла вращения растворов этой субстанции? Объясните явление мутаротации.

Ситуационная задача № 49

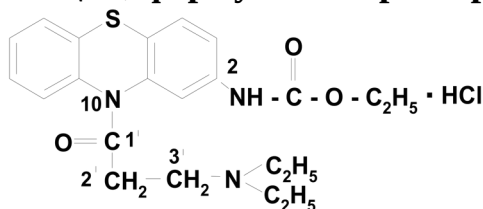
Обоснуйте комплекс испытаний для оценки качества фармацевтической субстанции, формула которой приведена ниже. Для этого:



1. Исходя из строения фармацевтической субстанции, охарактеризуйте физические свойства (цвет, растворимость в воде, этаноле, диметилформамиде).
2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения реакций.
3. Для определения данной субстанции в таблетках иногда рекомендуется метод ВЭЖХ со стандартным образцом. По какой характеристике проводят расчет количественного содержания? Приведите расчетную формулу.

Ситуационная задача № 50

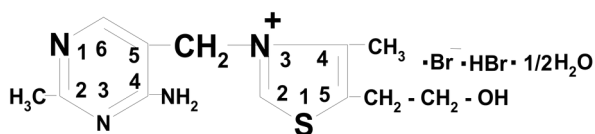
В технологии таблеток антиаритмического средства используется фармацевтическая субстанция, формула которой приведена ниже:



1. Приведите МНН указанной субстанции и ее торговые синонимы.
2. Укажите и назовите структурные фрагменты и функциональные группы.
3. Поясните использование методов УФ-спектрофотометрии и ТСХ для идентификации указанной субстанции. Какие способы определения посторонних примесей методом ТСХ Вам известны?
4. Приведите уравнения реакции идентификации, основанной на окислении указанного вещества, и аналитический эффект.
5. Объясните сущность кислотно-основного титрования указанного как основания в среде ледяной уксусной кислоты. Приведите уравнения реакций, индикатор. Поясните проведение контрольного опыта.
6. Поясните правила техники безопасности при работе с фармацевтическими субстанциями данной фармакологической группы.

Ситуационная задача № 51

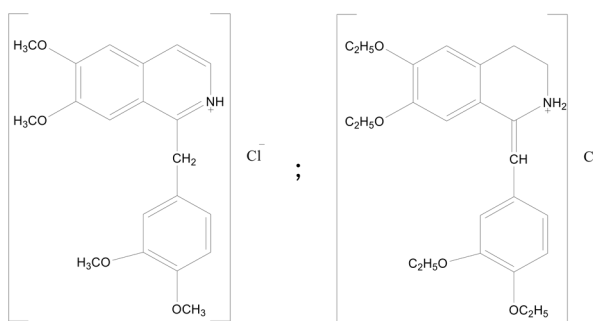
В ОТК фармацевтического предприятия поступила на анализ фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



1. Назовите указанную субстанцию и приведите ее МНН.
2. Укажите и назовите структурные фрагменты и функциональные группы.
3. Как отличить соль хлористоводородной кислоты приведенного выше основания от его солей бромистоводородной кислоты?
4. Напишите реакцию образования тioxрома и укажите ее аналитический эффект.
5. Назовите возможные методы количественного определения этой субстанции.
6. Приведите уравнения реакций количественного определения данной субстанции методом прямой аргентометрии по Фаянсу.

Ситуационная задача № 52

В ОКК фармацевтического предприятия поступили на анализ фармацевтические субстанции, имеющие следующую химическую структуру:

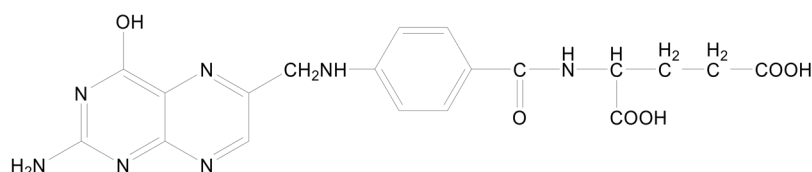


1. Назовите эти субстанции и охарактеризуйте химическое строение, отметив сходство и различие.
2. Какие общеалкалоидные и специальные реактивы можно использовать для идентификации этих субстанций?
3. Поясните возможность использования показателей «Описание» и «УФ-спектр» вещества для предварительного заключения о подлинности указанных субстанций.

4. Поясните возможность использования методов неводного титрования, аргентометрии, алкалиметрии для количественного определения указанных субстанций. Приведите уравнения химических реакций метода титрования в неводных растворителях.

Ситуационная задача № 53

В ОКК фармацевтического предприятия поступила на анализ фармацевтическая субстанция, имеющая следующую химическую структуру:



1. Назовите данную субстанцию и охарактеризуйте химическое строение, назовите функциональные группы.
2. При оценке качества данного лекарственного средства в образцах одной серии внешний вид не отвечал требованиям по разделу «Описание» - порошок был влажным и грязно-зеленого цвета. Дайте обоснование причинам изменения его качества по данному показателю в соответствии со способами получения и свойствами.
3. На основании химического строения предложите реакции идентификации. Напишите уравнения реакций, позволяющие идентифицировать фенольный гидроксил, ароматическую и алифатические аминогруппы.
4. Перечислите методы количественного определения данной субстанции, объясните сущность одного из них.

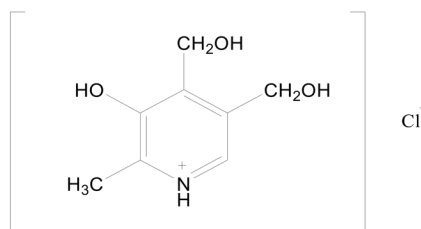
Ситуационная задача № 54

В ОКК фармацевтического предприятия поступила на анализ фармацевтическая субстанция серебра протеинат:

1. Охарактеризуйте состав серебра протеината и его физические свойства.
2. В соответствии с составом предложите реакции идентификации серебра протеината.
3. Изложите сущность количественного определения серебра протеината.
4. Как влияют условия хранения на стабильность серебра протеината?

Ситуационная задача № 55

В Испытательный центр поступила фармацевтическая субстанция, имеющая следующую химическую структуру:



1. Назовите эту субстанцию и охарактеризуйте ее химическое строение, назовите функциональные группы.
2. При определении примеси «метилловый эфир ...» в образцах одной серии появилось голубое окрашивание. Дайте обоснование причинам изменения его качества по данному показателю в соответствии со способами получения и свойствами.
3. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения реакций.
4. Объясните, как химические свойства влияют на характер спектров этой в различных растворителях?
5. Какие лекарственные препараты этой субстанции Вам известны?

Ситуационная задача № 56

Охарактеризуйте фармацевтическую субстанцию амброксол. Для этого:

1. Напишите структурную формулу, укажите функциональные группы и охарактеризуйте физические свойства.
2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения химических реакций.
3. Какие физико-химические методы могут быть использованы для анализа данной субстанции? Обоснуйте применение метода ТСХ для подтверждения подлинности амброксола и отсутствия в образце посторонних примесей. Поясните основы метода.

Ситуационная задача № 57

В ОКК фармацевтического предприятия, изготавливающего препарат «Антигриппокапс» поступила ацетилсалициловая кислота не

отвечающая требованиям ФС по разделу «Описание» - ощущался резкий запах кислоты уксусной. Дайте обоснование причинам изменения качества субстанции по данному показателю в соответствии со свойствами и условиями хранения, для этого:

1. Приведите структурную формулу ацетилсалициловой кислоты, охарактеризуйте ее строение.
2. Охарактеризуйте химические свойства и предложите реакции идентификации ацетилсалициловой кислоты. Напишите уравнения гидроксидной реакции.
3. Как определяют продукты деструкции ацетилсалициловой кислоты по ФС?
4. Дайте пояснения методу количественного определения ацетилсалициловой кислоты.
5. Какие еще лекарственные препараты ацетилсалициловой кислоты Вам известны?

Ситуационная задача № 58

В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция – ницерголин.

1. Напишите структурную формулу фармацевтической субстанции – ницерголин. Укажите фрагмент эрголин в структуре субстанции. Охарактеризуйте физические свойства.
2. При определении брома аналитик растворил субстанцию в воде, добавил растворы хлорамина, разведенной хлористоводородной кислоты и хлороформа, и, при взбалтывании, не получил оранжевого окрашивания хлороформного слоя. Объясните, в чем была ошибка аналитика.
3. Перечислите физико-химические методы, которые используются для испытания подлинности эргоалкалоидов. Более подробную характеристику приведите для метода ВЭЖХ. Какие характеристики метода используются для качественного и количественного определения?
4. Приведите уравнения химических реакций количественного определения с использованием неводных растворителей.

Ситуационная задача № 59

В комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей используется сироп «Коделак-фито», в состав которого входят (на 5 мл):

Кодеина фосфата	4,5 мг
Сухого экстракта термопсиса	10 мг
Сухого экстракта корня солодки	200 мг

Жидкого экстракта чабреца 1000 мг

1. К какой группе лекарственных средств относится кодеина фосфат, входящий в состав данного сиропа? Приведите его структурную формулу и охарактеризуйте строение.
2. В соответствии с химической структурой предложите реакции идентификации.
3. Какая реакция лежит в основе определения специфической примеси морфина в кодеине?
4. Перечислите известные Вам методы количественного определения кодеина фосфата и напишите уравнение реакции титрования кодеина фосфата раствором щелочи.
5. Как хранят препараты кодеина?

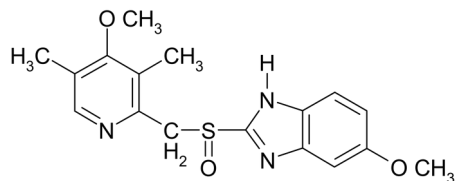
Ситуационная задача № 60

На фармацевтическом предприятии, получавшем резорцинол, было отмечено, что в образцах одной серии внешний вид не отвечал требованиям ФС по разделу «Описание» - образцы были отсыревшими и грязно-розового цвета.

1. Приведите химическую формулу и охарактеризуйте внешний вид резорцинола.
2. Дайте обоснование причинам изменения качества по данному показателю в соответствии с их химическими свойствами.
3. Укажите химические свойства данной субстанции, предложите реакции идентификации. Приведите уравнения реакций образования флюоресцеина.
4. Назовите метод количественного определения, приведенный в ФС. Напишите уравнения реакций.

Ситуационная задача № 61

В Испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



1. Назовите данную субстанцию и основные структурные фрагменты.
2. Предложите реакцию определения серы в данном соединении.
3. Количественное определение данной субстанции в лекарственных

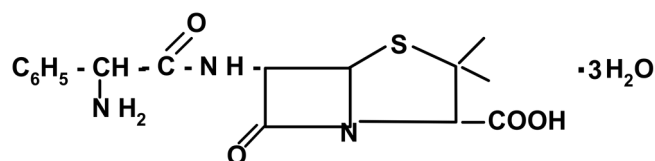
препаратах выполняют методом УФ-спектофотометрии. Объясните сущность данного метода. Чем характеризуется спектр поглощения? Какие способы расчета Вам известны?

4. Какие еще методы количественного определения данной субстанции Вы можете предложить?

5. Как используются препараты данной субстанции в медицинской практике?

Ситуационная задача № 62

При оценке качества фармацевтической субстанции следующего химического строения:



в образцах одной серии показатели «Описание» и «Растворимость» не отвечали требованиям ФС – порошок был отсыревшим и трудно растворялся в воде. Дайте обоснование причинам изменения его качества по данным показателям в соответствии с химическими свойствами субстанции.

1. Назовите данную субстанции, охарактеризуйте ее химическое строение и показатели «Описание» и «Растворимость».

2. К какому классу соединений относится данная субстанция, каким способом ее получают в промышленности?

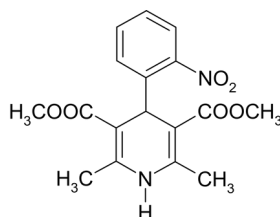
3. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Объясните, как можно обнаружить органически связанную серу и алифатическую аминогруппу в молекуле данной субстанции. Напишите уравнения реакций.

4. Поясните возможность определения данной субстанции методом УФ-спектрофотометрии.

5. Какие еще методы количественного определения данной субстанции Вам известны?

Ситуационная задача № 63

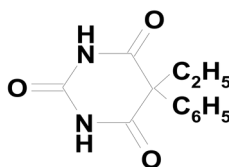
В Испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



1. Дайте МНН и возможные торговые синонимы данной субстанции.
2. Охарактеризуйте химическое строение фармацевтической субстанции и физические свойства.
3. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации.
Раствор данной субстанции в диметилформаиде после добавления спиртового раствора гидроксида калия приобретает красное окрашивание. Наличие, какой функциональной группы подтверждает указанная реакция? Напишите уравнение химической реакции.
4. Какие методы количественного определения можно использовать для данной субстанции и ее лекарственных препаратов? Напишите уравнения реакций определения методом неводного титрования.

Ситуационная задача № 64

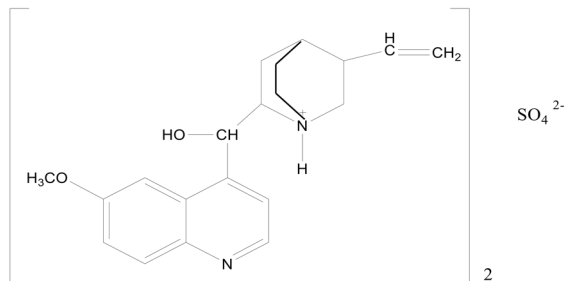
На анализ поступила фармацевтическая субстанция следующей структуры:



1. Назовите эту субстанцию и охарактеризуйте химическое строение.
2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения реакций при определении субстанции методом кислотно-основного титрования в неводных растворителях и реакцию образования соли с нитратом кобальта.
3. Поясните, почему может изменяться значение pH среды водной суспензии данной субстанции.
4. Поясните, как можно отличить данную субстанцию от других производных этого класса соединений?
5. Как используются лекарственные препараты данной субстанции в медицинской практике?

Ситуационная задача № 65

В условиях промышленного производства получают лекарственный препарат (таблетки), содержащий фармацевтическую субстанцию следующей химической структуры:



1. Назовите эту субстанцию и охарактеризуйте химическое строение, физико-химические свойства (внешний вид, растворимость, спектральные и оптические характеристики) и их использование для оценки качества.
2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения реакций образования талеохина и метода титрования в среде неводных растворителей.
3. Какие оптические изомеры этого соединения Вам известны, что является источником получения данной субстанции?

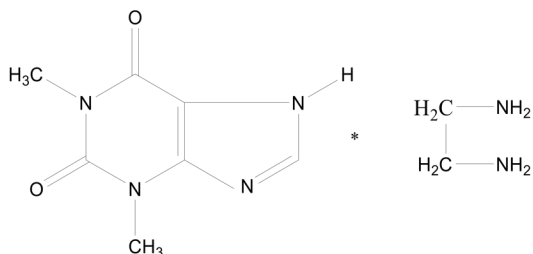
Ситуационная задача № 66

Химико-фармацевтическим предприятием изготовлено лекарственное средство – аэрозоль «Ингалипт». Приведите комплекс испытаний для характеристики качества сульфаниламида (стрептоцида), входящего в состав данного средства, для этого:

1. Приведите его структурную формулу, укажите функциональные группы.
2. Почему при неправильном хранении порошок сульфаниламида может приобретать желтоватый оттенок?
3. Предложите групповые и дифференцирующие реакции для его обнаружения в лекарственных средствах. Напишите уравнение реакции с солями кобальта.
4. Приведите методы количественного определения сульфаниламида. Напишите уравнение реакции одного из химических методов.
5. Как применяется сульфаниламид в медицинской практике?

Ситуационная задача № 67

На фармацевтическое предприятие для получения раствора для инъекций поступила фармацевтическая субстанция следующей структуры:

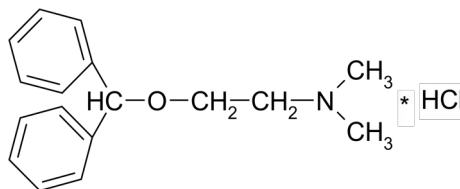


При приготовлении раствора для инъекций из субстанции данной серии технологи обнаружили неполное растворение субстанции в воде для инъекций. Дайте этому обоснование в соответствии со свойствами субстанции. Предложите другие испытания, характеризующие ее качество, для этого:

1. Приведите МНН и синонимы данной субстанции, назовите вещества, входящие в эту субстанцию.
2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации и методы количественного определения. Напишите уравнения реакций.
3. Укажите фармакологическое действие данной субстанции и формы выпуска.

Ситуационная задача № 68

В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



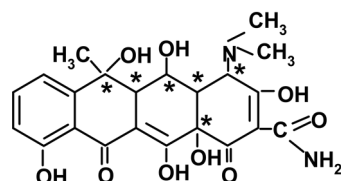
1. Назовите МНН и возможные торговые синонимы субстанции.
2. Приведите схему синтеза данной субстанции и назовите ее структурные фрагменты.
3. Охарактеризуйте спектрофотометрический метод и покажите возможность использования его в качественном анализе данной субстанции. Приведите уравнение реакции идентификации субстанции с кислотой серной концентрированной.

4. Приведите уравнения химических реакций при титровании субстанции хлорной кислотой в среде ледяной уксусной кислоты. Укажите индикатор.

5. Как используются препараты данной субстанции в медицинской практике?

Ситуационная задача № 69

На фармацевтическое предприятие для получения таблеток поступила фармацевтическая субстанция следующего химического строения:



Обоснуйте испытания, характеризующие ее качество, для этого:

1. Назовите субстанцию, охарактеризуйте ее химическое строение. К какому классу соединений относится данная субстанция?

2. Перечислите основные реакции на функциональные группы данной субстанции. Приведите одно из уравнений реакции идентификации субстанции.

3. Наличие каких фрагментов структуры обуславливает использование спектрофотометрии для качественного и количественного анализа этой субстанции?

4. Каким методом проверяют биологическую активность антибиотиков?

5. На чем основано определение биологической активности антибиотиков?

6. Какое действие оказывают химиотерапевтические средства?

Ситуационная задача № 70

В медицинской практике используется антибиотик широкого спектра действия – ампициллин:

1. Приведите структурную формулу ампициллина и охарактеризуйте его химическое строение. К какому классу соединений он относится?

2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации ампициллина. Напишите уравнения реакций образования комплексных солей гидроксамовых кислот.

3. Какие методы количественного определения ампициллина Вам известны? Объясните сущность метода формольного титрования.

4. Приведите уравнения реакций определения содержания воды в ампициллине методом К. Фишера?

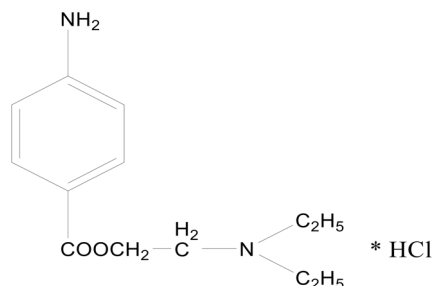
Ситуационная задача № 71

Фармацевтическое предприятие производит таблетки аскорбиновой кислоты 0,1 г с глюкозой:

1. Приведите структурные формулы аскорбиновой кислоты и глюкозы, охарактеризуйте их строение.
2. Для определения этих веществ в составе таблеток дайте сравнительную оценку их химических свойств.
3. Предложите реакции идентификации и методы количественного определения при их совместном присутствии. Напишите уравнения реакций.
4. Какие еще методы определения аскорбиновой кислоты Вам известны?

Ситуационная задача № 72

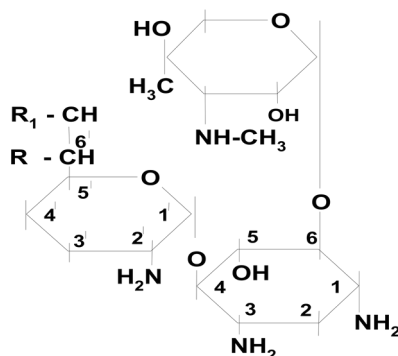
В медицинской практике используются суппозитории, содержащие фармацевтическую субстанцию, химическое строение которой приведено ниже:



1. Дайте название, охарактеризуйте химическое строение субстанции, физико-химические свойства (внешний вид, растворимость, значение pH раствора, спектральные характеристики) и их использование для оценки качества.
2. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации.
3. Обоснуйте методы количественного определения этой субстанции. Напишите уравнения реакций нитритометрического метода, поясните его особенности.
4. При определении посторонних примесей методом ТСХ содержание этих примесей оказалось выше нормы. Поясните появление этих примесей и что будет наблюдаться на хроматограмме при этом.
5. Как используются лекарственные препараты данной субстанции в медицинской практике?

Ситуационная задача № 73

На фармацевтическое предприятие для получения раствора для инъекций поступила фармацевтическая субстанция следующего строения:



1. К какой группе лекарственных средств относится данная субстанция?
2. Назовите субстанцию и основные фрагменты ее химической структуры.
3. Поясните, на чем основано использование поляриметрии для подтверждения подлинности данной субстанции.
4. Предложите качественные реакции, исходя из наличия некоторых функциональных групп.
5. Какой метод количественного анализа Вы можете предложить для данной субстанции?
6. Как используются препараты данной субстанции в медицинской практике?

Ситуационная задача № 74

На химико-фармацевтическое предприятие поступила фармацевтическая субстанция циннаризин для производства лекарственного препарата таблетки. Обоснуйте комплекс испытаний данной субстанции по ФС, для этого:

1. Приведите структурную формулу циннаризина, охарактеризуйте его строение и физические свойства.
2. Предложите способы идентификации субстанции, поясните как можно обнаружить третичную аминогруппу в молекуле циннаризина? Напишите уравнения реакций.
3. Перечислите методы количественного определения циннаризина. Напишите уравнения реакций титрования субстанции раствором кислоты. Поясните особенности метода.
4. Как используются препараты данной субстанции в медицинской практике?

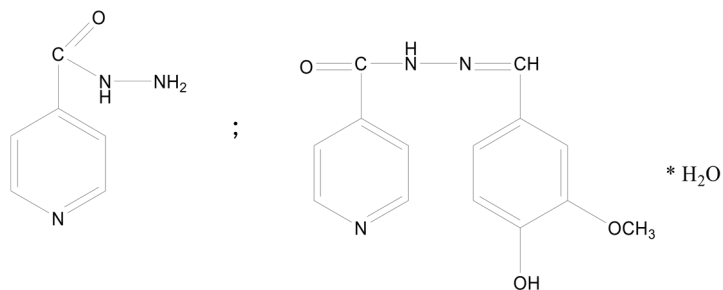
Ситуационная задача № 75

В состав сиропов от кашля «Бронхолитин» и «Бронхоцин» входит фармацевтическая субстанция эфедрин:

1. Приведите структурную формулу эфедрина, охарактеризуйте его строение, какой вид изомерии характерен для эфедрина.
2. Для аналитического контроля этой субстанции дайте оценку химических свойств, предложите реакции идентификации. Напишите уравнения реакций.
3. Перечислите возможные методы количественного определения эфедрина. Приведите уравнения химических реакций метода неводного титрования.
4. Можно ли провести количественное определение эфедрина гидрохлорида путем титрования 0,1 М раствором серебра нитрата с индикатором бромфеноловым синим? Поясните особенности данного определения.

Ситуационная задача № 76

На фармацевтическое предприятие для получения таблеток поступили фармацевтические субстанции следующего строения:



1. Назовите эти субстанции и охарактеризуйте химическое строение, укажите функциональные группы.
2. Дайте сравнительную оценку химических свойств данных субстанций, предложите групповые и дифференцирующие реакции для их обнаружения. По каким показателям, кроме химических реакций, можно отличить эти субстанции друг от друга?
3. При определении посторонних примесей методом ТСХ допустимой примеси оказалось выше нормы, предлагаемой НД. Поясните, как проводится данное определение.
4. Приведите методы количественного определения. Напишите уравнения реакций броматометрического определения одной из этих субстанций.

Ситуационная задача № 77

На фармацевтическое предприятие для получения таблеток, покрытых оболочкой, поступила фармацевтическая субстанция **симвастатин**:

1. Приведите и охарактеризуйте химическую структуру симвастатина.
2. Почему идентификацию симвастатина можно проводить методом ИК-спектроскопии. В чем сущность метода ИК-спектроскопии?
3. При сравнении ИК-спектра полученной субстанции с прилагаемым спектром стандартного образца симвастатина аналитик не увидел полного совпадения полос. Как это можно объяснить?
4. Обоснуйте возможность определения посторонних примесей в симвастатине методом ТСХ.
5. Укажите формы выпуска и применение симвастатина.

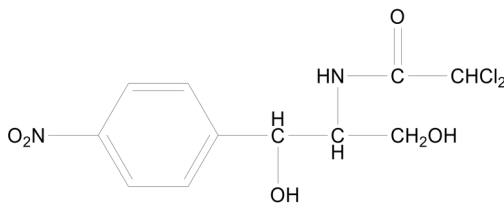
Ситуационная задача № 78

Для приготовления настоек и экстрактов, а также некоторых жидких лекарственных форм используется **этанол**:

1. Охарактеризуйте физические свойства этанола.
2. Приведите реакции идентификации этанола. Какие физические константы используются также для этой цели?
3. Объясните сущность метода определения концентрации этанола по плотности. Что такое относительная плотность раствора? Как ее определить?

Ситуационная задача № 79

На химико-фармацевтическое предприятие для производства таблеток поступила фармацевтическая субстанция следующего химического строения:



При оценке качества этой субстанции было отмечено несоответствие внешнего вида по разделу «Описание» - порошок был зеленовато-желтого цвета. Дайте обоснование причинам изменения ее качества по данному показателю в соответствии со свойствами и способами получения.

Обоснуйте комплекс испытаний, характеризующий качество данной

фармацевтической субстанции, для этого:

1. Приведите МНН и известные Вам синонимы данной субстанции. Охарактеризуйте ее химическое строение и физические свойства.
2. В соответствии с химическим строением обоснуйте реакции для установления подлинности данной субстанции. Напишите уравнения реакций с раствором натрия гидроксида и с солями меди.
3. Перечислите методы количественного определения этой субстанции. Напишите уравнения реакций нитритометрического метода, поясните его особенности при определении данной субстанции.
4. Как используются препараты данной субстанции в медицинской практике?

Ситуационная задача № 80

В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция эpineфрина битартрат.

1. Приведите и охарактеризуйте химическую структуру эpineфрина.
2. Основываясь на химическом строении вещества, поясните, почему в разделе «Описание» указано, что препарат *легко изменяется под действием света и кислорода воздуха*, какие условия необходимо соблюдать при его хранении.
3. Поясните, почему в качестве реакции идентификации эpineфрина используется реакция с хлоридом железа (III)? Чем можно объяснить появление красно-фиолетового окрашивания при использовании раствора йода при pH-6,5. Приведите уравнение реакции.
4. С помощью какого прибора Вы определите показатель «Удельный показатель поглощения», по какой формуле рассчитаете его значение? Какой метод лежит в основе этого определения?
5. Почему для количественного определения эpineфрина используется титрование 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты? Назовите метод и напишите уравнения химических реакций.

Содержание

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. ЛП группы фенолов. Броматометрия в количественном анализе ЛС группы фенолов. Ароматические кислоты и их производные: кислоты бензойная, салициловая и их натриевые соли. Амиды салициловой кислоты: салициламид, осалмид (оксафенамид). Сложные эфиры салициловой кислоты: кислота ацетилсалициловая (аспирин), метилсалицилат, фенилсалицилат.....	9
2. Сложные эфиры салициловой кислоты: кислота ацетилсалициловая (аспирин), метилсалицилат, фенилсалицилат.....	51
3.Производные арилалкиламинов. Производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов (Эфедрина гидрохлорид ,Адреналина гидротартрат и норадреналина гидротартрат , Изопреналин (изадрин)). Производные гидроксофенилалкилатических аминокислот (Леводопа и метилдопа). Производные арилоксипропаноламинов (Анаприлин). Производные нитрофенилалкиламинов (Хлорамфеникол (левомицетин)). Йодированные производные арилалкилатических аминокислот (Тиреоидин).....	84
4. Лекарственные препараты на основе производных сульфаниловой кислоты...108	
5. Общая характеристика гетероциклических соединений. Требования к качеству, общие и частные методы анализа ЛС нитрофуранового ряда: нитрофурал (фурацилин), фуразолидон, нитрофурантоин (фурадонин), фурагин. Производные бензофурана: амидарон (кордарон), гризеофульвин.....	125
6. Синтетические производные имидазола: метронидазол, клонидина гидрохлорид (клофелин), нафазолина нитрат (нафтизин), ксилометазолин (галазолин), клотримазол, бендазола гидрохлорид (дибазол), омепрозол. Требования к качеству - методы анализа.....	139
7. Характеристика ЛП, производных пиразола: антипирин, метамизол- натрий (анальгин), фенилбутазон (бутадион), пропифеназон. Синтез, свойства на основе химической структуры. Общие и частные методы анализа. Характеристика алкалоида платифиллина (платифиллин гидротартрат) как производного пирролизидина.....	153
8. Лекарственные препараты, производные пиридина, производные пиридин-3- карбоновой кислоты: кислота никотиновая, никотинамид, никетамид (диэтиламид кислоты никотиновой); пикамилон. Производные пиридин-4- карбоновой кислоты (изоникотиновой кислоты): изониазид, фтивазид, ниламид. Производные тиамида	

изоникотиновой кислоты: этионамид, протионамид. Производные пиридина, производные 2,6-диалкилпиридина: пармидин, эмоксипин. Производные пиридинметинола: пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат. Производные 1,4-дигидропиридина: нифедипин, амлодипин, безилат, никардипин. Характеристика свойств, требования к качеству и методы анализа.....	169
9. Производные барбитуровой кислоты: барбитал, фенобарбитал, тиопентал-натрий, бензобарбитал (бензонал), гесабарбитал-натрий (гексенал). Фарманализ на основе химической структуры.....	204
10. Производные урацила: метилурацил, фторурацил; Нуклеозиды: тегафур (фторафур), зидавудин (азидотимидин) и др. Вопросы получения (синтез), фарманализ на основе химической структуры.....	221
11. Производные бензодиазепина: хлордiazепоксид (хлозепид), медазепам, диазепам (себазон), феназепам, оксазепам, нитразепам, общие и частные методы анализа, требования к качеству, применение, условия хранения и правила отпуска ЛП.....	234
12. Характеристика препаратов алкалоидов хинина, хинидина, папаверина, морфина, кодеина. Производные фенантренизохинолина (морфин, кодеин) и полусинтетические производные: апоморфина гидрохлорид, этилморфина гидрохлорид. Синтетические производные пиперидина и циклогексана.....	249
13. Алкалоиды - резерпин и физостигмин как фармакопейные препараты. Синтетические ЛП, производные индола: индометацин, арбидол, винпоцетин (кавинтон).	275
14. Алкалоиды атропин, скополамин и их соли и синтетические аналоги - гоматропина гидробромид, тропацин и др. Производные экгомина - кокаина гидрохлорид. Особенности химического строения, свойства, фарманализ, применение, правила отпуска лекарственных препаратов.....	286
15. Производные пурина, производные ксантина: кофеин, теобромин, аминофиллин (эуфиллин), дипрофиллин и др. Норадреналин, изадрин. Производные гидроксипропаноламинов (бета-адреноблокаторы): анаприлин, атенолол и др. Гироксифениламинокислоты: леводопа, метилдопа (метилдофа).....	306
ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ.....	328
ПЕРЕЧЕНЬ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «Фармацевтическая химия».....	376



Об авторе

Амирхожаева Дабыргуль Акимжановна — кандидат технических наук, ассоциированный профессор кафедры фармации Казахстанско-Российского медицинского университета, доцент ВАК. Окончила химический факультет Казахского государственного университета, аспирантуру Московского института стали и сплавов (г. Москва), где защитила кандидатскую диссертацию. Имеет многолетний опыт преподавательской и научной деятельности, является автором и соавтором более 50 научных статей, учебных пособий и методических рекомендаций. Научные интересы автора охватывают области фармацевтической химии, технологии лекарственных средств и

материаловедения. Активно участвует в подготовке специалистов фармацевтического профиля, в научных конференциях и образовательных проектах Республики Казахстан и ближнего зарубежья.