

Контроль качества лекарственных средств

Библиография Контроль качества лекарственных средств [Электронный ресурс] : учебник / под ред. Т. В. Плетенёвой - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970426340.html>

Авторы Т. В. Плетенёва, Е. В. Успенская, Л. И. Мурадова / под ред. Т. В. Плетенёвой

Издательство ГЭОТАР-Медиа

Год издания 2014

Прототип Электронное издание на основе: Контроль качества лекарственных средств : учебник / Т. В. Плетенёва, Е. В. Успенская, Л. И. Мурадова / под ред. Т. В. Плетенёвой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 560 с. - ISBN 978-5-9704-2634-0.

Оглавление

.....	1
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	3
ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ПРЕДМЕТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	7
ГЛАВА 2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА И СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	12
ГЛАВА 3. ГОСУДАРСТВЕННАЯ СИСТЕМА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	21
ГЛАВА 4. ПРОБЛЕМА ФАЛЬСИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ.....	25
ГЛАВА 5. ОТЕЧЕСТВЕННАЯ И МИРОВЫЕ ФАРМАКОПЕИ - ОСНОВА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	29
5.1. СТРУКТУРА ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ.....	30
5.2. РОЛЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ.....	35
5.3. МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	36
ГЛАВА 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, ЕГО НАЗНАЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ...	39
6.1. НОРМАТИВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	39
6.2. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА	42
ГЛАВА 7. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКЕ	48

7.1. ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКЕ	48
7.2. ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ.....	49
7.3. ВИДЫ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ	51
7.4. ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ЭКСПРЕССАНАЛИЗУ, ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ В АПТЕКЕ.....	58
7.6. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ.....	76
7.7. АНАЛИЗ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАНДАРТНЫХ РАСТВОРОВ.....	89
7.8. КОНЦЕНТРИРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ.....	92
7.9. КОЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ	96
7.10. АНАЛИЗ КАПЕЛЬ ДЛЯ НАРУЖНОГО И ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ.....	100
7.11. АНАЛИЗ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ЯДОВИТЫЕ ВЕЩЕСТВА.....	102
7.12. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ТВЕРДЫХ И МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ	106
ГЛАВА 8. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ.....	115
8.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭЛЕМЕНТОВ VIIA ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.....	121
8.4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭЛЕМЕНТОВ IIIA ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.....	163
8.5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭЛЕМЕНТОВ II И I ГРУПП ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.....	171
ГЛАВА 9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА d-ЭЛЕМЕНТОВ I И II ГРУПП ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ	179
9.1. СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА.....	184
9.2. ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ.....	185
ГЛАВА 10. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ.....	191
10.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ.....	211
10.4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	354
10.5. ПОНЯТИЕ ОБ АНТИБИОТИКАХ	502
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	507
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	507
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ	507
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ.....	507

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ» РОСЗДРАВНАДЗОРА.....	507
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ВОДА ОЧИЩЕННАЯ (ФС 42-0324-09) (ИЗВЛЕЧЕНИЯ)	508
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	510
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	511
ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	511
ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ПОДЛИННОСТИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	511
ПРИЛОЖЕНИЕ 5.....	519
ПРИЛОЖЕНИЕ 6.....	520
ПРОПИФЕНАЗОН.....	520
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	525

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АФК - активные формы кислорода

БАД - биологически активные добавки

БИК - инфракрасная (ИК) спектрометрия в ближнем диапазоне

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография

ГСО - государственный стандартный образец

ГФ - Государственная фармакопея

ГХ - газовая хроматография

ДМФА - диметилформамид

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕФ - Европейская фармакопея

ИБС - ишемическая болезнь сердца.

ИЮПАК (*IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry*) -
Международный союз теоретической и прикладной химии

ЛАЛ (*LAL - Limulus Amebocyte Lisate*) - водный экстракт (лизат) амебоцитов мечехвоста полифема

ЛВ - лекарственное вещество

ЛС - лекарственное средство

ЛФ - лекарственная форма

МНН - международное непатентованное название

МФ - Международная фармакопея

НАД - никотинамидадениндинуклеотид

НАДФ - никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НД - нормативный документ

НПВС - нестероидные противовоспалительные лекарственные средства

ОФС - общая фармакопейная статья

ПАБК - *p*-аминобензойная кислота

ПАСК - *p*-аминосалициловая кислота

ПОЛ - пероксидное окисление липидов

ПСЭ - периодическая система элементов

РНК - рибонуклеиновая кислота

РСО - рабочий стандартный образец

РФП - радиофармацевтические препараты

pK_a - отрицательный логарифм константы кислотности K_a

pK_b - отрицательный логарифм константы основности K_b

Трилон Б - динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты

ТСХ - хроматография в тонком слое сорбента

УФ - ультрафиолетовый

ФАД - флавинадениннуклеотид

ФВ - фармакопея Великобритании

ФМН - флавинмононуклеотид

ФС - фармакопейная статья

ФСП - фармакопейная статья предприятия

ФЯ - фармакопея Японии

ЦОГ - циклооксигеназа

ЭДТА - этилендиаминтетрацетат

CRS (*Chemical Reference Substance*) - химическая субстанция, используемая в качестве стандартного образца

GCP (*Good Clinical Practice*) - надлежащая клиническая практика

GDP (*Good Distribution Practice*) - надлежащая практика оптовой торговли

GLP (*Good Laboratory Practice*) - надлежащая лабораторная практика

GMP (*Good Manufacturing Practice*) - надлежащая производственная практика

GPP (*Good Pharmacy Practice*) - надлежащая фармацевтическая практика

Мг - относительная молекулярная масса

Ох - окислитель

Pg (ПГ) - простагландины

ppm (parts per million - частей на млн) - единица измерения концентрации, миллионная доля, например мкг/г

QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) - количественная корреляция структура-активность (ККСА)

Rd - восстановитель

ПРЕДИСЛОВИЕ

Работу по созданию учебника авторы осуществляли в рамках существующей учебной программы. При этом был использован богатый опыт, накопленный фармацевтами многих поколений, нашедший отражение в отечественной и зарубежных фармакопеях, текущей фармацевтической периодике и информационных банках данных по законодательным актам, стандартам, постановлениям. В результате обобщения этих материалов авторы пытались продемонстрировать учащимся всю систему управления качеством за период «жизни» лекарственных средств (ЛС) - от прогноза их создания до реализации в аптеке.

Особенность изложения учебного материала - использование сведений, содержащихся в мировых фармакопеях: Государственной фармакопее РФ (XI, XII, ч. 1), Европы, США, Японии, а также в монографиях и текущей научной периодике. То, что авторы при подготовке учебника использовали зарубежные фармакопеи, вполне оправдано, поскольку отечественная фармакопея в полном объеме не переиздавалась с 1968 г.

Авторы учебника - преподаватели кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского факультета Российского

университета дружбы народов (РУДН) и фармацевтического училища № 10 Департамента здравоохранения г. Москвы (Мосгорздрав):

Плетенева Татьяна Вадимовна - заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии РУДН, доктор химических наук, профессор.

Успенская Елена Валерьевна - доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии РУДН, кандидат химических наук.

Мурадова Людмила Ивановна - директор (по 2011 г.) Фармацевтического училища № 10 Департамента здравоохранения г. Москвы; заслуженный работник здравоохранения РФ.

Авторы будут признательны за критические замечания и пожелания по улучшению содержания учебника (tvplet@mail.ru).

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в фармации произошли значительные изменения, которые в первую очередь обусловлены появлением на отечественном фармацевтическом рынке новых лекарственных средств различных химических классов, внедрением в отечественную фармацию международных стандартов создания лекарственных средств и управления их качеством.

Современную нормативную документацию на лекарственные средства разрабатывают с учетом мировых достижений в области синтеза и анализа лекарственных и вспомогательных веществ. На международных форумах фармацевты постоянно обсуждают проблему гармонизации (согласования) фармакопей разных стран. Объединенная Европа унифицировала действия фармацевтических фирм различных государств при создании и контроле качества лекарственных средств в рамках Европейской фармакопеи (ЕФ). Это особенно важно в эпоху совершенствования аналитического приборостроения. Именно развитие и применение совершенных аналитических методов позволяют осуществлять скрининг химических соединений-«претендентов» и выбор из них наиболее эффективных и безопасных, контролировать в конечном продукте различные примеси, например остаточные органические растворители или токсичные оптические изомеры. Несомненным достижением в этом плане стало внедрение в систему контроля качества лекарственных средств экспресс-метода - ИК-спектроскопии в ближнем диапазоне, которая позволяет на базе спектральных библиотек после соответствующей статистической обработки спектров обнаружить фальсифицированные лекарственные средства без вскрытия упаковки.

Материалы, изложенные в главах учебника, посвящены различным вопросам фармацевтической химии: путям создания новых лекарственных средств, их классификации, государственной системе контроля качества, структуре

фармакопейных статей, контролю качества лекарственных средств заводского и аптечного производства.

ГЛАВА 1. ПРЕДМЕТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармацевтическая химия - наука о способах получения, свойствах, молекулярно-ионных механизмах биотрансформации лекарственных веществ, а также о методах контроля качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Фармацевтическая химия - раздел химической науки, она тесно связана с ее отдельными дисциплинами (рис. 1.1). Используя достижения базовых химических дисциплин, фармацевтическая химия решает задачу целенаправленного поиска новых лекарственных средств.

К примеру, современные компьютерные методы позволяют прогнозировать фармакологическое действие (терапевтический эффект) лекарственных средств. В химии сформировалось отдельное направление, связанное с поиском взаимно однозначных соответствий между структурой химического соединения, его свойствами и биологической активностью (метод QSAR или ККСА - количественная корреляция структура-активность).

Взаимосвязь «структура-свойство» можно обнаружить, например, сравнивая величины топологического (показателя, отражающего структуру лекарственного вещества) и терапевтического (отношение летальной дозы к эффективной LD_{50} / ED_{50}) индексов.

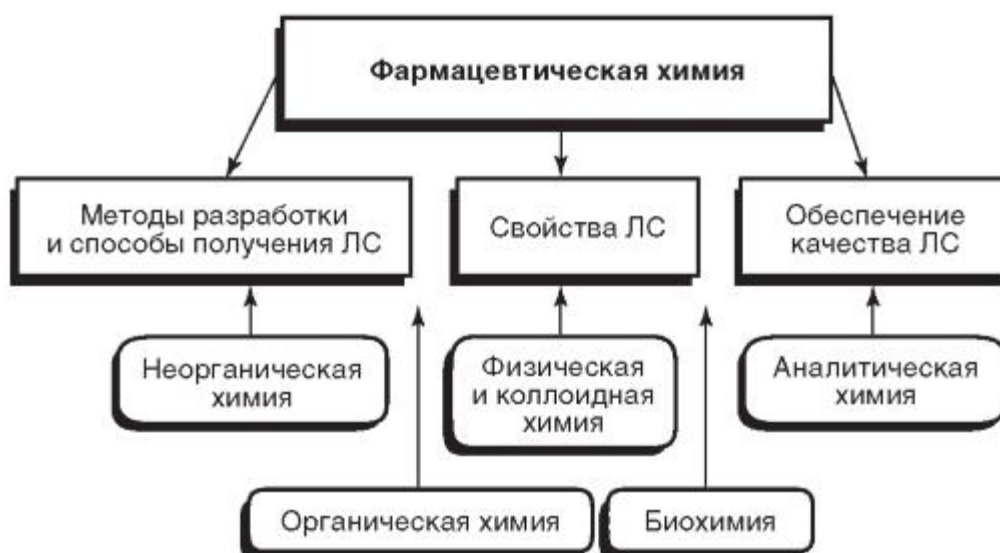


Рис. 1.1. Взаимосвязь фармацевтической химии с другими химическими дисциплинами

Фармацевтическая химия связана с другими естественнонаучными и медико-биологическими дисциплинами (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Взаимосвязь фармацевтической химии с естественнонаучными и специальными дисциплинами

Так, знание математики позволяет, в частности, применять метрологическую оценку результатов анализа лекарственных средств (ЛС), а знание физики - использовать фундаментальные законы природы и применять современные приборы при анализе и исследованиях ЛС. Ряд дисциплин медико-биологического профиля - биология, микробиология, физиология, патология - являются основой для понимания метаболизма лекарств.

Очевидна взаимосвязь между фармацевтической химией и специальными дисциплинами. Постоянный контроль (мониторинг) качества реагентов, вспомогательных веществ, промежуточных продуктов, фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм - важная составляющая технологических процессов фармацевтических предприятий.

Фармакогностические исследования не возможны без анализа растительного и других видов природного сырья. Организация фармации использует информацию фармацевтической химии для совершенствования системы стандартизации и контроля качества ЛС. Определение биологически активных соединений и их метаболитов в жидких средах организма (кровь, моча, слюна) во времени (фармакокинетика) позволяет решать задачи фармакологии, к примеру проводить оценку биоэквивалентности дженериковых ЛС их оригинальным аналогам.

Фармацевтическая химия лежит в основе развития нового направления исследования ЛС - фармакогенетики, позволяющей рационализировать применение ЛС с учетом индивидуальной генетической чувствительности.

Тесная взаимосвязь со всеми перечисленными дисциплинами обеспечивает решение современных проблем фармацевтической химии. В конечном счете эти проблемы сводятся к созданию новых, более эффективных и безопасных ЛС и разработке экспрессных и достоверных методов фармацевтического анализа.

В фармацевтической химии применяют общие (используемые и в других химических дисциплинах) и специальные (сугубо фармацевтические) термины. Рассмотрим некоторые из них, наиболее важные для курса фармацевтической химии, термины в соответствии с ОСТ 91500.05.0002-2001 «Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения».

Биодоступность - полнота и скорость всасывания лекарственных веществ (ЛВ), которые характеризуются его количеством, поступившим в организм, после применения лекарственного препарата.

Биоэквивалентность - равенство биодоступности в допустимых пределах одних и тех же лекарственных препаратов, приготовленных разными производителями.

Валидация - оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукции утвержденным требованиям.

Воспроизведенные ЛС (дженерики) - ЛС, поступившие в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальные ЛС.

Вспомогательное вещество - относительно индифферентное в химическом и биологическом отношении вещество, разрешенное к медицинскому применению в целях получения лекарственной формы, придания или сохранения определенных свойств лекарственного препарата.

Качество лекарственного препарата - совокупность свойств, которые придают лекарственному препарату способность соответствовать своему назначению и отвечать требованиям, установленным стандартом.

Лекарственная форма - состояние, придаваемое ЛС или лекарственному растительному сырью, удобное для применения, обеспечивающее необходимый лечебный эффект.

Лекарственное (фармацевтическое) сырье - ЛС, лекарственное растительное сырье, вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению для производства лекарственных препаратов или другой фармацевтической продукции или полуфабрикатов. Фактически понятие «сырье» включает все исходные материалы, поступающие в производство для переработки с целью получения готового продукта или полуфабриката.

Лекарственные средства - вещества, применяемые для профилактики, диагностики и лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

Лекарственные препараты - дозированные ЛС в определенной лекарственной форме, готовые к применению.

В зарубежной литературе иногда используют термин «фармацевтические (или лекарственные) продукты». Это связано с тем, что около 95% ЛС представляют собой лекарственные формы промышленного производства. Таким образом, можно отличить

готовые промышленные формы от лекарственных субстанций и ЛС, изготовленных в аптеках.

Наркотическое средство - ядовитое или сильнодействующее ЛС, требующее ограниченного применения и отнесенное к наркотическим в соответствии с законодательством. Наркотические средства реализуют по особым правилам, установленным Министерством здравоохранения и социального развития РФ.

Психотропные вещества - вещества, включенные в перечень, составленный и обновляемый в соответствии с Конвенцией о психотропных веществах 1971 г. и законодательством РФ.

Патентованные лекарственные средства - ЛС, право на производство и продажу которых охраняется патентным законодательством РФ.

Незаконные копии лекарственных средств - ЛС, поступившие в обращение с нарушением патентного законодательства РФ.

Оригинальные лекарственные средства - ЛС, поступившие в обращение с зарегистрированными собственными названиями.

Радиоактивное средство - ЛС, применяемое в медицинской практике в связи с его способностью к ионизирующему излучению.

Сертификат - письменное свидетельство (гарантия) того, что качество ЛС (эффективность, безопасность) отвечает установленным требованиям спецификаций, а производственный процесс - правилам *GMP*.

Сертификация лекарственных средств - процесс компетентного подтверждения специально аккредитованными органами безопасности и соответствия качества ЛС требованиям нормативных документов (НД).

Биоэквивалентность - равенство биодоступности в допустимых пределах одних и тех же лекарственных препаратов, приготовленных разными производителями.

Валидация - оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукции утвержденным требованиям.

Воспроизведенные ЛС (дженерики) - ЛС, поступившие в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальные ЛС.

Вспомогательное вещество - относительно индифферентное в химическом и биологическом отношении вещество, разрешенное к медицинскому применению в целях получения лекарственной формы, придания или сохранения определенных свойств лекарственного препарата.

Качество лекарственного препарата - совокупность свойств, которые придают лекарственному препарату способность соответствовать своему назначению и отвечают требованиям, установленным стандартом.

Лекарственная форма - состояние, придаваемое ЛС или лекарственному растительному сырью, удобное для применения, обеспечивающее необходимый лечебный эффект.

Лекарственное (фармацевтическое) сырье - ЛС, лекарственное растительное сырье, вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению для производства лекарственных препаратов или другой фармацевтической продукции или полуфабрикатов. Фактически понятие «сырье» включает все исходные материалы, поступающие в производство для переработки с целью получения готового продукта или полуфабриката.

Лекарственные средства - вещества, применяемые для профилактики, диагностики и лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

Кроме того, не только в химии, но и в дисциплинах медикобиологического профиля (фармакология, токсикология) давно осуществлен переход на международную систему единиц измерения. В частности, доза препарата выражается не в единицах массы, а отношением количества вещества к единице массы тела (моль/кг). Концентрация ЛС, значения его биоэквивалентности также должны быть представлены с использованием единиц количества вещества (моль) или их производных (ммоль, мкмоль). В

противном случае не представляется возможным сравнивать биологические активности различных веществ.

Этих ошибок удастся избежать, осуществляя подготовку НД в строгом соответствии с международными требованиями к терминологии и единицам измерения.

Известно несколько типов классификации ЛС. Среди них для фармацевтической химии важна химическая классификация, согласно которой вещества объединены в группы в соответствии с их химической природой. При химической классификации рассматривают два больших класса: ЛС неорганической и органической природы.

Фармакологическая классификация ЛС отражает преимущественное действие препарата на ту или иную систему организма (сердечно-сосудистую, нервную и т.д.). Внутри групп фармакологической классификации препаратов может рассматриваться фармакотерапевтическая классификация - лекарственные препараты группируют в зависимости от применения для лечения определенного заболевания (противомикробные, противовирусные препараты, снотворные, гипотензивные, кардиотонические, местноанестезирующие, анальгезирующие средства и т.д.).

ГЛАВА 2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА И СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для получения неорганических ЛС используют минеральное сырье (природные источники). Например, для приготовления ЛС натрия хлорида (*Natrii chloridum*) NaCl применяют природные растворы - воды озер и морей; калия хлорида (*Kalii chloridum*) KCl - минералы, такие как сильвинит $KCl \cdot NaCl$, карналлит $KCl \cdot MgCl_2 \cdot 6H_2O$; кальция хлорида (*Calcii chloridum*) $CaCl_2$ - мел или мрамор $CaCO_3$; кислоты борной (*Acidum boricum*) H_3BO_3 - сассолин или бура $Na_2B_4O_7$.

Синтетические органические ЛС получают из продуктов переработки каменного угля, нефти, дерева, горючих сланцев. Выделенные при этом индивидуальные органические соединения являются реагентами в органическом синтезе ЛВ. Таким способом осуществлен полный химический синтез антибиотика хлорамфеникола (левомицетина) и алкалоида кофеина.

Источником получения органических ЛВ служит растительное лекарственное сырье. Из него получают алкалоиды, терпены, гликозиды, витамины, эфирные и жирные масла, белки, углеводы. Растительное сырье пригодно также для получения галеновых препаратов.

Гормональные препараты готовят из сырья животного происхождения (органы и ткани животных). Для получения антибиотиков используют

различные микроорганизмы. Известны полусинтетические антибиотики, которые являются синтетическими производными антибиотиков, выделенных из микроорганизмов (например, пенициллины и цефалоспорины). Полусинтетический способ применяют для получения и других групп ЛС: алкалоидов, витаминов, гормонов, анаболических стероидных препаратов.

В середине XIX в., в эпоху бурного развития органической химии, помимо ЛВ, полученных из растительного, животного и минерального сырья, начали применять синтетические ЛС. В начале XX в. появились первые антимикробные сыворотки, профилактические вакцины и антидоты. В XX в. было создано большое число новых синтетических ЛС - противоопухолевых, гипотензивных, сердечно-сосудистых, антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, психотропных, противодиабетических и др. Номенклатура ЛС расширяется с каждым годом.

Создание лекарственного препарата - длительный процесс, включающий несколько основных этапов: от прогнозирования до реализации в аптеке (рис. 2.1).

В создании новых ЛС участвуют представители многих профессий: химики, биологи, фармацевты (провизоры), фармакологи, токсикологи, врачи-клиницисты. Однако совместные усилия специалистов не всегда завершаются успешно. Из мировой фармацевтической практики следует, что из 10 тыс. вновь синтезированных органических соединений только одно может быть применено в качестве ЛС.

Основой прогнозирования биологической активности ЛВ является установление связи между фармакологическим действием (биологической активностью) и структурой с учетом физикохимических свойств ЛВ и биологических сред (рис. 2.2).

Как видно из рисунка, химическое соединение для проявления биологической активности должно обладать рядом физикохимических параметров, соответствующих аналогичным характеристикам биологических сред. Только в случае оптимального сочетания таких свойств химическое соединение может рассматриваться как «претендент» на участие в фармакологическом скрининге.

Перечисленные физико-химические параметры ЛВ являются функцией его структуры. Количественную оценку биологической активности органических соединений позволяет осуществить уже упомянутый ранее QSAR (ККСА)-метод.



Рис. 2.1. Периоды создания лекарственного средства

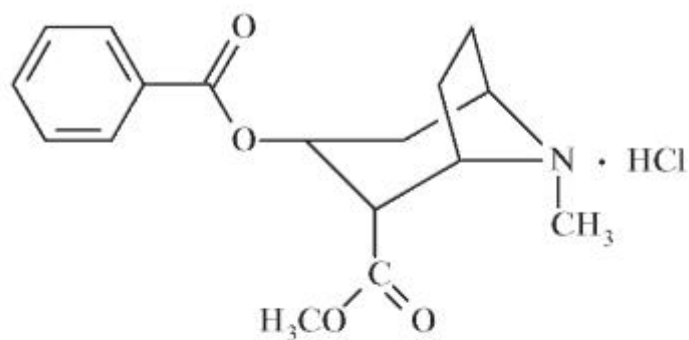


Рис. 2.2. Зависимость биологической активности лекарственного средства от физико-химических свойств лекарственного вещества и биологической среды

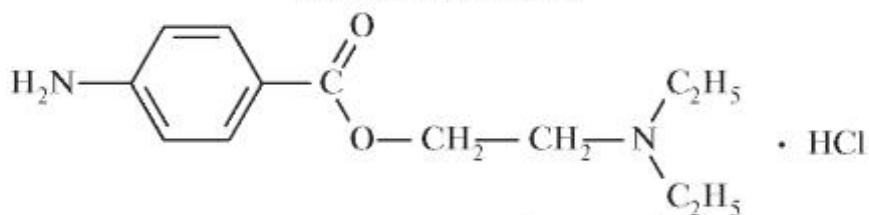
Рассмотрим отдельные примеры, демонстрирующие основные пути создания ЛС.

Модификация структур известных лекарственных средств

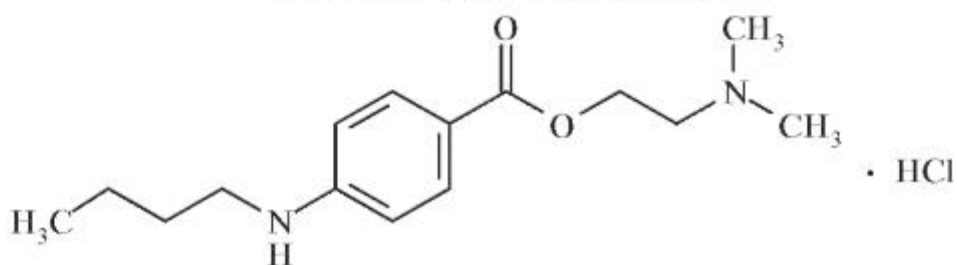
Наглядным примером может служить получение синтетических анестетиков - прокаина (новокаина), тетракаина (дикаина), являющихся структурными аналогами природного алкалоида кокаина. Кокаин - дициклическое соединение, в состав которого входят пирролидиновое и пиперидиновое кольца. Все 3 вещества относятся к фармакологической группе местных анестетиков, обратимо блокирующих проведение нервного импульса. В формулах кокаина, прокаина и тетракаина можно выделить аналогичные группы: ароматическое кольцо (липофильная группа), соединенное через эфирную группу с ионизируемой группой - третичным амином (гидрофильная группа):



кокаина гидрохлорид

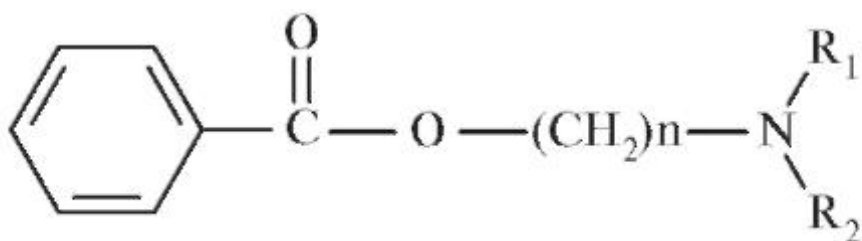


прокаина гидрохлорид (новокаин)

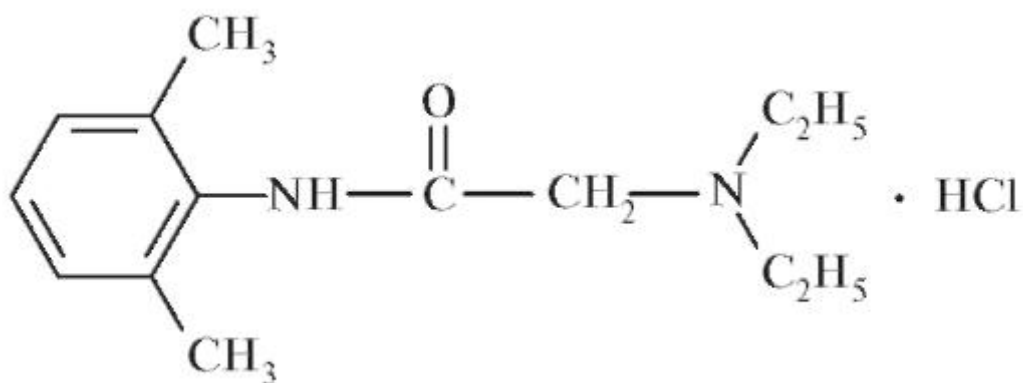


тетракаина гидрохлорид (дикаин)

Как видно из приведенных формул, кокаин, прокаин (новокаин) и тетракаин (дикаин) демонстрируют геометрическую однотипность структурных фрагментов:



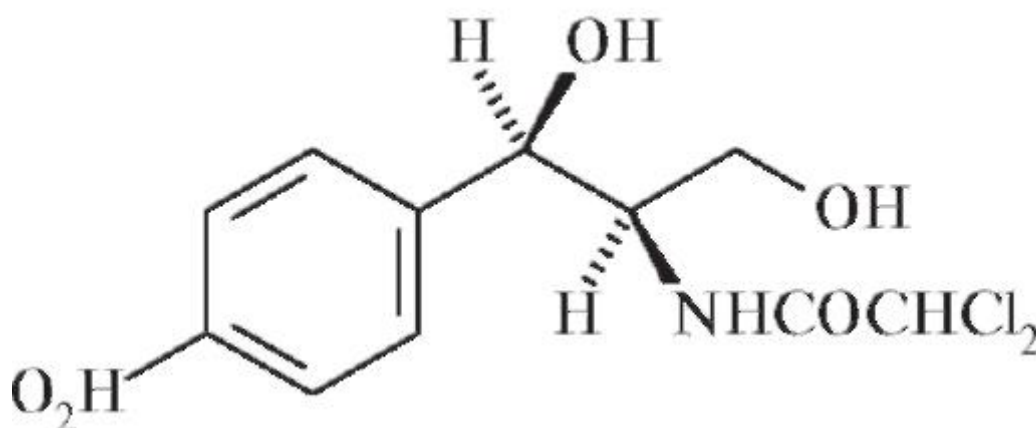
К группе местных анестетиков относится также лидокаин. В отличие от рассмотренных выше ЛВ, молекула лидокаина вместо эфирной содержит амидную группу:



Другим примером создания ЛС путем модификации известных препаратов является получение новых ЛС группы пенициллинов, цефалоспоринов, сульфаниламидов.

Копирование известных физиологически активных веществ

В качестве примера приведем разработку полного химического синтеза антибиотика хлорамфеникола:



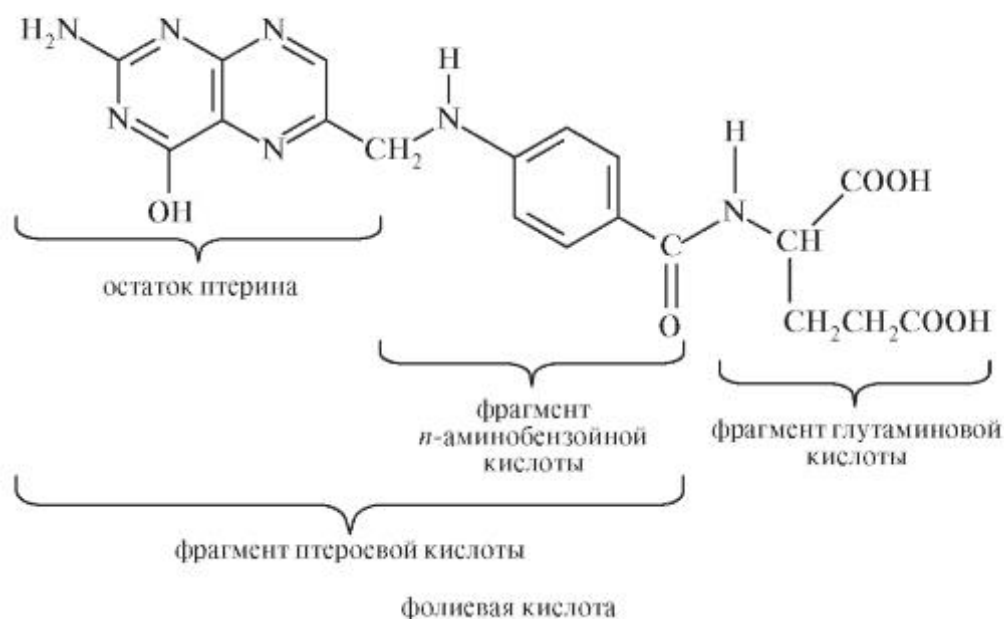
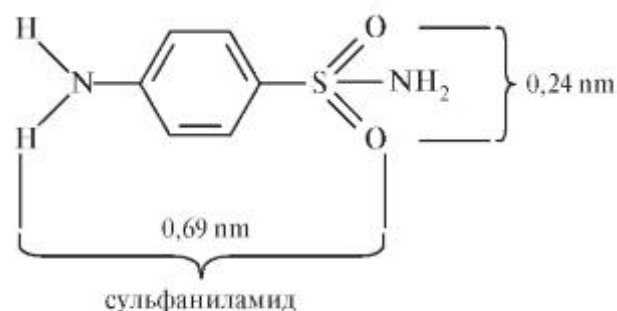
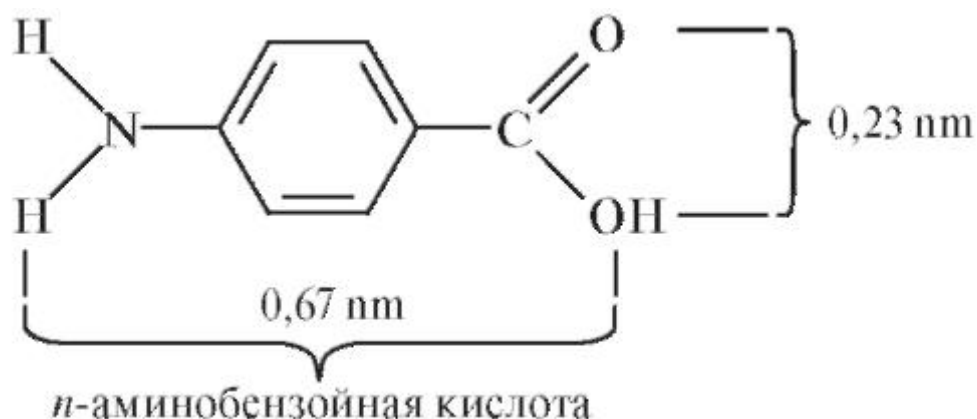
Хлорамфеникол был выделен из культуральной жидкости *Streptomyces venezuelae*. В настоящее время в промышленности его получают 10-стадийным синтезом из стирола.

Как следует из приведенных примеров, оба рассмотренных подхода близки по своей сути. Однако следует подчеркнуть, что в отличие от местных анестетиков при копировании природного левомицетина небольшие изменения в его структуре ведут к уменьшению или полной потере активности этого антибиотика.

Поиск антиметаболитов (антагонистов естественных метаболитов)

Испытания *in vitro* антибактериальных свойств красного красителя прontosила продемонстрировали его неэффективность. Однако *in vivo* прontosил показал высокую активность против гемолитического стрептококка. Оказалось, что прontosил в организме превращался в активное ЛВ - сульфаниламид. За всю историю развития сульфаниламидных препаратов на фармацевтическом рынке появилось около 150 различных его модификаций.

Сульфаниламиды являются структурными геометрическими аналогами *n*-аминобензойной кислоты (ПАБК):



ПАБК - ростовой фактор для некоторых микроорганизмов, которые синтезируют из нее фолиевую кислоту.

Сульфаниламиды нарушают синтез фолиевой кислоты таким образом, что образуется псевдофолиевая кислота с сульфаниламидом в структуре. Это приводит к прекращению роста бактериальных клеток.

Исследование метаболизма лекарств позволяет создавать пролекарства с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Некоторые ЛС превращаются в организме в более активные метаболиты. Например, антидепрессант имипрамин превращается в более активный дезипрамин, также применяющийся как ЛС. Широко применяемый для лечения гипертонической болезни препарат группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприл (престариум) - предшественник лекарства. В организме он метаболизируется в более активный метаболит периндоприлат.

Еще одним примером могут стать ингибиторы АПФ, содержащие карбоксильную группу. Так, эналаприл всасывается при приеме внутрь на 60% и гидролизуеться в печени под влиянием карбоксиэстераз до активного эналаприлата. Необходимо отметить, что всасывание эналаприлата при пероральном применении - не более 10%.

Использование в терапии новых свойств уже известных лекарственных препаратов

Широко применяемый аспирин (ацетилсалициловая кислота) может оказывать не только противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, но и антиагрегационное действие и назначается при ишемической болезни сердца (ИБС) и риске ее развития.

Создание комбинированных препаратов

Одновременное действие компонентов бисептола (бактрима) - триметоприма и сульфаметоксазола характеризуется синергизмом, т.е. усилением действия при их комбинированном применении. Это позволяет использовать ЛВ в более низких дозах и тем самым снижать их токсичность. Сочетание указанных ЛВ обеспечивает высокую бактерицидную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе бактерий, устойчивых к сульфаниламидным препаратам.

Копирование известных лекарственных препаратов

Создание оригинальных лекарственных препаратов требует значительных экономических затрат, так как включает в себя длинную цепь от отбора веществ-кандидатов до внедрения в технологический процесс и получения

нового лекарственного препарата. Оригинальные ЛС защищены патентом. Все это определяет значительную стоимость ЛС по сравнению с существующими аналогами. По окончании действия патента другие фармацевтические предприятия используют для производства ЛС-аналогов те субстанции, у которых закончился период патентной защиты. Эти препараты имеют другие торговые названия и называются воспроизведенными ЛС, или дженериками (generics).

При создании ЛС конечный результат должен быть нацелен на обеспечение основных требований - их безопасности и эффективности. Например, метамизол натрия (анальгин), как и другие

производные пиразола (ненаркотические анальгетики - болеутоляющие, жаропонижающие, противовоспалительные средства), оказывает влияние на функцию кроветворения, вызывает аллергические реакции, увеличивает риск возникновения злокачественных новообразований. Именно из-за этих побочных эффектов во многих странах запретили использование препаратов данной группы, однако их производят в Польше, Болгарии, Индии, России.

Контрольные вопросы и задания

- Каковы цели и задачи фармацевтической химии?
- Охарактеризуйте типы классификации ЛС. Укажите их преимущества и недостатки.
- Назовите источники получения ЛС неорганической и органической природы. Приведите примеры полусинтетических ЛС.
- Перечислите основные периоды разработки нового ЛС.
- Дайте определение понятиям «дженерики» и «оригинальные лекарственные средства».
- Какова взаимосвязь между физико-химическими свойствами ЛС и его биологической активностью?
- Перечислите все известные пути создания новых ЛС. Ответ подтвердите примерами.
- Объясните значение термина «пролекарство». Приведите примеры поиска и применения пролекарств.

ГЛАВА 3. ГОСУДАРСТВЕННАЯ СИСТЕМА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для обеспечения безопасности и эффективности ЛС проходят государственный контроль, который осуществляется в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах» № 86-ФЗ.

ЛС относятся к видам продукции, несущим потенциальную опасность. Это объясняется тем, что некачественные или фальсифицированные лекарства могут принести вред здоровью. Согласно постановлению Правительства РФ от 29.04.2002 г. № 287 ЛС были отнесены к продукции, подлежащей обязательной сертификации.

С 1 января 2007 г. согласно постановлению Правительства РФ № 72 от 10.02.2004 г. по обязательной сертификации ЛС подтверждение их соответствия нормативным требованиям было изменено с сертификата соответствия на декларацию соответствия.

Процедура взаимодействия участников сертификации ЛС по существовавшей ранее (выдача сертификата соответствия) и новой (регистрация декларации соответствия) системе представлена на рис. 3.1.

Сертификацию ЛС производят органы (центры) по сертификации, аккредитованные в Системе сертификации ЛС на основании протоколов испытаний, выданных аккредитованными



Рис. 3.1. Общая схема проведения сертификации лекарственных средств (по: Елизарова Т.Е. Современные методы стандартизации и контроля качества лекарственных средств. - М.: МИА, 2008)

испытательными лабораториями. Обязательной сертификации подлежат ЛС:

- выпускаемые предприятиями-производителями ЛС на территории РФ;

- ввозимые на территорию РФ в порядке, установленном действующим законодательством.

При сертификации ЛС применяют схемы сертификации:

- испытание партии (серии) ЛС;
- сертификация производства или системы качества.

При сертификации ЛС изучают информацию о продукции, НД, регламентирующих показатели и методы испытаний; проводят идентификацию продукции, в том числе проверяют происхождение, соответствие продукции сопроводительной и НД, принадлежность к данной партии.

Сертификат действителен при поставке, продаже партии продукции в течение срока годности ЛС, установленного НД.

Сертификация импортируемых ЛС осуществляется по тем же правилам и схемам, что и сертификация отечественной продукции, на соответствие требованиям НД, утвержденным федеральным органом исполнительной власти в сфере здравоохранения.

При обязательной сертификации ЛС определены следующие участники процесса: заявители (производители или дистрибьюторы), орган по сертификации, испытательная лаборатория (см. рис. 3.1).

Информация о недоброкачественно произведенной или поставляемой продукции передается в органы федеральной исполнительной власти (Росздравнадзор). Недоброкачественная продукция подлежит уничтожению или, при ввозе из-за рубежа, - обратному экспорту производителю.

В период действия Системы сертификации ЛС возникала необходимость частичного сокращения объема испытаний ЛС в процессе их сертификации. Это в основном касалось предприятий, зарекомендовавших себя надежными поставщиками продукции стабильно высокого качества. Сокращение объема проводимых испытаний (контролируемых показателей НД) ЛС, выпускаемых отечественными предприятиями-производителями и зарубежными фирмами-производителями, которые не имели претензий к качеству выпускаемой продукции, допускалось по согласованию с Росздравнадзором.

Сокращенный объем испытаний (по числу нормативных показателей) проводили в отношении 70-80% всей продукции, обращаемой на фармацевтическом рынке.

В отличие от процедуры обязательной сертификации с формой подтверждения сертификатом соответствия, при которой соответствие продукции и услуг подтверждалось третьей стороной - органом по сертификации, декларация о соответствии принимается исключительно первой стороной, т.е. производителем, продавцом. Декларация о соответствии, зарегистрированная в органе по сертификации, имеет такую же юридическую силу, что и сертификат соответствия.

Декларация соответствия широко используется в странах Европейского союза при подтверждении соответствия продукции Европейским директивам. Применяемый в ЕС при оценке соответствия модульный подход предусматривает обязательное принятие изготовителем декларации о соответствии независимо от того, использует ли изготовитель собственные доказательства или доказательства третьей стороны (уполномоченного органа). Таким образом, ответственность за качество и безопасность такой продукции возлагается исключительно на поставщика этой продукции.

Введенная с 1 января 2007 г. в РФ процедура декларирования соответствия для ЛС включает обязательное условие - подтверждение (доказательство) третьей стороной. В данном случае третьей стороной выступает аккредитованная в установленном порядке испытательная лаборатория (см. рис. 3.1).

Декларированию соответствия подлежат все ЛС, за исключением ЛС аптечного производства, ЛС, предназначенных для клинических испытаний или проведения регистрации в установленном порядке.

Обязательная сертификация ЛС за время ее существования в обеих формах подтверждения соответствия позволила значительно усилить контроль над обращением ЛС. Ее проведение до момента выпуска ЛС на рынок преградило путь многим недоброкачественным ЛС.

Контрольные вопросы и задания

- Как осуществляется государственный контроль, обеспечивающий безопасность и эффективность ЛС?
- Объясните необходимость прохождения процедуры декларирования соответствия качества ЛС.
- Поясните схему проведения декларирования качества ЛС.
- Объясните необходимость участия в процедуре декларирования соответствия для ЛС третьей стороны - испытательной лаборатории.

ГЛАВА 4. ПРОБЛЕМА ФАЛЬСИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ

Наиболее значимая проблема современного фармацевтического рынка - присутствие контрафактных (фальсифицированных) лекарственных препаратов.

Мировой оборот фальсифицированных ЛС оценивается в несколько миллиардов долларов в год. Примерно десятая доля всей фальсифицированной продукции приходится на российский рынок.

Проблема подделки ЛС имеет давнюю историю. Уже в середине XIX в. были описаны случаи, когда производители лекарственных препаратов уменьшали содержание или полностью заменяли дорогостоящий компонент растительного или животного происхождения, не отличающийся внешне и менее дорогой. Например, в зарубежные лимонное и бергамотовое масла добавляли скипидар; вместо рыбьего жира в продажу поступали суррогаты, полученные настаиванием на минеральном или кунжутном масле отходов рыбного производства, а мятные капли вместо фармакопейной прописи готовили из настойки крапивы, смешивая ее с эфирным маслом перечной мяты.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «фальсифицированным (контрафактным) ЛС является продукт, преднамеренно и противоправно снабженный этикеткой,

неверно указывающей подлинность препарата и/или изготовителя». В большинстве случаев эти ЛС неэквивалентны оригинальным препаратам по критериям эффективности и безопасности.

Первые данные о фактах фальсификации ЛС поступили в ВОЗ в 1982 г. В РФ первый случай фальсификации ЛС (реополиглюкина) был зафиксирован в 1997 г. Однако в последующие годы число фальсифицированных ЛС на российском фармацевтическом рынке резко возросло. Так, за период с 1997 по октябрь 2001 г. задокументировано 218 случаев фальсификации лекарств.

Согласно ВОЗ, основными причинами существования контрафактной продукции являются: недостаточная эффективность законодательной базы и отсутствие национального органа по регламентации ЛС или недостаточность его полномочий, финансовых и кадровых ресурсов; неадекватность мер наказания за нарушение законодательства в сфере обращения ЛС; чрезмерная сложность системы продвижения ЛС на фармацевтическом рынке, наличие большого числа посредников; неоправданно высокие цены на ЛС;

неэффективное сотрудничество между национальным органом регламентации ЛС, таможенной службой, правоохранительными и судебными органами; возможность совершенствования нелегального производства лекарств (доступность современного оборудования, в том числе полиграфического).

Анализ сообщений о фальсифицированных (контрафактных) продуктах, проведенный ВОЗ, показал, что около 60% фальсификатов вообще не содержит действующего вещества, 19% содержит действующие вещества в количествах, не соответствующих стандартам, в 16% случаев в них находятся действующие вещества, которые не соответствуют указанным на маркировке.

Кроме активных ингредиентов подделывают лекарственные формы, инструкции по применению препаратов, названия производителей, номера серий, даты срока годности и документацию по контролю качества.

В России самым распространенным видом лекарственного фальсификата является так называемая копия, т.е. подделка, содержащая истинное действующее вещество в нужном количестве и имеющая такую же упаковку, как и оригинальное ЛС. В 67% случаев подделывают проверенные временем отечественные и популярные зарубежные препараты, выпускаемые авторитетными фармацевтическими компаниями. Однако встречаются

фальсификаты, имитирующие и не столь распространенные препараты не самых известных производителей.

Фальсификация распространяется как на оригинальные, так и на воспроизведенные ЛС (дженерики). По фармакотерапевтическим группам наиболее часто подделывают: антибактериальные средства - 47%; гормональные средства - 11; средства, влияющие на тканевый обмен, - 7; противогрибковые - 7; средства, влияющие на ЖКТ, - 7; анальгетики - 7; прочие средства - 14%. Расхождение по показателям качества фальсифицированных ЛС: «описание и маркировка» - 52%, «подлинность» - 40, «количественное содержание» - 6, другие показатели - 2%.

Случаи подделок регистрируют контрольно-аналитические лаборатории, центры сертификации ЛС, а также сами производители оригинальных препаратов.

Часто выбор препаратов для подделки объясняется их широким применением и/или высокой стоимостью. Например, в России к часто подделываемым препаратам относят спазмолитики, антибиотики, гастроэнтерологические средства, антигистаминные средства (см. выше).

Подделка антибактериальных препаратов опасна не только для конкретного больного, но и общества в целом, поскольку помимо неэффективности

фальсифицированные антимикробные средства являются фактором риска возникновения резистентности.

Серьезную угрозу здоровью населения представляют фальсифицированные противотуберкулезные средства. Их применение не только приводит к летальным исходам вследствие неэффективности лечения, но и способствует возникновению и распространению мультирезистентных форм туберкулеза, плохо поддающихся лечению.

В настоящее время создают национальные и международные сети для определения фальсифицированной фармацевтической продукции и борьбы с ней. В их задачи входит:

- обмен информацией по препаратам ненадлежащего качества;
- обучение инспекторов на национальном или региональном уровне;
- тестирование образцов продукции, уже поступившей на рынок;
- создание региональных контрольных лабораторий;
- создание системы оповещений о фальсифицированных препаратах.

В Европе 15 фармацевтических компаний входят в состав Института фармацевтической безопасности. В институте проводится ежедневный анализ сведений, поступающих из сотен электронных баз, публикаций в медицинской, юридической и коммерческой периодике, что позволяет отслеживать продукцию, производимую компаниями-участницами, и предупреждать аптеки о проблемных препаратах.

В связи с ростом производства и продаж биологически активных добавок (БАД) как отечественного, так и зарубежного производства актуальным вопросом стала оценка степени эффективности и безопасности их применения. В соответствии с СанПиН 2.3.2.129003 «Гигиенические требования к организации производства и оборота БАД к пище», БАД могут использоваться: в качестве дополнительного источника пищевых и биологически активных веществ, для оптимизации обмена (белкового, жирового, углеводного и др.), для нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем организма человека, для снижения риска развития заболеваний, для нормализации микрофлоры ЖКТ, в качестве энтеросорбентов. Как следует из определения, БАД не должны оказывать терапевтического эффекта. Степень их эффективности исследуют в Клинике лечебного питания ГУ НИИ РАМН и по окончании составляют протоколы оценки эффективности БАД. В то же время контроль качества

БАД, идентичный контролю ЛС, не осуществляют. В связи с этим к применению БАД следует относиться с большой осторожностью. В качестве «первой линии обороны» для выявления контрафактной продукции было рекомендовано измерение количества активного компонента в жидких ЛС. С этой целью может быть использован переносной рефрактометр.

Предложено также вводить электромагнитную маркировку между пластиковым слоем и фольгой в блистерной упаковке или в крышку флаконов. К другим предлагаемым средствам защиты относят невидимые чернила, голограммы с маркировкой лекарства, нанесение скрытых знаков (маркеров) на продукцию.

Немецкие специалисты, обнаружив незаявленные кортикостероиды в спрее для лечения угревой сыпи, разработали простые тесты для выявления фальсифицированных препаратов. Созданная мини-лаборатория уместается в небольшом чемодане-

дипломате и рассчитана на проведение 3 тыс. цветных реакций на подлинность лекарств и 1 тыс. тестов хроматографии в тонком слое сорбента.

В РФ в последнее время внедряют новый метод контроля контрафактной продукции - ИК-спектрию в ближнем диапазоне (БИК-метод). Он позволяет обнаружить различия не только между продукцией отдельных производителей, но даже между отдельными сериями препаратов одного производителя. При создании библиотек спектров метод может быть использован для выявления контрафактной продукции без вскрытия упаковки, что позволяет применять его для контроля качества в условиях аптечных складов и аптек.

В связи с наличием на аптечном рынке широкого ассортимента питьевых, лечебных и лечебно-столовых минеральных вод отечественного и импортного производства, а также жидких водных ЛС стало актуальным экспресс-определение их подлинности для установления контрафактной продукции. С этой целью разрабатывают портативные приборы, в основе действия которых лежит интерференция лазерного света. Таким образом, проблема фальсификации ЛС - одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире.

Контрольные вопросы и задания

- Дайте определение понятию «фальсифицированные лекарственные средства».

- Перечислите причины появления на фармацевтическом рынке контрафактной продукции.
- Какие методы анализа могут быть использованы для выявления контрафактных ЛС?
- Перечислите принципиальные отличия БАД от ЛС.

ГЛАВА 5. ОТЕЧЕСТВЕННАЯ И МИРОВЫЕ ФАРМАКОПЕИ - ОСНОВА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Государственная фармакопея - основной документ, регламентирующий фармацевтический анализ, содержит общие требования к ЛС и методам контроля их качества, стандарты качества ЛС и их компонентов.

Фармакопея (*pharmakopeia*) (от греч. *phdrmakon* - лекарство и *poieo* - делаю) - описание (искусство) изготовления лекарств.

В России первая Государственная фармакопея (ГФ) была издана в 1866 г. Последнее полное издание ГФ X вышло в 1968 г. Действует неполное издание ГФ XI (1987-1990). В 2007 г. вышел первый том ГФ РФ XII.

Государственная фармакопея, как и фармакопеи других стран, содержит общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи для субстанций. В Фармакопею США включены также статьи для лекарственных форм - инъекционных, таблеток, мазей и др.

В фармации особое внимание уделено вопросу гармонизации/согласования фармакопей. Это объясняется тем, что в настоящее время лекарство перестало принадлежать одной стране-производителю. Субстанции, вспомогательные вещества, реагенты, упаковка, методики контроля качества всех компонентов, аппаратура для анализа - плод работы специалистов разных стран.

В конечном счете ЛС может оказаться на рынке того государства, которое не имело отношения к его созданию.

Общая фармакопейная статья (ОФС) - государственный стандарт качества ЛС, содержащий основные требования к лекарственной форме и/или описание стандартных методов контроля качества ЛС. ОФС включает перечень нормируемых показателей или методов испытания для конкретной лекарственной формы, описание физических, физико-химических, химических, биохимических, биологических, микробиологических методов

анализа ЛС, требование к используемым реактивам, титрованным растворам, индикаторам.

Фармакопейная статья (ФС) - государственный стандарт ЛС под международным непатентованным названием (МНН), соответствующий требованиям ведущих зарубежных фармакопей.

Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи для субстанций (частные фармакопейные статьи) должны пересматриваться Научным центром экспертизы и государственного контроля ЛС Минздрава России не реже чем один раз в 5 лет. Зарубежные фармакопеи обновляются чаще.

Фармакопейная статья предприятия (ФСП) - стандарт качества ЛС под торговым названием, содержащий перечень показателей и методов контроля качества ЛС производства конкретного предприятия, учитывающий конкретную технологию данного предприятия и прошедший экспертизу и регистрацию в установленном порядке.

5.1. СТРУКТУРА ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ

В качестве примера рассмотрим структуру ФС на субстанцию. Она включает название субстанции на русском языке и систематическое химическое название с указанием структурной формулы химического соединения - действующего вещества. В приводимой брутто-формуле первым записывают углерод, затем водород, а далее - все элементы в алфавитном порядке. Если относительная молярная масса ЛВ превышает 400, то ее указывают до первого знака после запятой (545,6), а если менее - то до второго (255,25). Содержание основного действующего вещества указывают в массовых долях или единицах действия (антибиотики). Затем в разделе «Описание» сообщают сведения о фазовом состоянии ЛС («аморфный порошок», «крупные/мелкие кристаллы» и пр.), цвете, запахе, возможных изменениях при хранении на воздухе или на свету и другие физико-химические свойства.

В разделе «Растворимость» указывают растворимость в воде, 95% этаноле, хлороформе, эфире и других растворителях. Растворимость ЛВ приводят в условных терминах в соответствии с указаниями ОФС (схема 1).

Схема 1. Растворимость лекарственных средств

Условные термины растворимости	Объем растворителя (мл), необходимый
Очень легко растворим	до 1
Легкорастворим	>1 до 10
Растворим	>10 до 30
Умеренно растворим	>30 до 100
Малорастворим	>100 до 1000
Очень мало растворим	>1000 до 10 000

Практически нерастворим

>10 000

Обычно в химии принимают во внимание только 3 характеристики растворимости: растворимый (более 1 г в 100 г растворителя), малорастворимый (растворимость от 1 мг до 1 г в 100 г растворителя), нерастворимый (растворимость менее 1 мг в 100 г растворителя). Как следует из приведенных условных терминов, в фармакопее показатель растворимости оценивают по 7 позициям. Это свидетельствует о важности рассматриваемой характеристики, позволяющей в некоторых случаях сделать предварительные заключения о подлинности ЛС.

В разделе «Подлинность» описывают методики идентификации ЛВ химическими методами (хромогенные реакции, реакции осаждения, выделение газа) или физическими и физико-химическими методами (рефрактометрия, поляриметрия, хроматография, УФ и ИК-спектроскопия).

При определении подлинности хромогенными реакциями могут быть использованы как групповые, так и специфические реагенты. Общие (групповые) реакции на подлинность необходимы, например, при обнаружении ароматических аминсоединений с образованием анилиновых красителей или реакциями осаждения с общеалкалоидными реактивами.

Специфические реакции на подлинность характерны только для конкретного ЛВ. К примеру, определение ионов натрия

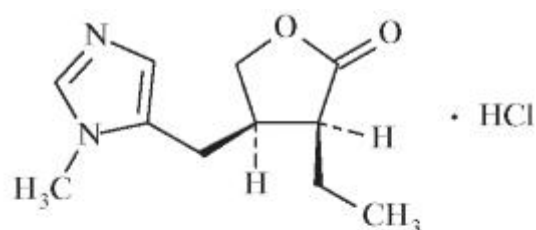
в хлориде натрия (*Natrii Chloridum*) NaCl производят с применением специфического реагента на ион натрия - с цинкуранилацетатом или по желтой окраске пламени.

Температурные пределы перегонки, температуры плавления, затвердевания, а также плотность, удельное вращение, удельный показатель поглощения, показатель преломления и другие физические константы могут использоваться не только как показатели подлинности, но и в качестве показателей чистоты ЛС.

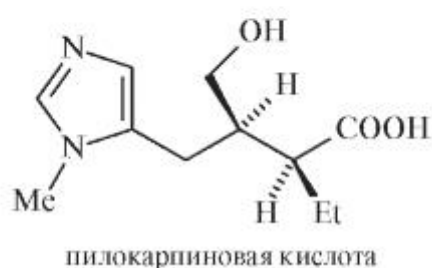
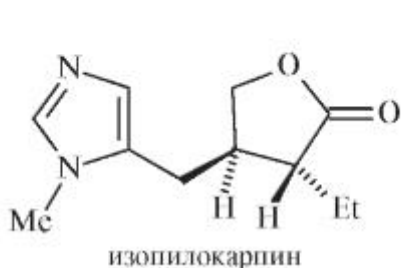
В разделе «Посторонние примеси» приведены методики обнаружения и допустимые нормы технологических примесей или примесей, образующихся в процессе хранения. При применении хроматографии для обнаружения примесей указывают вид сорбента, состав подвижной фазы, количество испытуемого вещества, реактивы для проявления хроматограммы. Источники примесей в ЛС разнообразны. Это примеси, образующиеся при синтезе субстанции, попадающие в технологическую цепь с сырьем, реактивами или из аппаратуры. Кроме того, примеси могут синтезироваться при деградации субстанции при ее хранении, особенно если не соблюдаются

условия хранения - температура, воздействие света, влаги, кислорода воздуха.

В ЕФ в фармакопейных статьях на субстанции приводится перечень допустимых родственных примесей. Например, в субстанции пилокарпина гидрохлорида



родственными примесями являются:



Как видно, это действительно родственные примеси, так как перечисленные соединения имеют близкую структуру и образуются при синтезе субстанции или ее разложении.

Остаточные количества органических растворителей, использованных в синтезе, а также примеси тяжелых металлов, попавших в ЛС из реактивов и материала оборудования, называют приобретенными примесями.

Содержание остаточных органических растворителей является важным показателем чистоты ЛС.

Примеси, содержащиеся в ЛС в допустимых количествах, не должны влиять на его физические, химические свойства и фармакологическую активность.

Оценку содержания некоторых допустимых примесей производят с помощью эталонных растворов. Эталонный раствор представляет собой стандартный образец, содержащий некоторое количество определяемой примеси.

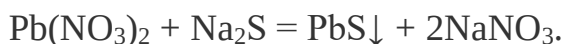
Эталонный метод позволяет определить наличие примесей приблизительно, в определенных пределах содержания. Эталонный метод основан на наблюдении в одинаковых условиях окраски/цветности или мутности, возникающих под действием реактива на испытуемое вещество в сравнении с эталонным раствором. Сравнение проводят визуально, фотокolorиметрическим или нефелометрическим методом, оценивая окраску или мутность раствора ЛС и эталона после добавления одинаковых количеств соответствующих реактивов.

В некоторых ФС рекомендуют применение эталонного метода для определения примесей органической природы. Для этого используют концентрированную серную кислоту, под действием которой происходит дегидратация и окисление примесных органических соединений с образованием окрашенных продуктов. Интенсивность окраски растворов не должна превышать интенсивности окраски соответствующего *эталона цветности*. Эталоны для определения окраски жидкостей готовят из солей кобальта(II), хрома(VI), меди(II) и железа(III). При этом получают эталон-

ные растворы коричневых, желтых, розовых и зеленых оттенков. Окраску наблюдают на белом фоне.

Для определения прозрачности/мутности жидкость рассматривают под углом 90° к направлению падающего света (максимальное рассеяние света по закону Рэлея). Пробирки с растворителем, исследуемым и эталонным раствором помещают перед черным экраном. *Эталонами мутности* служат взвеси, получаемые при смешении растворов из гидразина сульфата и гексаметилентетрамина.

Эталонным методом оценивают содержание *примесей тяжелых металлов*. При этом готовят эталонный раствор, содержащий взвесь сульфида свинца:



Фармакопея США в качестве эталона использует окрашенный раствор тиацеамида свинца:



При выполнении испытаний на чистоту эталонным методом необходимо строго соблюдать общие указания, предусмотренные фармакопеей. Вода и используемые реактивы не должны содержать определяемые вещества; используемые пробирки должны быть бесцветны и одинакового диаметра; пробу для анализа необходимо отбирать с указанной точностью; реактивы к эталонному и испытываемому раствору следует добавлять практически одновременно и в одинаковых количествах.

Важным показателем качества ЛС являются потеря массы при высушивании и содержание влаги, что связано с требованием постоянства состава ЛС. Например, ЛС неорганической природы «цинк сульфат» (*Zinci sulfas*) - $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ - в процессе хранения может терять кристаллизационную воду, что приведет к передозировке при изготовлении лекарственного препарата на его основе.

Показатель «сульфатная зола» необходим для оценки содержания металлов в органических субстанциях. Зола, образующуюся при высокотемпературном окислении субстанции в присутствии серной кислоты, взвешивают. Ее содержание не должно превышать указанного количества в расчете на навеску субстанции.

В частных ФС указывают допустимые/недопустимые примеси хлоридов, сульфатов, мышьяка. Для оценки их содержания также применяют эталонный метод. При испытаниях на хлориды эталонный раствор готовят, смешивая растворы хлорида натрия

и нитрата серебра. Эталонный раствор на сульфат-ион получают при смешивании хлорида бария и сульфата калия.

В разделе «Микробиологическая чистота» представлены допустимые пределы содержания микроорганизмов со ссылкой на ОФС, в которой описана суть метода.

Из приведенных примеров становится ясно, что существуют различия в классификации чистоты вещества в аналитической и фармацевтической химии. Степень чистоты химического вещества характеризуют как «чистый» (Ч), «чистый для анализа» (ЧДА), «химически чистый» (ХЧ), «особо чистый» (ОСЧ), а также «для хроматографии». Для характеристики чистоты ЛС говорят о его соответствии «фармакопейным требованиям».

В разделе ФС «Количественное определение» представляют описание метода количественного определения действующего вещества в ЛС. Указывают требуемые пределы его содержания (в процентном отношении), соответствие массы ЛВ конкретному объему титранта определенной концентрации.

Приводят ссылки на ОФС, посвященные описанию метода количественного анализа, условий приготовления растворов титранта и других общих требований, относящихся к методике анализа.

В ФС указаны условия хранения, обеспечивающие сохранность ЛС в течение указанного срока годности. Для сильнодействующих, психотропных, наркотических средств подчеркивают особенности их хранения (списки А и Б).

5.2. РОЛЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ

В ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В настоящее время большинство евразийских стран используют Европейскую фармакопею или национальные фармакопеи (Япония, Индия), которые по многим разделам согласованы (гармонизованы) между собой. Это способствует унификации требований к ЛС при их создании и контроле качества. Гармонизация фармакопей разных государств особенно важна в настоящий период, когда для ЛС практически не существует границ, что означает, что субстанции и вспомогательные вещества, как и готовые лекарственные формы, не «принадлежат» одному государству. География их производства и реализации постоянно расширяется и охватывает страны, не входящие в Евросоюз.

Российская Федерация также включилась в процесс гармонизации фармакопей, о чем свидетельствует выход первого тома нового (XII) издания ГФ (2007).

Директорат Европейской фармакопеи в целях координации действий различных государств Европы и Азии в области научного и технологического фармацевтического анализа регулярно проводит симпозиумы, совещания, конференции, а также издает информационные материалы, которые представляют интерес для специалистов, работающих в области контроля качества ЛС, различных лицензионных организаций, фармакопейных комитетов, представителей ВОЗ, промышленных фармацевтических предприятий и университетов. Такая политика помогает отработать стратегию поведения на всех уровнях создания и контроля качества лекарств. Это позволяет обеспечить пациенту (человеку или животному) гарантию того, что отдельно введенная доза будет обладать идентичным химическим составом, а токсикологические и фармакотерапевтические исследования ЛС - соответствовать требованиям стандарта.

Ведется постоянное обсуждение теоретических и практических проблем разработки стандартов качества ЛС, внедрения новых методов в фармацевтический анализ: новых видов хроматографии, кругового

дихроизма для определения примесей энантиомеров (оптических изомеров), БИК-метода, рамановской спектроскопии и др. Стандарты качества ЛС постоянно совершенствуются, дополняются новейшими методами, унифицированными методиками. В структуре фармакопей появляются новые разделы, отражающие современные требования к качеству ЛС.

Европейская фармакопея явилась инициатором разработки ФС на все вспомогательные вещества, которые должны включать разделы: «Описание», «Получение», «Оценка качества», «Подлинность», «Количественное определение», «Упаковка».

Европейская фармакопея стремится к полной замене токсичных реагентов (солей ртути, используемых в качестве катализаторов и реагентов, токсичных органических растворителей) на нетоксичные вещества со сходными свойствами. Совершенствуются уже имеющиеся статьи, например, ФС по получению воды обратным осмосом; тестированию ЛС на пирогенность, контролю эндотоксинов - ЛАЛ-тест.

Постоянно ведутся дискуссии о роли метрологии (статистической обработки результатов эксперимента) при испытаниях ЛВ на доклиническом и клиническом уровне.

5.3. МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Одна из наиболее важных задач фармацевтической химии - это разработка и совершенствование методов оценки качества ЛС.

Для установления соответствия качества ЛВ требованиям стандартов используют различные физические, физико-химические, химические методы анализа или их сочетание.

Физические и физико-химические методы

К ним относят определение температур плавления и затвердевания, температурных пределов перегонки; определение плотности, показателей преломления (рефрактометрия), оптического вращения (поляриметрия), спектрофотометрия (в видимом, ультрафиолетовом, инфракрасном диапазоне), фотоколориметрия, эмиссионная и атомно-абсорбционная спектрометрия, флуориметрия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, массспектрометрия; хроматография (адсорбционная, распределительная, ионообменная, газовая, высокоэффективная жидкостная), электрофорез (фронтальный, зональный, капиллярный), электрометрические методы (потенциометрическое определение рН, потенциометрическое титрование, амперометрическое титрование, вольтамперометрия).

Кроме того, возможно применение методов, альтернативных фармакопейным, которые иногда имеют более совершенные аналитические характеристики (скорость, точность анализа, автоматизация). В некоторых случаях фармацевтическое предприятие использует методы, еще не включенные в фармакопею (например, метод рамановской спектроскопии - оптический дихроизм). Иногда целесообразно при определении подлинности или испытании на чистоту заменить хроматографическую методику на спектрофотометрическую. Для выявления примесей тяжелых металлов многие производители внедряют в технологический процесс такие физикохимические методы анализа, как атомно-абсорбционная и атомноэмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой.

Химические методы

Химические методы - это качественные реакции на подлинность, растворимость, определение летучих веществ и воды, определение содержания азота в органических соединениях, титриметрические методы (кислотно-основное титрование, титрование

в неводных растворителях, комплексонометрия), нитритометрия, кислотное число, число омыления, эфирное число, йодное число и др.

Биологические методы

Биологические методы контроля качества ЛС весьма разнообразны. Среди них - испытания на токсичность, стерильность, микробиологическую чистоту.

Для проведения физико-химического анализа полупродуктов, субстанций ЛС и готовых лекарственных форм при проверке их качества на соответствие требованиям ФС контрольноаналитическая лаборатория должна быть оснащена следующим минимальным набором оборудования и приборов:

- ИК-спектрофотометр (для определения подлинности);
- спектрофотометр для спектрометрии в видимой и УФ-области (определение подлинности, количественное определение, однородность дозирования, растворимость);
- оборудование ТСХ (определение подлинности, родственных примесей);
- хроматограф ВЭЖХ (определение подлинности, количественное определение, определение родственных примесей, однородности дозирования, растворимости);

- хроматограф ГЖХ (содержание примесей, определение однородности дозирования);
- поляриметр (определение подлинности, количественное определение);
- потенциометр (измерение рН, количественное определение);
- атомно-абсорбционный спектрофотометр (элементный анализ тяжелых металлов и неметаллов);
- титратор К. Фишера (определение содержания воды);
- дериватограф (определение потери массы при высушивании).

Контрольные вопросы и задания

- Охарактеризуйте фармакопею как основной НД, обеспечивающий качество ЛС.
- Опишите структуру ФС на лекарственную субстанцию.
- Охарактеризуйте такие НД, как «Общая фармакопейная статья», «Фармакопейная статья», «Фармакопейная статья предприятия».
- Какие условные термины растворимости ЛС приведены в фармакопее?
- Перечислите фармакопейные методы определения подлинности лекарственных субстанций.
- В чем отличие общегрупповых реакций подлинности от специфических? Приведите примеры.
- Перечислите источники примесей в лекарственных субстанциях.
- В чем отличие допустимых примесей от недопустимых?
- Приведите примеры «родственных» примесей в лекарственных субстанциях. Охарактеризуйте их химическую структуру.
- Что такое «эталонный метод» обнаружения примесей в лекарственных субстанциях и готовых лекарственных формах?
- Обоснуйте необходимость гармонизации (согласования) фармакопей разных государств.

- Перечислите физические и физико-химические методы анализа, применяемые при контроле качества ЛС (при определении подлинности и количественном анализе).

ГЛАВА 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, ЕГО НАЗНАЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ

6.1. НОРМАТИВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В настоящее время качество готовых ЛС, в первую очередь воспроизведенных, определяется не только фармакопейными требованиями, но и результатами фармацевтического анализа в целом.

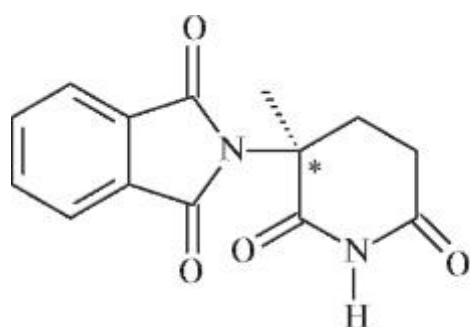
Фармацевтический анализ включает в себя оценку ряда показателей и, в особенности, определение подлинности, чистоты, количественного содержания действующих веществ в лекарственном сырье, фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах в соответствии с Государственными стандартами качества (Фармакопея, ФСП, ГОСТ).

Экономически развитые страны осуществляют фармацевтическую деятельность в соответствии с правилами *GP* (*good practice* - надлежащая деятельность) (см. рис. 2.1).

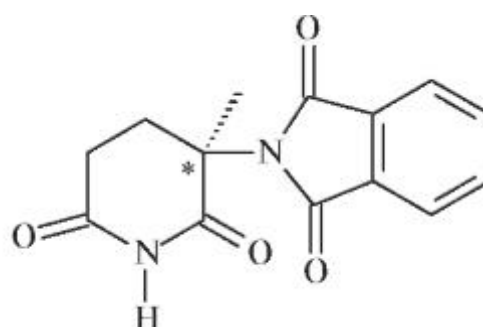
Эти правила действуют в США с 1963 г. и касаются как производства (*GMP* - *Good Manufacturing Practice* - надлежащая производственная деятельность), так и требований к проведению лабораторных и клинических исследований или образовательной деятельности в области фармации - *GXP*, *GCP*, *GEP* (*laboratory, clinical, education* соответственно). Система сертификации ВОЗ, основанная

на правилах *GMP*, признана в 140 странах мира. На отечественных фармацевтических предприятиях активно внедряют правила *GMP*, обязательные для фармацевтических производств развитых стран.

Поводом для введения правил *GP* стало появление на рынке препарата талидомида - снотворного средства с тератогенным эффектом (врожденные уродства). Дополнительные пострегистрационные исследования продемонстрировали присутствие в ЛС двух оптически активных энантиомеров. Оказалось, что (+)-R-энантиомер обладал снотворным действием, (-)-S-энантиомер был тератогенен:



(-)-S-талидомид —
токсичный энантиомер,
обладает тератогенным
эффектом



(+)-R-талидомид —
нетоксичный энантиомер,
обладает снотворным
действием

В настоящее время известно несколько сотен стереоизомерных ЛС, 180 из них - рацематы, т.е. содержат энантиомеры в эквимоллярных количествах. Оптические изомеры некоторых ЛС не проявляют фармакологической активности, т.е. представляют собой 50% «балласт». Однако очень часто оптические изомеры присутствуют в ЛС в виде токсичной примеси, как это и оказалось в случае талидомида. По этой причине было бы целесообразным внедрение фармакопейной статьи «Хиральность», регламентирующей способы разделения и определения оптических изомеров. По данному вопросу ведется дискуссия, связанная с возможными значительными экономическими затратами производителей для разделения оптических изомеров.

Существует специфический подход к контролю качества воспроизведенных (дженериковых) препаратов. Они не должны отличаться от оригинального продукта не только по лекарственной форме, качественному и количественному составу, но и по биоэквивалентности.

Для воспроизведенного и оригинального препаратов известны следующие типы эквивалентности:

- фармацевтическая эквивалентность - идентичность состава и лекарственной формы;
- биоэквивалентность - идентичность фармакокинетических параметров;
- терапевтическая эквивалентность - идентичность эффективности и безопасности сравниваемых ЛС.

Два фармацевтических продукта биоэквивалентны, если они эквивалентны фармацевтически и параметры их биодоступности (скорость и степень доступности при поступлении в кровь) после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, которая позволяет предполагать, что их воздействие будет одинаковым.

Биоэквивалентность оценивают при фармакокинетических исследованиях (рис. 6.1), которые отражают зависимость содержания действующего вещества в крови от времени. Начало координат ($t = 0$) - момент приема препарата, $t_{\max}$ - момент времени, когда содержание препарата в организме достигло наибольшего значения ($c_{\max}$). Со временем содержание препарата снижается, и в момент времени t_{∞} приближается к нулю. Тангенс угла наклона

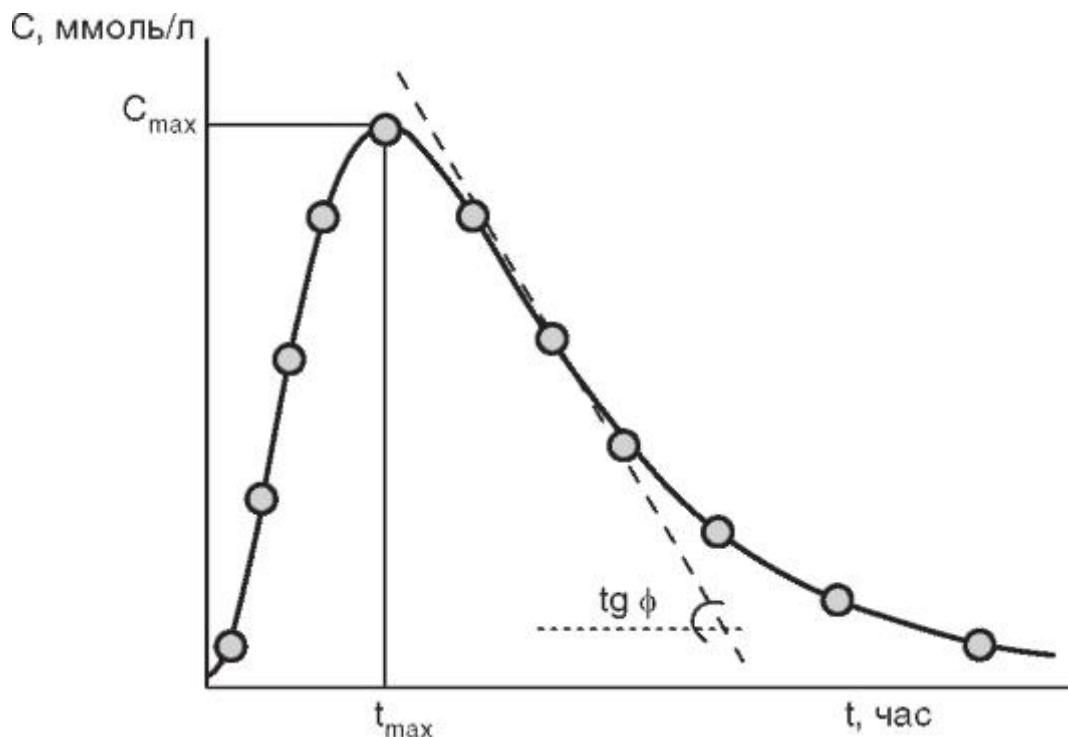


Рис. 6.1. Кинетическая кривая накопления и элиминации лекарственного вещества в организме (кровь, моча и др.)

касательной к кривой в любой точке позволяет определить скорость всасывания или скорость выведения соединения действующего вещества.

В соответствии с требованиями GCP на восходящем участке кривой (см. рис. 6.1) должно быть не менее 3 экспериментальных точек и не менее 5-6 точек - на нисходящем участке. Это позволяет рассчитывать параметры всасывания и выведения ЛС из организма.

Для характеристики степени биодоступности необходимо определить площадь под фармакокинетической кривой с момента введения препарата до времени t ; площадь под фармакокинетической кривой с момента введения препарата до t_{∞} , значение максимальной концентрации $c_{\max}$ и времени ее достижения $t_{\max}$.

Сравнение биодоступности проводят, вычисляя отношение площадей под фармакокинетическими кривыми (*AUC* - *Area Under Curve*) для оригинального и воспроизведенного препаратов.

Важным моментом при проведении фармацевтического анализа является выбор аналитического стандартного образца. Известны следующие типы стандартных образцов (ЕФ).

- Официальный стандартный образец - фармакопейный стандарт, государственный стандартный образец (ГСО). Это особая серия (партия) ЛВ, приготовленная определенным образом. ГСО может быть изготовлен либо независимым синтезом, либо с использованием дополнительной очистки получаемого вещества. Достоверность высокой степени чистоты устанавливается аналитическими тестами. Такое вещество становится основой для создания рабочего стандартного образца.
- Рабочий стандартный образец - ЛВ установленного качества и чистоты и используемое как стандартное вещество в анализе определенных серий, новых ЛВ и новых лекарственных препаратов.

Для контроля качества ЛС организуют контрольно-аналитические лаборатории. Такие лаборатории являются неотъемлемой частью:

- отделов контроля качества на фармацевтических предприятиях;
- контрольно-аналитических центров, осуществляющих испытания ЛС, поступающих на рынок к потребителю, например, с целью сертификации.

6.2. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Производство ЛС - это серийное получение ЛС в соответствии с правилами организации производства и контроля их качества, утвержденными соответствующим федеральным органом.

Производство ЛС осуществляется предприятиями-производителями, имеющими лицензии на их производство. Государственный контроль производства выполняют федеральный и территориальный органы контроля качества ЛС, в права которых входит:

- беспрепятственный доступ на любое предприятие-производитель ЛС и контрольное изъятие производимых образцов;
- снятие копий с документов, необходимых для проведения контроля производства и качества ЛС;
- запрет производства и продажи уже произведенных ЛС в случаях: 1) если ЛС не прошли государственную регистрацию в РФ (исключение - ЛС, предназначенные для проведения клинических исследований); 2) отсутствия лицензии на производство; 3) изготовления с нарушением правил

организации производства и контроля качества ЛС (статья 13 Государственного Закона о лекарственных средствах).

Лицензия на производство ЛС выдается федеральным органом исполнительной власти на срок не менее 5 лет. В случае, если предприятием-производителем изменены условия производства, оно обязано получить новую лицензию на производство.

На фармацевтическом предприятии контроль качества ЛС является частью надлежащей производственной практики, гарантирующей правильность процедуры отбора проб, подготовки пробы к анализу (пробоподготовки), определения действующего вещества, принятия решения о приеме испытуемого материала в соответствии с требованиями, установленными в НД (ФСП, спецификации).

Отдел контроля качества (ОКК) фармацевтического предприятия осуществляет различные типы фармацевтического контроля: входной контроль фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, межоперационный контроль в процессе производства и контроль качества готовой продукции (рис. 6.2).

Таким образом, контроль качества на производстве включает контроль исходного сырья, полупродуктов, лекарственных субстанций и готовых лекарственных форм.



Рис. 6.2. Типы фармацевтического анализа в условиях производства лекарственных средств (по: *Елизарова Т.Е.* Современные методы стандартизации и контроля качества лекарственных средств. - М.: МИА, 2008)

В период бурного развития фармацевтической промышленности возникли проблемы качества ЛС, которые не могли быть решены только путем усиления фармакопейного анализа. Обеспечение качества ЛС стало возможным только на базе проведения фармацевтического анализа в соответствии с правилами *GMP*.

Согласно правилам *GMP*, объектом контроля становится весь процесс производства ЛС, включая помещения, персонал, документацию. В России правила *GMP* нашли отражение в виде ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

Стандарт содержит требования к производству и контролю качества ЛС для человека и животных. Стандарт распространяется на все виды ЛС и устанавливает общие требования к их производству и контролю качества, а также специальные требования к производству отдельных видов ЛС. Стандарт не распространяется на обеспечение промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности и безопасности других видов при производстве ЛС, требования к которым приведены в других НД.

Надлежащая практика контроля качества фармацевтических препаратов обеспечивается комплексом мероприятий при их разработке и исследовании с учетом требований *GMP*. Каждая методика

должна содержать обоснование преимуществ по сравнению с другими в виде представленных результатов сопоставления ее применения (валидация).

Валидация метода включает следующие метрологические характеристики:

- правильность (*accuracy*) - близость результатов к истинному значению, что может быть проведено при сравнении с результатами, полученными с помощью иной методики, валидированной ранее;
- точность (*precision*) - согласованность между отдельными результатами испытаний (отклонение отдельных результатов от среднего значения - относительное стандартное отклонение);
- сходимость (*repeatability*) - точность методики при ее выполнении одним и тем же аналитиком при одних и тех же условиях (реактивы, оборудование, лаборатория);
- воспроизводимость (*reproducibility*) - точность методики при использовании ее в различных условиях для идентичных образцов, отобранных из одной и той же однородной серии материала (разные лаборатории, исполнители, оборудование, время);

- надежность (*robustness*) - способность методики давать результаты анализа с приемлемой правильностью и точностью при изменении условий работы для предположительно идентичных образцов из одной и той же однородной серии материала;
- чувствительность (*sensitivity*) - способность методики испытания регистрировать небольшие изменения концентрации (наклон калибровочной кривой);
- предел обнаружения (*limit of detection*) - наименьшее содержание, при котором анализируемое вещество может быть обнаружено.

Контроль качества ЛС на отдельных технологических стадиях его получения обеспечивает надлежащее качество конечного продукта.

Для лекарственных препаратов регламентируется надлежащая микробиологическая чистота. Загрязнение микроорганизмами может происходить на разных стадиях производства, поэтому испытания на микробиологическую чистоту проводят на всех стадиях получения ЛС. Основными источниками микробной контаминации являются сырье, вода, оборудование, воздух производственных помещений, упаковка готовой продукции, персонал.

Для количественного определения содержания микроорганизмов в воздухе используют различные методы отбора проб: фильтрацию, осаждение в жидкостях, осаждение на твердые среды. Для оценки микробиологической чистоты выполняют тесты на стерильность.

При определении стерильности ЛС, обладающих выраженным антибактериальным действием, бактериостатическими, фунгистатическими свойствами, а также содержащих консерванты, используют метод мембранной фильтрации.

Метод мембранной фильтрации основан на пропускании ЛС через полимерную мембрану. При этом микроорганизмы остаются на поверхности мембраны. Затем мембрану помещают в соответствующую питательную среду и наблюдают образование колоний при инкубировании.

Также проводят испытания на пирогенность инъекционных препаратов. Необходимость проведения этого теста связана с присутствием в инъекционных препаратах фрагментов клеток грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов и эндотоксинов. Применение таких препаратов вызывает жар, озноб, тошноту, иногда летальный исход. Наибольшую опасность представляют эндотоксины, которые являются термостабильными и состоят из липополисахаридов внешней

плазматической мембраны грамотрицательных бактерий, попадание которых в организм человека провоцирует резкий воспалительный процесс.

Контроль содержания пирогенных примесей в инъекционных препаратах проводят двумя методами: в опытах *in vivo* на кроликах и *in vitro*, с использованием ЛАЛ-реактивов, приготовленных из водного экстракта (лизата) амёбоцитов мечехвоста полифема¹.

ЛАЛ-тест впервые был включен в Фармакопею США в 1980 г., а позже был признан и в европейских странах. В 1997 г. в РФ была утверждена ФС «Определение содержания бактериальных эндотоксинов (ЛАЛ-тест)».

¹ Мечехвост полифем, краб-подкова, королевский краб. Вид: *Limulus polyphemus* (Linnaeus, 1758).

LAL(ЛАЛ)-тест (*Limulus Amebocyte Lysate*) - ферментативная реакция ЛАЛ-реактива с эндотоксином, в результате которой образуется плотный гель. При отсутствии эндотоксина в анализируемой пробе гель не образуется. Положительный результат ЛАЛ-теста указывает на то, что в исследуемой пробе содержание эндотоксина составляет не менее 0,25 ЕЭ (единиц эндотоксина). Отрицательный результат говорит о том, что в исследуемой пробе содержание эндотоксина - менее

0,25 ЕЭ.

Основными преимуществами ЛАЛ-теста по сравнению с традиционным испытанием на кроликах является возможность оценки уровня бактериальных эндотоксинов в тех препаратах, которые нельзя испытывать на животных; более высокая (в 100 раз) чувствительность ЛАЛ-теста; быстрота выполнения (одно испытание занимает около 1,5 ч); испытания проводит один человек.

Более высокая чувствительность и быстрота ЛАЛ-теста обеспечивают возможность контроля качества воды для приготовления инъекционных ЛС в условиях производства. Этот тест используется для анализа «Воды инъекционной в ампулах», «Раствора натрия хлорида 0,9% для инъекций», различных лекарственных форм инсулина.

Под чувствительностью ЛАЛ-реактива понимают минимальную концентрацию международного стандарта эндотоксина, которая приводит к образованию плотного геля при реакции с данным ЛАЛ-реактивом в гел-тромб тесте, проведенном при стандартных условиях.

Испытания на кроликах проводят на 12 кроликах породы шиншилла массой 2,5-3,0 кг с соблюдением строгого стандартного рациона питания в специально оборудованном тихом, светлом, без перепадов температуры

помещении. Кроликов помещают в определенным образом оборудованные индивидуальные боксы, позволяющие проводить постоянное измерение температуры, которая записывается в автоматическом режиме самописцем, что исключает фальсификацию данных.

В начале опыта препарат вводят 3 животным. ЛС считается апиrogenным, если суммарное повышение температуры тела животных ($\sum \Delta t$) составляет не более 1,2 °С. На втором этапе испытаний препарат вводят 6 животным. ЛС признают пирогенным, если $\sum \Delta t > 3,0$ °С. На третьем этапе число животных равно 9. ЛС считают пирогенным при $\sum \Delta t > 4,5$ °С. Наконец, на четвертом этапе используется 12 животных, и препарат считают пирогенным, если $\sum \Delta t > 5,4$ °С. После окончания проверки составляют протокол, который включает параметры эксперимента, заключение о соответствии проверяемого раствора требованиям на пирогенность.

Метод имеет ряд недостатков. В эксперименте используют животных, чувствительность которых к пирогенам в 3-4 раза ниже, чем у человека. Это требует соответствующего увеличения тест-дозы. Кроме того, многие ЛВ в дозах, близких к терапевтическим, могут вызвать токсические реакции и даже гибель животных,

поэтому используется заниженная величина тест-доз (инфузионные растворы глюкозы, антибиотики - бензилпенициллина натриевая соль, линкомицина гидрохлорид и др.). На проведение одной серии опыта требуется около 5 ч.

Контрольные вопросы и задания

- Охарактеризуйте этапы фармацевтического анализа: определение подлинности, оценка чистоты (определение примесей), количественный анализ.
- Перечислите правила надлежащей деятельности (GMP), в соответствии с которыми должны осуществляться производство и контроль качества ЛС.
- Каковы особенности фармацевтического анализа воспроизведенных ЛС?
- Перечислите типы эквивалентности ЛС. Как производят оценку фармацевтической и биологической эквивалентности?
- Объясните необходимость применения в фармацевтическом анализе стандартных образцов сравнения.
- Перечислите характеристики валидации аналитического метода.

ГЛАВА 7. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКЕ

7.1. ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКЕ

Фармацевтический анализ ЛС в аптеке, контроль технологии их приготовления, соблюдение правил хранения и отпуска - составляющие контроля качества ЛС в аптеке, или внутриаптечного контроля. Для его осуществления в аптеках имеются аналитические кабинеты или аналитические столы, оснащенные необходимыми приборами, реактивами, а также справочная и специальная литература, например следующие НД.

- Приказ МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества ЛС, изготавливаемых в аптеках». В приказе перечислены мероприятия, обеспечивающие изготовление в аптеках ЛС, качество которых должно соответствовать требованиям, регламентированным ГФ и другими действующими НД Минздравсоцразвития России. Действие приказа распространяется на все аптеки (в том числе гомеопатические), находящиеся на территории России, независимо от организационно-правовых форм и ведомственной принадлежности.
- Приказ МЗ РФ № 305 от 16.10.1997 г. «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении ЛС и фасовке промышленной продукции в аптеках». Приказ утверждает инструкцию по оценке качества лекарств, изготавливаемых в аптеках, и нормы допустимых отклонений при их изготовлении.
- Приказ МЗ РФ № 308 от 21.10.1997 г. «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм». Утвержденная приказом инструкция содержит основные методы и правила изготовления в аптеках жидких лекарственных форм для внутреннего и наружного применения, качество которых должно соответствовать требованиям, регламентированным действующими НД.
- Приказ МЗ РФ № 309 от 21.10.1997 г. «Об утверждении инструкций по санитарному режиму аптечных учреждений».
- Методические указания по приготовлению, контролю качества, хранению и использованию растворов внутреннего употребления для новорожденных в аптеках и ЛПУ № 133-2/18-9 от 30.12.1986 г.
- Фармакопейная статья «Вода очищенная» (ФС 42-0324-09, извлечения - приложение 1).

- Приказ № 377 от 13.11.1996 г. «Об утверждении требований к организации хранения в аптечных учреждениях различных групп ЛС и изделий медицинского назначения».
- Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 г. № 706н «Об утверждении Правил хранения ЛС» (отменяет некоторые пункты приказа № 377).

Внутриаптечный контроль включает три основных направления:

- контроль качества готовых лекарственных форм;
- контроль качества очищенной воды;
- контроль качества ЛС, изготавливаемых в аптеке. Внутриаптечный контроль производят провизоры-аналитики, входящие в штат аптек. Проверка качества лекарств также входит в обязанности провизоров-технологов. Заведующий аптекой и его заместители руководят работой по контролю качества лекарств и в небольших аптеках сами выполняют функции провизора-технолога и провизора-аналитика.

7.2. ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Внутриаптечный контроль предполагает соблюдение ряда требований предупредительных мероприятий.

- Соблюдать санитарные нормы и правила, противоэпидемический режим, а также условия асептического изготовления ЛС в соответствии с действующими НД.
- Соблюдать правила получения, сбора и хранения воды очищенной, воды для инъекций, своевременной санитарной обработки трубопровода. Контролировать своевременное изъятие стерильных растворов, воды очищенной, воды для инъекций для испытания на стерильность в соответствии с действующими требованиями. Следить за прикреплением на сборнике воды бирки с указанием «Вода очищенная», «Вода для инъекций», даты получения, номера анализа и подписи проверившего.
- Обеспечивать исправность приборов, аппаратов и регулярно их проверять.
- Проверять поступающие в аптеку рецепты и требования лечебных организаций на предмет правильности их выписывания; совместимости веществ, входящих в состав ЛС; соответствия прописанных доз возрасту больного и наличия указаний о способах применения ЛС.

- Соблюдать технологию изготовления ЛС в соответствии с требованиями действующей ГФ, НД, методических указаний.
- Обеспечивать в аптеке условия хранения ЛС в соответствии с их физико-химическими свойствами, фармакотерапевтическими группами и др.
- ЛС из аптек в лечебные организации должны отпускаться только уполномоченному медицинскому персоналу.

Важным моментом является правильное заполнение и оформление штангласов с лекарственными средствами. В помещениях хранения аптеки на всех штангласах с лекарственными средствами должны быть указаны: номер серии организации-изготовителя, номер анализа контрольно-аналитической лаборатории (центра контроля качества ЛС), срок годности, дата заполнения и подпись лица, заполнившего штанглас. На штангласах, содержащих сердечные гликозиды, должно быть указано количество единиц действия в 1 г лекарственного растительного сырья или в 1 мл ЛС.

В ассистентских комнатах на всех штангласах с ЛВ должны быть указаны: дата заполнения, подпись лиц, заполнивших штанглас и проверивших подлинность ЛВ. На штангласах с ядовитыми и сильнодействующими ЛВ должны быть указаны высшие разовые и суточные дозы, а на штангласах с ЛВ, предназначенными для изготовления стерильных лекарственных форм, должна быть наклеена предупредительная надпись «Для стерильных лекарственных форм». Штангласы с растворами, настояками и жидкими полуфабрикатами должны быть обеспечены нормальными каплемерами или пипетками. Число капель в определенном объеме устанавливают взвешиванием и обозначают на штангласе. Заполнение штангласа, бюретки в бюреточной установке, штангласа с нормальным каплемером или пипеткой должно проводиться только после полного использования ЛС и соответствующей обработки штангласа.

Для предупреждения поступления в аптеку некачественных ЛС осуществляют приемочный контроль, который заключается в проверке ЛС по показателям: «Описание», «Упаковка», «Маркировка»; в проверке правильности оформления расчетных документов (счетов), а также наличия сертификатов соответствия производителя и других документов, подтверждающих качество ЛС в соответствии с действующими НД.

Контроль по показателю «Описание» включает проверку внешнего вида, цвета, запаха. В случае сомнения в качестве ЛС образцы направляют в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию. Такие ЛС с обозначением «Забраковано при приемочном контроле» хранятся в аптеке изолированно от других ЛС.

При проверке по показателю «Упаковка» особое внимание следует обращать на ее целостность и соответствие физико-химическим свойствам ЛС.

При контроле по показателю «Маркировка» необходимо проверить соответствие оформления ЛС действующим требованиям. Особое внимание следует обращать на соответствие маркировки первичной, вторичной и групповой упаковки, наличие листовки-вкладыша на русском языке в упаковке (или отдельно в пачке на все количество готовых ЛС).

На этикетках упаковки с ЛВ, предназначенными для изготовления растворов для инъекций и инфузий, должно иметься указание «Годен для инъекций». Упаковки с ядовитыми и наркотическими ЛС должны быть оформлены в соответствии с требованиями законодательства РФ и НД.

В случае сомнения в качестве образцы направляют в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию. Такие ЛС с обозначением: «Забраковано при приемочном контроле» хранятся в аптеке изолированно до решения вопроса об их качестве.

7.3. ВИДЫ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ

Все ЛС, изготовленные в аптеках по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных организаций, в виде внутриаптечной заготовки, фасовки, а также концентраты и полуфабрикаты, подвергают внутриаптечному контролю: письменному, органолептическому и контролю при отпуске - обязательно; опросному и физическому - выборочно. Химический контроль может быть обязательным и выборочным.

Результаты контроля качества ЛС регистрируют в специальных журналах, которые должны быть прошнурованы, страницы в них пронумерованы, заверены подписью руководителя и печатью аптеки. Срок хранения журналов - 1 год.

Отчет о работе по контролю качества ЛС, изготовленных в аптеке, составляют по итогам года и направляют в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию.

Все виды внутриаптечного контроля регламентируются приказом от 16.07.1997 г. № 214 «О контроле качества ЛС, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)».

Показатели качества, по которым можно установить неудовлетворительность изготовленных ЛС, регламентируются приказом от 16.10.1997 г. № 305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении ЛС и фасовке промышленной продукции в аптеках».

Письменный контроль осуществляют при изготовлении лекарственных форм по индивидуальным прописям и требованиям лечебных организаций. При этом необходимо заполнить паспорт письменного контроля. В паспорте указывается дата изготовления, номер рецепта (номер лечебной организации, название отделения), перечень ЛВ и их количество, число доз, ставят подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарство. В случае изготовления лекарственной формы практикантом ставится подпись лица, ответственного за производственную практику. Все расчеты следует производить до изготовления лекарственной формы и записывать на обратной стороне паспорта. Паспорт

заполняют немедленно после изготовления лекарственной формы, по памяти, на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций.

В случае использования полуфабрикатов и концентратов в паспорте указывают их состав, концентрацию, взятый объем или массу. При приготовлении порошков, суппозиториев и пилюль необходимо записать их общую массу, количество и массу отдельных доз. Общая масса пилюль или суппозиториев, концентрация и объем (или масса) изотонирующего и стабилизирующего веществ, добавленных в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий, должны быть приведены не только в паспортах, но и на рецептах. В паспорте следует указывать формулы расчета и использованные при этом коэффициенты водопоглощения для лекарственного растительного сырья, коэффициенты увеличения объема растворов при растворении ЛВ, коэффициенты замещения при изготовлении суппозиториев.

Паспорта письменного контроля сохраняют в аптеках в течение 2 мес с момента изготовления ЛС.

Полученные ЛС, рецепты и заполненные паспорта передают на проверку провизору, выполняющему контрольные функции при изготовлении и отпуске ЛС (провизору-технологу). Контроль заключается в проверке соответствия записей в паспорте письменного контроля прописи в рецепте, правильности произведенных расчетов. Если проведен полный химический контроль качества ЛС провизором-аналитиком, то на паспорте проставляется номер анализа и подпись провизора-аналитика.

При изготовлении концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовке и фасовке ЛС все записи производят в книгах учета лабораторных и фасовочных работ.

Органолептический контроль заключается в проверке лекарственной формы по показателям: «Описание» (внешний вид, цвет, запах, однородность, отсутствие видимых механических включений - в жидких лекарственных

формах). На вкус проверяют выборочно лекарственные формы, предназначенные для детей.

Однородность порошков, гомеопатических тритураций, мазей, пилюль, суппозиторий оценивают в соответствии с требованиями ГФ, действующих НД.

Проверка осуществляется у каждого фармацевта в течение рабочего дня с учетом различных видов лекарственных форм.

Результаты органолептического контроля лекарственных форм регистрируют в журнале.

Опросный контроль проводят выборочно, после приготовления фармацевтом не более 5 лекарственных форм. При этом провизор-технолог называет первый входящий в лекарственную форму ингредиент, а в лекарственных формах сложного состава указывает также его количество, после чего фармацевт называет все взятые им ингредиенты и их количество. При использовании полуфабрикатов (концентратов) фармацевт называет их состав и концентрацию.

Физический контроль заключается в выборочной проверке общей массы или объема лекарственной формы, количества и массы отдельных доз (не менее 3 доз), входящих в данную лекарственную форму. При этом обращают внимание на:

- каждую серию фасовки и внутриаптечной заготовки в количестве не менее 3 упаковок (в том числе - на серию фасовки промышленной продукции и гомеопатических ЛС);
- лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно, в течение рабочего дня, с учетом различных видов лекарственных форм, но не менее 3% от количества лекарственных форм, изготовленных за день;
- каждую серию лекарственных форм, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации в количестве не менее 5 флаконов (бутылок);
- количество гомеопатических гранул в определенной массе навески в соответствии с требованиями действующих НД.

Результаты физического контроля регистрируют в журнале. При проверке лекарственных форм контролируется также качество укупорки.

Химический контроль заключается в оценке качества изготовления ЛС по показателям: «Подлинность», «Испытания на чистоту и допустимые пределы

примесей» (качественный анализ) и «Количественное определение» (количественный анализ) ЛВ, входящих в его состав.

Качественному анализу обязательно подвергают следующие препараты.

- Вода очищенная, вода для инъекций ежедневно (из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу - на каждом рабочем месте) на отсутствие хлоридов, сульфатов

и солей кальция. Вода для изготовления стерильных растворов должна быть также проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида. Ежеквартально воду очищенную необходимо направлять в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа.

- Все ЛС, концентраты и полуфабрикаты, поступающие из помещений хранения в ассистентскую комнату, а в случае сомнения - и ЛС, поступающие в аптеку со склада.

- Концентраты, полуфабрикаты и жидкие ЛС в бюреточной установке и в штангласах с пипетками в ассистентской комнате при заполнении.

- ЛС промышленного производства, расфасованные в аптеке, и внутриаптечная заготовка, изготовленная и расфасованная в аптеке (каждая серия).

Также качественному анализу выборочно подвергают лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных организаций, у каждого фармацевта в течение рабочего дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных лекарственных форм. Проверку должны проходить различные виды лекарственных форм. Особое внимание обращают на лекарственные формы: для детей; применяемые в глазной практике; содержащие наркотические и ядовитые вещества. Результаты качественного анализа регистрируются в журналах (приложение 2).

Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) обязательно подлежат следующие вещества.

- Все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение величины рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ. Значение рН, подлинность и содержание действующих веществ проверяют в растворах для инъекций и инфузий после стерилизации. Стабилизаторы в этих растворах оценивают после стерилизации в случаях, предусмотренных

действующими НД. Для контроля после стерилизации отбирают один флакон раствора от каждой серии.

- Стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения и др.).
- Глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества. При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяют до стерилизации.
- Все лекарственные формы для новорожденных. В порядке исключения изготовление сложных по составу лекарственных форм для новорожденных, не имеющих методик качественного и количественного анализа, производится под наблюдением провизора-аналитика или провизора-технолога.
- Растворы атропина сульфата и кислоты хлороводородной (для употребления внутрь) и серебра нитрата.
- Все концентраты, полуфабрикаты, тритурации, в том числе жидкие гомеопатические разведения неорганических и органических ЛВ и их тритурации до 3-го десятичного разведения.
- Вся внутриаптечная заготовка ЛС (каждая серия).
- Стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций и буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель.
- Концентрация спирта этилового при разведении в аптеке, а в случае необходимости - при приеме со склада.
- Концентрация спирта этилового в водно-спиртовых гомеопатических растворах, разведениях и каплях (каждая серия).

Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) выборочно подвергают лекарственные формы, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных организаций. Проверяют в количестве не менее 3 лекарственных форм при работе в одну смену с учетом различных видов лекарственных форм. Особое внимание обращают на лекарственные формы: для детей; применяемые в глазной практике; содержащие наркотические и ядовитые вещества; растворы для лечебных клизм.

Результаты полного химического контроля регистрируют в журнале. В журнале также обязательно фиксируют все случаи неудовлетворительного изготовления ЛС.

Контролю при отпуске (обязательный контроль) подлежат все изготовленные в аптеках ЛС.

При этом проверяют соответствие: - упаковки ЛС физико-химическим свойствам входящих в них ЛВ;

- указанных в рецепте доз ядовитых, наркотических или сильнодействующих ЛВ возрасту больного;
- номера на рецепте и номера на этикетке; фамилии больного на квитанции, фамилии на этикетке и рецепте или его копии;
- копий рецептов прописям рецептов;
- оформления ЛС действующим требованиям.

При отпуске особое внимание уделяют оформлению соответствующими предупредительными надписями лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках для лечебных организаций. На растворы для лечебных клизм должна быть наклеена предупредительная надпись «Для клизм»; на растворы для дезинфекции - «Для дезинфекции», «Обращаться с осторожностью»; на все ЛС, отпускаемые в детские отделения лечебных организаций, - надпись «Детское».

ЛС, изготовленные в аптеках для лечебных организаций, оформляют и отпускают в соответствии с требованиями действующих НД.

Лицу, отпустившему ЛС, необходимо поставить свою подпись на обратной стороне рецепта (требования).

Жидкие лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), проходят все виды контроля: обязательный (письменный, органолептический и контроль при отпуске), выборочный (физический, опросный) и химический (качественный или полный химический контроль) (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Характеристика различных видов внутриаптечного контроля

Вид контроля	Характеристика
Письменный контроль	Проверяют соответствие записей в паспорте письменного контроля прописи в рецепте, правильности произведенных расчетов

Опросный контроль	Проводят после изготовления фармацевтом не более 5 лекарственных форм. Провизор-технолог называет первый входящий в лекарственную форму ингредиент, а в сложных лекарственных формах указывает и его количество. Фармацевт называет все взятые им ингредиенты и их количество. Если взят концентрат или полуфабрикат, то называет также их состав и количество

Окончание табл. 7.1

Вид контроля	Характеристика
Органолептический контроль	Внешний вид лекарственной формы, цвет, запах, отсутствие
Физический контроль	Общий объем лекарственной формы, находят отклонения по отклонений
Химический контроль	Качественный анализ, количественный анализ, производят н
Контроль при отпуске	Проверяют состояние упаковки ЛС; оформление ЛС согласно Б возрасту больного; соответствие номера на рецепте и номе фамилии больного на рецепте или его копии; соответствие к

Контрольные вопросы и задания

- Опишите особенности контроля качества ЛС в аптеке. Перечислите основные НД, в соответствии с которыми осуществляется внутриаптечный контроль качества ЛС.
- Перечислите предупредительные мероприятия при внутриаптечном контроле качества ЛС.
- Перечислите требования к заполнению и оформлению штангласов с ЛС в ассистентских комнатах и помещениях хранения.
- Какой из видов внутриаптечного контроля направлен на предупреждение поступления в аптеку некачественных ЛС?
- Опишите действия фармацевта при обнаружении некачественного ЛС в результате проведения внутриаптечного контроля.
- Назовите обязательные и выборочные виды контроля качества ЛС, изготавливаемых в аптеках.
- Опишите особенности проведения письменного контроля. Каковы сроки хранения паспорта письменного контроля с момента изготовления ЛС?
- В чем заключается органолептический контроль качества ЛС?

- Опишите особенности проведения опросного контроля.
- В чем заключается физический контроль качества ЛС?
- Назовите ЛС, которые подвергаются обязательному качественному анализу.
- Перечислите требования, которые предъявляют к качеству воды очищенной и воды для инъекций.
- Назовите ЛС, которые подвергают обязательному полному химическому анализу.
- Назовите ЛС, которые подвергают выборочному полному химическому анализу.
- Перечислите требования к отпуску ЛС в аптеке.

7.4. ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ЭКСПРЕССАНАЛИЗУ, ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ В АПТЕКЕ

Изготовление лекарств в аптеках ограничивается сжатыми сроками, поэтому оценку их качества выполняют экспресс-методами.

Основные требования, предъявляемые к экспресс-анализу: расход минимальных количеств лекарственных форм, простота и быстрота выполнения, достаточная точность и возможность проведения анализа без изъятия приготовленного лекарства.

Для ускоренного определения подлинности веществ в лекарственных формах обычно используют капельные реакции, которые проводят в пробирках, флаконах, на предметных или часовых стеклах, в фарфоровых чашках, на фильтровальной бумаге, пропитанной соответствующими реактивами. Обычно цветные реакции делают на фильтровальной бумаге или в фарфоровых чашках, а осадительные - на часовых стеклах. Для проведения реакций используют 1-5 капель жидких лекарственных форм, 0,01-0,03 г порошков, 0,05-0,1 г мазей и суппозиториев.

Жидкие ЛС отбирают пипетками; массу порошков (0,05; 0,1 или 0,2 г) взвешивают на ручных аптечных весах с точностью $\pm 0,01$ г. Массу мазей или суппозиториев, помещенных на заранее взвешенную пергаментную бумагу, определяют на аптечных весах и вместе с бумагой помещают в пробирку, колбу или склянку для анализа. Добавляют воду или органический растворитель,

индикатор и титруют из пипетки или микробюретки с ценой деления 0,02 мл.

Для экспресс-анализа многокомпонентных жидких и твердых лекарственных форм представляют интерес методы, позволяющие идентифицировать компоненты без их разделения. Например, действуя окислителями, можно последовательно открывать бромиды и йодиды.

Разделение компонентов основано на их различной растворимости в растворителях разной полярности, с разным значением pH. Идентификацию выделенных индивидуальных ЛВ осуществляют теми же реакциями, которыми испытывают на подлинность субстанции.

Экспресс-определение ЛВ, содержащихся в мазях, суппозиториях и пастах, можно выполнить смешиванием и растиранием на стеклянной пластинке с соответствующим реактивом. Если такой способ не дает положительных результатов, то небольшую массу мази (пасты) предварительно обрабатывают спиртом, бензолом, эфиром или хлороформом для растворения основы (жиров, вазелина). Можно также извлекать ЛВ из мази (пасты) водой или растворами кислот и щелочей при слабом нагревании. Иногда сочетают оба этих способа, а затем отделяют полученное извлечение (декантацией, фильтрованием) от мазевой основы, растворенной в органическом растворителе. Если компоненты, содержащиеся в мази, нерастворимы в воде (растворах кислот, щелочей), то мазевую основу растворяют в эфире, бензине, хлороформе. Затем фильтруют и остаток на фильтре растворяют в соответствующем растворителе, после чего проводят необходимые цветные или реакции осаждения.

Качественный экспресс-анализ в условиях аптеки выполняют химическими, физико-химическими и физическими методами. Например, идентификацию ЛВ в многокомпонентных смесях можно произвести микрокристаллоскопически. Получают микрокристаллы путем кристаллизации из растворов на предметных стеклах, предварительно обработанных хромовой смесью, тщательно промытых водой и высушенных. Нанесенный на предметное стекло раствор испытуемого ЛВ испаряют на воздухе или под часовым стеклом при комнатной температуре. Идентифицируют вещества по форме микрокристаллов, которая зависит от химической природы, свойств растворителя, концентрации раствора, температуры, при которой происходит испарение. Растворителями служат 96 и 70% этиловый спирт, хлороформ, ацетон. Можно получать также микрокристаллы продуктов взаимодействия ЛВ с различными реактивами. Идентификацию микрокристаллов осуществляют, сравнивая микроскопическую картину для стандартного образца или соответствующего ему рисунка.

Применение метода поляриметрии позволяет сделать заключение о подлинности ЛС по определению величины угла вращения плоскости поляризованного света а в растворе оптически активного вещества или по

$$[\alpha]_D^{20}.$$

значению удельного вращения Величина α , измеряемая в угловых градусах, может быть положительной (для правовращающих веществ) или отрицательной (для левовращающих).

Метод рефрактометрии позволяет определить подлинность ЛС путем сравнения полученного значения показателя преломления n раствора ЛВ определенной концентрации с табличными значениями.

Флуоресцентный анализ (флуориметрия, люминесцентный анализ) при внутриаптечном контроле качества основан на анализе интенсивности флуоресценции ЛВ (алкалоидов, витаминов, антибиотиков и др.), возникающей при его облучении в УФ или видимой области спектра. При отсутствии собственной флуоресценции соединения проводят предварительную люминесцентную реакцию с целью получения продуктов с характерной флуоресценцией.

Для разделения многокомпонентных лекарственных форм применяют хроматографические методы, например: распределительную (хроматографию на бумаге) и адсорбционную хроматографию (хроматографию в тонком слое сорбента - ТСХ). Разделение веществ смеси основано на их различном сродстве к подвижной (система растворителей) и неподвижной фазе (бумага, силикагель и др.). После проведения разделения хроматограмму проявляют разными способами: облучением УФ-светом, термической или химической обработкой. Каждому компоненту разделенной смеси соответствует хроматографическое пятно, характеризующееся размером, интенсивностью окраски и пройденным расстоянием. Возможно извлечение разделенного компонента из хроматограммы с последующим его определением (качественным или количественным) тем или иным аналитическим методом. Для экспресс-анализа настоек, экстрактов, настоев и отваров может быть применено сочетание нескольких методов анализа, к примеру адсорбционной хроматографии и флуориметрии.

Количественный экспресс-анализ в условиях аптеки предусматривает определение содержания ингредиентов ЛС с применением оптических методов (рефрактометрия, поляриметрия, фотоколориметрия) и методов объемного титрования.

Для титриметрического анализа отбирают такое количество ЛС, чтобы объем израсходованного титранта составлял не менее 0,5 и не более 2,5 мл. Для этого производят предварительный расчет теоретического объема титрованного раствора по формуле:

$$v = m/t,$$

где m - масса ЛВ во взятой навеске твердой, мягкой лекарственной формы или аликвоте жидкой лекарственной формы, г; T - титр соответствия - соответствие массы определяемого вещества в граммах 1 мл титранта, г/мл.

Титриметрический экспресс-анализ характеризуется расходом незначительных количеств анализируемых лекарственных форм (0,05-0,1 г порошка или 1-3 мл раствора). На его проведение затрачивается минимальное время, поскольку применяются методики, не требующие извлечения, выпаривания, фильтрования. Навеску порошка или объем жидкой лекарственной формы берут с таким расчетом, чтобы на определение расходовалось не более 2,5 мл 0,1 моль/л титрованного раствора. Используют и более разбавленные растворы титранта - 0,02 и 0,01 моль/л. Твердые лекарственные формы предварительно растворяют, а затем титруют. При необходимости к растворам жидких лекарственных форм добавляют органический растворитель (например, этанол или эфир) для предупреждения образования осадка при титровании. Титрование проводят из полумикро- и микробюреток (емкостью 1-10 мл).

Из титриметрических методов для количественного экспрессопределения хлоридов, бромидов, йодидов предпочтительнее применять осадительное титрование, например аргентометрию. Соли цинка, магния, кальция определяют комплексонометрическим способом. Кислоты и соли органических оснований (гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, сульфаты, фосфаты) определяют методом кислотно-основного титрования - алкалометрически. Растворы аммиака и щелочей, органических оснований (например, гексаметилентетрамина) анализируют ацидиметрически. Для определения хлорамина, формальдегида других веществ, участвующих в реакциях с переносом электронов, применяют окислительно-восстановительное титрование, в частности йодометрию. Для количественного экспресс-анализа двух- и трехкомпонентных лекарственных форм сочетают несколько методов. При выборе методик анализа используют те же способы, что и при обычном анализе многокомпонентных смесей титриметрическими методами.

Из физико-химических методов для количественного экспрессанализа лекарственных форм применяют рефрактометрию. Этот метод пригоден для определения ЛВ в концентратах, жидких и растворимых в воде сухих лекарственных форм, содержащих один ингредиент или более, а также для определения содержания этилового спирта в водно-спиртовых смесях.

Обязательным условием выполнения рефрактометрических определений является соблюдение температурного режима. Обычно исследования

выполняют при $20 \pm 0,5$ °С. При небольших отклонениях температуры (на 5-7 °С) можно вводить поправку с помощью несложных расчетов.

Рефрактометрию применяют для экспресс-определения содержания глюкозы, кислот (борной, никотиновой), солей неорганических и органических кислот (калия и натрия бромидов, хлоридов и йодидов, кальция хлорида и глюконата, калия ацетата, натрия тетрабората, тиосульфата, гидрокарбоната, цитрата, бензоата и салицилата), водорастворимых натриевых солей сульфаниламидов (стрептоцида, норсульфазола, этазола, сульфацила).

Расчеты в объемном титриметрическом анализе лекарственных средств

Расчет содержания ЛВ в лекарственной форме имеет свои особенности. Наиболее простыми являются расчеты содержания вещества в однокомпонентных лекарственных формах. В фармакопейных статьях указаны нижний и верхний пределы содержания ЛВ в граммах на определенное количество лекарственной формы или даны пределы содержания ЛВ в процентном отношении. При определении содержания ЛВ в таблетках берут навеску растертых таблеток (не менее чем из 20 таблеток) с точностью до 0,001 г. Для таблеток, покрытых оболочкой, испытания проводят из определенного числа таблеток, указанного в частных статьях. Если в разделе «Количественное определение» для индивидуальных веществ не указан верхний предел содержания, следует считать, что последний составляет не более 100,5% определяемого вещества. Для экономии анализируемого ЛС и титранта перед выполнением анализа необходимо произвести предварительный расчет массы

анализируемой пробы m с концентрацией определяемого вещества $c\%$ (по прописи), на титрование которой должен быть израсходован оптимальный (0,5-2,5 мл) объем титранта V (мл). Рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{V \cdot T \cdot 100}{c\%}.$$

1. Соответственно, объем титранта V который должен быть затрачен на титрование массы или объема ЛС m с концентрацией действующего вещества $c\%$ (по прописи), рассчитывают по формуле:

$$V = \frac{m \cdot c\%}{T \cdot 100}.$$

В этих формулах T - титр раствора по определяемому веществу ($T_{Y/X}$, г/мл); m - масса (г) определяемого вещества X , взаимодействующая с 1 мл титранта Y . Титр соответствия может быть рассчитан по формуле:

$$T_{Y/X} = \frac{C(^{1/z}Y) \cdot M(^{1/z}X)}{1000},$$

где $C(^{1/z}Y)$ - молярная концентрация эквивалента титранта, моль/л; $M(^{1/z}X)$ - молярная масса эквивалента растворенного вещества, г/моль.

В титриметрическом анализе вводят так называемый поправочный коэффициент K - число, выражающее отношение практической (действительной) концентрации титранта к его заданной (теоретической) концентрации:

$$K = \frac{C(^{1/z}Y)_{\text{практ.}}}{C(^{1/z}Y)_{\text{теор.}}}.$$

При $K > 1$ действительная концентрация раствора больше теоретической; при $K < 1$ действительная концентрация раствора меньше теоретической; при $K = 1$ действительная концентрация раствора соответствует его теоретической концентрации.

При использовании поправочного коэффициента содержание действующего вещества (с%) в навеске или аликвоте ЛС (субстанции, лекарственной форме) m при прямом титровании:

$$c\% = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot 100\%}{m}.$$

Содержание действующего вещества (с%) в навеске или аликвоте ЛС (субстанции, лекарственной форме) при обратном титровании:

$$c\% = \frac{(V_0 K_0 - K_1 V_1) T_{Y/X} 100\%}{m},$$

где V_0 - объем титрованного раствора, взятого в избытке, мл; V_1 - объем раствора, израсходованного на титрование избытка титрованного раствора, мл; $T_{Y/X}$ - титр соответствия, г/мл; K - поправочный коэффициент; m - масса (г) или объем (мл) ЛС, взятого для анализа.

Масса действующего вещества (г) в объеме V_0 жидкого лекарственного средства при прямом титровании:

$$m = \frac{V T_{Y/X} K V_0}{V_a},$$

где V - объем израсходованного титрованного раствора, мл; $T_{Y/X}$ - титр соответствия, г/мл; K - поправочный коэффициент; V_0 - объем (мл) ЛС, отобранный для проведения анализа; V_a - общий объем лекарственной формы.

Масса действующего вещества (г) в общей массе твердого лекарственного средства (порошки, мази) при прямом титровании:

$$m = \frac{VT_{Y/X}Km_0}{m_H},$$

где V - объем израсходованного титрованного раствора, мл; $T_{Y/X}$ - титр соответствия, г/мл; K - поправочный коэффициент; m_H - масса (г) лекарственного средства, отобранная для проведения анализа; m_0 - общая масса твердой лекарственной формы.

Масса действующего вещества (г) в таблетках при прямом титровании:

$$m = \frac{VT_{Y/X}KP_0}{m_H},$$

где V - объем израсходованного титрованного раствора, мл; $T_{Y/X}$ - титр соответствия, г/мл; K - поправочный коэффициент; m_H - масса навески растертых таблеток для проведения анализа, г; P_0 - средняя масса одной таблетки (определяют взвешиванием 20 таблеток с точностью до 0,001 г).

Некоторые лекарственные вещества представляют собой двойные соли - комплексные соединения, состоящие из двух веществ:

кофеин-бензоат натрия, аминафиллин и др. При проведении экспресс-анализа титрование, как правило, проводят по одному из веществ такого соединения, например кофеин-бензоат натрия анализируют чаще всего по бензоату натрия, которого в препарате должно быть 58-62%. Для расчета содержания всего лекарственного вещества в лекарственной форме необходимо использовать формулу условного титра, содержащего в себе титр по определяемому компоненту - бензоату натрия и фактическое содержание (массовую долю) натрия бензоата в кофеине-бензоате натрия:

$$m = \frac{V \cdot T_{\text{усл}} \cdot K \cdot V_{\text{общ}}}{V_a};$$

$$T_{\text{усл}} = \frac{T_{\text{HCl/натрия бензоат}}}{60\% \text{ (или иное)}} \cdot 100\%.$$

Расчеты в экспресс-анализе при использовании оптических методов
При внутриаптечном контроле качества жидких лекарственных форм (к примеру, растворов-концентратов) широко применяют метод рефрактометрии. Метод основан на измерении показателя преломления света n при прохождении через исследуемый раствор. Концентрацию раствора, содержащего одно растворенное вещество, рассчитывают по формуле:

$$c\% = \frac{n - n_0}{F},$$

где n - показатель преломления анализируемого раствора; n_0 - показатель преломления растворителя (для воды при $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ $n = 1,3330$); F - величина прироста показателя преломления (рефрактометрический фактор) при увеличении концентрации на 1%. Значения рефрактометрического фактора устанавливают экспериментально. Их можно найти в рефрактометрических таблицах, входящих в руководства по внутриаптечному контролю.

В двухили трехкомпонентных смесях одно или два ЛВ определяют титриметрическим методом, а содержание третьего компонента (c_x , %) устанавливают путем измерения показателя преломления n раствора многокомпонентной смеси. Расчет производят по формуле:

$$c_x = \frac{[(n - n_0) - c_1 F_1 - c_2 F_2]}{F_x},$$

где n - показатель преломления анализируемого раствора; n_0 - показатель преломления растворителя при той же температуре; c_1 и c_2 - концентрации ингредиентов смеси, установленные титриметрически, %; F_1 и F_2 - соответствующие им факторы; F - фактор показателя преломления компонента, содержание которого определяют рефрактометрически.

В основе фотоколориметрических измерений и расчетов лежит основной закон светопоглощения Бугера-Ламберта-Бэра, отражающий зависимость поглощения света от концентрации исследуемого раствора:

$$A = E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot c \cdot l,$$

где A - абсорбция (плотность, поглощение, погашение, экстинкция); $E_{1\text{см}}^{1\%}$ - удельный коэффициент погашения, численно равный оптической плотности (светопоглощению) раствора с концентрацией $c = 1$ г/100 мл при длине поглощающего слоя $l = 1$ см; c - концентрация раствора, г/100 мл; l - длина поглощающего слоя (толщина кюветы), см.

Для определения подлинности и концентрации в растворе оптически активных ЛВ органической природы определяют угол вращения плоскости поляризованного света:

$$\alpha = \frac{[\alpha]_D^{20} \cdot c \cdot l}{100},$$

где α - угол вращения плоскости поляризованного света, измеренный

$$[\alpha]_D^{20}$$

экспериментально; $[\alpha]_D^{20}$ - удельное вращение, равное углу вращения плоскости поляризованного света в растворе оптически активного соединения с концентрацией $c = 1$ г/100 мл при длине поляризметрической трубки 1 дм; c - концентрация раствора, г/100 мл; l - длина поляризметрической трубки, дм.

$$[\alpha]_D^{20}$$

Удельное вращение определяют при длине волны

$\lambda_D = 589,3$ нм желтой линии D в спектре излучения натрия при температуре $20 \pm 0,5$ °С.

Расчет норм отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных форм в аптеке

При изготовлении лекарственных форм в аптеке общая масса или объем лекарственной формы, масса отдельных доз, масса навески отдельных ЛВ, а также концентрация в процентах (для

растворов-концентратов) должны отвечать нормам отклонений согласно приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.1997 г.

- Отклонения, допустимые в массе навески отдельных ЛВ, в жидких лекарственных формах и мазях, определяют не на концентрацию в процентах, а на массу навески каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы.
- Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков (не менее чем у трех порошков), определяют на прописанную дозу одного порошка.
- Отклонения, допустимые в массе навески отдельных ЛВ, порошках, пилюлях и суппозиториях (изготовленных методом выкатывания или выливания), определяют на дозу каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы.

Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных форм в аптеках

1. Твердые и мягкие лекарственные формы.

- Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков (в том числе при фасовке), определяют на прописанную дозу одного порошка. Отклонения, допустимые в общей массе гомеопатических тритураций, рассчитывают на прописанную массу тритурации (табл. 7.2).

Таблица 7.2. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков (в том числе при фасовке) и общей массе гомеопатических тритураций

Прописанная масса, г
До 0,1
Свыше 0,1 до 0,3

Свыше 0,3 до 1
Свыше 1 до 10
Свыше 10 до 100
Свыше 100 до 250
Свыше 250

Например, при внутриаптечном контроле лекарственной формы, изготовленной по прописи: *Rp.: Hexamethylentetramini 0,25 D.t.d. № 12*

S. По 1 порошку 3 раза в день,

проверяют количество и массу отдельных доз: количество доз - 12, масса дозы ЛВ - 0,25 г, доп. откл. равны $\pm 10\%$. Следовательно, интервал допустимых отклонений составляет от 0,225 до 0,275 г действующего вещества в дозе. • Отклонения, допустимые в общей массе гранул гомеопатических (табл. 7.3).

Таблица 7.3. Отклонения, допустимые в общей массе гранул гомеопатических (в том числе при фасовке) для одной упаковки

Прописанная масса, г

До 1

Свыше 1 до 100

Например, в гомеопатическом препарате состава: фукус D-6, фукус D-12, фукус D-30, графит D-6, графит D-12 графит D-30, эскулюс D-6, D-12, фитолякка D-12, фитолякка D-30, игнация D-6, карбо вегеталис D-12, калиум карбоникум D-30, сахарная крупка до 100 г - отклонение от общей массы гранул составляет не менее 97 и не более

103 г.

- Отклонения, допустимые в массе отдельных доз суппозиторий и пилюль. Определяют среднюю массу взвешиванием (с точностью до 0,01 г) не менее 10 суппозиторий или пилюль. При изготовлении менее 10 штук взвешивают все суппозитории. Отклонения в массе суппозиторий и пилюль от средней массы определяют взвешиванием каждого суппозитория или пилюли с минимальной выборкой 5 штук (табл. 7.4).

Таблица 7.4. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз суппозиторий и пилюль

Лекарственная форма

Суппозитории

Пилюли массой до 0,3 г

Пилюли массой свыше 0,3 г

- Отклонения, допустимые в массе навески отдельных ЛВ в порошках, пилюлях и суппозиториях. Отклонения определяют на дозу каждого вещества, входящего в эти лекарственные формы (табл. 7.5).

Таблица 7.5. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных ЛВ в порошках, пилюлях и суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания)

Прописанная масса, г

До 0,02

Свыше 0,02 до 0,05

Свыше 0,05 до 0,2

Свыше 0,2 до 0,3

Свыше 0,3 до 0,5

Свыше 0,5 до 1

Свыше 1 до 2

Свыше 2 до 5

Свыше 5 до 10

Свыше 10

Например, при анализе порошков, изготовленных по прописи:

Rp: Phenobarbitali 0,05 Saccari 0,2 M.f.pulv. D.t.d. № 6

S. По 1 порошку на ночь, за 30 мин до сна, достаточно установить, что фенобарбитала (с учетом 6 доз) содержится не менее 0,276 и не более 0,324 г при доп. откл., равном $\pm 8\%$.

- Отклонения, допустимые в общей массе мазей (табл. 7.6).

Таблица 7.6. Отклонения, допустимые в общей массе мазей

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 5	± 15
Свыше 5 до 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 30	± 5
Свыше 30 до 50	± 3
Свыше 50 до 100	± 3
Свыше 100	± 2

При внутриаптечном контроле мази, изготовленной по прописи:

Rp: Unguenti Neomycini sulfatis 1% - 50,0 D.S. Смазывать пораженные участки кожи, отклонения в общей массе мази составляют не менее 48,5 и не более 51,5 г (доп. откл. равно $\pm 3\%$). 2. Жидкие лекарственные формы. •

Отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объемным способом. Отклонения предусмотрены для жидких лекарственных форм при изготовлении с использованием как концентратов, так и сухих веществ (табл. 7.7).

Таблица 7.7. Отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объемным способом

Прописанный объем, мл

До 10

Свыше 10 до 20

Свыше 20 до 50

Свыше 50 до 150

Свыше 150 до 200

Свыше 200

Например, при внутриаптечном контроле лекарственной формы состава:

Rp: Solutionis Dibazoli 0,5% - 100 ml Sterilisetur!

D.S. Для внутривенного введения,

установлен интервал допустимых отклонений от общего объема не менее 97 и не более 103 мл (доп. откл. равно $\pm 3\%$). • Отклонения, допустимые в общем объеме растворов для инъекций (в виде серийной внутриаптечной заготовки) и при фасовке в градуированные бутылки для крови. При отмеривании (и фасовке) жидкостей после слива струей дается выдержка на слив капель для невязких жидкостей в течение 1 мин, для вязких - 3 мин (табл. 7.8).

Таблица 7.8. Отклонения, допустимые в общем объеме растворов для инъекций, изготавливаемых в виде серийной внутриаптечной заготовки, при фасовке (розливе) в градуированные бутылки для крови

Прописанный объем, мл

До 50

Свыше 50

Например, при проведении контроля внутриаптечной

заготовки раствора, изготовленного по прописи:

Rp.: Solutionis natrii chloride 0,9% isotonicae pro injectionibus

100 ml

D.t.d. № 50,

отклонения в общем объеме лекарственной формы на одну дозу составляют не менее 95 и не более 105 мл. • Отклонения, допустимые в массе навески отдельных ЛВ в жидких лекарственных формах, изготовленных массообъемным способом (табл. 7.9).

Таблица 7.9. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных ЛВ в жидких лекарственных формах при изготовлении массо-объемным способом

Прописанная масса, г

До 0,02

Свыше 0,02 до 0,1

Свыше 0,1 до 0,2

Свыше 0,2 до 0,5

Свыше 0,5 до 0,8

Свыше 0,8 до 1

Свыше 1 до 2

Свыше 2 до 5

Свыше 5

Например, при изготовлении 0,5% раствора новокаина - 200 мл массо-объемным способом, масса навески ЛВ составляет 1 г, для нее допускается отклонение $\pm 6\%$. Следовательно, интервал допустимых отклонений от прописанной массы новокаина составляет от 0,94 до 1,06 г. • Отклонения, допустимые в общей массе жидких лекарственных форм, изготовленных способом по массе (табл. 7.10).

Таблица 7.10. Отклонения, допустимые в общей массе жидких лекарственных форм при изготовлении способом по массе

Прописанная масса, г

До 10

Свыше 10 до 20

Свыше 20 до 50

Свыше 50 до 150

Свыше 150 до 200

Свыше 200

3. Отклонения, допустимые в концентратах.

При содержании ЛВ до 20% допустимо отклонение не более $\pm 2\%$; при содержании ЛВ свыше 20% - не более $\pm 1\%$ от обозначенного процента. Эти нормы действуют при изготовлении их как массо-объемным способом, так и способом по массе.

Например, при анализе концентрированного раствора кальция хлорида 20% допустимые отклонения от обозначенного процента составляют не менее 19,6 и не более 20,4%.

4. Отклонения, допустимые в гомеопатических тритурациях, растворах и разведениях жидких ЛС при изготовлении их в виде концентратов и полуфабрикатов.

При содержании ЛВ в пределах 10% (первое десятичное разведение - Д₁) и 1% (второе десятичное разведение - Д₂) допустимо отклонение не более $\pm 5\%$. При содержании ЛВ 0,1% (третье десятичное разведение - Д₃) допустимо отклонение не более $\pm 10\%$.

5. Нормы отклонений, допустимые при фасовке промышленной продукции в аптеках.

При фасовке по массе таблеток, драже и капсул пользуются нормами отклонений согласно табл. 7.11.

Таблица 7.11. Отклонения, допустимые при фасовке по массе таблеток, драже, капсул (ангро) для одной упаковки

Измеряемая масса, г

Свыше 10 до 100

Свыше 100 до 250

Свыше 250

На фасовку поштучно таблеток, драже, капсул в индивидуальную упаковку допустимые отклонения не устанавливаются, так как при их нехватке лекарственная форма считается браком.

6. При фасовке жидких лекарственных форм, изготовленных разными способами, а также мазей и линиментов рассчитывают отклонения согласно табл. 7.12-7.14.

Таблица 7.12. Отклонения, допустимые при фасовке жидких лекарственных форм по объему для одной упаковки

Измеряемый объем, мл

До 5

Свыше 5 до 25

Свыше 25 до 100

Свыше 100 до 300

Свыше 300 до 1000

Свыше 1000

Таблица 7.13. Отклонения, допустимые при фасовке жидких лекарственных форм по

Измеряемый объем, мл
До 5
Свыше 5 до 100
Свыше 100 до 5000
Таблица 7.14. Отклонения, допустимые при фасовке по массе мазей и линиментов дл
Измеряемая масса, г
До 5
Свыше 5 до 50
Свыше 50 до 100
Свыше 100 до 5000

7.5. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ПРИГОТОВЛЕННЫХ В АПТЕКЕ

Для оценки качества ЛС, изготовленных в аптеках, употребляют два термина: «удовлетворяет» («годная продукция») или «не удовлетворяет» («брак») требованиям ГФ и действующих приказов, инструкций Минздравсоцразвития РФ.

Уровень качества изготовленных ЛС определяется органолептическим и измерительными методами.

Неудовлетворительность изготовленных ЛС устанавливают при несоответствии: описания (внешний вид, цвет, запах); прозрачности или цветности; распадаемости; неоднородности при измельчении или смешивании порошков, мазей, суппозиториев, гомеопатических тритураций, прописи по подлинности, по величине рН, по величине плотности; по стерильности; по микробиологической чистоте.

Кроме того, ЛС считается неудовлетворительным при наличии видимых механических включений; ошибочной замене одного ЛВ другим, отсутствии прописанного или наличии непрописанного вещества; замене ЛС на аналогичные по фармакологическому действию без обозначения этой замены на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке).

К браку относят ЛС, имеющие отклонения: от прописи по массе или объему, по общей массе (объему), по массе отдельных доз и их количеству, по массе навески (или по концентрации) отдельных ЛВ. ЛС считается неудовлетворительным при нарушении: фиксированности укупорки (для стерильных лекарственных форм); действующих правил оформления ЛС, предназначенных к отпуску.

Изменения в составе лекарственных форм (если необходимо) должны производиться только с согласия врача и отмечаться на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке). При отсутствии указанной отметки на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке) качество изготовления лекарственной

формы оценивают «Неудовлетворительно». Изменения в количестве отпущенного ЛС или отпуск таблеток вместо порошков должны также отмечаться на требованиях, рецепте (копии рецепта, этикетке).

Рассмотрим пример оценки правильности приготовления лекарственной формы в соответствии с нормами допустимых отклонений действующего вещества. В аптеку поступил рецепт: *Rp.: Sol. Kalii iodidi 3% - 100,0 D.S. По 1 ст. ложке 3 раза в день после еды.*

В результате количественного определения действующего вещества в изготовленной лекарственной форме (в 100 мл) установлено содержание калия йодида в количестве 3,16 г. Норма допустимых отклонений от прописанной массы 3,0 г составляет $\pm 4\%$. Таким образом, интервал отклонений составляет от 2,88 до 3,12 г. Сравнение установленного содержания калия йодида в лекарственной форме с интервалом допустимых отклонений от прописанной массы позволяет сделать вывод, что лекарственная форма приготовлена «Неудовлетворительно».

Контрольные вопросы и задания

- Какие химические, физические и физико-химические методы применяют при внутриаптечном контроле качества ЛС?
- Рассчитайте объем титранта, который пойдет на титрование навески ЛВ $m = 0,15$ г. Титр соответствия $T = 0,0854$ г/мл.
- При проведении экспресс-анализа порошков «папаверина 0,02 и сахара 0,2 № 10» для определения содержания действующего вещества была взята навеска $m = 0,05$ г. Рассчитайте объем титранта (0,01 моль/л раствора NaOH), который пойдет на титрование навески. Относительная молекулярная масса (Mr) папаверина гидрохлорида - 375,8.
- Предложите наиболее рациональный метод экспрессанализа для определения содержания действующего вещества в 10% растворе магния сульфата.
- Рассчитайте титр соответствия при алкалиметрическом определении содержания лидокаина гидрохлорида в лекарственной субстанции 0,1 моль/л раствором NaOH. Mr лидокаина гидрохлорида - 288,8.

$$[\alpha]_D^{20}$$

- Рассчитайте удельное вращение при поляриметрическом анализе 5% спиртового раствора хлорамфеникола, если длина поляриметрической трубки $l = 10$ см, а угол вращения плоскости поляризованного света $\alpha = +0,98^\circ$.

- Рассчитайте значение удельного поглощения 0,002% водного раствора хлорамфеникола; абсорбция раствора (оптическая плотность) $A = 0,58$ при $\lambda_{\max} = 278$ нм; толщина кюветы (длина светопоглощающего слоя) $l = 1$ см.
- Определите концентрацию раствора магния сульфата методом рефрактометрии (при $T = 20$ °C), если показатель преломления раствора $n = 1,3428$, величина прироста показателя преломления $F = 0,00093$.

Перечислите все несоответствия ЛС требованиям НД, при выявлении которых их качество оценивается как «неудовлетворительное».

При количественном определении действующего вещества в лекарственной форме, изготовленной по прописи: *Rp.: Sol. Furacilini 0,02% - 200 ml D.S.* Для примочек, было установлено содержание фурацилина $m = 0,039$ г. Правильно ли приготовлена лекарственная форма?

7.6. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Жидкие лекарственные формы представляют собой дисперсные системы, в которых ЛВ (твердые, жидкие и газообразные) распределены в жидкой дисперсионной среде. В зависимости от степени измельчения дисперсной фазы (ЛВ) и характера связи ее с дисперсионной средой жидкие лекарственные формы могут представлять собой: истинные растворы; растворы высокомолекулярных соединений; коллоидные растворы; суспензии; эмульсии; сочетания этих типов дисперсных систем (комбинированные системы).

К жидким лекарственным формам относят:

- растворы (капли, растворы для инъекций и др.) - лекарственные формы, полученные растворением жидких, твердых или газообразных веществ в соответствующем растворителе;
- суспензии (взвеси) - лекарственные формы, представляющие собой дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых ЛВ, суспендированных в соответствующей жидкости (размер частиц колеблется от 0,1 до 10 мкм); суспензии используют для внутреннего и наружного применения, а также для инъекций;
- эмульсии - лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащая две или несколько взаимонерастворимых или несмешивающихся жидкостей, одна из которых эмульгирована в другой; эмульсии используют для внутреннего и наружного применения, а также для инъекций;

- настои и отвары - водяные вытяжки из лекарственного растительного сырья или водные растворы экстрактов;
- слизи - лекарственные формы высокой вязкости, а также приготовленные с применением крахмала из водной вытяжки растительного сырья;
- сиропы лекарственные - лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, а также их смеси с ЛВ;
- настойки - лекарственная форма, представляющая собой спиртовые и водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные без нагревания и удаления экстрагента;
- экстракты - концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья или сырья животного происхождения, представляющие собой подвижные, вязкие жидкости или сухие массы; различают жидкие экстракты (подвижные жидкости), густые экстракты (вязкие массы с содержанием влаги не более 25%), сухие экстракты (сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%).

Жидкие лекарственные формы составляют более 60% от числа лекарственных препаратов,готавливаемых в аптеках.

Приготовление жидких лекарственных форм регламентирует приказ МЗ РФ № 308 от 21.10.1997 г., согласно которому, растворы и другие жидкие лекарственные формы изготавливают методами: массо-объемным, по массе, по объему. Действующей ГФ принят в качестве основного массо-объемный метод изготовления жидких лекарственных форм.

Содержание ЛВ в жидких лекарственных формах, в зависимости от метода приготовления, выражают в концентрациях: массообъемной, по массе и по объему.

Массо-объемная концентрация - масса ЛС или индивидуального вещества (г) в общем объеме жидкой лекарственной формы (мл).

Концентрация по массе - масса ЛС или индивидуального вещества (г) в общей массе жидкой лекарственной формы (г).

Объемная концентрация - объем жидкого ЛС или индивидуального вещества (мл) в общем объеме жидкой лекарственной формы (мл).

Примеры

В прописях рецептов:

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2% - 200 ml (a) Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 2% - 50,0 (б) Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 2% - 200 ml (в).

Как видно из примера, массо-объемная концентрация (а), концентрация по массе (б) и объемная концентрация (в) могут быть обозначены в процентном отношении (%).

Кроме того, возможно раздельное перечисление массы и объема ЛС (вещества) и дисперсионной среды (растворителя):

Rp.: Natrii bromidi 4,0

Aquae purificatae 200 ml (a)

Rp.: Camphorae 1,0

Olei Helianthi 49,0 (б)

Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml

Aquae purificatae 196 ml (в); с указанием растворителя до заданного объема или массы:

Rp.: Natrii bromidi 4,0

Aquae purificatae ad 200 ml (a)

Rp.: Camphorae 1,0

Olei Helianthi ad 50,0 (б)

Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml

Aquae purificatae ad 200 ml (в); с указанием соотношения массы или объема растворяемого ЛС (вещества) и объема или массы раствора:

Rp.: Solutionis Natrii bromidi ex 4,0 - 200 ml

(seu 1:50 - 200 ml) (a)

Rp.: Solutionis Camphorae oleosae ex 1,0 - 50,0 (б) Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici ex 4 ml - 200 ml (seu 1:50 - 200 ml) (в). Массо-объемную концентрацию используют при:

- изготовлении водных и водно-спиртовых растворов твердых

ЛВ;

- водных и водно-спиртовых суспензий с содержанием твердых веществ менее 3%;
- разведении стандартных растворов, выписанных в рецепте под химическим названием, с указанием концентрации ЛВ в растворе.

В концентрации по массе изготавливают растворы твердых и жидких ЛВ в вязких и летучих растворителях, дозируемых по массе, а также суспензии и эмульсии и гомеопатические жидкие ЛС. По массе дозируют: жирные и минеральные масла, глицерин, димексид, полиэтиленгликоли (полиэтиленоксиды), силиконовые жидкости, эфир, хлороформ, а также бензилбензоат, валидол, винилин (бальзам Шостаковского), деготь березовый, ихтиол,

кислоту молочную, масла эфирные, скипидар, метилсалицилат, нитроглицерин, пергидроль.

Объемной концентрацией пользуются при изготовлении:

- растворов спирта различной концентрации;
- растворов кислоты хлороводородной;
- стандартных растворов, выписанных в рецепте под условным названием;
- воды очищенной и воды для инъекций;
- водных растворов ЛВ;
- галеновых и новогаленовых ЛС (настойки, жидкие экстракты и др.).

Если в прописи не указан растворитель, то изготавливают водный раствор. Под названием «вода» при отсутствии особых указаний понимают воду очищенную. Под названием «спирт» понимают спирт этиловый. При отсутствии указаний о концентрации спирта (в рецепте или соответствующем НД) следует использовать 90% спирт. Под названием «эфир» понимают эфир медицинский. Под названием «глицерин» понимают глицерин, содержащий 10-16% воды, с плотностью 1,223-3,233 г/см³.

При изготовлении водных растворов веществ, содержащих в составе молекулы кристаллизационную воду, пересчет количества ЛВ с учетом содержания кристаллизационной воды осуществляют в соответствии с действующей ГФ или иной НД в тех случаях, когда это регламентируется составом прописи и методом количественного определения. Сильно гигроскопичные вещества используют для изготовления жидких

лекарственных форм в виде концентрированных растворов (например, кальция хлорид).

Жидкие лекарственные формы подвергают химическому контролю - качественному или полному химическому, в зависимости от состава и назначения. Согласно приказу МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. качественному анализу подлежат обязательно: концентраты, полуфабрикаты и жидкие ЛС в бюреточной установке и в штангласах с пипетками в ассистентской комнате при заполнении.

Качественному анализу подвергают выборочно следующие группы препаратов.

- Лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам или требованиями ЛПУ выборочно, но не менее 10% от общего числа рецептов. Особое внимание обращают на лекарственные формы для детей, особенно новорожденных, а также применяемые в глазной практике и содержащие ядовитые и наркотические вещества.
- Обязательный полный химический анализ проходят: все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение величины рН, изотонирующих и стабилизирующих веществ; растворы для инъекций и инфузий после стерилизации проверяют на величину рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ; стерильные растворы для наружного применения; глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества; лекарственные формы для новорожденных; растворы кислоты хлороводородной для внутреннего применения, атропина сульфата, серебра нитрата; концентраты, полуфабрикаты, тритурации, внутриаптечная заготовка, стабилизаторы и буферные растворы; концентрация спирта этилового при разведении в аптеке.
- Полному химическому контролю подвергаются выборочно: лекарственные формы, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных организаций (не менее 3 при работе в одну смену); лекарственные формы для детей; применяемые в глазной практике; содержащие наркотические и ядовитые вещества; растворы для лечебных клизм.

Результаты качественного и полного химического контроля регистрируют в журналах (см. приложение 2). В журнал заносят также случаи неудовлетворительного изготовления ЛС, обнаруженные при контроле качества их изготовления в аптеке провизорами-аналитиками центра по контролю качества ЛС. Обнаруженный брак изымают для повторного

анализа с составлением акта изъятия и объяснительной записки. ЛС изготавливают заново и его качество снова контролируют.

Внутриаптечный контроль качества стерильных растворов

Изготовление и контроль качества стерильных растворов в условиях аптеки производят согласно приказу МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества ЛС, изготавливаемых в аптеках».

К стерильным растворам аптечного изготовления относят: растворы для инъекций и инфузий, глазные капли, офтальмологические растворы для орошений, все растворы для новорожденных детей, отдельные растворы для наружного применения

(офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения и др.).

Стерильные растворы проходят полный химический контроль. До и после стерилизации растворов должен быть выполнен контроль на механические включения. Одновременно необходимо проверить объем растворов во флаконах (бутылках) и качество их укупорки [металлический колпачок «под обкатку» не должен прокручиваться при проверке вручную, и раствор не должен выливаться при опрокидывании флакона (бутылки)]. Бутылки и флаконы с растворами после укупорки маркируют надписью (штамповкой на крышке) или с использованием металлических жетонов с указанием наименования и концентрации.

Стерилизация растворов должна проводиться не позднее чем через 3 ч от начала изготовления, под контролем специалиста (фармацевта или провизора). Регистрацию параметров стерилизации производят в журнале. Стерильные растворы должны храниться в соответствии с физико-химическими свойствами входящих в них веществ и не более установленной продолжительности хранения. По истечении продолжительности хранения растворы подлежат изъятию. Повторная стерилизация растворов не допускается.

При внутриаптечном контроле стерильные растворы считают забракованными, если их качество не соответствует требованиям действующих НД по показателям: «Внешний вид», «Прозрачность», «Цветность», «Величина pH», «Подлинность», «Содержание входящих веществ», а также по наличию видимых механических включений, недопустимым отклонениям от номинального объема раствора, нарушению фиксированности укупорки, нарушению действующих требований к оформлению ЛС, предназначенных к отпуску.

Из всей номенклатуры стерильных растворов наиболее важными с точки зрения эффективности действия считают парентеральные растворы. Лекарственные формы для инъекций - стерильные лекарственные формы для парентерального применения в виде растворов, суспензий, эмульсий, а также твердых ЛВ (порошки, таблетки, пористые массы), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. Различают инъекции малого (до 100 мл) и большого объема (100 мл и более) инфузии. • Порошки для инъекций - стерильные твердые ЛС, применяемые для приготовления растворов или суспензий для инъекций.

- Растворы для инъекций - стерильные водные или неводные растворы ЛВ в соответствующем растворителе.
- Суспензии для инъекций - стерильные высокодисперсные суспензии.
- Эмульсии для инъекций - стерильные высокодисперсные эмульсии.

К преимуществам парентерального способа введения ЛС относятся 100% биологическая доступность ЛС и быстрое его поступление в органы и ткани организма. Однако к растворам для парентерального введения предъявляют более строгие требования по сравнению с другими стерильными растворами, они связаны с риском развития побочных явлений и осложнений: требование апиrogenности; отсутствие посторонних включений; требование стабильности состава и др.

Технология и контроль качества этих лекарственных форм регламентированы ФС «Инъекционные лекарственные формы». (ГФ XI) и приказом МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества ЛС, изготавливаемых в аптеках». Инъекционные растворы готовят массо-объемным способом.

После приготовления парентерального раствора составляют контрольный паспорт (талон) с точным указанием названий ингредиентов прописи, их количества и личной подписью изготовившего.

Все инъекционные ЛС до стерилизации должны подвергаться химическому контролю на подлинность. Растворы новокаина, атропина сульфата, кальция хлорида, глюкозы и изотонический раствор натрия хлорида при любых обстоятельствах в обязательном порядке подлежат качественному (идентификация) и количественному анализу.

При изготовлении ЛС для парентерального применения в них могут быть добавлены консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, а также вспомогательные вещества (аскорбиновая, хлороводородная кислота, метабисульфит натрия, ронгалит - формальдегид-сульфоксилат натрия),

динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б) и другие, указанные в частных статьях.

ЛС для внутривполостных, внутрисердечных, внутриглазных или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл, не должны содержать консервантов.

Примеры контроля качества растворов для инъекций

Пример 1

Раствор новокаина 0,25% (0,5; 1; 2%) для инъекций. Состав:

- новокаина - 2,5 г (5, 10, 20 г);
- раствора кислоты хлороводородной - 0,1 моль/л до

рН 3,8-4,5;

- воды для инъекций - до 1 л.

Раствор фильтруют, разливают в ампулы нейтрального стекла по 1, 2, 5 и 10 мл, стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 30 мин. Описание: бесцветная прозрачная жидкость. *Определение подлинности*

- К 4-5 каплям раствора добавляют 0,5-1 мл воды, 5-6 капель разведенной хлороводородной кислоты, 2-3 капли 0,1 моль/л раствора натрия нитрита и 0,1-0,3 мл полученной смеси вливают в 1-2 мл щелочного раствора р-нафтола. Образуется оранжево-красный осадок. При добавлении 1-2 мл 95% раствора этанола осадок растворяется и появляется вишнево-красное окрашивание.
- К 0,5 мл раствора прибавляют 1-2 капли разведенной серной кислоты и 0,3-0,5 мл 0,1 моль/л раствора калия перманганата. Наблюдается исчезновение фиолетовой окраски раствора.
- Раствор для инъекций имеет рН 3,8-4,5. *Количественное определение*
- Новокаин. К 5 мл 0,25% (0,5; 1%) или 1 мл 2% раствора добавляют 2-3 мл воды, 1 мл разведенной хлороводородной кислоты, 0,2 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,02 моль/л (0,25 и 0,5%) или 0,1 моль/л (1 и 2%) раствором натрия нитрита, добавляя его вначале по 0,2-0,3 мл через каждую минуту, а в конце титрования - по 1-2 капли через 1 мин до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую.

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,005456 г, а 0,1 моль/л раствора - 0,02728 г новокаина, которого в 1 мл препарата должно быть 0,00242-0,00258; 0,00485-0,00515 или 0,0097-0,0103 г.

- Кислота хлороводородная. Титруют 10 мл раствора 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания (индикатор - метиловый красный, 1 капля).

1 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,007292 г HCl.

- Новокаин и кислота хлороводородная. К 2 мл 0,25; 0,5; 1% или 1 мл 2% раствора добавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,02 моль/л (0,25; 0,5%) или 0,1 моль/л (1, 2%) раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,02 моль/л раствора нитрата серебра соответствует 0,005456 г, а 0,1 моль/л раствора - 0,2728 г новокаина. Пример 2

Раствор натрия кофеина-бензоата 10 или 20% для инъекций. Состав:

- кофеина-бензоата натрия - 100 или 200 г;
- раствора натрия гидроксида - 0,1 моль/л, 4 мл;
- воды для инъекций - до 1 л.

Раствор фильтруют, разливают в ампулы нейтрального стекла по 1 мл и стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 30 мин. Описание: бесцветная прозрачная жидкость. *Определение подлинности*

- Кофеин. 0,01 г раствора помещают в фарфоровую чашку, добавляют 10 капель разведенной кислоты хлороводородной, 10 капель пергидроля (30% H₂O₂) и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1-2 каплями раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.

- Натрия бензоат. К 1 мл раствора добавляют 1-2 капли раствора железа(III) хлорида. Образуется розово-желтый осадок.

- Раствор для инъекций имеет рН 6,8-8,5. *Количественное определение (по натрия бензоату)*

- К 5 мл 10% (20%) раствора добавляют воды до объема 20 мл, 30 мл эфира и 3 капли смешанного индикатора (1 мл раствора метилового оранжевого и 1 мл раствора метиленового синего). Смесь титруют 0,1 моль/л раствором

кислоты хлороводородной до появления синего окрашивания в водном слое. В конце титрования содержимое колбы хорошо встряхивают.

1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01441 г бензоата натрия, которого в 1 мл препарата соответственно должно быть 0,058-0,062 или 0,116-0,124 г.

Пример 3

Раствор натрия хлорида изотонический 0,9% для инъекций. Состав:

- натрия хлорид - 9,0 г;
- воды для инъекций - до 1 л.

Раствор фильтруют, разливают и стерилизуют при 110-120 °С в течение 15-20 мин или текучим паром 100 °С в течение 30 мин. Описание: бесцветная прозрачная жидкость, соленого вкуса. *Определение подлинности*

- К 3-4 каплям раствора добавляют по 2-3 капли разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.
- Графитовую палочку, смоченную раствором, вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.
- Раствор для инъекций имеет рН 5,0-7,0. *Количественное определение*
- К 1 мл раствора добавляют 2 мл воды и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжево-желтого цвета (индикатор - хромат калия). 1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г натрия хлорида, которого в 1 мл препарата должно быть 0,0087-

0,0093 г.

Внутриаптечный контроль качества растворителей для изготовления жидких лекарственных форм

Для приготовления жидких водных лекарственных форм в аптеке используют воду очищенную и воду для инъекций. Согласно приказу МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. вода очищенная и вода для инъекций проходят обязательный качественный анализ (из каждого баллона и на каждом рабочем месте при подаче по трубопроводу) на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Результаты контроля воды очищенной и воды для инъекций регистрируют в журнале (см. приложение 3).

Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, кроме указанных выше испытаний, должна быть проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида в соответствии с требованиями действующих фармакопейных статей (см. приложение 1).

Ежеквартально воду очищенную нужно направлять в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа. Срок хранения воды очищенной в условиях аптеки - 3 сут, а воды для инъекций - 1 сут в асептических условиях.

Помимо химического анализа, вода очищенная и вода для инъекций не реже 2 раз в квартал подлежат бактериологическому контролю: в 1 мл воды очищенной, высеянной на агар, допускается наличие не более 100 непатогенных микроорганизмов.

В качестве неводных растворителей для приготовления жидких лекарственных форм используют этиловый спирт, хлороформ, эфир медицинский, глицерин, масла растительные (персиковое, миндальное), масло вазелиновое, полиэтиленоксид-400, димексид, силиконы (кремнийорганические соединения, полисилоксаны). Например, в качестве растворителя для ихтиола, натрия тетрабората, фурацилина применяют глицерин.

Персиковое и миндальное масла представляют собой маловязкие легкоподвижные жидкости, способные пройти через узкий канал иглы. Их получают методом холодного прессования масла. Они не должны содержать белков, мыла, минеральных примесей, воды. Кислотное число, мг, КОН на 1 г растворителя - не более 2,5.

В состав дерматологических мазей и спиртовых жидкостей вводят масло касторовое. Масло оливковое применяют для изготовления растворов камфары и синестрола для инъекций. Масло персиковое используют для приготовления инъекционных растворов (кримазола, камфары, ретинола и др.)

Для приготовления ЛС используют только этиловый спиртректификат и его растворы в воде. Если концентрация спирта не обозначена, то применяют 90% водно-спиртовой раствор.

Для определения содержания спирта в водно-спиртовых смесях пользуются рефрактометрическим методом. В водных растворах этанола линейная зависимость показателя преломления от концентрации наблюдается до 40-50% (рис. 7.1).

Для определения содержания этанола в более концентрированных водно-спиртовых смесях проводят после их разведения водой в 3-4 раза. При расчетах следует вводить температурную поправку (табл. 7.15).

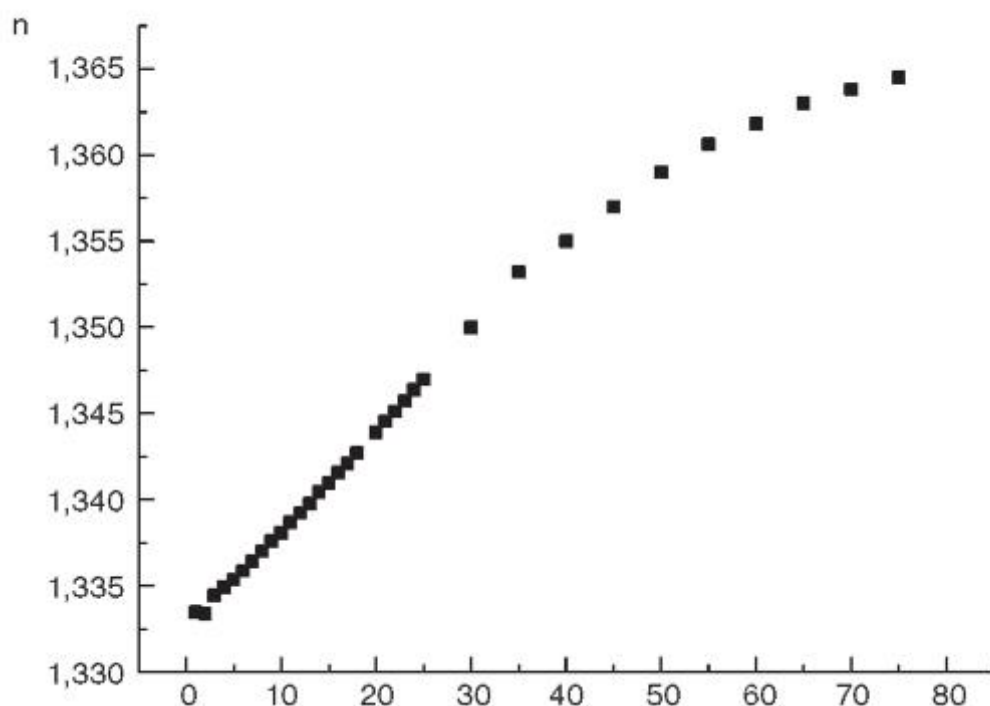


Рис. 7.1. Зависимость показателя преломления водно-спиртовых смесей от содержания этанола

Таблица 7.15. Показатели преломления спирто-водных растворов, концентрация которых выражена в об.%

Концентрация спирта	n при 20 °C	Поправка на 1% спирта, F	Температурный коэф.
0	1,33300		110^{-4}
1	1,33345	$4,5 \cdot 10^{-4}$	110^{-4}
2	1,33400	$5,5 \cdot 10^{-4}$	110^{-4}
3	1,33444	$4,4 \cdot 10^{-4}$	$1,110^{-4}$
4	1,33493	$4,910^{-4}$	$1,110^{-4}$
5	1,33535	$4,2 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$
6	1,33587	$5,2 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-4}$
7	1,33541	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$1,310^{-4}$
8	1,33700	$5,910^{-4}$	$1,310^{-4}$
9	1,33760	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$1,310^{-4}$
10	1,33808	$4,8 \cdot 10^{-4}$	$1,410^{-4}$

Окончание табл. 7.15

Концентрация спирта	n при 20 °С	Поправка на 1% спирта, F	Температурный коэф.	Концентрация спирта	n при 20 °С	Поправка на 1% спирта	Температурный коэф.
11	1,33870	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	45	1,35700	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,4 \cdot 10^{-4}$
12	1,33924	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	50	1,35900	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$
13	1,33977	$5,3 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	55	1,36060	$3,2 \cdot 10^{-4}$	$2,6 \cdot 10^{-4}$
14	1,34043	$6,64 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-4}$	60	1,36180	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$3,4 \cdot 10^{-4}$
15	1,34096	$5,3 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	65	1,36300	$2,4 \cdot 10^{-4}$	$3,6 \cdot 10^{-4}$
16	1,34158	$6,2 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	70	1,36380	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$3,8 \cdot 10^{-4}$
17	1,34204	$5,1 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-4}$	75	1,36450	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$

Если определение проводят при температуре выше 20 °С, то к найденной величине показателя преломления прибавляют температурный коэффициент (поправку на 1 °С) или вычитают при температуре ниже 20 °С.

Пример определения точной концентрации 40% раствора спирта этилового

Расчет значения показателя преломления раствора с использованием температурного коэффициента (поправки на 1 °С).

Показатель преломления исследуемого раствора спирта этилового при 23 °С, полученный экспериментально, $n = 1,3482$. Согласно табл. 7.15, температурный коэффициент для показателя n , близкого к величине полученного ($n = 1,3500$), составляет 0,0002. Так как определение проводилось при температуре, на 3 °С превышающей табличные значения, то поправка будет равна: $0,0002 \cdot 3 = 0,0006$. Показатель преломления, приведенный к 20 °С: $n = 1,3482 + 0,0006 = 1,3488$.

Расчет истинной концентрации раствора спирта этилового с использованием поправки на 1% спирта.

Табличное значение показателя преломления, максимально приближенное к значению, приведенному к 20 °С ($n = 1,3488$), составляет 1,3500; а $\Delta n = 1,3500 - 1,3488 = 0,0012$. Поправка на 1% спирта в соответствии с таблицей 1

$= 0,0006$, следовательно, $0,0012/0,0006 = 2$. Таким образом, истинная концентрация раствора спирта этилового меньше на 2%: $c = 40 - 2 = 38\%$.

Расчет истинной концентрации раствора спирта этилового при 20 °С.

Показатель преломления исследуемого раствора спирта этилового при 20 °С, полученный экспериментально, $n = 1,3482$.

Поскольку температура, при которой проводилось измерение, составляет 20 °С, расчетом с использованием температурного коэффициента (поправки на 1 °С) можно пренебречь. Найдем разницу: $\Delta n = 1,3500 - 1,3482 = 0,0018$. Поправка на 1% спирта при $n = 1,3550$ составляет 0,0006.

Ас: $0,0018/0,0006 = 3$. Следовательно, $(40-3)\% = 37\%$.

Контрольные вопросы и задания

- Дайте определение жидким лекарственным формам. Перечислите жидкие лекарственные формы. Каким видам контроля они подвергаются?
- Назовите все способы выражения концентрации в жидких лекарственных формах.
- Перечислите ЛС, относящиеся к группе стерильных растворов. Каким видам контроля качества подлежат стерильные лекарственные формы?
- Опишите особенности изготовления, анализа и хранения в аптеке стерильных лекарственных форм.
- При выявлении каких несоответствий требованиям НД качество стерильных лекарственных форм оценивают как неудовлетворительное?
- Какие неводные растворители применяют для изготовления ЛС? Перечислите требования, предъявляемые к их качеству.
- Каким методом пользуются при определении содержания спирта в водно-спиртовых смесях?

7.7. АНАЛИЗ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАНДАРТНЫХ РАСТВОРОВ

Стандартные фармакопейные растворы - водные растворы некоторых ЛВ определенной концентрации, указанной в соответствующих статьях ГФ. Стандартные фармакопейные растворы являются растворами заводского производства, поступают в аптеки уже готовыми и могут использоваться в чистом виде или как полуфабрикат для приготовления жидких лекарственных форм иной концентрации.

Представителями стандартных фармакопейных растворов являются: кислота хлороводородная двух концентраций - *Acidum hydrochloricum* 24,8-25,2% и *Acidum hydrochloricum dilutum* 8,2-8,4%;

раствор аммиака (*Liquor Ammonii caustici, Ammonium causticum solutum*) 9,5-10,5%; кислота уксусная (*Acidum aceticum*) 98 и 30%, а также стандартные растворы, имеющие два названия, условное и химическое, к примеру: раствор основного ацетата алюминия (*Solutio Aluminium subacetatis*) 7,6-9,2% или жидкость Бурова; раствор калия ацетата (*Solutio Kalii acetatis*) 33-35% или жидкость калия ацетата; раствор водорода пероксида концентрированный (*Solutio Hydrogenii peroxidi concentrate*) 27,5-30,1% или пергидроль; раствор формальдегида (*Solutio Formaldehydi*) 36,5-37,5% или формалин и пр.

Приготовление растворов с использованием стандартных жидкостей включает следующие технологические операции:

- отмеривание в подставку рассчитанного количества воды, а затем - стандартной жидкости;
- процеживание раствора (при необходимости);
- упаковку и оформление;
- оценку качества. Растворы стандартных жидкостей отпускают во флаконах соответствующей емкости из бесцветного или оранжевого стекла (в зависимости от физико-химических свойств ингредиентов). Укупоривают по общим правилам.

Оформление готовой лекарственной формы производят с учетом физико-химических свойств входящих в ее состав ингредиентов и в соответствии с приказом МЗ РФ «Единые правила оформления лекарств» от 24.07.1997 г.

Применение стандартных фармакопейных растворов позволяет ускорить процесс изготовления лекарственной формы и уменьшить вероятность допущения ошибок, так как исчезает необходимость во взвешивании ингредиентов, расходе вспомогательной посуды и затратах времени. Следовательно, от качества концентратов зависит качество изготавливаемых лекарственных форм. Оценка качества растворов стандартных жидкостей проводят по следующим показателям: анализ документации, правильность упаковки и оформления, органолептический контроль, отсутствие механических включений, отклонения в объеме.

Расчеты по разведению стандартных растворов выполняют в соответствии с указаниями статей ГФ и согласно приказу № 308 от 21.10.1997 г. «Об

утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

При расчетах количеств исходных фармакопейных растворов и воды необходимо учитывать, под каким названием выписаны

фармакопейные растворы - условным или химическим. Если растворы веществ выписаны под химическим названием, то при расчетах исходят из фактического содержания в стандартном растворе, если под условным - стандартный раствор принимается за единицу (100%).

Пример 1

Растворы кислоты хлороводородной любой концентрации готовят из кислоты хлороводородной разведенной (8,2-8,4), принимая ее за единицу (100%). Кислоту хлороводородную разведенную применяют также для получения 10% (1:10) раствора в качестве внутриаптечной заготовки (концентрация кислоты при этом будет составлять 0,82-0,84). В прописи рецепта:

Rp: Sol. Acidi hydrochlorici 3% 100 ml D.S. По 20 капель перед едой,

концентрацию кислоты хлороводородной разведенной принимают за 100%. Общий объем - 100 мл. Во флакон для отпуска отмеривают 97 мл воды очищенной и 3 мл кислоты хлороводородной разведенной.

Пример 2

Фармацевтический анализ лекарственной формы, изготовленной по прописи:

Rp: Sol. Acidi hydrochlorici 2% - 200 ml

D.S. По 1 ст. ложке 3 раза в день во время еды.

Примечание: использовать раствор кислоты хлороводородной 1:10

(0,83%). *Определение подлинности*

- К 3-5 каплям раствора добавляют 3-5 капель разведенной азотной кислоты и раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

- К 3-5 каплям раствора добавляют 3-5 капель 5% раствора натрия гидрокарбоната. Выделяются пузырьки углекислого газа.

Количественное определение

- К 2 мл раствора добавляют 1 каплю метилового оранжевого и титруют до желтого окрашивания 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,04393 г кислоты хлороводородной.

7.8. КОНЦЕНТРИРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ

Концентрированные растворы (концентраты) - заранее изготовленные растворы ЛВ более высокой концентрации, чем та, в которой эти вещества выписывают в рецептах. Например, раствор кальция хлорида 1:20 (5%), 1:10 (10%), 1:2 (50%), раствор калия бромиды 1:5 (20%), раствор магния сульфата 1:10 (10%), 1:4 (25%), раствор глюкозы 1:2 (50%) и др.

Концентрированные растворы изготавливают в аптеке в асептических условиях, массо-объемным методом, используя воду очищенную. Все вспомогательные материалы, а также посуду для их приготовления и хранения стерилизуют. Все приготовленные концентрированные растворы подлежат обязательному химическому анализу, проверке на отсутствие механических примесей.

Приготовление концентрированных растворов складывается из следующих последовательно выполняемых операций:

- расчет количества воды и ЛВ;
- отмеривание, отвешивание, растворение;
- качественный и количественный анализ;
- укрепление или разбавление и повторный анализ;
- фильтрация и проверка растворов на отсутствие механических включений;
- упаковка, оформление к использованию, хранение.

При несоответствии концентрации раствора требуемой, производят укрепление или разбавление раствора.

Если раствор оказался крепче требуемого (более концентрированным), то его необходимо разбавить дистиллированной водой. Объем воды рассчитывают по формуле:

$$V_x = \frac{V_0(c_0 - c_x)}{c_x},$$

где V_x - объем воды, необходимый для разбавления концентрированного раствора, мл; V_0 - объем приготовленного раствора, мл; c_0 - фактическая концентрация раствора, %; c_x - необходимая концентрация раствора, %.

Пример 1

Какой объем воды следует добавить, чтобы приготовить 20% раствор кальция хлорида из 1 л 22% раствора?

$$V_{\text{H}_2\text{O}} = \frac{1000 (22 - 20)}{20} = 100 \text{ мл.}$$

К 1000 мл 22% раствора кальция хлорида следует добавить 100 мл воды очищенной для получения 20% раствора. После исправления концентрации объем раствора будет равен 1100 мл.

Если раствор оказался слабее требуемого, то необходимо добавить действующее вещество, количество которого рассчитывают по формуле:

$$m_x = \frac{V_0(c_x - c_0)}{100 \cdot \rho - c_x},$$

где m_x - масса навески вещества, которую необходимо добавить для получения раствора требуемой концентрации, г; V_0 - объем приготовленного раствора, мл; c_x - требуемая концентрация раствора, %; c_0 - фактическая концентрация раствора, %; ρ - плотность приготавливаемого раствора при 20 °С, г/мл

Пример 2

Какую навеску натрия бромиды следует добавить, чтобы приготовить 20% раствор натрия бромиды из 1 л 19% раствора?

$$m_x = \frac{V_0(c_x - c_0)}{100 \cdot \rho - c_x} = \frac{1000(20 - 19)}{100 \cdot 1,146 - 20} = 10,57 \text{ г.}$$

Следовательно, к 1000 мл 19% раствора натрия бромиды следует добавить 10,57 г кристаллического натрия бромиды. При этом объем раствора увеличился на 2,75 мл $[10,57 \times 0,26 \text{ (КУО мл/г)}]$ и будет составлять 1002,75 мл.

После исправления концентрации растворы подвергают повторному полному химическому анализу.

Полуфабрикаты - недозированный вид заготовки, применяемый в смеси с другими ингредиентами, являющийся составной частью сложной лекарственной формы.

Внутриаптечная заготовка - предварительное изготовление лекарственных форм по часто встречающимся рецептурным прописям.

Концентраты, полуфабрикаты и внутриаптечные заготовки готовят в асептических условиях и обязательно подвергают полному химическому контролю. Они хранятся в соответствии

с физико-химическими свойствами и установленными сроками годности в условиях, исключающих их загрязнение.

Примеры количественного анализа концентратов

Анализ 20% раствора калия бромиды

Титриметрия. 2 мл раствора разводят водой в мерной колбе до 100 мл. К 10 мл раствора добавляют 5 капель раствора калия хромата и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до буро-желтого окрашивания ($T = 0,0119 \text{ г/мл}$).

Рефрактометрия. Показатель преломления 20% раствора $n = 1,3562$.

Фактор показателя преломления 20% раствора - 0,00116.

Анализ 20% раствора калия йодида

Титриметрия. 2 мл раствора разводят водой в мерной колбе до 100 мл. К 10 мл раствора добавляют 3-5 капель 30% уксусной кислоты, 3-4 капли раствора натрия эозината и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата ($T = 0,0166$ г/мл).

Рефрактометрия. Показатель преломления 20% раствора $n = 1,3590$.

Фактор показателя преломления для растворов всех концентраций - 0,00130.
Анализ 10% раствора калия хлорида

Титриметрия. 5 мл раствора разводят водой в мерной колбе до 50 мл. 5 мл полученного раствора разбавляют дистиллированной водой до 10 мл и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор - калия хромат), $T = 0,007456$ г/мл.

Рефрактометрия. Показатель преломления 10% раствора $n = 1,3460$.

Анализ 10% раствора кофеина-бензоата натрия

Титриметрия. 2 мл раствора разводят водой в мерной колбе до 100 мл. К 10 мл раствора добавляют 10 мл воды, 10 мл эфира, 1 каплю раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 моль/л раствором хлороводородной кислоты при сильном встряхивании до розового окрашивания водного слоя ($T = 0,0232$ г/мл).

Рефрактометрия. Показатель преломления 10% раствора $n = 1,3522$.

Фактор показателя преломления для растворов всех концентраций - 0,00192.

Анализ 50% раствора магния сульфата

Титриметрия. 1 мл раствора разводят водой в мерной колбе до 100 мл. К 10 мл раствора добавляют 5-10 капель аммиачнобуферного раствора, индикатор - хромоген темно-синий, и титруют 0,1 моль/л раствором трилона Б до синего окрашивания ($T = 0,012325$ г/мл).

Рефрактометрия. Показатель преломления 50% раствора магния сульфата $n = 1,3740$.

Анализ 10% раствора натрия бензоата

Титриметрия. 10 мл раствора разводят водой в мерной колбе до 100 мл. К 10 мл раствора добавляют 10 мл эфира и 1 каплю метилового оранжевого. Титруют 0,1 моль/л раствором хлороводородной кислоты при сильном встряхивании до розового окрашивания водного слоя ($T = 0,0144$ г/мл).

Рефрактометрия. Показатель преломления 10% раствора $n = 1,3740$.

Фактор показателя преломления 10% раствора - 0,00214.

Анализ 5% раствора натрия гидрокарбоната

Титриметрия. К 5 мл раствора добавляют 1 каплю метилового оранжевого и титруют 0,5 моль/л раствором хлороводородной кислоты до розового окрашивания водного слоя ($T = 0,042$ г/мл).

Рефрактометрия. Показатель преломления 5% раствора $n = 1,3392$.

Анализ 10% раствора натрия йодида

Титриметрия. 5 мл раствора разводят водой в мерной колбе на 1 л. К 1 мл раствора добавляют 5 капель натрия эозината, 15 капель 30% раствора уксусной кислоты и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до розового окрашивания ($T = 0,01499$ г/мл).

Рефрактометрия. Показатель преломления 10% раствора $n = 1,3473$.

Фактор показателя преломления для растворов всех концентраций - 0,00143.

Анализ 10% раствора натрия салицилата

Титриметрия. 10 мл раствора разводят водой в мерной колбе на 100 мл. К 10 мл раствора добавляют 10 мл эфира, 1 каплю метилового оранжевого и титруют 0,1 моль/л раствором хлороводородной кислоты при сильном встряхивании до розового окрашивания водного слоя ($T = 0,016$ г/мл).

Рефрактометрия. Показатель преломления 10% раствора $n = 1,3530$. Фактор показателя преломления 10% раствора

$F = 0,00200$.

7.9. КОЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ

Коллоидные растворы (золи) - гетерогенные дисперсные системы, в которых структурной единицей является комплекс молекул, атомов и ионов, называемых мицеллами (рис. 7.2). Размер частиц дисперсной фазы - в пределах 1-100 нм. Ядро мицеллы представляет собой скопление отдельных молекул гидрофобного вещества. Двойной слой ионов, которые окружают ядро (адсорбционный и диффузный), возникает в результате или адсорбции ионов, или же вследствие диссоциации поверхностно размещенных молекул ядра под влиянием внешней среды. Соединения, из которых образуются ионы двойного слоя, называются ионогенными группами.

В коллоидных растворах сильно развита межфазовая поверхность, что характеризуется максимальным запасом свободной поверхностной энергии, вследствие чего коллоидные растворы - термодинамически неустойчивые системы.

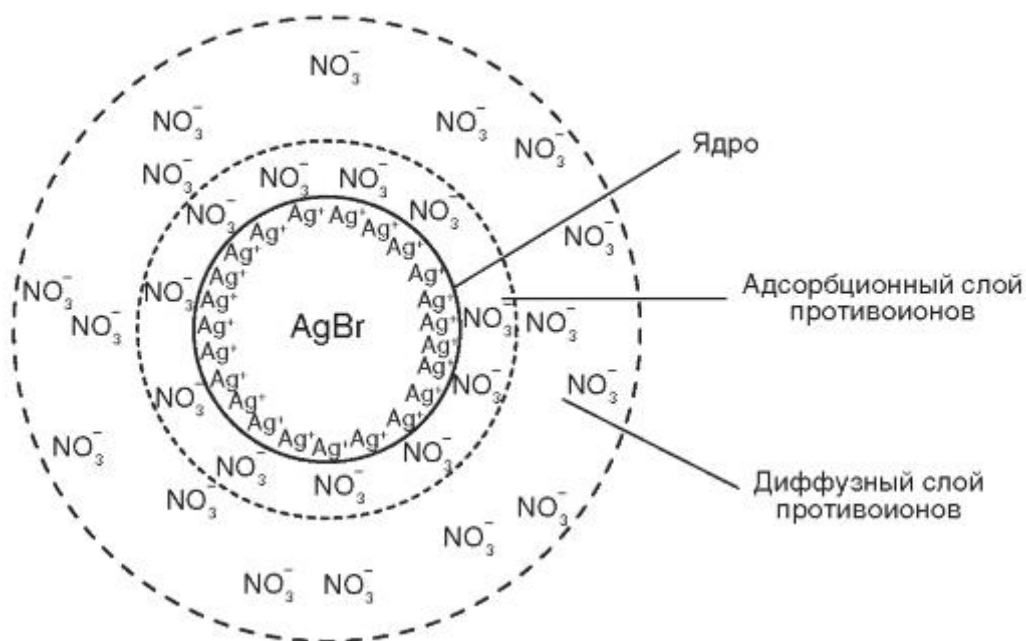


Рис. 7.2. Структура мицеллы

От прибавления к коллоидному раствору небольшого количества раствора электролита или при его нагревании до определенной температуры происходит коагуляция фазы (укрупнение частиц дисперсной фазы). Достигнув определенного размера, частицы выпадают в осадок (седиментируют).

Характерной особенностью всех коллоидных растворов является их старение, заканчивающееся коагуляцией. Это проявляется в изменениях коллоидного раствора во времени. Продолжительность процесса старения зависит от природы коллоидного раствора, концентрации, способа изготовления и др. Для большинства золей процесс старения связан с уменьшением степени дисперсности частиц.

Повысить устойчивость коллоидных растворов можно прибавлением некоторых гидрофильных высокомолекулярных веществ, так называемых защитных коллоидов. При этом происходит адсорбция на поверхности частиц гидрофобного коллоида молекул полимера, и в результате коллоид приобретает более высокую устойчивость. К защищенным коллоидам относятся, например, некоторые препараты серебра (колларгол/протаргол).

В медицинской практике коллоидные растворы применяют в виде жидких лекарственных форм для наружного применения - гидрозолей (вода),

органозолей (органическая среда), редко - для инъекционного введения. При приготовлении в аптеке коллоидных растворов (например, ихтиола, колларгола, протаргола) руководствуются общими правилами приготовления растворов, учитывая при этом свойства ЛВ и растворителей.

Для получения растворов из препаратов, у которых стадия набухания весьма продолжительна (протаргол), их оставляют с растворителем на некоторое время для набухания (не взбалтывая).

Коллоидные растворы после приготовления процеживают только через крупнопористый фильтрующий материал (вату, марлю) или сквозь стеклянный фильтр № 2.

Ихтиол (аммониевая соль сульфокислот сланцевого масла) - *Ichtyolum*, *Ammonium sulfoichthyolicum* - черная или бурая сиропообразная жидкость своеобразного резкого запаха. Растворим в воде, глицерине, спиртоэфирной смеси. Водные растворы при взбалтывании сильно пенятся. Природный защищенный коллоид. Ихтиол применяют в виде 10-30% водно-спиртового раствора для примочек, 10% раствора ихтиола в глицерине, а также свечей

и 10-20% ихтиоловой мази. Оказывает противовоспалительное, местное обезболивающее, регенерирующее и некоторое антисептическое действие.

Колларгол и протаргол применяют как вяжущие средства, антисептики, противовоспалительные средства. Их растворы используют для смазывания слизистых оболочек верхних дыхательных путей, в глазной практике, для промывания мочевого пузыря, гнойных ран и т.д.

Протаргол (серебро белковое) - *Argentum proteiriacum*, *Protargolum* - аморфный порошок коричнево-желтого цвета без запаха, слабогорького и слегка вяжущего вкуса, легко растворим в воде, является защищенным коллоидным препаратом серебра. В отличие от колларгола, содержит значительно меньше серебра оксида - 7,3-8,3% (в среднем 8%) и больше продуктов гидролиза белка. Вследствие этого стадия набухания у него протекает более длительно.

Колларгол (серебро коллоидальное) - *Argentum colloidalе*, *Collargolum* - зеленоватоили синевато-черные пластинки с металлическим блеском, растворимы в воде, содержат 70% серебра оксида и 30% продуктов гидролиза белка (натриевые соли лизальбиновой или протальбиновой кислоты), которые выполняют роль защитного коллоида. Роль защитного коллоида в нем выполняют продукты гидролиза белка (альбумины). В связи с малым количеством белка (около 30%) происходит медленное растворение препарата в воде.

При приготовлении растворов протаргола руководствуются его способностью набухать благодаря содержанию большого количества (около

90%) белка. Растворы протаргола следует отпускать в склянках из темного стекла, так как свет является фактором, влияющим на коагуляцию коллоидных препаратов. Под действием света содержащийся в протарголе серебра оксид разрушается, окисляя продукты гидролиза белка, в результате чего протаргол превращается в металлическое серебро. Раствор протаргола не следует готовить про запас.

Пример (контроль качества колларгола) *Rp.: Solutionis Collargoli % - 100 ml D.S. Для закапывания в глаза.*

Лекарственная форма подвергается полному химическому контролю, согласно требованиям приказа МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества ЛС, изготавливаемых в аптеках».

Качественный анализ

- К 2-3 каплям раствора прибавляют 1-2 капли пергидроля. Выделяются пузырьки кислорода, и образуется обильная пена.
- К 5-6 каплям раствора добавляют 1 мл воды и 2-3 капли разведенной хлороводородной кислоты. Образуется темnobурий осадок.

Количественное определение

- К 1 мл раствора добавляют 1 мл воды, по 0,5 мл разведенной азотной кислоты и раствора железоаммонийных квасцов. Смесь нагревают на водяной бане до обесцвечивания. После охлаждения титруют 0,1 моль/л раствором аммония роданида до желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствором аммония роданида соответствует 0,01541 г колларгола, которого в препарате должно быть 0,0190- 0,0210 г.

Контрольные вопросы и задания

- Дайте определение стандартных фармакопейных растворов. Приведите примеры применения стандартных фармакопейных растворов в медицине.
- Перечислите все технологические операции, необходимые для приготовления стандартных фармакопейных растворов.
- Какие существуют правила оформления, отпуска и применения стандартных фармакопейных растворов?
- Дайте определение концентрированных растворов. Приведите примеры применения концентрированных растворов в медицине.

- Каким видам контроля подвергают концентрированные растворы?
- Как изготавливают концентрированные растворы в аптеке?
- Приведите примеры исправления концентрации растворов.
- Дайте определение коллоидных растворов. Опишите строение мицеллы.
- Опишите особенности приготовления и хранения коллоидных растворов.
- Приведите примеры применения коллоидных растворов в медицине.
- Каким видам контроля подвергают коллоидные растворы?

7.10. АНАЛИЗ КАПЕЛЬ ДЛЯ НАРУЖНОГО И ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Капли - жидкая лекарственная форма, содержащая одно или несколько активных действующих веществ, растворенных, суспендированных или эмульгированных в соответствующем растворителе; дозируются каплями. Различают капли для внутреннего и наружного применения.

Приготовление капель складывается из следующих стадий:

- растворение или использование концентрированных растворов ЛВ;
- фильтрование или процеживание;
- упаковка и оформление к отпуску;
- оценка качества капель.

Капли для внутреннего применения чаще всего представляют собой растворы ЛВ в воде, настойках, экстрактах и других жидкостях.

Внутриаптечный контроль капель глазных. Капли глазные - лекарственная форма, предназначенная для инсталляции в глаз. В качестве растворителей для приготовления капель глазных используют воду для инъекций и стерильные жирные масла (персиковое или миндальное). Все растворители и вспомогательные вещества (стабилизаторы, консерванты, пролонгаторы) должны быть разрешены к медицинскому применению и прописаны в ФС. Глазные капли должны быть изотоничны слезной жидкости.

К глазным каплям предъявляют требования стерильности, стабильности, отсутствия видимых невооруженным глазом механических загрязнений. Глазные капли необходимо готовить в асептических условиях, в

специальных комнатах или настольных боксах. Стерилизацию глазных капель проводят методами, указанными в частных статьях в соответствии с ГФ.

Проверку глазных капель на стерильность выполняют в соответствии с фармакопейной статьей ГФ «Испытание на стерильность».

Внутриаптечный контроль глазных капель включает проведение обязательных и выборочных видов контроля и полного химического контроля.

Вода очищенная, предназначенная для приготовления глазных капель, проверяется в соответствии с приказом МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. на отсутствие хлоридов, сульфатов, кальция, восста-

навливающих веществ, аммиака и углекислоты. Стабилизаторы и буферные растворы для глазных лекарственных форм подвергают полному химическому контролю. Перед стерилизацией глазных лекарственных форм в них определяют содержание стабилизаторов.

Выборочный полный химический контроль глазных лекарственных форм производят, если они содержат ядовитые, наркотические вещества. В случае приготовления глазных капель по индивидуальной рецептуре или требованиям лечебно-профилактических учреждений также необходим химический контроль.

Упаковка. Упаковка должна обеспечивать стабильность и стерильность препарата при хранении и транспортировании и иметь, как правило, устройство для закапывания.

Хранение. В прохладном, защищенном от света месте, если нет других указаний в частных статьях.

Пример

Rp.: Solutionis Pilocarpini hydrichloridi 4% D.S. По 2 капли в конъюнктивальный мешок. Состав:

- пилокарпина гидрохлорида - 4 г;

- воды очищенной - до 100 мл. *Качественный анализ*

К 2-3 каплям раствора добавляют 1-2 капли разведенной серной кислоты, 1 мл раствора перекиси водорода, 1-2 капли раствора калия дихромата, 1 мл хлороформа и смесь взбалтывают. Хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет.

Количественное определение

- К 1 мл раствора добавляют 2-3 мл хлороформа и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида при постоянном перемешивании до розового окрашивания водного слоя (индикатор - фенолфталеин). 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02447 г пилокарпина гидрохлорида, которого в препарате должно быть 0,0384-0,0416 г.

7.11. АНАЛИЗ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ЯДОВИТЫЕ ВЕЩЕСТВА

Примеры

Рассмотрим примеры фармацевтического анализа жидких лекарственных форм, содержащих ядовитые вещества.

Пример 1. Анализ раствора серебра нитрата 1% *Определение подлинности*

- К 4-5 каплям раствора добавляют 2-3 капли разведенной хлороводородной кислоты. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.
- К 1-2 каплям раствора добавляют 1-2 капли дифениламина. Появляется синее окрашивание.

Количественное определение

К 1 мл раствора добавляют 2-3 капли разведенной азотной кислоты и титруют 0,02 моль/л раствором роданида аммония до желтовато-розового окрашивания (индикатор - железоаммонийные квасцы).

1 мл 0,02 моль/л раствора аммония роданида соответствует 0,003398 г серебра нитрата.

Пример 2. Анализ раствора атропина сульфата 1% *Определение подлинности*

5-6 капель раствора выпаривают на водяной бане. К сухому остатку добавляют 1 мл концентрированной азотной кислоты и вновь выпаривают на водяной бане, после охлаждения к сухому остатку добавляют 1 мл ацетона и 2-3 капли 0,5 моль/л спиртового раствора калия (или натрия) гидроксида. Появляется фиолетовое окрашивание.

Количественное определение

К 5 мл раствора добавляют 2-3 мл хлороформа и титруют 0,02 моль/л раствором натрия гидроксида при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор - фенолфталеин).

1 мл 0,02 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,006948 г атропина сульфата.

Химический анализ жидких скоропортящихся (нестойких) препаратов

Скоропортящиеся и нестойкие препараты должны периодически, но не реже 1 раза в квартал подвергаться контролю. К ним относятся растворы аммиака, перекиси (пероксида) водорода, йода, формальдегида, известковая вода, нашатырно-анисовые капли.

Пример 1. Анализ раствора аммиака 10% *Определение подлинности*

- К раствору подносят стеклянную палочку, смоченную раствором хлороводородной кислоты. Образуется белый «дым» (NH_4Cl).
- Влажная лакмусовая бумага, внесенная в пары препарата, окрашивается в синий цвет.

Количественное определение

- 1 мл раствора аммиака разводят водой очищенной до 10 мл. К 0,5 мл полученного раствора добавляют 1 каплю метилового оранжевого и титруют 0,1 моль/л раствором серной кислоты до оранжево-розового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора серной кислоты соответствует 0,001703 г аммиака. Содержание аммиака должно составлять 9,5-10,5%.

При расчете концентрации необходимо учитывать плотность раствора - 0,958-0,962 г/см³.

Пример 2. Анализ раствора пероксида (перекиси водорода) 3%

Определение подлинности

- К 0,5 мл раствора добавляют 2-3 капли разведенной серной кислоты, 1-2 мл эфира, 3-4 капли раствора дихромата калия и взбалтывают. Эфирный слой окрашивается в синий цвет.

Количественное определение

5 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и объем доводят до метки (раствор А).

- К 1 мл раствора А добавляют 0,5 мл разведенной серной кислоты и титруют 0,1 моль/л раствором калия перманганата до слабо-розового окрашивания.
- 1 мл раствора А помещают в мерную колбу с притертой пробкой, добавляют 2 мл раствора калия йодида, 5 мл разведенной серной кислоты, оставляют в темном месте на 10 мин и выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор - крахмал).

1 мл 0,1 моль/л раствора калия перманганата или натрия тиосульфата соответствует 0,001701 г пероксида (перекиси водорода), содержание которой должно быть 2,7-3,3%.

Пример 3. Анализ нашатырно-анисовых капель

Определение подлинности

По характерному запаху анисового масла и аммиака.

Количественное определение

- 1 мл препарата помещают в мерный цилиндр вместимостью 10 мл и доводят объем водой очищенной до 10 мл, к 2 мл полученного раствора добавляют 1 каплю метилового красного и титруют 0,1 моль/л раствором хлороводородной кислоты до оранжево-розового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,001703 г аммиака. Препарат должен содержать 1,42-1,58% аммиака.

При расчете количественного содержания необходимо учитывать плотность препарата, равную 0,875 г/см³. Пример 4. Анализ раствора формальдегида

Определение подлинности

- К 1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата добавляют 5-6 капель раствора аммиака, 3 капли раствора формальдегида и нагревают на водяной бане при 50-60 °С. Образуется металлическое серебро в виде серого осадка или зеркала.
- К 0,5 мл концентрированной серной кислоты добавляют 2-3 капли раствора формальдегида и нагревают на водяной бане 1 мин. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение

- Раствор формальдегида объемом 1 мл помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и объем доводят водой до метки.

1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу с притертой пробкой, добавляют 4 мл 0,1 моль/л раствора йода,

2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 мин. Затем добавляют 2,5 мл 0,5 моль/л раствора серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор - крахмал).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата соответствует 0,00150 г формальдегида, которого в препарате должно быть 36,5-

37,5%.

Пример 5. Анализ известковой воды *Определение подлинности*

- При добавлении к испытуемому раствору раствора оксалата аммония выпадает белый осадок (CaC_2O_4), растворимый в разведенных минеральных кислотах и нерастворимый в уксусной кислоте и растворе аммиака.

Количественное определение

- К 5 мл известковой воды добавляют 2-3 капли раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 моль/л раствором хлороводородной кислоты до слабо-розового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,003705 г кальция гидроксида. Содержание кальция гидроксида в известковой воде должно быть 0,15-0,17%.

Пример 6. Анализ раствора йода спиртового 5%

Состав:

- йода - 50 г;
- калия йодида - 20 г;
- воды и спирта поровну, до 1 л.

Определение подлинности

- Йод: к 1-2 каплям раствора добавляют 1-2 мл воды и 2-3 капли раствора крахмала. Появляется синее окрашивание.

Количественное определение

- Йод: титруют 1 мл препарата 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (объем титранта - А мл).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата соответствует 0,01269 г йода, которого в препарате должно быть 4,9-5,2%.

- Калия йодид: к оттитрованному раствору добавляют 25 мл воды, 2 мл разведенной уксусной кислоты, 5 капель 0,5% раствора натрия эозината и титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до перехода окраски от желтой к розовой (Х мл). Объем (мл) титранта, израсходованного на титрование калия йодида, вычисляют по разности:
 $V = X - A$.

1 мл 0,1 моль/л раствора нитрата серебра соответствует 0,0166 г йодида, которого в препарате должно быть 1,9-2,1%.

Пример 7. Анализ раствора йода спиртового 10%

Состав:

- йода - 100 г;
- спирта 95% - до 1 л.

Определение подлинности

- 1 каплю раствора разводят 10 мл воды и добавляют 1 мл раствора крахмала. Появляется сине-голубое окрашивание.

Количественное определение

- 2 мл анализируемого раствора помещают в мерную колбу с притертой пробкой, добавляют 25 мл 2% раствора калия йодида и титруют 0,1 моль/л раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (без индикатора).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата соответствует 0,01269 г йода, которого в препарате должно быть 9,5-10,5%.

7.12. ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ТВЕРДЫХ И МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

К твердым лекарственным формам относят:

- таблетки - дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием порошков и гранул, содержащих одно ЛВ или более с добавлением или без вспомогательных веществ. Среди таблеток различают: непокрытые, шипучие, покрытые, желудочно-резистентные, с модифицированным высвобождением, для использования в полости рта;

- драже - дозированная лекарственная форма, получаемая послойным нанесением активных действующих веществ на микрочастицы инертных носителей с использованием сахарных сиропов;

- гранулы - дозированная или недозированная лекарственная форма для внутреннего применения в виде агломератов (крупинок) шарообразной или неправильной формы, содержащих смесь активных действующих и вспомогательных веществ. Гранулы могут быть покрыты оболочками, в том числе желудочно-резистентными, а также непокрытые, шипучие, для приготовления оральных жидкостей и с модифицированным высвобождением активных действующих веществ. Упаковка с недозированными гранулами может быть снабжена дозирующим устройством;

- порошки - твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести;

- капсулы - дозированная лекарственная форма, состоящая из твердой или мягкой желатиновой оболочки, содержащей одно или несколько активных действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ. Среди капсул различают: твердые, мягкие, микрокапсулы, желудочнорезистентные, пеллеты;

- карандаши лекарственные (медицинские) - цилиндрические палочки толщиной 4-8 мм и длиной до 10 см, с заостренным или закругленным концом;

- пластыри - лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью прилипать к коже;

- брикеты - твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием измельченного лекарственного

растительного сырья или смеси различных видов растительного сырья без добавления вспомогательных веществ и предназначенная для приготовления настоев и отваров. В числе мягких лекарственных форм:

- мази - лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки и состоящая из основы и равномерно распределенных

в ней ЛВ. По типу дисперсных систем мази подразделяют на гомогенные (сплавы, растворы), суспензионные, эмульсионные и комбинированные; в зависимости от консистенционных свойств - мази, кремы, гели, линименты, пасты;

- пластыри - лекарственная форма для наружного применения в виде пластичной массы, обладающей способностью после размягчения при температуре тела прилипать к коже; пластыри наносят на плоскую поверхность тела;

- суппозитории (свечи) - дозированная лекарственная форма, состоящая из основы и ЛВ, расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела. Суппозитории предназначены для ректального (свечи), вагинального (пессарии, шарики) и других путей введения (палочки);

- пилюли - дозированная лекарственная форма в виде шарика весом от 0,1 до 0,5 г, приготовленная из однородной пластической массы, содержащей ЛС и вспомогательные вещества; пилюлю весом более 0,5 г называют боллусом.

Контроль качества порошков

Различают порошки: простые, состоящие из одного вещества; сложные, состоящие из двух ингредиентов и более; разделенные и неразделенные на отдельные дозы. Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 0,16 мм, если нет других указаний. Цвет сложных порошков зависит от входящих в него ингредиентов и должен точно соответствовать цвету смеси данного состава.

Требования к качеству порошков в соответствии с Государственной фармакопеей

Требования сыпучести, однородности при рассмотрении невооруженным глазом, допустимых норм отклонений в массе отдельных доз, цвет, запах, упаковка и оформление, размер частиц не более 0,16 мм, если нет других указаний в частных статьях. Порошки,

применяемые для лечения ран, поврежденной кожи и слизистых оболочек, а также порошки для новорожденных и детей до 1 года должны быть стерильными и готовиться в асептических условиях. Размер частиц - 0,1 мм.

Контроль качества порошков

Качество порошков оценивают по следующим параметрам.

- Проверка документации и оформления порошков. Проверяют соответствие записей в рецепте и ППК, рецепте и этикетке, правильность расчетов

(письменный контроль). Контролируется правильность написания этикетки: наличие ФИО больного, номера жетона, даты изготовления, срока годности, цены, способа приема, наличие подписи приготовившего, ставят подпись проверившего и отпустившего лекарственную форму.

- Упаковка. Соответствие упаковочного материала свойствам веществ, входящих в состав лекарственной формы.
- Цвет, запах (органолептический контроль).
- Однородность контролируют в процессе приготовления порошка. Однородность проверяют после нажатия головкой пестика на массу порошка: на расстоянии 25 см от глаза не должно быть видимых отдельных частиц, блесков.
- Сыпучесть также проверяют в процессе приготовления порошка. При пересыпании массы порошка из одной капсулы в другую не должно наблюдаться его комкования.
- Отклонения в массе отдельных доз (по приказу № 305). Физический контроль порошков заключается в проверке массы отдельных доз, входящих в данную лекарственную форму (но не менее 3 доз). Затем находят отклонения в массе каждой дозы и сравнивают с приказом МЗ РФ № 305 от 16.10.1997 г. «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении ЛС и фасовке промышленной продукции в аптеках».
- При химическом контроле качественный и количественный анализ проводят с учетом входящих в состав ингредиентов, с подбором рациональных методик анализа.
- Для качественного анализа порошков можно воспользоваться рефрактометрическим методом анализа. Показатель преломления измеряют для раствора, полученного растворением порошка в определенном количестве растворителя (воды, раствора кислоты или щелочи). При анализе сложных порошков используют общие приемы анализа многокомпонентных смесей с учетом свойств ингредиентов.

Хранение

Порошки хранят в упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, в сухом и, если необходимо, в прохладном, защищенном от света месте.

При хранении порошков возможно их расслоение, в связи с этим перед проведением анализа необходимо дополнительное перемешивание.

Рассмотрим анализ сложного порошка.

Пример

Rp.: Ac. Ascorbinici 0,1

Ac. nicotinici 0,05

Glucosi 0,25

M.f.pulv. D.t.d. № 10

S. По 1 порошку 3 раза в день. Описание. Белый кристаллический порошок без запаха. *Определение подлинности* Определяют без разделения ингредиентов. *Качественный анализ* Кислота аскорбиновая

- 0,02 г порошка растворяют в 1 мл воды, прибавляют 1 каплю раствора серебра нитрата, образуется темный осадок.
- К 0,02 г порошка прибавляют 2 мл воды, 2-3 капли йодкрахмального раствора (10 мл воды, 0,5 мл раствора крахмала, 1 капля 5% раствора йода). Жидкость обесцвечивается.

Кислота никотиновая

- 0,01 г смеси наносят на полоску фильтровальной бумаги, прибавляют 5 капель раствора меди(II) сульфата и 1 мл раствора аммония роданида. Появляется зеленое окрашивание.

Глюкоза

- К 0,1 г порошка прибавляют 1 мл воды, 2-3 капли пергидроля и кипятят 2-3 мин, после охлаждения добавляют 2-3 капли реактива Фелинга и снова нагревают. Образуется красный осадок.
- К 0,02 г порошка прибавляют 0,02 г тимола, 5-6 капель концентрированной серной кислоты и 1-2 капли воды. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Количественный анализ Кислота никотиновая

0,1 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 3-4 капли фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л) до розового окрашивания (объем V). Mr кислоты никотиновой - 123,1.

Кислота аскорбиновая

В оттитрованном растворе кислоту аскорбиновую определяют раствором йода (0,05 моль/л) до исчезающего слабо-желтого окрашивания (объем V₁). Mr кислоты аскорбиновой - 176,1.

Глюкозу определяют рефрактометрически. 0,2 г порошка растворяют в 2 мл воды и определяют показатель преломления водного раствора.

Гглюкозы (безводной) = 0,00142. Расчет содержания глюкозы производят по формуле:

$$m_{\text{глюкозы}} = \frac{[n - (n_0 + C_1 \cdot F_1 + C_2 \cdot F_2)] \cdot P \cdot A}{F_{\text{глюк.водн.}} \cdot m_{\text{н}} \cdot 100};$$

$$F_{\text{глюк.водн.}} = \frac{0,00142 \cdot (100 - B)}{100},$$

где n - показатель преломления водного раствора препарата; n_0 - показатель преломления воды; C_1 - концентрация аскорбиновой кислоты в водном растворе, %; F_1 - фактор показателя преломления водного раствора аскорбиновой кислоты (0,00162); C_2 - концентрация никотиновой кислоты в водном растворе, %; F_2 - фактор показателя преломления водного раствора никотиновой кислоты; P - средняя масса порошка, г; A - количество воды, взятое для растворения навески, мл; B - содержание влаги в глюкозе, %; $m_{\text{н}}$ - навеска порошка, г.

Контроль качества тритураций

Ядовитые и сильнодействующие вещества в количестве менее 0,05 г на всю массу используют в виде тритураций.

Тритурации - заранее приготовленные смеси сильнодействующих веществ с индифферентными веществами, например

с молочным сахаром, в соотношении 1:100 или 1:10. В первом случае 1 г тритурации соответствует 0,01 г ядовитого вещества, во втором - 0,1 г. В соотношении 1:100 чаще всего готовят тритурации атропина сульфата,

скополамина гидробромида, стрихнина нитрата; 1:10 - этилморфина гидрохлорида, платифиллина гидротартрата.

Изготовление тритураций (истирания) с ядовитыми и сильнодействующими веществами обусловлено следующими причинами: невозможностью с должной точностью отвесить навеску массой менее 0,05 г; тритурации делают возможными равномерное распределение малого количества ядовитого и сильнодействующего вещества в общей массе порошка, так как при их приготовлении соблюдают основное правило смешивания порошков из ингредиентов, прописанных в разных количествах.

Тритурации подвергают письменному, органолептическому и полному химическому контролю.

Тритурации должны храниться в уплотненном состоянии, чтобы увеличить сцепление между частицами и замедлить расслаивание; также добавляют пищевые красители (кармин), чтобы проследить за расслаиванием тритурации.

Контроль качества мазей

Включает определение однородности, исследование на наличие отклонений в массе, цвете, запахе, наличие или отсутствие механических включений, размер частиц (для суспензионных мазей). Наиболее важным специфическим показателем качества являются однородность и размер частиц ЛВ в суспензионных и комбинированных мазях.

Согласно требованиям приказа МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества ЛС, изготавливаемых в аптеках», обязательному качественному и количественному анализу подлежат глазные мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества; вся внутриаптечная заготовка мазей (каждая серия). Остальные мази, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам, проверяют выборочно. При проведении органолептического контроля выборочно оценивают однородность смешивания мазей.

При выборе методики анализа мази учитывают 2 фактора: характер основы и химические свойства веществ, входящих в мазь.

В качестве основ наиболее часто используют липофильные, гидрофильно-липофильные и гидрофильные.

При анализе мази навеску помещают на пергаментную бумагу (квадрат со стороной 2-3 см), взвешивают на ручных весах и с бумагой помещают в колбу для проведения анализа.

При проведении идентификации к навеске мази добавляют растворитель, растворяющий ЛВ, и нагревают реакционную массу до температуры, немного превышающей температуру плавления основы (до 60-70 °С). При нагревании основа расплавляется, ЛВ растворяется в растворителе. Затем реакционную массу охлаждают, основа застывает. Полученное извлечение сливают с основы и проводят качественные реакции. Этот подход можно использовать и при проведении количественного анализа.

Также применяют способ титрования в присутствии органического растворителя: к навеске мази добавляют растворитель, растворяющий основу (хлороформ или эфир), и растворитель, растворяющий ЛВ (вода, хлороводородная и азотная кислоты), смесь перемешивают до растворения основы и препарата и проводят количественное определение ингредиентов мази.

Пример контроля качества мазей

Анализ мази салициловой 2% Определение подлинности

- Около 0,05 г мази растирают с 1-2 каплями раствора железа(III) хлорида. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Количественное определение

- Точную навеску мази (около 0,5 г) на пергаментной бумаге помещают в химический стаканчик и растворяют в 2 мл этанола при нагревании на водяной бане. Затем добавляют 4-5 капель раствора фенолфталеина и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания жидкости.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01381 г кислоты салициловой.

Контроль качества суппозиторий и пилюль

В составе суппозиторий различают две группы компонентов: ЛВ и вспомогательное вещество - основу, обеспечивающую суппозиториям надлежащий объем, необходимую концентрацию ЛВ, нужные физические свойства (пластичность, плавкость и др.).

Оценку качества суппозиторий проводят в соответствии с требованиями ГФ: суппозитории должны иметь правильную одинаковую форму, однородную консистенцию и достаточную твердость, обеспечивающую удобство применения, соответствие цвета, запаха свойствам ингредиентов.

Однородность консистенции определяют визуально, на срезе, по отсутствию вкраплений, блесков или кусочков основы. Допустимо наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления. Отклонения в массе суппозиторий допускаются в пределах $\pm 5\%$. Среднюю массу одного суппозитория определяют взвешиванием 10 суппозиторий с последующим делением полученной цифры на 10. Для суппозиторий, изготовленных на основах, не растворяющихся в секретах слизистых оболочек (в основном на жировых основах), определяют время полной деформации, т.е. время, с которого начинается терапевтическое действие заключенного в суппозиторную массу ЛВ. Его измеряют с помощью специального прибора, нормальные показатели находятся в пределах 3-15 мин.

В заключении производят анализ документации (правильность выписывания рецепта, совместимость ингредиентов, проверку расчетов количества ЛВ и основы); проверяют соответствие этикеток и надписей на основной этикетке способу применения суппозиторий, соответствие предупредительных этикеток свойствам ингредиентов и условиям хранения; оценивают качество упаковки (тщательность и аккуратность упаковки каждого суппозитория, отсутствие деформации суппозиторий при упаковке, соответствие количества суппозиторий емкости коробки). Для суппозиторий, изготовленных в заводских условиях, определяют температуру плавления. Выполняют 2 измерения; в норме температура плавления не должна быть выше 37°C , а расхождение между двумя определениями не должно превышать 1°C . Кроме того, для суппозиторий, растворяющихся в полостях организма (на гидрофильных основах), проводят определение времени растворения. Для этого один суппозиторий помещают на дно сосуда вместимостью 200 мл, содержащего 50 мл воды с температурой $36-38^{\circ}\text{C}$. Через каждые 5 мин сосуд взбалтывают так, чтобы жидкость и проба приобрели вращательное движение. В норме суппозиторий должен раствориться в течение 1 ч. Если по всем показателям суппозитории соответствуют требованиям НД, их можно разрешить к отпуску. Если хотя бы по одному из показателей суппозитории не отвечают требованиям, следует исправить ошибку или приготовить их заново.

Пиллюли относятся к дюрантным лекарственным формам, обладающим слабым, но более длительным, по сравнению с порошками, лечебным действием; кроме того, пиллюли могут быть покрыты кишечнорастворимыми (энтеросолюбильными) оболочками, препятствующими их растворению в желудке.

Пиллюли должны иметь правильную шарообразную форму, не изменяющуюся при хранении, сухую и гладкую поверхность, быть однородными на срезе. Колебание массы отдельных пиллюль не должно превышать $\pm 5\%$. Содержащиеся в пиллюлях ЛВ должны быть точно дозированными.

Одним из важнейших требований, предъявляемых к пилюлям, является их распадаемость. Для оценки распадаемости пилюли помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, добавляют 50 мл дистиллированной воды (37 ± 2 °C). Колбу медленно покачивают (1-2 раза в секунду).

Оценку распадаемости производят на основании не менее 3 определений. Пилюли считаются распавшимися, если все взятые для использования пилюли растворились или превратились в порошок, или распались на части, или превратились в рыхлую массу, разрушающуюся при легком прикосновении стеклянной палочкой. Распадаемость пилюль должна происходить в течение не более 1 ч, что рассчитано исходя из средней длительности их пребывания в желудке.

Пилюли, покрытые кишечно-растворимыми оболочками, не должны распадаться в течение 2 ч в кислом растворе пепсина и после промывания водой должны распадаться в щелочном растворе панкреатина в течение не более 1 ч.

Пилюли являются сложной лекарственной формой и состоят из лекарственных и вспомогательных веществ. ЛВ, входящие в состав пилюль, могут различаться как по фармакотерапевтическому действию и физико-химическим свойствам, так и по своему агрегатному состоянию.

Вспомогательные вещества служат для придания пилюлям надлежащей массы и объема. Они не должны вступать в химическое воздействие с лекарственными препаратами, изменять их действие и препятствовать распадению пилюль в организме.

Химический анализ суппозиторий и пилюль выполняют посредством качественных реакций, подтверждающих подлинность входящих в состав ингредиентов и их количественного определения.

7.13. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Для новорожденных и детей первого года жизни готовят различные лекарственные формы: растворы для внутреннего применения, глазные капли, масла для наружного применения, мази, суппозитории, растворы для инъекций. Все лекарственные формы для новорожденных независимо от способа их применения должны изготавливаться в аптеках в асептических условиях, растворы же для внутреннего и наружного применения, глазные капли, а также масла для обработки наружных покровов, как и инъекционные лекарственные формы, должны быть стерильными.

Растворы для инъекций готовят без добавления стабилизаторов. Исключение составляет новокаин 0,5%, его готовят со стабилизатором - 0,1 моль/л раствором соляной кислоты. Инъекционные растворы для новорожденных и детей первого года жизни должны отвечать всем требованиям, предъявляемым к растворам для инъекций.

В лечебно-профилактические учреждения растворы отпускают в объемах для одноразового индивидуального использования (10- 20 мл). Допускается отпуск в объемах, рассчитанных на нескольких детей, но не более 200 мл, при условии их одномоментного применения. По амбулаторным рецептам растворы внутреннего употребления для новорожденных отпускают из аптек в объеме не более 100 мл. После вскрытия растворы должны быть использованы в течение 2 сут при условии хранения их в холодильнике, о чем необходимо сделать отметку на этикетке.

Внутриаптечный контроль лекарственных форм для новорожденных осуществляют в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества ЛС, изготавливаемых в аптеках» и МУ № 133-2/18-9: все лекарственные формы для новорожденных подлежат полному химическому контролю. Воду очищенную анализируют так же, как воду для инъекций, на отсутствие хлоридов, сульфатов, кальция, аммиака, углекислого газа, восстанавливающих веществ.

В прописях жидких лекарственных форм для новорожденных приведены дозы, существенно более низкие, чем в стандартных прописях. Это учитывается при титриметрическом анализе,

в котором используют титрованные растворы в более низких концентрациях.

Примеры анализа детских лекарственных форм

Пример 1. Раствор дибазола 0,01% *Определение подлинности*

- 5 мл раствора помещают в фарфоровую чашку и упаривают при нагревании на водяной бане до 1-2 мл. После охлаждения раствор переносят в пробирку, добавляют 2-3 капли разведенной хлороводородной кислоты, 4-5 капель 0,1 моль/л раствора йода и взбалтывают. Образуется красно-бурый осадок с перламутровым блеском.

Количественное определение

- К 25 мл раствора добавляют 4-5 капель хлороформа и титруют 0,02 моль/л раствором едкого натра при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор - фенолфталеин).

1 мл 0,02 моль/л раствора едкого натра соответствует 0,004894 г дибазола.

Пример 2. Раствор эуфиллина 0,05 или 0,5% *Определение подлинности*

- 1-2 мл раствора помещают в фарфоровую чашку, добавляют по 10 капель разведенной соляной кислоты и пергидроля, выпаривают при нагревании на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 3-5 капель раствора аммиака. Появляется пурпурно-красное окрашивание.
- К 2 мл 0,5% раствора добавляют 1 каплю 5% раствора меди сульфата. Появляется фиолетовое окрашивание (следует избегать избытка раствора сульфата меди). Реакция не идет с 0,05% раствором.
- 1 мл 0,5% раствора выпаривают в фарфоровой чашке при нагревании на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку добавляют 2-3 капли ацетона и 1-2 капли 5% раствора нитропруссиды натрия. Постепенно возникает фиолетовое окрашивание. С 0,05% реакция не идет.

При определении этилендиамина титруют 10 мл 0,05% раствора эуфиллина 0,02 моль/л раствором хлороводородной кислоты или

5 мл 0,5% раствора эуфиллина 0,1 моль/л раствором хлороводородной кислоты до розового окрашивания (индикатор - метиловый оранжевый).

1 мл 0,02 моль/л раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,00060 г, а 1 мл 0,1 моль/л раствора кислоты - 0,003005 г этилендиамина.

При определении теофиллина титруют 10 мл 0,05% раствора 0,02 моль/л раствором серебра нитрата при перемешивании до оранжево-желтого окрашивания (индикатор - хромат калия).

1 мл 0,02 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,003604 г безводного теофиллина.

Пример 3. Раствор кислоты глутаминовой 1% *Определение подлинности*

- К 0,5 мл раствора добавляют 2-3 капли раствора нингидрина и нагревают на водяной бане 1 мин. Появляется синефиолетовое окрашивание.
- К 3-5 каплям раствора добавляют по 1-2 капли диазореактива и 0,5 мл спиртового раствора α -нафтиламина. Появляется красное окрашивание.

Количественное определение

- Титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до перехода окраски в голубовато-зеленую (индикатор - бромтимоловый синий).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01471 г кислоты глутаминовой.

Пример 4. Раствор димедрола 0,02% *Определение подлинности*

- 1 мл раствора помещают в фарфоровую чашку и выпаривают при нагревании на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 2-3 капли концентрированной серной кислоты. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при добавлении 2-3 капель воды.

Количественное определение

- К 25 мл раствора прибавляют 4-5 мл хлороформа и титруют 0,02 моль/л раствором едкого натра при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор - фенолфталеин).
- 1 мл 0,02 моль/л раствора едкого натра соответствует 0,005836 г димедрола.
- К 25 мл раствора прибавляют 2-3 мл разведенной азотной кислоты, 2 мл 0,02 моль/л раствора нитрата серебра, 1 мл раствора железоаммониевых квасцов и избыток нитрата серебра оттитровывают 0,02 моль/л раствором роданида аммония до желтовато-розового окрашивания.

1 мл 0,02 моль/л раствора нитрата серебра соответствует 0,005836 г димедрола.

Пример 5. Раствор кальция хлорида 3 или 5% *Определение подлинности*

- К 0,5-1 мл раствора прибавляют 3-5 капель раствора оксалата аммония. Образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.
- К 0,5 мл раствора прибавляют 5-6 капель разведенной азотной кислоты и 2-3 капли раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Количественное определение

- К 0,5 мл раствора прибавляют 5 мл воды, 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикатора кислотного хромового темно-синего и титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,01095 г кальция хлорида.

- Показатели преломления 5% раствора (n) и воды (n_0) определяют при 20 °C с применением рефрактометра.

Концентрацию раствора в процентах (X) вычисляют по следующей таблице:

Показатель преломления, n
1,3386
1,3390

или по формуле:

$$X = (n - n_0) / 0,00117,$$

где 0,00117 - фактор показателя преломления 5% раствора кальция хлорида.

Контрольные вопросы и задания

- Капли как жидкая лекарственная форма. Стадии приготовления капель.
- Приведите примеры капель, применяемых в медицине.
- Каким видам внутриаптечного контроля подлежит лекарственная форма, изготовленная по прописи:

Rp.: Sol. Zinci sulfatis 0,25% - 10 ml Acidi borici 0,2 D.S. Глазные капли.

- Сделайте вывод о качестве лекарственной формы, если при количественном анализе установлено, что содержание цинка сульфата составляет 0,026 г, а борной кислоты - 0,18 г.
- Приведите примеры применения в медицине жидких лекарственных форм, содержащих ядовитые вещества.
- Каким видам контроля подвергают жидкие лекарственные формы, содержащие ядовитые вещества?
- Дайте определение твердых лекарственных форм. Перечислите твердые лекарственные формы. Каким видам контроля они подвергаются?
- Каковы особенности изготовления, хранения и отпуска порошков?
- Каким видам внутриаптечного контроля подлежит лекарственная форма, изготовленная по прописи:
Rp.: Acidi ascorbinici 0,1 Glucosi 0,4

M.f.pulv. D.t.d. № 10

S. По 1 порошку 3 раза в день.

- Сделайте вывод о качестве лекарственной формы, если при количественном определении установлено, что содержание аскорбиновой кислоты составляет 1,05 г, а глюкозы - 4,10 г.
- Дайте определение тритураций. Приведите примеры тритураций. Опишите особенности изготовления, контроля качества, хранения и отпуска тритураций.
- Опишите особенности изготовления, контроля качества, хранения и отпуска мазей.
- Каким видам внутриаптечного контроля подвергается лекарственная форма, изготовленная по прописи:

Rp.: Ung. Aethacridini lactatis 3% - 25,0

D.S. Для смазывания пораженных участков кожи.

- Сделайте вывод о качестве лекарственной формы, если при количественном анализе установлено, что содержание в ней действующего вещества составляет 0,70 г.
- Каким видам внутриаптечного контроля подлежит лекарственная форма, изготовленная по прописи:

Rp.: Supp. cum Dimedrolo 0,02 № 10

D.S. По 1 суппозиторию в прямую кишку на ночь.

- Сделайте вывод о качестве лекарственной формы, если при количественном анализе установлено, что содержание в ней действующего вещества составляет 0,022 г.
- Опишите особенности изготовления, контроля качества, хранения и отпуска суппозиторий и пиллюль.
- Опишите особенности изготовления, контроля качества, хранения и отпуска лекарственных форм для новорожденных и детей первого года жизни.

ГЛАВА 8. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Элементы, которые входят в состав ЛС неорганической природы, - это прежде всего необходимые макро- и микроэлементы организма (рис 8.1). Химические процессы с участием соединений этих элементов определяют механизмы фармакологической активности ЛС и лежат в основе фармацевтического анализа.

К группе ЛС неорганической природы относят также соединения, содержащие элементы, необходимость которых для человека не доказана. Пределы обнаружения многих элементов существующими методами анализа недостаточны; кроме того, не удастся определить механизмы биологической активности и доказать их важность для живого организма. Однако, принимая во внимание гениальные предвидения великого русского ученого В.И. Вернадского, можно полагать, что со временем по мере совершенствования методов анализа любой из элементов периодической системы может быть обнаружен в организме человека, а следовательно, появится возможность изучения его биологической роли.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
IA	IIA	IIIB	IVB	VB	VIB	VII	VIII	VIII	VIII	IB	IIB	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	
H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga*	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Hf	Nb	Mo	Tc*	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In*	Sn	Sb	Te	I*	Xe
Cs	Ba	La	Zr	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	



— жизненно необходимые макроэлементы, входящие в состав ЛС;



— жизненно необходимые микроэлементы, входящие в состав ЛС;



— элементы, входящие в состав ЛС, необходимость которых не доказана.

* Элементы, соединения которых используются в качестве диагностических и радиофармацевтических средств. Рис. 8.1. Длиннопериодный вариант периодической системы элементов

8.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭЛЕМЕНТОВ VIIA ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

К р-элементам VII группы - галогенам - относятся фтор, хлор, бром, йод и астат. Все галогены, за исключением искусственно полученного радиоактивного астата, физиологически активны и жизненно необходимы.

По содержанию в организме человека хлор относится к макроэлементам (содержание в организме 0,15%), а остальные галогены - к микроэлементам (содержание менее $10^{-5}\%$). В организме все галогены находятся в устойчивой форме, в виде галогенидионов, или связаны ковалентно с атомами углерода.

Фторид-ионы F^- концентрируются преимущественно в зубной эмали, а в организм человека поступают с питьевой водой. Повышенное содержание фтора в воде (более 1,5 мг/мл) вызывает костное заболевание - флюороз. Низкое содержание фтора в питьевой воде (менее 0,01 мг/мл) приводит к образованию кариеса.

Хлорид-ионы Cl^- являются основными внеклеточными анионами, участвуют в поддержании осмотического равновесия, активизируют ряд ферментов, в том числе создают благоприятную среду для действия протеолитических ферментов желудочного сока.

Содержание брома в организме человека составляет около 3,7 мг/кг. Бромид-ионы Br^- обнаружены в желудочном соке, слизистой оболочке желудка, плазме крови, щитовидной железе, почках, печени, селезенке. Сведения о преимущественном накоплении бромид-ионов в гипофизе противоречивы.

В среднем в организме взрослого человека содержится около 20-25 мг йода. Более 60% йода концентрируется в щитовидной железе, в составе гормонов тироксина и трийодтиронина.

Как сильные окислители галогены применяют в медицине в качестве дезинфицирующих и антисептических средств. Их стандартные окислительно-восстановительные потенциалы $E^\circ(Hal_2 / Hal^-)$ снижаются в группе сверху вниз, отражая уменьшение окислительных свойств от фтора к йоду: 2,77; 1,36; 1,09 и 0,54 В соответственно.

Существует большое число соединений галогенов с другими элементами, из которых для медицины представляют интерес бинарные соединения галогенов с другими элементами, например

с водородом (HCl) или металлами (KBr , $NaCl$), а также соединения галогенов с кислородом, например хлорная известь $3CaOCl_2 \cdot Ca(OH)_2 \cdot nH_2O$. К ЛС р-элементов VII группы периодической системы элементов (ПСЭ) относятся (табл. 8.1):

- препараты, содержащие йод (раствор йода спиртовой, раствор Люголя), или органические соединения йода (йодоформ, йодиол и др.), оказывающие антисептическое и противовоспалительное действие;

- хлороводородная кислота (разведенная);

- галогениды (хлориды натрия, калия; бромиды натрия, калия; йодиды натрия, калия, фторид натрия).

Таблица 8.1. Лекарственные средства элементов VIIA группы периодической системы

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Йод <i>Iodum</i> <i>Iodine</i> Mr 253,8 Раствор йода спиртовой 5% (<i>Solutio iodi spirituosus</i> 5%)	Оказывает антисептическое, противомикробное действие. Раствор йода спиртовой 5% используют наружно - для обработки кожи, слизистых оболочек и ран, а также внутрь - для профилактики атеросклероза. Раствор йода в водном растворе калия йодида с глицерином известен под названием «раствор Люголя» (<i>Solutio Lugoli</i>). Его применяют наружно - для смазывания слизистой оболочки глотки и гортани	Кристаллическое вещество с металлическим блеском. При обычной температуре легко переходит из твердой фазы в газовую (возгоняется), образуя фиолетовые пары с резким запахом. Пары йода раздражают слизистые оболочки (ПДК 1 мг/м³). Очень малорастворим в воде (1:2500; 0,34 г/кг при 25 °С), легко растворим в этаноле (272 г/кг) и эфире (337 г/кг). Легко растворяется в водном растворе йодида калия, образуя растворимую комплексную соль K[I₃]

Продолжение табл. 8.1

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Кислота хлороводородная (соляная кислота) <i>Acidum hydrochloricum</i> <i>Hydrochloric</i>	Применяется как реактив в фармацевтическом анализе	Бесцветная, беспахотная, легко окрашивается концентрированными растворами

<i>acid</i>		
HCl		
Mr 36,5		
Натрия фторид	Натрия фторид восполняет дефицит фтора, противокариозное средство, ингибирует костную резорбцию.	По фи собой
<i>Sodium Fluoride</i>	Замещают гидроксильную группу в кристаллах гидроксиапатита, образуя малорастворимый фторапатит.	Натри раство спирте хлорид
NaF	При остеопорозе внутрь по 0,015-0,02 г 3-4 раза в день, длительно (курсами по 3 мес).	
Mr 42,0		
Натрия хлорид	Для профилактики кариеса детям - по 1 таблетке в сутки.	
<i>Sodium Chloride</i>	Натрия хлорид - основная составная часть солевых и коллоидносолевых растворов, применяемых в качестве плазмозамещающих жидкостей	
NaCl		
Mr 58,4		

Окончание табл. 8.1

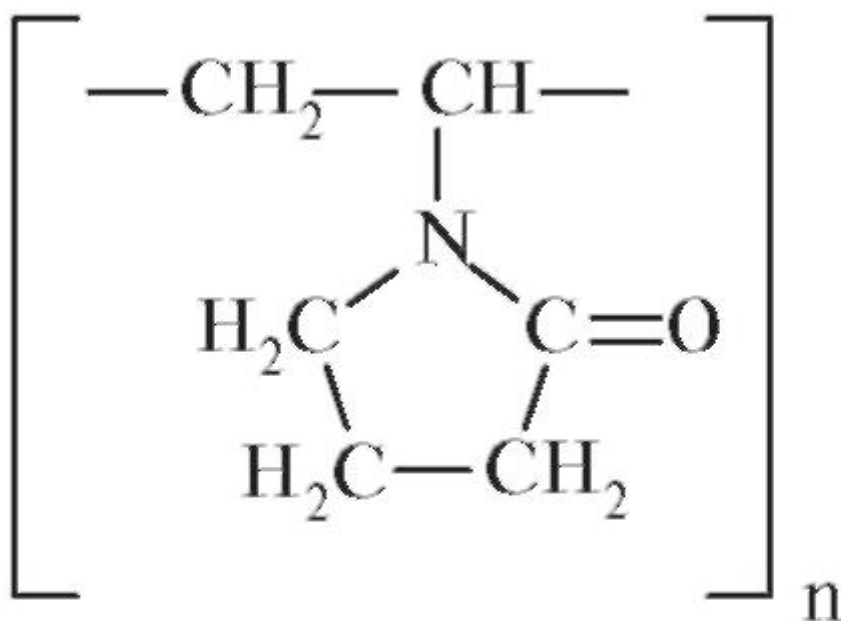
Лекарственное средство	Фармакологическая группа
Калия хлорид	Калия хлорид является антиаритмическим
<i>Potassium Chloride</i>	средством и источником ионов калия
KCl	(при гипокалиемии).
Mr 74,6	Он также

Натрия бромид <i>Sodium Bromide</i> NaBr Mr 102,9	входит в состав плазмозамещающих жидкостей. Натрия и калия бромиды применяют в качестве седативных (успокаивающих) средств внутрь и внутривенно
Калия бромид <i>Potassium Bromide</i> KBr Mr 119,0	
Натрия йодид <i>Sodium Iodide</i> NaI Mr 149,9 Калия йодид <i>Potassium Iodide</i> KI Mr 166,0	Натрия и калия йодиды применяют при недостатке йода в организме (эндемическом зобе) и некоторых воспалительных заболеваниях

Лекарственные средства, содержащие йод

Фармакопейные препараты - растворы йода спиртовые 5 и 10%. В качестве заменяющих йод антисептических средств в хирургической практике применяют:

- йодоформ - трийодметан CHI_3 ;
- йодинол - смесь йода, калия йодида и поливинилового спирта $[-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-]_n$;
- йодопирон - смесь йода, калия йодида и поливинилпирролидона:



Строение и свойства

Йод (I_2) представляет собой черно-серое твердое вещество с металлическим блеском. Йод легко возгоняется, образуя фиолетовые пары молекулярного йода. Малорастворим в воде, легко - в органических растворителях и растворах йодидов металлов. К примеру, при добавлении калия йодида образуется раствор комплексной соли $\text{K}[\text{I}_3]$, в котором йод присутствует в виде аниона I^- .

Получение

Йод (от греч. *iodes* - фиолетовый) был впервые обнаружен в 1811 г. французским фармацевтом Куртуа в золе морских водорослей. Природные минералы йода - лаутарит $\text{Ca}(\text{IO}_3)_2$ и йодаргирит AgI редко встречаются в природе. Другой источник промышленного получения йода - подземные воды нефтяных и газовых месторождений (содержание 0,01-0,1 кг/м³). Основная задача при получении йода - его концентрирование. Буровые воды, содержащие йодид-ион I^- , обрабатывают окислителями - хлором Cl_2 , нитритом NaNO_2 или нитратом NaNO_3 . Например, при использовании в качестве окислителя нитритов реакция протекает следующим образом:



Выделяющийся свободный йод адсорбируется на активированном угле. Десорбция йода осуществляется его возгонкой.

Механизмы действия и биотрансформация

Спиртовые 5 и 10% растворы йода в основном используют для наружного применения. Йод оказывает выраженное антисептическое действие. Спиртовые растворы йода применяют при миозитах

и невралгиях как отвлекающее и противовоспалительное средство. Их назначают наружно, для обработки ран, при воспалительных и других заболеваниях кожи и слизистых оболочек. Механизмы антимикробной активности йода до конца не изучены, но, несомненно, они обусловлены его окислительными свойствами и участием в реакциях замещения с образованием органических йодпроизводных.

Препараты йода применяют также внутрь (для профилактики атеросклероза, при хронических воспалительных процессах в дыхательных путях, для профилактики и лечения эндемического зоба, при хроническом отравлении ртутью и свинцом). При этом, всасываясь, йод оказывает активное влияние на обмен веществ, особенно на функции щитовидной железы. Суточная потребность организма в йоде составляет 200-220 мкг. Выделяется йод из организма преимущественно почками, частично - при кишечной экскреции, через потовые и молочные железы.

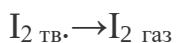
Помимо природного устойчивого изотопа ^{127}I , получены искусственные изотопы ^{125}I ($t_{1/2} = 60,2$ сут), ^{131}I ($t_{1/2} = 8,05$ сут), ^{136}I ($t_{1/2} = 2,26$ ч), используемые для диагностики и лечения рака щитовидной железы.

Раствор йода спиртовой 5% готовят с добавлением йодида калия (2%). Настойка йода 10%, приготовленная на 95% спирте, неустойчива, в связи с чем исключена из номенклатуры ЛС.

Контроль качества

Определение подлинности препаратов йода проводят с помощью реакции с крахмалом. Образующийся при этом йодкрахмальный адсорбционный комплекс (соединение включения, в котором йод адсорбирован не только на поверхности высокомолекулярного соединения, но и в порах) имеет синюю окраску. Взаимодействие йода с крахмалом - экзотермический процесс, поэтому при нагревании комплекс легко разрушается (равновесие смещается в сторону обратного, эндотермического, процесса) и синяя окраска исчезает: $\text{I}_2 + \text{крахмал} \leftrightarrow \text{I}_2 \cdot \text{крахмал}$, $\Delta H < 0$

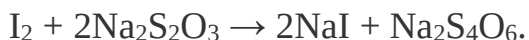
Кроме реакции с крахмалом применяют так называемую возгонку - нагревание йода в пробирке с образованием паров фиолетового цвета:



Подлинность йода подтверждается также по красно-коричневой окраске его раствора в 95% этаноле (1:50) или по краснофиолетовой окраске раствора в хлороформе (1:1000).

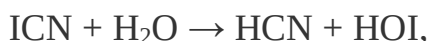
Испытания на чистоту

Примесь активированного угля, используемого для адсорбции йода в процессе его получения, может быть легко обнаружена растворением растертого в порошок йода с натрия тиосульфатом:

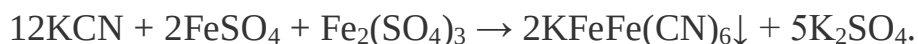


Отсутствие взвеси высокодисперсного порошка активированного угля свидетельствует о соответствии требованиям НД по показателю «механические примеси».

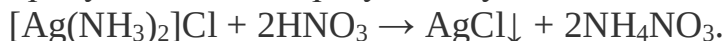
При получении йода из морских водорослей при неполном их сжигании может образовываться йодистый циан ICN. При взаимодействии с водой йодистый циан образует цианистоводородную и йодноватистую кислоту:



поэтому препараты йода проверяют также на предмет отсутствия *циановодородной (HCN) и йодноватистой (HOI) кислоты*. Для их обнаружения используют следующие реакции: йодноватистую кислоту восстанавливают до молекулярного йода, пропуская через водный раствор SO₂. Синильную (цианисто-водородную) кислоту отгоняют и улавливают едкой щелочью. Ион CN⁻ определяют по реакции образования синей берлинской лазури/турнбулевой сини:



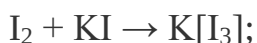
Если в качестве окислителя при получении йода применяют хлор, то может образоваться хлорид йода ICl как побочный продукт, загрязняющий ЛС. Для обнаружения этой примеси растертый препарат взбалтывают с водой и фильтруют. К фильтрату добавляют нитрат серебра и аммиак. Далее образовавшийся в растворе аммиачный комплекс серебра [Ag(NH₃)₂]Cl легко может быть разрушен при действии на него азотной кислотой. В результате в присутствии ICl образуется муть или белый осадок:



Если примесь ICl отсутствует в ЛС, то при добавлении к аммиачному фильтрату азотной кислоты раствор остается прозрачным.

В препаратах йода определяют массу сухого остатка после испарения паров йода при нагревании до 105 °С в течение 1 ч (не более 1 мг), а также определяют присутствие в препарате примесей хлоридов и бромидов, сравнивая степень мутности с соответствующим эталоном.

Для количественного определения йода в лекарственном препарате точную навеску растворяют в растворе калия йодида с добавлением разбавленной уксусной кислоты или хлороводородной кислоты и титруют натрия тиосульфатом, применяя в качестве индикатора крахмал (до исчезновения синей окраски) или используя потенциометрическую индикацию точки эквивалентности:



1 мл 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата эквивалентен 12,69 мг I.

Содержание йода в лекарственном препарате должно быть не менее 99,5 и не более 100,5%.

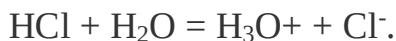
Кислота хлороводородная

Фармакопеи содержат 2 статьи - *Acidum hydrochloricum* (кислота хлороводородная, содержащая 35,0-39,0% HCl) и *Acidum hydrochloricum dilutum* (кислота хлороводородная разведенная, содержащая 8,2-8,4% HCl) (см. табл. 8.1).

Строение и свойства

Растворимость хлороводорода в воде не превышает 14 моль/л при 10 °С.

При растворении HCl в воде протекает протолитическая реакция и образуется сильная кислота:



Растворы кислоты хлороводородной представляют собой бесцветные прозрачные жидкости (допускается оттенок желтого цвета вследствие примеси солей железа). Смешиваются с водой и спиртом в любых соотношениях, лакмус окрашивается в красный цвет, так как для 0,1 моль/л раствора HCl pH 1.

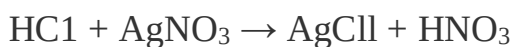
Получение

Кислоту хлороводородную получают растворением в воде хлороводорода. В промышленности газообразный хлороводород пропускают через поглотительные башни с водой, в которых образуется кислота хлороводородная концентрацией 35-39%. Для медицинских целей концентрированный раствор разбавляют до получения фармакопейных концентраций (см. выше).

Контроль качества

Определение подлинности

Кислота хлороводородная образует нерастворимые в воде соли при действии раствора нитрата:

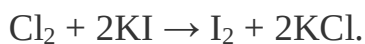


Белый осадок AgCl нерастворим в азотной кислоте, но растворим в растворе аммиака:

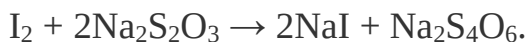


Испытания на чистоту

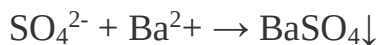
В качестве примеси может быть обнаружен хлор (не более 4 мкг/г). К раствору добавляют калия йодид и хлороформ, наблюдают фиолетовую окраску выделившегося йода в хлороформе:



В водном растворе при добавлении крахмала образуется синий комплекс, который обесцвечивается при добавлении раствора натрия тиосульфата:



Для обнаружения сульфатов, содержание которых не должно превышать 20 мкг/г, проводят реакцию с раствором бария хлорида. При этом образуется белый осадок бария сульфата:



Для обнаружения примеси тяжелых металлов, содержание которых не должно превышать 2 мкг/г, используют эталонный метод.

Остаток после выпаривания 100,0 г раствора на водяной бане и высушивания при 100-105 °С не должен превышать 10 мг (максимум 0,01%).

Количественное определение

Концентрацию кислоты хлороводородной определяют методом алкаиметрии. В качестве индикатора используют метиловый оранжевый или метиловый красный.

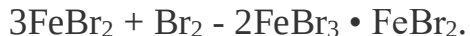
$\text{HCl} + \text{NaOH} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$. 1 мл 1,0 моль/л раствора натрия гидроксида эквивалентен 36,46 мг HCl.

Соединения галогенов со щелочными металлами (галогениды)

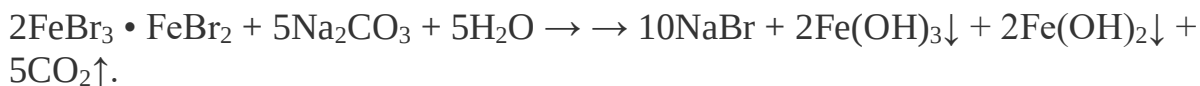
Получение

Натрия хлорид - единственный галогенид из данной группы, который широко распространен в природе в виде массивных отложений каменной соли. При получении солевые растворы выпаривают, предварительно очистив их от примесей, сопровождающих натрия хлорид, - солей магния и различных сульфатов. Для получения натрия хлорида для медицинских целей его очищают перекристаллизацией из кислоты хлороводородной.

Бромиды и йодиды получают, обрабатывая водой железные стружки и добавляя бром или йод. При этом образуется бромид (йодид) железа(II) - FeBr_2 (FeI_2). Полученные соли продолжают окислять галогенами:



Затем раствор бромида (йодида) железа(II) и железа(III) упаривают и добавляют раствор натрия карбоната:



Осадки гидроксидов железа отфильтровывают, фильтрат выпаривают и получают кристаллы натрия бромида (йодида).

Для получения калия бромида и калия йодида вместо соды на последней стадии используют поташ (K_2CO_3).

Механизмы действия и биотрансформация

Бромиды относятся к фармакологической группе снотворных и седативных средств. Препараты обладают умеренным седативным действием, хорошо всасываются из ЖКТ, характеризуются низкой скоростью почечной и кишечной экскреции. Препараты брома обладают способностью концентрировать и усиливать процессы торможения в коре головного мозга.

В медицине для приготовления жидких лекарственных форм применяют изотонический раствор натрия хлорида 0,9%. Натрия хлорид быстро выводится из организма, в основном почками.

Калия хлорид применяют при гипокалиемии и при сердечных аритмиях. Калия хлорид легко всасывается при приеме внутрь и относительно быстро выводится почками.

Контроль качества

По физическим свойствам хлориды, бромиды, йодиды и фториды представляют собой кристаллические порошки белого цвета. Йодиды могут иметь желтый цвет, что связано с разложением препарата на свету с образованием йода.

Определение подлинности

Подлинность галогенидов металлов определяют по реакциям на катионы Na^+ и K^+ и соответствующие анионы: F^- , Cl^- , Br^- , I^- (приложение 4).

Качественные реакции на ион Na^+

Окрашивание пламени

При внесении кристаллов соли натрия в пламя оно окрашивается в характерный желтый цвет (спектральная линия при 590 нм). *Образование гексагидроксостибата натрия*

Концентрированный нейтральный ($\text{pH} \sim 7$) раствор соли натрия дает белый кристаллический осадок с гексагидроксостибатом (V) калия $\text{K}[\text{Sb}(\text{OH})_6]$:

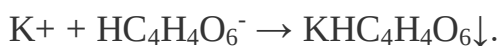
$\text{Na}^+ + [\text{Sb}(\text{OH})_6]^- \rightarrow \text{Na}[\text{Sb}(\text{OH})_6] \downarrow$. Реакцию проводят на холоде. *Качественные реакции на ион K^+*

Окрашивание пламени

Бесцветное пламя горелки в присутствии ионов K^+ окрашивается в фиолетовый цвет. В присутствии натрия можно обнаружить калий через синее (кобальтовое) стекло или склянку с раствором синего красителя индиго.

Образование гидротартрата калия

Гидротартрат-ион, анион винной кислоты, образует с ионами калия кристаллический осадок гидротартрата калия:



При добавлении ацетата натрия pH раствора близко к значению pK_a уксусной кислоты и составляет 4,75. В более кислых растворах осадок гидротартрата калия растворяется с выделением винной кислоты $\text{H}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$. В щелочной среде образуется растворимая средняя соль $\text{K}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$.

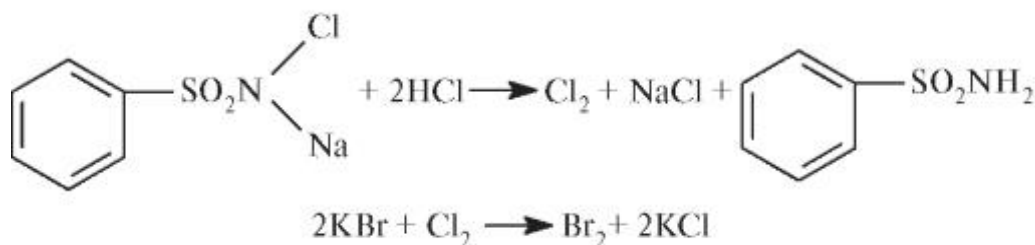
Образование гексанитрокобальтата калия-натрия Если к раствору соли калия добавить несколько капель раствора гексанитрокобальтата (III) натрия в присутствии разбавленной уксусной кислоты и потереть стеклянной палочкой о стенку пробирки, то выпадает желтый кристаллический осадок двойной соли гексанитрокобальтата калия-натрия $\text{KnNamCo}(\text{NO}_2)_6$, где $n + m = 3$. В образующейся смеси солей преобладает $\text{K}_2\text{Na}[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$:

$$2\text{KCl} + \text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6] \rightarrow \text{K}_2\text{Na}[\text{Co}(\text{NO}_2)_6] \downarrow + 2\text{NaCl}.$$

Проведению реакции должно предшествовать удаление ионов аммония, мешающих определению. Осадок растворим в сильных кислотах при нагревании и разлагается щелочью с образованием темно-бурого гидроксида $\text{Co}(\text{OH})_3$.

Качественные реакции на бромид-, хлорид- и йодид-ионы Реакция окисления галогенидов до свободных галогенов Применяя различные окислители, определяют бромиды и йодиды. Образующиеся в результате окислительно-восстановительной реакции галогены извлекают хлороформом и наблюдают окраску хлороформного слоя.

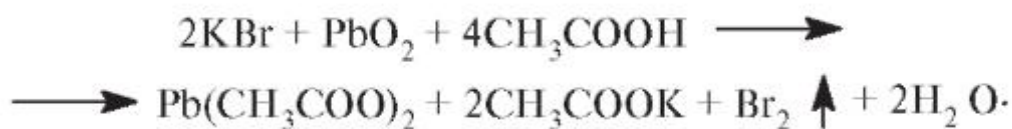
Например, для обнаружения бромид-иона в качестве окислителя используют хлорамин в присутствии кислоты хлороводородной. Образующийся хлор окисляет бромид-ион. Выделяющийся молекулярный бром окрашивает слой хлороформа в желто-бурый цвет:



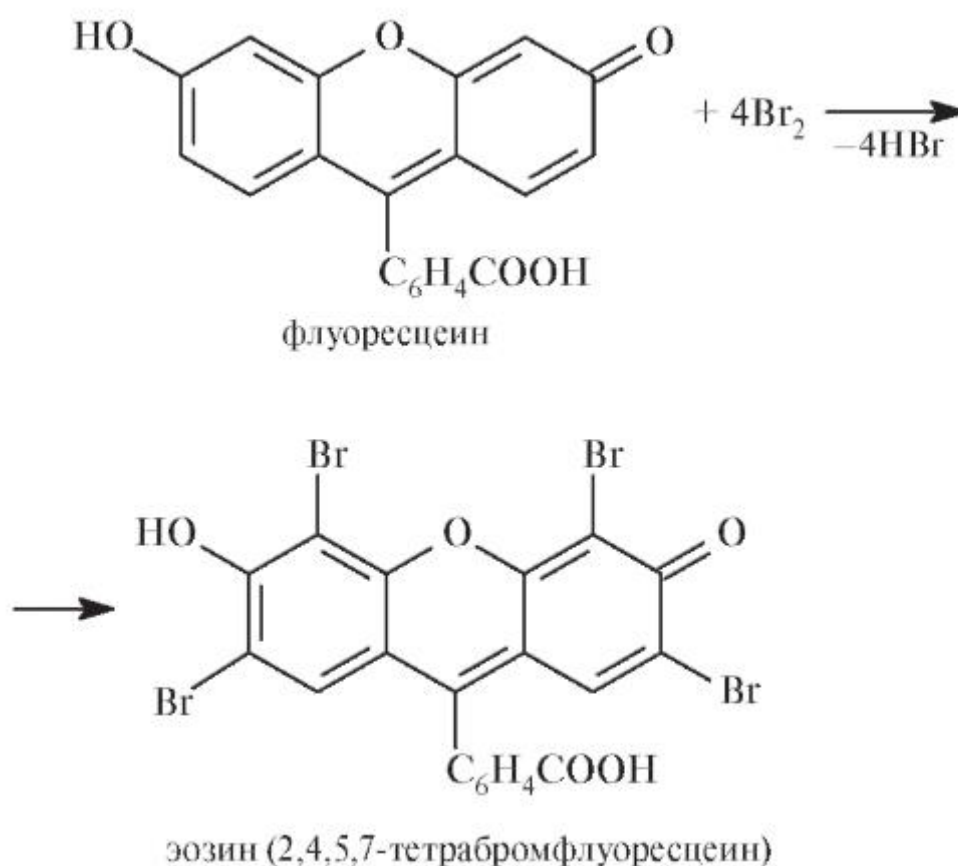
В качестве окислителей могут использоваться также броматионы:



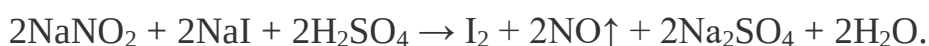
При добавлении к раствору бромида таких сильных окислителей, как PbO_2 или CrO_3 , в уксуснокислой среде происходит выделение паров брома:



Выделяющийся бром реагирует с флуоресцеином, водноспиртовым раствором которого пропитана фильтровальная бумага, накрывающая пробирку с реакционной смесью. В результате можно наблюдать красное окрашивание образующегося эозина:



Для открытия йодидов можно использовать раствор железа(III) хлорида или нитрита натрия. Например, окисление йодид-ионов нитритом протекает по схеме реакции:

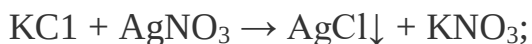


Реакция осаждения раствором азотнокислого серебра

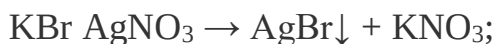
Хлориды, бромиды и йодиды при действии серебра нитрата

в присутствии азотной кислоты дают творожистые осадки галоген-

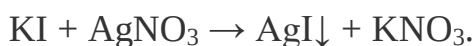
нидов серебра белого или желтого цвета:



белый



светло-желтый



желтый

Образующиеся осадки нерастворимы в азотной кислоте, но растворимы в растворах натрия тиосульфата, например:



Различить их можно по растворимости в растворах аммиака и карбоната аммония (табл. 8.2).

Таблица 8.2. Свойства галогенидов серебра

Соль	Реактив		
	HNO_3	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
AgCl	Нерастворим	Растворим $[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]^{3-}$	Растворим $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$
AgBr	Нерастворим	Растворим $[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]^{3-}$	Частично растворим в концен
AgI	Нерастворим	Растворим $[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]^{3-}$	Нерастворим

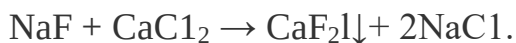
Хлорид серебра легко растворяется в разбавленных растворах аммиака и аммония карбоната с образованием комплексных ионов. Бромид серебра нерастворим в растворе $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, мало растворим в разбавленных растворах аммиака, но растворяется в концентрированных растворах аммиака.

Йодид серебра нерастворим ни в растворах аммиака, ни в растворах карбоната аммония.

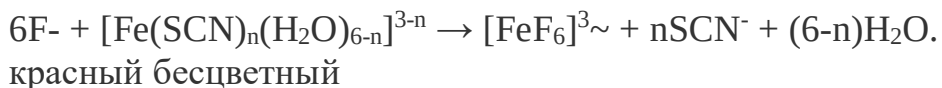
Качественные реакции на фторид-ионы

Для определения подлинности натрия фторида используют реакции осаждения и комплексообразования. *Образование белого осадка кальция фторида*

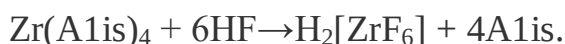
При взаимодействии фторидов с солями кальция образуется белый студенистый осадок:



Замещение анионов тиоцианата в роданиде железа(III) на фторид-ионы сопровождается исчезновением кроваво-красной окраски:



Реакция фторид-ионов с комплексом ализарина с цирконием $\text{Zr}(\text{Aliz})_4$:



красный желтый

Образующийся в растворе концентрированной уксусной кислоты HF:



вступает в реакцию замещения лигандов и вытесняет из внутренней сферы координационного соединения ализарин. Наблюдается переход окраски от красной к желтой.

Испытания на чистоту

В препаратах бромидов и хлоридов недопустимыми примесями являются соли магния, бария, аммония. В препаратах натрия и калия недопустимы примеси ионов-антагонистов K^+ и Na^+ соответственно. Так растворы калия хлорида для гемодиализа должны содержать не более 0,1% натрия, определение которого проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии.

В препаратах калия и натрия хлоридов допустимыми примесями считают соли кальция, железа, тяжелых металлов, сульфатов и мышьяка. Их содержание строго нормируется.

В препаратах бромидов определяют примесь йодидов в соответствии с реакцией:



Выделяющийся йод дает синюю окраску при добавлении крахмала. Примесь йодид-ионов оценивают по реакции с хлоридом железа с добавлением хлороформа. Хлороформный слой должен остаться бесцветным.

Возможная примесь солей кальция и бария определяется по помутнению раствора при добавлении разбавленной серной кислоты (BaSO_4 , CaSO_4).

Примесь броматов определяют по выделению брома (раствор окрашивается в желтый цвет после добавления соляной кислоты). Для определения этой примеси используют раствор калия йодида в серной кислоте с добавлением крахмала. При этом не должно появиться фиолетового или голубого окрашивания (в присутствии броматов образуется йод, дающий с крахмалом окрашивание).

Содержание воды не должно превышать 5% в субстанции NaBr (соль гигроскопична) и 1% в КВг (соль менее гигроскопична).

В препаратах йодидов недопустимы примеси карбонатов, цианидов, нитратов, йодатов, растворимых солей бария. Допустимые примеси - сульфаты, соединения железа, мышьяка, тяжелых металлов. Цианиды определяют по образованию берлинской лазури.

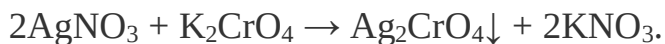
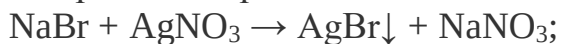
Нитраты открывают восстановлением их до NH_3 :



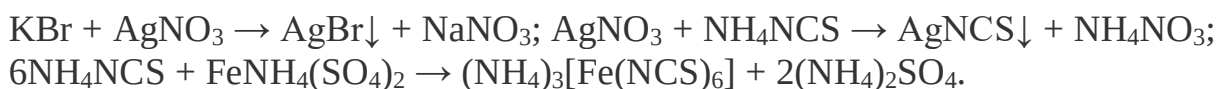
Примесь NaIO_3 обнаруживают по выделению свободного йода, окрашивающего раствор в бурый цвет, или по окраске йодкрахмального комплекса.

Количественное определение

Содержание хлоридов и бромидов определяют методом Мора. Раствор, приготовленный из точной навески препарата, титруют в нейтральной или слабощелочной среде 0,1 моль/л раствором AgNO_3 (индикатор - K_2CrO_4). В точке эквивалентности образуется осадок хромата серебра Ag_2CrO_4 оранжево-красного цвета:



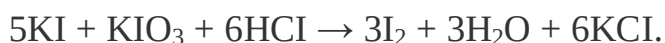
Для проведения количественного определения хлоридов и бромидов используют обратное титрование раствором серебра нитрата в азотной кислоте. Избыток титранта определяют по реакции с раствором аммония тиоцианата. Индикатор - железоаммонийные квасцы.



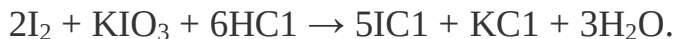
Йодиды нельзя определять методом Мора, так как при титровании образуются коллоидные растворы. Частицы дисперсной фазы (AgI) адсорбируют йодид-ионы I⁻. Это затрудняет установление эквивалентной точки.

В этом случае применяют адсорбционные индикаторы - динатриевые соли флуоресцеина или эозина. По мере титрования йодида раствором AgNO₃ образуется коллоидный осадок AgI, коллоидные частицы которого обладают большой адсорбционной способностью. В точке эквивалентности их заряд меняется на положительный, и они адсорбируют на своей поверхности отрицательно заряженные анионы индикаторов. При этом в эквивалентной точке происходит изменение цвета поверхности осадка (AgI) с желтого на розовый.

Йодиды количественно определяют прямым титрованием раствором калия йодата в присутствии хлороводородной кислоты с добавлением нескольких капель хлороформа. Сначала раствор темнеет вследствие образования йода:



Затем по мере добавления титранта окраска раствора становится бледно-желтой:



Выделяющийся йод экстрагируется в хлороформ, поэтому титрование проводят при энергичном встряхивании до обесцвечивания хлороформного слоя.

Для количественного определения натрия фторида применяют метод потенциометрического титрования раствором нитрата лантана:

$$\text{La}(\text{NO}_3)_3 + 3\text{NaF} \rightarrow \text{LaF}_3\downarrow + 3\text{NaNO}_3.$$

В качестве рабочего электрода используют фторселективный электрод, потенциал которого зависит от содержания фторидионов в растворе.

1 мл 0,1 моль/л La(NO₃)₃ эквивалентен 12,60 мг NaF.

Контрольные вопросы и задания

- Какова биологическая роль галогенов? Назовите пути их поступления в организм человека.

- Перечислите препараты йода и укажите их применение в медицине. В чем заключается особенность приготовления и хранения спиртовых растворов йода?
- Какие требования предъявляют к качеству препаратов йода? Назовите источники примесей в йодсодержащих ЛВ.
- Приведите примеры реакций подлинности кислоты хлороводородной.
- Объясните происхождение примесей в препаратах HCl в зависимости от способа получения.
- Приведите примеры реакций количественного определения HCl. Рассчитайте титр соответствия.
- Перечислите ЛВ-галогениды щелочных металлов. Каков способ применения этих ЛС?
- Напишите качественные реакции на катионы металлов препаратов галогенидов.
- Напишите качественные реакции на анионы-галогениды.
- Перечислите основные методы количественного определения ЛВ-галогенидов щелочных металлов.
- В чем отличие количественного определения йодидов от других галогенидов?

8.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭЛЕМЕНТОВ VIA ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

К р-элементам VI группы - халькогенам - относят кислород, серу, селен, теллур и полоний. Соединения теллура и полония в фармации не применяются.

Свойства ЛС-производных элементов VIA группы периодической системы описаны в табл. 8.3.

При полном восстановлении молекула кислорода превращается в воду:



Таблица 8.3. Лекарственные средства элементов VIA группы периодической системы

Лекарственное средство	Фармакологическая группа
Разбавленный раствор водорода пероксида (3%) <i>Solutio Hydrogenii peroxydi diluta</i> H_2O_2 Мг 34,0	Антисептическое, кровоостанавливающее, дезодорирующее, депигментирующее средство. Назначают для промываний, предварительно разбавляя
Гидроперит <i>Tabulettae Hydroperiti</i> $CO(NH_2)_2 \cdot H_2O_2$ Эквимольная смесь мочевины и водорода пероксида, содержит 33-35%	Дезинфицирующее, дезодорирующее средство. Применяют при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек, в некоторых гинекологических заболеваниях, наружно при промываниях
Натрия тиосульфат <i>Natrii thiosulfas Sodium thiosulfate</i> $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ Мг 176,1	Дезинтоксикационное, противовоспалительное, десенсибилизирующее, противопаразитарное средство. Применяют при аллергических заболеваниях; артрите, невралгии; отравлениях соединениями мышьяка, ртути, синильной кислотой; чесотки

При неполном восстановлении образуются активные формы кислорода (АФК):

$O_2 + e \rightarrow O_2^-$ - супероксидный анион-радикал; $O_2 + e + H^+ \rightarrow HO_2^*$ - гидропероксильный радикал; $O_2 + 2e + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$ - пероксид водорода; $O_2 + 3e + 3H^+ \rightarrow HO^* + H_2O$ - гидроксильный радикал. В организме АФК выполняют функции, связанные с их включением в продуцирование энергии, фагоцитоз, регулирование клеточного роста, синтез биологически активных соединений. При избыточном накоплении АФК могут выступать в роли повреждающих частиц, атакующих липиды клеточных мембран (ПОЛ - пероксидное окисление липидов), белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты. С этими процессами связывают преждевременное старение, заболевания сердечно-сосудистой системы, атеросклероз и др.

Кислород существует и в другой аллотропной модификации - в виде озона O_3 , который образуется при ультрафиолетовом облучении или в присутствии катализаторов. Озон еще более сильный окислитель, чем кислород.

В фармацевтической практике наибольшее значение имеют такие соединения кислорода, как вода H_2O и водорода пероксид (перекись водорода, устар.) H_2O_2 .

Сера входит в состав аминокислот, пептидов, белков и ряда других биологически активных соединений. По содержанию в организме человека (140 г) серу, как и кислород, относят к макроэлементам. Элементарная сера (S_8) находит применение в фармации в виде аморфного или кристаллического высокодисперсного порошка в составе мазей. Сульфаты s-элементов (кристаллогидраты натрия и магния - $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) применяют в качестве слабительных средств. Натрия тиосульфат $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ используют как антидот, например, при отравлениях цианидами, а также как реагент в фармацевтическом анализе.

Селен - необходимый для организма человека микроэлемент. Селениты (например, Na_2SeO_3) обладают антиоксидантной активностью, входят в состав различных ЛС и БАД.

В медицинской практике применяют воду очищенную (*Aqua purificata*), воду для инъекций (*Aqua pro Injectionibus*) и ЛС, производные p-элементов VI группы ПСЭ:

- раствор водорода пероксида (*Solutio Hydrogenii peroxydi diluta*) - антисептическое дезинфицирующее средство;

- натрия тиосульфат (*Natrii thiosulfas*) - антидот, противопаразитарное средство.

Вода

Строение и свойства

Вода представляет собой неоднородное вещество по своему изотопному составу - 99,73% приходится на обычную (протиевую) воду H_2O^{16} , из тяжелых разновидностей в природной воде больше всего содержится: H_2O^{18} (0,2 мол. доли, %), H_2O^{17} (0,04 мол. доли, %), HDO^{16} (0,03 мол. доли, %). Содержание остальных разновидностей тяжелой воды, в том числе и тритиевой T_2O (^3H - сверхтяжелый водород), составляет не более 10^{-5} мол. доли, %.

Вода как слабый электролит подвергается ионизации:

$\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^-$. Константа ионного произведения воды при 25 °C:
 $K_{\text{H}_2\text{O}} = [\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] = 10^{-7} \cdot 10^{-7} = 10^{-14}$.

Для воды рН 7,0. На воздухе рН очищенной воды может колебаться в интервале от 5,0 до 7,0, что связано с растворением в воде CO_2 .

Вода очищенная используется для изготовления нестерильных ЛС, а также для получения пара при санитарной обработке, мытья тары и укупорки (за исключением финишного ополаскивания при изготовлении стерильных ЛС), в лабораторной практике. На фармацевтическом производстве *очищенная вода* является исходной для получения *воды для инъекций*.

Получение

Воду очищенную получают из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса или любым другим способом, позволяющим достичь очистки, соответствующей требованиям НД.

Получение воды для фармацевтических целей включает несколько стадий.

- Грубая фильтрация позволяет удалять из воды частицы размером более 80-100 мкм. В качестве оборудования для грубой фильтрации используют фильтры с песчаной набивкой. Фильтры периодически промывают.

- Умягчение - понижение жесткости воды за счет удаления ионов кальция и магния. Оборудованием служат автоматические умягчители, работающие по принципу ионного обмена.

- Фильтрация через угольный фильтр необходима для снижения концентрации органических веществ и хлора. Используют стандартные патронные фильтры с активированным углем.

- Обратный осмос - воду очищают от органических соединений и солей. Удаление примесей происходит в результате пропускания воды через полупроницаемые мембраны под давлением. Мембраны имеют размеры пор 0,5-1 нм. Контроль систем обратного осмоса осуществляют измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы.

- Ультрафильтрация предназначена для удаления из воды пирогенов и растворенных органических веществ, относительная молекулярная масса которых превышает 10 000. Оборудование представляет собой системы мембран. Ультрафильтрационные мембраны имеют диаметр пор 1-50 нм. Правильность работы системы контролируют по разности давления воды до и после мембран.

- Микрофильтрация позволяет удалять из воды мелкие частицы и микроорганизмы. Фильтр с диаметром отверстий 2-3 мкм используют перед мембранами обратного осмоса и ультрафильтрации. Фильтр с диаметром отверстий 0,22 мкм применяют на стадиях получения воды для инъекций и в

системах распределения с целью предотвращения механической и микробиологической контаминации.

- Ультрафиолетовое облучение устраняет следы органических соединений и убивает микроорганизмы в воде.
- Дистилляция. В процессе дистилляции вода переводится в пар, а затем конденсируется до жидкого состояния. Дистилляция является наиболее эффективным методом очистки воды для различных целей. В качестве оборудования на этой стадии используют одноили многокорпусные дистилляторы, в которых вода последовательно перегоняется через несколько колонн (обычно от 3 до 8).
- Деионизация позволяет очистить воду от ионов с помощью ионообменных смол.

Воду очищенную хранят в закрытых емкостях, защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений. Материал емкостей (полипропилен, тефлон, нержавеющая сталь или другие инертные материалы) не должен влиять на качество воды, регламентируемое требованиями действующих НД.

Воду для инъекций получают дистилляцией или обратным осмосом из воды очищенной или из воды, которая соответствует требованиям на питьевую воду. Части аппаратуры, которые контактируют с водой, должны быть изготовлены из инертных материалов. Первую порцию полученного дистиллята отбрасывают.

Во время получения и последующего хранения воды для инъекций используют герметически закрытые емкости, предотвращающие размножение микроорганизмов и дополнительную контаминацию. Вода для инъекций должна соответствовать микробиологическим нормативам: не более 10 микроорганизмов в 100 мл, содержание общего органического углерода - не более 0,5 мг/л при 20 °С.

Правила *GMP* в разделе «Оборудование» предусматривают правила хранения воды для изготовления инъекционных растворов, которые отличаются от требований отечественной НД. Так, предлагается 3 альтернативных режима хранения: при повышенной температуре (80 °С); при пониженной температуре (ниже 4 °С); при температуре выше 65 °С (т.е. с подогревом) при условии постоянной циркуляции.

Контроль качества

В соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к фармацевтическим предприятиям, возникает необходимость обеспечения

надлежащего качества выпускаемой продукции на каждом этапе производства ЛС. Это в полной мере относится к предварительной подготовке, получению, хранению, распределению и использованию воды для фармацевтических целей.

Результаты контроля качества жидких лекарственных препаратов, особенно растворов для парентерального применения большого объема (инфузионных растворов), показывают, что причиной отзыва продукции с фармацевтического рынка в большинстве случаев является используемая вода неудовлетворительного качества.

Основными документами в РФ, регламентирующими требования к воде для фармацевтических целей, является ФС 42-0324-09 «Вода очищенная» (см. приложение 1). Также имеются ФС на воду как готовую продукцию: ФС 42-213-96 «Вода для инъекций в ампулах» и ФС 42-2998-99 «Вода для инъекций во флаконах».

Согласно отечественной НД, вода очищенная - прозрачная, бесцветная, без запаха и вкуса жидкость, рН от 5,0 до 7,0, не содержит хлоридов, сульфатов, нитратов и нитритов, восстанавливающих веществ, ионов кальция, диоксида углерода, тяжелых металлов. Содержание

аммиака нормируется - $2 \times 10^{-5}\%$. Введено также требование микробиологической чистоты воды: не более 100 микроорганизмов в 1 мл. Эта вода может использоваться только для изготовления неинъекционных ЛС. Вода для инъекций должна быть апиrogenной (пирогенность - способность вещества вызывать повышение температуры тела), не содержать антимикробные вещества и другие добавки. Испытания на пирогенность проводят в соответствии с ГФ РФ или по ЛАЛ-тесту в соответствии с требованиями GMP (см. часть I).

Требования к воде очищенной и воде для инъекций по отечественной НД соответствуют современным международным требованиям. Например, в ЕФ качество воды очищенной регламентируется соответствующей ФС 0008 «Вода очищенная» («*Purified water*»). Среди показателей качества воды очищенной нормируется содержание нитратов (0,2 мкг/г), тяжелых металлов (0,1 мкг/г); определяют удельную электропроводность ($4,3 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$) и содержание общего органического углерода (0,5 мг/л).

Требования USP, предъявляемые к воде очищенной, изложены, например, в фармацевтических статьях на воду (*Official Monographs/Water*). USP, в отличие от ГФ РФ и ЕФ, для оценки качества воды очищенной использует только 3 показателя: удельную электропроводность, содержание общего органического углерода и микробиологическую чистоту. Требование по микробиологической чистоте - не более 100 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц в 1 мл) - приведено в ОФС «Вода для фармацевтических целей» (*General information/Water for pharmaceutical purposes*).

Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, помимо указанных выше испытаний должна быть также проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида в соответствии с требованиями действующей ГФ РФ. Ежеквартально воду очищенную следует направлять в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа.

Результаты контроля качества воды очищенной и воды для инъекций заносят в журналы по соответствующей форме (см. приложение 3).

Кроме промышленного производства, получение воды очищенной осуществляется в контрольно-аналитических лабораториях и производственных аптеках, оборудованных отдельным помещением для получения, сбора и хранения воды очищенной. В целях повышения эффективности качества ЛС, изготавливаемых в условиях

аптек, необходимо соблюдение следующих правил получения, сбора и хранения воды очищенной и воды для инъекций: своевременная санитарная обработка трубопровода; контроль своевременного изъятия стерильных растворов, воды очищенной, воды для инъекций для испытания на стерильность в соответствии с действующими требованиями (приказ от 16.07.1997 г. № 214). Емкости для воды очищенной, воды для инъекций должны иметь четкую надпись: «Вода очищенная», «Вода для инъекций». На емкости для воды прикрепляют бирку с указанием даты ее получения, номера анализа и подписи проверившего. При одновременном использовании нескольких емкостей они должны быть пронумерованы. Вода очищенная, вода для инъекций контролируются ежедневно (из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу - на каждом рабочем месте) на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция.

Хлорид-ионы Cl^- : отсутствие мути или опалесценции при добавлении раствора серебра азотнокислого к анализируемой пробе воды ($\text{Cl}^- + \text{Ag}^+ \rightarrow \text{AgCl}\downarrow$) указывает на соответствие требованиям НД.

Сульфат-ионы SO_4^{2-} : отсутствие осадка сульфата бария (муть или опалесценция) при добавлении к пробе раствора бария хлорида ($\text{SO}_4^{2-} + \text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{BaSO}_4\downarrow$) указывает на соответствие требованиям НД.

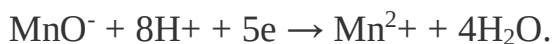
Ионы кальция Ca^{2+} : отсутствие белого осадка, нерастворимого в уксусной кислоте, при добавлении раствора аммония оксалата к пробе ($\text{Ca}^{2+} + \text{C}_2\text{O}_4^{2-} \rightarrow \text{CaC}_2\text{O}_4\downarrow$) указывает на соответствие требованиям НД.

Отсутствие тяжелых металлов в воде подтверждают тестом с сульфид-ионом или методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

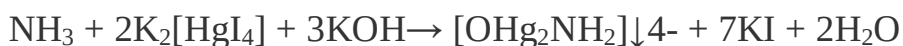
Определение pH проводят потенциометрическим методом в присутствии калия хлорида KCl, который добавляют для увеличения ионной силы раствора.

Нитраты/нитриты $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$: отсутствие фиолетовой окраски окисленной формы дифениламина, образующегося по реакции (см. приложение 3), свидетельствует о соответствии качества воды требованиям НД. Предел обнаружения нитратов по этой реакции составляет 0,5 мкг.

Восстанавливающие вещества определяют, добавляя к 100 мл воды 0,1 мл 0,02 моль/л раствора калия перманганата и 10 мл разведенной серной кислоты (1 моль/л). Полученный раствор кипятят в течение 5 мин. Раствор обесцвечивается только в присутствии примесей, обладающих восстановительными свойствами:



Содержание аммиака в воде определяют с помощью реактива Несслера сравнением окраски анализируемой пробы со стандартом:



красно-коричневый

Диоксид углерода CO_2 : отсутствие мути в течение 1 ч в смеси равных объемов анализируемой пробы воды и насыщенного раствора $\text{Ca}(\text{OH})_2$, «известковой воды» ($\text{CO}_2 + \text{Ca}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{CaCO}_3\downarrow + \text{H}_2\text{O}$), в заполненном доверху и плотно закрытом сосуде свидетельствует о соответствии качества воды требованиям НД.

Воду очищенную простерилизованную (в течение 8 мин при 120 °С) используют для приготовления микстур и растворов для внутреннего употребления, глазных капель и офтальмологических растворов, капель для носа, некоторых растворов для наружного применения и полуфабрикатов.

Вода очищенная в резервуарах - вода очищенная, профильтрованная и хранящаяся в специальных контейнерах для предотвращения микробиологического загрязнения. Она должна быть свободна от любых посторонних примесей.

Вода для инъекций - вода, приготовленная для ЛС, назначенных парентерально, когда вода применяется в качестве растворителя (вода для инъекций в массе) и для растворения или разбавления препаратов парентерального введения перед использованием (стерильная вода для инъекций).

Для инъекционных лекарственных форм, изготавливаемых в асептических условиях и не подвергаемых последующей стерилизации, применяют стерильную воду для инъекций.

Хранение

- Вода очищенная, простерилизованная имеет срок годности 30 сут при 25 °С.
- Воду для инъекций используют свежеприготовленной или хранят при температуре от 5 до 10 °С в закрытых емкостях, но не более 24 ч.
- Вода для инъекций в ампулах имеет срок годности 4 года. Воду для инъекций в ампулах выпускают в ампулах из нейтрального стекла по 1, 2, 3, 5, 10, 20 мл, которые стерилизуют при 120 °С в течение 20 мин. Контроль стерильности проводят в соответствии с ГФ РФ. Также проводят определение

номинального объема и соблюдение других требований к ампулированным инъекционным растворам.

Водорода пероксид

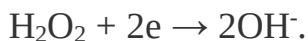
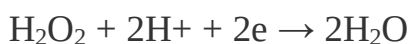
В ГФ РФ включена статья «*Solutio Hydrogenii peroxydi diluta*» - разбавленный 3% раствор водорода пероксида. В медицине применяют также гидроперит (*Tabulettae Hydroperiti*). В статью «Реактивы» ГФ РФ включен концентрированный 27,5-31,0% раствор водорода пероксида (*Solutio Hydrogenii peroxydi concentrate*).

Строение и свойства

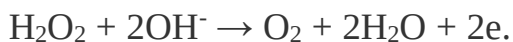
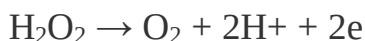
Водные растворы водорода пероксида проявляют слабые кислотные свойства ($pK_a = 11,65$). Водорода пероксид высокой чистоты и его разбавленные растворы при комнатной температуре устойчивы, но в присутствии ионов d-элементов (например, серебра Ag^+) и при воздействии УФ-излучения разлагаются с выделением газообразного кислорода O_2 по реакции диспропорционирования:



Для H_2O_2 характерна окислительно-восстановительная двойственность. Его окислительные свойства проявляются как в кислой, так и в щелочной среде:



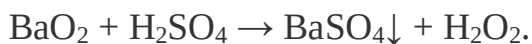
Окисление водорода пероксида (проявление восстановительных свойств) всегда сопровождается образованием молекулярного кислорода:



Во избежание разложения водорода пероксид хранят в темных склянках в прохладном месте.

Получение

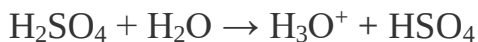
Водорода пероксид впервые был получен в 1818 г. при действии серной кислоты на бария пероксид:



Промышленное получение водорода пероксида осуществляют методом электролиза 40-68% растворов серной кислоты при 5-8 °С.

При диссоциации серной кислоты образуется водородсульфат-ани-

он:

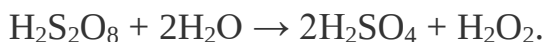


который окисляется на аноде с образованием надсерной (пероксодисерной) кислоты $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_8$:

Катодный процесс: Анодный процесс:

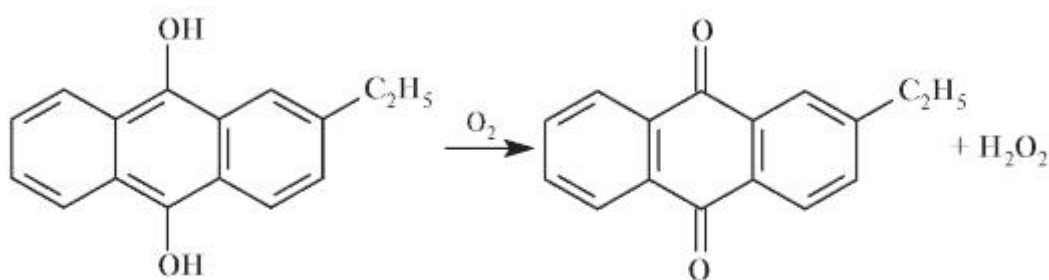


При последующем нагревании раствора под вакуумом (50 гПа или 38 мм рт.ст.) до 70-75 °С пероксодисерная кислота разлагается с образованием водорода пероксида и серной кислоты:



Так получают разбавленные растворы H_2O_2 , которые концентрируют путем перегонки в вакууме при 70 °С.

Применяют также промышленный синтез безводного H_2O_2 автоокислением (самопроизвольным окислением кислородом воздуха) 2-этилантагидрохинона:



Образовавшийся этилантрахинон гидрируют водородом и вновь используют для получения водорода пероксида.

Гидроперит (см. табл. 8.3) получают при взаимодействии эквимольных количеств мочевины и водорода пероксида с добавлением 0,08% раствора лимонной кислоты в качестве консерванта.

Механизмы действия

В медицине раствор водорода пероксида применяют как антисептическое, гемостатическое, дезинфицирующее, дезодорирующее средство.

Антисептическое действие обусловлено окислительными свойствами H_2O_2 - при контакте с поврежденной кожей и слизистыми оболочками под влиянием ферментов каталазы и пероксидазы водорода пероксид распадается с выделением кис-

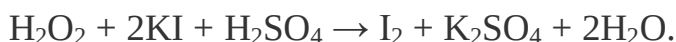
лорода и других АФК, что создает неблагоприятные условия для размножения микроорганизмов, в особенности анаэробной и гнилостной флоры. Очищению раневой поверхности и остановке кровотечения из мелких сосудов способствует обильное пенообразование за счет выделяющегося газообразного кислорода.

Помимо наружного применения 3% раствор принимают также внутрь в качестве антидота при отравлении калия перманганатом.

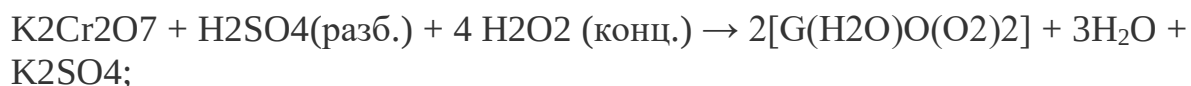
Контроль качества

Определение подлинности

Основано на восстановительных свойствах H_2O_2 . Продуктом реакции с калия йодидом в кислой среде является молекулярный йод, который окрашивает хлороформный слой в фиолетовый цвет:



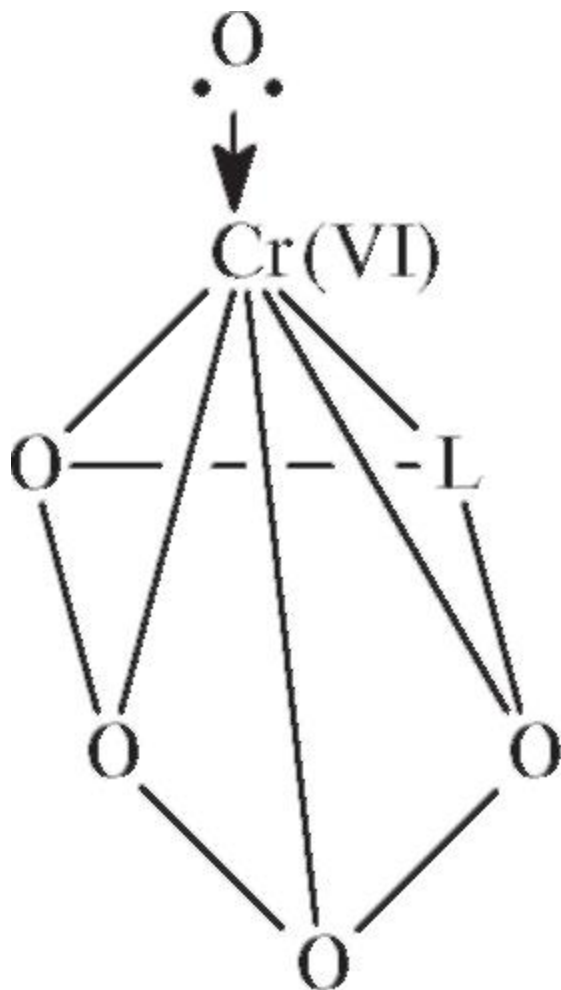
С калия дихроматом в кислой среде H_2O_2 образует пероксохромат, дающий синее окрашивание в органическом растворителе (L), например в эфире:



пероксохромат $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})\text{O}(\text{O}_2)_2](\text{p-p}) + \text{L}(\text{ж}) \rightarrow [\text{Cr}(\text{L})\text{O}(\text{O}_2)_2] + \text{H}_2\text{O}$.

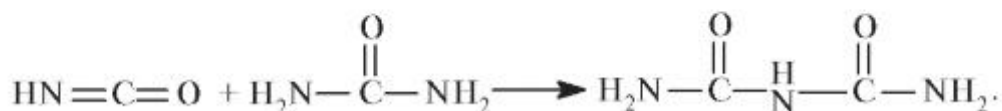
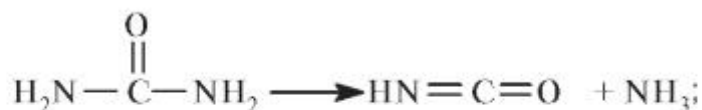
Эту реакцию используют для подтверждения подлинности препаратов водорода пероксида.

Комплексы состава $[\text{CrO}_5\text{L}]$ (L - вода, эфир, пиридин и другие лиганды) представляют собой пентагональную пирамиду, причем хром (VI) находится вне плоскости основания:

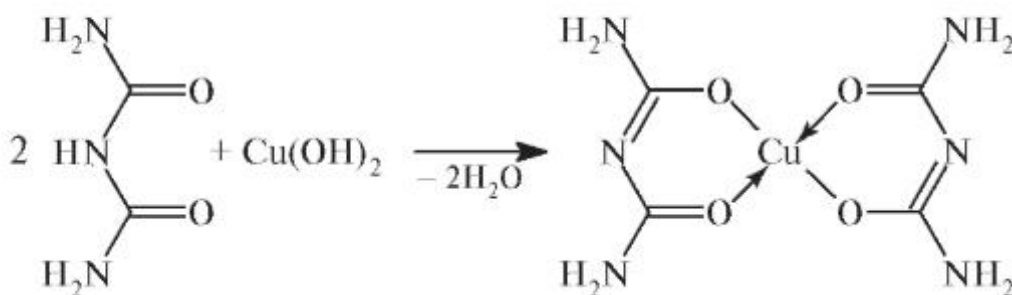


Для подтверждения подлинности H_2O_2 применяют также реакцию обесцвечивания раствора калия перманганата.

Отличительной реакцией на гидроперит является определение мочевины с помощью биуретовой реакции. При медленном нагревании ЛВ до 150-160 °С из мочевины образуется изоциановая кислота, которая при дальнейшем взаимодействии с мочевиной образует биурет:

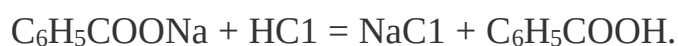


Взаимодействуя с солями меди(II) в щелочной среде, биурет образует растворимый хелатный комплекс красно-фиолетового цвета:



Испытания на чистоту

В соответствии с требованиями ГФ, раствор водорода пероксида должен содержать в 100 мл 10 г 30% H_2O_2 и 0,05 г натрия бензоата (стабилизатор). Содержание $\text{C}_6\text{H}_5\text{COONa}$ определяют, титруя раствор 0,05 моль/л раствором соляной кислоты (индикатор - смесь метилового оранжевого и метиленового синего) в присутствии эфира:



Выделяющаяся слабая бензойная кислота экстрагируется в органический (эфирный) слой, и равновесие сильно смещается слева направо. Точку эквивалентности определяют по изменению окраски индикатора при добавлении лишней капли титранта.

Для оценки кислотности разбавленного раствора пероксида водорода проводят следующее испытание. На нейтрализацию смеси, состоящей из 10 мл разбавленного раствора водорода пероксида, 20 мл воды и 0,25 мл

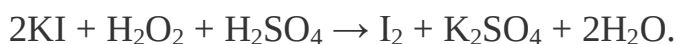
метилового оранжевого, должен израсходоваться объем 0,1 моль/л натрия гидроксида - не менее 0,05 и не более 1,0 мл. Количество органических стабилизаторов не должно превышать 250 мкг/г (*ppt*). Нелетучий остаток после сжигания не должен превышать 2 г/л.

Количественное определение

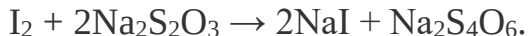
Количественное определение H_2O_2 производят перманганатометрическим методом в кислой среде без внешнего индикатора. Титрант - раствор калия перманганата с молярной концентрацией эквивалента 0,1 моль/л. Точку эквивалентности определяют по появлению слабо-розового окрашивания, образующегося от одной избыточной капли раствора титранта:



Количественное содержание пероксида водорода (в том числе в таблетках гидроперита) можно также установить йодометрическим титрованием (индикатор - крахмал):



Образующийся йод титруют стандартным раствором натрия тиосульфата до исчезновения синего окрашивания:



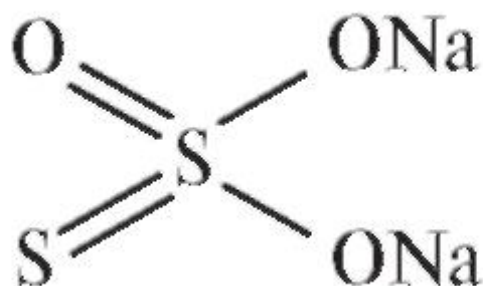
Факторы эквивалентности для окислителей и восстановителей в обеих реакциях $1/z = 1/2$.

Таблетка гидроперита массой 1,5 г должна содержать не менее 0,48 г H_2O_2 .

Натрия тиосульфат

Строение и свойства

Натрия тиосульфат - соль, образованная катионом натрия и анионом тиосерной кислоты:



Соль образует пентагидрат: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Сера в тиосульфат-ионе находится в разной степени окисления (+4 и 0), поэтому окислительно-восстановительные превращения тиосульфат-иона весьма разнообразны и широко используются в фармацевтическом анализе.

В водном растворе натрия тиосульфат гидролизуется по аниону:



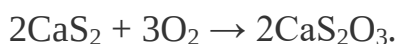
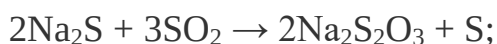
Получение

Впервые натрия тиосульфат был получен в 1799 г. способом, который применяется и в настоящее время, - кипячением раствора сульфита натрия с серой:



Окончание реакции устанавливают по отрицательной пробе на сульфит-ионы с раствором хлорида кальция: не образуется осадок CaSO_3 . Затем избыток серы отфильтровывают и раствор выпаривают. При этом образуется кристаллогидрат $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

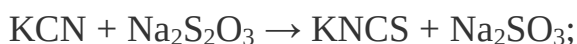
Исходными веществами для получения натрия тиосульфата могут служить сульфиды (Na_2S , CaS) и полисульфиды (CaS_2), которые участвуют в окислительно-восстановительном процессе с диоксидом серы или кислородом:



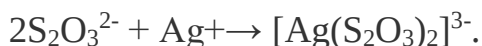
Механизмы действия и биотрансформация

Натрия тиосульфат применяют как антидот (в/в 5-50 мл 30% раствора или внутрь 2-3 г в виде 20% раствора) при отравлении солями тяжелых металлов, галогенами и цианидами:

- при отравлениях цианидами после приема внутрь натрия тиосульфата образуются менее токсичные тиоцианаты



- при отравлении солями тяжелых металлов (ртути, серебра, мышьяка, таллия, свинца) под воздействием натрия тиосульфата образуются малорастворимые сульфиды или прочные комплексные ионы

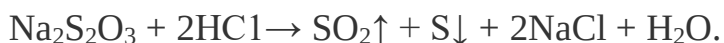


Кроме того, его применяют как десенсибилизирующее (предупреждающее или ослабляющее проявление аллергии), а также как противопаразитарное средство. При лечении чесотки втирают 60% раствор в кожу туловища и конечностей и после высыхания смачивают 6% раствором соляной кислоты (по прописи Демьяновича). Гибель чесоточного клеща и его яиц обусловлена образованием серы и сернистого ангидрида (см. ниже).

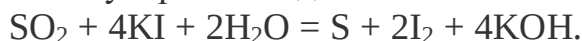
Контроль качества

Определение подлинности

В кислой среде натрия тиосульфат разлагается с образованием свободной серы, которую обнаруживают по выделению осадка желтого цвета и оксида серы(IV) - вещества характерного запаха:

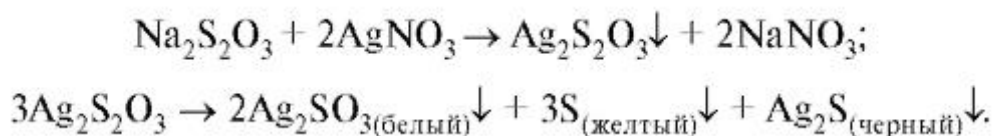


Выделение диоксида серы подтверждают окрашиванием в голубой цвет йодкрахмальной бумаги (обеззоленные бумажные фильтры пропитывают раствором крахмала с калия йодидом и сушат) в результате образования молекулярного йода:



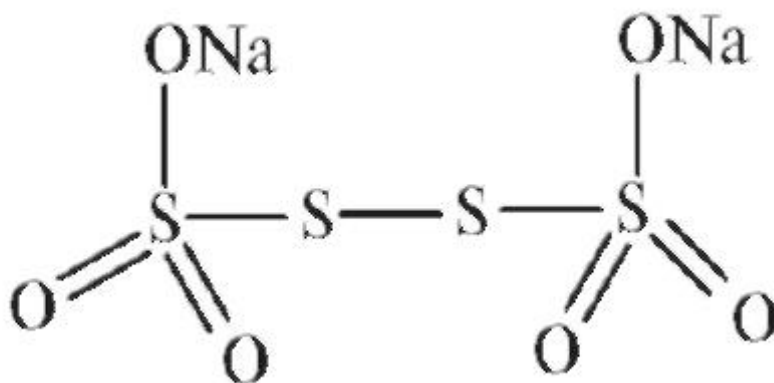
При взаимодействии раствора натрия тиосульфата с избытком раствора серебра нитрата образуется белый осадок тиосульфата

серебра, который быстро разлагается: желтеет, буреет и, наконец, становится черным (вследствие образования сульфида серебра):



Натрия тиосульфат обесцвечивает раствор йода: $\text{I}_2 + 2\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \rightarrow 2\text{NaI} + \text{Na}_2\text{S}_4\text{O}_6$.

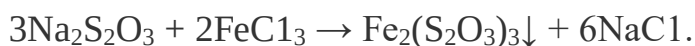
При этом образуется тетратионат натрия, имеющий следующую структуру:



Натрия тиосульфат дает характерные реакции на ион натрия Na⁺.

Эти реакции используют для подтверждения подлинности натрия тиосульфата.

С раствором железа(III) хлорида натрия тиосульфат образует осадок фиолетового цвета железа(III) тиосульфата:



При этом возможно восстановление иона Fe³⁺ до железа(II) и образование тиосульфата FeS₂O₃ и тетратионата FeS₄O₆.

Испытания на чистоту

Поскольку препарат применяют в больших дозах, в том числе для внутривенного введения, его подвергают тщательному испытанию на чистоту. В соответствии с требованиями ГФ РФ устанавливают прозрачность и цветность 30% раствора, щелочность 10% раствора, допустимое содержание примесей хлоридов, сульфидов, сульфитов и сульфатов, ионов кальция и тяжелых металлов, а также железа, мышьяка и селена.

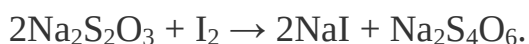
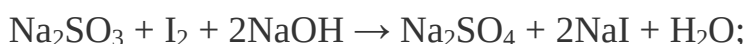
Определению примеси хлоридов предшествует удаление из пробы тиосульфат-иона, мешающего реакции из-за образования белого осадка Ag₂S₂O₃. Для этого раствор натрия тиосульфата подкисляют холодной разбавленной азотной кислотой:



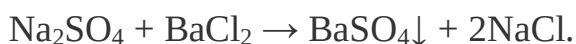
Осадок серы отфильтровывают и определяют хлорид-ионы с серебра нитратом.

Аналогично поступают при определении тяжелых металлов, но предварительное разложение осуществляют разведенной хлороводородной кислотой. После полной коагуляции серы и удаления SO₂ при кипячении раствор фильтруют и проводят испытание на тяжелые металлы. Их содержание в препарате не должно превышать 0,001%. Этот же раствор в первые 2-3 мин сравнивают с эталоном цветности для определения допустимой примеси железа.

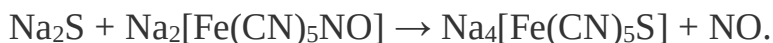
Перед определением сульфитов и сульфатов на раствор препарата действуют избытком йода, который добавляют до получения светло-желтой окраски раствора:



После этого при добавлении бария хлорида обнаруживают сульфат-ионы, присутствующие в препарате или образовавшиеся при окислении йодом сульфит-ионов:



Определение сульфидов проводят в аммиачном растворе реакцией с натрия нитропруссидом:

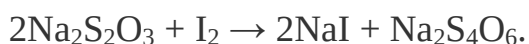


Образовавшееся координационное соединение имеет фиолетовую окраску.

Мышьяк и селен определяют из одной пробы препарата, сначала окисляя эти элементы азотной кислотой при нагревании. Затем после отделения серы фильтрацией, проводят испытания, восстанавливая определяемые элементы натрия гипофосфитом NaH₂PO₂ (соль фосфорноватистой кислоты H₃PO₂).

Определяют прозрачность раствора натрия тиосульфата, pH (6,0-8,4), содержание сульфатов, сульфитов, тяжелых металлов (допустимые примеси), а также сульфидов (недопустимая примесь).

Количественное определение содержания натрия тиосульфата в препарате производят йодометрически. Титрант - раствор йода, индикатор - крахмал. Титрование ведут до появления синего окрашивания йодкрахмального комплекса абсорбционной природы.



1 мл 0,05 моль/л йода соответствует 24,82 мг Na₂S₂O₃ • 5H₂O.

По ГФ РФ содержание $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ должно быть не более 102%, учитывая степень потери (выветривания) кристаллизационной воды. Содержание ЛВ в субстанции должно быть не менее 99,0 и не более 101,0% в пересчете на безводную субстанцию.

Контрольные вопросы и задания

- Перечислите соединения р-элементов ПСЭ, применяющиеся в медицине.
- Чем отличаются требования к качеству воды очищенной и воды для инъекций?
- Перечислите основные этапы получения воды очищенной.
- Какие требования предъявляют к воде очищенной, изготовленной в условиях аптеки? Каковы сроки хранения воды очищенной и воды для инъекций?
- Какие реакции используют для обнаружения примесей в воде очищенной и воде для инъекций?
- Объясните окислительно-восстановительную двойственность водорода пероксида. Как это свойство используется в фармацевтическом анализе?
- Объясните механизм антисептического действия водорода пероксида.
- Напишите реакцию образования пероксосоединений. Какие условия необходимо соблюдать при проведении реакции?
- Приведите пример реакции идентификации гидроперита.
- Назовите стабилизатор в растворе водорода пероксида. Напишите реакцию и назовите условия количественного определения стабилизатора.
- Напишите реакции перманганатометрического и йодометрического определения водорода пероксида. Рассчитайте титр соответствия.
- Охарактеризуйте натрия тиосульфат с позиции его химических и физических свойств. Как эти свойства используют в фармацевтическом анализе?
- При несоблюдении надлежащих условий хранения в растворе натрия тиосульфата появляется муть. Чем это обусловлено? Предложите способы, позволяющие избежать разложения лекарственного препарата.
- Решите ситуационную задачу.

В аптеку поступило требование на изготовление лекарственной формы по прописи:

Rp.: Sol. Natrii thiosulfatis 60% - 100 ml Sol. Acidi hydrochlorici 6 ml M.D.S.
Противочесоточное средство. Можно ли изготовить лекарственную форму по данной прописи? Ответ поясните.

8.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭЛЕМЕНТОВ IVA ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

К р-элементам IV группы (главная подгруппа) относятся: углерод, кремний, германий, олово и свинец.

Растворы ацетата свинца (0,25-0,5%) применяют наружно при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек («свинцовая примочка»).

Тальк, содержащий кремний, - вспомогательное вещество при изготовлении твердых лекарственных форм. В хирургической практике применяют пленочное силиконовое (полимер на основе кремния) пенопокрытие для введения в раневую полость.

Углерод - один из основных органогенных элементов. Соли угольной кислоты со щелочными металлами Li, Na, K, карбонаты находят широкое применение в медицине. Например, лития карбонат (*Lithii carbonas*) Li_2CO_3 - антипсихотическое, седативное средство, применяется для купирования острых приступов маниакального возбуждения. Калия карбонат (*Kalii carbonas*) K_2CO_3 используют в гомеопатии. Из натриевых солей угольной кислоты в медицине применяют карбонаты и гидрокарбонаты. Натрия карбонат (*Natrii carbonas*) Na_2CO_3 и натрия гидрокарбонат (*Natrii hydrocarbonas*) NaHCO_3 - антиацидемические средства и средства для лечения нарушений электролитного баланса.

Натрия карбонат, натрия гидрокарбонат

Строение и свойства

Угольная кислота образует кислые и средние соли. В водном растворе карбонаты подвергаются гидролизу и имеют щелочную реакцию:



Гидрокарбонаты гидролизуются в меньшей степени, и реакция среды близка к нейтральной:



Натрия гидрокарбонат входит в состав многих шипучих лекарственных препаратов (аспирин, алка-зельцер, алька-прим, аскальцин и др.) и минеральных вод.

Свойства натрия гидрокарбоната описаны в табл. 8.4.

Таблица 8.4. Лекарственное средство элементов IVA группы периодической системы - натрия гидрокарбонат

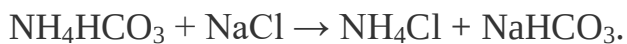
Лекарственное средство	Фармакологическая группа
<i>Sodium bicarbonate</i>	Антацидное, отхаркивающее, нормализующее кислотнощелочной баланс
<i>Natrii hydrocarbonas</i>	Назначают внутрь, в/в, ректально, местно.
Натрия гидрокарбонат	Гидрокарбонат выпускают в виде лекарственных форм: ушные растворы, таблетки.
NaHCO ₃	Хранение: в хорошо закупоренных банках
Мг 84,0	в сухом и прохладном месте

Получение

Натрия гидрокарбонат образуется как промежуточный продукт при получении кальцинированной соды Na₂CO₃. Для этого концентрированный раствор поваренной соли насыщают аммиаком при охлаждении и одновременно под давлением пропускают через него углекислый газ:



Гидрокарбонат аммония реагирует с поваренной солью с образованием хлорида аммония и натрия гидрокарбоната:



Натрия гидрокарбонат (питьевая сода) может быть получен при насыщении кристаллогидрата $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ углекислым газом. После перекристаллизации из воды, насыщенной углекислотой, получают чистую субстанцию.

Механизмы действия и биотрансформация

Натрия гидрокарбонат применяют в медицине в качестве антацидного средства. Как антацид он взаимодействует в желудке с соляной кислотой и вызывает ее нейтрализацию. Однако при нейтрализации избыточной кислотности происходит выделение CO_2 , раздражающего рецепторы слизистой оболочки желудка и вызывающего тем самым вторичную секрецию.

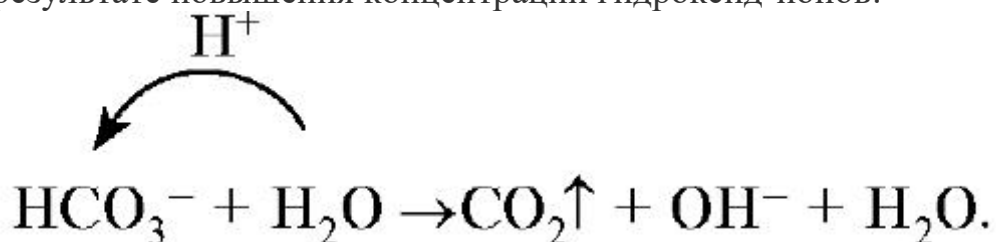
Натрия гидрокарбонат сдвигает в щелочную область реакцию бронхиальной слизи, повышает бронхиальную секрецию, делает мокроту менее вязкой.

Контроль качества

Определение подлинности

В основе экспресс-методики, позволяющей отличить карбонаты от гидрокарбонатов, лежит использование индикатора фенолфталеина, который добавляют к раствору испытуемой соли (интервал pH перехода окраски индикатора 8,2-10,0). При этом 0,1 моль/л растворы карбонатов окрашиваются в малиновый цвет, а растворы гидрокарбонатов остаются бесцветными или бледно-розовыми.

К 5 мл 5,0% водного раствора гидрокарбоната добавляют 0,1 мл разбавленного раствора фенолфталеина. Наблюдают бледнорозовую окраску. При нагревании выделяется газ и раствор приобретает ярко-розовую окраску в результате повышения концентрации гидроксид-ионов:



10% Водный раствор натрия карбоната дает характерную реакцию на карбонаты - при действии кислоты хлороводородной выделяется CO_2 :



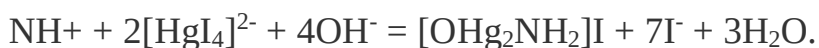
Бесцветное пламя горелки окрашивается в желтый цвет в присутствии соли натрия.

Испытания на чистоту

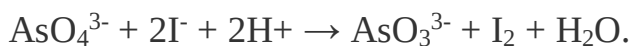
Допустимыми примесями в субстанциях «Натрия карбонат» и «Натрия гидрокарбонат» являются: соли аммония, тяжелые металлы, хлориды, сульфаты, железо, мышьяк, кальций. Их содержание

оценивают, используя соответствующие эталоны. Для определения солей аммония (≤ 1 мкг/г) к 10 мл 5,0% раствора натрия гидрокарбоната добавляют реактив Несслера.

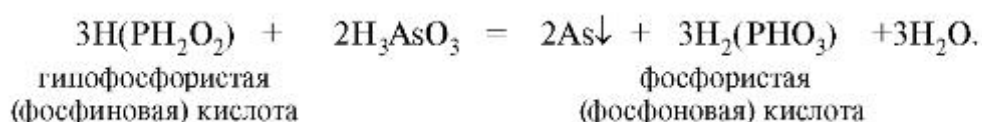
В течение 5 мин не должна появляться желтая окраска большей интенсивности, чем в пробе с эталонным раствором. Окраска обусловлена протеканием реакции:



Содержание примеси мышьяка не должно превышать 2 мкг/г. Для испытания 0,5 г препарата помещают в пробирку со смесью из 4 мл хлороводородной кислоты и около 5 мг калия йодида. При этом происходит восстановление арсенатов до арсенитов:



Затем добавляют 3 мл раствора гипофосфита натрия. Образующаяся в кислой среде гипофосфористая кислота восстанавливает As(III) до As^0 :



Смесь необходимо нагреть на водяной бане в течение 15 мин. В присутствии примеси мышьяка появляется окраска, которая не должна быть интенсивнее окраски раствора, полученного таким же способом, но с использованием 0,5 мл стандартного раствора мышьяка (10 мкг/г), разбавленного в 5 раз. Для приготовления стандартного раствора мышьяка растворяют 0,330 г оксида мышьяка(III) в 5 мл 2 моль/л растворе натрия гидроксида и разбавляют до 250 мл водой. Затем 10 мл полученного раствора разбавляют до 1000 мл водой.

Для определения примеси кальция (≤ 100 мкг/г) 1,0 г субстанции в 10 мл воды нейтрализуют хлороводородной кислотой и разбавляют водой до 15 мл. Полученный раствор сравнивают с эталонным раствором после добавления аммония оксалата. Эталонный раствор готовят, добавляя к 0,2 мл эталонного

стандартного раствора кальция (100 мкг/г) 1 мл 4,0% раствора аммония оксалата. Через 1 мин добавляют 2 мл 2 моль/л уксусной кислоты и 15 мл раствора, содержащего заданные количества вещества, и перемешивают. Через 15 мин опалесценция тестируемого раствора не должна превышать опалесценцию эталонного раствора.

При определении примеси тяжелых металлов (≤ 1 мкг/г Pb) растворяют 2,0 г препарата в 18 мл воды. 12 мл полученного раствора должны выдержать испытания на предельное содержание тяжелых металлов. Один из вариантов тестирования включает следующие операции. К 12 мл исследуемого раствора добавляют 2 мл ацетатного буферного раствора, перемешивают, добавляют 1,2 мл тиаоацетамида $\text{CH}_3\text{CS}(\text{NH}_2)$ и оставляют на 2 мин. Сравнивают со стандартным раствором свинца (1 мкг/г): коричневая окраска не должна быть более интенсивной.

При определении примеси железа (≤ 20 мкг/г) растворяют 0,5 г препарата в 5 мл 2 моль/л хлороводородной кислоты и проводят тестовые испытания на содержание железа. Раствор для проведения испытаний содержит смесь лимонной $[\text{HOOCCH}_2(\text{OH})(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}]$ и меркаптоуксусной (HSCH_2COOH) кислоты. После смешивания его с испытуемым или стандартным раствором добавляют раствор аммиака (10 моль/л), что необходимо для депротонирования тиоловой группы меркаптоуксусной кислоты.

Для определения примеси карбонатов в субстанции натрия гидрокарбоната потенциометрическим методом оценивают значение pH, которое не должно превышать 8,6.

Содержание хлоридов и сульфатов не должно превышать 150 мкг/г.

Количественное определение

Содержание действующего вещества в фармацевтических субстанциях *Sodium bicarbonate* и *Sodium carbonate* определяют методом ацидиметрии. Навеску субстанции *Sodium bicarbonate* 1,500 г растворяют в 50 мл воды, свободной от диоксида углерода, и титруют 1 моль/л раствором кислоты хлороводородной с индикатором метиловым оранжевым до перехода окраски от желтой к красной.

1 мл 1 моль/л раствора кислоты хлороводородной эквивалентен 84,0 мг NaHCO_3 . Содержание действующего вещества должно быть не менее 99,0 и не более 101,0%.

1 мл 1 моль/л раствора кислоты хлороводородной эквивалентен 52,99 мг Na_2CO_3 .

Содержание действующего вещества должно быть не менее 83,0 и не более 87,5% в субстанции *Sodium Carbonate Monohydrate*; не менее 36,7 и не более 40,0% в субстанции *Sodium Carbonate Decahydrate*.

Контрольные вопросы и задания

- Назовите соединения элементов IVA группы ПСЭ, обладающие биологической активностью.
- Какие соли угольной кислоты применяют в медицине? На чем основано их использование?
- Объясните механизмы действия натрия гидрокарбоната. Какие меры предосторожности следует соблюдать при необходимости приема данного ЛС?
- При нагревании раствора натрия гидрокарбоната с фенолфталеином окраска раствора меняется на ярко-розовую. Чем это объясняется? Ответ подтвердите уравнением химической реакции.
- Перечислите требования к чистоте фармацевтической субстанции «Натрия гидрокарбонат».
- Каким методом проводят количественное определение действующих веществ в субстанции «Натрия гидрокарбонат»? Напишите уравнения химических реакций. Рассчитайте титр соответствия.

8.4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭЛЕМЕНТОВ IIIA ГРУППЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

К элементам IIIA группы (главная подгруппа) относятся p-элементы: бор, алюминий, галлий, индий, таллий.

Бор - неметалл. Алюминий, галлий и индий - металлы с амфотерными свойствами. Металлические свойства возрастают в группе сверху вниз и наиболее сильно проявляются у таллия.

В настоящее время соединения таллия не применяют в фармации из-за чрезвычайно высокой токсичности. Преобладающей формой таллия в жидких биосредах является ион Tl^+ . Одинаковый ионный заряд и близость размеров ионов Tl^+ ($r = 137$ пм) и K^+ ($r = 148$ пм) обуславливают их конкуренцию в биохимических процессах. Переходу Tl^+ в эритроциты и распределению по органам и тканям способствует прочное связывание с тиоловыми группами ($-SH$), фосфатами и галогенидами, присутствующими в жидких биосредах.

Соединения галлия и индия используют в качестве радиофармацевтических препаратов (РФП). В фармакопею США включены ФС для инъекционного раствора галлия цитрата, содержащего радионуклид ^{67}Ga , и раствора индия хлорида на основе радиоактивного

изотопа ^{113}In . Раствор цитрата ^{67}Ga изотонический применяется для диагностики системных злокачественных новообразований, первичных и метастатических опухолей легких и мягких тканей. Препарат вводят внутривенно в дозах 2-3 мКи. Опухоли выявляются как очаги повышенного накопления ^{67}Ga .

Раствор ^{113}In цитрата применяют для ангиокардиографии, ангиографии почек, изучения распределения циркулирующего объема крови по отдельным областям тела. ЛС вводят внутривенно, в дозах 0,1-10 мКи.

Содержание алюминия в организме не превышает $10^{-5}\%$. Суточное потребление составляет в среднем около 47 мг. Ион Al^{3+} влияет на ферментативные процессы, замещая Mg^{2+} и Ca^{2+} в активных центрах, что объяснимо в связи с близостью их радиусов.

Массовая доля бора в организме человека достигает $10^{-5}\%$. Он накапливается в легких, щитовидной железе, селезенке, печени, мозге, почках и сердечной мышце. Недостаток бора в организме животных нарушает углеводно-фосфатный обмен. Избыток бора в пищевых продуктах в некоторых регионах вызывает вспышки эндемических кишечных заболеваний. Ортоборная кислота, взаимодействуя с фенольными группами адреналина, снижает его активность.

Впервые свободный бор был получен в 1808 г. французским химиком Ж.Л. Гей-Люссаком. В настоящее время известно около 90 борсодержащих минералов. В природе этот элемент встречается главным образом в виде кислородных соединений. Бор входит в состав борной кислоты, которая содержится в воде горячих источников вулканических местностей.

Соединения бора были обнаружены и в других природных водах - например, в целебных водах г. Кашина (Тверская область), Баден-Бадена (Германия), где содержание метаборной кислоты HBO_2 достигает 6,57 мг/л.

В природе распространены многочисленные разновидности солей борной кислоты. Из них наиболее известна бура, или тинкал ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$). Бор входит также в состав природного минерала борацита - $\text{Mg}_3(\text{B}_7\text{O}_{13})\text{Cl}$, пандермита - $\text{Ca}_2[\text{B}_4\text{VO}_7(\text{OH})_5] \cdot \text{H}_2\text{O}$, кернита - $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, ашарита - $\text{Mg}_2\text{B}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$, гидроборацита - $\text{CaMgB}_6\text{O}_{11} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Наиболее характерны для бора кислородные соединения - оксиды. При взаимодействии B_2O_3 с водой образуются кристаллы борной кислоты H_3BO_3 .

Свойства ЛС-производных элементов IIIA группы периодической системы элементов (ПСЭ) представлены в табл. 8.5.

Таблица 8.5. Лекарственные средства элементов IIIA группы периодической системы

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
<i>Acidum boricum</i> <i>Boric Acid</i> Кислота борная H_3BO_3 Мг 61,8	Антибактериальное, противогрибковое, противопаразитарное, вяжущее средство	Жирные на ощупь, кристаллический порошок. Растворим в воде. Кислота - слабая. $K_{a1} = 5,8 \times 10^{-10}$, $K_{a2} = 1,7 \times 10^{-14}$
<i>Natrii tetraboras</i> <i>Borax</i> Натрия тетраборат Бура Боракс $Na_2B_4O_7$ $10H_2O$ Мг 381,7	Антисептическое, вяжущее средство	Бесцветные, прозрачные кристаллы. Растворимы в воде. Водные растворы имеют слабощелочную реакцию вследствие гидролиза.

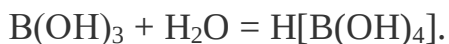
Кислота борная Строение и свойства

Известны разновидности борной кислоты: метаборная, HBO_2 , и ортоборная (борная), H_3BO_3 . Ортоборная кислота кристаллизуется в виде тонких перламутровых чешуек. При 100 °С ортоборная кислота переходит в метаборную с отщеплением молекулы воды:



Борная кислота хорошо растворима в воде и в некоторых органических растворителях. В водных растворах подвергается ионизации

как одноосновная кислота с образованием гидроксокомплекса - тетрагидроксобората водорода:



Источники получения

Борную кислоту получают из природных боратов - буры (двузамещенного тетрабората натрия $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ - *Natrii tetraboras*), действуя на кристаллогидрат серной кислотой при 100 °С. После фильтрования и охлаждения до 15 °С отделяют выпавшие кристаллы борной кислоты.



Механизмы действия и биотрансформация

Борная кислота относится к антисептикам и дезинфицирующим средствам. Применяется в медицине как антибактериальное, противогрибковое, противопаразитарное, вяжущее средство. Антибактериальное действие борной кислоты связано с образованием эфиров с нативными соединениями, содержащими гидроксильные группы. При этом происходят коагуляция белков микробной клетки и нарушение проницаемости клеточной мембраны.

Борная кислота легко проникает и накапливается в органах и тканях млекопитающих, т.е. обладает кумулятивным действием. При остром отравлении она поражает мозг, слизистые оболочки и кожу, а при хроническом - кроветворные и половые клетки. Особенно опасна борная кислота для развивающихся эмбрионов.

Контроль качества

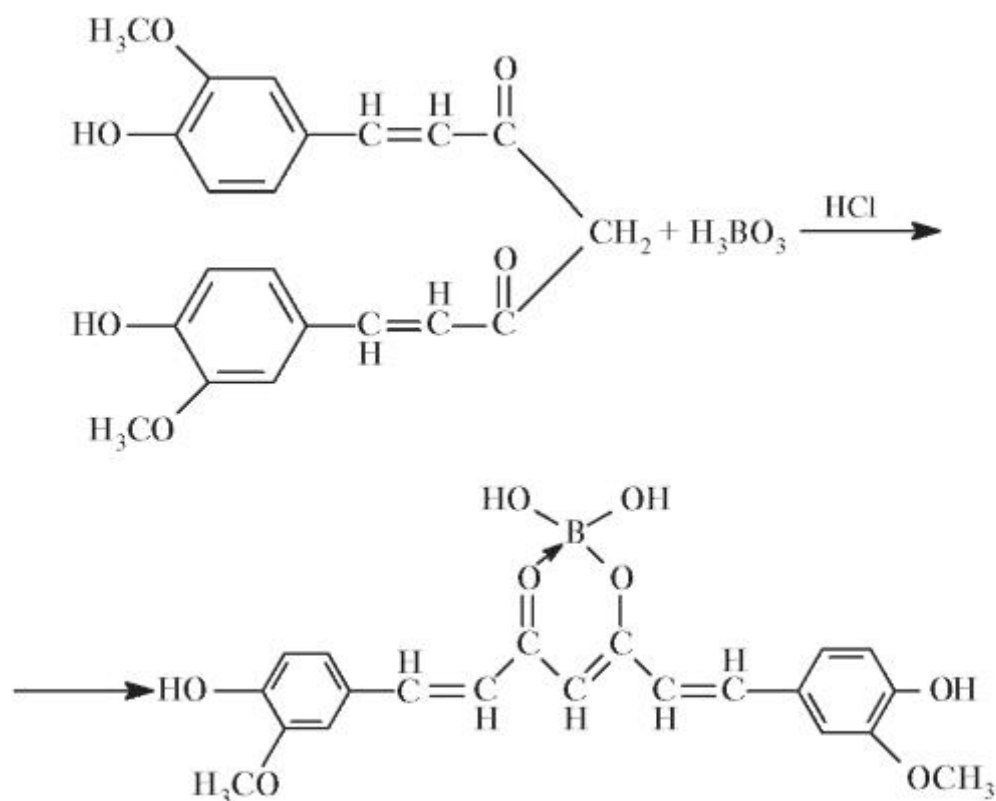
Определение подлинности субстанции борной кислоты основано на реакциях с органическими реагентами. Наиболее распространенной реакцией для открытия бора служит реакция с этанолом или метанолом в присутствии серной кислоты с образованием борноэтилового эфира, который горит пламенем с зеленой каймой:



Для определения подлинности борной кислоты растворяют 3,3 г борной кислоты в 80 мл кипящей воды, охлаждают и разводят до 100 мл водой, свободной от углекислого газа. Раствор имеет кислую реакцию: рН 3,8-4,8. Эта процедура позволяет отличить борную кислоту от другого препарата бора - буры, раствор которой имеет щелочную реакцию.

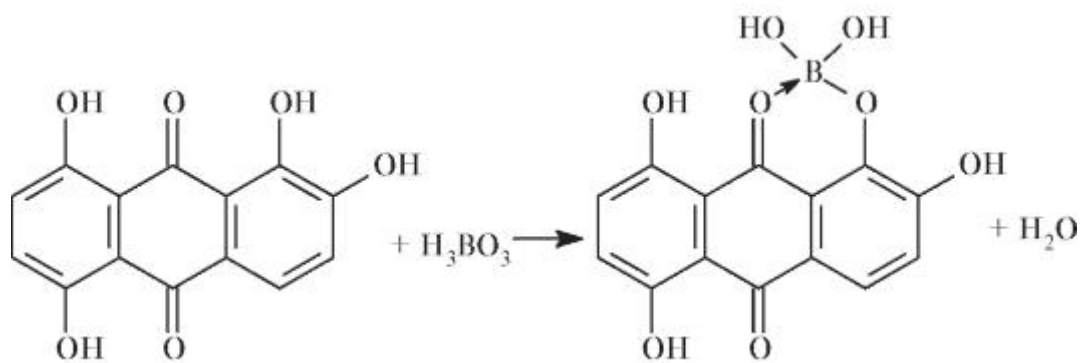
Описан метод идентификации соединений бора с куркумином, желтым пигментом, получаемым из однодольных травянистых растений семейства имбирных. С точки зрения строения куркумин является полифенолом, в растворах с различным значением рН меняет окраску. Обычно для качественных реакций применяется куркумовая бумага - фильтровальная бумага, пропитанная спиртовой настойкой куркумина.

Исследуемый раствор борной кислоты наносят на куркумовую бумагу, одновременно добавляя несколько капель кислоты хлороводородной. Образуется боратный комплекс куркумина розового или темно-красного цвета:



При действии растворов щелочей пятно становится фиолетовым или зеленовато-черным.

При взаимодействии с α -гидроксиантрахинонами (например, хинализарином) в присутствии концентрированной серной кислоты образуется соединение, окрашенное в синий цвет:



Испытания на чистоту

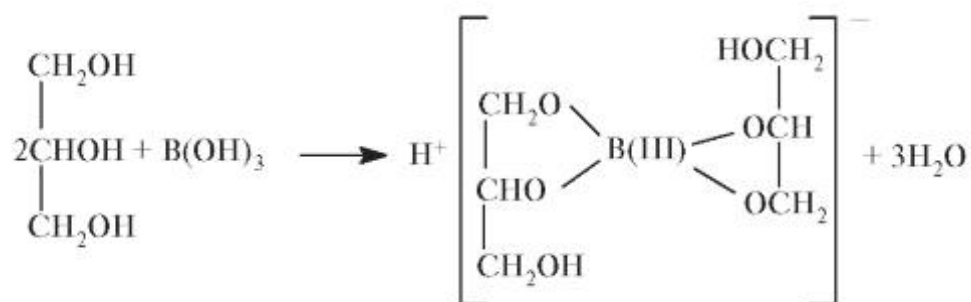
При испытаниях субстанции кислоты борной на чистоту контролируют прозрачность и цветность раствора, pH, растворимость в спирте, содержание сульфатов (не более 450 мкг/г), тяжелые металлы (не более 2 мкг/г Pb).

Количественное определение

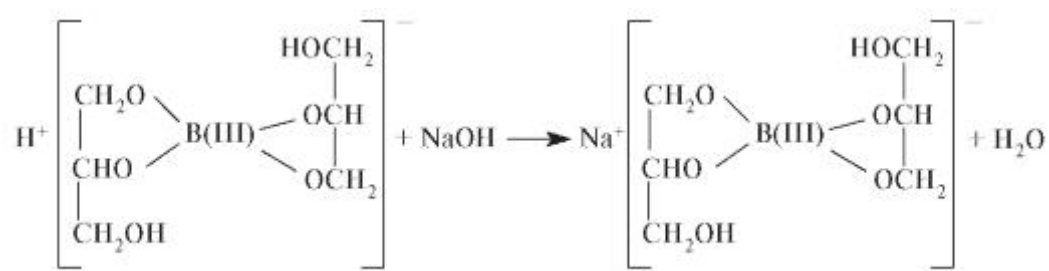
Для количественного определения борной кислоты применяют метод нейтрализации, основанный на титровании щелочью комплексных соединений борной кислоты с многоатомными спиртами (глицерин) или углеводами (маннит, дульцит, сорбит

и др.).

При этом образуются комплексные соединения с более выраженными, чем у борной кислоты, кислотными свойствами: глицерин-борная, маннит-борная и другие кислоты. К примеру, при взаимодействии ортоборной кислоты с глицерином образуется кислота в виде диглицератного комплекса:



Комплексная кислота титруется щелочью в присутствии фенолфталеина:



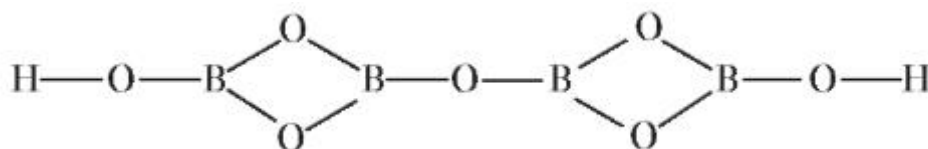
1 мл 1 моль/л раствора NaOH эквивалентен 61,8 мг H_3BO_3 .

Чтобы избежать распада образующейся комплексной кислоты и сместить равновесие вправо, в конце титрования в реакционную смесь добавляют глицерин.

При количественном определении борной кислоты следует брать для растворения навески прокипяченную воду, не содержащую CO_2 , так как угольная кислота может вытеснять более слабую борную кислоту из ее солей. Раствор едкой щелочи, применяемый для титрования H_3BO_3 , также должен быть свободен от карбонатов.

Натрия тетраборат Структура и свойства

Тетраборная кислота $\text{H}_2\text{B}_4\text{O}_7$ в свободном виде не существует. Ее строение может быть представлено структурой:



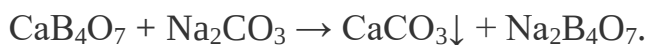
Соли этой кислоты - тетрабораты - широко распространены, к ним, например, относится бура $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$, которую используют в качестве антисептика.

Получение

Натрия тетраборат образуется при нейтрализации тетрагидроксобората водорода водными растворами щелочей:



Известен также способ получения натрия тетрабората из борокальцитов:



Механизм действия

Применение натрия тетрабората в медицине основано на его антисептическом и вяжущем действии. В виде 1-2% раствора назначают для спринцевания, полоскания, смазывания. Входит в состав таблетированной лекарственной формы бикарминт - средства для полосканий, промываний, ингаляций при воспалительных процессах верхних дыхательных путей.

Контроль качества

Определение подлинности

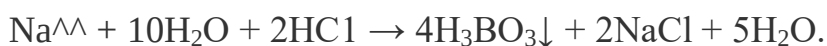
Идентификацию фармацевтической субстанции *Sodium tetraborate* выполняют, определяя присутствие тетраборат-иона, иона натрия и pH раствора.

Бура дает все реакции, характерные для борной кислоты. Бура в присутствии концентрированной серной кислоты образует эфиры с метанолом, этанолом, глицерином, фенолами, которые при сгорании окрашивают пламя в зеленый цвет.

Отличительной реакцией является окрашивание пламени в желтый цвет - качественная реакция на ион Na⁺. В отличие от H₃BO₃, водный раствор буры имеет щелочную реакцию: pH 4% водного раствора составляет 9,0-9,6.

Если к водному раствору натрия тетрабората, имеющему в присутствии фенолфталеина красную окраску, добавить глицерин, то окраска исчезает.

Неофициальной реакцией идентификации буры является вытеснение борной кислоты из соли сильной кислотой, например хлороводородной. После охлаждения раствора борная кислота выпадает в осадок:



Испытание на чистоту

Водный раствор буры (4%) должен быть прозрачным и бесцветным.

Допустимые примеси: сульфаты - ≤50 мкг/г; аммиак - ≤10 мкг/г; мышьяк - ≤5 мкг/г; кальций - ≤10 мкг/г; тяжелые металлы - <1 мкг/г Pb.

Количественное определение

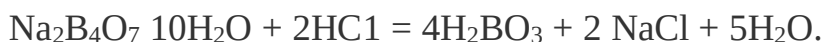
Определение содержания натрия тетрабората проводят методом кислотно-основного титрования.

Для этого 20 г маннитола (глицерина) растворяют в 100 мл воды, свободной от углекислого газа, добавляют 0,5 мл фенолфталеина и нейтрализуют 0,1 моль/л раствором NaOH до появления розового окрашивания смеси. К

полученному раствору прибавляют 3,00 г субстанции буры, нагревают до полного растворения, охлаждают и титруют 1 моль/л раствором NaOH до повторного появления розового окрашивания.

1 мл 1 моль/л раствора NaOH эквивалентен 0,1907 г $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

Для определения содержания натрия тетрабората методом ацидиметрии используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлороводородной, индикатор - метиловый оранжевый:



1 мл 0,5 моль/л раствора HCl эквивалентен 95,34 мг $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

Согласно НД, содержание буры в препарате допустимо в интервале 99,5-103,0%. Превышение содержания основного вещества выше 100% связано с возможной потерей кристаллизационной воды.

Контрольные вопросы и задания

- Перечислите соединения элементов IIIA группы ПСЭ, применяющиеся в медицине.
- Назовите показания и противопоказания для применения препаратов борной кислоты.
- На каких свойствах основано определение подлинности препаратов борной кислоты? Приведите примеры.
- Объясните методику количественного определения борной кислоты. Напишите уравнения химических реакций. Рассчитайте титр соответствия.
- Приведите пример реакций, позволяющих отличить препараты, содержащие кристаллогидрат натрия тетрабората (буру) и борную кислоту.
- Опишите методики количественного определения натрия тетрабората. Приведите уравнения химических реакций. Рассчитайте титр соответствия.

8.5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ЭЛЕМЕНТОВ II И I ГРУПП ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

В группу ЛС s- и d-элементов входят многочисленные простые и комплексные соли и оксиды металлов. В данном разделе мы ограничимся рассмотрением ЛС на основе магния сульфата, кальция хлорида, цинка сульфата и серебра нитрата. В настоящее время соединения ртути в фармации не применяются.

Лекарственные средства s-элементов II группы

ЛС s-элементов - соединения щелочных (лития, натрия и калия) и щелочноземельных (магния, кальция и бария) металлов.

Препараты галогенидов натрия и калия, а также лития карбонат описаны в соответствии с природой их анионов.

В настоящем разделе рассмотрены фармакопейные препараты: магния сульфат (горькая или английская соль) и кальция хлорид.

Соединения бария токсичны. В медицине находит применение как рентгеноконтрастное средство только малорастворимый бария сульфат: ($K_sBaSO_4 = 1,0 \cdot 10^{-10}$). Растворимые соли бария применяют в фармацевтическом анализе в качестве реактивов. Так, например, раствор соли $BaCl_2$ используют для определения сульфат-ионов SO_4^{2-} . Свойства ЛС s-элементов II группы периодической системы элементов (ПСЭ) описаны в табл. 8.6.

Строение и свойства

Рассматриваемые ЛС представляют собой хорошо растворимые соли, диссоциирующие в водных растворах. Механизмы их действия обусловлены существованием в жидких средах организма ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} .

Источники получения

Магний относится к элементам, наиболее широко распространенным в природе. В земной коре его содержание достигает 2%. Известно около 200 минералов, в состав которых входит магний.

Сульфат магния встречается в природе в виде минерала эпсомита $MgSO_4 \cdot 7H_2O$. Содержится в воде морей и некоторых озер. Соли магния присутствуют также в природных водах, особенно в морской воде и многих минеральных источниках. Магния сульфат $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ получают из природных рассолов, твердых солевых отложений, а также из магнезита $MgCO_3$, обрабатывая его серной кислотой: $MgCO_3 + H_2SO_4 \rightarrow MgSO_4 + H_2O + CO_2\uparrow$.

Таблица 8.6. Лекарственные средства s-элементов II группы периодической системы

Лекарственное средство	Фармакологическая группа
Магния окись (магнезия жженая, магния оксид) <i>Magnesii oxydum</i>	Применяют как антацид при изжоге, вызванной кислотности. В больших дозах (3-5 г) применяю

(<i>Magnesia usta, Magnesium oxydatum</i>)	средство или при отравлении кислотами
MgO	
Mr 40,3	
Магния сульфат	Принимают внутрь в качестве слабительного ср
<i>Magnesii sulfas</i>	прием.
MgSO ₄ •7H ₂ O	25% раствор применяют как спазмолитическое с
Mr 246,5	гипертонической болезни (подкожно); для обезб
	(внутримышечно); в качестве противосудорожн
	желчегонное средство внутрь

Окончание табл. 8.6

Лекарственное средство	Фармакологическая группа
Кальция сульфат жженный <i>Calcii sulfas</i> <i>ustus</i> CaSO ₄ • V ₂ H ₂ O Mr 145,2	Жженный гипс необходим в медицине для наложения и повязок. Смешанный с небольшим количеством воды кашицеобразной массы, он присоединяет воду, превращая гидрат CaSO ₄ • 2H ₂ O, и в таком виде быстро застывает. Применяется также в стоматологической практике для слепков с челюстей при изготовлении искусственных
Бария сульфат для рентгеноскопии <i>Barii sulfas pro roentgeno</i> BaSO ₄ Mr 233,4	Рентгеноконтрастное вещество. Используется в рентгенологии для получения контрастных рентгеновских снимков при рентгеноскопическом исследовании пищеварительного тракта (пищевода, желудка и кишечника). Принимают его в виде водной суспензии - «бариевой кашицы». Суспензия принимается внутрь 4,6%. Через 12-14 ч полностью выводится из организма. Рентгенологическое исследование толстой кишки: суспензия порошка в 1 л 0,5% водного раствора танина вводят в кишку

Широко распространен магний и в органической природе. Например, он входит в состав зеленого растительного пигмента - хлорофилла, который участвует в процессе фотосинтеза.

Кальций содержится в природе в виде минералов: CaCO₃ (мел, известняк, мрамор), доломита CaMg(CO₃)₂, гипса CaSO₄ • 2H₂O, а также ангидрита CaSO₄, фосфорита Ca₃(PO₄)₂, апатита Ca₅F(PO₄)₃, плавикового шпата CaF₂.

Кальция хлорид, предназначенный для медицинских целей, обычно получают обработкой карбоната кальция соляной кислотой:



Механизмы действия и биотрансформация

Известно, что ион кальция Ca^{2+} участвует в передаче нервных импульсов, в поддержании тонуса скелетной и гладкой мускулатуры, в свертывании крови, образовании и сохранении целостности костной ткани и других физиологических процессах. Ион Mg^{2+} уменьшает возбудимость нейронов, снижает нервно-мышечную проводимость, участвует в ферментативных реакциях, в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Ион кальция входит в состав зубной, костной, мышечной и нервной ткани. При снижении содержания ионов кальция в крови ниже нормы повышается возбудимость мышц, что нередко приводит к судорогам.

По физиологическому действию Mg^{2+} является антагонистом ионов Ca^{2+} . Так, если соли магния вызывают наркоз и паралич, то соединения кальция снимают это явление. Аналогично действие, оказываемое соединениями кальция, подавляется солями магния.

Контроль качества

Определение подлинности

Подлинность препарата определяют по катиону магния: $\text{MgCl}_2 + \text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{NH}_3 \rightarrow \text{NH}_4\text{MgPO}_4\downarrow + 2\text{NaCl}$.

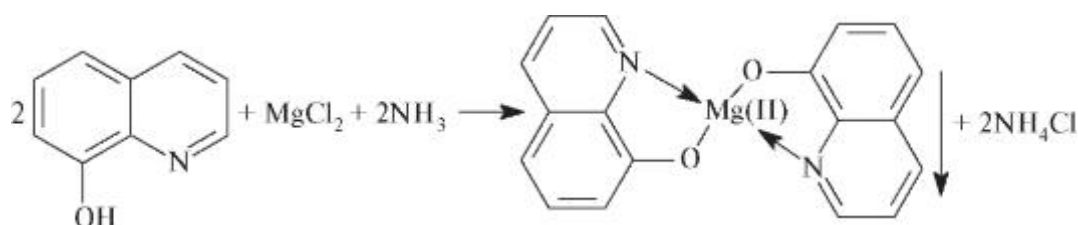
Образуется белый осадок двойного фосфата аммония и магния.

Реакцию проводят, добавляя NH_4Cl . При этом образуется аммиачная буферная система с постоянным значением $\text{pH } 9,25 \pm 1$, что препятствует образованию аморфного осадка гидроксида магния $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

Испытания на подлинность можно осуществлять посредством микрокристаллоскопической реакции капельным методом на предметном стекле. При быстрой кристаллизации образуется $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с характерной формой кристаллов.

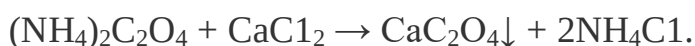
Ион магния Mg^{2+} можно обнаружить, осаждая его избытком гидроксида натрия. Образующийся $\text{Mg}(\text{OH})_2$ представляет собой белый студенистый осадок, нерастворимый в избытке раствора гидроксида натрия. При добавлении нескольких капель йода осадок приобретает темно-коричневую окраску.

Реакция с 8-оксихинолином в присутствии аммиака и хлорида аммония (аммиачный буфер) приводит к образованию зелено-желтого кристаллического осадка внутрикислотно-оксихинолята магния:



Подлинность препаратов кальция хлорида определяют по катионам Ca^{2+} и Cl^- .

В результате реакции с оксалатом аммония:



образуется осадок, растворимый в минеральных кислотах и нерастворимый в уксусной кислоте.

Соли кальция окрашивают пламя горелки в кирпично-красный цвет.

Ионы кальция в растворе могут быть определены потенциометрически, с использованием ионоселективных электродов.

Испытания на чистоту

В природе соединения магния обычно встречаются одновременно с минералами щелочноземельных элементов - кальция, бария, а некоторые силикаты наряду с магнием содержат железо, поэтому в качестве примесей препараты магния могут содержать

кальций, барий, карбонаты щелочных металлов, железо, тяжелые металлы.

В зависимости от способа получения препаратов магния в них могут быть также примеси сульфатов и хлоридов. Содержание хлоридов не должно превышать 0,02%, а сульфатов - 0,05%. Если для обработки сырья использовали серную или соляную кислоту, загрязненную мышьяком, в препарате может присутствовать также примесь мышьяка ($\leq 2 \times 10^{-4}\%$).

Допустимые пределы примесей: кальций ($\leq 0,15\%$), растворимые карбонаты ($\leq 1,25\%$), железо ($\leq 0,03\%$), тяжелые металлы ($\leq 5 \times 10^{-4}\%$), марганец ($\leq 4 \times 10^{-3}\%$).

Иногда природные соединения магния бывают окрашены в зеленый цвет вследствие присутствия в них примеси соединений железа. Если исходное сырье для получения препаратов магния было плохо очищено от примесей железа, то и субстанция магния сульфата может быть слабо окрашена.

Поэтому определяют прозрачность и цветность растворов магния сульфата.

В препаратах кальция хлорида не должны присутствовать примеси растворимых солей бария, железа, алюминия, фосфатов. Допустимым считают наличие примеси сульфатов, тяжелых металлов, мышьяка, солей магния, предельное содержание которых нормируется в ФС.

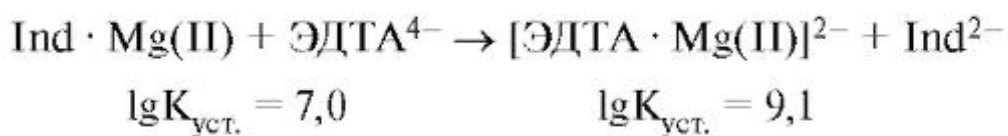
Фармакопея США содержит ФС «Кальция хлорид дигидрат». Если ЛС применяется при гемодиализе, то обязательны предварительные испытания на ионы алюминия (не более 1 мкг/г), которые могут легко концентрироваться в организме, вызывая отравления. При испытании на ионы железа, алюминия и фосфата к раствору (1 г в 20 мл воды) добавляют 2 капли 3 моль/л соляной кислоты и 1 каплю фенолфталеина, затем - аммиачный буфер, пока раствор не приобретет розовую окраску, и нагревают его до кипения. Не должно наблюдаться помутнения или образования осадка гидроксидов или фосфатов. Кроме того, контролируют примеси магния и щелочных металлов, а также летучие органические примеси. Кальция хлорид для инъекций имеет рН от 5,5 до 7,5. Для ЛС обязателен контроль бактериальных эндотоксинов.

Количественное определение проводят комплексонометрическим методом, титрант - трилон Б. В качестве индикатора используется чаще всего кислотный хром черный специальный

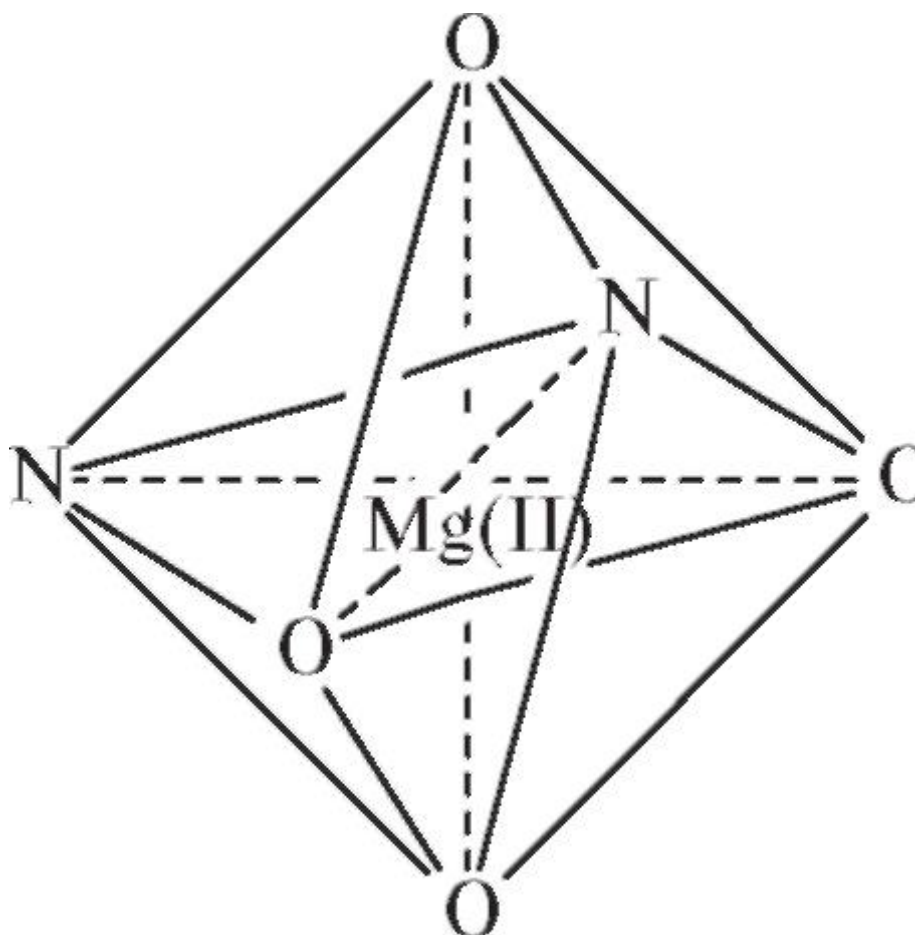
(эриохром черный Т). Его обычно применяют в кристаллическом виде.

При рН 8-10 индикатор взаимодействует с Mg^{2+} с образованием винно-красного комплекса $Ind \cdot Mg(II)$.

При титровании трилоном Б в точке эквивалентности цвет раствора переходит из красного в синий (цвет индикатора), так как протекает конкурирующая реакция образования более прочного координационного соединения иона магния с 6-дентатным лигандом - этилендиаминтетраацетат-ионом:



Прочность образующегося октаэдрического комплексного аниона $[ЭДТА \cdot Mg(II)]^{2-}$ легко объяснима, если принять во внимание хелатную природу лиганда, образующего координационные связи иона металла с 2 донорными атомами азота и 4 атомами кислорода карбоксильных групп:



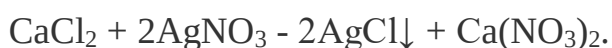
Содержание магния в препарате может быть определено весовым методом; при этом для осаждения используют как неорганические, так и органические реагенты. Можно применять двузамещенный фосфат натрия для осаждения магния в виде MgNH_4PO_4 с последующим прокаливанием осадка до пирофосфата магния MgP_2O_7 . Из органических реактивов для весового определения магния чаще всего применяют 8-оксихинолин.

Количественное определение кальция хлорида в препарате проводят комплексонометрическим методом с индикатором

«Кислотный хром темно-синий». Индикатор реагирует с Ca^{2+} в щелочной среде с образованием вишнево-красного комплексного соединения. При титровании трилоном Б в точке эквивалентности окраска переходит в синесиреневую. Содержание кальция хлорида в препарате должно быть не менее 98,0%.

С

Кальция хлорид можно количественно определить аргентометрически по аниону:



Фотометрические методы определения кальция основаны на применении специальных органических реактивов, дающих цветные комплексы с солями кальция.

Люминесцентные методы определения кальция предполагают использование соединений (например, флуорексон), которые с солями кальция в растворах образуют флуоресцирующие комплексы.

Контрольные вопросы и задания

- Какие соли катионов s- и d-элементов используют как ЛС?
- Почему запрещено применение в медицине и фармацевтическом анализе соединений ртути?
- Какая соль магния называется «горькая/английская соль»? Каково ее терапевтическое применение?
- Какие ЛС, содержащие ион кальция, применяют в медицине?
- Известно, что ион бария обладает токсическим действием. Используют ли соли бария в качестве фармацевтических препаратов?
- Охарактеризуйте физические и химические свойства магния сульфата и кальция хлорида. В какой химической форме присутствует магний и кальций в жидких средах организма?
- Какова физиологическая роль ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} в организме?
- Приведите примеры реакций определения подлинности препаратов магния и кальция. Каковы условия их проведения?
- Принимая во внимание то, что в организме ионы кальция и магния - антагонисты, перечислите катионы металлов,

являющиеся недопустимыми примесями в препаратах магния сульфат и кальция хлорид. • Опишите суть методов количественного (комплексометрического) определения магния сульфата и кальция хлорида в фармацевтических препаратах и субстанциях. Приведите уравнения химических реакций и расчетные формулы.

ГЛАВА 9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА d-ЭЛЕМЕНТОВ I И II ГРУПП ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ

Лекарственные средства d-элементов находят широкое применение в медицине. В отличие от многих синтетических ЛС органической природы, химические механизмы их действия относительно просты, хорошо изучены, а, следовательно, побочные эффекты могут быть прогнозируемы.

Железо, медь, цинк, кобальт, марганец относятся к незаменимым, жизненно необходимым элементам, обеспечивающим нормальное течение процессов жизнедеятельности человека. Эти элементы входят в состав разнообразных биомакромолекул. При развитии патологических состояний (сердечно-сосудистые заболевания, злокачественный рост, эндемические болезни, поступление в организм комплексообразующих лигандов ксенобиотиков органической природы, чрезмерные физические нагрузки и др.) происходит нарушение баланса элементов в организме. Причем указанные изменения являются настолько специфическими, что они могут служить диагностическим задачам.

В связи с рассмотрением ЛС этой группы нельзя обойти вниманием класс низкомолекулярных белков - металлотионеинов, церулоплазмينا, трансферрина, которые в организме играют роль депонирующих и транспортных белков. Металлотионеины ($M_n = 6000-7000$) примерно на $1/3$ состоят из остатков цистеина, что обуславливает образование

кластерных комплексов, содержащих от 4 до 8 ионов металлов. Большинство координационных центров цистеиновых лигандов металлотионеинов с Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} , Ag^+ , Co^{2+} имеют тетраэдрическую конфигурацию.

Одна из функций металлотионеина связана с гомеостатическим контролем содержания цинка и меди в организме (система регуляции уровня микроэлементов в организме). В связи с этим при избыточном накоплении биогенных меди, цинка и кобальта проявляется вторая функция металлотионеина - детоксикационная. Последняя может реализовываться при необходимости удаления из организма ионов токсичных элементов, например кадмия и ртути.

ЛС этой группы применяют как противомикробные (антисептические) средства: меди сульфат ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$), серебра нитрат ($AgNO_3$), серебра протеинат ($Ag_2O \cdot Pr$), серебро коллоидное (Ag), цинка сульфат ($ZnSO_4$), а также комплексные соединения золота.

Свойства лекарственных средств d-элементов I и II группы периодической системы описаны в табл. 9.1.

В среднем человек потребляет 10-15 мг цинка в день. Несмотря на то что цинк всасывается плохо, его содержание в тканях относительно высоко, причем этот металл играет важную роль в активации многих ферментов. Общее содержание цинка в организме человека массой 70 кг составляет 1,4-2,3 г. Типичная концентрация катионов Zn^{2+} в тканях равна 0,3-0,5 мМ; особенно высокая концентрация (15 мМ) обнаружена в предстательной железе. Таким образом, цинк принадлежит к числу микроэлементов. Предполагают, что цинку в животном организме принадлежит не меньшая роль, чем железу.

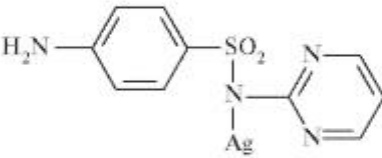
Ион цинка прочно связывается с большинством органических лигандов внутри металлоферментов. Цинк входит в состав карбоксипептидазы. Ионы цинка необходимы также для функционирования термолизина, дипептидазы, щелочной фосфатазы, РНК- и ДНК-полимераз, карбоангидразы, альдолаз, некоторых алкогольдегидрогеназ и супероксиддисмутаза. Известно, что цинк связывается с гексамерами инсулина.

Ряд ЛС-соединений d-элементов используют в качестве радиопрофилактических и радиотерапевтических средств. Например, радиоактивные изотопы кобальта способны испускать α -, β - или γ -излучение, поэтому возможно их использование в лучевой терапии и в профилактике опухолевой патологии.

Таблица 9.1. Лекарственные средства d-элементов I и II группы периодической системы

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химическое
Меди сульфат <i>Cupri sulfas, Cuprum sulfuricum</i> $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ Mr 249,7	Антисептическое, рвотное, гомеопатическое средство; компонент поливитаминных препаратов	Прозрачные кристаллы Легко растворимы Водные растворы На воздухе и в су- воду), и цвет их с-
Серебра нитрат <i>Argenti nitras, Argentum nitricum, Silver Nitrate,</i> Ляпис, Серебра (I)	Антисептическое, гомеопатическое средство. Оказывает прижигающее, бактерицидное действие	Бесцветные прозрачные кристаллы Очень легко растворяются в воде, так как ионы серебра образуют комплекс с водой, окрашивая ее в серую по типу сульфидов Восстановление д-ионов серебра при нагревании

нитрат		
AgNO_3		
Mr 169,9		
<i>Продолжение табл. 9.1</i>		

Лекарственное средство	Фармакологическая группа
Серебра сульфадиазин <i>Silver Sulfadiazine</i> Сульфаргин <i>Sulfarginum</i>, серебряная соль сульфазина  $C_{10}H_9AgN_4O_4S$ Mr 357,1	Антибактериальное средство. Применяются в виде крема или мази. Для лечения гнойных и ожоговых ран. Для профилактики — на донорных участках кожи Антибактериальное средство. Применяют для промывания гнойных ран; для промывания мочевого пузыря при хронических циститах и уретритах, в виде глазных капель — для лечения гнойных конъюнктивитов и бленнореи

Физико-химические свойства

Белый, с кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Абсорбция света в ИК-области. Серебро легко идентифицируют, растворяя 1 г ЛС в 15 мл раствора аммиака и 15 мл воды и используя в качестве реагента соляную кислоту (белый осадок, нерастворимый в HNO_3 но растворимый в 6 моль/л растворе NH_3) или формальдегид («серебряное зеркало»).

Представляет собой коллоидную систему, в которой содержится 70% высокодисперсного металлического серебра и защитные белки (гидролизаты казеина и желатина). Зеленовато-черные или синевато-черные пластинки с металлическим блеском, растворимые в воде с образованием коллоидного раствора. При обработке водой набухает и образует щелочные, отрицательно заряженные золи. При использовании для внутривенного введения обязательно фильтрование раствора для отделения крупных частиц, образующихся при аутокоагуляции и приводящих к эмболии мелких кровеносных сосудов

Продолжение табл. 9.1

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства

Протаргол <i>Protargolum, Argentum proteinicum</i>	Антибактериальное средство Применяют наружно в офтальмологии, урологии, оториноларингологии, гинекологии	Защищен альбумина, нерастворим, заряжен
Колларгол <i>Collargolum Argentum colloidalе</i>	Антибактериальное средство. Применяют для промывания гнойных ран; для промывания мочевого пузыря при хронических циститах и уретритах	Представл высокочи желатина) блеском, р водой наб использов отделения эмболии м

Окончание табл. 9.1

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Повиаргол Серебро, адсорбированное на поливинилпирролидоне $\begin{array}{c} \text{I}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{I}_0 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CO} \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \end{array}$	Обладает широким спектром антимикробного действия, в том числе относительно пштаммов, устойчивых к антибиотикам. К препарату чувствительны золотистый стафилококк, синегнойная палочка, протей, сальмонелла	Содержит 7–8% металлического серебра в виде высокодисперсных частиц, адсорбированных поливинилпирролидоном
Цинка сульфат <i>Zinci sulfas</i> <i>Zincum sulfuricum</i> <i>Zinc sulfate</i> $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ Mr 287,5	Антисептическое, вяжущее, иммуномодулирующее средство. Применяют при конъюнктивите, ларингите, уретрите, вагините. Применяют внутрь при дефиците цинка в организме (физиологическая потребность 10–15 мг/сут), гипогонадизме, облысении, церебральном параличе, заболеваниях печени, сахарном диабете, болезни Вильсона–Коновадова (антагонист меди)	Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок вяжущего металлического вкуса без запаха. Очень легко растворим в воде, растворение в глицерине (1:10) протекает во времени, нерастворим в спирте. На воздухе выветривается

9.1. СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА

Фармацевтические препараты рассматриваемой группы ЛС представляют собой хорошо растворимые соли. Механизмы их антимикробного действия в первую очередь связаны с воздействием на тиоловые группы биогенных соединений, присутствующих в бактериальной клетке.

Доказано, что ионы серебра проявляют активность к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Известен электролитический метод приготовления серебряной воды - электролитическое обогащение воды ионами серебра. Серебряная вода, полученная таким способом, широко используется для дезинфекции питьевой и минеральных вод,

консервирования некоторых продуктов питания, приготовления ряда фармацевтических препаратов и в лечебных целях.

Следует подчеркнуть, что длительное применение препаратов серебра (в течение 7-8 лет) может привести к изменению окраски кожи и мукозных мембран. Такая пигментация кожи («аргирия») является следствием фотохимического восстановления ионов серебра, входящих в состав аргентаффиновых тканевых компонентов.

Установлено, что ион цинка - антиоксидант и имеет синергетический эффект с природным антиоксидантом, витамином Е.

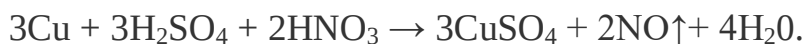
Соединения цинка в больших дозах токсичны; при местном применении они могут быть использованы в качестве вяжущих и прижигающих средств. При введении внутрь соединения цинка вызывают рвоту.

Фармакопейным препаратом цинка является цинка сульфат. В настоящее время в России зарегистрированы также препараты цинка аспартат (оксирич, используется при хронической легочной недостаточности, таблетки внутрь), цинка глюконат (антисептическое средство при воспалительных заболеваниях рта и глотки, применяется в виде пастилок), пиритион цинк (фридерм цинк) - аэрозоль, крем, шампунь (лечение дерматитов различного генеза). Цинка сульфат применялся в медицине издавна под названием «белый купорос», которое объясняется тем, что эта соль бесцветна, в отличие от медного и железного купороса.

9.2. ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ

Медь в природе встречается в виде самородного металла или различных руд, чаще всего серных (медный колчедан CuFeS_2 , медный блеск Cu_2S). Ионы меди содержатся в морской воде и обнаружены в воде некоторых минеральных источников.

Для медицинских целей меди сульфат обычно получают растворением металлической меди высокой чистоты в серной кислоте. Для ускорения реакции иногда добавляют некоторое количество азотной кислоты:

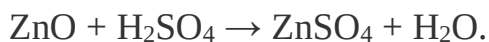
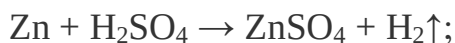


Удаляют избыток азотной и серной кислот. Остаток растворяют в воде, из которой выпадают прозрачные кристаллы синего цвета.

Серебра нитрат получают растворением металлического серебра в азотной кислоте при нагревании с последующей кристаллизацией из раствора:



Цинка сульфат получают растворением цинка или его оксида в разбавленной серной кислоте:



9.3. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

В организм взрослого человека поступает 1-5 мг меди в день, из которых усваивается около 30%. Общее содержание меди в организме человека составляет приблизительно 100 мг, причем как поглощение, так и выделение меди (в составе желчи) строго регулируются. Эта регуляция очень важна, так как избыток меди оказывает токсическое действие. Известно заболевание (болезнь Вильсона-Коновалова), при котором медь накапливается в печени и мозге из-за генетически обусловленного нарушения системы регуляции меди.

Ионы меди входят в активные центры большого числа разнообразных ферментов. Подобно железу, ион меди является центром, в котором происходит взаимодействие с молекулярным кислородом O_2 . Способность меди(II) подвергаться обратимому восстановлению обуславливает ее участие в различных окислительно-восстановительных процессах. Простейшая функция медьсодержащих белков - функция одноэлектронного переносчика:



Медьсодержащий белок тирозиназа участвует в организме животных в синтезе диоксифенилаланина (ДОФА) и в образовании пигмента меланина (кожа, волосы). Недостаток этого фермента или его блокирование в меланоцитах (клетках, продуцирующих меланин) приводит к альбинизму.

Церулоплазмин представляет собой голубой белок (150 000 г/моль) и содержит 8 ионов Cu^+ и 8 ионов Cu^{2+} . Это главный медьсодержащий белок крови, и на его долю приходится 3% общего содержания меди в организме. Церулоплазмин входит в систему регуляции содержания меди в организме; так, при болезни Вильсона-Коновалова его концентрация оказывается низкой. Кроме того, церулоплазмин, обладая ферментативными свойствами, может катализировать окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} . Последнее превращение имеет особое значение, поскольку лишь Fe^{3+} может присоединяться к транспортирующему железо белку трансферрину. По этой причине церулоплазмин иногда называют феррооксидазой. Широко распространенную группу образуют белки, называемые эритрокупреинами, cerebroкупреинами; первоначально они рассматривались как белки, предназначенные для

депонирования меди. Однако в последние годы выяснилось, что эти белки являются супероксиддисмутазами.

Из неорганических соединений меди в медицине находит применение меди сульфат. Его использование основано на антисептическом, вяжущем, прижигающем действии, механизмы которого связаны с образованием малорастворимых тиолатов или прочных комплексных соединений.

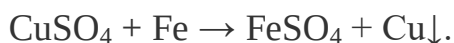
Для снижения чрезмерного прижигающего действия серебра нитрата в конце XIX в. Н. Кредэ предложил использовать серебро в неионизированном состоянии в виде коллоидных частиц металлического серебра (колларгол) и серебра оксида (протаргол), стабилизированных белками (отсюда название «протеинаты» серебра).

Применение соединений цинка в медицине основано главным образом на том, что цинк, как и некоторые другие тяжелые металлы, образует с белками альбуминаты, которые оказывают действие от слабоявляющего до резко прижигающего. Нерастворимые альбуминаты обычно образуют пленку на тканевой поверхности и тем самым способствуют заживлению ткани (подсушивающее действие).

Контроль качества

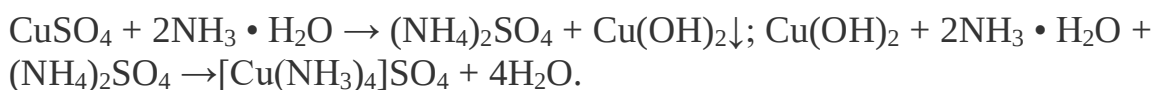
Определение подлинности

Подлинность меди сульфата определяют, помещая в его раствор (1:20) железную пластинку, которая покрывается красным налетом металлической меди:



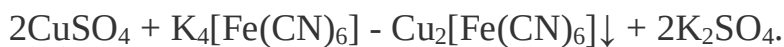
Эта реакция возможна в соответствии со значениями окислительно-восстановительных потенциалов пар $E^\circ(\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}) = +0,345\text{В}$ и $E^\circ(\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}) = -0,473\text{В}$ ($\Delta E^\circ > 0$, $\Delta G^\circ < 0$).

Характерной реакцией определения подлинности ионов меди является взаимодействие с аммиаком. Сначала появляется голубой осадок вследствие образования гидроксида меди, который растворяется в избытке реактива с образованием комплексной соли ультрамаринового цвета:



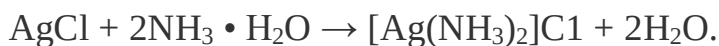
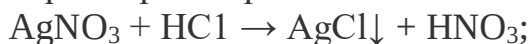
Препарат дает характерную реакцию на сульфаты: при взаимодействии с раствором $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ выпадает нерастворимый белый осадок BaSO_4 . Эти реакции являются фармакопейными.

При действии на раствор меди сульфата раствором ферроцианида калия $K_4[Fe(CN)_6]$ выделяется красно-коричневый осадок ферроцианида меди $Cu_2[Fe(CN)_6]$, растворимый в аммиаке и нерастворимый в разбавленных кислотах:



При небольшой концентрации меди осадок может не образоваться, но появляется розовое окрашивание раствора.

Подлинность препаратов серебра устанавливают по иону Ag^+ . При добавлении к раствору субстанции хлороводородной кислоты или ее солей выпадает белый осадок хлорида серебра, нерастворимый в азотной кислоте и хорошо растворимый в аммиаке:



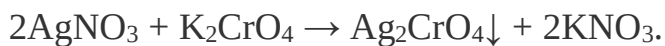
Для обнаружения серебра в его солях используется восстановление их до свободного серебра (реакция образования

серебряного зеркала). К аммиачному раствору оксида серебра добавляют раствор формальдегида и жидкость нагревают. Через некоторое время на стенках сосуда образуется налет металлического серебра:



Эти две реакции являются фармакопейными.

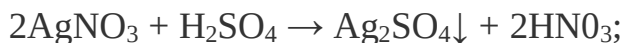
Неофициальная реакция обнаружения серебра - реакция с хроматом калия. При этом выпадает осадок хромата серебра кирпично-красного цвета:

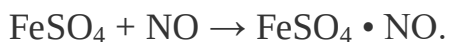
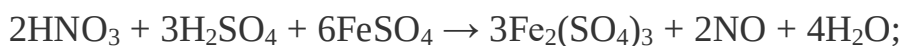


Осадок растворим в HNO_3 и аммиаке и труднорастворим

в CH_3COOH .

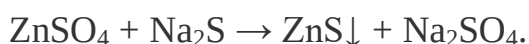
Нитрат-ион определяют по реакции с дифениламином (синее окрашивание) и по образованию бурого кольца ($FeSO_4NO$) при взаимодействии $AgNO_3$ с $FeSO_4$ в концентрированной серной кислоте:





Подлинность цинка сульфата подтверждается реакциями на ион цинка и реакциями для сульфат-ионов.

Характерной реакцией на ион Zn^{2+} является реакция с сульфидионом S^{2-} . В отличие от солей других тяжелых металлов, сульфид натрия в кислой среде ($\text{pH} > 2$) осаждает из растворов солей цинка сульфид ZnS белого цвета:

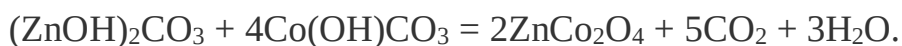


Сульфид цинка нерастворим в уксусной кислоте, но легко растворим в сильных минеральных кислотах ($\text{pH} < 2$).

Для обнаружения ионов цинка используют реакцию с раствором ферроцианида калия; при этом выпадает светло-желтый кристаллический осадок двойной соли, нерастворимый в кислотах, но растворимый в щелочах:

$$3\text{ZnSO}_4 + 2\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \rightarrow \text{K}_2\text{Zn}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2 \downarrow + 3\text{K}_2\text{SO}_4.$$

Специфичной реакцией на цинк во всех его соединениях является реакция образования зелени Ринмана состава от ZnCo_2O_4 до ZnCoO_2 , которую получают или прокаливанием совместно осажденных гидроксокарбонатов, или спеканием оксидов:



$\text{ZnO} + \text{CoO} = \text{ZnCoO}_2$. Если содержание CoO превышает 70%, то образуется смесь не зеленого, а розового цвета.

Испытания на чистоту

В препаратах меди сульфата содержание хлоридов не должно превышать 5 $10^{-3}\%$. Допустимое содержание железа - не более 3 $10^{-2}\%$.

Испытания на чистоту включают определение содержания допустимых примесей методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии: натрия ($< 0,03\%$, $\lambda = 589$ нм), калия ($< 0,01\%$, $\lambda = 767$ нм), кальция ($< 0,005\%$, $\lambda = 423$ нм), железа ($< 0,003\%$, $\lambda = 248$ нм), никеля ($< 0,005\%$, $\lambda = 232$ нм). Кроме того, определяют летучие органические примеси методом газовой хроматографии.

В растворе субстанции серебра нитрата (1:10) не допускается присутствие ионов свинца, меди, висмута. Их обнаруживают, добавляя к пробе раствор

аммиака - не должен образовываться осадок или появляться окраска. В качестве недопустимой примеси рассматривают только ионы меди. Нейтральность раствора устанавливают по метиловому красному или по бромкрезоловому зеленому.

В субстанции цинка сульфата содержание хлоридов не должно превышать 0,005%. Недопустимые примеси определяют с использованием различных реактивов: нитраты - с дифениламином; алюминий, железо, медь - с раствором аммиака; другие тяжелые металлы - реакцией с сульфид-ионами; магний и кальций - с раствором натрия фосфата в присутствии аммиака. При испытании на мышьяк его содержание не должно превышать $10^{-4}\%$.

Количественное определение

Количественно меди сульфат определяют йодометрическим методом. При действии калия йодида выделяется свободный йод и малорастворимый меди(1) йодид белого цвета:

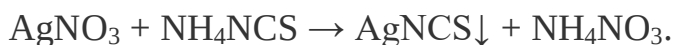


Выделившийся йод титруют 0,1 моль/л раствором тиосульфата натрия до исчезновения синей окраски комплекса йода с крахмалом.

Количественное определение можно проводить комплексонометрически, титрованием трилоном Б в присутствии индикаторов пирокатехинового фиолетового, кислотного хром-синего, хромчерного специального.

Содержание действующего вещества должно быть не менее 99,0 и не более 101,0%.

Серебра нитрат в препарате определяется методом осаждения по Фольгарду:



После достижения точки эквивалентности избыток титранта: тиоцианат аммония - взаимодействует с индикатором: железоммонийными квасцами, окрашивая раствор в розовый цвет:



1 мл 0,1 моль/л раствора аммония тиоцианата соответствует 16,99 мг AgNO_3 . Содержание серебра нитрата в препарате должно составлять не менее 99,75 и не более 100,5%.

Содержание ZnSO_4 в субстанции определяют комплексонометрически. 1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б соответствует 0,01438 г $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, которого в препарате должно быть не менее 99,0 и не более 104,0%.

Контрольные вопросы и задания

- Почему медь и цинк называют «незаменимыми, жизненно необходимыми элементами»?
- Какова роль металлотионеинов в организме? С какими лигандными атомами металлотионеинов ионы Cu^{2+} и Zn^{2+} образуют координационные связи?
- Приведите формулы соединений меди, серебра, цинка, которые имеют противомикробные (антисептические) свойства. Каков химический механизм этого действия?
- Перечислите известные фармацевтические препараты меди, серебра, цинка.
- Приведите химические реакции, лежащие в основе получения ЛС на основе меди, серебра, цинка.
- Что общего и каковы особенности в реакциях подлинности препаратов меди, серебра, цинка?

Каковы особенности оценки чистоты меди сульфата, серебра нитрата и цинка сульфата? Перечислите допустимые и недопустимые примеси.

Опишите сущность йодометрического определения меди сульфата в субстанции.

Каким титриметрическим методом можно определить серебра нитрат в субстанции? Приведите уравнения реакций. Какова сущность комплексонометрического метода количественного определения цинка сульфата в субстанции?

ГЛАВА 10. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Настоящий раздел учебника посвящен вопросам получения, механизмам действия, путям биотрансформации и контроля качества ЛС органической природы.

При фармакологической или нозологической классификации ЛС в одну группу объединяют различные по химическому строению вещества, принадлежащие к одному фармакологическому классу.

В фармацевтической химии в основу классификации ЛС органической природы положена их принадлежность к тому или иному химическому классу:

- ациклические соединения, молекулы которых состоят из открытой, прямой или разветвленной цепи атомов углерода;
- карбоциклические соединения, в том числе ароматические, в молекуле которых находится одно или несколько замкнутых колец (циклов) атомов углерода;
- гетероциклические соединения, в молекуле которых кольцо содержит не только атомы углерода, но и атомы других элементов (например, S, N, O).

Каждый из этих классов включает соединения с теми или иными функциональными группами, а значит, и общими химическими свойствами.

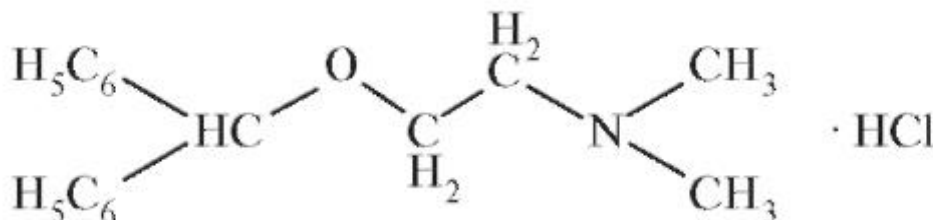
Класс ациклических соединений объединяет: углеводороды (предельные и непредельные); галогенпроизводные углеводородов; спирты; альдегиды и кетоны; карбоновые кислоты и их производные; эфиры, простые и сложные и др.

Карбоциклические соединения включают 2 основные группы: 1) циклоалканы; 2) ароматические соединения (арены).

Каждая из этих групп имеет подгруппы. Например, ароматические соединения включают подгруппы фенолов, кислот и их эфиров, аминопроизводных и т.д.

Гетероциклические соединения представлены разнообразными группами ЛС. В частности, к ним относят ЛС-производные фурана, имидазола, пиридина, пурина, индола, изоаллоксазина и др.

Как и всякая другая, рассматриваемая классификация несовершенна. К примеру, ЛС с антигистаминным действием дифенилгидрамин (димедрол):



в курсе фармацевтической химии может быть отнесено к группе ЛС-простых эфиров. Однако, как видно из приведенной структуры, димедрол может рассматриваться и как производное диариламиноалкилметана (проявляет

разнообразные фармакологические эффекты), и как производное аминокананола (аналог нейромедиатора ацетилхолина).

ЛВ того или иного химического класса имеют различную фармакологическую активность.

10.1. ЗАВИСИМОСТЬ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОТ СТРОЕНИЯ МОЛЕКУЛЫ

Лекарственные вещества органической природы проявляют активность в зависимости от:

- растворимости, определяемой кислотнo-основными свойствами в полярных и неполярных растворителях;
- окислительно-восстановительного потенциала, позволяющего оценить реакционную способность (устойчивость)

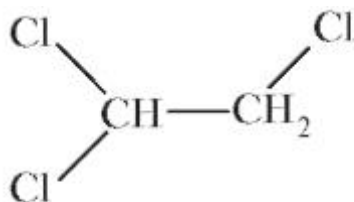
молекулы ЛВ с окислителями и восстановителями в отдельных камерах биологических систем.

Кислотно-основные свойства могут быть оценены по значениям константы кислотной (основной) ионизации (закон действующих масс) и степени гидроили липофильности (константа распределения Нернста). Например, известно, что бензол ($pK_a = 43$) практически нерастворим в воде, но растворим в липидах. При введении в молекулу бензола карбоксильной группы растворимость образующейся бензойной кислоты ($pK_a = 4,7$) в воде значительно возрастает. И как следствие увеличивается способность участвовать в химических превращениях в полярных средах организма.

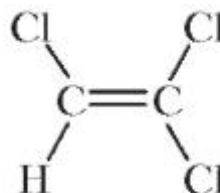
Окислительно-восстановительные свойства оценивают по значению стандартного окислительно-восстановительного потенциала E° (или связанной с ним энергией Гиббса ΔG°). Соответствие этих характеристик аналогичным факторам жидких биосред может быть охарактеризовано на основании «Е-рН» (или «АG-рН») диаграмм крови, лимфы, цитоплазмы и других биосистем. Если области устойчивости (существования) ЛВ и биологической среды совпадают (E , рН), то можно предполагать проявление биологической (терапевтической) активности вещества.

Следующий этап оценки биологической активности заключается в рассмотрении пространственного соответствия при лигандрецепторном (L-R) взаимодействии: $L + R \rightarrow L - R$, где лиганд L - молекула ЛВ, рецептор R - активный центр биомолекулы в организме, с которым взаимодействует молекула ЛВ.

Примеры, представленные ниже, демонстрируют, как структура молекулы органического вещества влияет на его биологическую активность. Так, ненасыщенные соединения обычно значительно активнее насыщенных. Это относится в одинаковой мере к ациклическим и циклическим соединениям. Например, снотворные свойства трихлорэтилена более выражены, чем таковые у 1,1,2-трихлорэтана:



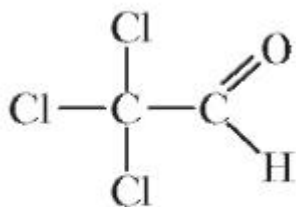
1,1,2-трихлорэтан



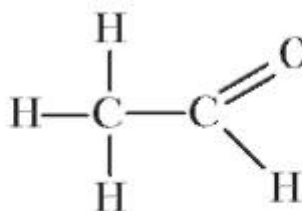
трихлорэтилен

Терапевтическое действие ЛС может изменяться с введением заместителей.

Значительное влияние на физиологическую активность ЛВ оказывает введение в его молекулу атомов галогенов. Например, метан не проявляет наркотического действия. Напротив, хлорпроизводные: метилхлорид CH_3Cl , хлороформ CHCl_3 , этилхлорид $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ - обладают наркотическими свойствами. Хлораль CCl_3CHO обладает более сильным гипнотическим действием, чем уксусный альдегид CH_3CHO :



хлораль

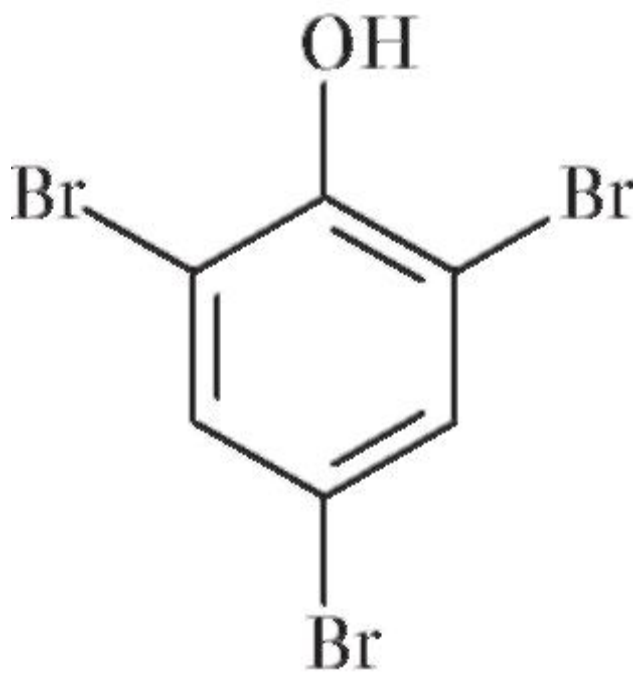


уксусный ангидрид

Введение в молекулу углеводорода гидроксильной группы также приводит к усилению биологической активности ЛВ.

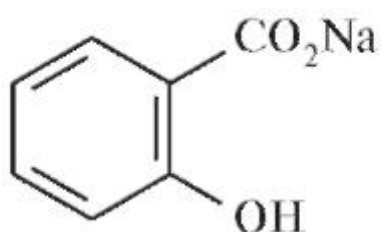
С увеличением числа гидроксильных групп наркотическое действие алифатических спиртов снижается. Например, глицерин (пропан-1,2,3-триол), в отличие от этанола, наркотическими свойствами не обладает. Это объясняется большей растворимостью полигидроксильных соединений в воде и уменьшением их растворимости в липидах, поэтому многоатомные спирты не способны проникать в богатые липидами нервные клетки и не оказывают наркотического действия.

Введение гидроксильной группы в бензольное кольцо приводит к появлению антисептических свойств, которые, например, у двухатомного фенола резорцина выражены значительно больше, чем у одноатомного фенола. Антисептическое действие фенолов усиливается введением в ядро атомов брома. Так, у трибромфенола эти свойства сильнее, чем у фенола или резорцина:

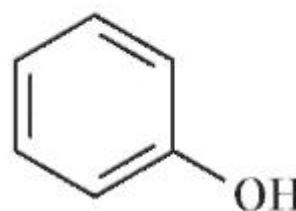


трибромфенол

Введенная в молекулу ароматического соединения карбоксильная группа - COOH снижает токсичность за счет увеличения гидрофильности. К примеру, натриевая соль салициловой кислоты менее токсична, чем фенол:



натрия салицилат



фенол

Функциональные группы, содержащие азот, усиливают действие веществ на различные отделы нервной системы. Присутствие в молекуле аминогруппы

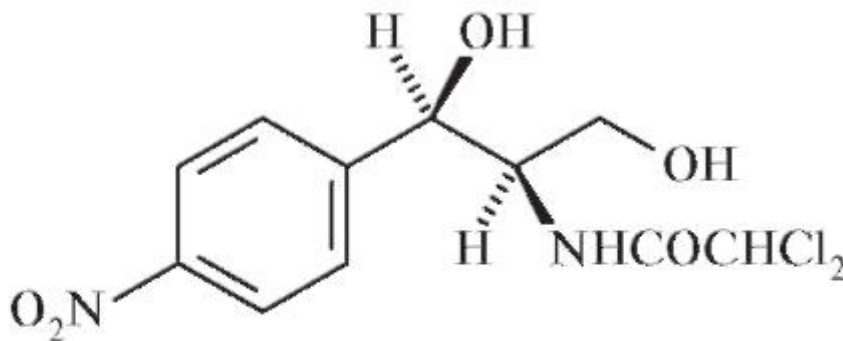
резко повышает токсичность ЛВ. Вторичные амины, как правило, более активны, чем третичные, но менее активны, чем первичные.

Сложные эфиры азотной кислоты (например, нитроглицерин) подвергаются превращениям, в результате которых образуется NO, оксид азота (II), который оказывает сосудорасширяющее действие.

Значительно меньше изучен вопрос о направленности и силе действия при комбинации двух заместителей и более в одной молекуле органического соединения. На примере ряда гетероциклических соединений установлено, что фармакологический эффект зависит от ориентации различных заместителей.

Большое значение имеет изучение связи между фармакологической активностью и изомерией молекул органических соединений. Например, двухатомные фенолы отличаются по своей токсичности. Наименее токсичен метаизомер резорцин (м-дигидроксибензол).

Биологическое действие зависит также от цис-транс-изомерии и трео-эритро-изомерии. Нередко наблюдают одновременное влияние различных типов изомерии на фармакологический эффект. Так, антибиотик хлорамфеникол (левомицетин):



хлорамфеникол

представляет собой D-(-)-трео-1-п-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3. Его эритро-формы являются токсичными веществами, а L-(-)-трео-изомер (правовращающий антипод левомицетина) физиологически неактивен.

Природа органических соединений обуславливает особенности их анализа.

Прокаливание. ЛВ органической природы при прокаливании обычно плавятся, обугливаются, сгорают без остатка. ЛВ неорганической природы, напротив, не горят, не обугливаются, хотя при прокаливании можно наблюдать некоторые изменения: кристаллические вещества плавятся;

расплав может кипеть, выделяя пары воды (кристаллогидраты и некоторые гигроскопичные вещества). Неорганическое вещество может при нагревании менять окраску. Например, ZnO и BiONO_3 желтеют при прокаливании. Напротив, оксиды щелочноземельных металлов и их сульфаты окраску не изменяют.

ЛВ смешанной природы - к примеру, соли органических кислот и щелочных или щелочноземельных металлов (натрия бензоат, кальция глюконат, аскорбат железа) - обугливаются, и их органическая часть сгорает.

Определение pH водного раствора. Большинство ЛВ органической природы - неэлектролиты, которые малорастворимы в воде. Исключение составляют соли органических кислот и оснований (например, кальция глюконат, натрия бензоат, натрия салицилат, соли различных азотсодержащих соединений), растворы которых в воде имеют то или иное значение pH.

Определение природы функциональных групп. Большинство ЛВ являются полифункциональными соединениями (реакции на различные функциональные группы приведены в ГФ в разделе «Общие реакции на подлинность»).

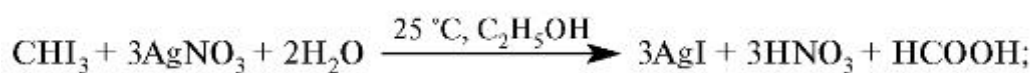
Например, в молекуле прокаина (новокаина) одновременно присутствуют аминогруппы, сложноэфирная группа, ароматическое кольцо.

Определение природы гетероатома. Многие органические соединения содержат гетероатомы - серу, азот, фосфор или галогены. При анализе эти элементы переводят в ионную форму и затем устанавливают природу гетероатома. В зависимости от строения ЛВ прочность связи углерода с галогеном или другим гетероатомом различна. Так, при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты разрыв связи облегчается в ряду «C-F, C-Cl, C-Br, C-I» в связи с уменьшением ее прочности. Природу гетероатома выясняют посредством следующих качественных реакций:

- хлоропроизводные органические соединения дают положительную пробу Бельштейна - вещество на медной проволоке помещают в пламя горелки, пламя окрашивается в зеленый цвет;

- при нагревании некоторые органические соединения йода (например, йодоформ) выделяют фиолетовые пары йода;

- при нагревании спиртового раствора некоторых соединений йода с раствором нитрата серебра AgNO_3 образуется желтый осадок серебра йодида



- галогенопроизводные углеводородов (например, хлороформ, левомецитин) нагревают со щелочью и после гидролиза определяют галогенид-ион в водном растворе. Для перевода ковалентно связанного галогена в ионную форму используют различные методы минерализации:

■ окислительные методы - сжигание в колбе с кислородом; «сухая» минерализация в щелочном окислительном расплаве - смеси натрия карбоната и калия нитрата; «влажная» минерализация в концентрированных серной и азотной кислотах (или других кислотах-окислителях), в растворах пероксида водорода и калия перманганата; более эффективна минерализация при нагревании в тефлоновых реакторах, помещенных в автоклавы или печь СВЧ;

■ восстановительные методы - перевод в ионную форму под действием цинка в кислой или щелочной среде (восстановитель - выделяющийся атомарный водород).

Определение относительной молекулярной массы. Для установления истинной брутто-формулы исследуемого вещества необходимо определить относительную молекулярную массу. В зависимости от свойств вещества, для ее установления используют такие физические методы, как эбулиоскопический, криоскопический, изотермической дистилляции, газометрический.

Определение физико-химических характеристик. Для предварительного заключения о природе ЛВ выполняют определение температуры плавления. Для характеристики природы и чистоты жидких лекарственных средств определяют плотность, показатель преломления (рефрактометрия) и удельное вращение (поляриметрия). Для

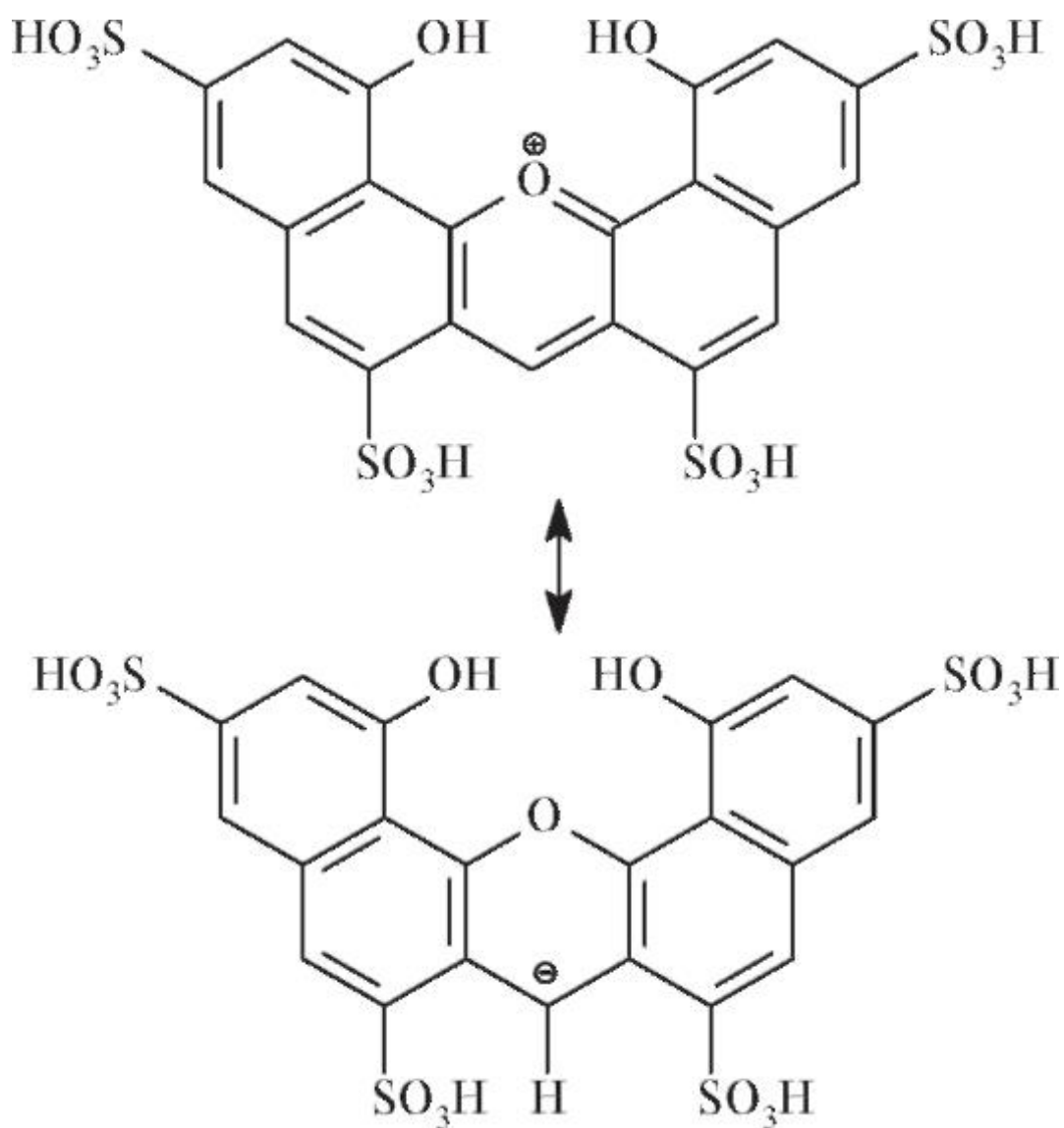
идентификации масел и жиров характерны такие химические характеристики, как кислотное число, число омыления, йодное число.

Общие испытания ЛВ с помощью реакций образования красителей. Для испытаний подлинности ЛС в зависимости от природы функциональных групп в молекулах ЛВ используют общие реакции. Например, возможно проведение анализа ЛВ органической природы с помощью реакций образования красителей.

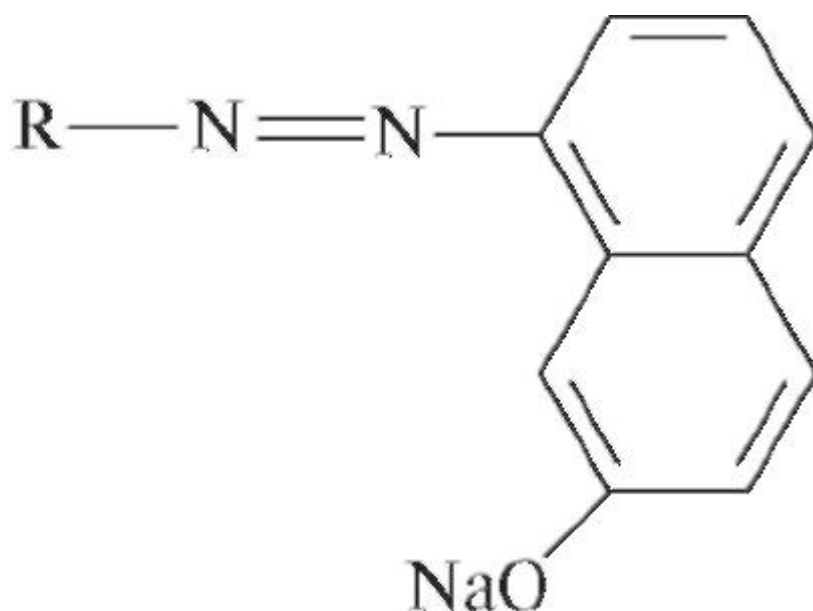
Для того чтобы соединение было окрашенным, энергия возбуждения его молекулы $\Delta E = E' - E_0$ (где E_0 и E - энергия молекулы в основном и

возбужденном состоянии соответственно) должна находиться в пределах 158-300 кДж/моль. Для соединений с сопряженными двойными связями, у которых π -электроны делокализованы, энергия возбуждения соответствует поглощению в видимой части спектра.

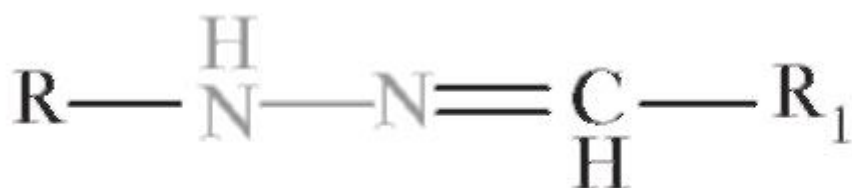
Цвет образующегося продукта обусловлен присутствием в его молекуле хромофорной системы - достаточно развитой открытой или замкнутой системы сопряженных кратных связей и электронодонорных и/или электроноакцепторных заместителей. В соответствии с типом хромофора (группы, ответственной за создание сопряженной системы), все используемые в химико-фармацевтическом анализе красители можно классифицировать следующим образом: - арилметановые или ауриновые красители - производные диарил- и триарилметанов:



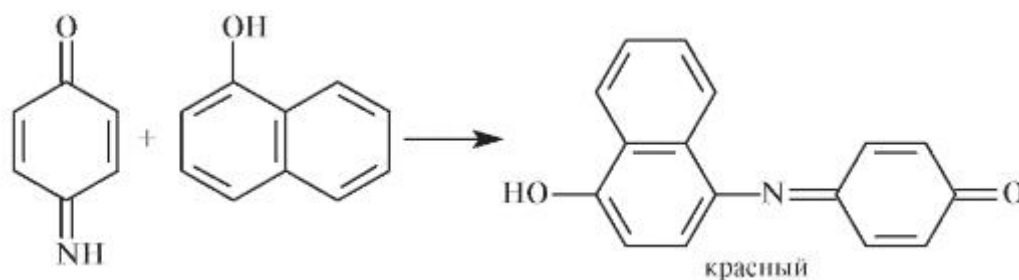
- азокрасители (содержат азогруппу $-N=N-$):



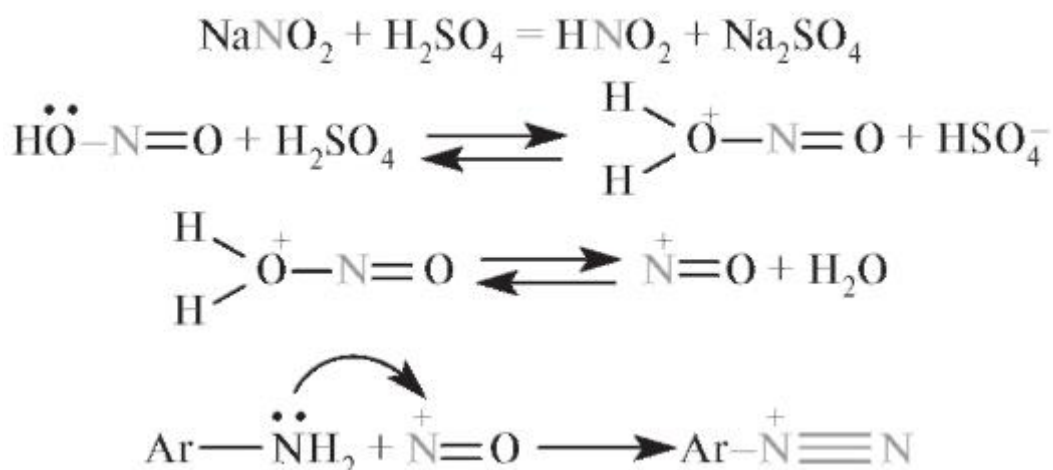
- азометиновые красители (содержат одну или несколько азометиновых групп $-\text{C}=\text{N}-$, входящих в систему сопряженных двойных связей):



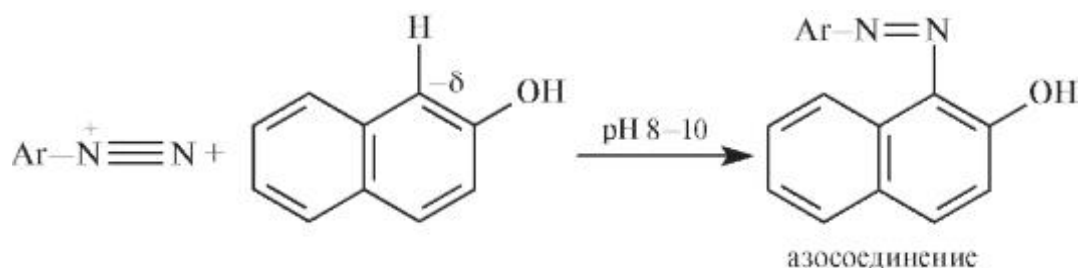
- индофенольные красители, образующиеся при взаимодействии хинонимина с фенолами, например, с нафтолом:



Образование красителей может быть использовано для определения подлинности субстанции. Так, для идентификации ароматических аминов и фенолов используется реакция образования азокрасителя по реакции азосочетания с солями диазония. Соли арилдиазония могут быть получены при взаимодействии первичных ароматических аминов с азотистой кислотой (реакция диазотирования). Электрофильной частицей, атакующей ароматический амин, выступает нитрозил-катион:



Соли арилдиазония бесцветны или окрашены в светло-желтый цвет, неустойчивы, хорошо растворимы в воде; их получают в водных растворах и сразу же используют для дальнейших превращений:



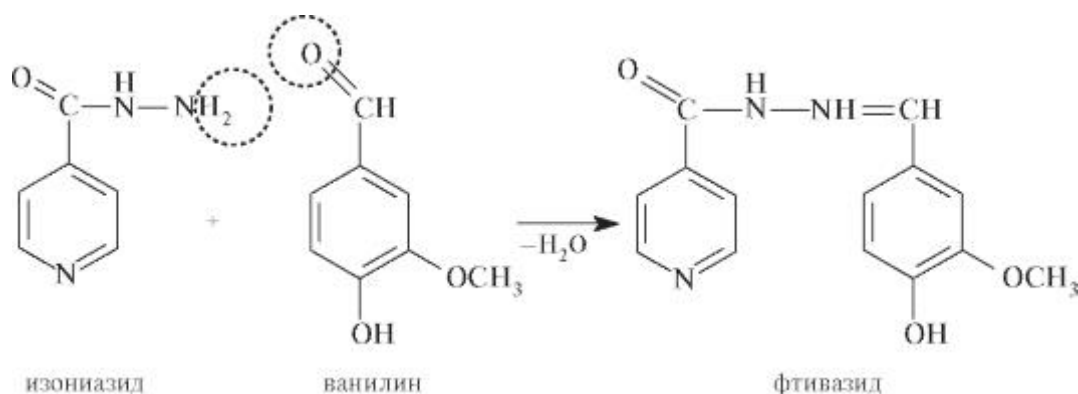
Указанный интервал значений pH оптимален: ароматический фенол (нафтол) превращается в феноксид-ион, который проявляет *+M-эффект* и активирует ароматическое кольцо к электрофильной атаке. При более низкой щелочности раствора концентрация ионизированных молекул ароматического фенола (нафтола) будет небольшой, что приведет к снижению скорости реакции. При более высоких значениях pH соль диазония превращается в диазогидроксид, не проявляющий свойств электрофильной частицы, а следовательно, не вступающий в реакцию азосочетания.

Сочетание соли диазония с фенолами или третичными аминами протекает в пара-положении к гидроксильной или аминогруппе. Если пара-положение занято, то азосочетание происходит *орто*-положении. Это связано с ориентирующим влиянием аминной гидроксигрупп (ориентанты первого рода) в фенолах и аминах. ЛВ, содержащие первичную аминогруппу, могут играть роль диазокомпонентов после реакции с азотистой кислотой.

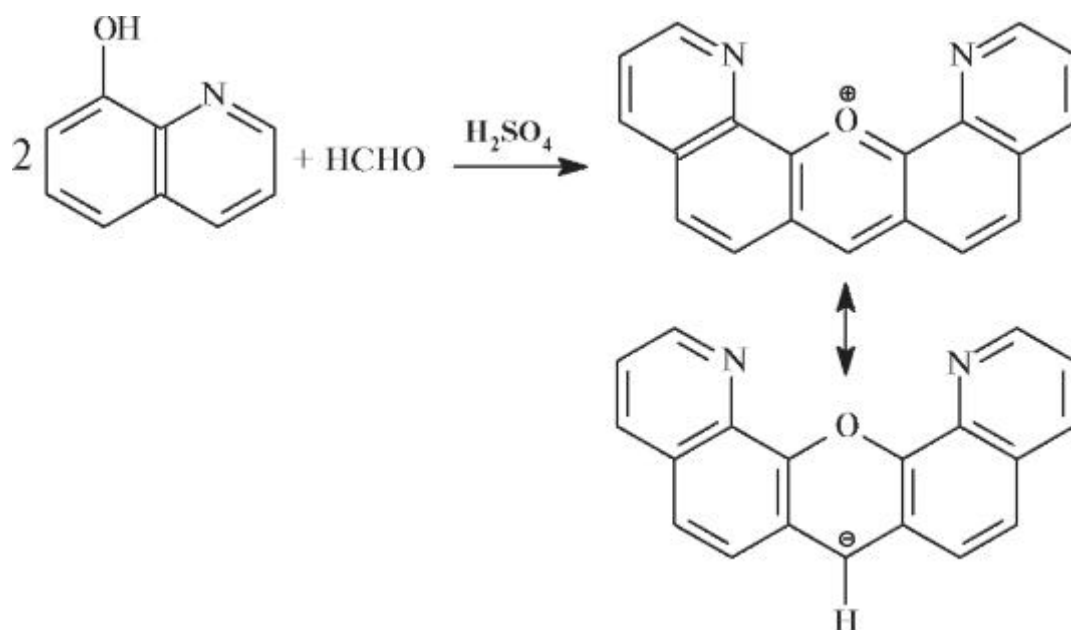
Ароматические амины, содержащие электроноакцепторные заместители (заместители второго рода $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$), особенно в *орто*- или пара-положении, диазотируются легче, чем незамещенные, и дают более прочные соли диазония. Таким образом, прочность соли диазония

увеличивается с ростом электроноакцепторных свойств ароматического ядра и ослаблением прочности связи между азотом и водородом в аминогруппе. Этому способствует также понижение температуры. Напротив, в случае электронодонорных заместителей (заместителей первого рода) или алифатического радикала прочность диазосоединения снижается. Реакция образования азометиновых красителей протекает при взаимодействии ароматического альдегида с ароматическим амином, диамином или гидразином при нагревании в водной среде.

Например, реакция взаимодействия изониазида с ароматическим альдегидом - ванилином приводит к получению фтивазида. Фтивазид - светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина, без вкуса, окраска которого обусловлена присутствием в структуре азометиновой группы:

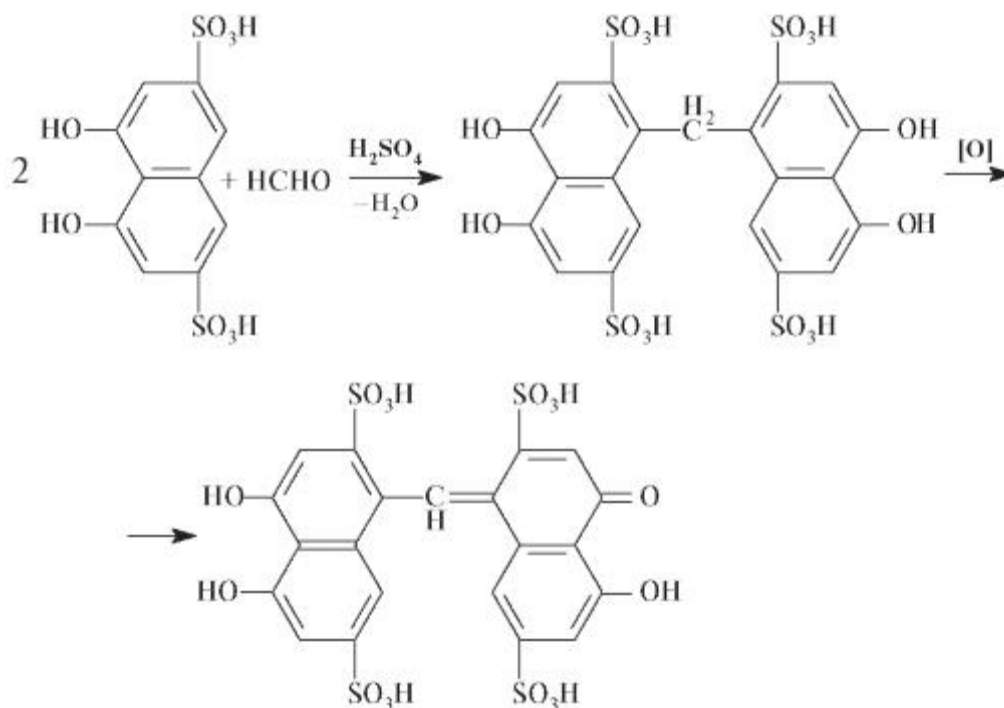


Образование арилметановых (ауриновых) красителей используют при идентификации различных ЛВ. Красители этой группы образуются при конденсации ароматических альдегидов или формальдегида с ароматическими аминами и фенолами, например хинолином:

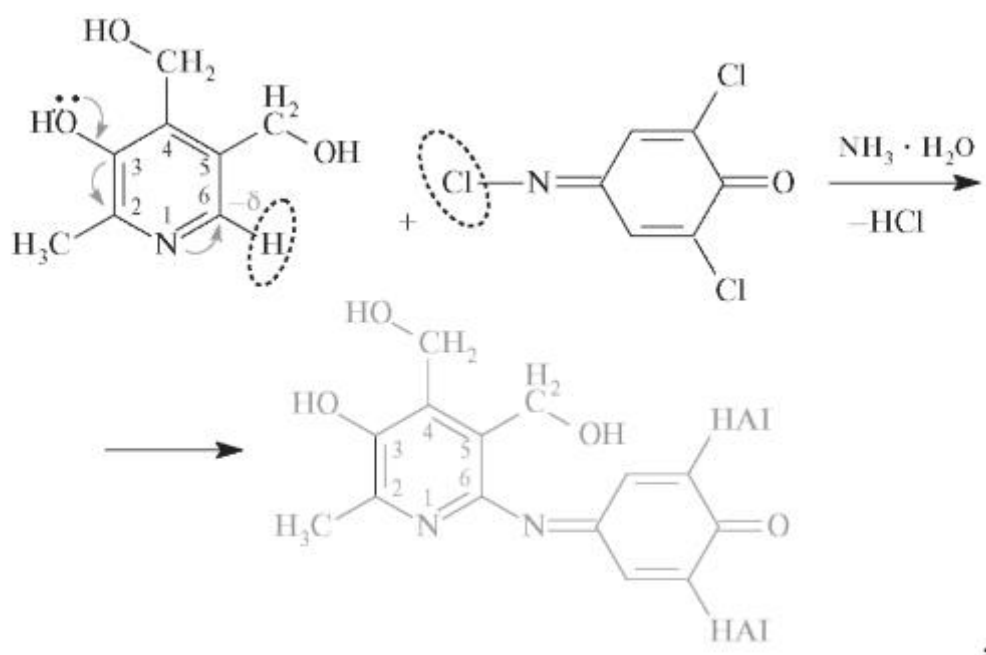


В результате образуется соединение, окраска которого обусловлена существованием ионных мезомерных форм, содержащих хромогенные цепи. Окраска ауринового красителя, в зависимости от природы субстрата, может варьировать от розовой до красно-фиолетовой.

Некоторые авторы механизм образования арилметанового красителя представляют иным образом:



Получение индофеноловых красителей лежит в основе определения фенолов и пара-аминофенолов. Например, при взаимодействии пиридоксина, содержащего фенольный гидроксил, с 2, 6-дихлорхинонхлориминном образуется индофенольный краситель синего цвета:



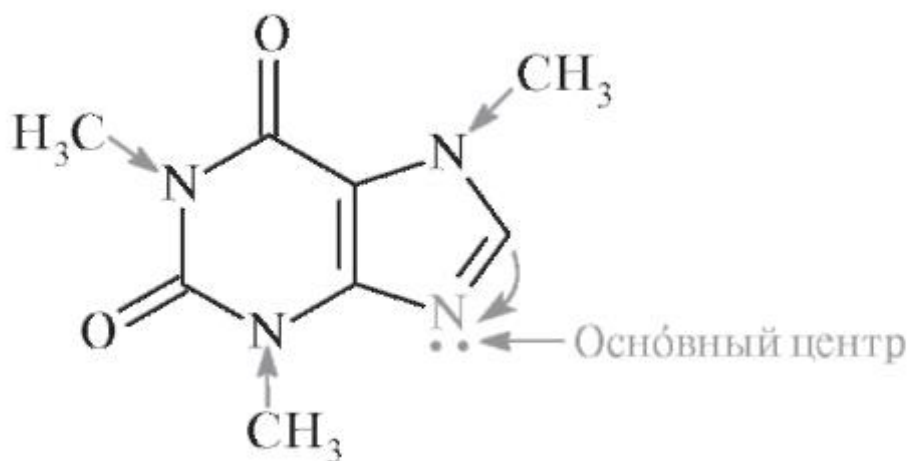
который обратимо меняет окраску при изменении рН среды.

Общие испытания на основании кислотно-основных свойств ЛВ.

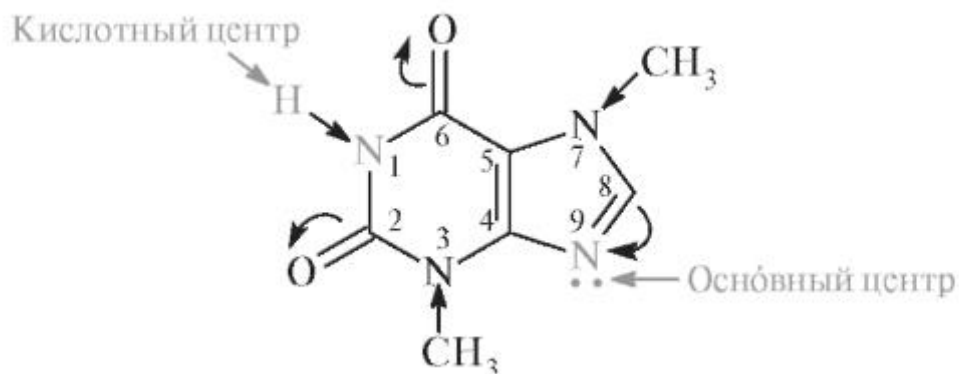
Кислотно-основные свойства ЛВ используют при определении их подлинности или количественном анализе в водных и неводных средах.

В качестве примера рассмотрим кислотно-основные свойства ЛВ групп пурина и пирозолона.

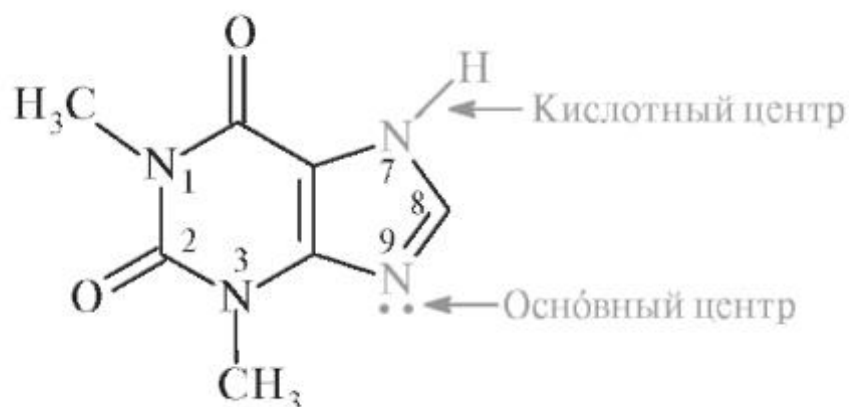
Кофеин (1,3,7-триметилксантин) - слабое основание, электронная плотность на атомах азота увеличена за счет электронодонорных свойств метильных групп:



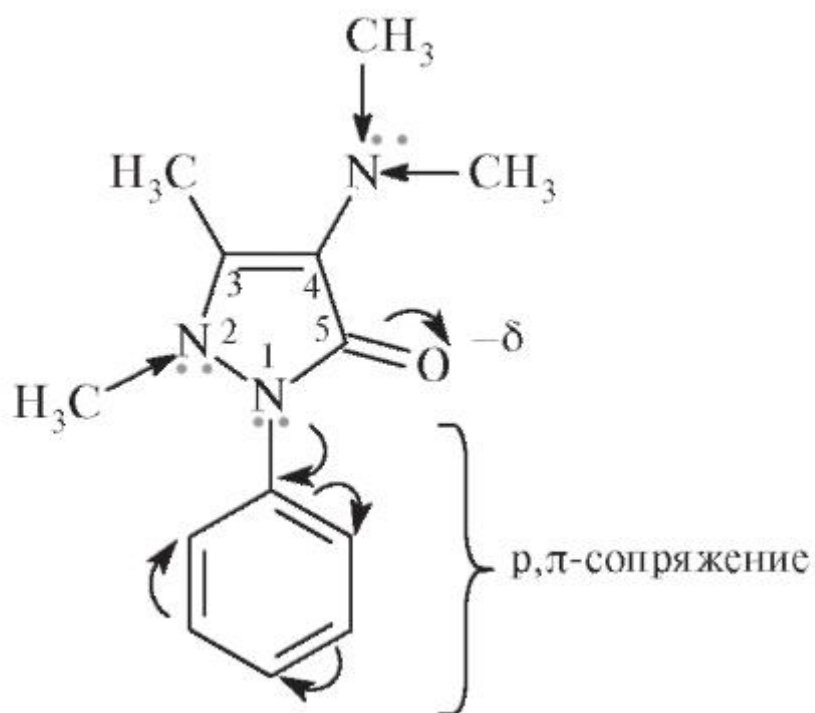
Теобромин (3,7-диметилксантин) - амфолит - NH-кислота, $pK_a = 9,9$; основные свойства N9 более выражены по сравнению с теофиллином (см. ниже), что объясняется присутствием электронодонорной метильной группы у N7:



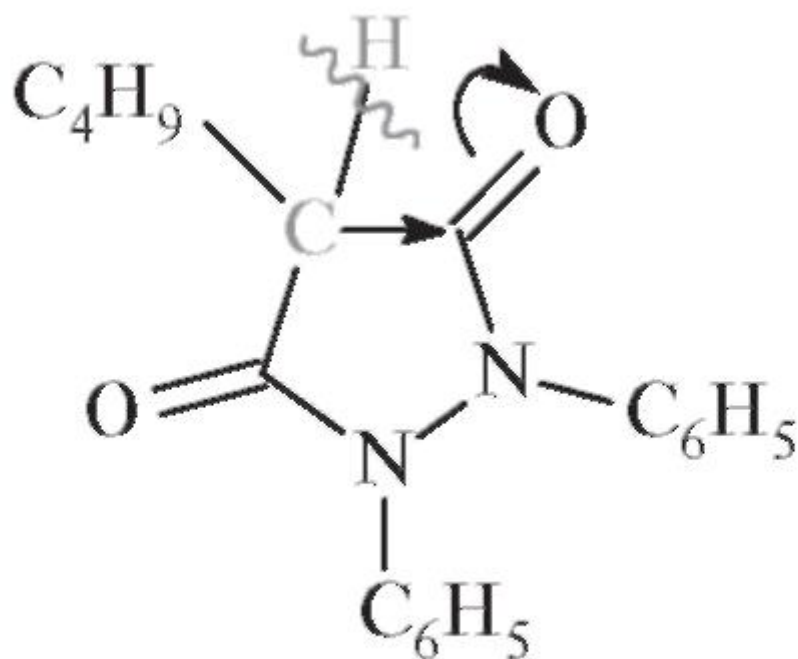
Теофиллин (1,3-диметилксантин) также проявляет амфотерные свойства - более сильная, чем теобромин, NH-кислота, $pK_a = 8,8$. Основные свойства N9 меньше выражены по сравнению с теобромином, что объясняется нахождением обеих электронодонорных метильных групп в пиримидиновом кольце, а следовательно, более низкой электронной плотностью на N9:



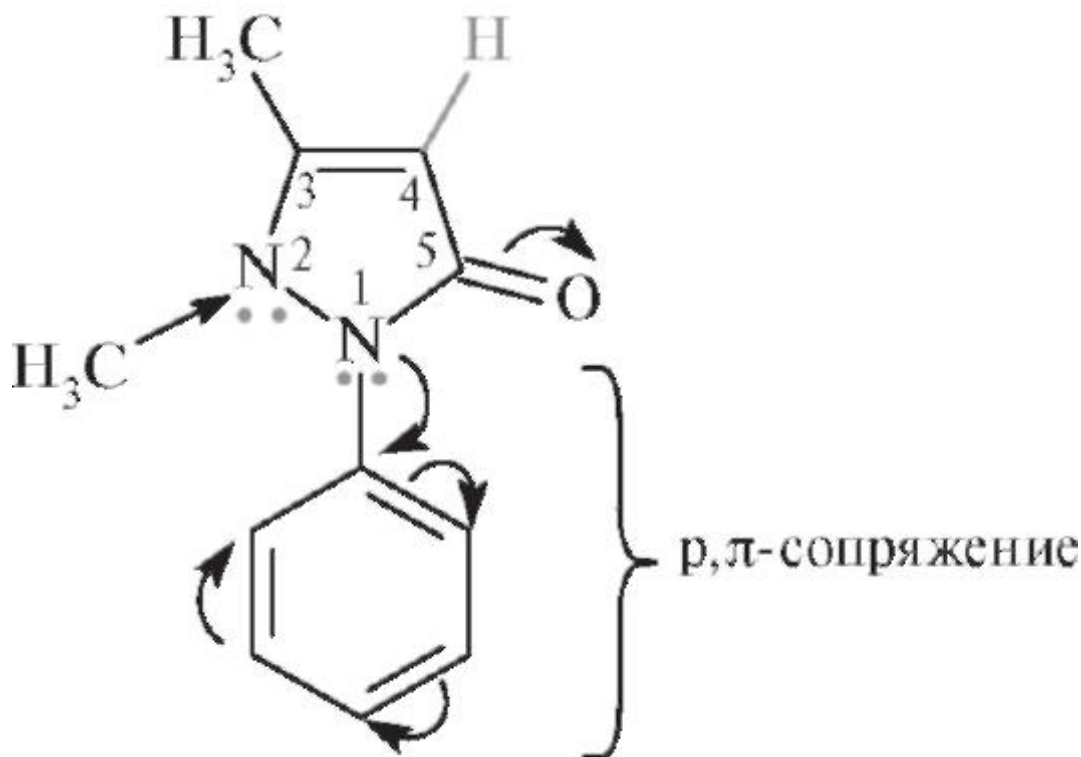
Аминофеназон (амидопирин) (1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон-5) - слабое основание вследствие электронодонорных свойств метильных групп и увеличения электронной плотности на азоте:



Фенилбутазон (бутадион) (1,2-дифенил-4-бутил-пиразолидиндион-3,5) - СН-кислота. Основные свойства атомов азота N1 и N2 ослаблены за счет сопряжения с C_6H_5 -радикалами:

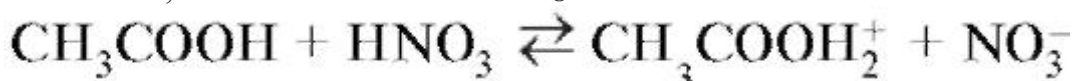


Феназон (антипирин) (1-фенил-2,3-диметил-пиразолон-5) - амфотерное соединение, свойства которого проявляются за счет СН-кислотного и N₄-основного центров:

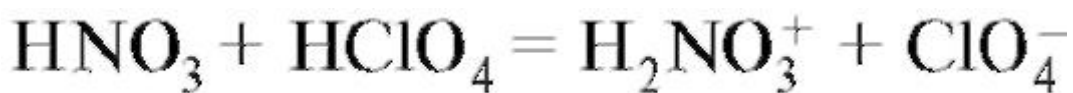


К фармакопейным методам количественного определения ЛС органической природы относится титрование в неводных растворителях. В водных средах возможно количественное определение только тех ЛВ, рКа которых находится в области рН, характерной для водных растворов. Многие органические вещества являются чрезвычайно слабыми кислотами или основаниями, и их количественное определение титрованием в водной среде невозможно. В этом случае используют титрование в неводных средах (растворителях).

В основе процессов, связанных с количественным определением ЛВ путем неводного титрования, лежит протолитическая теория Бренстеда-Лоури. Согласно этой теории, кислоты в зависимости от свойств компонента, участвующего в кислотно-основном взаимодействии, ведут себя как доноры или акцепторы протона. Например, при взаимодействии безводной уксусной кислоты с безводной азотной карбоновая кислота CH_3COOH действует как основание, а азотная кислота HNO_3 - как кислота:



В свою очередь, даже такая сильная кислота, как азотная, по отношению к еще более сильной хлорной кислоте ведет себя как основание:



Наглядным примером зависимости свойства вещества от природы партнера является поведение аминокислот, которые в щелочной среде ведут себя как кислоты, в кислой среде - как основания,

а при $\text{pH} = \text{pI}$ (pI - pH в изoeлектрической точке) нейтральны и проявляют свойства амфолитов.

Растворители делят на 2 класса: амфипротонные (самоионизирующиеся) и апротонные (не способные к самоионизации).

Соединения, способные легко присоединять протоны, называют протофильными, они являются основаниями. Если такие соединения служат растворителями, то их называют протофильными растворителями (жидкий аммиак, амины, пиридин). Чем сильнее выражена протофильность растворителя, тем большее число веществ, растворенных в нем, ведут себя как кислоты, тем отчетливее проявляется различие в их силе.

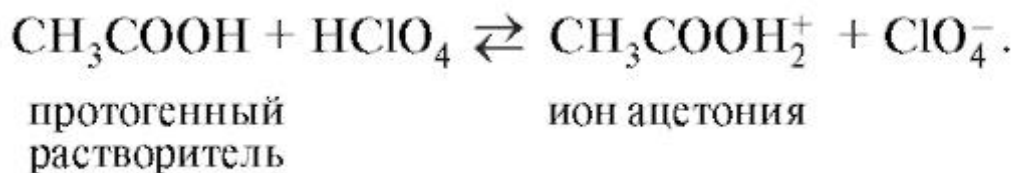
Соединения, способные отдавать протоны, называют протогенными, они являются кислотами (серная, азотная, уксусная кислота). Если они служат при этом растворителями, то их называют протогенными растворителями. Чем легче молекулы растворителя отдают протоны, тем большее число веществ в этом растворителе проявляет основные свойства.

Апротонные растворители - вещества, не демонстрирующие кислотных и основных свойств либо демонстрирующие их очень слабо. Они не способны отдавать или принимать протоны. К таким растворителям относят бензол и большинство углеводородов.

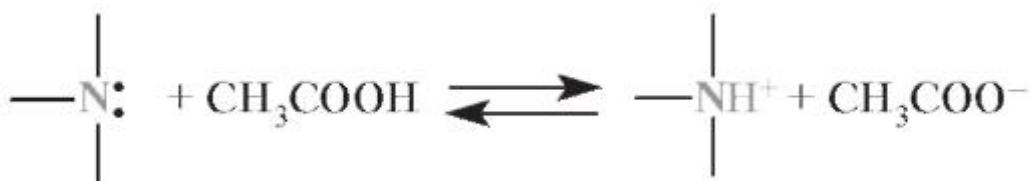
Хотя деление растворителей на протолитические и апротонные общепринято, известные в настоящее время экспериментальные данные, полученные, в частности, при исследовании ЛВ, свидетельствуют о том, что понятие «апротонность» весьма условно. К примеру, многие углеводороды, считающиеся инертными апротонными растворителями, являются не только донорами протонов (-СН-кислотами), но и Н-акцепторами (бензол в ряде случаев выступает как основание).

Рассмотрим примеры определения ЛВ в неводных растворителях. Как уже отмечалось выше, аминофеназон (амидопирин) - очень слабое основание, поэтому количественное определение его в водном растворе невозможно. Его основные свойства значительно возрастают в ледяной уксусной кислоте. В качестве титрующего агента используют надхлорную кислоту. Механизм превращений может быть представлен следующим образом:

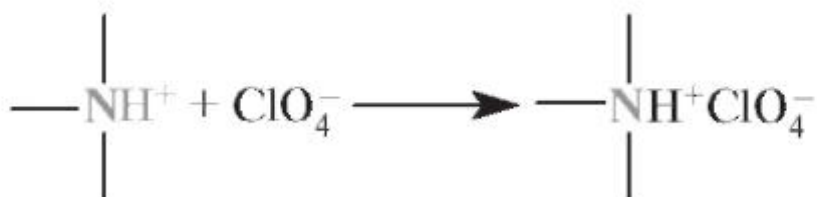
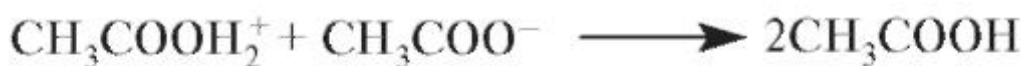
В исходном растворе титранта (HClO_4 в безводной CH_3COOH) устанавливается равновесие:



В титруемом растворе аминафеназон протонируется:



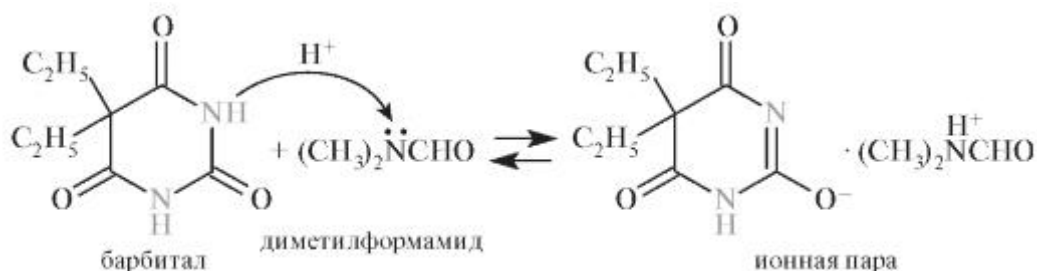
При титровании регенерируется растворитель и образуется соль:



Возможные примеси воды должны быть исключены, поэтому в раствор добавляют уксусный ангидрид: $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} =$

$= 2\text{CH}_3\text{COOH}.$

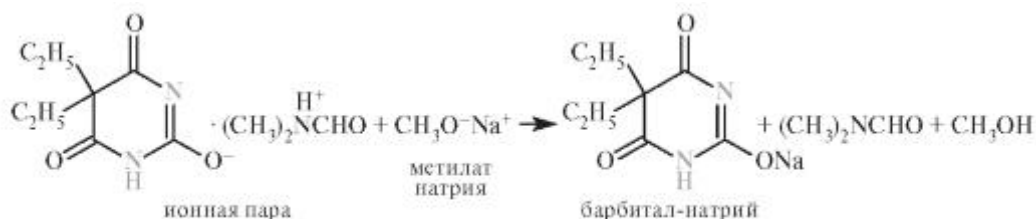
Количественное определение барбитала - слабой -ОН-кислоты - проводят в неводном растворителе основной природы диметилформамиде (ДМФА). В качестве титранта используют раствор NaOH в метаноле. При растворении барбитала в ДМФ устанавливается равновесие:



В среде апротонного растворителя (ДМФА) титрант (гидроксид натрия в метаноле) может быть представлен в виде метилата натрия



При добавлении титранта регенерируется растворитель (метанол и диметилформамид) и образуется соль - барбитал-натрий:



Физико-химические методы в фармации. Для исследования, определения подлинности, количественного определения ЛС органической природы в фармакопейном анализе применяют такие методы, как:

- ИК-спектроскопия, которая позволяет идентифицировать ЛВ по характеристическим частотам;
- спектрофотометрия для прозрачных бесцветных растворов - в ультрафиолетовой части спектра (200-400 нм), для окрашенных растворов - в видимой части спектра (400-800 нм);
- высокоэффективная жидкостная (ВЭЖХ) и другие виды хроматографии;
- масс-спектрометрия в сочетании с хроматографией (хроматомасс-спектрометрия);
- спектроскопия ядерно-магнитного резонанса, электронного парамагнитного резонанса;
- рамановская спектроскопия;
- электрохимические методы (вольтамперометрия, амперометрия, кулонометрия).

Контрольные вопросы и задания

- Как влияют физико-химические свойства ЛВ на проявление ими биологической активности? Приведите примеры.

- Какое влияние оказывает введение заместителей на биологическую активность ЛВ?
- Назовите особенности испытаний качества ЛС органической природы. К какому типу реакций - общегрупповым или специфическим - относятся реакции образования красителей?
- Назовите стадии получения азокрасителя, укажите необходимые значения pH для проведения реакций.
- Перечислите фармакопейные методы количественного определения ЛВ.
- Перечислите физико-химические методы анализа ЛВ органической природы.

10.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ АЦИКЛИЧЕСКИХ И КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Спирты

Спирты - это производные углеводов, молекулы которых содержат гидроксильные группы (табл. 10.1).

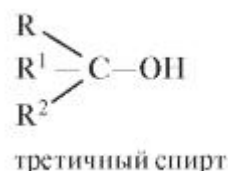
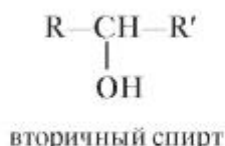
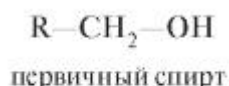
Таблица 10.1. Лекарственное средство этанол - представитель класса спиртов

Лекарственное средство	Фармакологическая группа
Спирт этиловый Этанол 95% <i>Spiritus aethylicus</i> C_2H_5OH C_2H_6O Мг 46,1	Органический растворитель для получения настоек, экстрактов, а также в виде 50-70% раствора для наружного применения в качестве дезинфицирующего средства и раздражающего средства в виде обтираний и компрессов

В зависимости от числа гидроксильных групп спирты бывают одно- или многоатомные:



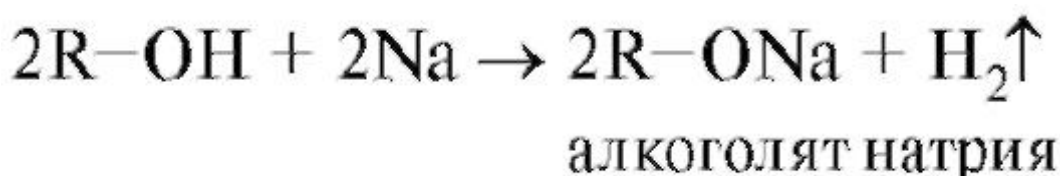
В зависимости от того, при каком атоме углерода (первичном, вторичном или третичном) находятся гидроксильные группы, различают первичные, вторичные и третичные спирты:



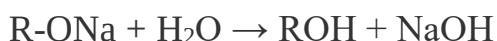
Введение гидроксильной группы в молекулу углеводорода повышает его растворимость в воде. Действительно, спирты, особенно низшие, хорошо растворяются в воде. С увеличением длины углеродной цепи растворимость спиртов уменьшается. Как правило, вторичные спирты более растворимы, чем первичные, а третичные — более растворимы, чем вторичные.

Закономерно изменяется и температура кипения спиртов: она возрастает от первичных спиртов к третичным. Спирты, содержащие менее 12 атомов углерода, представляют собой жидкости. Температура кипения многоатомных спиртов выше за счет увеличения числа межмолекулярных водородных связей.

Химические свойства спиртов определяются их функциональной группой — гидроксильной группой —ОН. Спирты являются слабыми ОН-кислотами, поэтому щелочные металлы вытесняют из спиртов водород:

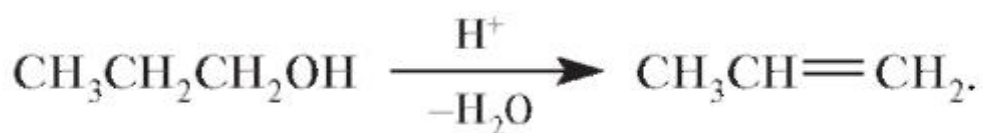


Образующиеся алкоголяты легко гидролизуются:

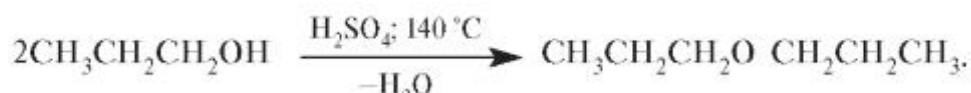


С увеличением числа ОН-групп кислотные свойства спиртов возрастают, что связано с высокой электроотрицательностью кислорода и ослаблением О-Н-связи соседнего гидроксила.

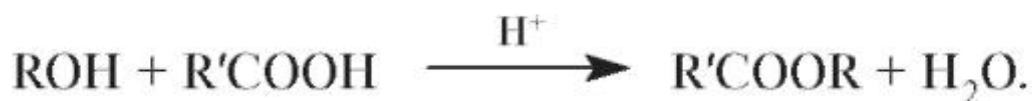
Спирты при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты могут вступать в реакцию внутримолекулярной дегидратации:



В более мягких условиях (температура 170 °С, каталитические

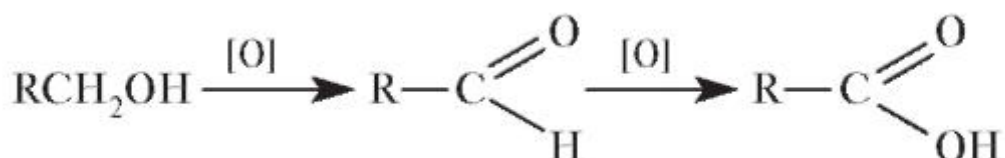


При взаимодействии спиртов с карбоновыми кислотами (в присутствии следов сильных минеральных кислот) образуются сложные эфиры.

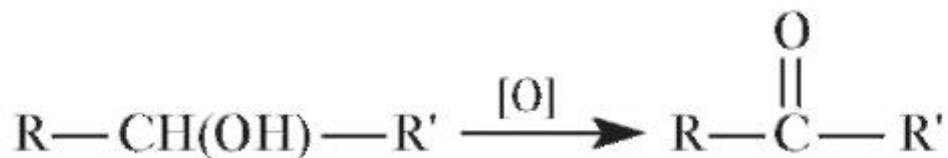


Реакция образования сложных эфиров называется этерификацией. Вода в присутствии кислот или щелочей разлагает сложные эфиры с образованием исходных веществ - кислоты и спирта.

Первичные и вторичные спирты легко окисляются, причем при окислении первичных спиртов образуются альдегиды, которые окисляются в карбоновые кислоты:



Вторичные спирты окисляются до кетонов:



Для окисления применяют соединения марганца(IV), марганца(VII), хрома(VI).

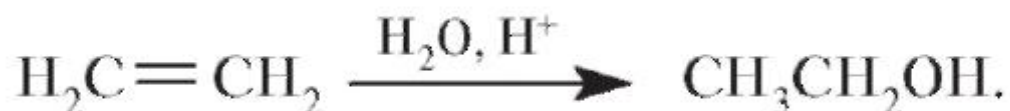
Третичные спирты окисляются с большим трудом.

Низшие спирты не поглощают в УФ-области спектра и используются в спектрофотометрии как растворители.

Спиртами алхимии называли летучие вещества (от лат. *spiritus* - дух), выделяющиеся при получении вина.

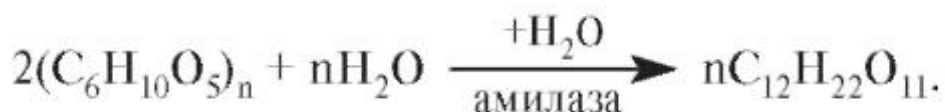
Получение

Синтетический этиловый спирт получают гидратацией этилена в присутствии фосфорной (или серной) кислоты:

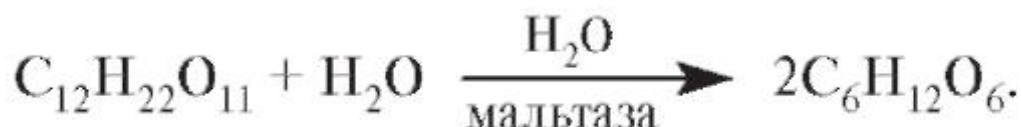


Значительное количество этилового спирта, так называемый гидролизный спирт, получают из отходов лесной промышленности.

При получении спирта брожением пищевого сырья, содержащего крахмал зерновых культур, картофеля, к нему добавляют солод - измельченные проросшие зерна ячменя. Содержащийся в солоде ферментамилаза катализирует превращение крахмала в мальтозу:



Затем под влиянием фермента мальтазы дрожжей дисахарид мальтоза превращается в глюкозу:



Глюкоза под влиянием зимазы дрожжей дает конечные продукты брожения - спирт и углекислый газ:



Для брожения наиболее благоприятна температура 25-30 °С.

Образующийся спирт содержит сивушные масла - побочные продукты, образующиеся в процессе брожения: уксусный альдегид, смесь высших спиртов и карбоновых кислот и некоторых других веществ.

Спирт, предназначенный для медицинских целей, очищают от токсичных сивушных масел фильтрованием через активированный уголь. После этого спирт подвергают дробной перегонке (ректификации).

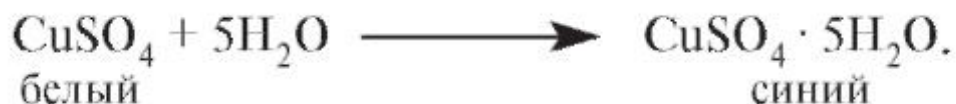
Промышленный спирт-ректификат содержит 95-96% этанола. Удалить дробной перегонкой оставшиеся 4-5% воды из спирта не удастся, так как этиловый спирт, имеющий температуру кипения $T_{\text{кип}} 78,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, образует с водой азеотропную смесь, кипящую при температуре $78,15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Чтобы получить абсолютный спирт, азеотропную смесь освобождают от воды химическим способом. Впервые абсолютный спирт был получен нагреванием спирта со свежепрокаленной негашеной известью CaO :



Абсолютировать спирт можно с помощью безводного хлорида кальция или сульфата меди. Для этого в склянку с притертой пробкой помещают прокаленную, т.е. обезвоженную, соль, например

сульфат меди, затем приливают 95% спирт (из расчета 1 л спирта на 500 г прокаленной соли) и оставляют смесь на 2 сут, время от времени перемешивая ее. Постепенно кристаллы сульфата меди приобретают синюю окраску, что связано с образованием кристаллогидрата:



Затем спирт отгоняют в приемник, снабженный трубкой с натронной известью (смесь едкого натра NaOH и гашеной извести Ca(OH)_2 , поглощающая воду и CO_2 воздуха).

В настоящее время применяют метод абсолютирования спирта с помощью этилата алюминия, который поглощает воду с образованием гидроксида алюминия:



Можно также освободить спирт от воды, добавляя к водному спирту бензол и подвергая смесь перегонке. В этом случае сначала отгоняется постоянно кипящая тройная азеотропная смесь «бензол-вода-спирт» ($T_{\text{кип}} 64,85\text{ }^{\circ}\text{C}$), затем бинарная азеотропная смесь «спирт-бензол» ($T_{\text{кип}} 67,8\text{ }^{\circ}\text{C}$) и, наконец, чистый безводный

спирт (78,3 °C).

Концентрация спирта выражается в массовых или объемных долях в процентах (1 объемный % = 1°). В фармацевтической практике концентрацию спирта выражают обычно в объемных процентах (градусах).

Имеются следующие продажные сорта спирта: 1) *спирт-сырец* 93-95% крепости; этот спирт недостаточно очищен от сивушных масел и альдегидов; 2) *ректифицированный спирт* 95-96%, очищенный и почти без примесей; 3) *абсолютный спирт* 100%, безводный; 4) *денатурированный спирт-сырец*, к которому добавлены пиридиновые основания, метиловый спирт или сивушные масла. Последний очень ядовит и имеет неприятный запах. Чтобы отличить денатурированный спирт от винного, его подкрашивают. Применяется денатурированный спирт только для хозяйственных целей, например для работы спиртовки.

ГФ описывает следующие препараты спирта: безводный, т.е. абсолютный, спирт, и спирт этиловый 95, 90, 70 и 40%. ЕФ содержит 2 статьи: «Этанол (96%)» и «Этанол безводный».

Механизмы действия и биотрансформация

Введение гидроксильной группы в молекулу углеводорода значительно повышает его физиологическую активность (в данном случае наркотические свойства вещества), но увеличение числа гидроксильных групп ведет к уменьшению активности. Например, в отличие от этилового спирта, этиленгликоль и глицерин практически не обладают наркотическим действием.

Кроме того, на физиологическую активность спиртов оказывают влияние следующие факторы:

- длина углеродной цепи - физиологическое действие и токсичность нормальных первичных спиртов возрастают с удлинением углеродной цепи до 6-8 атомов, а затем уменьшаются;
- разветвление углеродной цепи - физиологическая активность спиртов усиливается с разветвлением углеродной цепи (например, изобутиловый спирт более активен, чем нормальный бутиловый);
- положение гидроксильной группы в молекуле - вторичные спирты оказывают более сильное наркотическое действие, чем первичные спирты, а третичные, в свою очередь, более активны, чем вторичные (так, изопропиловый спирт почти в 2 раза активнее нормального пропилового);

- наличие неопределенной связи в молекуле - спирты, имеющие в молекуле неопределенные связи, обладают более сильными наркотическими свойствами; при этом повышается токсичность спирта;

- введение галогенов в молекулу спирта - физиологическое действие спиртов, имеющих в молекуле атомы галогенов, усиливается (к примеру, трибромэтанол $\text{CBr}_3\text{CH}_2\text{OH}$ обладает гораздо большей активностью, чем этанол).

Введение гидроксильной группы в молекулу углеводорода придает соединению сладкий вкус. Это свойство особенно выражено у спиртов с большим числом гидроксильных групп. Например, этиловый спирт $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, как и другие низшие ($\text{C}_1\text{-C}_3$) спирты, обладает характерным алкогольным запахом и жгучим вкусом, а глицерин имеет сладковатый вкус, маннит (шестиатомный спирт) близок по сладости к сахарам.

В медицинской и фармацевтической практике наибольшее значение имеет одноатомный спирт этанол.

Контроль качества

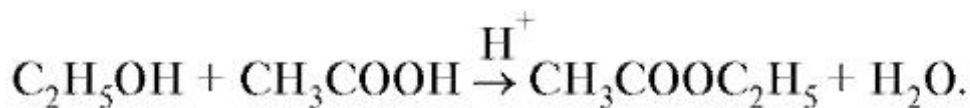
Определение подлинности

Подлинность этилового спирта устанавливают йодоформной пробой - при нагревании препарата с йодом в щелочной среде ощущается запах йодоформа:

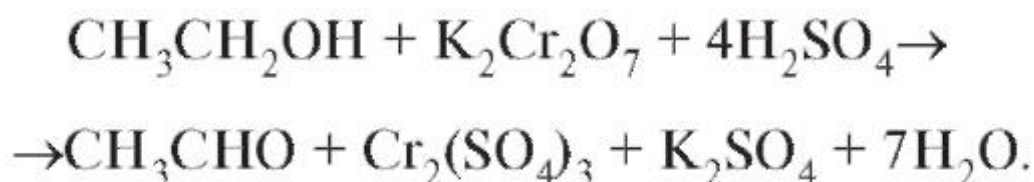


Однако йодоформную пробу могут давать соединения, имеющие этоксильную группу $-\text{OC}_2\text{H}_5$, некоторые кетоны, гидроксикислоты, поэтому ее нельзя считать строго специфичной только для спирта.

Более специфичная реакция на спирт - реакция образования сложных эфиров. Так, при взаимодействии спирта с ледяной уксусной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты образуется уксусно-этиловый эфир, обладающий своеобразным запахом:



Спирт можно окислить дихроматом калия в присутствии серной кислоты до уксусного альдегида со специфическим запахом свежих яблок:



Характерной константой для спирта является плотность, которая растет с уменьшением его содержания в смеси с водой

(табл. 10.2).

Таблица 10.2. Зависимость плотности этанола от его содержания в смеси с водой

Концентрация, %	Плотность при 20 °С
100	0,789
95	0,808-0,812
90	0,826-0,830
70	0,883-0,886
40	0,947-0,949

Для определения подлинности спирта могут быть использованы следующие тесты: определение плотности; снятие ИК-спектра и сравнение его со спектром стандартного образца этанола; окрашивание в синий цвет фильтровальной бумаги, смоченной раствором нитропруссид натрия и пиперазина гидрата, после окисления этанола перманганатом калия в кислой среде (пары альдегида); йодоформная проба.

Испытания на чистоту

Этиловый спирт может быть загрязнен различными примесями, в том числе уксусным альдегидом и уксусной кислотой. Уксусный альдегид можно обнаружить по реакции образования серебряного зеркала.

Если спирт плохо очищен, в нем могут присутствовать токсичные сивушные масла, которые определяют по неприятному специфическому запаху.

Спирт может быть загрязнен различными непредельными восстанавливающими соединениями, которые обесцвечивают перманганат калия (испытание проводят в течение 20 мин).

Примесь метанола в спирте этиловом обнаруживают путем окисления раствором перманганата калия в присутствии фосфорной кислоты:

$$5\text{CH}_3\text{OH} + 3\text{H}_3\text{PO}_4 + 2\text{KMnO}_4 \rightarrow 5\text{HCOH} + 2\text{MnHPO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4 + 8\text{H}_2\text{O}.$$

Образовавшийся формальдегид открывают с помощью хромотроповой кислоты в присутствии концентрированной H_2SO_4 (см. реакции определения подлинности альдегидов). Отрицательная реакция на формальдегид (фиолетовое окрашивание после добавления реактивов не появляется) свидетельствует об отсутствии примеси метилового спирта.

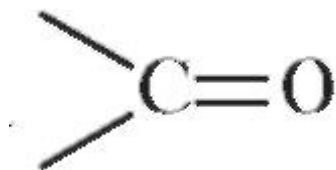
Современные фармакопеи включают в текст ФС образцы хроматограмм с пиками, соответствующими возможным летучим примесям в этаноле.

Количественное определение

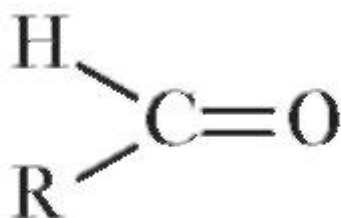
Содержание спирта в лекарственных формах можно установить двумя способами. Один из них основан на определении плотности, другой - температуры кипения водно-спиртовых смесей. Могут быть использованы масс-спектрометрия и ИК-спектроскопия.

Альдегиды и их производные

Альдегидами называют органические соединения, в которых карбонильная



группа связана с водородом и с алифатическим или ароматическим углеводородным радикалом (см. табл. 10.2):



Поскольку водород и углерод имеют близкие значения относительной электроотрицательности, в альдегидах практически отсутствуют межмолекулярные водородные связи, в связи с чем температура кипения альдегидов ниже, чем у соответствующих спиртов или карбоновых кислот. В качестве примера можно сравнить температуру кипения метанола ($T_{\text{кип}}$ 65 °С), муравьиной кислоты ($T_{\text{кип}}$ 101 °С) и формальдегида ($T_{\text{кип}}$ 21 °С).

Формальдегид и ацетальдегид хорошо растворимы в воде в результате образования с ней водородных связей. При удлинении углеродной цепи растворимость в воде снижается. Альдегиды растворяются в органических растворителях, например в спиртах и эфирах. Низшие альдегиды имеют

резкий запах, у альдегидов с 3-6 углеродными атомами весьма неприятный запах, в то время как высшие альдегиды обладают цветочными запахами и применяются в парфюмерии.

В химическом отношении альдегиды весьма реакционноспособные соединения. Наиболее характерны для них реакции нуклеофильного присоединения, что обусловлено присутствием в молекуле электрофильного центра - карбонильного атома углерода.

Многие из этих реакций используют при качественном и количественном анализе ЛС из группы альдегидов потому, что продукты присоединения альдегидов характеризуются определенной для каждого альдегида температурой плавления. Так, альдегиды при встряхивании с насыщенным раствором гидросульфита натрия легко вступают в реакцию присоединения:

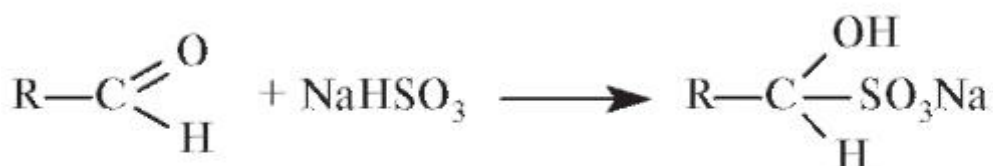


Таблица 10.2. Лекарственные средства - производные альдегидов

Лекарственное средство	Фармакологическая группа
Альдегиды	Антисептическое средство. Применяют в виде 0,5-1% растворов в анатомических и биологических препаратах, в бальзамах и мазях при температуре ниже +9 °С, так как при более низкой температуре происходит образование осадка. Параформ уже не обладает теми свойствами, которыми обладает формальдегид.
Формальдегид, метаналь	
CH ₂ O	
Mr 30,0	
Раствор формальдегида в воде (формалин)	
<i>Solutio Formaldehydi</i>	

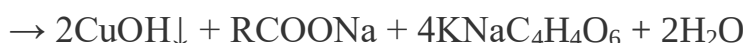
Физико-химические свойства
Формалин — водный раствор формальдегида, содержащий около 40% формальдегида. Прозрачная, бесцветная, обладающая запахом формальдегида жидкость, мутнеющая при стоянии вследствие образования белого осадка параформальдегида. Смешивается во всех отношениях с водой и спиртом. Формалин для предотвращения окисления стабилизируют добавлением метанола (не более 1%). Плотность формалина 1,1109–1,0764 г/см³ и показатель преломления — 1,3766–1,3776 — колеблются в указанных пределах в зависимости от содержания добавленного для стабилизации метилового спирта. Формалин имеет рН от 2,8 до 4,0

Окончание табл. 10.2

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Гексаметилен-тетрамин <i>Hexamethylene-tetramin</i> 1,3,5,7-тетра-азабиспиртан, Метенамин  Уротропин $C_6H_{12}N_4$ Mr 140,2	Пролекарство, поскольку физиологическое действие оказывает формальдегид, выделяющийся при его разложении. Применяют как антисептическое средство при инфекционных процессах в мочевыводящих путях (циститы, пиелиты). Препарат используют также при менингите, энцефалите, арахноидите. В настоящее время в связи с наличием более эффективных средств гексаметилен-тетрамин широкого применения не находит. Гексаметилен-тетрамин является составной частью комбинированных таблеток кальцекс и уробесал. Например, таблетки кальцекс (<i>Tabulettoe «Calcex»</i>) содержат 0,5 г комплексной соли гексаметилен-тетрамина и кальция хлорида. Гексаметилен-тетрамин выпускают в порошке и таблетках по 0,25 и 0,5 г, а также в ампулах по 5–10 мл 40% раствора. Препарат назначают внутрь в порошке и таблетках по 0,5–1,0 г и внутривенно по 5–10 мл 40% раствора. Хранение: в хорошо закупоренных банках, учитывая его способность возгораться	Гексаметилен-тетрамин — бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха. Легко растворим в воде и спирте, растворим в хлороформе, почти нерастворим в эфире. При нагревании возгорается, не плавясь. Водные растворы имеют щелочную реакцию (рН 40% раствора 7,8–8,2). Водные растворы гексаметилен-тетрамина при нагревании гидролизуются до формальдегида и аммиака: $(CH_2)_6N_4 + 6H_2O \rightarrow 6HCON + 4NH_3 \uparrow$ Третичный азот гексаметилен-тетрамина обладает основными свойствами, поэтому с кислотами он образует малорастворимые соли, например, с HCl — $(CH_2)_6N_4 \cdot HCl$, или пикратов (желтый осадок). Гексаметилен-тетрамин обладает способностью давать комплексные соединения с ионами металлов и другими соединениями — $AgNO_3$, $CuCl_2$, I_2

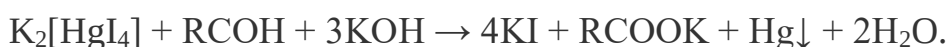
Способностью альдегидов образовывать гидросульфитные производные пользуются как для определения подлинности препарата с альдегидной группой в молекуле, так и для очистки альдегидов и выделения их из смесей с другими веществами, не реагирующими с гидросульфитом натрия.

Альдегиды легко окисляются. Например, альдегиды восстанавливают медь(II) до меди(I). Для проведения реакции к раствору альдегида добавляют реактив Фелинга (щелочной раствор тартратного комплекса меди) и нагревают. Сначала образуется желтый осадок гидроксида меди(I) — $CuOH$, а затем — красный оксида меди(I) (Cu_2O):



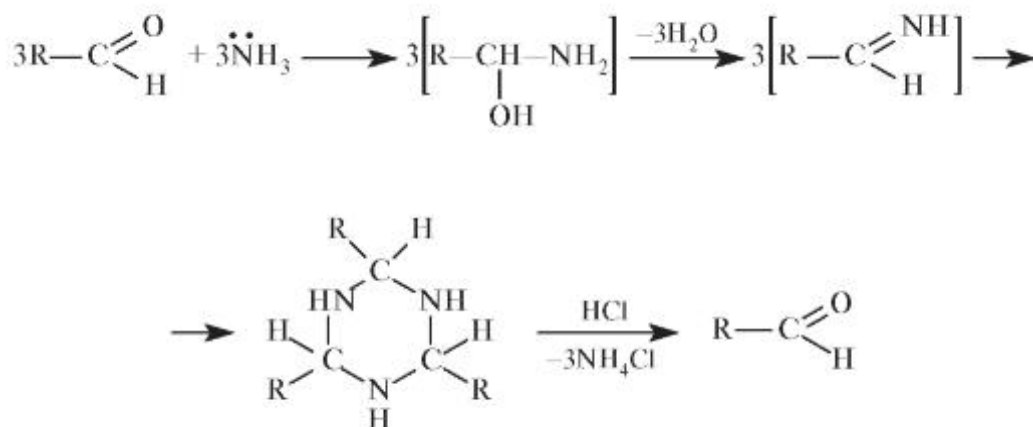
Некоторые другие соединения (например, полифенолы) также окисляются соединениями $Ag(I)$ и $Cu(II)$, т.е. реакция не является специфической.

К окислительно-восстановительным относится также реакция взаимодействия альдегидов с реактивом Несслера в щелочной среде; при этом выпадает темный осадок восстановленной ртути:

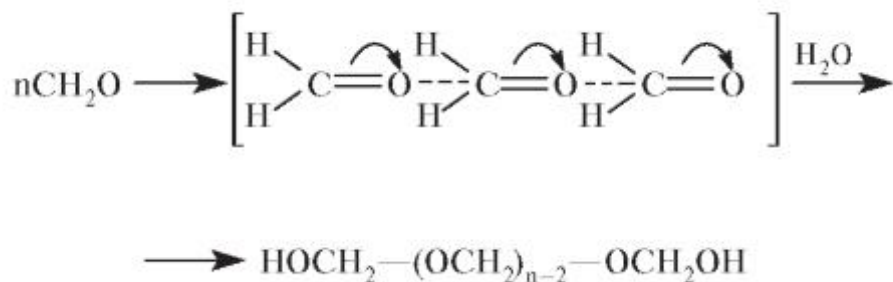


Следует иметь в виду, что реакция с реактивом Несслера более чувствительна, поэтому ее используют для обнаружения примесей альдегидов в ЛС.

Альдегиды также легко присоединяют аммиак. Продукты присоединения обычно малоустойчивы и легко подвергаются дегидратации и полимеризации. Образующиеся в результате полимеризации циклические соединения при нагревании с разбавленными кислотами легко разлагаются, вновь освобождая альдегид:



Формальдегид и уксусный альдегид склонны к полимеризации. Формальдегид полимеризуется, образуя циклические тримеры, тетрамеры или линейные полимеры. Реакция полимеризации протекает в результате нуклеофильной атаки кислорода одной молекулы карбонильного атома углерода другой:



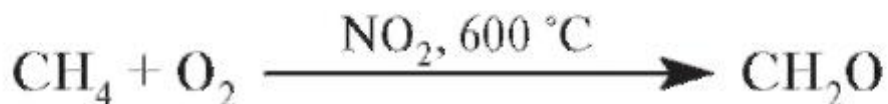
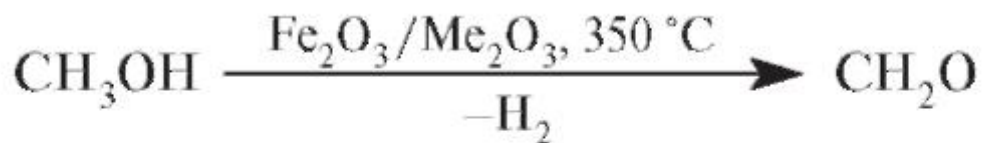
Так, из 40% водного раствора формальдегида (формалина) образуется линейный полимер - параформ ($n = 8-12$), тример и тетрамер.

Раствор формальдегида (формалин)

Формалин (см. табл. 10.1) - 34,5-38,0% раствор формальдегида, в который добавляют метанол для стабилизации (предотвращения полимеризации). Формалин используют для удаления бородавок (фармакопея Великобритании).

Получение

Промышленное производство метанала основано на парофазном окислении метанола с железомолибденовым катализатором или окислением метана:



В лабораторных условиях формальдегид может быть получен дегидрированием метанола над медью или деполимеризацией параформа.

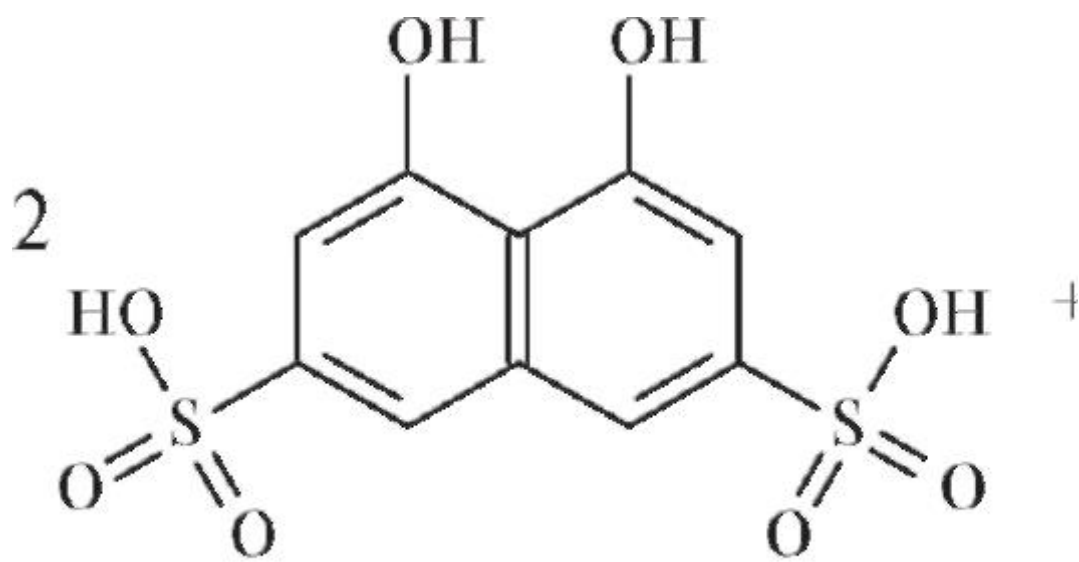
Механизмы действия и биотрансформация

Для альдегидов характерны наркотические и дезинфицирующие свойства. По сравнению со спиртами альдегидная группа усиливает токсичность вещества.

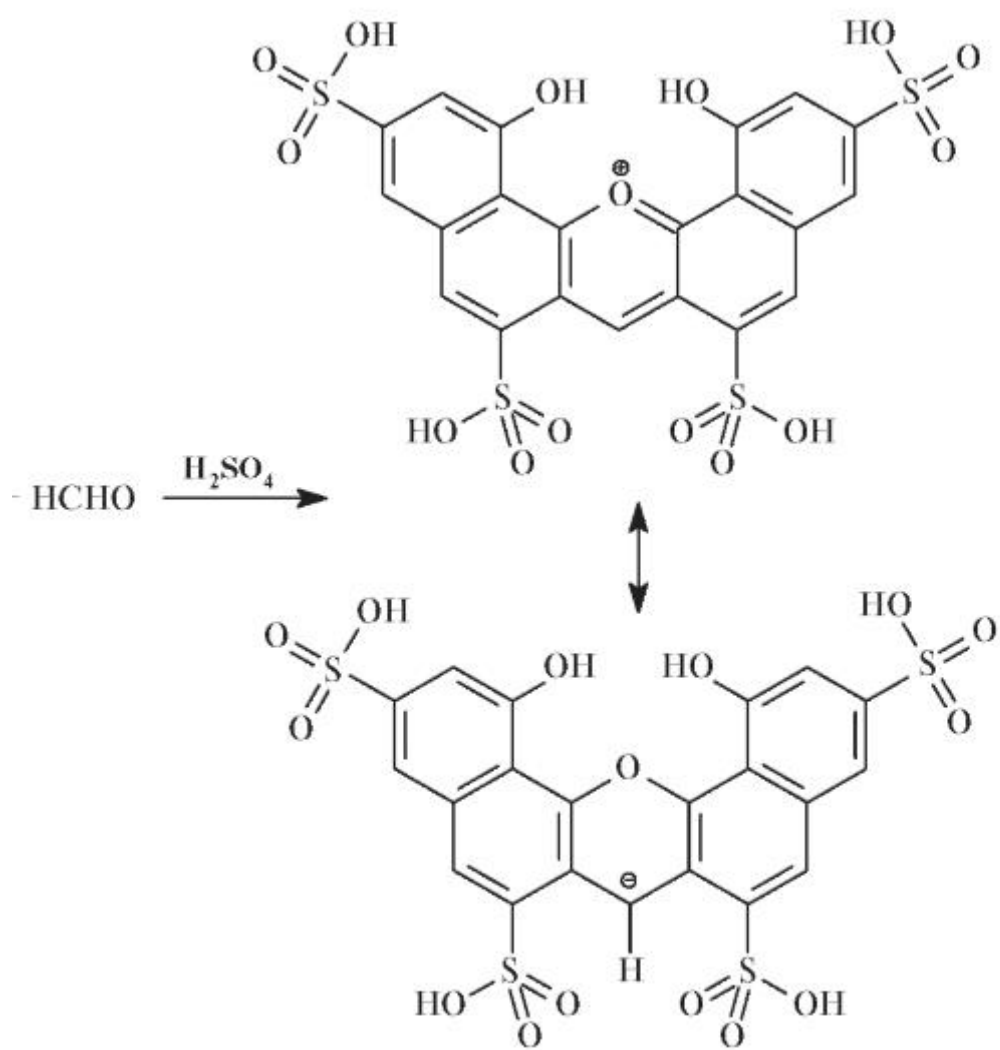
Контроль качества

Определение подлинности

Если 1 мл исследуемого раствора (10 мл отфильтрованного раствора формалина с 50 мл воды, не содержащей CO_2) разбавить 10 мл воды и к 0,05 мл полученной смеси добавить 1 мл 15 г/л раствора натриевой соли хромотроповой кислоты, 2 мл воды и 8 мл концентрированной серной кислоты, то в течение 5 мин появляется сине-фиолетовое или красно-фиолетовое окрашивание:

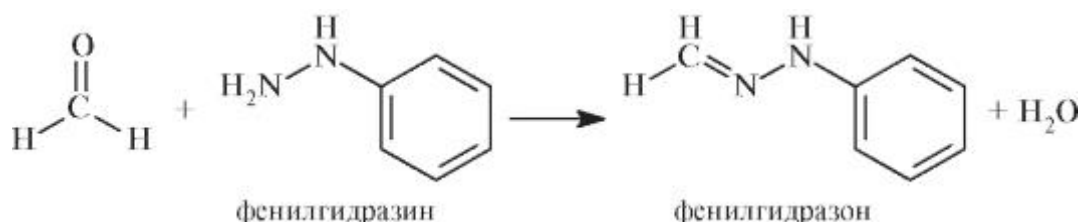


хромотроповая кислота



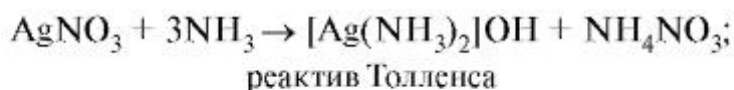
ионы равновесных мезомерных форм,
содержащие хромогенные цепи

Для определения подлинности формальдегида могут быть использованы реакции с азотсодержащими нуклеофильными соединениями, например с первичными аминами. Образующиеся N-замещенные имины (основания Шиффа) малорастворимы, некоторые из них окрашены, другие дают окрашенные соединения с ионами тяжелых металлов. Например, при добавлении к 0,1 мл исследуемого раствора формалина 10 мл воды и 2 мл 10 г/л свежеприготовленного раствора фенилгидразина гидрохлорида образуется фенилгидразон:



Фенилгидразон при взаимодействии с раствором калия феррицианида $K_3[Fe(CN)_6]$ вступает в реакцию замещения лигандов (CN^-) во внутренней сфере комплексного иона с образованием продукта красного цвета.

При смешивании 0,5 мл исследуемого раствора с 2 мл воды и 2 мл раствора серебра нитрата в слабощелочном растворе аммиака при нагревании на водяной бане образуется серый осадок серебряного зеркала:



Испытания на чистоту

Испытуемый раствор должен быть бесцветным. При оценке его кислотности (примесь муравьиной кислоты) применяют индикаторный метод: к 10 мл и 1 мл раствора фенолфталеина добавляют не более 0,4 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, чтобы раствор приобрел красную окраску.

Содержание метанола (9,0-15,0%об.) определяют методом газовой хроматографии, используя в качестве внутреннего стандарта этанол.

Содержание сульфатной золы, определяемой для навески в 1,0 г, не должно превышать 0,1%.

Количественное определение

В мерную колбу объемом 100 мл, содержащую 2,5 мл воды и 1 мл раствора натрия гидроксида, добавляют 1,000 г исследуемого

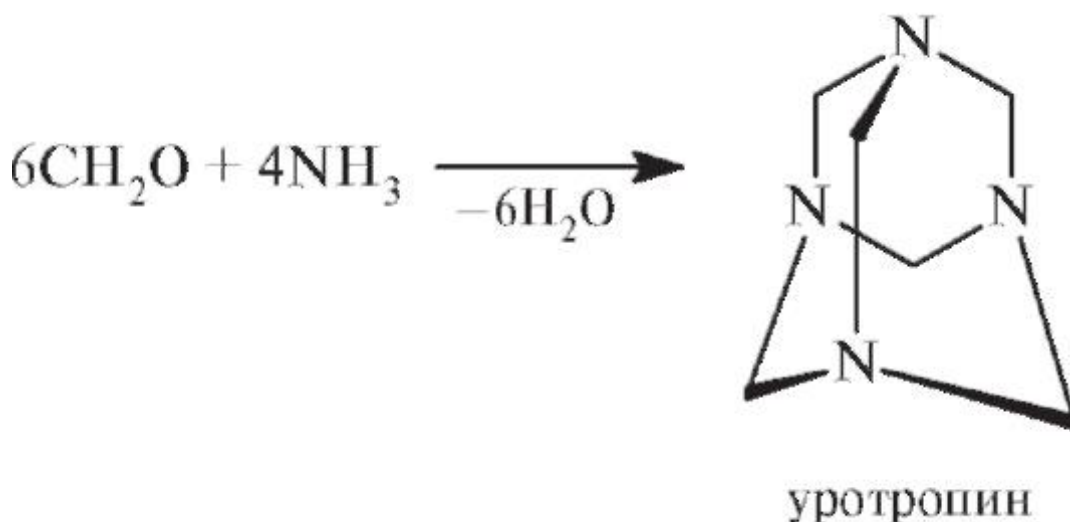
раствора, встряхивают и доводят водой до метки. К 10,0 мл раствора добавляют 30,0 мл 0,05 моль/л йода, перемешивают и приливают 10 мл разбавленного раствора натрия гидроксида. Через 15 мин добавляют 25 мл разбавленной серной кислоты и 2 мл раствора крахмала. Титруют 0,1 мл натрия тиосульфата.

1 мл 0,05 моль/л раствора йода эквивалентен 1,501 г CH_2O .

Метенамин (гексаметилентетрамин, уротропин, тетраазаадамантан) (см. табл. 10.1) можно рассматривать как пролекарство, поскольку физиологическое действие оказывает формальдегид, выделяющийся при разложении метенамина в кислой среде.

Получение

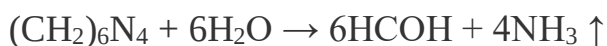
Метенамин получают конденсацией метаноля и аммиака из водных растворов. Промежуточный продукт реакции - гексагидро-1,3,5-триазин превращается в уротропин:



Контроль качества

Определение подлинности

При нагревании смеси препарата с разведенной серной кислотой выделяется аммиак:



Метенамин можно обнаружить, используя реакции подлинности для формальдегида.

Испытания на чистоту

В препарате не допускается присутствие примесей органических соединений, параформа, солей аммония. В определенных пределах допустимы примеси хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов.

Количественное определение

Для количественного определения метенамина используют метод нейтрализации. Для этого навеску препарата нагревают с избытком 0,1 моль/л раствора серной кислоты. Избыток кислоты оттитровывают раствором щелочи с концентрацией 0,1 моль/л (индикатор - метиловый красный).

На способности гексаметиленetetрамина давать с йодом тетраиодиды основан йодометрический метод количественного определения вещества.

Контрольные вопросы и задания

- Какую функциональную группу содержат спирты?
- Опишите способы получения этанола.
- Что такое йодоформная проба?
- Перечислите основные реакции подлинности этанола, приведите уравнения реакций.
- Назовите источники примесей в этаноле. Напишите уравнения химических реакций, лежащих в основе испытания этанола на чистоту.
- Какие методы количественного определения этанола используют в фармацевтическом анализе?
- Какая реакция используется как для определения подлинности, так и для очистки альдегидов?
- Какие специфические реакции определения подлинности альдегидов применяют в фармацевтическом анализе?
- Каковы механизмы взаимодействия формальдегида с хромотроповой кислотой?
- Опишите механизм определения подлинности формальдегида реакцией с фенилгидразином.
- Каков механизм образования параформа?

- Какова массовая доля формалина в формальдегиде?
- Каковы механизмы биотрансформации альдегидов?
- Приведите механизм реакции серебряного зеркала с реактивом Толленса.
- Как определить примесь муравьиной кислоты в формальдегиде?
- Какой хроматографический метод используется для определения примеси метанола в формальдегиде?
- При количественном определении формальдегида 1 мл 0,05 моль/л раствора йода эквивалентен 1,501 г CH_2O .
- Приведите фармакопейные способы количественного определения метенамина.

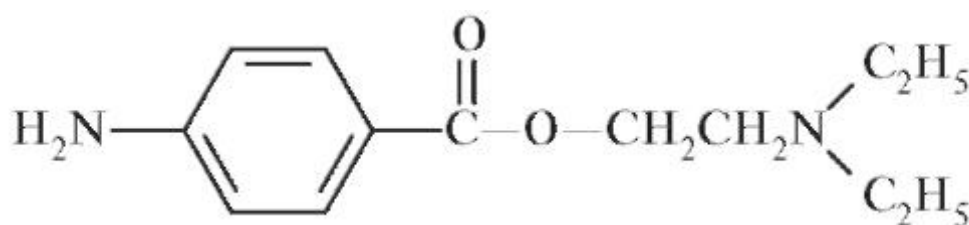
Простые эфиры

Эфиры представляют собой кислородсодержащие органические соединения общей формулы $\text{R}_1\text{-O-R}_2$ (табл. 10.3).

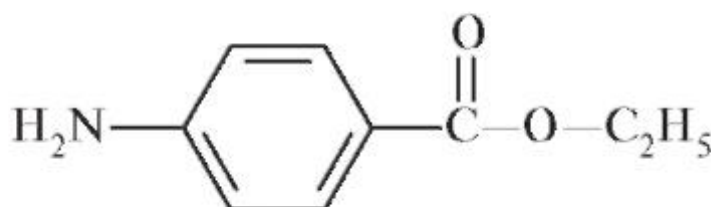
В зависимости от характера радикала R_1 различают 3 типа эфиров:

- простые эфиры, R_1 - углеводородный радикал;
- сложные эфиры неорганических кислот, R_1 - остаток неорганической кислородсодержащей кислоты: например, азотной ($-\text{NO}_2$), азотистой ($-\text{NO}$), серной ($-\text{SO}_3\text{H}$);
- сложные эфиры карбоновых кислот, R_1 - остаток карбоновой кислоты: например, ацил $\text{CH}_3\text{CO-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO-}$.

Среди ЛС часто встречаются соединения, в молекуле которых наряду с другими функциональными группами имеется эфирная группа, - например, некоторые местноанестезирующие средства (новокаин, анестезин):



НОВОКАИН



анестезин

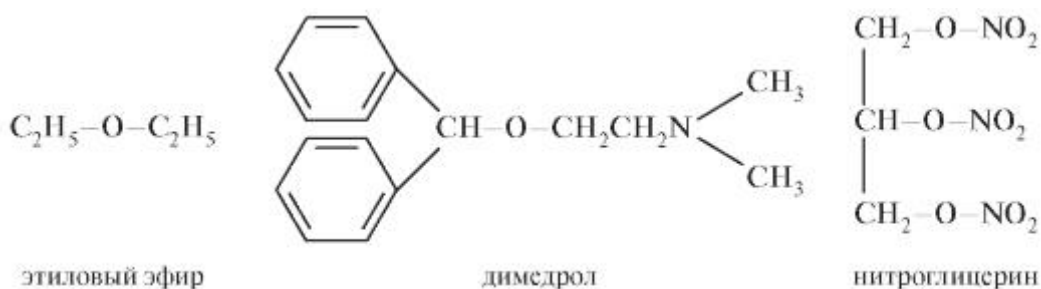
К эфирам относятся также индолы, многие кортикостероидные препараты, некоторые гормоны и витамины.

Таблица 10.3. Лекарственные средства - производные эфиров

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Эфир Дихлоридный эфир — <i>Diethyl ether</i> (эфир для наркоза, эфир медицинский) 1,1-окси-бис-этан $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ Mг 74,1	Наркотическое средство (общеснестезирующее). Эфир для наркоза применяют как средство для ингаляционного наркоза от 2 до 25%об. Эфир медицинский применяют для обработки кариозных полостей и корневых каналов зуба (подготовка к пломбированию)	Бесцветная, прозрачная, весьма подвижная, легко воспламеняющаяся летучая жидкость жгучего вкуса со своеобразным запахом. Эфир растворим в 12 частях воды, смешивается во всех отношениях со спиртом, бензолом, хлороформом, петролейным эфиром, жирными и эфирными маслами. Эфир для наркоза: $T_{\text{кип}} 34-35^\circ\text{C}$; $\rho = 0,714-0,716 \text{ г/см}^3$. Разлагается под действием света, тепла, воздуха и влаги с образованием токсичных альдегидов, кетонов и пероксидов, раздражающих дыхательные пути. Пары эфира с воздухом, кислородом и закисью азота образуют взрывчатую смесь
Димедрол <i>Dimedrolum</i> N, N-диметил-2-(дифенилметокси)-этиламина гидрохлорид $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ Mг 291,8	Противогистаминное средство. Проявляет также свойства слабого спазмолитического	Белый гигроскопичный мелкокристаллический порошок. Для растворения 1 г димедрола необходимо менее 1 мл воды (очень легко растворим в воде). Легко растворим в спирте и хлороформе (1 г димедрола растворяется в 1-10 мл растворителя). $T_{\text{пл}} 168-172^\circ\text{C}$. Полосы поглощения раствора этанола имеют максимумы: $\lambda_{\text{max}1} = 252 \text{ нм}$ и $\lambda_{\text{max}2} = 263 \text{ нм}$. Субстанция содержит не менее 99,0 и не более 101,0% N, N-диметил-2-(дифенилметокси)-этиламина гидрохлорида

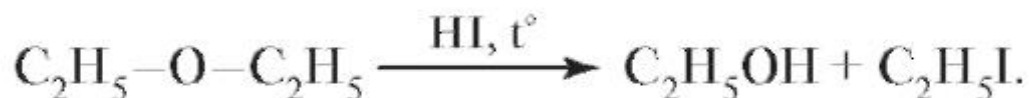
Сложные эфиры широко распространены и в природе. Приятные ароматы цветов, плодов, ягод в значительной степени обусловлены присутствием в них сложных эфиров. Многочисленные жиры, масла по своему химическому строению также представляют собой сложные эфиры.

В медицинской практике из соединений, имеющих в качестве функциональной только эфирную группу, применяют эфир этиловый, димедрол, нитроглицерин:

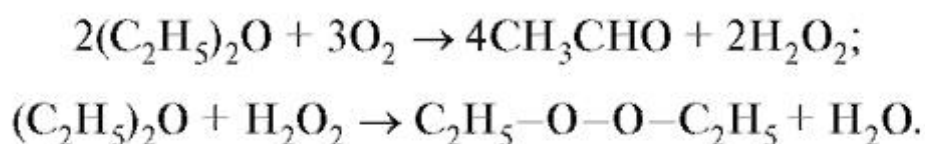


Низшие алифатические эфиры - легколетучие соединения, обладающие характерным запахом. Температура кипения и плотность их ниже, чем у спиртов с тем же числом углеродных атомов. Простые эфиры не смешиваются с водой и малорастворимы в ней. Они легко растворяются в органических растворителях и сами растворяют многие органические вещества.

Простые эфиры - нейтральные и малореакционноспособные вещества. Они не реагируют с металлическим натрием, не гидролизуются ни водными растворами щелочей, ни разбавленными кислотами, и только йодоводородная кислота реагирует с простыми эфирами:

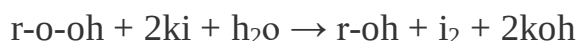


Простые эфиры легко окисляются даже кислородом воздуха с образованием взрывоопасных пероксидов и водородпероксидов, что ограничивает область их применения. Это следует учитывать также при получении, хранении, испытаниях. Например, в этиловом (диэтиловом) эфире при самопроизвольном окислении кислородом воздуха могут происходить следующие процессы:



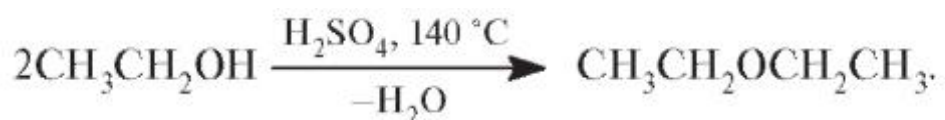
Образование пероксидов этилидена является главной причиной взрыва, поэтому, прежде чем перегонять эфир, необходимо выполнить пробу на пероксиды.

О присутствии пероксидов судят по выделяющемуся йоду из раствора йодида калия при взбалтывании его с пробой эфира:



При обнаружении пероксидов их удаляют восстановителями: FeSO_4 , SnCl_2 . Эффективного удаления пероксидов можно достичь, пропуская эфир через хроматографическую колонку, заполненную оксидом алюминия Al_2O_3 . В медицинской практике используют эфир медицинский (*Aether medicinalis*) и эфир для наркоза (*Aether pro narcosi*), которые отличаются степенью очистки.

В промышленности этиловый эфир получают дегидратацией этилового спирта:



В процессе производства и хранения эфира происходит образование различных побочных продуктов, например: кислот (уксусная, сернистая и серная), непредельных соединений (этилен), уксусного альдегида и различных пероксидов. Кроме того, эфир может содержать примеси воды и этилового спирта.

Для очистки от кислот и других примесей эфир промывают водой, высушивают безводным хлоридом кальция и подвергают фракционной

перегонке над кристаллическим гидроксидом натрия, удаляя остатки воды и спирта.

Как уже отмечалось, чрезвычайно опасной примесью являются пероксиды, которые могут служить причиной несчастных случаев. Особую осторожность следует соблюдать при перегонке долго хранившегося эфира. Для очистки от пероксидов перед перегонкой к эфиру добавляют сульфат железа(II), который восстанавливает пероксиды, окисляясь до железа(III).

Дополнительную очистку эфира для наркоза проводят с помощью гидросульфита натрия NaHSO_3 и щелочного раствора перманганата калия KMnO_4 , которые взаимодействуют с примесями альдегидов и непредельных соединений. Затем эфир вновь промывают, сушат и перегоняют.

Подлинность препарата устанавливают по его физическим константам. Физические свойства фармакопейных препаратов диэтилового эфира сходны. Они лишь незначительно различаются по температуре кипения и плотности (см. табл. 10.3).

Следует строго соблюдать правила работы с серным эфиром. При проведении анализа вблизи не должно быть источников огня. Эфир должен быть предварительно проверен на содержание пероксидов по реакции с раствором йодида калия. При визуальном наблюдении не должна появляться желтая окраска ни эфирного, ни водного слоя.

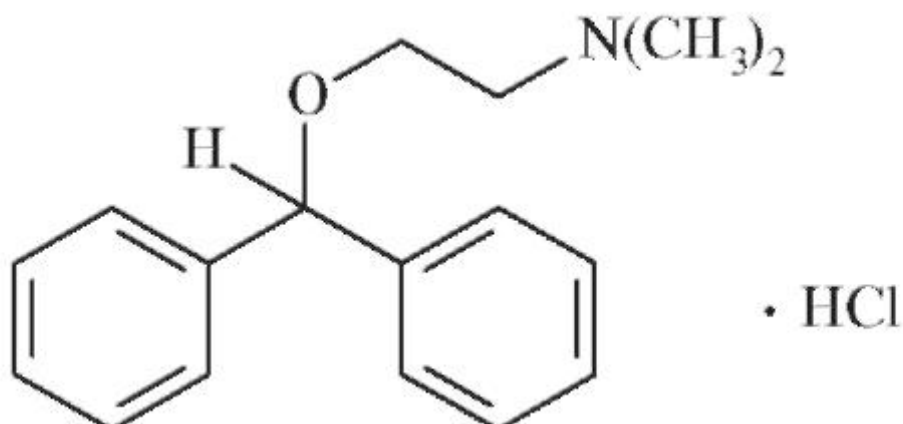
При испытаниях на чистоту определяют кислотность, плотность, температуру перегонки (дистилляции). В препаратах эфира должны отсутствовать альдегиды и вещества с посторонним запахом. Нелетучие примеси определяют по массе остатка, полученного после выпаривания и высушивания (при 100-105 °C) 50 мл препарата. Остаток не должен превышать 0,001 г.

Не допускается образование осадка; окраска раствора может быть от желто-бурой до серовато-бурой. В случае эфира для наркоза недопустимо изменение окраски, помутнение, допускается лишь слабая опалесценция.

В фармакопейном препарате «Эфир для наркоза» проводят определение содержания воды. С этой целью 20 мл препарата взбалтывают с 0,005 г пикриновой кислоты (2,4,6-тринитрофенол) в сухой пробирке с притертой пробкой. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски эталонного раствора. Если в препарате присутствует вода, то пикриновая кислота, растворяясь в ней, дает желтую окраску водного слоя.

Димедрол Структура и свойства

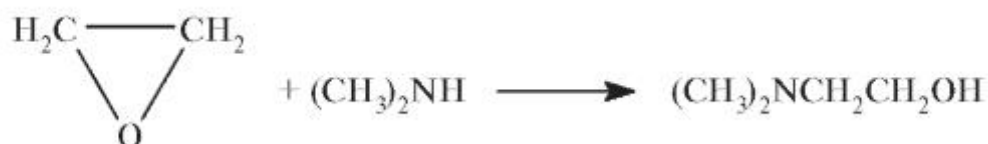
Димедрол (дифенилгидрамин гидрохлорид) относится к классу простых арилалифатических эфиров:



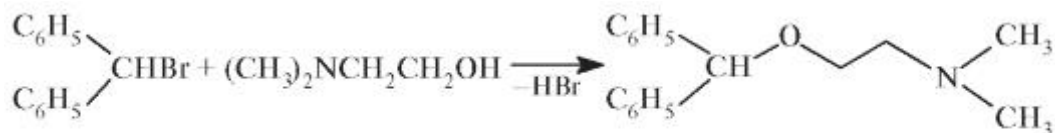
Его можно рассматривать как продукт этерификации ароматического спирта бензгидрола и алифатического спирта диметиламиноэтанола.

Получение

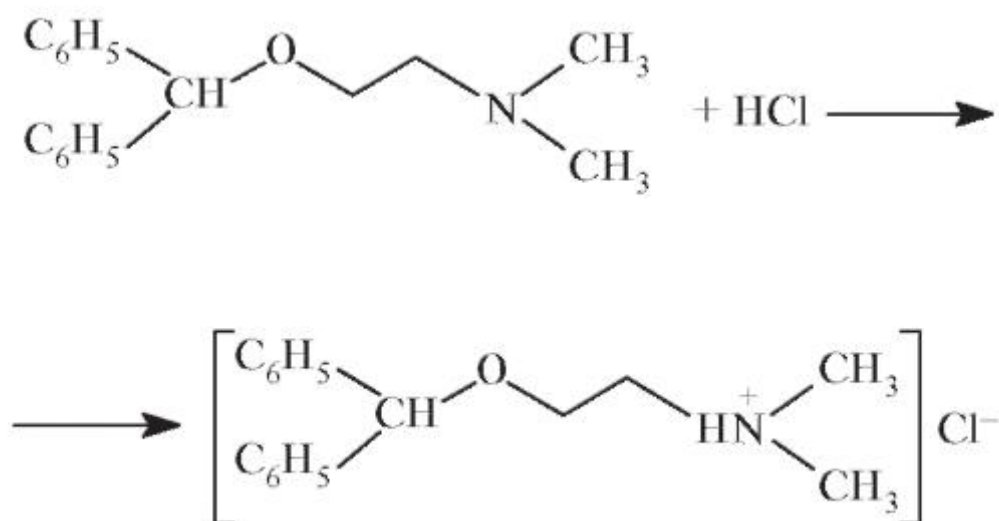
Получение димедрол осуществляют нуклеофильным замещением брома в дифенилбромметане диметиламиноэтанолом, который синтезируют из этиленоксида и диметиламина:



При нагревании раствора дифенилбромметана и диметиламиноэтанола в толуоле в щелочной среде образуется простой эфир:



Образующееся основание переводят в соль, действуя хлороводородной кислотой:



Механизмы действия и биотрансформация

Димедрол - блокатор гистаминных H₁-рецепторов, обладает выраженной антигистаминной активностью, оказывает местноанестезирующее действие, расслабляет гладкую мускулатуру в результате непосредственного спазмолитического действия.

Контроль качества

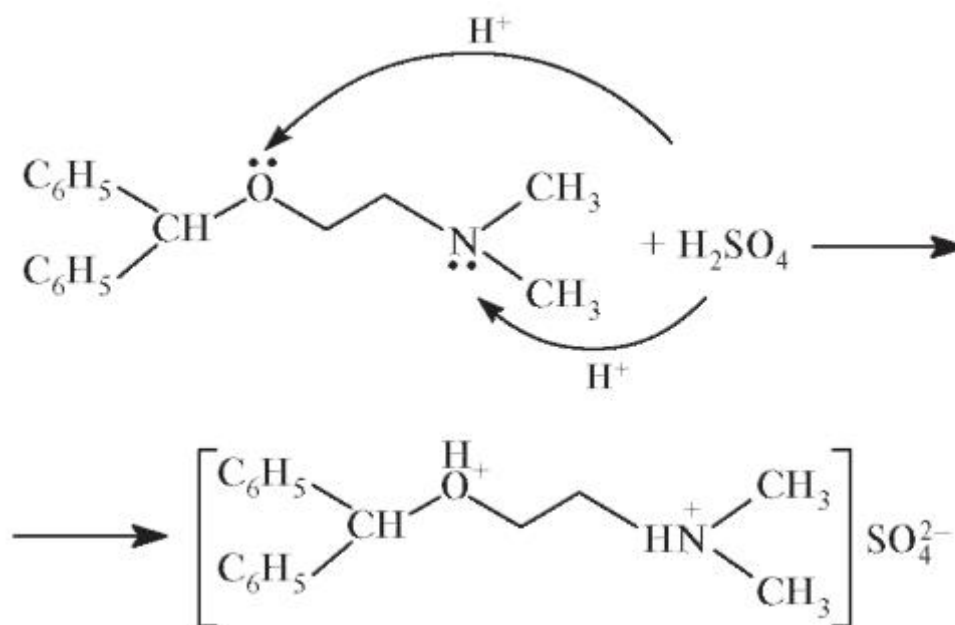
Определение подлинности

Подлинность ЛС может быть установлена при использовании нескольких методов: по температуре плавления (168-172 °С); методом электронной спектроскопии в УФ-области: спиртовой раствор (0,05%) имеет максимумы поглощения при 253, 258 и 264 нм.

ИК-спектр снимают между дисками из KBr и сравнивают со спектром стандартного образца.

Для определения подлинности используют реакцию образования окрашенных оксониевых солей с концентрированными кислотами.

Например, при взаимодействии с концентрированной серной кислотой в результате кислотно-основного взаимодействия образуется желтая соль:



Окраска переходит из желтой в красную при добавлении азотной кислоты. При экстракции продукта реакции в хлороформ органическая фаза окрашивается в фиолетовый цвет.

В дополнение к приведенным испытаниям подлинности определяют хлорид-ион по реакции с нитратом серебра.

Испытания на чистоту

Водный раствор (1,0 г в 20 мл) должен быть прозрачным, а его окраска - не превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

Исследуемый водный раствор имеет рН 4,0-6,0.

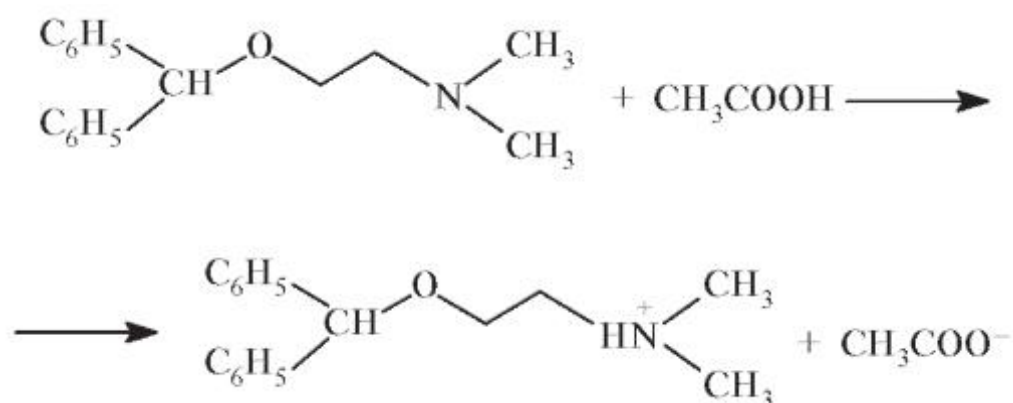
Родственные примеси определяют методом хроматографии в тонком слое. Подвижная фаза - смесь 1 объема диэтиламина, 20 объемов метанола, 80 объемов хлороформа. Проявляющий реагент - серная кислота при нагревании. Интенсивность окраски пятен на хроматограмме не должна превышать интенсивность окраски пятен 1,0% раствора стандарта.

Потеря в массе при высушивании (100-105 °С) для навески 1,000 г не должна превышать 0,5%. Сульфатная зола - не более 0,1% для навески 1,0 г.

Количественное определение

Количественное определение проводят, растворяя точную навеску субстанции (около 0,4 г) в 50 мл смеси уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты (7:3). Титруют 0,1 моль/л раствором HClO_4 , определяя точку эквивалентности потенциометрическим методом.

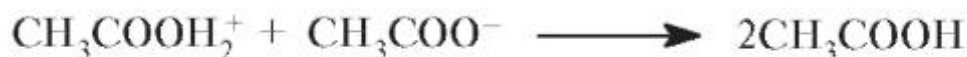
Димедрол в ледяной уксусной кислоте протонируется:



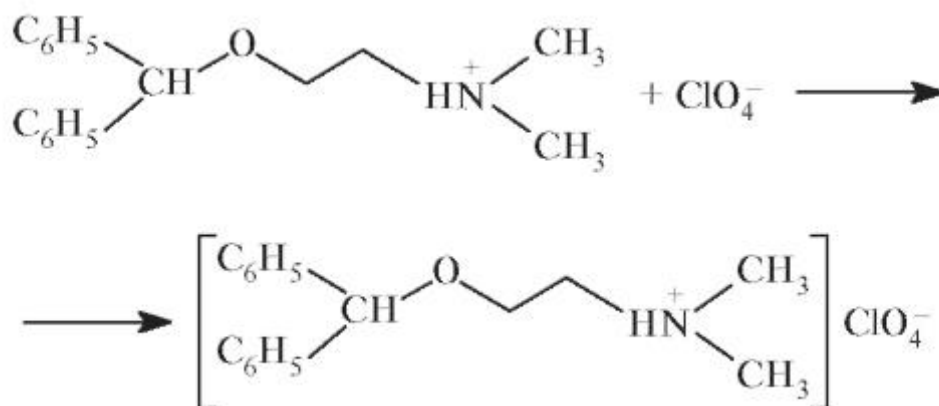
В растворе титранта протекает реакция образования катиона ацетония:



При титровании происходит регенерация растворителя:



и образование соли:



При достижении точки эквивалентности в растворе не остается частиц с основными свойствами, кислотность среды увеличивается при добавлении каждой лишней капли HClO_4 и происходит резкий скачок потенциала.

Контрольные вопросы и задания

- Как структурно отличаются простые и сложные эфиры?
- Приведите примеры ЛВ, содержащих эфирную группировку.

- Чем отличаются эфир медицинский и эфир для наркоза?
- Как получают этиловый эфир в промышленности?
- Каковы способы очистки этилового эфира от примесей?
- Опишите способы определения подлинности этилового эфира.
- Каковы правила работы с серным (этиловым) эфиром?
- Как определить примесь пероксидов в серном эфире?
- Опишите способ определения воды в фармакопейном препарате «Эфир для наркоза».
- Покажите, что дифенидгидрамин (димедрол) относится к классу простых арилалкифатических эфиров.
- Охарактеризуйте терапевтическое применение димедрола.
- Какими фармакопейными методами определяют подлинность димедрола?
- Что такое оксониевые (ониевые) соединения? Почему они окрашены?
- Каким методом определяют родственные примеси в димедроле?
- Известно, что количественное определение димедрола производят методом кислотно-основного титрования. Опишите сущность метода. Укажите титрант. Поясните, что означает «потенциометрическое определение точки эквивалентности».

Карбоновые кислоты алифатического ряда и их производные

Карбоновые кислоты - это соединения, в которых функциональной группой является карбоксильная группа $-\text{COOH}$. При взаимодействии карбоновых кислот с металлами или гидроксидами металлов образуются соли (табл. 10.4).

По физическим свойствам карбоновые кислоты представляют собой жидкости или твердые вещества. Присутствие карбоксильной группы увеличивает растворимость вещества в воде по сравнению со спиртами и альдегидами. Низкомолекулярные карбоновые кислоты хорошо растворимы в воде.

В карбоновых кислотах содержится ОН-кислотный центр, поэтому в растворах происходит их ионизация:



Карбоновые кислоты - слабые кислоты. Константы кислотной ионизации большинства органических кислот находятся в пределах $1,4 \times 10^{-5}$ - $1,0 \times 10^{-4}$. Степень ионизации зависит от величины и характера радикала, связанного с карбоксильной группой. С увеличением длины алкильного радикала, обладающего электронодонорными свойствами, константа ионизации кислоты уменьшается (сила кислоты падает).

Карбоновые кислоты могут содержать несколько карбоксильных групп. Например, дикарбоновые кислоты щавелевая (этандиовая) $\text{HOOC}-\text{COOH}$ и янтарная (бутандиовая) $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ содержат 2 карбоксильные группы.

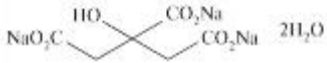
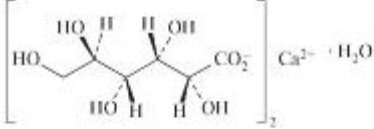
С щелочами карбоновые кислоты образуют соли. Соли щелочных металлов хорошо растворимы в воде. Соли в водных растворах диссоциируют на ионы, которые можно обнаружить с помощью различных реактивов. С солями тяжелых металлов многие карбоновые кислоты образуют окрашенные осадки.

Со спиртами карбоновые кислоты образуют сложные эфиры, имеющие характерный запах.

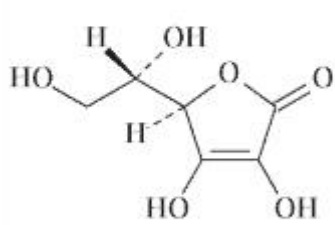
В медицинской практике чаще применяют не сами кислоты, а их соли и эфиры.

Известны различные гетерофункциональные соединения, которые содержат кроме карбоксильной и другие функциональные группы. К ним относятся гидроксикислоты и аминокислоты.

Таблица 10.4. Лекарственные средства - производные алифатических карбоновых кислот

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Натрия цитрат <i>Natrii citras</i> Тринатриевая соль лимонной кислоты (тринатриевая соль 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат)  $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ Mr 294,1	Применяют для консервации (предупреждения свертывания) крови в виде 4–5% раствора при больших заготовках ее для медицинских целей. Кроме того, его выпускают в виде глазных капель; раствора для спринцевания, таблеток	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слегка расплывается на влажном воздухе. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Субстанция натрия цитрата содержит не менее 99,0 и не более 101,0% действующего вещества в расчете на безводную форму
Кальция глюконат <i>Calcii gluconas</i> <i>Calcium gluconicum</i>  $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$ Mr 448,4	Применяют при дефиците кальция в организме; антиаллергическое средство. По фармакологическому действию кальция глюконат сходен с кальция хлоридом. В отличие от него, кальция глюконат может применяться подкожно и внутримышечно, так как в меньшей степени оказывает местное раздражающее действие. Назначается также внутривенно и внутрь	Белый зернистый или кристаллический порошок без запаха и вкуса, хорошо растворим в горячей воде (1:5), плохо растворим в холодной воде (1:50), практически нерастворим в органических растворителях. Субстанция кальция глюконата содержит не менее 99,0 и не более 104,0% $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$

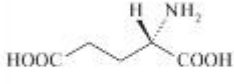
Продолжение табл. 10.4

Лекарственное средство	Фармакологическая группа
Кислота аскорбиновая <i>Acidum ascorbicum</i> Витамин С <i>Vitaminum C</i> (R)-5-[(S)-1,2-дигидрокси-этил]-3,4-дигидрокси-5Н-фуран-2-ОН  $C_6H_8O_6$ Mr 176,1	Аскорбиновую кислоту применяют при дефиците витамина С: для профилактики и лечения цинги, при геморрагических диатезах, носовых, легочных, печеночных, маточных и других кровотечениях, в том числе вызванных лучевой болезнью, а также передозировкой антикоагулянтов, при инфекционных заболеваниях и интоксикациях. Препарат назначают при усиленном физическом труде, умственном напряжении

Физико-химические свойства

Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса. $T_{пл}$ 190–193 °С (с разложением). Удельное вращение $[\alpha]_D^{20} = 20,5–21,5$ (10% водный раствор). Аскорбиновая кислота легко растворима в воде, растворима в спирте и практически нерастворима в эфире, бензоле и хлороформе. Весьма устойчивая в кристаллическом виде (при отсутствии влаги), аскорбиновая кислота в растворах быстро окисляется. Особенно легко окисление происходит на воздухе, в присутствии следов металлов. Водные растворы наиболее устойчивы при рН 4. Субстанция содержит не менее 99,0 и не более 100,5% аскорбиновой кислоты

Окончание табл. 10.4

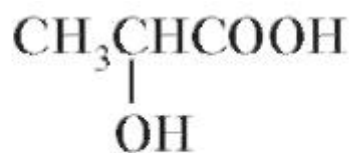
Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Аминокислоты алифатического ряда Кислота глутаминовая <i>Acidum glutamicum</i> <i>Glutamic Acid</i> 2-аминоглутаровая кислота (S)-2-аминопентан-1,5-дионовая кислота  $C_5H_9NO_4$ Mг 147,1	Применяют в медицине при заболеваниях центральной нервной системы, главным образом при различных психических расстройствах. Употребляют внутрь в виде 1% раствора, реже — внутривенно в виде 1% раствора. Используют также кальциевую и магнелиевую соль	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворимы в кипящей воде, мало растворимы в холодной воде. При 25 °С растворимость в воде 0,9 г в 100 мл. Практически не растворяются в спирте, ацетоне, уксусной кислоте и эфире. Являясь амфотерным соединением, растворяется в кислотах и щелочах с образованием солей. Изотэлектрическая точка $pI = 3,2$. Удельное вращение $[\alpha]_D^{20} = 30-34$ (5% раствор в разведенной хлороводородной кислоте). Субстанция содержит не менее 98,5 и не более 100,5% глутаминовой кислоты
Кислота аминокпроновая <i>Aminocaproic acid</i> 6-аминогексановая кислота  $C_6H_{13}NO_2$ Mг 131,2	Антифибринолитическое и гемостатическое средство	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, хорошо растворим в воде, плохо — в спирте. Практически нерастворим в эфире. Плавится при 250 °С с разложением. Содержит не менее 98,5 и не более 101,0% 6-аминогексановой кислоты в расчете на сухую субстанцию

Гидроксикислотами называют соединения, в молекулах которых содержатся гидроксильная и карбоксильная группы.

Появление гидроксигруппы, обладающей положительным индуктивным эффектом, приводит к увеличению силы кислоты. Например, молочная кислота более сильная, чем пропионовая. Их константы ионизации равны $1,3 \times 10^{-5}$ и $1,5 \times 10^{-4}$ соответственно. Это связано с электронодонорными свойствами заместителя в молекуле молочной кислоты:



пропионовая кислота



молочная кислота

Гидрокситрикарбоновая кислота - лимонная - применяется в медицине в виде натриевой соли, натрия цитрата. В молекуле лимонной кислоты содержится 3 карбоксильных и 1 гидроксигруппа:

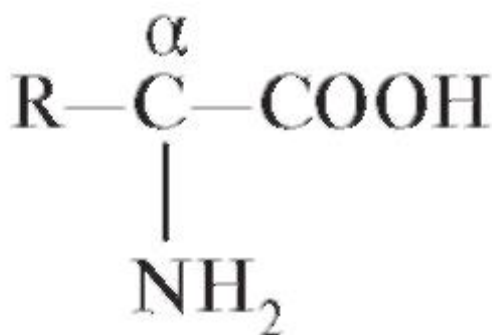


Гидроксикислоты могут подвергаться внутримолекулярной этерификации с образованием лактонов. Лактоны - соединения, в которых сложноэфирная

группировка -C(O)O включена в циклическую структуру. Примером лактона является аскорбиновая кислота (витамин С) (см. табл. 10.4).

Аминокислотами называют гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат одновременно амино- и карбоксильную группы.

В зависимости от местоположения аминогруппы по отношению к карбоксильной группе аминокислоты алифатического ряда делят на группы. Если аминогруппа находится в α-положении, то это α-аминокислоты (2-аминокислоты) общей формулы:



6-Аминогексановая (аминокапроновая) кислота, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$, применяется как ЛС.

Аминокислоты как структурные единицы пептидов и белков играют важную роль в биологических процессах. Из белковых гидролизатов получено более 20 α-аминокислот.

Аминокислоты условно называют заменимыми, если они синтезируются в организме человека. «Незаменимые» аминокислоты не синтезируются в организме человека или синтезируются в недостаточном количестве («частично заменимые») и должны пополняться с пищей. Представителем подобных кислот является, например, метионин.

Все природные аминокислоты, кроме глицина ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$) и ω-аминокислот, в которых аминогруппа находится на конце углеродной цепи, содержат хиральный центр и существуют в виде стереоизомеров (оптических, конфигурационных изомеров). Аминокислоты, входящие в состав белков животного происхождения, обычно являются L-изомерами. D-Аминокислоты входят в состав белка крайне редко. Так, D-глутаминовая кислота входит в состав белка клеточной стенки бактерии сибирской язвы. D-изомеры обнаружены также в некоторых природных антибиотиках (D-диметилцистеин в пенициллине, D-фенилаланин - в грамицидине).

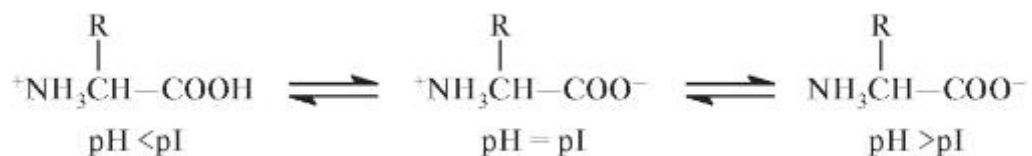
Аминокислоты алифатического ряда представляют собой белые кристаллические вещества, как правило, растворимые в воде и нерастворимые в органических растворителях.

Все аминокислоты - амфолиты и способны реагировать как со щелочами, так и с минеральными кислотами.

В водных растворах аминокислоты могут существовать в форме диполярных ионов (цвиттер-ионов):

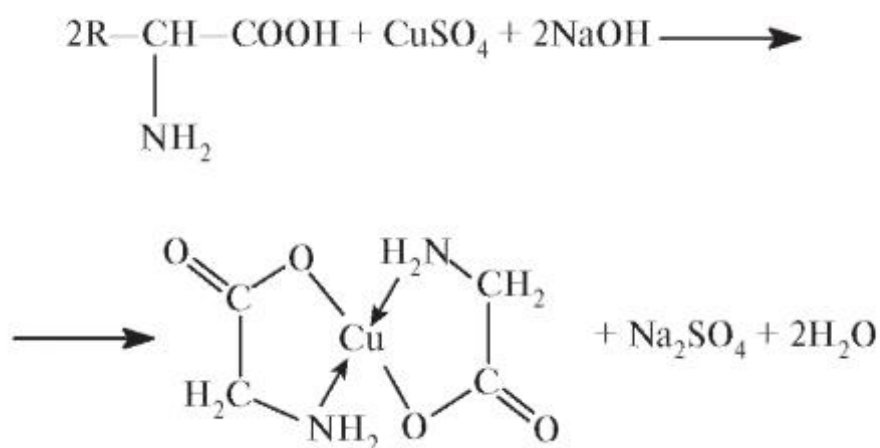


Значение рН, при котором существует диполярный ион, называется изоэлектрической точкой (*pI*). В зависимости от рН среды аминокислота может быть полностью протонирована (катионная форма) или полностью депротонирована (анионная форма):



Аминокислоты вступают в реакции этерификации (по карбоксильной группе), алкилирования и ацилирования (по аминогруппе), могут восстанавливаться, подвергаться декарбоксилированию, образовывать пептиды и т.д.

Для идентификации аминокислот используют их способность к образованию внутрикомплексных соединений с различными катионами (серебра, меди, ртути, свинца, цинка, кобальта и др.). Например, с катионом Cu^{2+} образуется внутрикомплексное координационное соединение темно-синего цвета:



Для обнаружения аминокислот применяют и высокочувствительную нингидриновую реакцию, которая позволяет отличить аминокислоты от пептидов и белков. Она протекает при одновременном участии amino- и карбоксильной группы.

Хромогенные реакции с солями меди, нингидрином и другими реактивами используют для фотоколориметрического определения аминокислот.

Применение аминокислот в медицинской практике основано на их способности участвовать в азотистом обмене, синтезе необходимых для нормальной функции организма белков, пептидов, ферментов, гормонов.

В качестве ЛС наиболее часто применяют следующие аминокислоты и их синтетические аналоги: аминалон, кислоту аминапроновую, кислоту глутаминовую, цистеин, ацетилцистеин, метионин.

Природные аминокислоты можно получить гидролизом белков в среде хлороводородной или серной кислоты при нагревании. Источником белков служат мясо, кожа, желатин, шерсть, волосы, перо, казеин творога.

Перечисленные химические свойства карбоновых кислот используют в фармацевтическом анализе для идентификации и количественного определения ЛС.

Ниже рассмотрим нормативные требования к контролю качества субстанции натрия цитрата, используемой для пригото-

вления инъекционных препаратов, субстанции кальция глюконата, а также производных карбоновых кислот - аскорбиновой кислоты (лактон гидроксикарбоновой кислоты) и аминокислот - глутаминовой и аминапроновой.

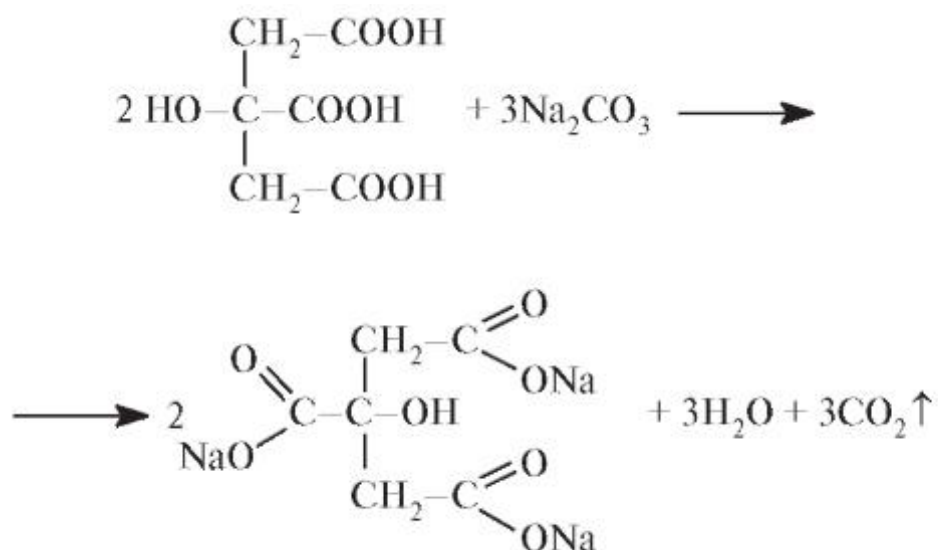
Натрия цитрат для инъекций Строение и свойства

Натрия цитрат - это натриевая соль лимонной кислоты, относящейся к классу поликарбоновых (трикарбоновых) гидроксикислот:



Получение

Натрия цитрат получают нейтрализацией раствора лимонной кислоты:



Для очистки от примесей соль перекристаллизовывают из спирта.

Механизмы действия и биотрансформация

Цитрат натрия как соль сильного основания и слабой кислоты обладает антацидным действием, в связи с чем входит в состав антацидных ЛС, например алка-зельцер. Он используется для снижения кислотности при периферических почечных ацидозах и снижения дискомфорта при инфекциях мочеполовой системы,

к примеру при цистите. Его применяют также для регуляции осмоса в качестве слабительного.

Цитрат натрия - антикоагулянтное средство, которое снижает свертываемость крови, стабилизируя значение pH, связывая ионы Ca^{2+} (IV плазменный фактор свертывания крови) и препятствуя гемокоагуляции (*in vitro!*).

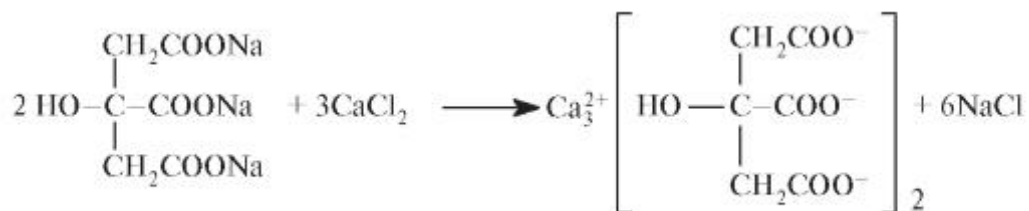
Контроль качества

Определение подлинности

1 мл исследуемого раствора (10% раствор - 10,0 г субстанции растворяют в свежепрокипяченной дистиллированной воде и доводят раствор до 100 мл) дает реакции на ион натрия.

К 1 мл исследуемого раствора добавляют 4 мл воды и проводят реакцию на цитрат-ион: при добавлении к цитрату натрия раствора CaCl_2 на холоде

раствор остается прозрачным, но при нагревании мутнеет вследствие образования нерастворимой в горячей воде кальциевой соли лимонной кислоты; при охлаждении осадок снова растворяется:



Испытания на чистоту

Исследуемый раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Оценку кислотности/щелочности (нормативное значение pH 7,5-8,5) производят потенциометрически (1 г субстанции в 10 мл). Можно использовать индикаторный метод: к 10 мл исследуемого раствора добавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина. Для изменения окраски индикатора должно пойти не более 0,2 мл 0,1 моль/л раствора HCl или 0,1 моль/л NaOH.

Субстанция не должна содержать легкоокисляющиеся вещества. Их определение проводят эталонным методом: к 0,2 г порошка субстанции добавляют 10 мл концентрированной серной кислоты, нагревают раствор на водяной бане (90 ± 1 °C) в течение 60 мин, затем охлаждают; окраска не должна быть более интенсивной, чем у соответствующего эталона.

Содержание допустимых примесей не должно превышать: хлоридов - 50 мкг/г, оксалатов - 300 мкг/г, сульфатов - 150 мкг/г, тяжелых металлов - 1 мкг/г (Pb).

Потеря в массе при высушивании составляет 10,0-13,0% (1 г, 180 °C, 2 ч).

При приготовлении больших объемов растворов для парентерального применения необходима оценка их пирогенности.

Количественное определение

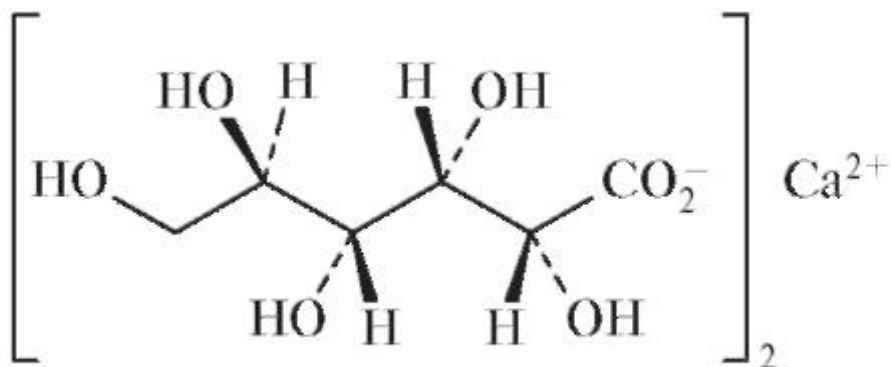
Определение содержания проводят методом неводного титрования. Для этого 0,150 г субстанции растворяют в 20 мл безводной уксусной кислоты, раствор нагревают до 50 °C и дают охладиться. Титруют раствор 0,1 моль/л раствором HClO₄ с п-нафтолбензолом в качестве индикатора (до зеленой окраски).

1 мл 0,1 моль/л HClO₄ эквивалентен 8,602 мг C₆H₅Na₃O₇.

Кальция глюконат

Строение и свойства

Кальция глюконат - кальциевая соль глюконовой кислоты.

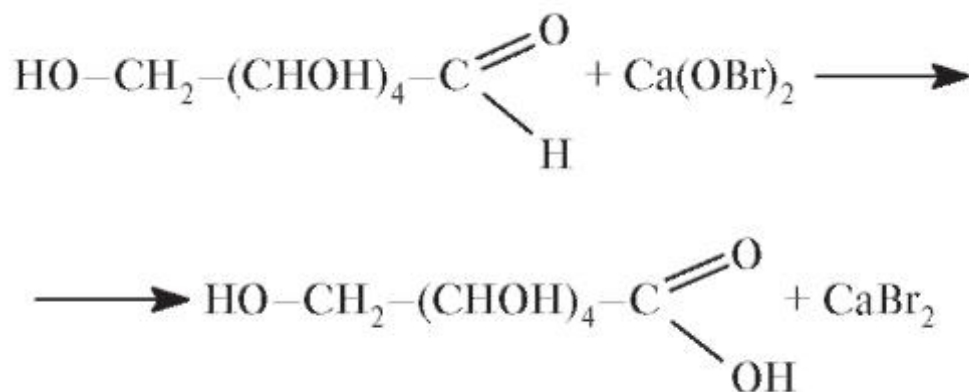


Получение

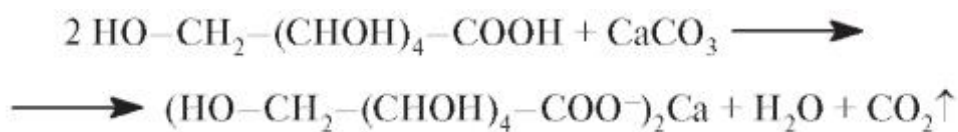
Глюконовую кислоту получают окислением глюкозы. При сбраживании ее различными микроорганизмами в присутствии извести образуется кальция глюконат. Глюкоза окисляется не только по альдегидной группе, но и по спиртовым гидроксилам, при этом образуются токсичные продукты, например фурфурол.

В настоящее время применяют электролитический метод. Для этого через раствор глюкозы, содержащий CaCO_3 и CaBr_2 , пропускают слабый электрический ток. Бром как продукт анодного окисления бромид-ионов взаимодействует с водой с образованием

гипобромит-ионов OBr_2^- , которые окисляют глюкозу до глюконовой кислоты:



Глюконовая кислота вытесняет более слабую, угольную, из карбоната кальция:



Контроль качества

Определение подлинности

Подлинность ЛС определяют по иону Ca^{2+} и по аниону глюконовой кислоты.

Глюконат-ион при добавлении раствора FeCl_3 образует с ионом Fe^{3+} координационное соединение светло-зеленого цвета.

Для обнаружения глюконат-иона используют метод тонкослойной хроматографии. В качестве сорбента применяют силикагель G, а в качестве подвижной фазы - систему растворителей, состоящую из 96% этанола, воды, 13,5 моль/л раствора аммиака и этилацетата в соотношении 3:1:1.

Испытания на чистоту

При оценке прозрачности растворяют 1,0 г кальция глюконата в 50 мл воды при нагревании (60 °C). Раствор должен быть прозрачным.

Для оценки кислотности/щелочности 0,5 г кальция глюконата растворяют в 210 мл воды при нагревании. После охлаждения добавляют 0,1 мл 0,01 моль/л хлороводородной кислоты и 2 капли фенолфталеина. Раствор должен оставаться бесцветным. Добавляют 0,03 мл 0,01 моль/л натрия гидроксида. Появляется красная окраска.

Сахарозу и восстанавливающие сахара можно обнаружить по следующей методике. Проводят гидролиз сахарозы: к 0,5 г кальция глюконата добавляют 10 мл воды и 2 мл разбавленной HCl , раствор кипятят в течение 2 мин. После охлаждения добавляют 5 мл раствора Na_2CO_3 , через 5 мин разбавляют водой до 20 мл и отфильтровывают. К 5 мл фильтрата добавляют реактив Фелинга (координационное соединение меди (II) с винной кислотой - меди тарtrat), окисляющий альдегидные группы примесных углеводов. Раствор кипятят в течение 1 мин. Не должен образовываться осадок гидроксида и оксида меди (I): желто-оранжевый CuOH , переходящий в красный Cu_2O .

Пределы содержания допустимых примесей: хлориды - 200 мкг/г, сульфаты - 100 мкг/г, тяжелые металлы - 10 (Pb) мкг/г, мышьяк - 3,3 мкг/г.

Потеря в массе при высушивании не должна превышать 1,0%.

Количественное определение

Содержание кальция глюконата в препарате определяют по иону кальция комплексометрическим методом (см. разд. 8.5). Для этого точную навеску предварительно высушенного кальция глюконата (0,4 г) растворяют в 100 мл воды, добавляют 2 мл 8 моль/л калия гидроксида и 0,1 г индикатора. Титруют 0,05 моль/л раствором трилона Б (динатриевая соль этилендиаминтетраацетата) до изменения окраски из красно-пурпурной в голубую.

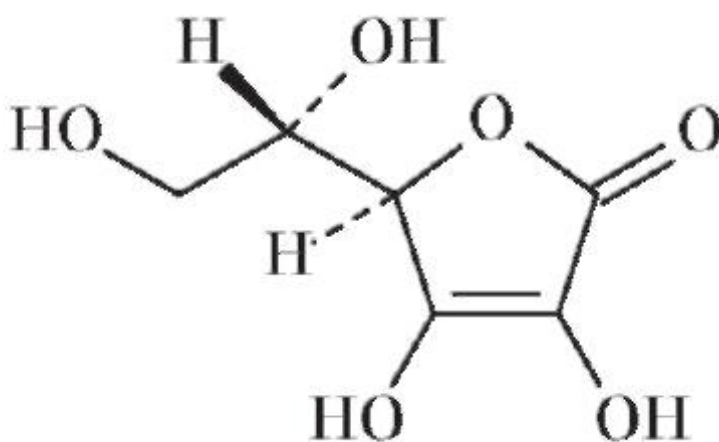
1 мл 0,05 моль/л раствора титранта эквивалентны 22,42 мг



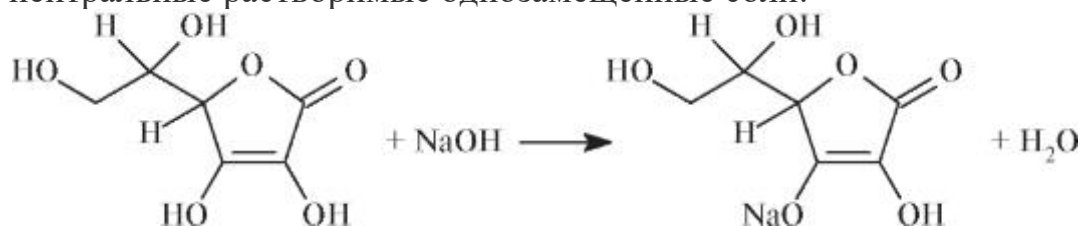
Кислота аскорбиновая

Строение и свойства

По химическому строению кислота аскорбиновая - это γ -лактон 2,3-дегидро-Х-гулоновой кислоты (гидроксикарбоновая кислота с одной непредельной связью):

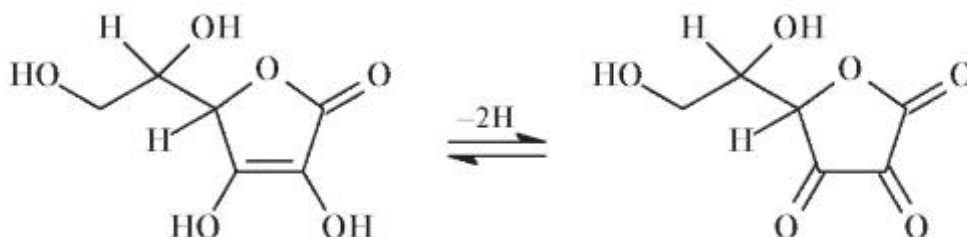


Аскорбиновая кислота - двухосновная: $\text{pK}_{\text{a}1} = 4,2$; $\text{pK}_{\text{a}2} = 11,6$. При действии разбавленных растворов щелочей аскорбиновая кислота ведет себя как одноосновная кислота. Лактонное кольцо не разрывается, а образуются нейтральные растворимые однозамещенные соли:

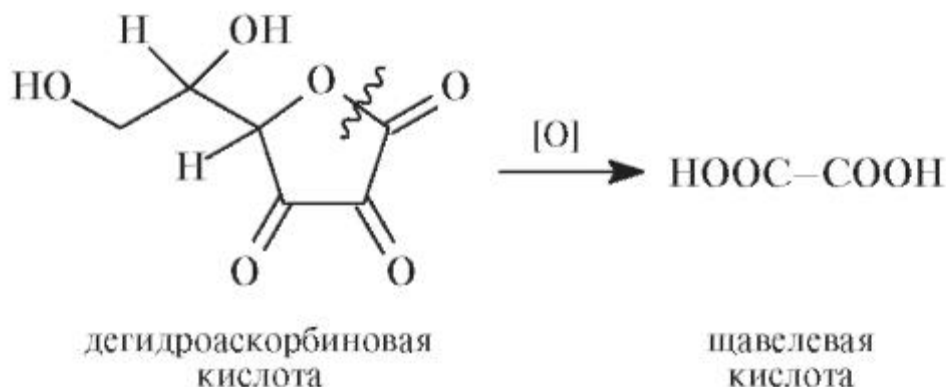


При взаимодействии с ионами тяжелых металлов образуются окрашенные соли. Например, если к раствору аскорбиновой кислоты (50 мг в 2 мл воды, добавить 0,1 г гидрокарбоната натрия и около 20 мг сульфата железа(II), то появится темно-фиолетовое окрашивание аскорбината железа(II) $(\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}_4\text{HO}_4)_2\text{Fe}$, исчезающее при добавлении 5 мл разведенной серной кислоты.

Аскорбиновая кислота легко и обратимо окисляется, переходя в дегидроаскорбиновую кислоту:



В более жестких условиях дегидроаскорбиновая кислота окисляется с образованием щавелевой кислоты:



Стандартный окислительно-восстановительный потенциал для пары дегидроаскорбат/аскорбат $E_0 = -0,17$ В. Играя роль восстановителя, аскорбиновая кислота дает реакцию серебряного зеркала,

обесцвечивает растворы йода (восстановление до йодида) и перманганата калия (обесцвечивание MnO_4^- при восстановлении до Mn^{2+}), взаимодействует с реактивом Фелинга (образуется красный Cu_2O), восстанавливает нитраты до нитритов, арсенаты до арсенитов, фосфорно-молибденовую кислоту до продуктов, окрашенных в синий цвет. Обесцвечивает 2, 6-дихлориндофенол.

Присутствие 2 асимметрических атомов углерода ($n = 2$) обуславливает существование 4 оптических изомеров (2^n) аскорбиновой кислоты. Физиологически активным является L-изомер. Удельное вращение для 10% водного раствора $[\alpha]_D^{20} = +20,5 + 21,5$.

Аскорбиновая кислота поглощает свет в УФ-области. В зависимости от рН раствора меняется положение полос поглощения: при

$\text{pH} < 7$ $\lambda_{\text{макс}} = 245$ нм при $\text{pH} > 7$ $\lambda_{\text{макс}} = 265$ нм.

Получение

Аскорбиновая кислота содержится практически во всех растениях. Ее можно выделить из растительного сырья, например из плодов шиповника. Вначале получают водные экстракты, сгущают их до сиропов в вакууме, осаждают сопутствующие вещества, остаток очищают хроматографически и методом перекристаллизации.

В промышленности аскорбиновую кислоту получают с выходом около 50% из D-глюкозы, которую выделяют из крахмала расщеплением его серной кислотой.

Механизмы действия и биотрансформация

Аскорбиновая кислота (витамин С) является растворимым в воде витамином, используемым организмом для биохимических окислительно-восстановительных процессов. Суточная потребность в витамине С составляет 60-100 мг в зависимости от возраста. Аскорбиновую кислоту применяют в медицине для лечения и профилактики авитаминозов и гиповитаминозов. Аскорбиновая кислота используется также как антиоксидант при производстве пищевых жиров и фруктовых соков. Витамин С необходим для регенерации и заживления тканей, поддержания целостности стенок кровеносных сосудов, обеспечения нормального гематологического и иммунологического статуса организма и его устойчивости к инфекции и стрессу. Биохимические механизмы его действия многообразны и до конца не раскрыты. Витамин С участвует в функционировании ферментов, катализирующих

гидроксилирование лизина и пролина, которое играет важную роль в образовании коллагена; в гидроксилировании дофамина с образованием при этом норадреналина; в метаболизме холестерина; в метаболизме катехоламинов и стероидных гормонов; в предохранении от окисления глутатиона и SH-групп белков; в восстановлении Fe^{3+} в Fe^{2+} , обеспечивающем всасывание железа в кишечнике; в регуляции свободно-радикального окисления жирных кислот и других процессах в организме.

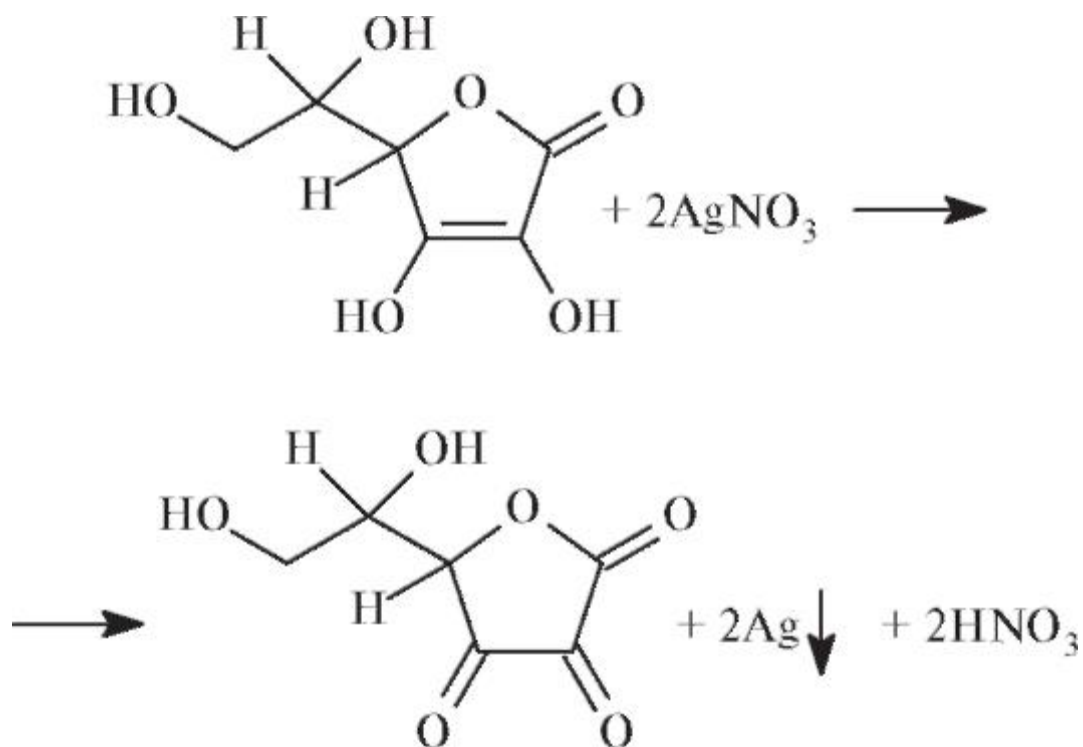
Контроль качества

Определение подлинности

Субстанцию кислоты аскорбиновой идентифицируют по температуре плавления и удельному вращению (см. табл. 10.4). Водный раствор аскорбиновой кислоты (1,0 г/20 мл) имеет рН 2,1-2,5.

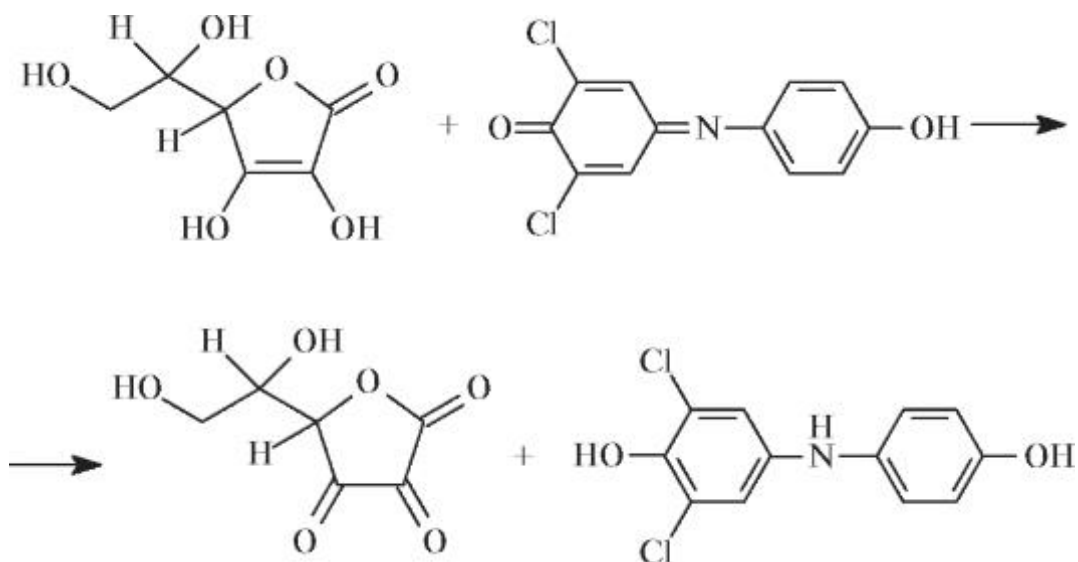
Кроме того, при определении подлинности используют восстановительные и кислотные свойства аскорбиновой кислоты.

При взаимодействии аскорбиновой кислоты с раствором нитрата серебра протекает не обменная реакция, а окисление аскорбиновой кислоты до дегидроаскорбиновой. При этом ионы серебра восстанавливаются до элементарного состояния (реакция образования серебряного зеркала):



Для проведения этой реакции к 1 мл исследуемого раствора добавляют 0,2 мл разбавленной азотной кислоты и 0,2 мл раствора серебра нитрата. Образуется серый осадок.

При добавлении к раствору субстанции по каплям окрашенного в синий цвет раствора 2,6-дихлориндофенола происходит обесцвечивание раствора и образование бесцветного продукта восстановления:



Определение подлинности аскорбиновой кислоты возможно методом УФ-спектрофотометрии. Для этого 0,10 г субстанции растворяют в воде и доводят объем до 100 мл. К 10 мл 0,1 моль/л хлороводородной кислоты добавляют 1,0 мл исследуемого раствора и воду до 100 мл. Измеряют абсорбцию при 243 нм. Удельный коэффициент погашения при $\lambda_{\text{макс}}$ - от 545 до 585.

ИК-спектр субстанции (1 мг в дисках КВг) сравнивают со спектром стандартного образца аскорбиновой кислоты.

Испытания на чистоту

Раствор аскорбиновой кислоты (1,0 г в 20 мл) должен быть прозрачным и бесцветным.

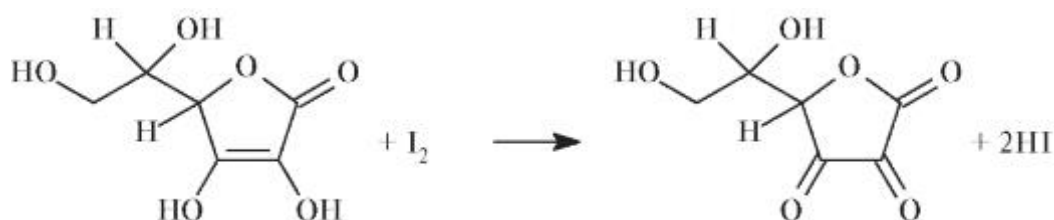
Определение примеси щавелевой кислоты проводят эталонным методом при сравнении опалесценции образующегося кальция оксалата (0,2%).

Примесь меди и железа определяют методом атомноабсорбционной спектрометрии (Cu - не более 5 мкг/г, Fe - не более 2 мкг/г, тяжелые металлы - не более 20 мкг/г).

Потеря в массе при высушивании - не более 0,20%. Остаток после сжигания - не более 0,2% (навеска 1,0 г).

Количественное определение

Содержание кислоты аскорбиновой определяют, используя в качестве титранта-окислителя раствор йода. 0,150 г субстанции растворяют в смеси 10 мл разбавленной серной кислоты и 80 мл воды, добавляют 1 мл раствора крахмала. Титруют раствором йода до устойчивой сине-фиолетовой окраски.

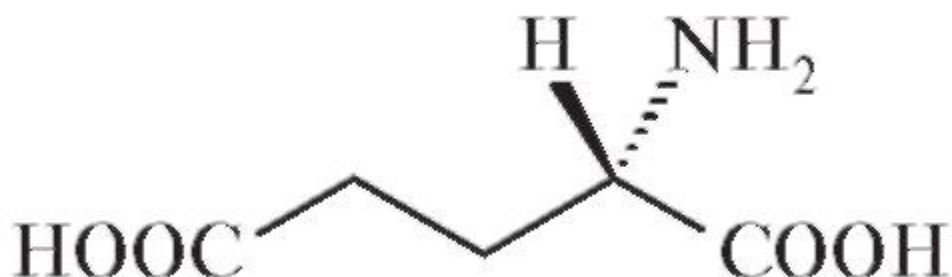


1 мл 0,05 моль/л йода эквивалентен 8,81 мг $C_6H_8O_6$.

Кислота глутаминовая

Строение и свойства

Глутаминовая кислота - это α -аминоглутаровая кислота:



Как видно из структурной формулы, аминогруппа находится у второго углеродного атома (α -положение). Кроме того, глутаминовая кислота содержит 2 карбоксильные группы, т.е. является дикарбоновой кислотой.

Глутаминовая кислота входит в состав ряда белковых веществ: миозина, казеина, γ -лактоглобулина и др. В большом количестве глутаминовая кислота содержится в белках мозга, злаках.

Получение

Глутаминовую кислоту получают синтетическим путем.

Механизмы действия и биотрансформация

Глутаминовая кислота является нейромедиатором, стимулирует метаболизм в центральной нервной системе. Участвует в белковом и углеводном обмене, стимулирует окислительные процессы, повышает устойчивость организма к гипоксии.

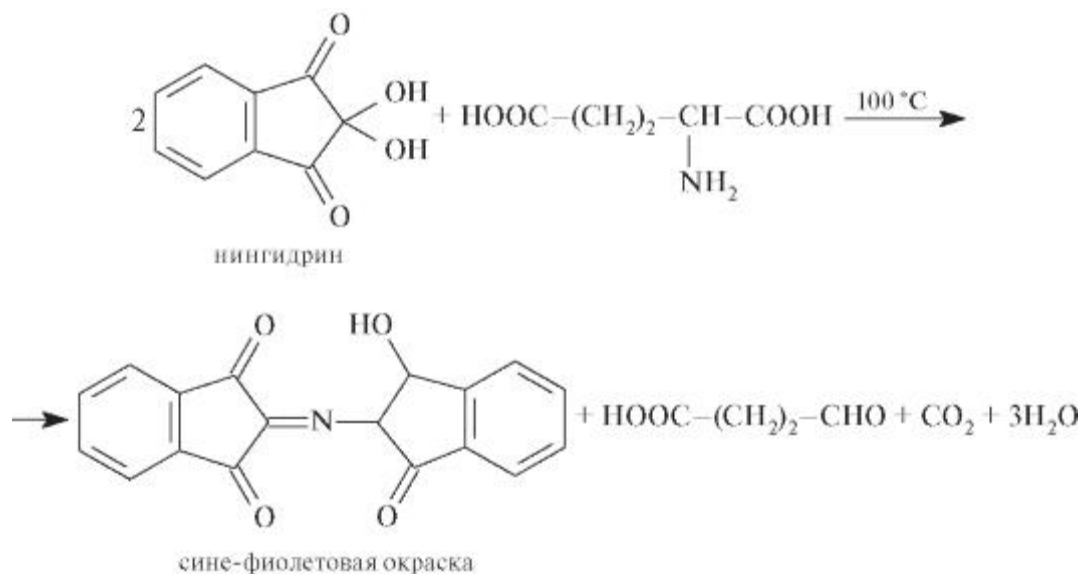
Глутаминовая кислота участвует в синтезе других аминокислот, ацетилхолина, способствует переносу ионов калия.

Кислота биотрансформируется, 4-7% выводится почками в неизмененном виде.

Контроль качества

Определение подлинности

Для определения подлинности глутаминовой кислоты, как и других аминокислот, проводят нингидриновую реакцию:



При идентификации глутаминовой кислоты, которая является оптически активным соединением, проводят определение удельного угла вращения. Для 5% раствора в разведенной хлороводородной кислоте $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30,5 \div +32,5$.

При определении подлинности ИК-спектр глутаминовой кислоты сравнивают со спектром стандартного образца сравнения. При обнаружении различий исследуемую субстанцию и стандартный образец растворяют в минимальном количестве воды, выпаривают при 60 °С и вновь записывают спектры сухих остатков. Стадия повторной кристаллизации обеспечивает получение идентичных кристаллических форм исследуемой пробы и стандартного образца сравнения, а следовательно, идентичность их ИК-спектров.

Идентификация возможна и методом хроматографии в тонком слое с использованием в качестве реагента-проявителя раствора нингидрина. Основное пятно, полученное для исследуемого

раствора, должно быть идентично по положению, окраске и размеру пятну для раствора сравнения.

Испытания на чистоту

Раствор 5,00 г субстанции в 50 мл 1 моль/л хлороводородной кислоты должен быть прозрачным и бесцветным.

Угол оптического вращения не должен отличаться от нормативных показателей, что свидетельствует об отсутствии примесей, обладающих оптической активностью.

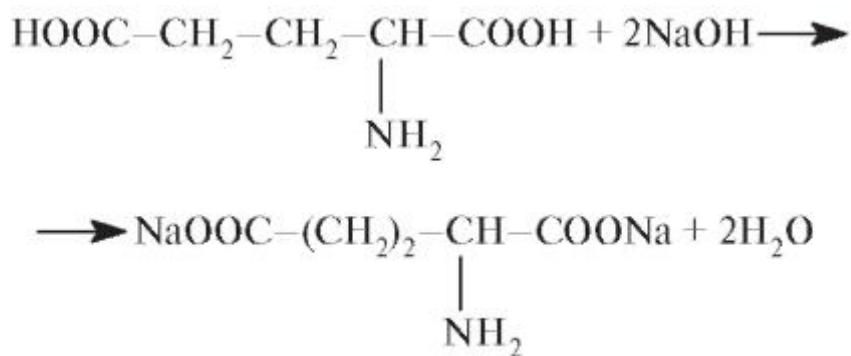
Показателем чистоты исследуемой субстанции являются результаты хроматографии в тонком слое (см. Определение подлинности).

Содержание хлоридов не должно превышать 200 мкг/г, сульфатов - 300 мкг/г, аммиака - 100 мкг/г, железа - 10 мкг/г, тяжелых металлов - 10 мкг/г.

Потеря в массе при высушивании (100-105 °С) не должна быть больше 0,5% для навески субстанции 1,000 г. Сульфатная зола, определяемая для навески 1,0 г, не должна превышать 0,1%.

Количественное определение

Для количественного определения глутаминовой кислоты используют метод нейтрализации. Навеску глутаминовой кислоты 0,130 г растворяют в 50 мл воды при осторожном нагревании. Раствор охлаждают и титруют раствором едкого натра в присутствии индикатора бромтимолового синего до перехода желтой окраски в голубую:



1 мл 0,1 моль/л натрия гидроксида эквивалентны 14,71 мг

C₅H₉NO₄.

Аминокапроновая кислота

Строение и свойства

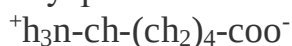
Кислота аминокaproновая - это 6-аминогексановая (ε-аминогексановая) кислота:



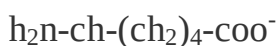
Как и другие аминокислоты, 6-аминогексановая кислота является амфотерным соединением, что обусловлено одновременным присутствием в молекуле основной (NH_2) и кислотной группы

(COOH).

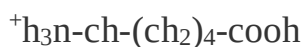
В кристаллическом состоянии и в растворе кислота существует в виде внутренней соли - диполярного иона (цвиттер-иона):



При $\text{pH} > \text{pI}$ молекула кислоты полностью депротонирована и в растворе присутствует анионная форма:

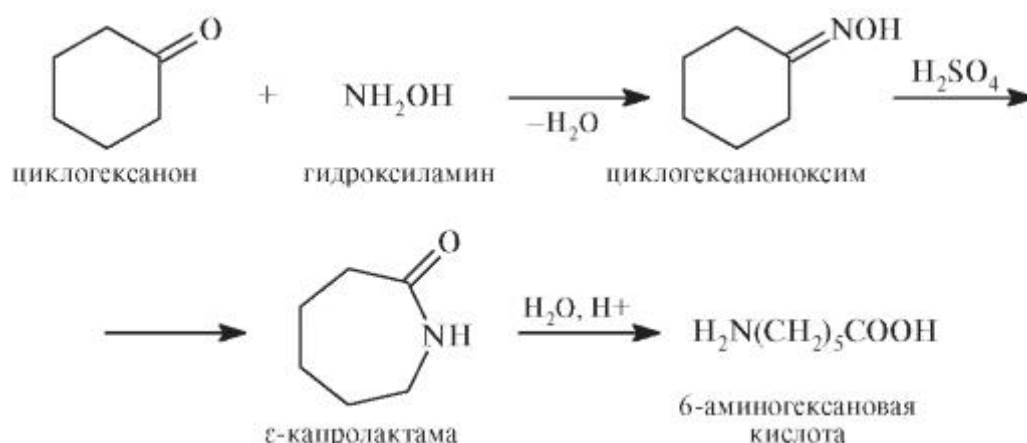


При $\text{pH} < \text{pI}$ протонируются аминогруппы и кислота существует в катионной форме:



Получение

6-Аминогексановая кислота образуется при гидролизе циклического амида - ϵ -капролактама, образующегося из оксима циклического кетона:



Механизмы действия и биотрансформация

Аминокапроновая кислота угнетает фибринолиз, оказывает системный гемостатический эффект при кровотечениях. При энтеральном введении быстро всасывается. Выводится почками в основном в неизмененном виде.

Контроль качества

Определение подлинности

Для идентификации аминокапроновой кислоты снимают ИК-спектр и сравнивают его со спектром стандартного образца.

При хроматографировании в тонком слое сорбента с последующей визуализацией нингидриновой реакцией обнаруживают соответствующие пятна для испытуемого раствора и раствора сравнения. Главное пятно по положению, цвету и размеру должно соответствовать пятну, полученному для раствора сравнения.

Испытания на чистоту

Испытуемый раствор (10,0 г субстанции растворяют в 50,0 мл воды) должен быть бесцветным и оставаться прозрачным в течение 24 ч после приготовления. Значение pH такого раствора - от 7,5 до 8,0.

Абсорбция такого раствора при 287 нм - не более 0,10, а при 450 нм не превышает 0,03, что указывает на отсутствие примесей, поглощающих свет в этих областях спектра.

Любые пятна, полученные на хроматограмме испытуемого раствора, не должны быть более интенсивными по окраске по сравнению с пятнами на хроматограмме раствора сравнения.

Предел содержания тяжелых металлов составляет 10 мкг/г. Потеря в массе при высушивании при 100-105 °С навески в 1,000 г - не более 0,5%.

Сульфатная зола не должна быть в концентрации более 0,1% для навески субстанции 1,0 г.

Количественное определение

Количественное определение проводят методом неводного титрования. Для этого 0,100 г субстанции растворяют в 20 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 моль/л раствором HClO_4 в присутствии индикатора кристаллического фиолетового до изменения окраски из сине-фиолетовой в сине-зеленую.

1 мл 0,1 моль/л HClO_4 эквивалентен 13,12 мг $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$.

Контрольные вопросы и задания

- Какая функциональная группа присутствует в ЛС класса карбоновых кислот?
- Сколько карбоксильных групп содержится в молекуле лимонной кислоты?
- Какими химическими свойствами можно объяснить применение натрия цитрата в качестве антацидного средства?
- Каков химический механизм применения натрия цитрата в качестве антикоагулянтного средства *in vitro*?
- Приведите основную фармакопейную реакцию определения натрия цитрата.
- При количественном определении натрия цитрата 1 мл 0,1 моль/л HClO_4 должен соответствовать 8,602 мг $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$. Поясните приведенные цифровые значения, записав соответствующие уравнения реакций.
- Сколько гидроксильных и карбоксильных групп содержится в глюконовой кислоте?
- Какими методами можно определить подлинность кальция глюконата? Приведите соответствующие реакции.
- Опишите сущность индикаторного метода определения примеси кислот в кальция глюконате.
- Поясните заключительную фразу в фармакопейной методике количественного определения кальция глюконата: 1 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б эквивалентен 22,42 мг



- Дайте определение лактонов как производных гидроксикарбоновых кислот? В качестве примера рассмотрите аскорбиновую кислоту (витамин С).
- Докажите, что по химическому строению кислота аскорбиновая - это у-лактон 2,3-дегидро-Х-гулоновой кислоты.
- Как взаимодействует аскорбиновая кислота с разбавленным раствором щелочи?
- Запишите реакцию окисления аскорбиновой кислоты до дегидроаскорбиновой.

- Объясните, почему для определения подлинности аскорбиновой кислоты может применяться метод поляриметрии?
- Как объяснить, что для определения подлинности аскорбиновой кислоты, в молекуле которой отсутствует альдегидная группа, возможно использование реакции серебряного зеркала?
- По какой реакции происходит образование из аскорбиновой кислоты кислоты щавелевой - одной из примесей в препарате.
- Запишите реакцию йодометрического титрования аскорбиновой кислоты и поясните фармакопейное требование: «1 мл 0,05 моль/л йода эквивалентен 8,81 мг $C_6H_8O_6$ ».
- На примере глутаминовой и аминокaproновой кислоты опишите химические свойства аминокислот.
- Сколько карбоксильных групп содержится в молекуле глутаминовой кислоты?
- Продемонстрируйте, что глутаминовая кислота является оптически активным соединением.
- Чему равен фактор эквивалентности для глутаминовой кислоты при ее количественном определении по реакции нейтрализации раствором NaOH?
- Что такое изоэлектрическая точка? Какой заряд у молекулы аминокислоты в изоэлектрической точке?
- Опишите механизм нингидриновой реакции.
- Приведите реакцию между аминокислотой и ионом Cu^{2+} . Какие лигандные атомы аминокислоты участвуют в образовании комплексного соединения?
- Какие аминокислоты и их синтетические аналоги применяют в качестве ЛС?

Углеводы. Глюкоза

К классу углеводов относят органические соединения, содержащие альдегидную или кетонную группу и несколько гидроксильных групп. Их состав выражается общей формулой $C_mH_{2n}O_n$.

В зависимости от состава, строения и свойств, в частности от поведения при нагревании с разбавленными водными растворами кислот (т.е. в зависимости от отношения к гидролизу), углеводы делят на 2 группы: простые и сложные.

Простые углеводы не подвергаются гидролизу. Сложные углеводы при гидролизе распадаются с образованием простых углеводов. Углеводы, дающие при гидролизе 2 молекулы простого углевода, называются дисахаридами. Углеводы, при гидролизе которых образуется большее число молекул, называются полисахаридами.

Простые углеводы. Подавляющее большинство простых углеводов имеет состав $C_nH_{2n}O_n$. Ввиду того что простые углеводы не гидролизуются, их называют моносахаридами. Все простые углеводы -

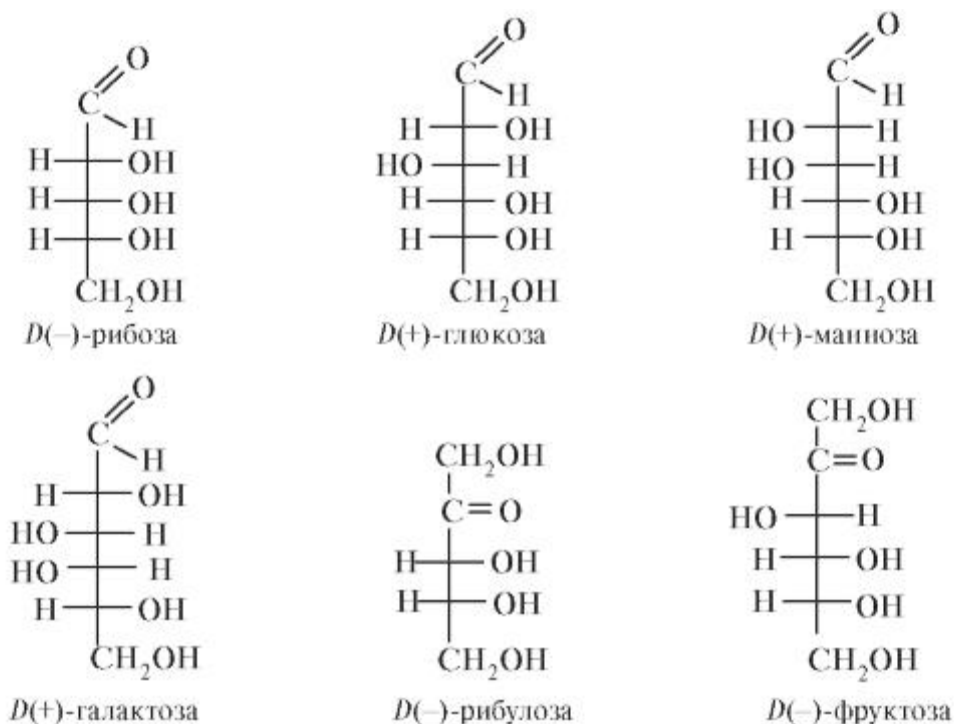
кристаллические вещества, хорошо растворимы в воде, сладкие на вкус. По химическим свойствам они бифункциональны и могут быть охарактеризованы как полигидроксиальдегиды или полигидроксикетоны. Это значит, что в их молекулах содержится альдегидная или кетонная группа и несколько гидроксильных групп. В зависимости от числа углеродных атомов в молекуле, моносахариды делят на несколько групп, названия которых образуют из греческих числительных с добавлением окончания «оза», характерного для углеводов: пентозы, гексозы. Ряд простых углеводов называются рядом моноз. В зависимости от положения в молекуле карбонильной группы моносахариды существуют в виде изомеров: альдоз и кетоз.

В связи с тем что в молекулах моносахаридов присутствуют асимметрические атомы углерода, им свойственна оптическая, или зеркальная, изомерия, т.е. они могут существовать в виде нескольких оптических изомеров. Для каждого из оптических изомеров существует один его оптический антипод - энантиомер, остальные являются диастереомерами. Диастереомеры, отличающиеся друг от друга конфигурацией лишь у одного асимметрического атома углерода, называются эпимерами. Для всех моноз установлены относительные конфигурации, т.е. пространственное расположение заместителей у асимметрических атомов относительно конфигурации глицеринового альдегида. Принадлежность моносахарида к тому или иному генетическому ряду определяется по конфигурации его последнего (считая от карбонильной группы) асимметрического атома углерода. Если она соответствует конфигурации D-глицеринового альдегида, т.е. если гидроксил стоит справа, то моноза относится к D-ряду. Если же гидроксил стоит слева и конфигурация последнего асимметрического атома монозы соответствует L-глицериновому альдегиду, ее относят к X-ряду. Природные сахара относятся в основном к D)-ряду, что, видимо, связано с особенностями их первичного биосинтеза в растениях.

Принадлежность моносахарида к D- или X-ряду указывает только на то, что он мог бы быть получен из D- или L-глицеринового альдегида. Направление вращения растворами моносахаридов плоскополяризованного луча света

зависит от конфигурации всех асимметрических атомов. Конфигурацию моноз, т.е. принадлежность к тому или иному генетическому ряду, обозначают большими буквами *D* и *X*, а направление вращения - знаками (+), вправо, и (-), влево.

Из альдоз распространены в природе *D*-рибоза, *D*-глюкоза, *D*-манноза и *D*-галактоза, а из кетоз наиболее известны *D*-рибулоза и *D*-фруктоза:

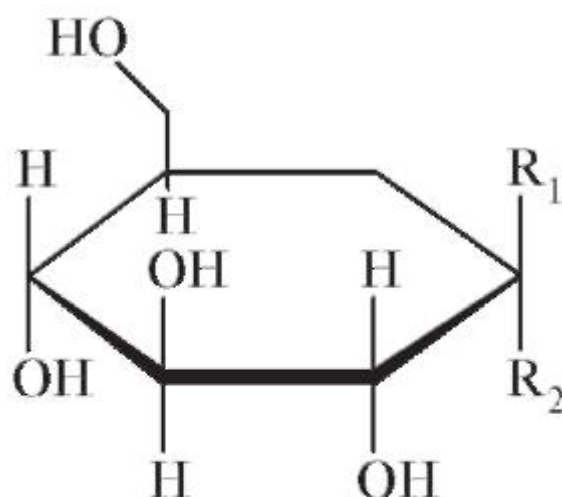


Среди моносахаридов, применяющихся в медицинской практике и включенных в фармакопеи, наибольшее значение имеет глюкоза (табл. 10.5).

Глюкоза

Строение и свойства

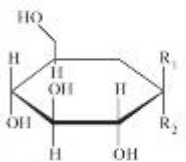
Субстанция глюкозы - это α-*D*-глюкопираноза, β-*D*-глюкопираноза или их смесь:



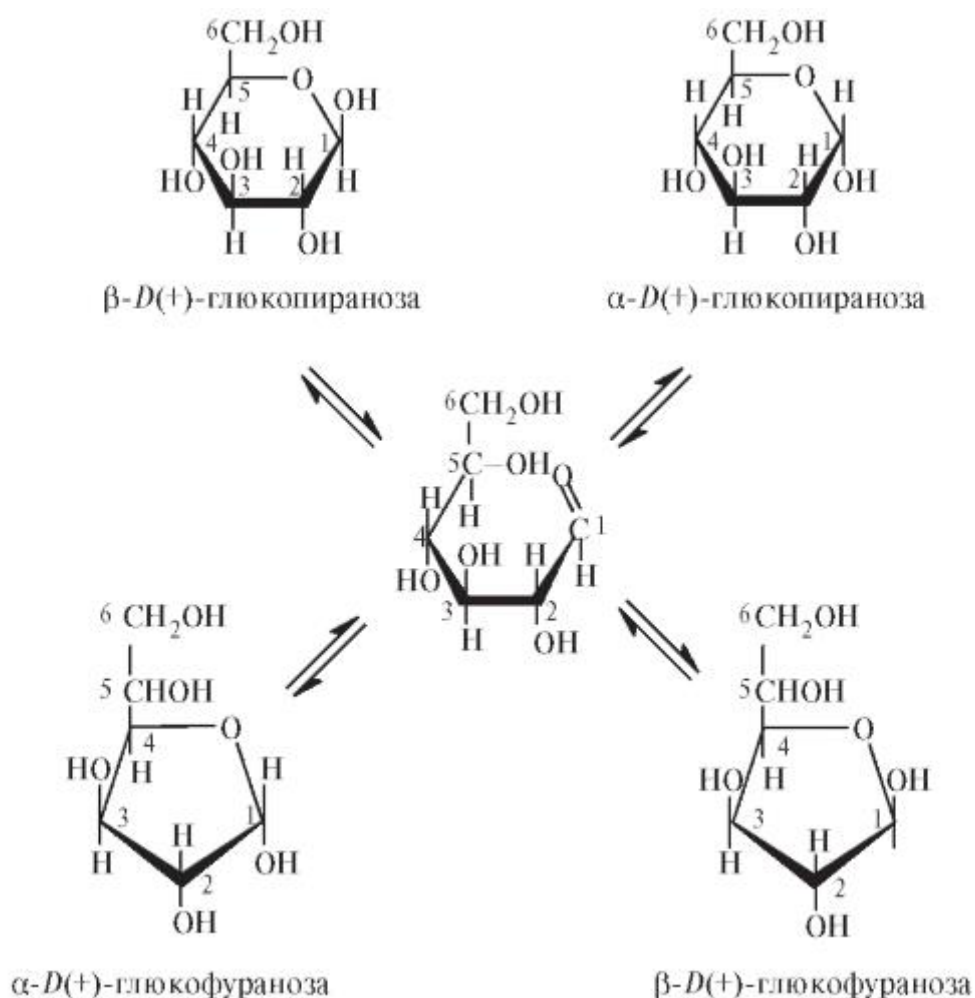
α -*D*-глюкопираноза: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$

β -*D*-глюкопираноза: $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$

Таблица 10.5. Лекарственное средство глюкоза - представитель класса углеводов

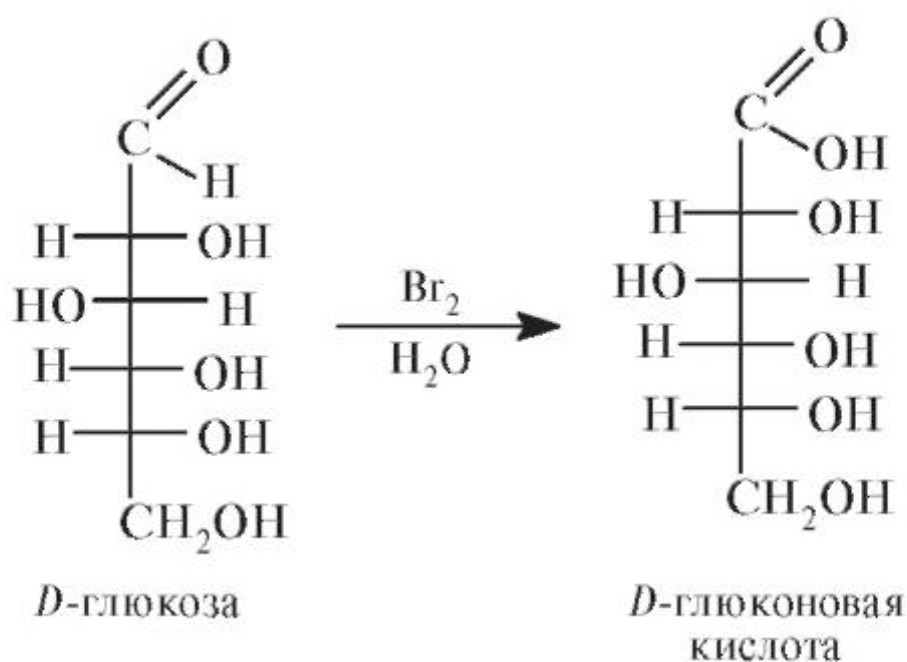
Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Углеводы Глюкоза <i>Glucosum</i> <i>Dextrose monohydrate</i> <i>Dextrosium</i> <i>Glucosa</i> Глюкоза — <i>D</i> (+)-глюкопираноза 	Глюкозу применяют как источник легкоусвояемого питательного материала при явлениях сердечной слабости, шоке; входит в состав кровозаменяющих и протившоковых жидкостей, а также для разведения различных ЛС, вводимых внутривенно. Глюкозу используют в виде изотонических (4,5–5,0%) и гипертонических (10–40%) растворов. Растворы глюкозы используют для внутривенных инфузий, для спринцеваний, внутривенных инфузий с КСI и NaCl.	Глюкоза — бесцветные кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса. Растворим в 1,5 частях воды, трудно растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире. Кристаллическая <i>D</i> -глюкоза получена в виде двух аномерных форм: α - <i>D</i> -глюкопиранозы и β - <i>D</i> -глюкопиранозы. Физические и химические свойства аномеров различны. Так, α - <i>D</i> -глюкоза труднее, чем β - <i>D</i> -глюкоза, растворима в воде, ее $T_{\text{пл}}$ 146 °С. β - <i>D</i> -Глюкоза хорошо растворима в воде и пропе всего может быть получена при кристаллизации <i>D</i> -глюкозы из пиридина, она плавится при 150 °С. В водном растворе любой из аномеров превращается (через ациклическую форму) в равновесную смесь, содержащую оба циклических изомера. Раствор глюкозы для инъекций — бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость. Удельное вращение <i>D</i> -глюкозы в воде: $[\alpha]_D^{20}$ от +52,5 до +53,3

Как и другие моносахариды, глюкоза в водных растворах существует в виде нескольких таутомерных форм (а- и р-пираноз, а- и р-фураноз, открытой альдегидной формы), между которыми в растворах устанавливается равновесие:

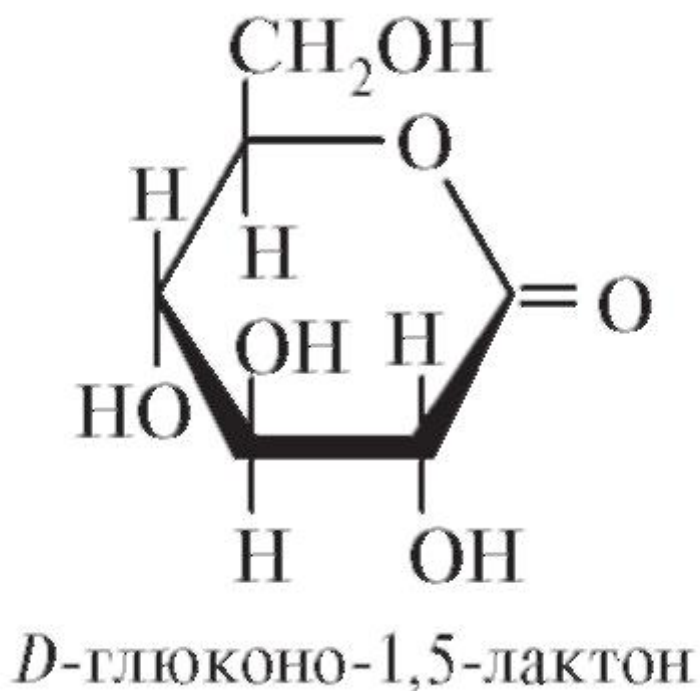


Среди 4 циклических форм D-глюкозы значительно преобладает в растворе β -D-глюкопираноза (64%); содержание же альдегидной формы глюкозы в равновесной смеси составляет всего 0,024%. Концентрация α - и β -глюкофураноз в смеси также ничтожна, и все остальное количество глюкозы представлено α -аномером. В целом пиранозные формы резко преобладают над фуранозными формами.

Мягкие окисляющие агенты окисляют функциональные группы более избирательно. Так, под действием бромной воды D-глюкоза окисляется до D-глюконовой кислоты:

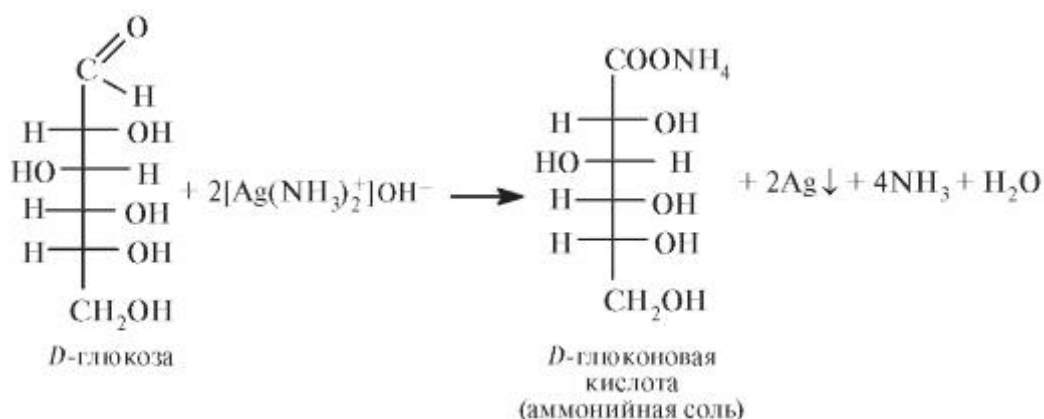


На самом деле при окислении образуется не сама глюконовая кислота, а соответствующий ей лактон.



Реактивы Фелинга (фелингова жидкость) и Толленса окисляют альдозы до глюконовых кислот. Каждый из этих реактивов содержит катион металла, который восстанавливается альдозами (отсюда и название этих сахаров - восстанавливающие сахара).

Например, при добавлении реактива Толленса осаждается металлическое серебро в виде зеркального покрытия на стенках пробирки:



При использовании реактива Фелинга в присутствии глюкозы происходит восстановление Cu^{2+} до Cu^+ и осаждение Cu_2O (см. соответствующую реакцию в теме «Альдегиды»).

Реакцию глюкозы с реактивом Фелинга используют для определения подлинности. Для этого к раствору 0,2 г препарата в 5 мл воды прибавляют 10 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Выпадает красный осадок Cu_2O .

Получение

Глюкоза может быть получена гидролизом природных веществ. В промышленности ее получают гидролизом картофельного и кукурузного крахмала.

Растворы глюкозы для инъекций соответствующих концентраций готовят следующим образом: к 50, 100, 250 или 400 г глюкозы безводной добавляют раствор хлороводородной кислоты 0,1 моль/л до pH 3,0-4,0; 0,26 г натрия хлорида и воды для инъекций до 1 л. Раствор фильтруют, разливают в ампулы нейтрального стекла по 10, 20, 25 или 50 мл и стерилизуют текущим паром при 100 °C в течение 60 мин или насыщенным паром при 119-121 °C в течение 5-7 мин.

Механизмы действия

Глюкоза - источник легкоусваиваемого ценного питательного материала при явлениях сердечной слабости, шоке и т.д.; она входит в состав кровезаменяющих и противошоковых жидкостей, а также для разведения различных ЛС, вводимых внутривенно. Глюкозу используют в виде изотонических (4,5-5,0%) и гипертонических (10-40%) растворов.

Контроль качества

Определение подлинности

Идентификацию глюкозы проводят, определяя удельное вращение 10% раствора, которое должно составлять $[\alpha]_D^{20} = +52,5 \div +53,3$.

Определение подлинности можно проводить методом хроматографии в тонком слое. В качестве проявляющего реагента используют раствор 0,5 г тимола в смеси 5 мл серной кислоты и 95 мл этанола. Основное пятно, образующееся на хроматограмме, по положению, цвету и размеру должно быть идентично пятну для раствора сравнения. К раствору 0,1 г глюкозы в 10 мл воды добавляют 3 мл медь-тартратного раствора (реактив Фелинга) и нагревают. Образуется красный осадок Cu_2O .

Испытание на чистоту

Раствор 10,0 г глюкозы в 15 мл воды прозрачный, бесцветный и не имеет запаха.

Кислотность и щелочность раствора могут быть оценены потенциометрически или индикаторным методом.

Удельное вращение также может быть критерием чистоты субстанции.

Посторонние сахара, растворимый крахмал, декстрины определяют, растворив при кипячении 1,0 г субстанции в 30 мл спирта (90 об.%). При охлаждении внешний вид раствора не должен изменяться.

Растворимый крахмал и сульфиты определяют, добавляя к испытуемому раствору (1,0 г глюкозы в 10 мл воды) 1 каплю раствора йода. При отсутствии примесей раствор приобретает желтую окраску. В присутствии крахмала образуется синий йодкрахмальный комплекс. Сульфиты окисляются йодом до сульфатов, и желтая окраска исчезает. Содержание сульфитов не должно превышать 15 (SO_2) мкг/г, хлоридов - 125, сульфатов - 200, мышьяка - 1, кальция - 200, свинца - 0,5 мкг/г.

Содержание воды не должно превышать 1,0% для навески глюкозы 0,5 г. Сульфатная зола - 0,1%.

При приготовлении больших объемов раствора глюкозы для парентерального введения должны быть проведены испытания на пирогенность.

Количественное определение

Точную навеску предварительно высушенной глюкозы (около 10 г) растворяют в 0,2 мл аммиака и добавляют воду до метки 100 мл в мерной

колбе. Оставляют раствор на 30 мин и определяют оптическое вращение при 20 ± 1 °C в 100 мм кювете.

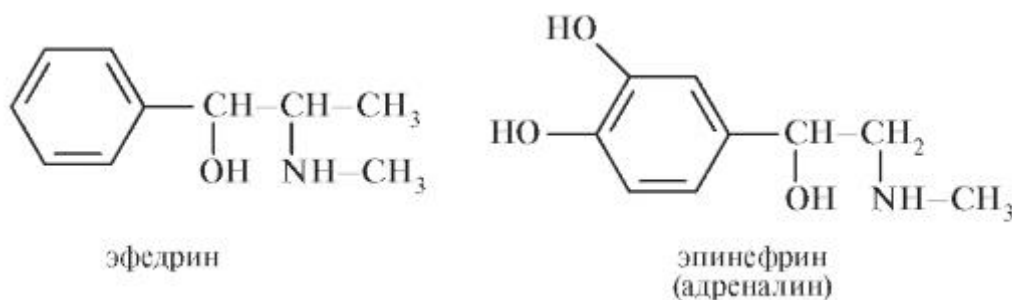
Контрольные вопросы и задания

- Какие соединения относят к классу углеводов?
- На примере моносахарида объясните, что такое оптические изомеры, энантиомеры, диастереомеры, эпимеры.
- Правильно ли утверждение: «субстанция глюкозы - это смесь α -D-глюкопиранозы и β -D-глюкопиранозы»?
- Как будет окисляться глюкоза под действием бромной воды, фелинговой жидкости, реактива Толленса?
- Чем объяснить, что подлинность, испытания на чистоту и количественное определение глюкозы проводят методом поляриметрии?

Аминоспирты и их производные

К ЛС группы аминоспиртов ароматического ряда относят природные и синтетические соединения, обладающие различной фармакологической активностью, но однотипным химическим строением (табл. 10.6).

По своей химической структуре это замещенные арилалкиламины:

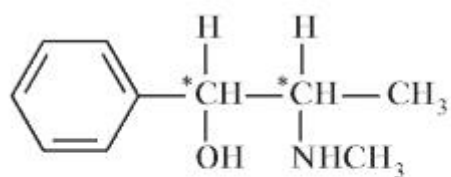


Как видно из приведенных примеров, в молекулах ароматических аминоспиртов алкильный заместитель содержит аминогруппу (NH_2) и гидроксигруппу (OH). В ароматическом кольце также могут присутствовать заместители, например фенольные гидроксилы в эпинефрине.

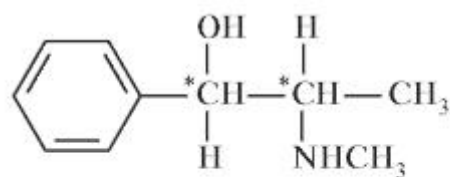
Эфедрина гидрохлорид Строение и свойства

Два центра хиральности в молекуле эфедрина обуславливают возможность существования 2 диастереомеров: эфедрина (*эритро*изомер) и

псевдоэфедрин (трео-изомер). Каждый из них представляет собой рацемат и состоит из двух оптических антиподов: лево- и правовращающего:



(–)-эфедрин
(эритроформа)



(–)-псевдоэфедрин
(треоформа)

Таблица 10.6. Лекарственные средства - производные аминоспиртов

Лекарственное средство

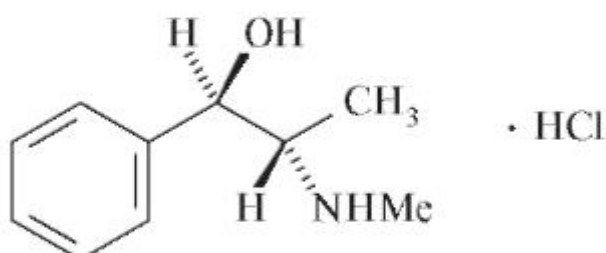
Эфедрин

Ephedrinum

Эфедрина гидрохлорид —

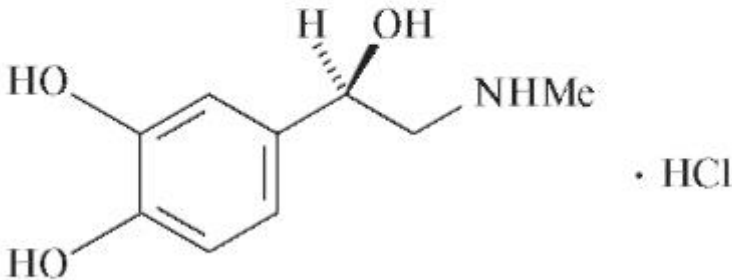
Ephedrini hydrochloridum

(1R,2S)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ол
гидрохлорид



$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$
Mr 201,7

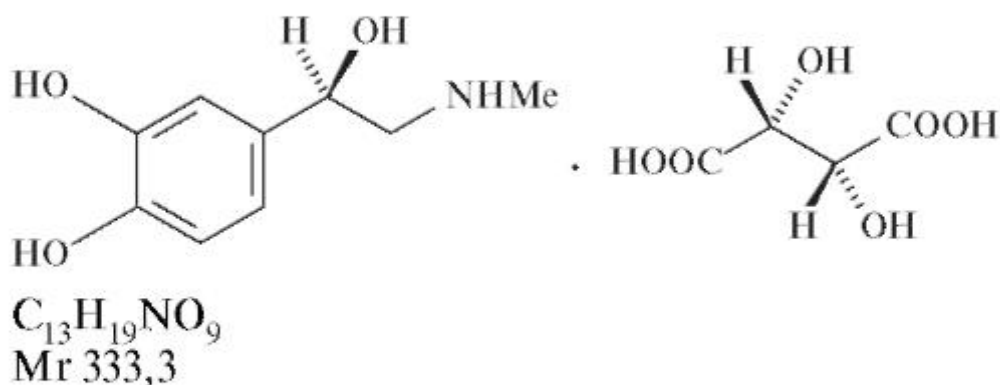
Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Противоастматическое средство. Порошок, таблетки по 0,025 мг; в педиатрии таблетки — по 0,002, 0,003, 0,001 г; 5% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл; 2, 3% растворы во флаконах по 10 мл; в составе комбинированных ЛС	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в 4 частях воды, растворим в этаноле (~750 г/л), практически нерастворим в эфире. Водные растворы: pH 4,5–7,0. $T_{пл}$ 217–220 °С. Удельный угол вращения для раствора субстанции 50 мг/мл. $\alpha_D^{20} = -33,3 \div -35,5$ Субстанция эфедрина гидрохлорида содержит не менее 99,0 и не более 101,0% $C_{10}H_{15}NO$, HCl в расчете на сухое вещество

Лекарственное средство
Эпинефрина гидрохлорид — <i>Epinephrini hydrochloridum</i> (Адреналина гидрохлорид — <i>Adrenalini hydrochloridum</i>) 4-[(1R)-1-гидрокси-2-(метиламино)этил]-1,2-диола гидрохлорид  $C_9H_{13}NO_3 \cdot HCl$ $Mr\ 219,7$

Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Симпатомиметик Адреналина гидрохлорид: 0,1% раствор во флаконах по 10 мл для наружного применения, 0,1% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл	Белый или слегка розоватый кристаллический порошок. Хорошо растворим в воде. Инъекционные растворы готовят с добавлением 0,01 моль/л HCl и консервантов — хлорбутанола и натрия пиросульфита (метабисульфита) pH 3,0–3,5. Растворы нельзя нагревать, их готовят в асептических условиях. Раствор имеет характерный максимум в УФ-свете при 279 нм

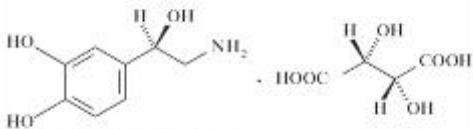
Лекарственное средство

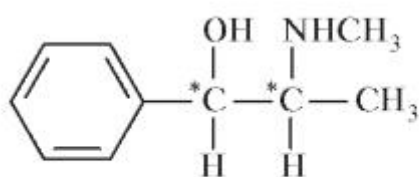
Эпинефрин тартрат — *Epinephrinum tartras*
 (Адреналина тартрат — *Adrenalinum tartras*)
 (R)-4-1-Гидрокси-2-(метиламино)
 этил-1, 2-бензолдиол (в виде тартрата)



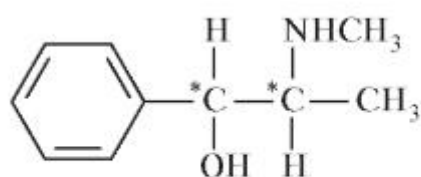
Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Симпатомиметик, агонист β-адренорецепторов. Адреналина гидротартрат: 0,18% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл, 0,18% раствор для наружного применения во флаконах по 10 мл	Белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок. $T_{пл}$ 147–152 °С (с разложением). Растворим в 3 частях воды и мало (~750 г/л) в спирте, практически нерастворим в эфире. Водные растворы pH 3,0–4,0 более стойкие, чем адреналина гидрохлорид. Раствор имеет характерный максимум в УФ-свете при 279 нм. Субстанция содержит не менее 98,0 и не более 101,0% $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$

Окончание табл. 10.6

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Норэпинефрин Norepinephrine (Норадреналина гидротартрат — <i>Noradrenalin</i> <i>hydrotartras</i>) (R)-4-(2-амино-1-гидроксипропил)-1, 2-бензодиол (в виде тартрата)  $C_8H_{11}NO_3$, $C_4H_6O_6$, H_2O Mr 337,3	Агонист α-адренорецепторов. Применяется для повышения артериального давления при остром его понижении вследствие хирургических вмешательств, травм, отравлений, сопровождающихся угнетением сосудодвигательных центров, для стабилизации артериального давления при оперативных вмешательствах	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. $T_{пл}$ 100–106 °С $[\alpha]_D^{20}$ от –10 до –12 (2% водный раствор). Легко растворим в воде, мало — в спирте. Раствор имеет характерный максимум в УФ-свете при 279 нм



(+)-эфедрин
(эритроформа)

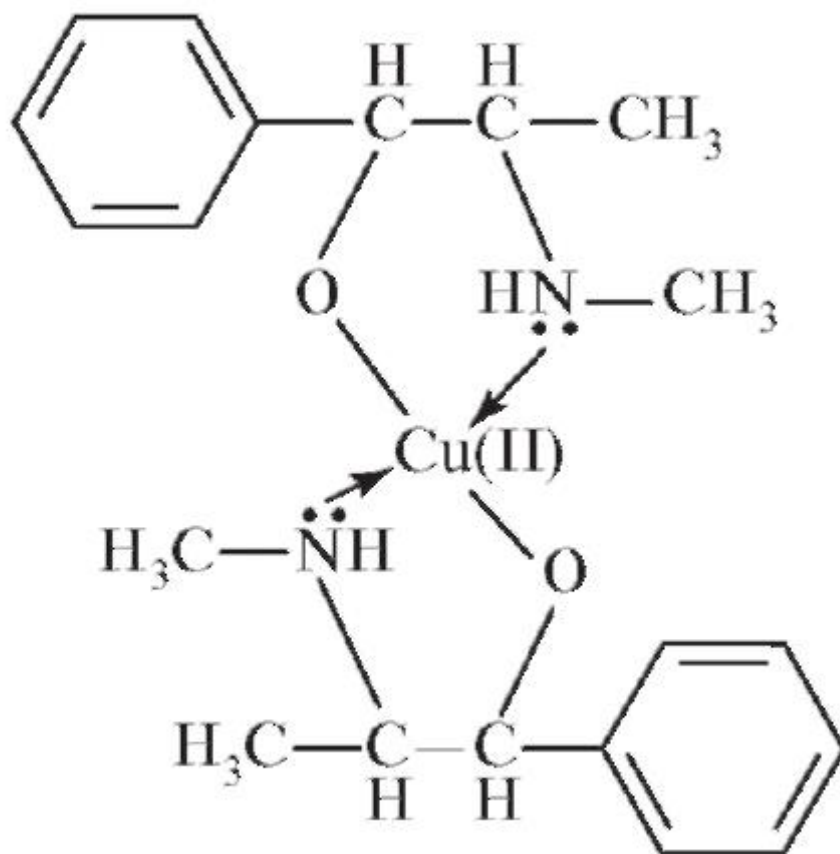


(+)-псевдоэфедрин
(треоформа)

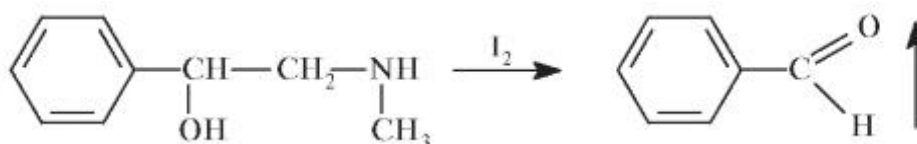
Природный алкалоид является левовращающим эритроизомером эфедрина. В лекарственном сырье содержится также (-)-псевдоэфедрин.

Азот аминогруппы в молекуле эфедрина играет роль основного центра, для которого $pK_a = 9,63$. Эфедрин растворим в кислотах и образует соли. Однако эти соли неустойчивы и в щелочной среде легко подвергаются гидролизу. Гидролиз в щелочной среде необратим и сопровождается высвобождением основания эфедрина.

Спиртовой гидроксил и аминогруппа эфедрина участвуют в образовании окрашенного внутрикомплексного соединения с ионом меди(II):



При окислении эфедрина такими окислителями, как KMnO_4 , I_2 , KIO_3 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, образуется бензальдегид с запахом горького миндаля:



Получение

Алкалоид эфедрин и его изомеры содержатся в различных видах эфедры (*Ephedra L.*) семейства эфедровых (*Ephedraceae*), в том числе в эфедре хвощевой (*Ephedra equisetina Bunge*), растущей в горных районах Средней Азии и Западной Сибири, в эфедре забайкальской (*Ephedra monosperma*), которая является основным сырьем для получения ЛС.

Для разделения эфедрина и псевдоэфедрина перекристалл изовывают их оксалаты, растворимость которых в воде различна - она выше для оксалата псевдоэфедрина.

Возрастающая потребность в препарате и сокращение запасов дикорастущего сырья способствовали разработке промышленных способов синтеза эфедрина - эфедрин получают биосинтетическим способом.

Механизмы действия

Эфедрин стимулирует α - и β -адренорецепторы. Вызывает сужение сосудов, повышение артериального давления, расширение бронхов, торможение перистальтики кишечника, расширение зрачков, повышение содержания глюкозы в крови.

Контроль качества

Определение подлинности

Идентификацию эфедрина гидрохлорида проводят различными методами. УФ-спектр поглощения имеет полосы с $\lambda_{\max}$ при 251, 257 и 263 нм.

Для получения окрашенного комплекса с ионом Cu^{2+} (см. выше) растворяют 10 мг субстанции в 1 мл воды и добавляют 0,1 мл раствора меди (II) сульфата (80 г/л), 2 мл натрия гидроксида (~80 г/л); появляется фиолетовая окраска. При добавлении 1 мл эфира органический слой окрашивается в пурпурный цвет, а водный слой - в голубой.

Эфедрина гидрохлорид идентифицируют по реакции окисления. Для этого 0,05 г субстанции растворяют в 5 мл воды. Добавляют к раствору натрия гидроксид (~80 г/л) и 4 мл раствора калия феррицианида (50 г/л). При нагревании выделяется бензальдегид с характерным запахом (см. выше).

В растворе субстанции 0,05 г/л проводят определение хлоридионов.

Испытания на чистоту

Водный раствор субстанции (1,0 г в 10 мл) прозрачен, не опалесцирует (сравнение с эталоном), бесцветен.

При определении сульфатов 0,050 г субстанции растворяют в 40 мл воды, добавляют хлороводородную кислоту (~70 г/л) и 1 мл раствора BaCl_2 (~50 г/л). В течение 10 мин раствор остается прозрачным.

Сульфатная зола не должна превышать по содержанию 1,0 мг/г. Потеря в массе при высушивании (105 °C) - не более 5,0 мг/г.

Кислотность и щелочность определяют индикаторным методом по метиловому красному. Для этого растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл воды и добавляют не более 0,1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида или 0,1 мл 0,1 моль/л хлороводородной кислоты для изменения цвета индикатора.

Количественное определение

Растворяют при нагревании 0,4 г (точная навеска) предварительно взвешенной субстанции эфедрина гидрохлорида в 50 мл смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (7:3) этанола и добавляют 5,0 мл 0,01 моль/л хлороводородной кислоты. Раствор охлаждают и титруют 0,1 моль/л раствором надхлорной кислоты с потенциометрической индикацией конца титрования.

1 мл 0,1 моль/л HClO_4 эквивалентен 20,17 мг $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClNO}$.

Эпинефрина (адреналин) гидрохлорид и гидротартрат Строение и свойства

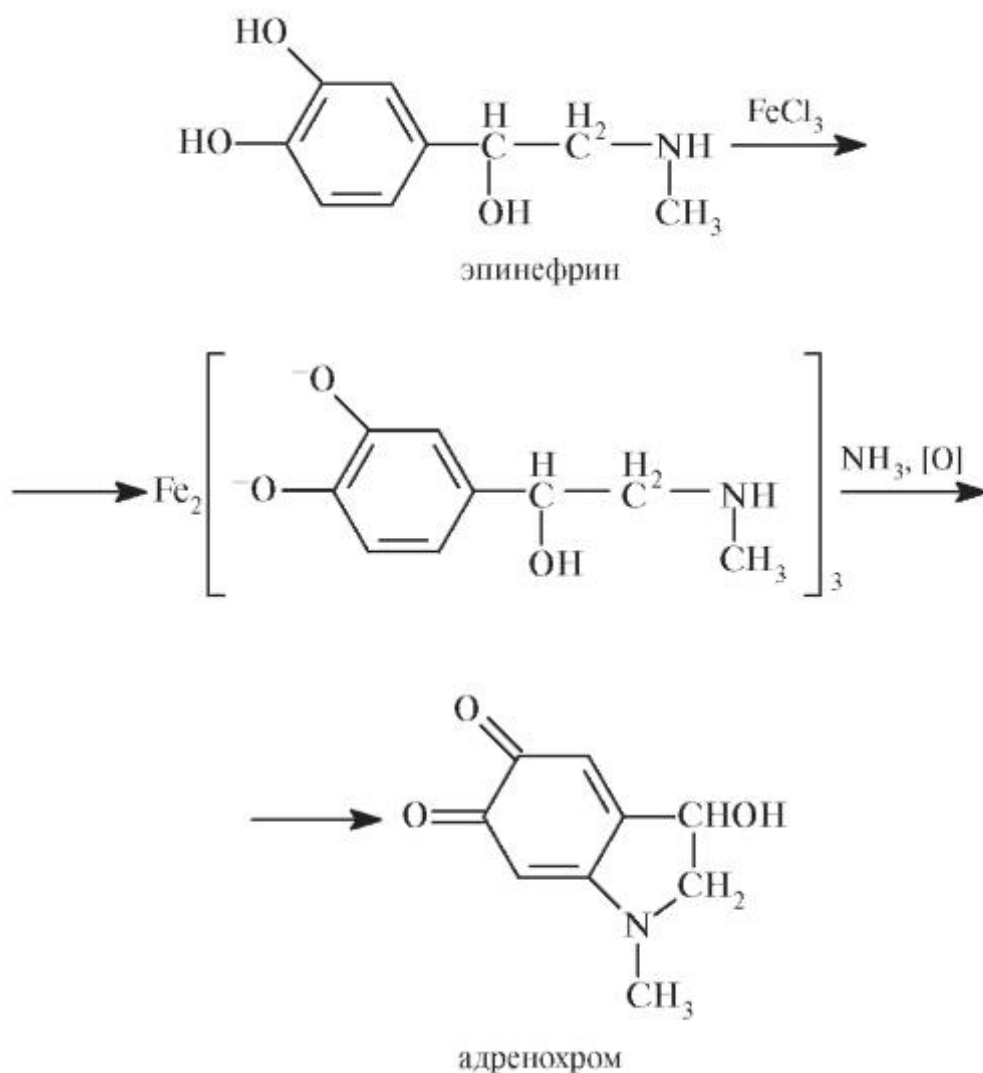
Эпинефрин проявляет основные свойства. Значение pK_a для протонированной аминогруппы составляет 8,58.

Для выделения основания эпинефрина из солей используют раствор аммиака. Нерастворимое в воде основание эпинефрина при добавлении избытка щелочи образует фенолят, который окисляется на воздухе. Это учитывают при хранении инъекционных форм эпинефрина: некачественное стекло может способствовать увеличению значения pH , образованию фенолятов и окислению эпинефрина. При хранении препаратов эпинефрина возможно их окисление кислородом воздуха на свету с образованием продуктов окисления и изменением окраски.

Основные свойства эпинефрина проявляются в реакциях с общеалкалоидными осадительными реактивами (реактивами Майера, Люголя, Драгендорфа, кислотами фосфорно-молибденовой, кремневольфрамовой, пикриновой и т.д.) (см. приложение 5) с образованием осадков различных цветов.

Кроме основного центра, эпинефрин содержит кислотные центры - фенольные гидроксильные группы, поэтому, в отличие от эфедрина, эпинефрин проявляет свойства амфолитов. Эпинефрин как кислота образует окрашенные комплексы с ионами тяжелых металлов. Окраска координационных соединений с солями железа(III) зависит от pH раствора: в кислой среде - изумрудно-зеленого цвета.

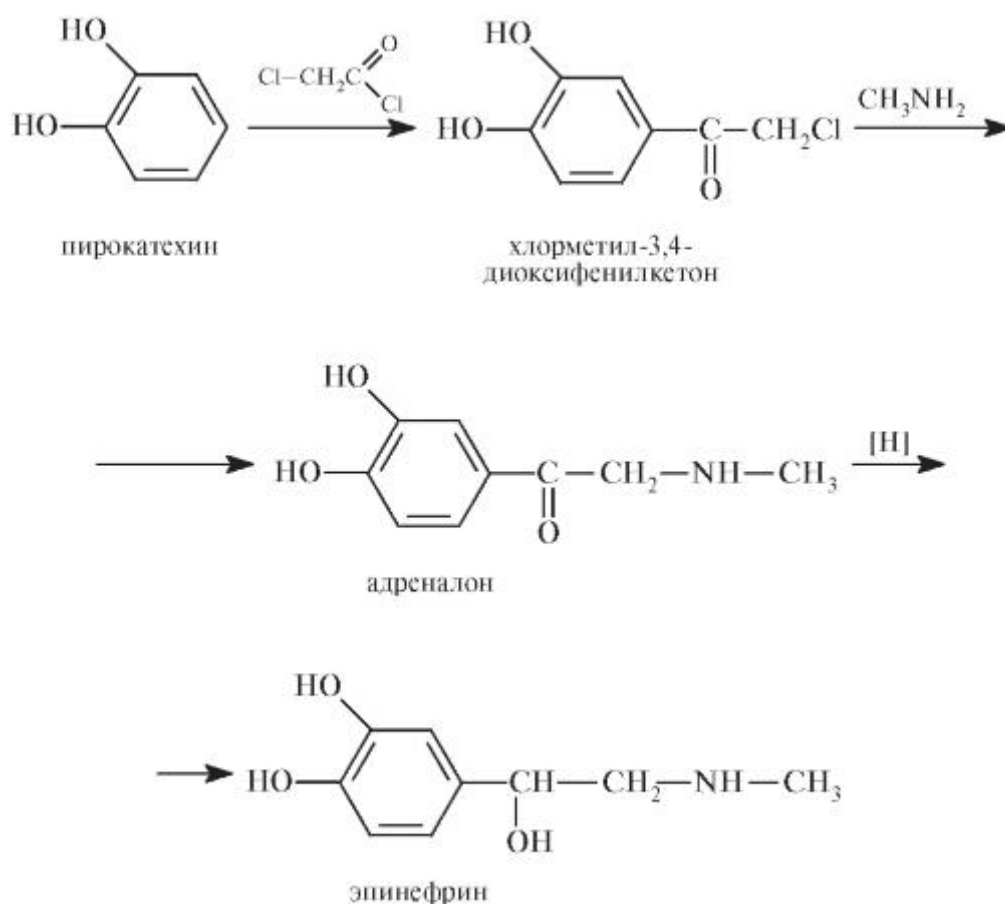
При окислении лиганда и особенно при подщелачивании раствора аммиаком окраска изменяется на вишневую, переходящую в оранжево-красную в результате образования адренохрома:



Получение

Эпинефрин впервые был выделен из надпочечников животных (от лат. *adrenalis* - надпочечный) русским ученым Н.О. Цибульским. Позже был извлечен сопутствующий эпинефрину гормон норэпинефрин (см. табл. 10.6). Присутствие асимметрического углеродного атома в молекуле эпинефрина обуславливает существование оптических изомеров. Природный эпинефрин, выделенный из надпочечников, является левовращающим изомером (L-форма), синтетический - рацематом. D-изомер эпинефрина в 15 раз менее активен. После обработки рацемата эпинефрина винно-каменной кислотой получается смесь солей - тартратов лево- и правовращающего эпинефрина, которые можно разделить перекристаллизацией из спирта: соль левовращающего изомера малорастворима в спирте.

Синтез эпинефрина осуществляют из пирокатехина по следующей схеме:



Механизмы действия

Действие эпинефрина при введении в организм связано с его стимулирующим влиянием на α - и β -адренорецепторы. Применяют при анафилактическом шоке, аллергическом отеке гортани, при купировании острых приступов бронхиальной астмы.

В медицине применяют растворимые соли эпинефрина гидрохлорида и гидротартрата.

Контроль качества

Определение подлинности

Спектр поглощения 0,10 мг/мл раствора эпинефрина в хлороводородной кислоте (0,01 моль/л) в области между 230 и 350 нм имеет максимум поглощения при 280 нм.

При растворении 0,01 г эпинефрина в 10 мл разбавленной уксусной кислоты (1:500) получают испытуемый раствор. К 1 мл этого раствора добавляют 4 мл воды и 1 каплю раствора FeCl_3 . Появляется интенсивное зеленое окрашивание, постепенно переходящее в красное.

В 2 пробирки помещают по 1 мл испытуемого раствора. С помощью буферных растворов в первой поддерживают рН 3,5, во второй - рН 6,5. В каждую пробирку добавляют раствор йода. Наблюдают появление красной (первая пробирка) и темно-красной (вторая пробирка) окраски в результате образования адренохрома (см. выше).

Удельное вращение раствора эpineфрина в 1 моль/л хлороводородной кислоте (1 г в 25 мл) $[\alpha]_D^{20} = -50 - 53,3^\circ$.

Испытания на чистоту

Раствор 0,10 г эpineфрина в 10 мл разбавленной хлороводородной кислоты должен быть прозрачным и по окраске соответствовать эталонному раствору стандартного образца.

Примесь адреналона определяют спектрофотометрическим методом: абсорбция раствора в 0,05 моль/л хлороводородной кислоте (0,050 г в 25 мл) при 350 нм не должна превышать 0,40.

Содержание норэpineфрина оценивают визуально эталонным методом.

Количественное определение

Точную навеску предварительно высушенного эpineфрина (0,3 г) растворяют в 50 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 моль/л хлорной кислотой, добавив 2 капли раствора кристаллического фиолетового.

1 мл 0,1 моль/л HClO_4 эквивалентен 18,321 мг $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$.

Контрольные вопросы и задания

- Какие функциональные группы и заместители содержатся в молекулах аминоспиртов - эфедрина и эpineфрина?
- Приведите структурную формулу природного алкалоида - левовращающего эритро-изомера эфедрина.
- Запишите реакцию окисления эфедрина до бензальдегида (фармакопейная реакция подлинности).
- Какие спектральные методы определения подлинности эфедрина описаны в ЕФ?
- Какой метод используют для количественного определения эфедрина в ЕФ?

- Что означает заключительная фраза при описании методики количественного определения эфедрина гидрохлорида: «1 мл 0,1 моль/л HClO_4 эквивалентен 20,17 мг $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ »?
- Докажите, что в отличие от эфедрина эпинефрин (адреналин) проявляет свойства амфолитов.

- Приведите специфические реакции подлинности эпинефрина.

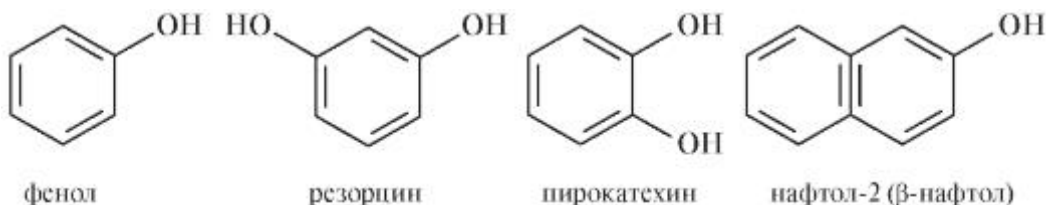
10.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Фенолы

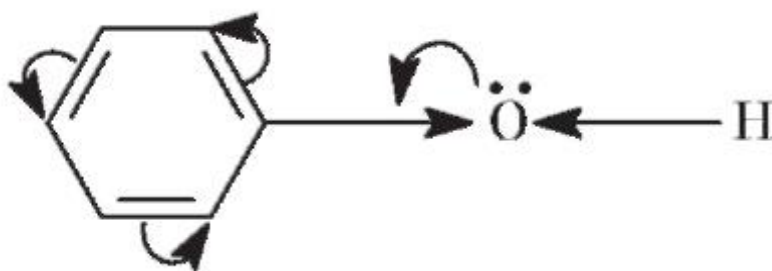
Фенолы - производные ароматических углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода ароматического кольца замещены на гидроксильные группы.

Строение и свойства

По числу фенольных гидроксильных групп в ароматическом кольце различают одноатомные и многоатомные фенолы:

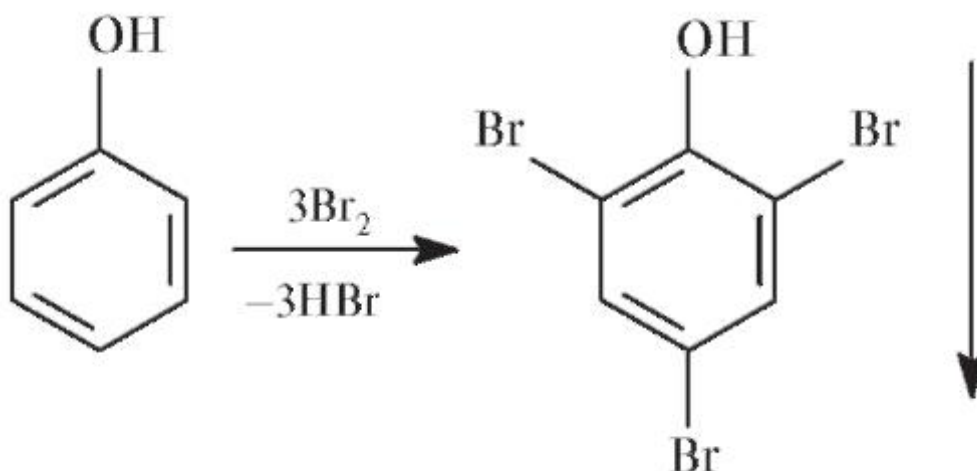


Фенольный гидроксил находится в *р,л*-сопряжении с ароматическим кольцом. Это приводит к снижению электронной плотности на атоме кислорода, в результате чего протон становится более подвижным и кислотные свойства фенолов увеличиваются по сравнению со спиртами. Электронодонорное влияние фенольного гидроксила приводит к увеличению электронной плотности ароматического кольца в *орто*- и *пара*-положениях:

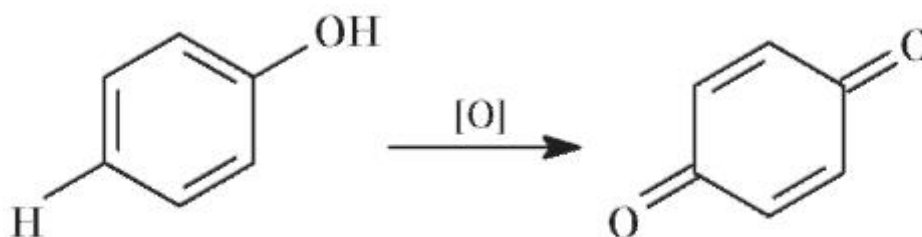


Это облегчает протекание реакций электрофильного замещения и окисления. Например, фенол бромруется избытком бромной воды в *орто*- и *пара*-

положения при комнатной температуре при отсутствии катализатора. Для проведения этой реакции к 1% раствору фенола добавляют бромную воду. Образующееся бромпроизводное выпадает в осадок:



Фенолы, имеющие по сравнению с аренами повышенную электронную плотность в кольце, легко окисляются. Окисление фенола приводит к образованию п-бензохинона:



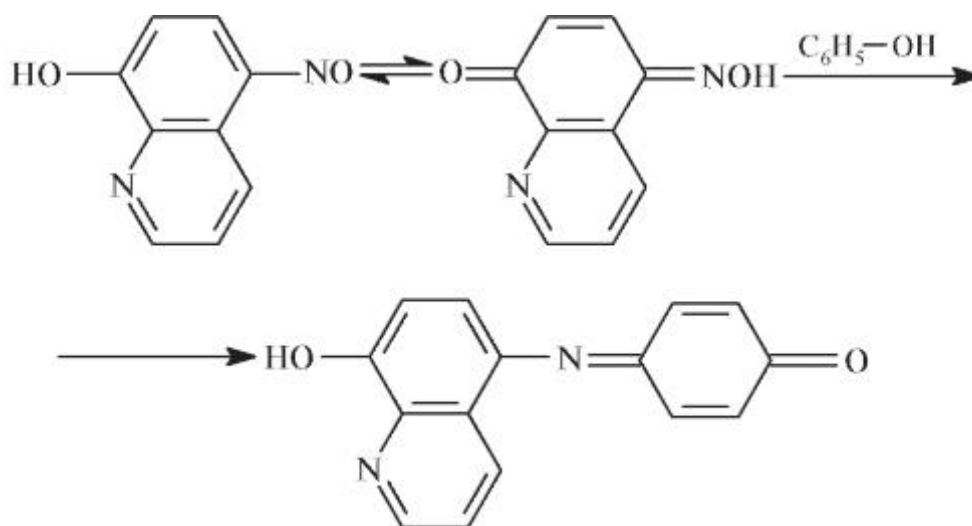
Получение

Фенол и его гомологи выделяют из продуктов переработки каменного угля и нефти.

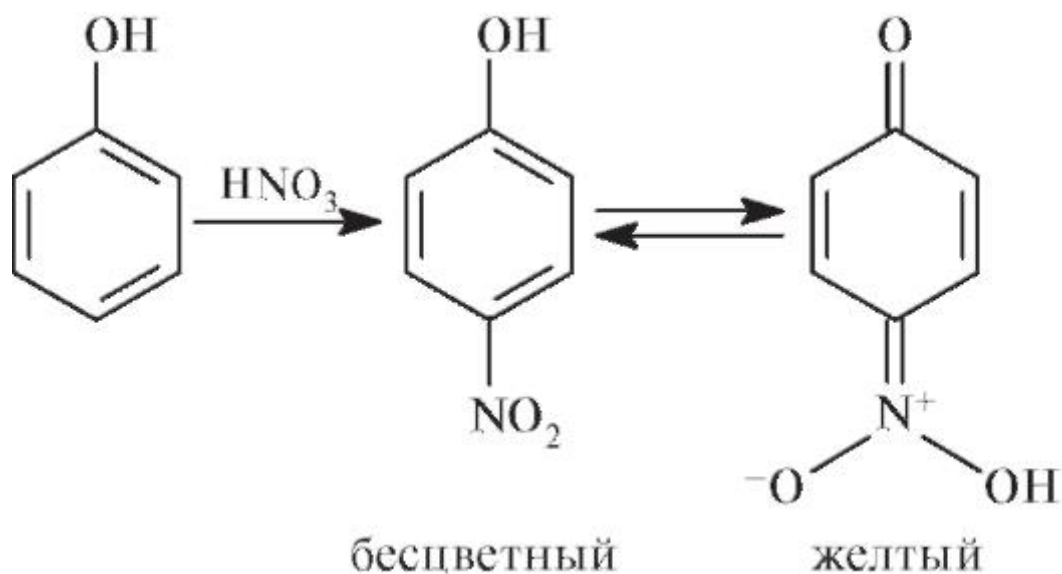
В основе получения фенолов лежат реакции введения гидроксильной группы в ароматическое кольцо. Например, резорцин

может быть получен сплавлением м-бензолдисульфокислоты с гидроксидом натрия с последующей нейтрализацией раствором хлороводородной кислоты:

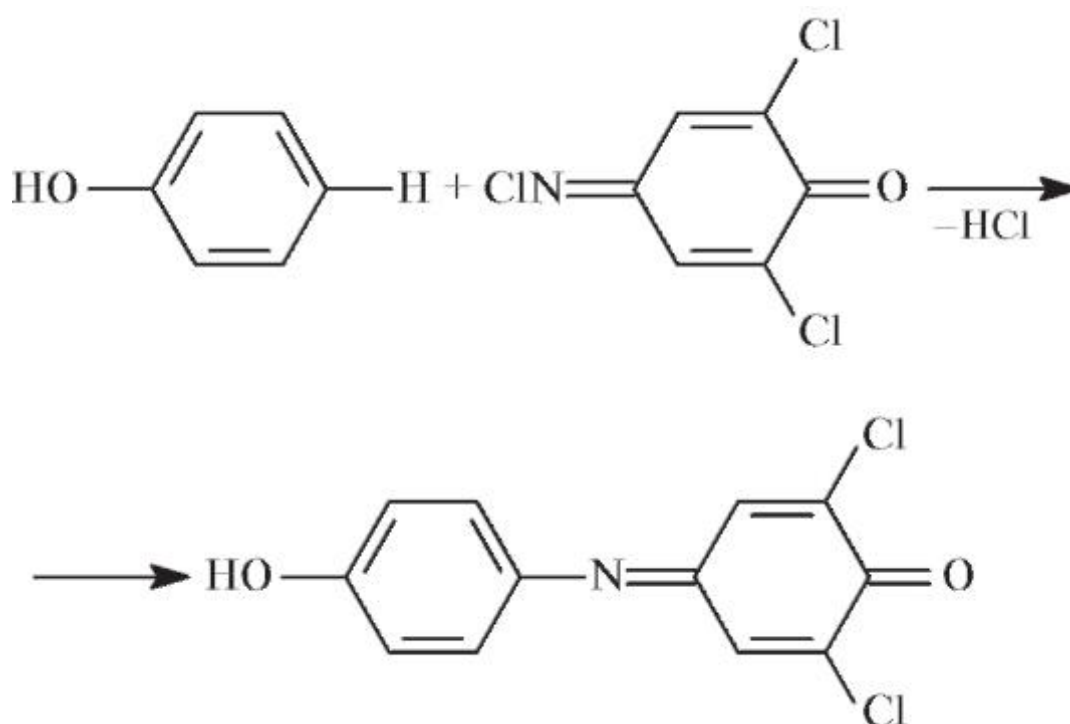
Аналогично идет реакция, если в качестве реагента взять готовый я-нитрозофенол, например бледно-желтый раствор 5-нитрозо8-гидроксихинолина в концентрированной серной кислоте. Оксимная форма его реагирует с фенолом с образованием соответствующего индофенола:



Из реакций замещения, характерных для фенолов, в анализе используется реакция нитрования. При действии на фенол разведенной азотной кислоты образуются нитрофенолы, которые могут существовать в двух таутомерных формах. Образование хиноидной формы (ациформы) обуславливает окраску (обычно желтую).



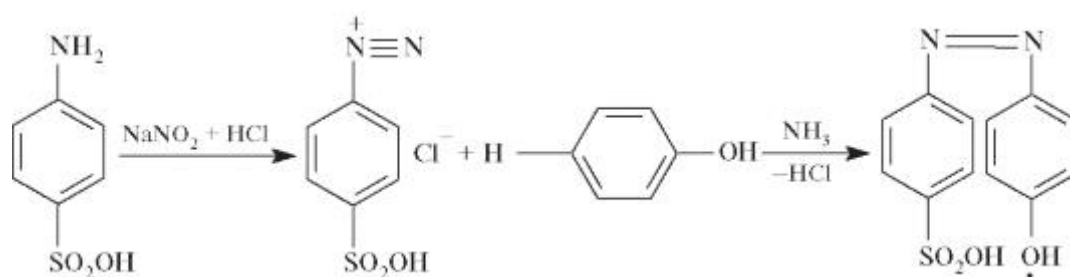
Для фенолов со свободным *п*-положением характерна также реакция конденсации с 4-хлоримин-2,6-дихлорхиноном, в результате которой образуются окрашенные индофенолы, являющиеся кислотно-щелочными индикаторами:



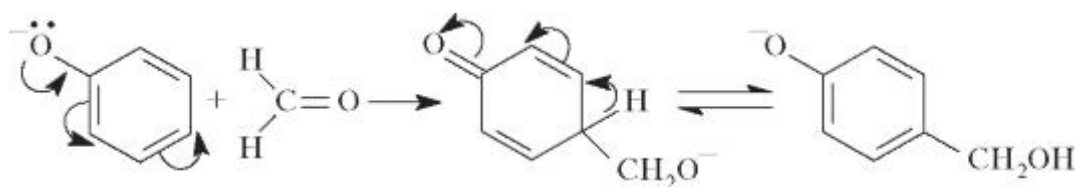
Индофенолы этого типа обычно окрашены в коричневый или желтый цвет, а их щелочные и аммонийные соли синего цвета.

Среди разнообразных хромогенных реакций электрофильного замещения в *орто*- или *пара*-положении в молекуле фенола часто используется реакция фенолов с солью диазония в щелочной среде. Реакция очень чувствительная и дает возможность открывать фенолы в весьма малых количествах.

В качестве реактива обычно используют 0,1% раствор сульфаниловой кислоты и 1% раствор нитрита натрия в кислой среде. Образующаяся соль диазония при добавлении фенола и нескольких капель аммиака дает красное окрашивание (азокраситель):



При реакции С-алкилирования фенолов формальдегидом в щелочной среде образуются *орто*- и *пара*-замещенные гидроксиметилированные фенолы:



Благодаря продукту, имеющему хиноидное строение, раствор окрашивается в розово-красный цвет, что может быть использовано в фармацевтическом анализе. При стоянии раствор становится бурым вследствие дальнейшего процесса конденсации, приводящего к образованию полимерных продуктов. Фенолы образуют окрашенные соединения с солями железа(III):

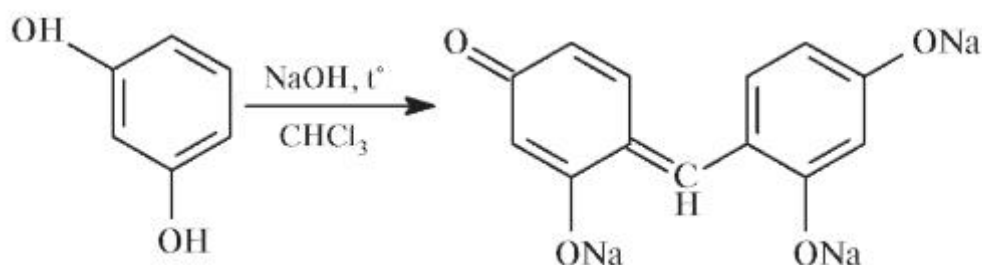


Окраска продуктов реакции зависит от присутствия в бензольном ядре других функциональных групп. Например, в зависимости от числа и расположения фенольных гидроксильных групп в ядре окраска изменяется следующим образом: одноатомный фенол дает синефиолетовое окрашивание, двухатомные фенолы - пирокатехин - зеленое, резорцин - синее, гидрохинон - зеленое, переходящее в желтое.

Все описанные выше реакции являются общими для фенолов. Однако имеются и специфические реакции, характеризующие индивидуальность того или другого фенола.

Определение подлинности резорцина проводят методом ИК-спектроскопии относительно стандартного образца, используя в качестве растворителя абсолютный спирт.

При нагревании раствора резорцина с раствором натрия гидроксида (10 моль/л) в присутствии нескольких капель хлороформа появляется интенсивное красное окрашивание:



Специфической реакцией на резорцин, отличающей его от всех других фенолов, является реакция сплавления его со фталевым ангидридом в

присутствии концентрированной H_2SO_4 с образованием флуоресцеина - желто-красный раствор имеет зеленую флуоресценцию.

Испытания на чистоту

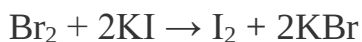
Раствор резорцина (2,5 г в 25 мл воды) должен быть прозрачным и окраска должна соответствовать окраске эталона. Эти характеристики должны сохраняться при нагревании раствора на водяной бане в течение 5 мин.

Родственные примеси определяют методом хроматографии в тонком слое.

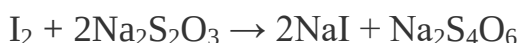
Потеря в массе при высушивании не должна быть выше 1,0%, сульфатная зола - не более 0,1%. Оценку кислотности проводят индикаторным методом.

Количественное определение

Для количественного определения резорцина растворяют 0,500 г субстанции в воде и доводят объем до 250,0 мл. К 25,0 мл раствора добавляют 1,0 г раствора KBr , 50,0 мл 0,0167 моль/л раствора KBrO_3 , 15 мл хлороформа и 15,0 мл хлороводородной кислоты. Закрывают колбу, встряхивают ее и оставляют в темном месте на 15 мин, перемешивая время от времени. При этом протекает бромирование в ароматическое кольцо. Затем добавляют 10 мл 100 г/л раствора KI , энергично встряхивают и оставляют на 5 мин. Избыток брома окисляет йодид до молекулярного йода:



Затем титруют выделившийся йод 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата с 1 мл раствора крахмала в качестве индикатора.



1 мл 0,0167 моль/л раствора KBrO_3 эквивалентен 1,835 мг

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$.

Контрольные вопросы и задания

- Какие функциональные группы содержатся в фенолах? Чем отличаются одно- и многоатомные фенолы?
- Каков механизм индофеноловой реакции - фармакопейной реакции определения подлинности фенола?

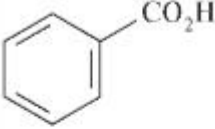
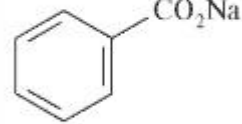
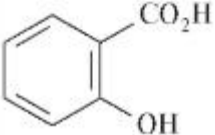
- Что такое реакция нитрозирования?
- В каком положении будет происходить замещение при нитровании?
- Запишите реакцию сочетания фенола с солью диазония.
- Покажите, что комплекс фенола с ионом железа(III) имеет октаэдрическое строение.
- Перечислите специфические реакции подлинности на резорцин.
- В чем сущность метода количественного определения резорцина?

Ароматические карбоновые кислоты, фенолокислоты и их производные

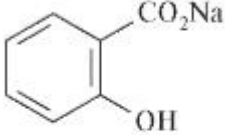
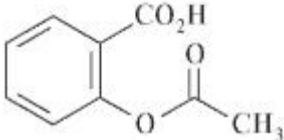
ЛС, производные ароматических карбоновых кислот, относятся к следующим фармакологическим группам (табл. 10.8):

- бензойная кислота, салициловая кислота - антисептики и дезинфицирующие средства;
- натрия бензоат - секретолитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей;
- натрия салицилат, ацетилсалициловая кислота - нестероидные противовоспалительные средства.

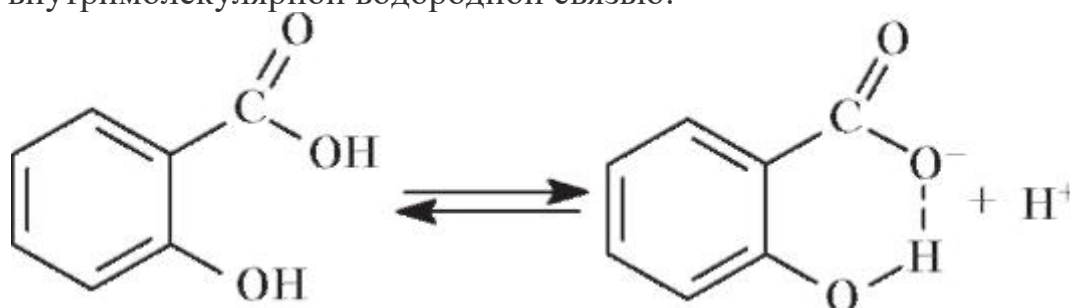
Таблица 10.8. Лекарственные средства - производные ароматических карбоновых кислот

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
<i>Benzoic Acid</i> <i>Acidum benzoicum</i> Кислота бензойная  $C_7H_6O_2$ Mr 122,2	Антисептическое средство. Применяют в медицине при кожных заболеваниях как наружное антисептическое (противомикробное) и фунгицидное (противогрибковое) средство	Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом бензальдегида. Малорастворим в воде, растворим в горячей воде, легко растворяется в спирте, эфире и ацетоне. $T_{пл}$ 121–124 °C
<i>Sodium Benzoate</i> <i>Natrii benzoas</i> Натрия бензоат  $C_7H_5NaO_2$ Mr 144,1	Отхаркивающее средство. Применяют внутрь как отхаркивающее средство при бронхитах и других заболеваниях дыхательных путей в порошках и растворах (чаще в микстурах)	Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, трудно в спирте. Растворы имеют слабощелочную реакцию
<i>Salicylic Acid</i> <i>Acidum salicylicum</i> Кислота салициловая  $C_7H_6O_3$ Mr 138,1	Аналогично бензойной кислоте	Белый кристаллический порошок без запаха или имеет слабый кислый запах. Легко растворим в этаноле, диэтиловом эфире, малорастворим в воде, растворим в горячей воде. $T_{пл}$ 158–161 °C

Окончание табл. 10.8

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
<i>Sodium Salicylate</i> <i>Natrii salicylas</i> Натрия салицилат  $C_7H_5NaO_3$ Mг 160,1	Нестероидное противовоспалительное средство. Оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие	Белый кристаллический порошок или мелкие чешуйки без запаха, сладковато-соленого вкуса. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте. рН 6,0–7,0
<i>Aspirin</i> <i>Acetylsalicylic acid</i> <i>Acidum acetylsalicylicum</i> Аспирин Ацетилсалициловая кислота 	Нестероидное противовоспалительное средство. Оказывает анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное и антиагрегационное действие	Белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок, малорастворим в воде при комнатной температуре, растворим в горячей воде, легко растворим в спирте, растворах едких и углекислых щелочей

Ароматические карбоновые кислоты - соединения, в которых функциональной группой является карбоксильная группа $-COOH$, связанная с ароматическим бензольным кольцом. Первым и простейшим представителем ароматических кислот является бензойная C_6H_5COOH . Ортогидроксипроизводное бензойной кислоты - салициловая кислота. Салициловая кислота ($pK_a = 2,98$) гораздо сильнее бензойной ($pK_a = 4,19$), так как образующийся при диссоциации салицилат-ион стабилизирован внутримолекулярной водородной связью:



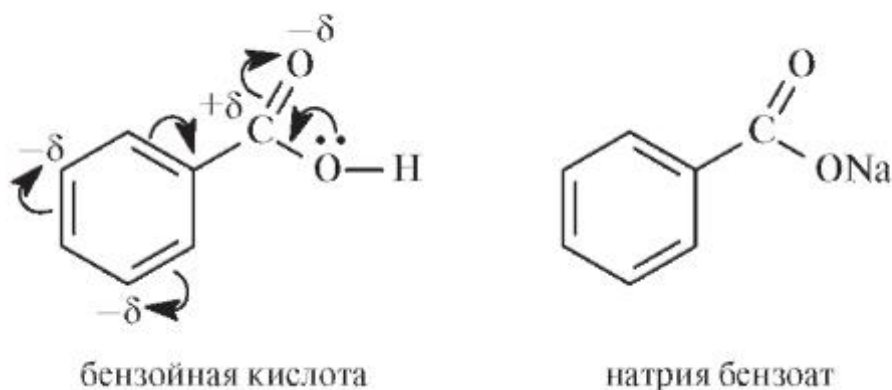
Обе кислоты оказывают губительное действие на микроорганизмы и в качестве антисептиков применяются в фармации.

Производные бензойной и салициловой кислот - соли, амиды, сложные и простые эфиры - также проявляют фармакологическую активность и применяются в медицине.

Бензойная кислота. Натрия бензоат

Бензойная кислота широко распространена в природе, в свободном виде содержится в различных эфирных маслах и смолах растительного происхождения, встречается в ягодах растений семейства брусничных. Эфиры бензойной кислоты имеют приятный запах и содержатся в эфирных маслах гвоздичного дерева, туберозы и др., в связи с чем их применяют в парфюмерии.

Строение и свойства



В молекуле бензойной кислоты выделяют следующие реакционные центры:

--ОН - кислотный центр (карбоксильная группа), за счет

которого бензойная кислота проявляет кислотные свойства в реакциях с основаниями, например при получении натриевой соли - бензоата натрия;

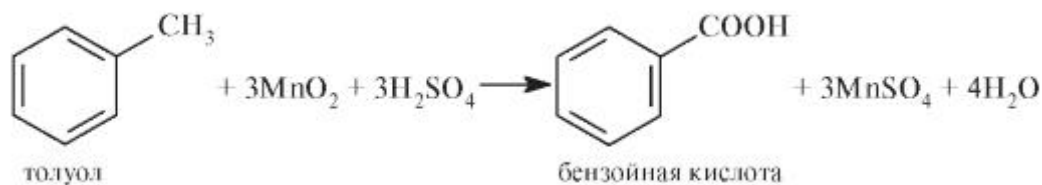
- электрофильный центр - атом углерода карбоксильной группы, обуславливающий реакции нуклеофильного замещения (например, образование эфиров).

Получение

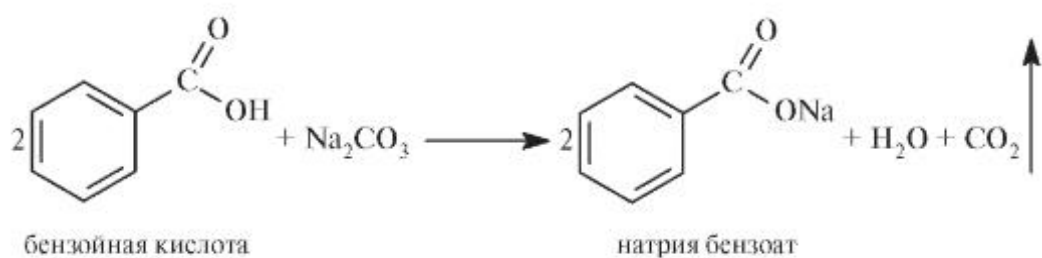
В промышленности бензойную кислоту получают окислением толуола кислородом воздуха при 130-160 °С, давлении 308-790 кПа и в присутствии катализаторов - солей кобальта и марганца или оксида ванадия(V).

Бензойную кислоту можно получить также

окислением толуола сильными окислителями, например диоксидом марганца:



Натриевую соль бензойной кислоты получают, выпаривая досуха раствор кислоты, нейтрализованный эквивалентным количеством водородкарбоната или карбоната натрия:

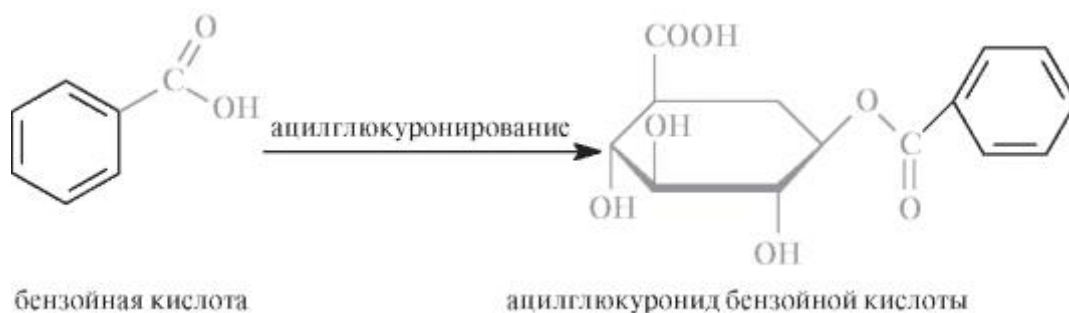


Механизмы действия и биотрансформация

Бензойная кислота обладает высокой бактерицидной, бактериостатической и фунгицидной (противогрибковой) активностью, применяется в медицине при кожных заболеваниях наружно. Механизм действия бензойной кислоты связан с денатурацией белка микробной клетки, нарушением проницаемости плазматической мембраны, торможением важных для жизнедеятельности микроорганизмов ферментов.

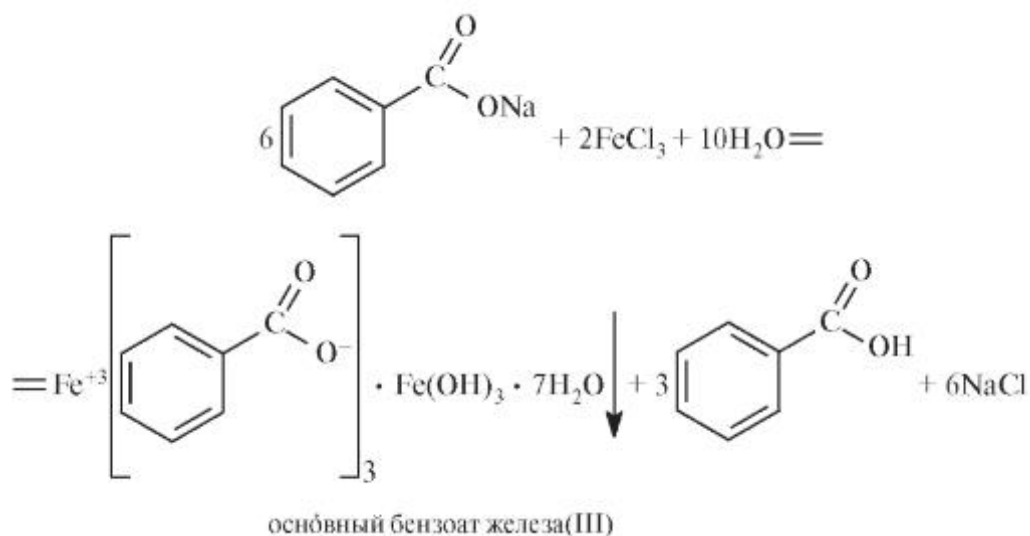
Натрия салицилат относится к отхаркивающим средствам прямого действия (муколитик) (от лат. *tucus* - слизь).

Метаболизм ксенобиотиков, содержащих карбоксильные группы, происходит путем конъюгации с глюкуроновой кислотой, которая находится в организме в большом количестве. В результате глюкуронирования бензойной кислоты образуются неактивные, нетоксичные метаболиты - ацилглюкурониды, которые являются высокополярными, водорастворимыми соединениями и легко выводятся из организма:



Контроль качества

Определение подлинности. Подлинность бензойной кислоты и натрия бензоата устанавливают качественной реакцией на бензоаты. Кислоту бензойную предварительно нейтрализуют 0,1 моль/л раствором NaOH и прибавляют раствор FeCl₃. Выделяется осадок розовато-желтого цвета:



Отличают натрия бензоат от кислоты по окрашиванию бесцветного пламени горелки в желтый цвет и по реакциям на катион Na⁺ (см. приложение 4).

Испытания на чистоту. Фармацевтическую субстанцию кислоты бензойной тестируют на предельное содержание тяжелых металлов (не более 10 мкг/г), сульфатной золь (не более 0,1%), хлорсодержащие и углеродсодержащие примеси (в сравнении с эталонным раствором).

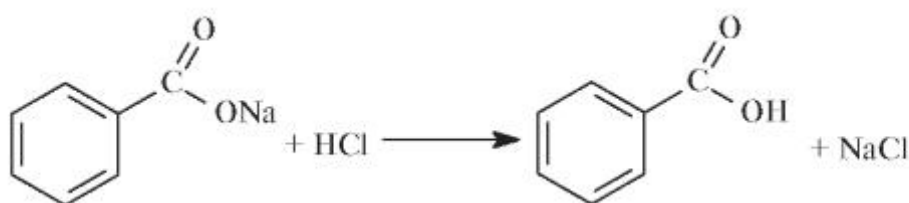
Восстанавливающие вещества определяют по методике: 0,2 г субстанции растворяют в 10 мл кипящей воды, спустя 5 мин смесь встряхивают и профильтровывают. К фильтрату прибавляют 1 мл H₂SO₄ и 0,2 мл 0,02 моль/л KMnO₄. Розовая окраска раствора должна сохраниться.

Субстанцию натрия бензоата дополнительно к перечисленным выше методам тестируют на предельное содержание летучих примесей и воды, кислотность и щелочность, сульфаты.

Количественное определение. Количественное определение бензойной кислоты и натрия бензоата проводят кислотно-основным титрованием.

Точную навеску субстанции бензойной кислоты (около 0,2 г) растворяют в 20 мл спирта и титруют 0,1 моль/л раствором NaOH с индикатором феноловым красным до перехода окраски от желтой к фиолетово-красной. 1 мл 0,1 моль/л NaOH соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

Точную навеску предварительно высушенного до постоянной массы (около 1,5 г) натрия бензоата растворяют в 25 мл воды, прибавляют 75 мл диэтилового эфира и 10 капель бромтимолового синего. Титруют 0,5 моль/л раствором HCl до появления светлозеленого окрашивания водного слоя:

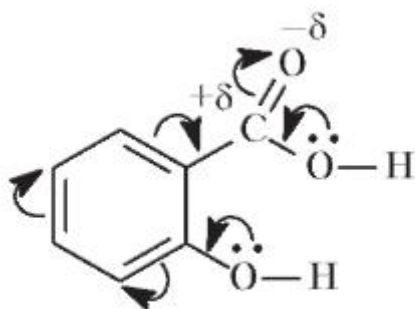


1 мл 0,5 моль/л HCl соответствует 72,05 мг $C_7H_5NaO_2$

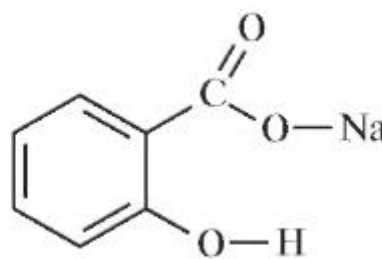
Салициловая кислота. Натрия салицилат

Салициловая кислота (*o*-гидроксibenзойная кислота) встречается в растительном мире как в свободном, так и в связанном виде во многих эфирных маслах. Салициловая кислота обладает антисептическими свойствами и находит применение как в медицине, так и в пищевой промышленности в качестве консерванта. Более широкое применение в медицине нашли производные салициловой кислоты.

Строение и свойства



салициловая кислота

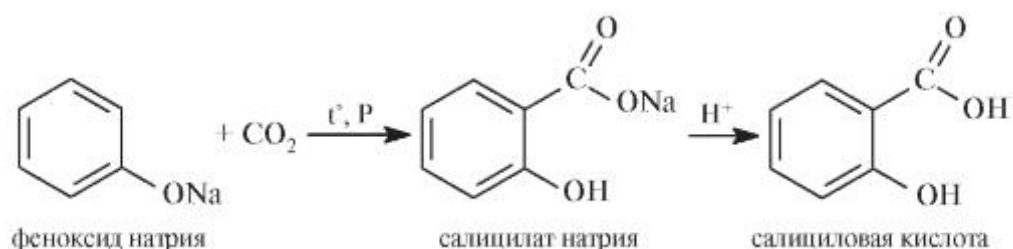


натрия салицилат

Салициловая кислота $o\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ представляет собой кристаллическое вещество, малорастворимое в воде. По кислотности $pK_a = 2,98$ превосходит бензойную кислоту, нейтрализуется щелочами с образованием моно- и дизамещенных солей. Кислотные свойства обуславливают способность салициловой кислоты, в частности, вступать в реакции с кислотами Льюиса - солями тяжелых металлов (FeCl_3 , CuSO_4 , AgNO_3).

Получение

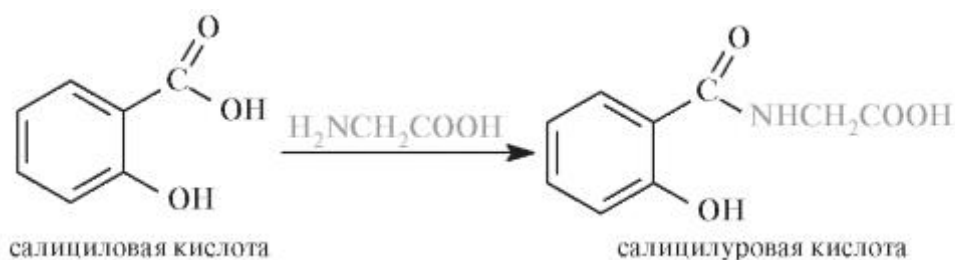
В промышленности салициловую кислоту получают карбоксилированием фенола. При действии диоксида углерода на твердые феноксиды щелочных металлов образуется фенолокислота:



Механизмы действия и биотрансформация

Действие салициловой кислоты аналогично бензойной кислоте (см. выше).

Основными путями биотрансформации салициловой кислоты и ее производных является конъюгация с аминокислотами, например, конъюгат с глицином - салицилуровая кислота:



У человека до 75% дозы салициловой кислоты выводится в виде конъюгата с глицином.

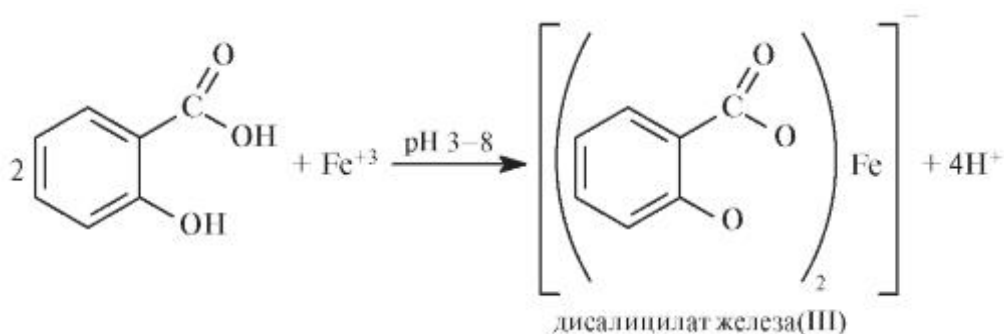
Натрия салицилат относится к группе НПВС. Оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие, неизбирательно угнетает ЦОГ₁ и ЦОГ₂, снижает синтез Pg. Обезболивающий эффект обусловлен как центральным, так и периферическим действием. Воздействует на центр терморегуляции, снижает температуру тела при лихорадочных состояниях.

Контроль качества

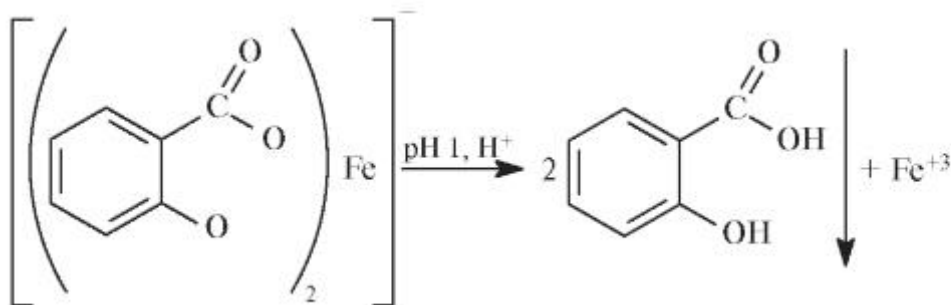
Определение подлинности. Подлинность салициловой кислоты и натрия салицилата устанавливают ИК-спектрометрией, а также качественными реакциями на салицилат-ион и ион натрия.

Качественной реакцией на салицилат-ион является рН-зависимая реакция с железа(III) хлоридом. При рН 2,0-3,0 образуется окрашенный в фиолетовый цвет моносалицилатный комплекс. При рН 3,0-8,0 образуется дисалицилат красного цвета, при рН 8,0-10,0 - трисалицилат желтого цвета.

Субстанцию салициловой кислоты массой 30 мг растворяют в 5 мл 0,05 моль/л растворе NaOH и доводят объем раствора до 20 мл водой. С реактивом FeCl₃ образуется фиолетово-красное окрашивание раствора:

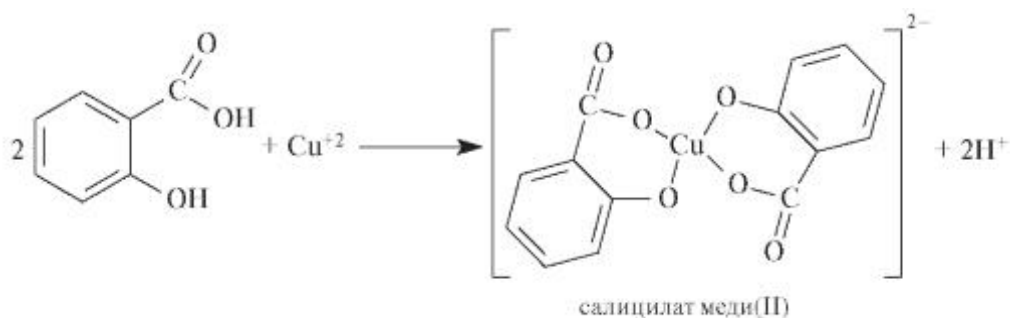


Прибавление к смеси HCl приводит к обесцвечиванию раствора и образованию осадка салициловой кислоты:



Разрушение комплексного иона объясняется протонированием кислотных групп в средах с рН < 1.

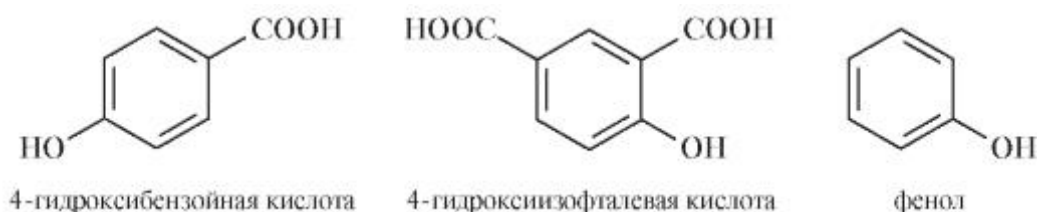
Реакция с меди(II) сульфатом сопровождается образованием комплексных ионов, окрашенных в зеленый цвет. Салициловая кислота выступает в роли бидентантного иона, образуя с иономкомплексообразователем Cu⁺² комплекс с координационным числом, равным 4:



Натрия салицилат идентифицируют аналогично соли бензойной кислоты (см. выше).

Испытания на чистоту. Допустимыми примесями в фармацевтических субстанциях салициловой кислоты и натрия салицилата являются: хлориды (не более 100 мкг/г), сульфаты (в сравнении с эталонным раствором), тяжелые металлы (не более 20 мкг/г), сульфатная зола (не более 0,1%), потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5%.

В субстанциях ЛВ могут обнаруживаться родственные примеси:



Примеси родственных веществ определяют методом жидкостной хроматографии с УФ-детекцией при 270 нм. Пики на хроматограммах, обнаруживаемые для испытуемого раствора, не должны быть больше пиков стандартных образцов (0,1% для 4-гидроксibenзойной кислоты, 0,05% для 4-гидроксиизофталевой кислоты и 0,02% для фенола).

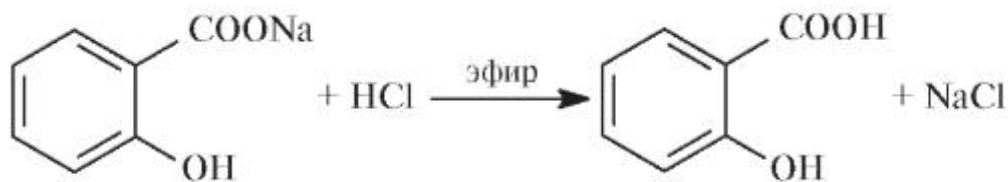
Количественное определение. Количественное определение салициловой кислоты проводят методом алкаиметрии. Для этого 0,120 г ЛВ растворяют в 30 мл спирта, прибавляют 20 мл воды и

титруют 0,1 моль/л раствором NaOH с индикатором феноловым красным. Окраска индикатора изменится в момент нейтрализации карбоксильной группы.

1 мл 0,1 моль/л раствора NaOH соответствует 13,81 мг $\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_3$.

При неправильном подборе кислотно-основного индикатора, например фенолфталеина, окраска индикатора засвидетельствует нейтрализацию не только карбоксильной, но и фенольной группы, объем щелочи израсходуется в два раза больше и результат будет завышенным.

Натрия салицилат количественно определяют ацидиметрическим методом в присутствии эфира, в который экстрагируется выделяющаяся салициловая кислота.



Фармакопейным методом определения натрия салицилата является также кислотно-основное титрование в среде ледяной уксусной кислоты 0,1 моль/л раствором HClO_4 :



1 мл 0,1 моль/л раствора HClO_4 соответствует 16,010 мг

$\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$.

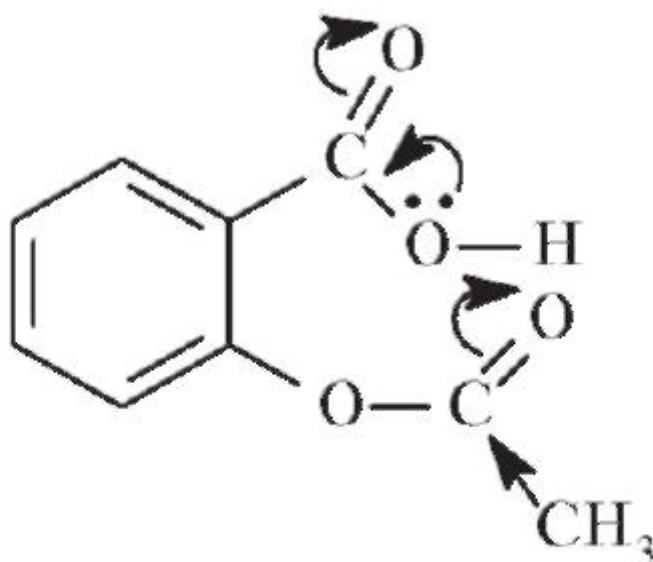
Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота - первое синтетическое лекарственное вещество и долгожитель в мире лекарственных препаратов, применяется в медицине с 1899 г.

Родоначальницу ацетилсалициловой кислоты - салициловая кислота - использовали как целебное средство со времен Гиппократов. Отвар коры ивы, содержащий салициловую кислоту (лат. *salix* - ива), применяли как жаропонижающее, обезболивающее и противовоспалительное средство. Ацетилсалициловая кислота гидролизуетс с образованием салициловой кислоты, поэтому их терапевтические свойства схожи. Новое ЛС было открыто и запатентовано немецкой

фирмой «Bayer». В 1899 г. фирма «Bayer» запатентовала торговую марку «Аспирин». Название было дано, как полагают, в честь святого Аспиринуса - покровителя страдающих головной болью.

Строение и свойства

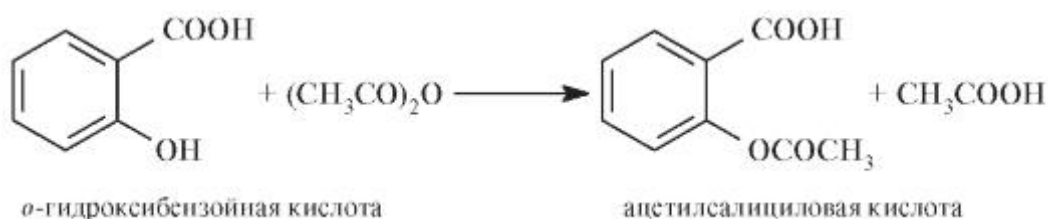


ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота - ацетилированное производное салициловой кислоты. Для нее характерны реакции кислотноосновного характера, солеобразование, обусловленные свободной карбоксильной группой, а также гидролиз по ацетилированной группе.

Получение

Ацетилсалициловую кислоту получают ацетилированием фенолокислоты уксусным ангидридом:



Механизм действия и биотрансформация

Несмотря на то что ацетилсалициловая кислота известна более 100 лет, объяснение механизма ее действия на организм появилось лишь в 1970-е годы. За работы по изучению физиологического действия ацетилсалициловой кислоты британский ученый Дж. Вейн в 1982 г. получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине и титул рыцаря от королевы Елизаветы II. Вейн обнаружил, что ацетилсалициловая кислота блокирует в организме синтез гормоноподобных веществ - простагландинов, вызывающих воспалительные явления. Побочные действия ацетилсалициловой кисло-

ты объясняются замедлением синтеза других простагландинов, ответственных за свертываемость крови и регуляцию образования в желудке соляной кислоты.

Современные представления о механизме действия ацетилсалициловой кислоты дополняют предложенные Дж. Вейном и сводятся к ингибированию биосинтеза простагландинов, связанному с угнетением активности ЦОГ.

В организме человека ацетилсалициловая кислота подвергается гидролизу, декарбоксилированию, гидроксилированию, конъюгации с глюкуроновой кислотой и глицином.

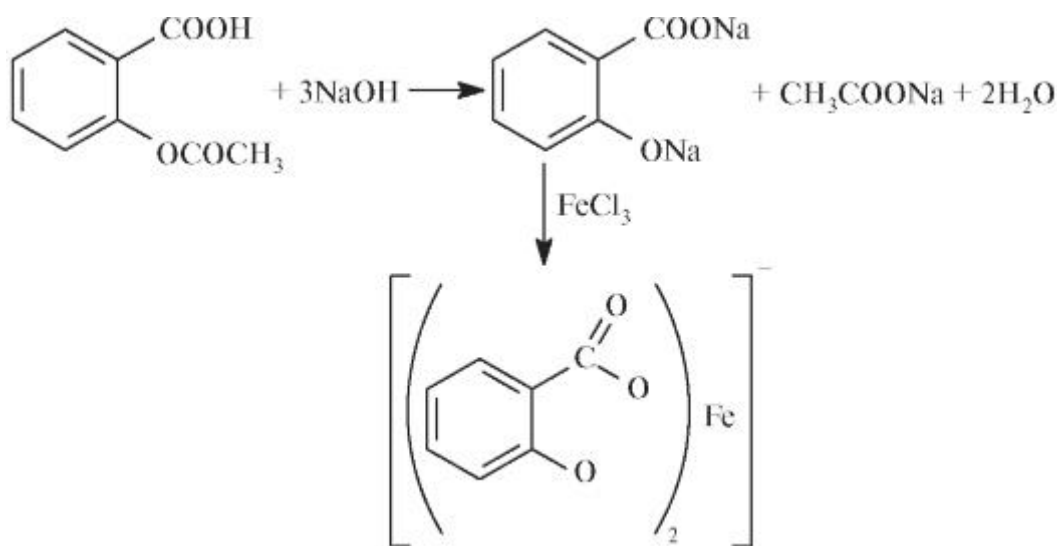
Образующиеся метаболиты экскретируются с мочой.

Контроль качества

Определение подлинности. Испытания на подлинность ацетилсалициловой кислоты проводят с применением как физикохимических, так и химических методов. Например, ИК-спектр, полученный методом прессования в таблетках с KBr, должен быть идентичен спектру стандартного образца.

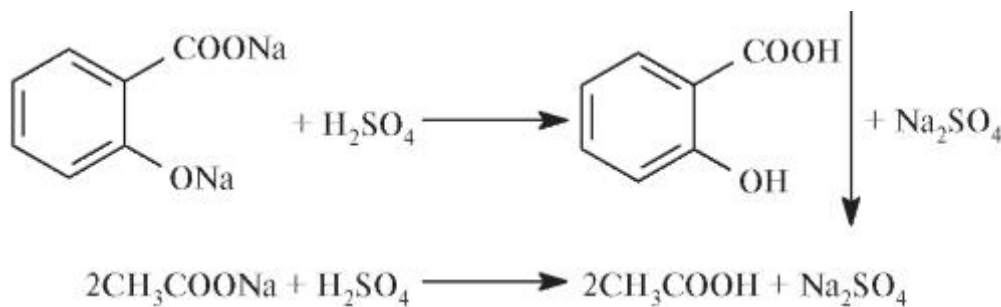
Смесь, состоящую из 0,1 г ЛВ и 5 мл воды, нагревают в течение 5-6 мин, охлаждают и прибавляют 1-2 капли железа(III) хлорида. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Реакция заключается в гидролитическом разложении ацетилсалициловой кислоты с последующим получением окрашенного дисалицилата:



Если смесь гидролизовать раствором натрия карбоната и после охлаждения подкислить серной кислотой, то наблюдается

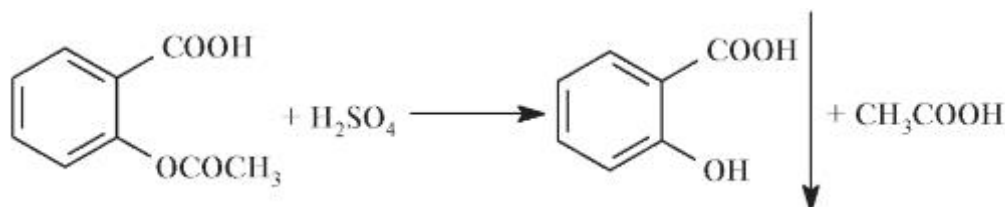
выделение осадка салициловой кислоты и ощущается запах уксусной кислоты:



Затем, отфильтровав осадок, содержащий салициловую кислоту, можно получить этилацетат с характерным запахом. Для этого к фильтрату прибавляют 3 мл этанола 95% и 3 мл серной кислоты:



Ацетилсалициловую кислоту можно подвергнуть кислотному гидролизу. Для этого к водному раствору прибавляют серную кислоту - ощущается запах уксусной кислоты и выделяется салициловая кислота:



Осадок, высушенный при 100-105 °С, имеет $T_{\text{пл}}$ от 156 °С до 161 °С.

Идентифицировать выделившуюся салициловую кислоту можно реакциями образования красителей - арилметанового или азокрасителя.

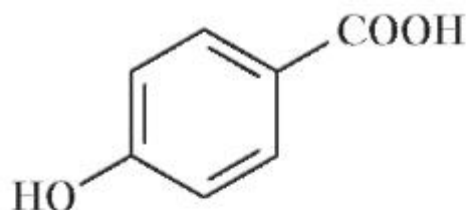
Испытания на чистоту. Раствор ацетилсалициловой кислоты, приготовленный из 1,0 г ЛВ в 9 мл этанола, должен быть прозрачным.

Примеси салициловой, 4-гидроксibenзойной кислот и их эфиров определяют методом ВЭЖХ. кислоты определяют сравнением с эталонным раствором.

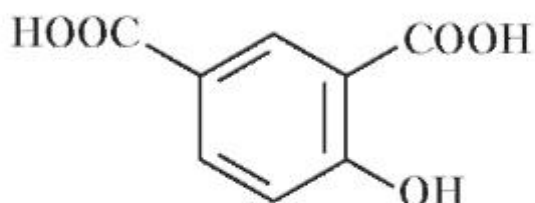
Содержание хлоридов не должно превышать 0,015%; сульфатов - не более 0,04%, тяжелых металлов - не более 10 мкг/г; поте-

ря в массе при высушивании не должна превышать 0,5%; остаток после сжигания - не более 0,1%.

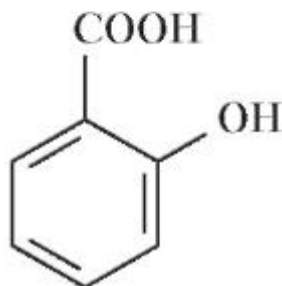
Родственные примеси определяются методом жидкостной хроматографии. В субстанции ацетилсалициловой кислоты могут присутствовать следующие соединения: - 4-гидроксibenзойная кислота:



— 4-гидроксиизофталевая кислота:



— салицилсалициловая кислота:



Количественное определение. Количественное определение ацетилсалициловой кислоты проводят методом кислотно-основного титрования как прямого, так и обратного.

В колбе с притертой пробкой растворяют 1,000 г ЛВ в 10 мл спирта, прибавляют 50 мл 0,5 моль/л раствора NaOH. Закрывают колбу и дают постоять в течение 1 ч. По окончании оттитровывают смесь 0,5 моль/л HCl с фенолфталеином.

1 мл 0,5 моль/л раствора NaOH эквивалентен 45,04 мг C₉H₈O₄.

Реакция основана на щелочном гидролизе ацетилсалициловой кислоты (см. выше).

Контрольные вопросы и задания

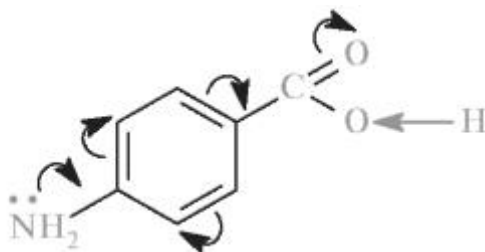
- Сравните кислотные свойства салициловой и бензойной кислоты, исходя из особенностей строения их молекул и констант кислотности.
- Назовите источники и способы промышленного получения салициловой и бензойной кислоты.
- Объясните механизм действия бензойной и салициловой кислоты. Чем обусловлена широта их применения?
- Перечислите групповые способы идентификации кислоты. Чем обусловлены общие подходы к их идентификации? Как с помощью фармацевтических методов можно отличить салициловую и бензойную кислоту?
- Объясните на примере рН зависимую реакцию образования окрашенных фенолятов с железа(III) хлоридом.
- Изобразите структуру медного комплекса салицилата. К какому типу комплексных ионов он относится?
- Объясните механизм биотрансформации салицилатов и бензоатов.
- Напишите качественную реакцию на ион натрия. В какой цвет окрашивается пламя солями натрия, калия?
- Перечислите все возможные способы количественного определения салицилатов и бензоатов. Рассчитайте титры соответствия.
- Напишите реакцию получения ацетилсалициловой кислоты. Объясните особенности строения ее молекулы и свойства вещества.
- Поясните основные пути биотрансформации ацетилсалициловой кислоты.
- Напишите реакции кислотного и щелочного гидролиза аспирина. В каких еще реакциях участвуют продукты гидролиза?
- Поясните требования к чистоте ацетилсалициловой кислоты. Назовите источники родственных примесей в фармацевтической субстанции.
- Чем отличается прямое и обратное титрование ацетилсалициловой кислоты? Напишите реакции.

Аминокислоты ароматического ряда

В медицине применяются ЛС, производные следующих ароматических аминокислот:

- *п*-аминобензойной кислоты, эфиры которой обладают местноанестезирующим действием;
- *п*-аминосалициловой кислоты - противотуберкулезные препараты (натрия *п*-аминосалицилат).
- аминокислотные производные бензолсульфонамида - антибактериальные препараты.

п-Аминобензойная кислота (ПАБК) - амфотерное соединение, содержащее основную ($-\text{NH}_2$) и кислотную ($-\text{COOH}$) группы:



В кристаллическом виде и в среде, близкой к нейтральной, ПАБК существует в виде внутренней соли - диполярного иона (цвиттериона) (*zwitterion* - гибридный ион). В кислой среде (pH 1-2) аминогруппа ПАБК находится в протонированной форме. В сильнощелочной среде (pH >12) аминогруппа свободна, а карбоксильная полностью ионизирована.

п-Аминобензойная кислота относится к витаминоподобным веществам, обладает свойствами витаминов группы В (витамин В₁₀, витамин Н₁). ПАБК является ростовым фактором для ряда микроорганизмов, метаболитическим предшественником фолиевой кислоты (витамина В₉). Сложные эфиры ПАБК используются как местноанестезирующие ненаркотические препараты. Производные *п*-аминобензойной кислоты

К этой группе лекарственных веществ относят бензокаин, прокаин, тетракаин (табл. 10.9). Впервые местноанестезирующая активность была обнаружена у кокаина. Однако кокаин оказался токсичным и вызывал болезненное привыкание (кокаинизм). После многолетних исследований корреляции между активностью и структурами ряда соединений было обнаружено, что эфиры *п*-аминобензойной кислоты обладают более длительным анестетическим действием и одновременно меньшей токсичностью, чем кокаин, не вызывая привыкания.

Строение и свойства

Общая формула сложных эфиров ПАБК:

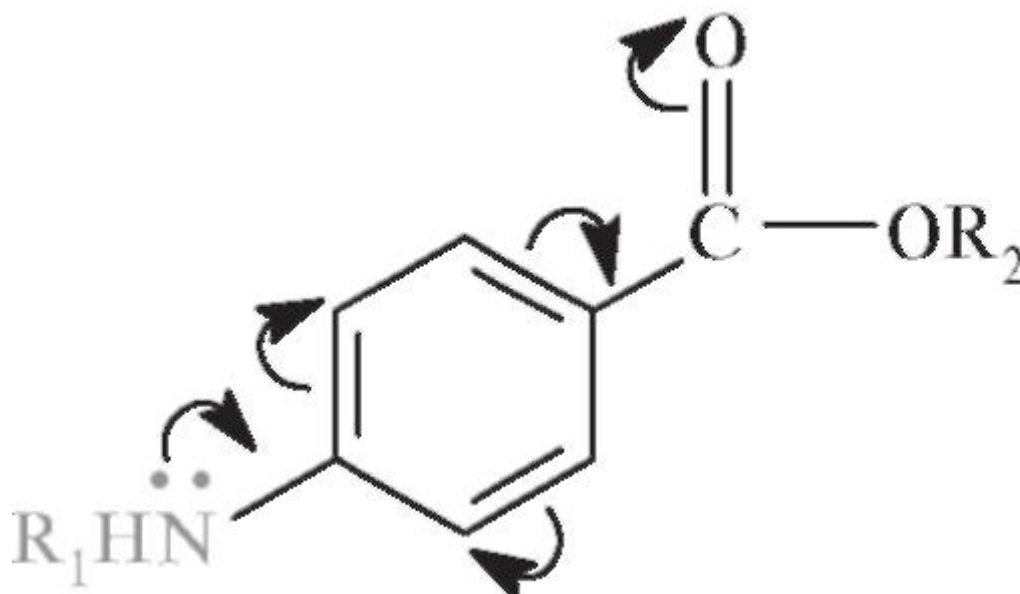
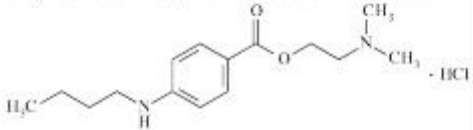
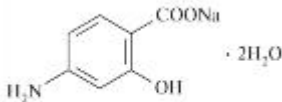


Таблица 10.9. Лекарственные средства - производные ароматических аминокислот

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Бензокаин <i>Benzocainum</i> Анестезин 4-аминобензойной кислоты этиловый эфир $C_9H_{11}NO_2$ Mr 165,2	Местноанестезирующее средство. Показано внутрь при гастралгии, повышенной чувствительности пищевода; местно — острое воспаление среднего уха, крапивница, заболевания прямой кишки; при выполнении диагностических манипуляций на слизистых оболочках	Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень малорастворим в воде, легко растворяется в спирте и эфире. $T_{пл}$ 89–92 °С
<i>Procaini Hydrochloridum</i> Прокаина гидрохлорид Новокаина гидрохлорид 2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоат (в виде гидрохлорида) $C_{14}H_{25}N_2O_2 \cdot HCl$ Mr 272,8	Местноанестезирующее средство	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96%, малорастворим в хлороформе. $T_{пл}$ от 154 до 158 °С рН от 6,0 до 7,5 (1% раствор)

Окончание табл. 10.9

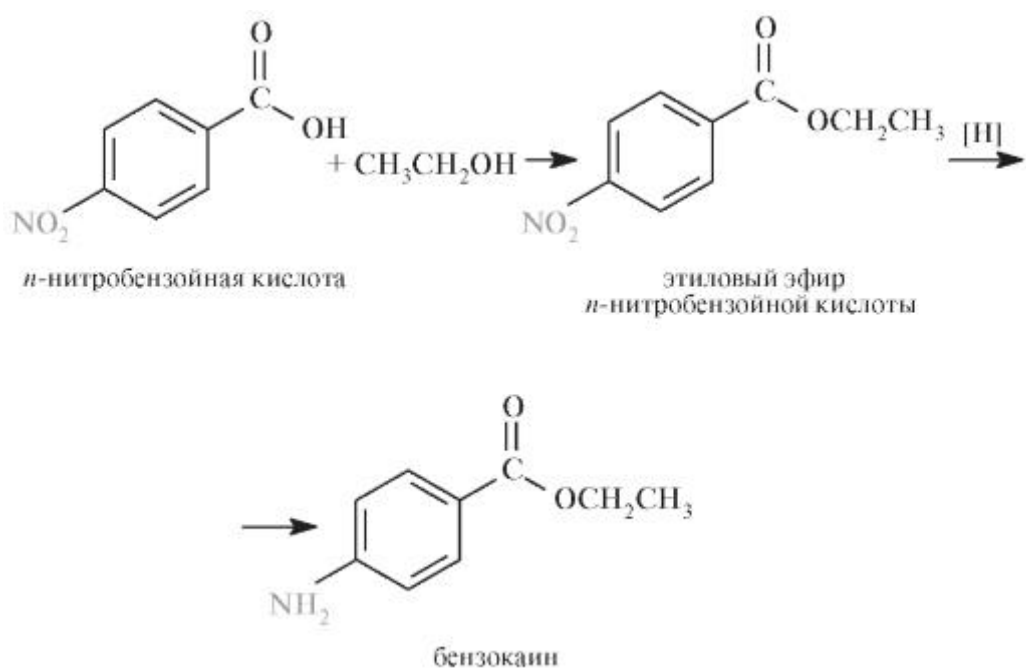
Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
<i>Tetracaini Hydrochloridum</i> <i>Amethocaini Hydrochloridum</i> Тетракаина гидрохлорид 2-(диметиламино)этил-<i>n</i>-(бутиламино)бензоат  $C_{15}H_{25}ClN_2O_2$ Mr 300,8	Местноанестезирующее средство	Белый кристаллический порошок без запаха, слегка гигроскопичный. Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире. $T_{пл}$ около 148 °C pH от 4,5 до 6,5 (1% раствор)
<i>Natrii ambrosalecylas dihydricus</i> <i>Sodium Ambrosalicylate Dihydrate</i> Натрия пара-аминосалицилат ПАБК Na  $C_7H_7NNaO_5 \cdot 2H_2O$ Mr 211,2	Противотуберкулезное (туберкулостатическое) средство. В комбинации с другими противотуберкулезными препаратами эффективен при различных формах и локализациях туберкулеза	Белый или почти белый кристаллический порошок, слегка гигроскопичен. Легко растворим в воде, малорастворим в спирте, практически нерастворим в метилхлориде. pH от 6,5 до 8,5 (2% раствор). $T_{пл}$ сублимата от 120 до 124 °C

Основность ароматических аминов ниже, чем у аминов алифатического ряда из-за *p*,*π*-сопряжения. Кроме того, электроноакцепторные заместители в *para*-положении снижают основность ароматического амина. В боковой цепи прокаина и тетракаина имеется более мощный основной центр - третичная аминогруппа, испытывающая на себе электронодонорные свойства алкильных заместителей у третичного атома азота.

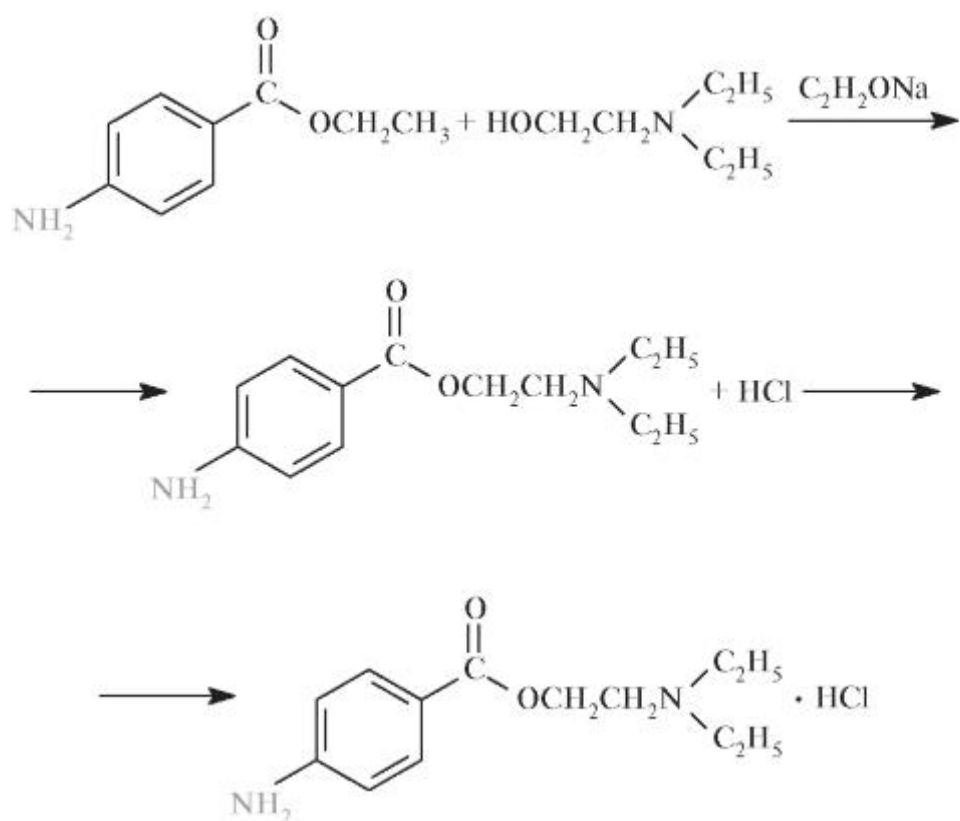
Таким образом, химические свойства сложных эфиров ПАБК обусловлены ароматической аминогруппой (образование азокрасителя, оснований Шиффа), сложноэфирной группой (гидролиз, гидроксисамовая реакция), третичным азотом в боковой цепи (образование солей с кислотами, выделение основания из растворов солей), галогенид-ионами.

Получение

Исходным продуктом для синтеза сложных эфиров ПАБК является *я*-нитробензойная кислота, которая вступает в реакцию с этанолом. При последующем восстановлении полученного этилового эфира *я*-нитробензойной кислоты образуется бензокаин:



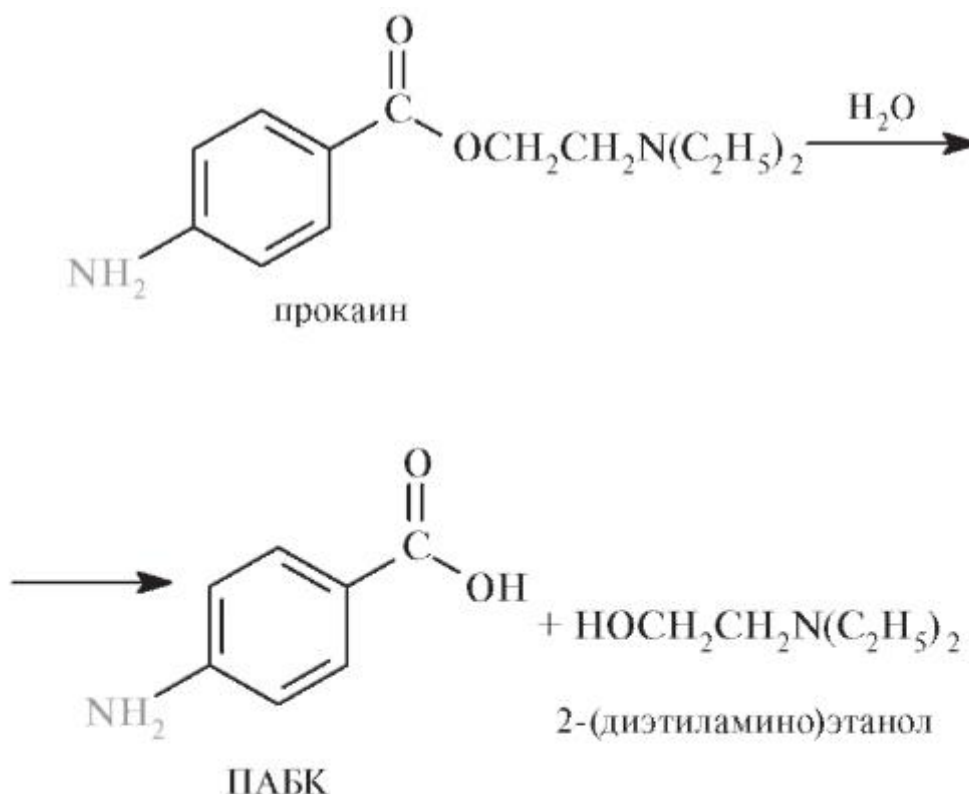
Прокаина гидрохлорид получают переэтерификацией бензокаина 2-(β-диэтиламино)этанолом в присутствии алкоголята натрия с последующей нейтрализацией хлороводородной кислотой:



Механизмы действия и биотрансформация

Механизм действия производных ПАБК как местных анестетиков заключается в понижении или полной блокаде возбудимости чувствительных нервных окончаний в слизистых оболочках, коже и других тканях при непосредственном контакте.

При парентеральном введении в процессе всасывания сложных эфиров ПАБК происходит их гидролиз при участии эстераз и холинэстераз плазмы с образованием α -аминобензойной кислоты и соответствующего спирта. Рассмотрим механизм биотрансформации на примере прокаина:



Гидролизу по представленной схеме подвергается до 80% введенной дозы прокаина.

Контроль качества

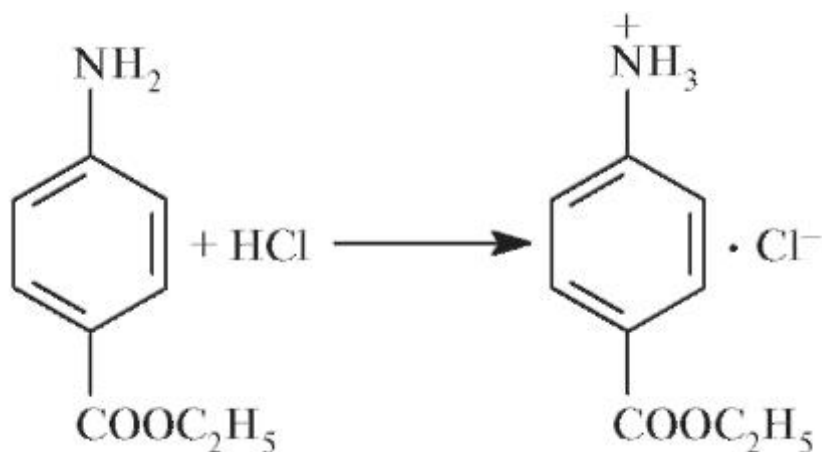
Определение подлинности. Подлинность производных ПАБК, согласно НД, устанавливают физическими, физико-химическими и химическими способами.

Бензокаин в отличие от других производных ПАБК обладает менее выраженными основными свойствами из-за отсутствия алифатической аминогруппы в боковой цепи. Таким образом, бензокаин можно отличить от других производных ПАБК по очень малой растворимости в воде.

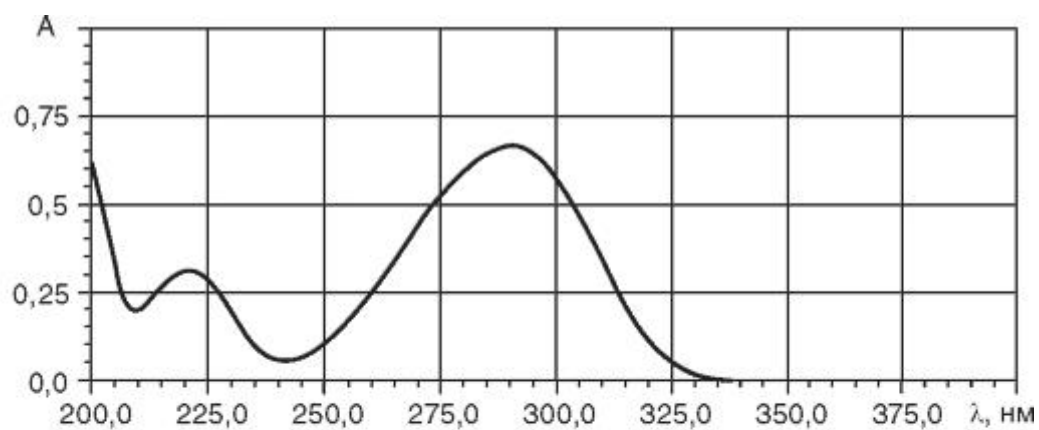
Подлинность производных ПАБК можно установить по спектрам поглощения в УФ-области. Например, 0,001% водный раствор прокаина гидрохлорида и 0,002% спиртовой раствор тетракаина гидрохлорида имеют две полосы поглощения(рис. 10.1).

Подлинность местных анестетиков устанавливают также сравнением ИК-спектра, полученного методом прессования в таблетках с KBr, и спектра стандартного образца.

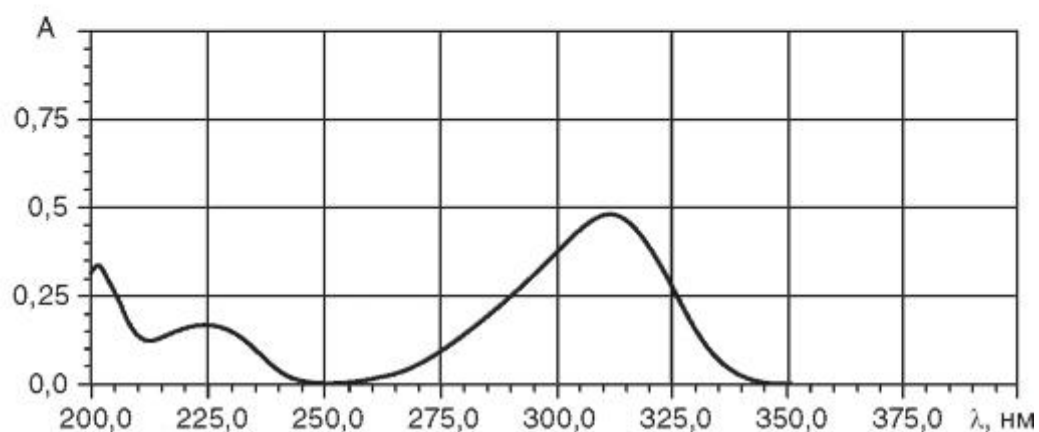
Как слабое основание бензокаин образует с минеральными кислотами соли, например хлорид бензокаина:



Однако гидрохлорид бензокаина неустойчив и его трудно выделить в чистом виде.



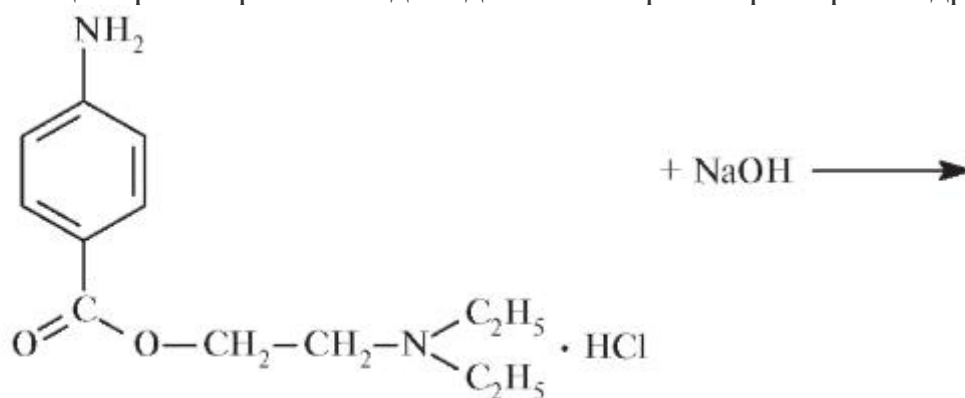
0,001% водный раствор прокаина гидрохлорида

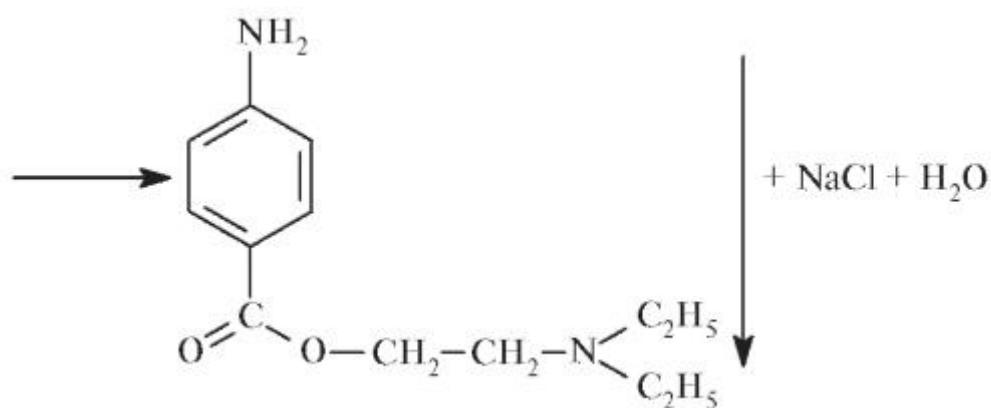


0,002 % спиртовой раствор тетракаина гидрохлорида

Рис. 10.1. УФ-спектры производных п-аминобензойной кислоты

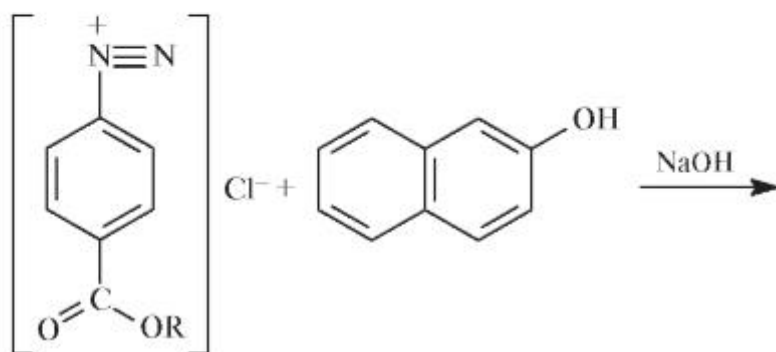
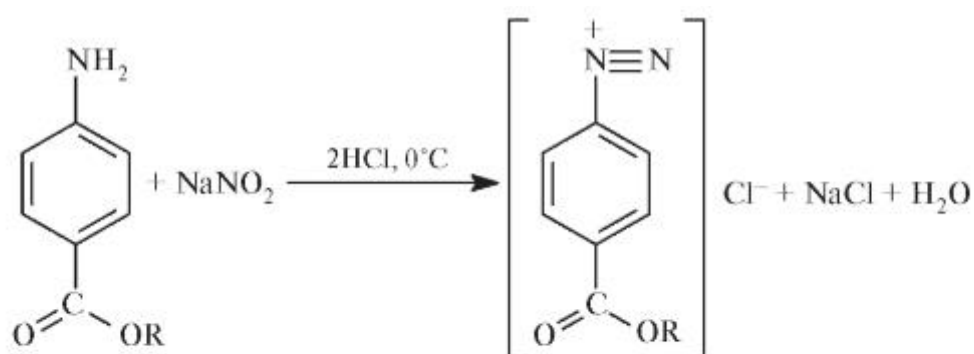
Из солей прокаина и тетракаина может быть выделено основание. Для этого субстанцию растворяют в воде и добавляют раствор натрия гидроксида:

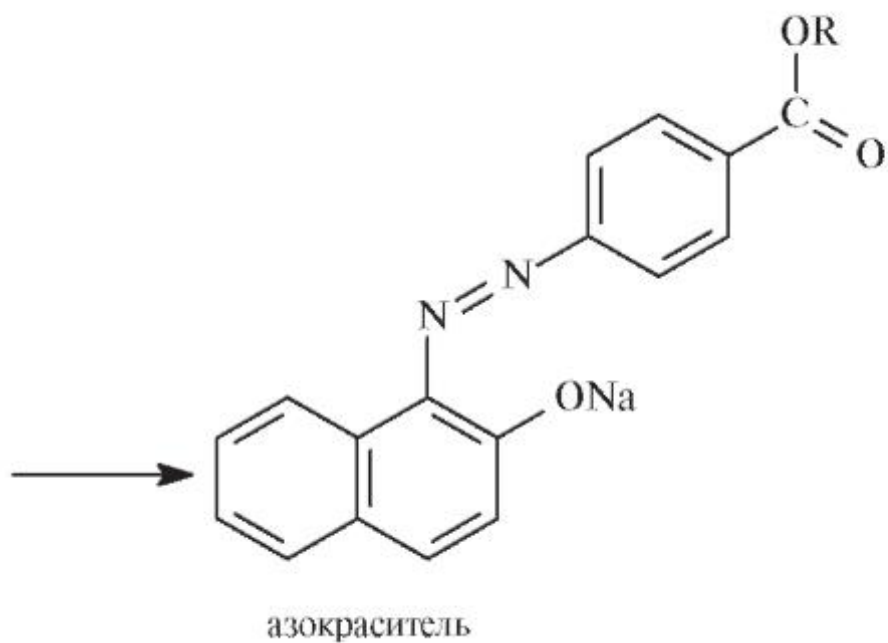




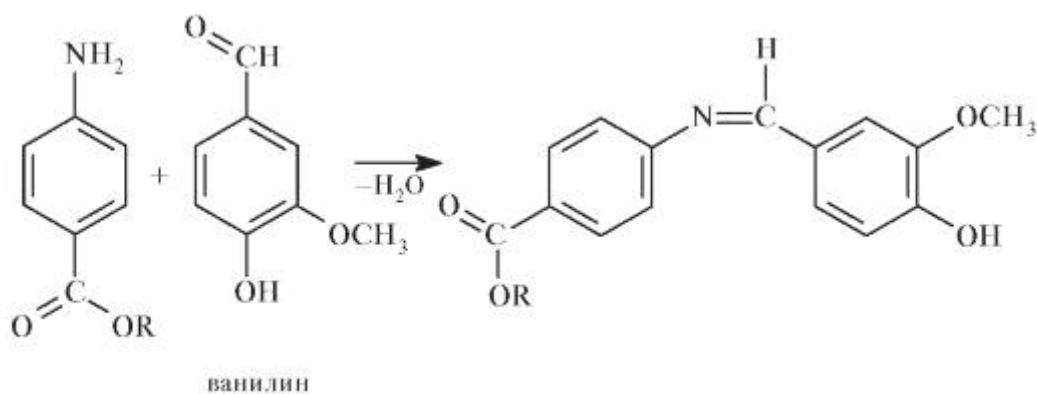
Основание прокаина - бесцветный маслянистый осадок, нерастворимый в воде, но растворимый в органических растворителях, например в хлороформе. Для предотвращения протекания этой реакции в процессе хранения растворов прокаина для инъекций в стеклянных ампулах добавляют 0,1 моль/л раствор хлороводородной кислоты до pH 3,8-4,5.

Производные ПАБК, содержащие в структуре первичную ароматическую аминогруппу (бензокаин, прокаин), вступают в реакции диазотирования и азосочетания с образованием азокрасителя оранжево-красного окрашивания, переходящего в вишнево-красное:



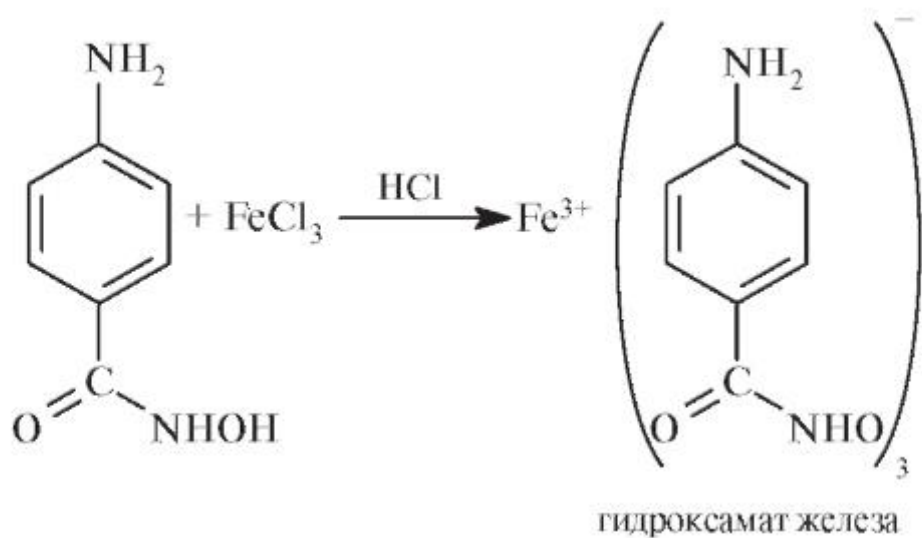
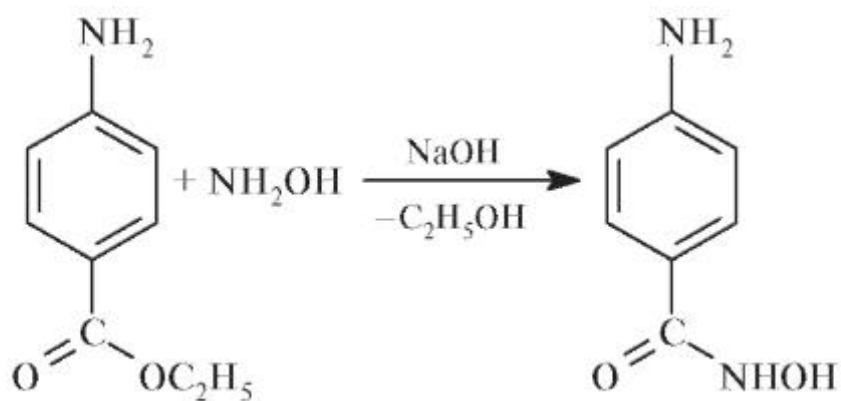


Ароматические амины, производные ПАБК, при сочетании с альдегидами (например, ванилином) образуют основания Шиффа желтого цвета:

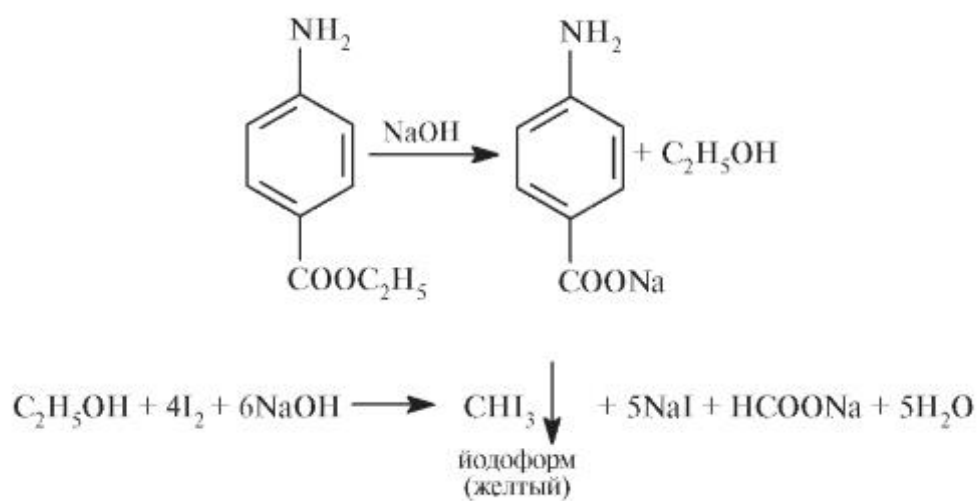


Окраска азометинового красителя обусловлена сопряжением в системе кратных и одинарных связей.

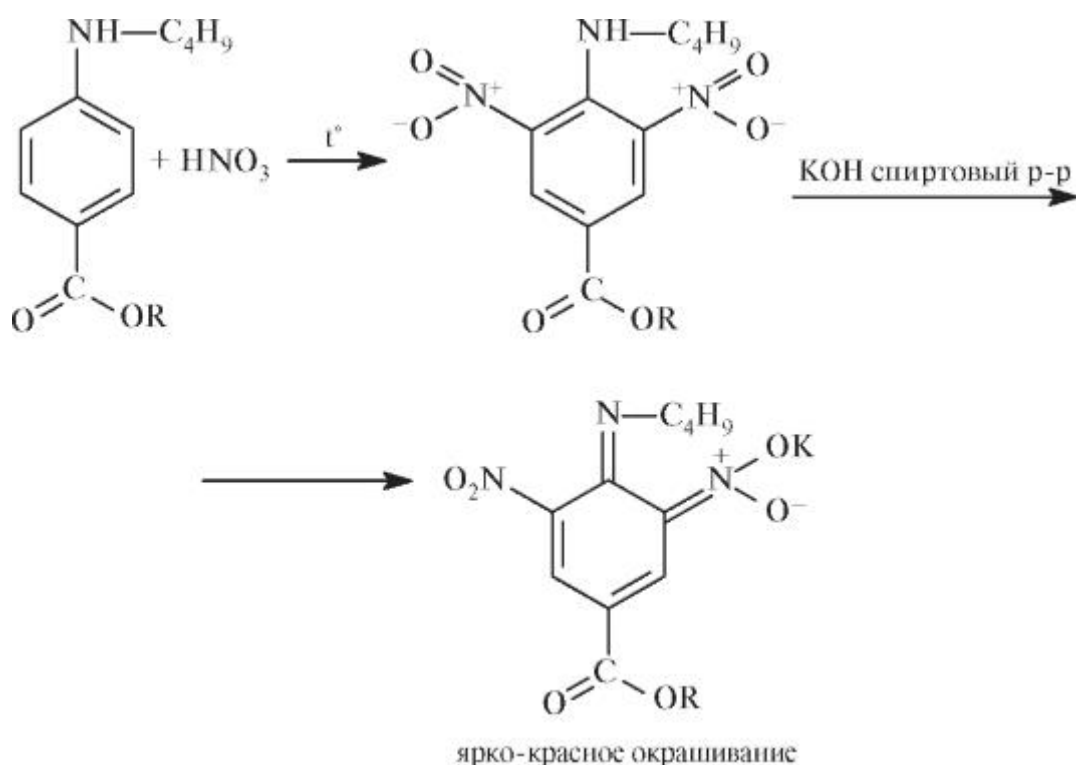
Местные анестетики, являясь сложными эфирами, образуют окрашенные гидроксаматы:



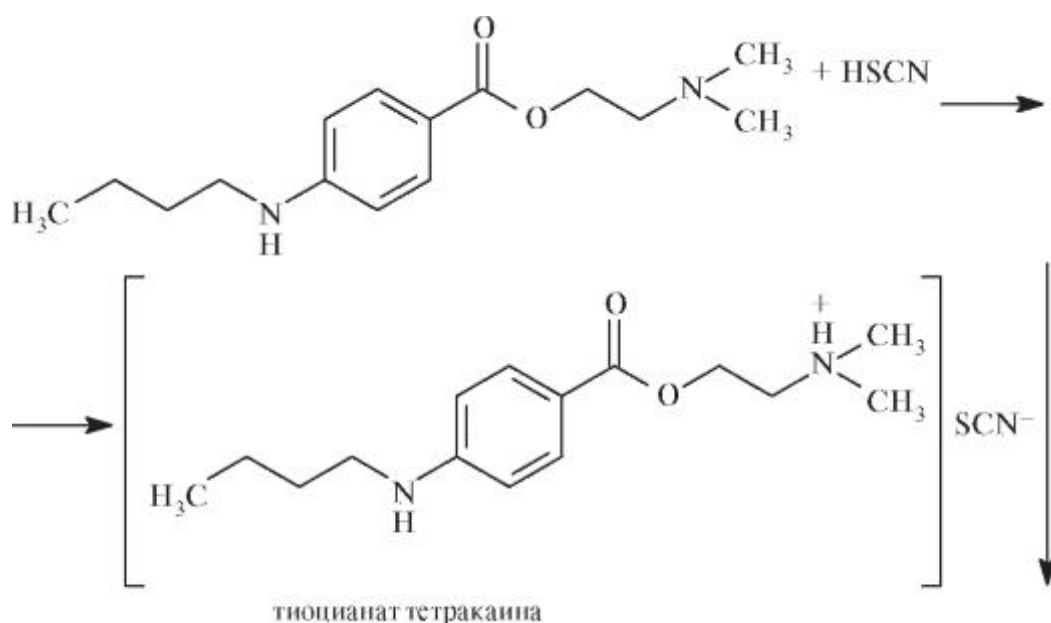
Как сложный эфир в щелочных растворах бензокаин подвергается гидролизу с образованием этилового спирта, который можно обнаружить реакцией образования йодоформа:



Подлинность тетракаина устанавливают реакцией с азотной кислотой при нагревании. После выпаривания смеси ЛВ и HNO_3 досуха прибавляют спиртовый раствор KOH . Образуется калиевая соль *o*-хиноидного соединения:



Взаимодействие 10% водного раствора тетракаина гидрохлорида с тиоциановой кислотой ($\text{p}K_{\text{aHSCN}} = 0,40$) сопровождается образованием малорастворимой соли, которая после рекристаллизации из воды и последующего высушивания имеет температуру плавления около 131°C :



Для производных ПАБК характерны реакции окисления. В качестве окислителей используют растворы калия перманганата, хлорамина, водорода пероксида, оксида хрома(VI). Например, субстанцию бензокаина смешивают с раствором ангидрида хрома, отверстие пробирки накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленной смесью из натрия нитропруссиды и пиперазина, и бережно нагревают в течение 30 с.

Фильтровальная бумага окрашивается в синий цвет.

При взаимодействии бензокаина с хлорамином образуются продукты окисления, окрашивающие эфирный слой в оранжевый цвет (в случае прокаина - сиреневый цвет). При окислении на воздухе образуются окрашенные продукты бензокаина, поэтому при оценке доброкачественности ЛС проводят контроль цветности и прозрачности его растворов по эталонному раствору.

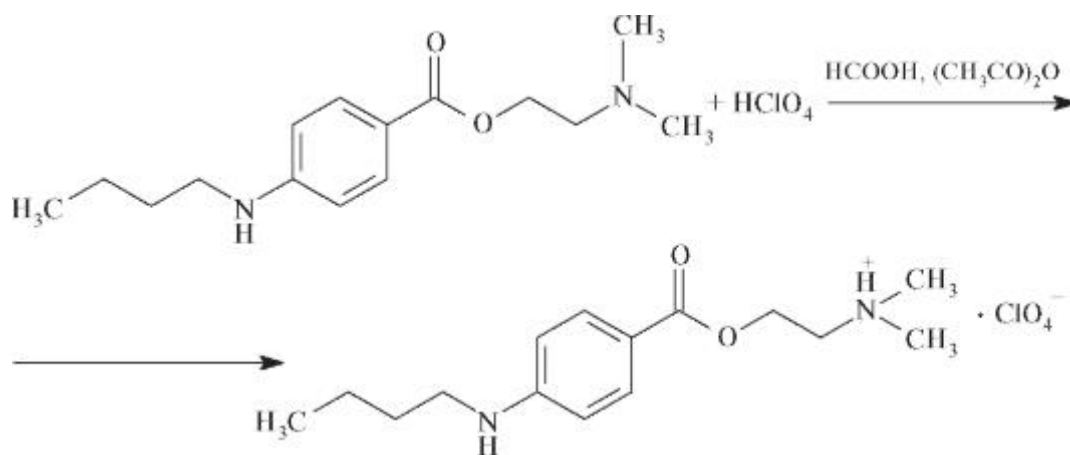
Испытание на чистоту. При испытании на чистоту производных ПАБК контролируют кислотность и щелочность, потерю массы при высушивании (не более 0,5%), сульфатную золу (не более 0,1%), тяжелые металлы (не более 20 ppт) и родственные примеси (ПАБК, бензокаин) методом ТСХ.

Количественное определение. Количественное определение местных анестетиков проводят методами нитритометрического, кислотно-основного титрования в неводной и водной средах. Например, точную навеску фармацевтической субстанции бензокаина (около 0,4 г) растворяют в смеси из 25 мл HCl и 50 мл воды и титруют 0,1 моль/л раствором NaNO_2 , используя потенциометрическое фиксирование конца титрования.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 16,52 мг $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$.

Неводное титрование: точную навеску предварительно высушенного тетракаина гидрохлорида (около 0,5 г) растворяют в 2 мл муравьиной кислоты, прибавляют 80 мл уксусного ангидрида и дают постоять при 30 °С на водяной бане в течение 15 мин. Затем охлаждают и потенциометрически титруют 0,1 моль/л раствором

HClO_4 :

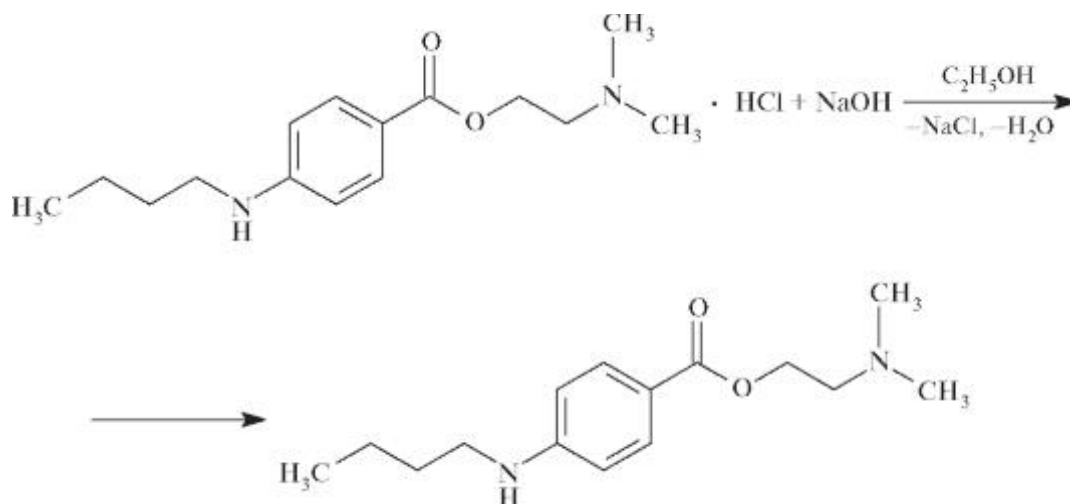


1 мл 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 30,083 мг

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

Прокаина и тетракаина гидрохлориды также можно определить алкалиметрически и аргентометрически по реакции на связанную хлороводородную кислоту. Титрование проводят в присутствии органического растворителя (хлороформа, спирта), извлекающего основания прокаина и тетракаина.

Растворяют около 0,25 г тетракаина гидрохлорида в 50 мл спирта, прибавляют 5,0 мл 0,01 моль/л HCl и потенциометрически титруют 0,1 моль/л NaOH :



1 мл 0,1 моль/л натрия гидроксида соответствует 30,08 мг

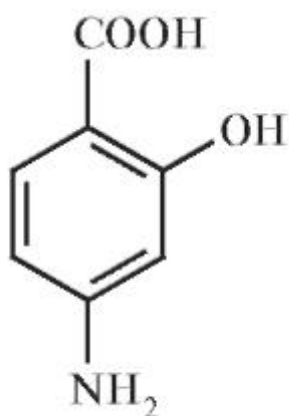
$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

Этот метод используют при внутриаптечном анализе местных анестетиков-солей.

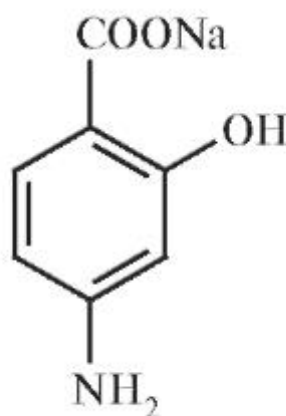
Производные л-аминосалициловой кислоты - противотуберкулезные лекарственные средства

К лекарственным препаратам, применяемым для специфического лечения и профилактики туберкулеза, относятся некоторые антибиотики (стрептомицин, канамицина сульфат, рифампицин и др.) и синтетические препараты разного химического строения, в числе которых натрия пара-аминосалицилат (ПАСК Na).

Строение и свойства



p-аминосалициловая кислота



натрия *p*-аминосалицилат

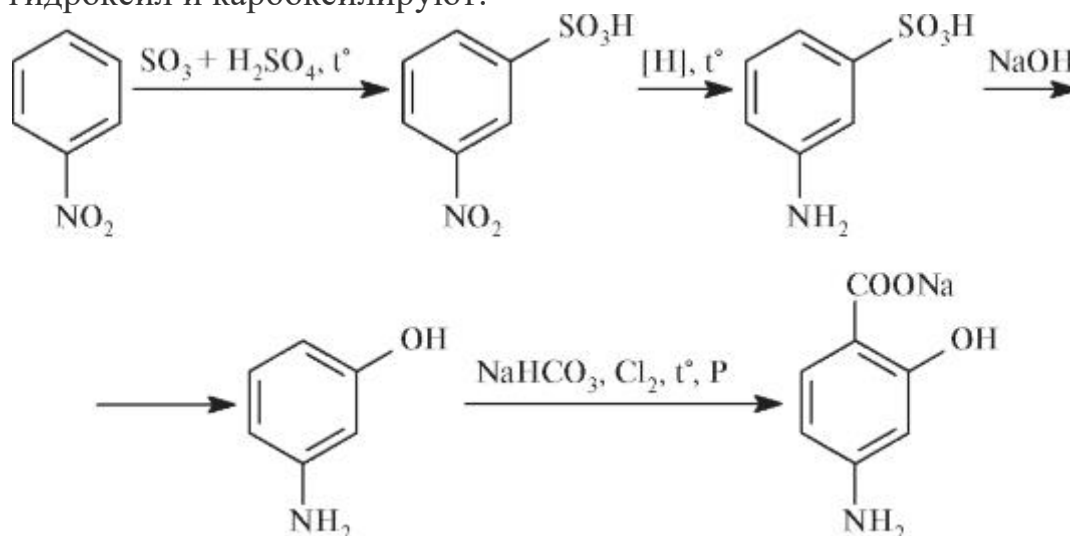
Структурной основой ПАСК Na является *p*-аминосалициловая кислота (ПАСК) - амфотерное соединение с преобладанием кислотных свойств, которое можно рассматривать как производное салициловой кислоты, в молекуле которой водород у C₄ замещен на аминогруппу. Химические свойства ПАСК определяются как свойствами фенолокислот, так и свойствами ароматических аминов: образование эфиров за счет карбоксильной и фенольной групп, солей, комплексных соединений, амидов, бромпроизводных, красителей разных групп.

Свойства ПАСК изучены давно (впервые описана в начале XX в.), однако ее фармакологическая активность была установлена спустя 40 лет. ПАСК когда-то была единственным средством химиотерапии туберкулеза.

Применение натриевой соли ПАСК обусловлено ее меньшим раздражающим действием на слизистые оболочки в результате нейтрализации свободной карбоксильной группы. Однако диспепсические нарушения являются основным побочным действием ПАСК Na, что связано, вероятно, с кислотными свойствами фенольного гидроксила.

Получение

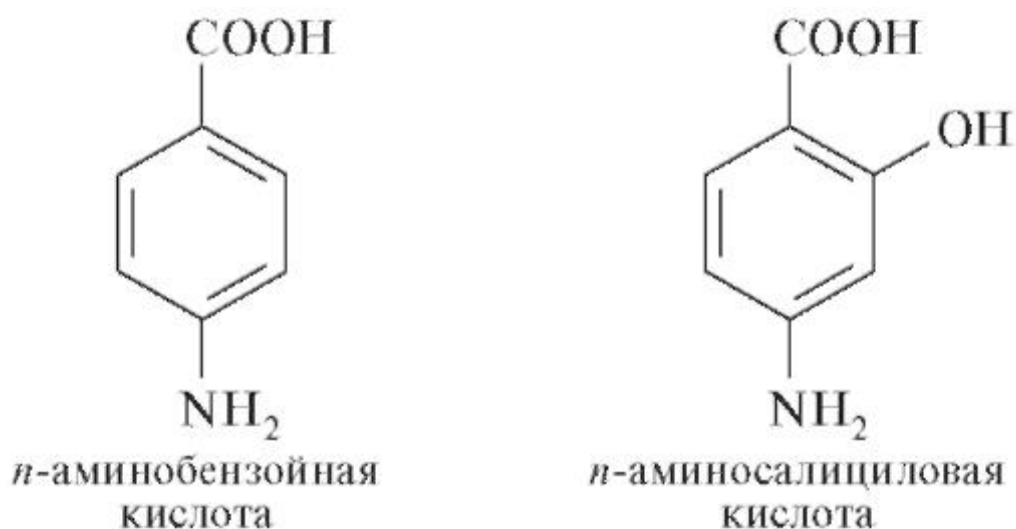
Исходным веществом для промышленного синтеза я-аминосалициловой кислоты и ее натриевой соли служит нитробензол, который последовательно сульфатируют, восстанавливают, замещают сульфогруппу на фенольный гидроксил и карбоксилируют:



После очистки ПАСК Na выделяют в виде кристаллогидрата.

Механизм действия и биотрансформация

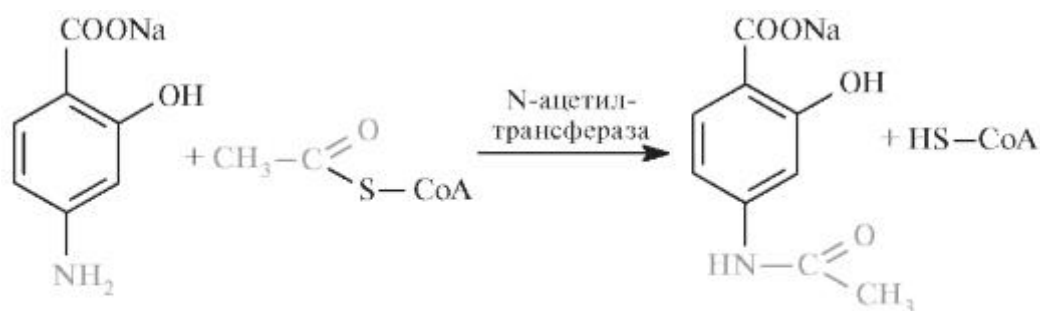
Натрия пара-аминосалицилат оказывает бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза. ПАСК в форме натриевой соли активна только в отношении *M. tuberculosis* и не действует на другие микобактерии. В основе туберкулостатического действия ПАСК и ПАСК Na лежит конкурентный антагонизм с ПАБК, являющейся фактором роста *M. tuberculosis*:



Структурные изомеры ПАСК, у которых NH_2 -группа находится в *мета*- или *орто*-положении, не могут составлять конкуренцию ПАБК в образовании фолатов и являются неактивными.

ПАСК действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. В связи с невысокой активностью ПАСК применять ЛС необходимо только в комбинации с другими, более активными препаратами.

Ввиду присутствия в структуре ПАСК полярных функциональных групп (-COONa, -OH, -NH₂) метаболические превращения минуют стадию функционализации, цель которой заключается в перестройке молекулы ксенобиотика в более полярный метаболит, и подвергаются фазе конъюгации посредством реакции N-ацетилирования ацетилкоферментом А. В результате происходит детоксикация и образуются фармакологически неактивные метаболиты:



ПАСК Na ацетилкофермент А ацетилированный метаболит

Скорость ацетилирования ПАСК зависит от содержания лекарственного вещества в крови и дозы: чем больше однократная доза, тем меньшая доля ПАСК ацетилируется. При больших дозах быстро достигается предел ацетилирования и в печени метаболизируется не более 20% ПАСК. В крови и тканях создается более высокая концентрация лекарственного вещества не только за счет большей дозы, но и вследствие снижения скорости ацетилирования. В связи с этим целесообразно однократное введение большой дозы препаратов ПАСК (при отсутствии видимых противопоказаний к их применению).

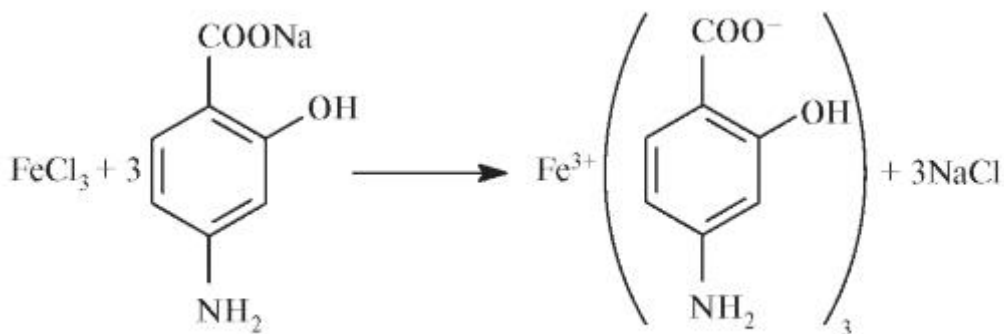
Контроль качества

Определение подлинности. Подлинность ПАСК Na определяют как химическими, так и физико-химическими методами - например, сравнивая полученный ИК-спектр испытуемой фармацевтической субстанции ПАСК Na со спектром стандартного образца натрия я-аминосалицилата дигидрата.

Водный 0,001% раствор ПАСК Na поглощает в УФ-области и имеет два максимума: при 265 и 299 нм.

pH 2% водного раствора ПАСК Na - 6,5-8,5.

От прибавления к 2% водному раствору ПАСК Na 0,1 мл железа (III) хлорида появляется красно-коричневое окрашивание. Реакция основана на образовании окрашенного аминосалицилата:

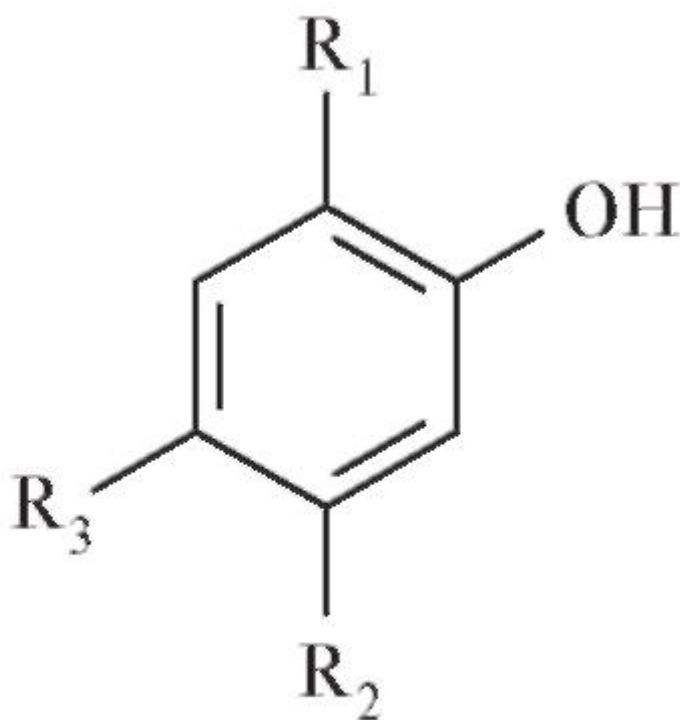


аминосалицилат

Водный раствор ПАСК Na дает характерную реакцию на первичные ароматические амины - получение азокрасителя краснооранжевого цвета.

Отличить я-аминосалициловую кислоту и ее натриевую соль можно по их различной растворимости в полярных растворителях, а также по положительным реакциям на ион натрия: окрашивание бесцветного пламени горелки в желтый цвет и реакций на ион Na^+ (см. приложение 4).

Испытания на чистоту. В фармацевтической субстанции ПАСК Na контролируют родственные примеси (А, В) методом жидкостной хроматографии.



- А. R₁=R₃=H, R₂=NH₂: 3-аминофенол.
- В. R₁=O₂H, R₂=H, R₃=NH₂: 5-амино-2-гидроксibenзойная кислота.

3-Аминофенол - промежуточный продукт синтеза и-аминосалицилата; 5-амино-2-гидроксibenзойная кислота - неактивный мета-изомер ПАСК.

Кроме того, в субстанции определяют тяжелые металлы (не более 10 мкг/кг Pb).

Потеря массы при высушивании не должна превышать 16,0- 17,5% в пересчете на 1 г субстанции.

Пирогенность оценивают по реакции на кроликах с учетом введенной дозы - 10 мл 20 мг/мл раствора субстанции, приготовленного на воде для инъекций, на килограмм массы кролика.

Количественное определение. Количественное определение и-аминосалицилата натрия проводят методом нитритометрии с потенциометрической индикацией. Для этого высушенную до постоянной массы навеску ЛВ (около 0,150 г) растворяют в 20 мл воды, прибавляют 10 мл 500 г/л раствора натрия бромиды и 25 мл ледяной уксусной кислоты. Затем прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита и немедленно продолжают титровать тем же раствором до точки эквивалентности.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 17,52 мг C₇H₆NNaO₃.

Контрольные вопросы и задания

- Объясните историческую необходимость в поиске новых местноанестезирующих лекарственных средств. Какие побочные действия развивались при приеме природного местного анестетика - кокаина?
- Изобразите общую структурную формулу сложных эфиров ПАБК. Что общего и в чем отличие местных анестетиков друг от друга? Охарактеризуйте их кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства.
- Назовите отличия физико-химических свойств местных анестетиков. Чем объясняется невозможность изготовления жидких гомогенных лекарственных форм бензокаина?
- Поясните механизм действия сложных эфиров ПАБК. Каковы пути их биотрансформации?
- Напишите реакции получения бензокаина, прокаина. Предложите схему реакции получения тетракаина гидрохлорида.
- Дайте характеристику УФ-спектрам поглощения прокаина гидрохлорида и тетракаина гидрохлорида. Сравните их спектральные характеристики.
- Назовите общие и специфические реакции для сложных эфиров ПАБК. Напишите уравнения химических реакций.
- Перечислите методы количественного определения местных анестетиков. Чем отличаются методы, предлагаемые для определения бензокаина от методов определения прокаина и тетракаина гидрохлоридов?
- Напишите уравнения реакций количественного определения местных анестетиков различными способами, рассчитайте титры соответствия.
- Объясните особые требования к хранению тетракаина гидрохлорида. Почему материалы, контактирующие с ЛВ, не должны содержать остатков щелочи?
- Дайте характеристику кислотно-основным свойствам п-аминосалициловой кислоты и ее натриевой соли. Почему в медицине применяется преимущественно ПАСК Na?
- Опишите механизм действия ПАСК. Почему структурные изомеры ПАСК не обладают туберкулостатическим действием?

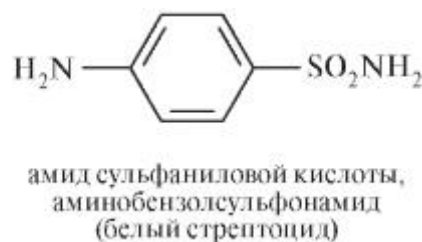
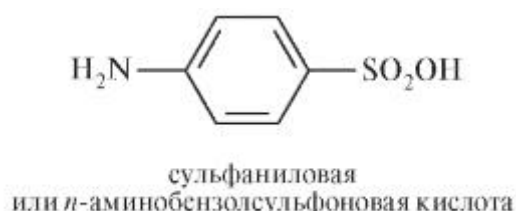
- Напишите реакцию биотрансформации ПАСК Na. Почему минует фаза I биотрансформации?
- Перечислите основные этапы промышленного синтеза ПАСК и ПАСК Na. Напишите соответствующие уравнения реакций.
- Напишите реакцию взаимодействия ПАСК Na с железа(III) хлоридом. От чего зависит окраска образующегося соединения?
- Какие типы красителей может образовать п-аминосалицилат? Напишите реакции их получения.
- Как можно отличить я-аминосалициловую кислоту от ее натриевой соли? Приведите примеры.
- Какие примеси допускает НД в фармацевтической субстанции ПАСК Na? Назовите источники примесей.
- Обоснуйте методику количественного определения ПАСК Na в соответствии с ЕФ. Напишите уравнения реакций. Рассчитайте титр соответствия. Какими способами еще можно зафиксировать конец нитритометрического титрования ПАСК Na?
- Решите задачу. Рассчитайте теоретический объем титранта 0,1 моль/л раствора натрия нитрита, который израсходуется на титрование 0,1548 г навески субстанции ПАСК Na, высушенной до постоянной массы (M_r 211,2).

Сульфаниламиды

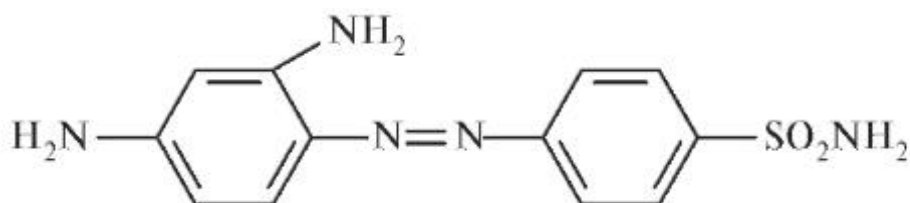
ЛС сульфаниламиды - аминопроизводные бензолсульфонамида - обладают антибактериальной (бактериостатической) активностью (табл. 10.10). Сульфаниламидные препараты используют при инфекциях, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями, некоторыми простейшими - возбудителями малярии, токсоплазмоза. Сульфаниламидные препараты отличаются продолжительностью действия. Например, к препаратам короткого действия относятся стрептоцид и сульфатиазол (норсульфазол), тогда как сульфадиметоксин - препарат длительного действия.

Строение и свойства

Структурной единицей сульфаниламидов является амид я-аминобензолсульфоновой (сульфаниловой) кислоты:

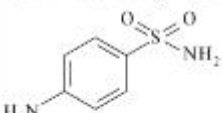
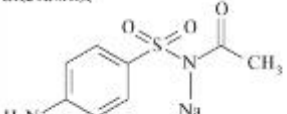


Белый стрептоцид был синтезирован в 1908 г. и использовался как полупродукт при получении красителей, но только через 27 лет, в 1935 г., была установлена терапевтическая активность сульфаниламидов. Немецкий бактериолог Г. Домагк (Gerhard Domagk, 1895-1964) в 1920-е годы в опытах на мышах и кроликах, зараженных смертельными дозами стафилококков и гемолитических стрептококков, обнаружил антибактериальное действие красителя пронтозила (4-сульфамидо-2,4-диаминоазобензола) - «красного» стрептоцида:

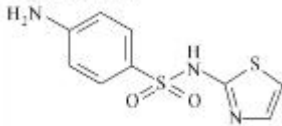
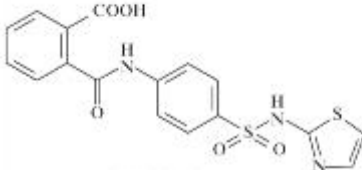


Проверке действия пронтозила на организм человека помог случай. У дочери ученого, повредившей палец, началась стрептококковая инфекция, и он в отчаянии дал ей дозу пронтозила. Клинические испытания препарата были завершены только в 1935 г. За эти годы были синтезированы и опробованы тысячи подобных препаратов на основе сульфаниламида.

Таблица 10.10. Лекарственные средства - производные сульфаниламидов

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Описание
Стрептоцид Сульфаниламид <i>Streptocidum</i> <i>p</i> -аминобензолсульфамид  $C_6H_8N_2O_2S$ Mr 172,2	Оказывает противомикробное действие по отношению к стрептококкам, менингококкам, гонококкам, пневмококкам, кишечной палочке и др. При введении в организм быстро всасывается и через 1–2 ч достигается максимальная концентрация в крови. Выделяется преимущественно почками. Порошок; таблетки по 0,3 и 0,5 г; 10% мазь и сложного состава «Сунорэф»; 5% линимент	Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 164–167 °С. Малорастворим в воде и хорошо — в кипящей воде
Сульфациламид натрия (<i>Sulfacetamide Sodium</i>) — альбуцид, сульфацил натрия <i>N</i> -[(4-аминофенил)сульфонил] ацетамид  $C_8H_8N_2NaO_3S \cdot H_2O$ Mr 234,2	Антибактериальный препарат. Применяют в клинике глазных болезней. Порошок; 30% раствор для инъекций, 20% раствор — глазные капли; 10% — с метилцеллюлозой; мазь 30%. В растворы для инъекций вводят стабилизаторы: гидросульфит натрия и 1 моль/л раствор соляного натрия до pH 7,5–8,5	Белый или желтовато-белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, слаборастворим в спирте, практически нерастворим в эфире. Субстанция сульфациламида натрия содержит не менее 99,0 и не более 101,0% <i>N</i> -[(4-аминофенил)сульфонил] ацетамида

Окончание табл. 10.10

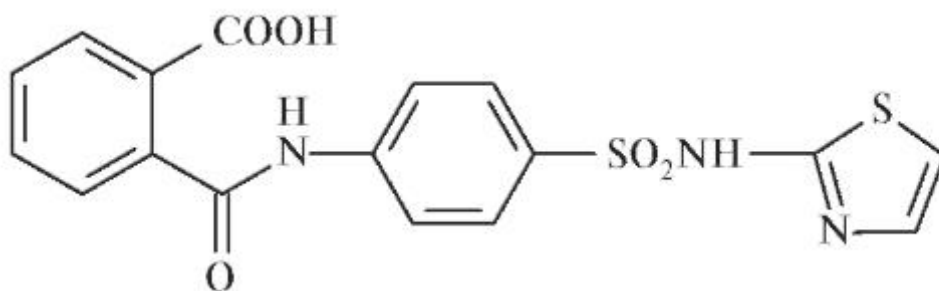
Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Описание
Сульфатазол (Sulfathiazole) — норсульфазол  $C_9H_9N_3O_2S_2$ Mr 241,6	Антибактериальный препарат. Эффективен при инфекциях, вызванных гемолитическим стрептококком, пневмококком, гонококком, стафилококком, а также кишечной палочкой	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, мало в спирте, растворим в разведенных минеральных кислотах, растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов
Фталилсульфатазол, <i>Phthalylsulfathiazole</i>, <i>Phthalylsulfathia Zolum</i> (фталазол) 4R-(тиазол-2-илсульфамойл) фталанилиновая кислота)  $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ Mr 403,4	Производное норсульфазола, имеющее в качестве заместителя остаток фталиевой кислоты. Препарат короткого действия. Применяется при кишечных инфекциях	Белый или желтовато-белый кристаллический порошок практически нерастворимый в воде и эфире, легко растворим в диметилформамиде, малорастворим в ацетоне и спирте

За открытие антибактериального эффекта пронтозила и его производных Г. Домагк был награжден Нобелевской премией в 1939 г. Оказалось, что антимикробным действием обладает не сам пронтозил, а продукт его метаболизма:



Всего в мире было синтезировано несколько сотен соединений указанной структуры, около 30 из них используют в медицине. Как выяснилось, замена NH_2 -группы в бензольном кольце на $-CH_3$, $-OH$, $-Cl$, $-COOH$ приводит к полной потере активности. Однако активность сохраняется в случае заместителей, содержащих замещенную аминогруппу: $-CONH-$, $RN-$, $NH-$, $(CH_3)_2N-$.

В молекуле бензолсульфонамида возможно одновременное замещение по амино- и сульфонамидной группе, например, в молекуле фталазола (фталилсульфатазиола):



Химические свойства замещенных по амидной группе сульфаниламидов можно проследить по схеме (рис. 10.2).

Таким образом, сульфонамиды проявляют амфотерные свойства. Ароматическая аминогруппа (основный центр) легко протонируется:

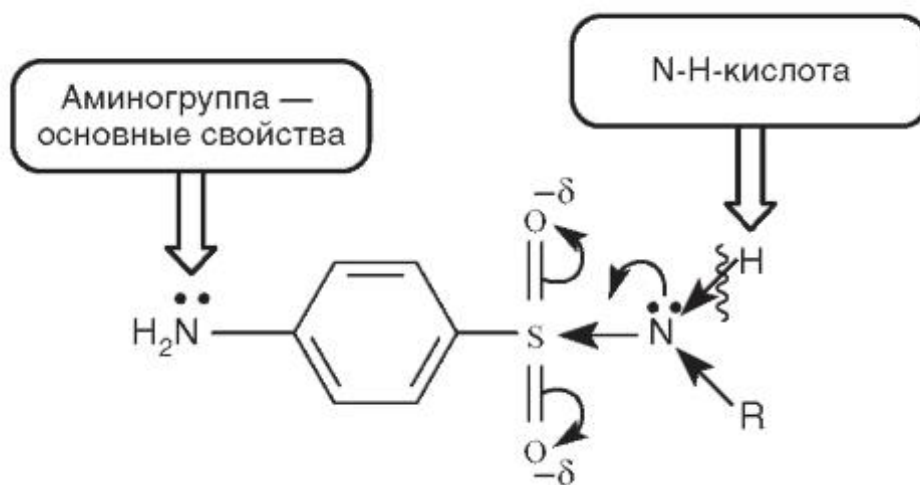
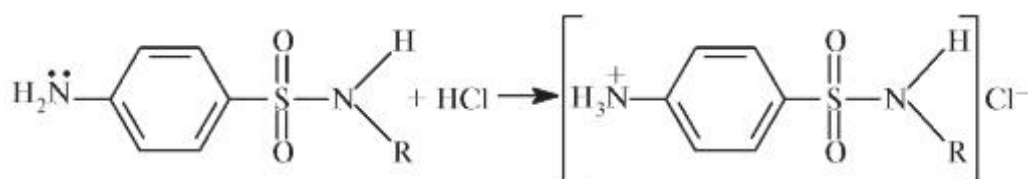
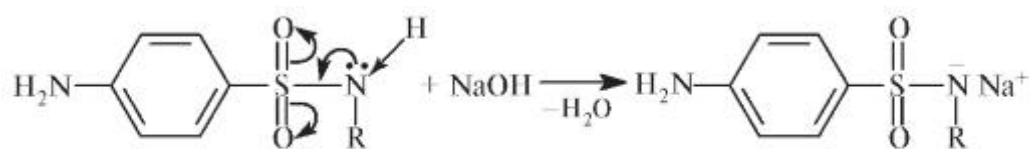


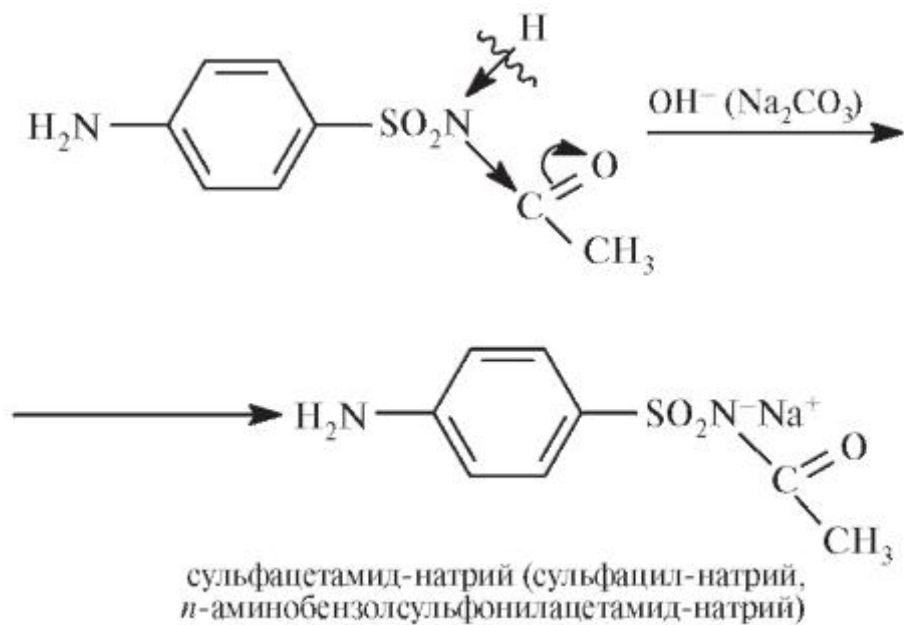
Рис. 10.2. Кислотный и основной центры в молекуле сульфонамидов

Основность ароматических аминов существенно ниже, чем аминов алифатического ряда, из-за π , π -сопряжения и присутствия электроноакцепторных заместителей.

Одновременно эти соединения - слабые NH-кислоты. Кислотные свойства усиливаются за счет π , π -сопряжения в сульфонамидном фрагменте:

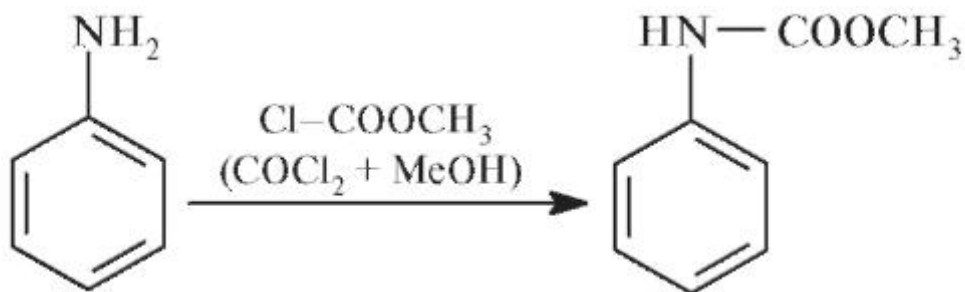


Кислотные свойства изменяются в зависимости от природы заместителя R. Например, при ацилировании происходит увеличение кислотности:

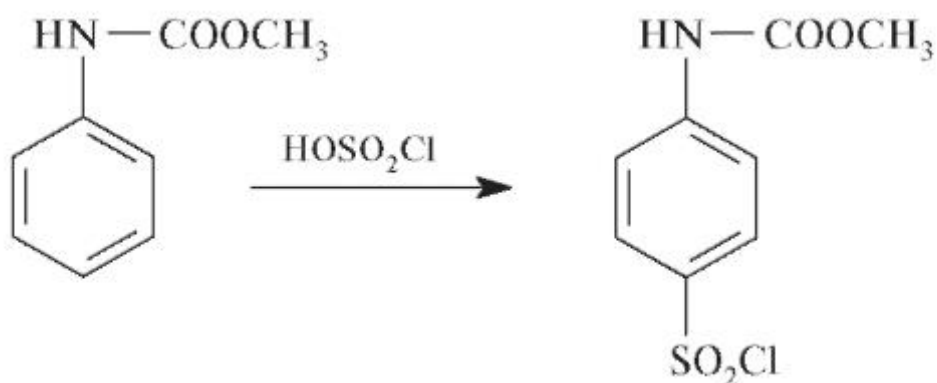


Получение

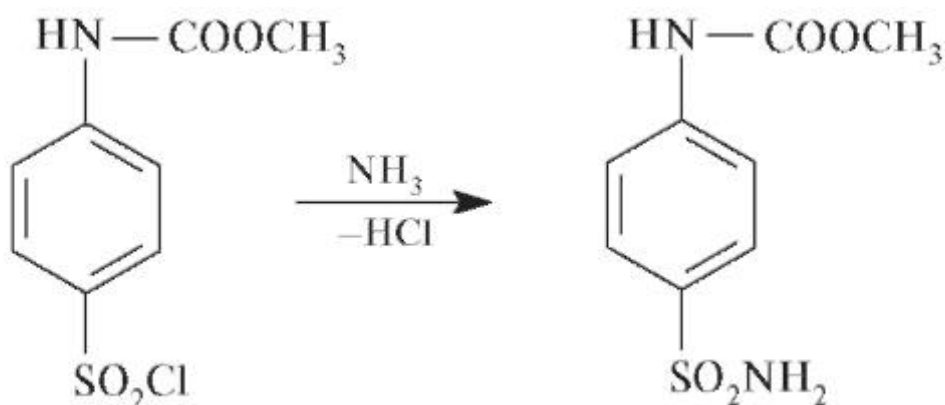
Исходным продуктом синтеза сульфаниламидов является анилин. На первой стадии проводят защиту аминогруппы в анилине, используя в качестве реагентов хлорангидрид угольной кислоты в метаноле (метилловый эфир хлорметановой кислоты).



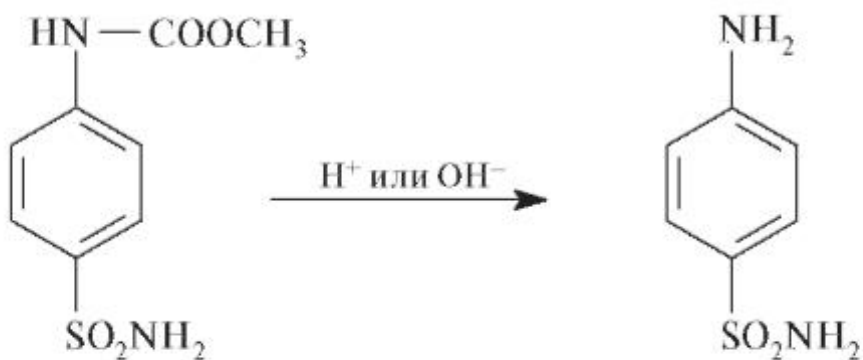
Образующийся карбамат при взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой дает замещенный сульфанилхлорид:



При обработке сульфанилхлорида аммиаком образуется сульфаниламид:



Регенерацию свободной аминогруппы проводят в кислой или щелочной среде:



Механизмы действия и биотрансформация

Сульфаниламиды являются антиметаболитами α -аминобензойной кислоты (см. главу 1).

Конкурентный антагонизм с α -аминобензойной кислотой приводит к нарушению синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Именно блокированием синтеза фактора роста

бактерий обусловлен бактериостатический эффект сульфаниламидных препаратов.

Контроль качества

Фармакопейный анализ сульфаниламидов рассмотрим на примерах сульфацетамида натрия (альбуцида) и фталилсульфатиазола (фталазола).

Определение подлинности

Первоочередными испытаниями обеих субстанций при определении подлинности является ИК-спектрометрия. ИК-спектры субстанций сравнивают со спектрами стандартных образцов сравнения сульфацетамида натрия и фталилсульфатиазола.

В водном растворе субстанции сульфацетамида натрия проводят реакцию на ион натрия.

Одним из испытаний подлинности фталилсульфатиазола является определение температуры плавления кристаллов, образующихся после высокотемпературного щелочного гидролиза, отделения фильтрованием продукта гидролиза - фталевой кислоты, малорастворимой в кислой среде, и образования осадка сульфатиазола (норсульфазола) при последующем подщелачивании раствора.

Методика: к 1 г субстанции добавляют 8,5 мл разбавленного раствора натрия гидроксида, кипятят смесь с обратным холодильником в течение 30 мин. Раствор охлаждают и добавляют 17,5 мл разбавленной HCl. Смесь интенсивно встряхивают и фильтруют. Фильтрат нейтрализуют разбавленным раствором натрия гидроксида. Фильтруют, осадок промывают водой, перекристаллизовывают из воды и сушат кристаллы при 100-105 °С. Кристаллы плавятся в интервале температур 200-203 °С. Схема опыта представлена на рис. 10.3.

При растворении около 10 мг полученных кристаллов в 200 мл 0,2 моль/л HCl образуется раствор, который дает реакцию на первичную ароматическую группу.

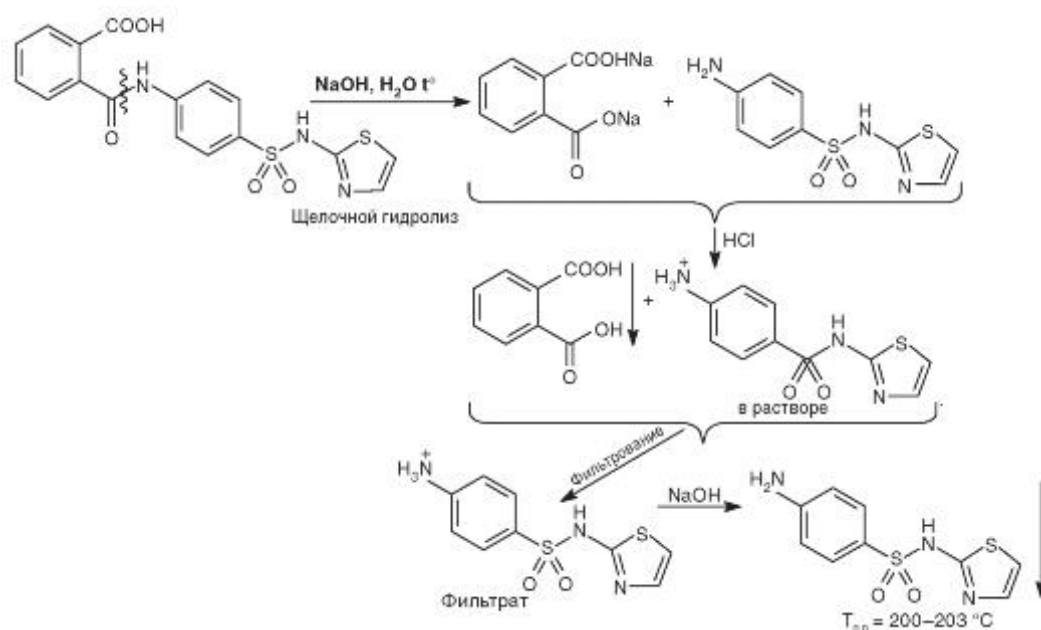
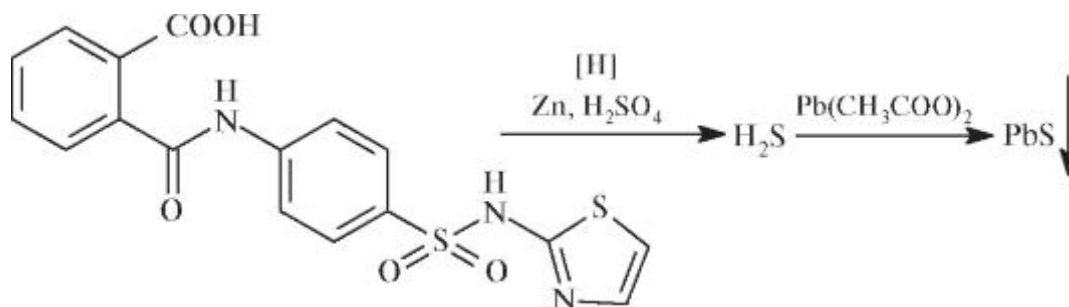


Рис. 10.3. Образование кристаллов сульфатиазола

Дополнительные испытания фталилсульфатиазола - восстановление атомов серы до сероводорода, который образует темное пятно сульфида свинца на бумаге, пропитанной раствором ацетата свинца:



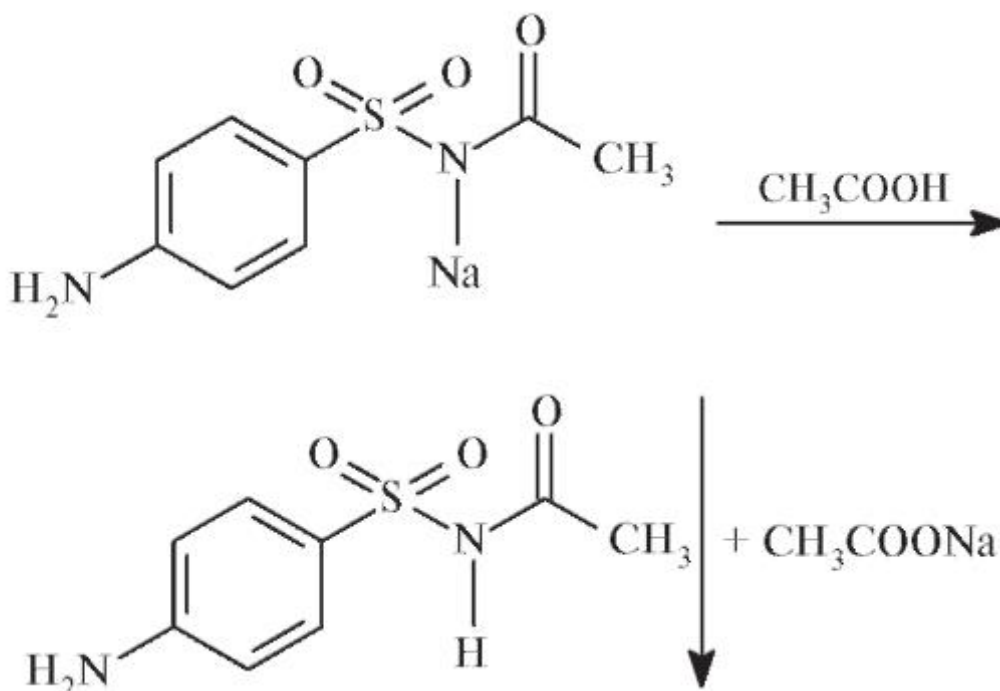
При взаимодействии фталилсульфатиазола с резорцином в присутствии серной кислоты при нагревании на водяной бане и при последующем охлаждении и подщелачивании раствора появляется интенсивная зеленая флуоресценция.

Методика проведения опыта: при смешивании 0,1 г фталилсульфатиазола и 0,5 г резорцина в присутствии серной кислоты при нагревании на водяной бане образуется гомогенная смесь. Смесь охлаждают и добавляют 5 мл разбавленного раствора натрия гидроксида. К 25 мл воды добавляют 0,1 мл образующейся краснокоричневой смеси. Появляется интенсивная зеленая флуоресценция, которая исчезает при подкислении.

Дополнительные испытания подлинности сульфацетамида натрия включают исследование раствора субстанции методом УФ-спектрофотометрии. Для этого растворяют 0,1 г субстанции в растворе фосфатного буфера с pH 7,0 и

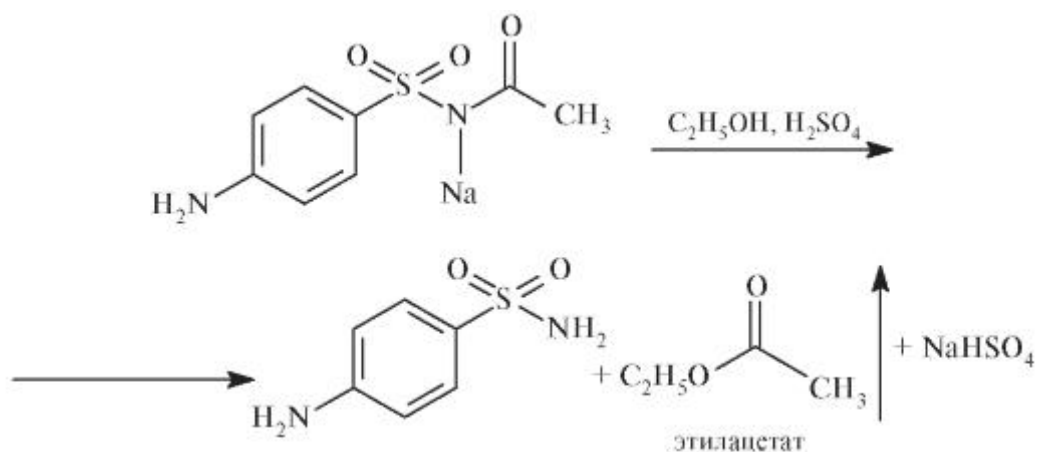
доводят раствор до 100 мл тем же раствором. Раствор разбавляют в 100 раз фосфатным буфером. УФ-спектр снимают в интервале от 230 до 350 нм. Наблюдается максимум при 255 нм. Удельный коэффициент погашения при максимуме поглощения составляет от 660 до 720 (расчет проводят для безводной субстанции).

Внутриаптечный контроль подлинности препарата может проводиться также в соответствии с фармакопейной статьей ЕФ. Для этого 1 г сульфацетамида натрия растворяют в 10 мл воды, добавляют 6 мл разбавленной уксусной кислоты. При этом более сильная кислота - уксусная - вытесняет из соли слабую кислоту - сульфацетамид, который выпадает в виде белого осадка:

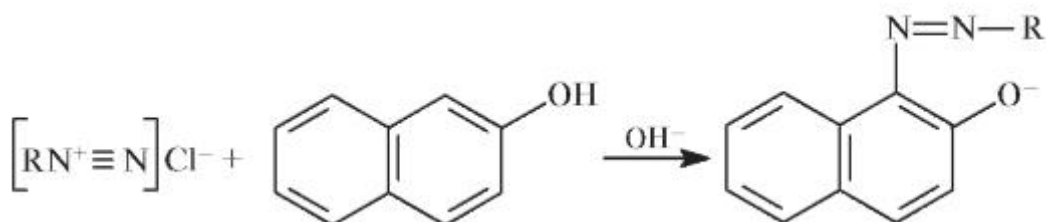


Осадок сульфацетамида отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды и высушивают при 100-105 °С в течение 4 ч. Сульфацетамид плавится в интервале 181-185 °С.

При добавлении к этанольному раствору сульфацетамида (0,1 г образовавшегося осадка в 5 мл этанола) 0,2 мл серной кислоты и осторожном нагревании появляется запах этилацетата:



Присутствие свободной аминогруппы в молекуле сульфацида натрия позволяет проводить его идентификацию по реакции на первичные ароматические амины. Реакцию проводят для раствора ЛС (1 мг осадка в 1 мл воды) с нитритом натрия в солянокислой среде. После добавления к образующемуся диазосоединению щелочного раствора р-нафтола появляется красно-оранжевое окрашивание азокрасителя:



Испытания на чистоту

При определении примесей в субстанции сульфацида натрия готовят раствор 1,25 г субстанции в 25 мл воды. Значение рН этого раствора от 8,0 до 9,5.

Принимая во внимание кислотные свойства фталилсульфатиазола, раствор субстанции (20 мл) для испытаний на чистоту готовят, растворяя 1,0 г субстанции в 1 моль/л растворе натрия гидроксида. Растворы обеих субстанций должны быть прозрачными и иметь окраску, не превышающую по интенсивности окраску эталонных растворов.

Кислотность субстанции фталилсульфатиазола оценивают индикаторным методом. Для этого водную суспензию (2,0 г субстанции в 20 мл воды) встряхивают в течение 30 мин, после чего фильтруют. К 10,0 мл фильтрата добавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина. Для изменения окраски индикатора из бесцветной в малиновую не должно уходить более 0,2 мл 0,1

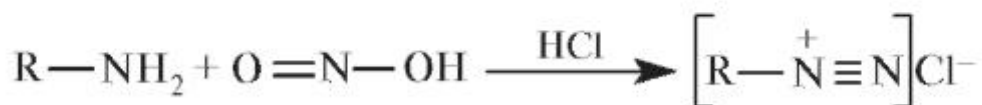
моль/л раствора натрия гидроксида, что соответствует 0,02 ммоль Н⁺ в 1,0 г субстанции.

Родственные примеси в субстанции сульфацетамида натрия исследуют методом ТСХ на пластинках с силикагелем. Исследуемую субстанцию (1,5 г) растворяют в 15 мл воды (10%). Растворы сравнения (а, б) готовят, растворяя 5 мг стандартного образца сульфаниламида в 1 мл раствора (0,5%), - а, и двукратным его разведением - б. Третий раствор - с - готовят, растворяя 5 мг стандартного образца сульфаниламида в исследуемом растворе.

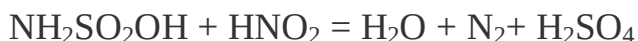
На хроматографическую пластину наносят по 5 мкл каждого раствора. В качестве подвижной фазы используют смесь: концентрированный аммиак/этанол/вода/бутанол (10:25:25:50). Пластины высушивают на воздухе и опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида. Интенсивности всех образовавшихся пятен исследуемого раствора, не совпадающих с основным пятном, не должны превышать интенсивность окраски раствора сравнения (а) (0,5%) и раствора (б) (0,25%). Валидность теста несомненна только в случае четкого разделения пятен для раствора (с).

Примеси сульфатиазола и других первичных ароматических аминов в субстанции фталилсульфатиазола определяют следующим методом. 5 мг субстанции растворяют в предварительно охлажденной до 15 °С смеси из 3,5 мл воды, 6 мл разбавленной НСl и 25 мл этанола. Колбу помещают в ледяную воду и добавляют 1 мл раствора натрия нитрита с концентрацией 2,5 г/л. Через 3 мин добавляют 2,5 мл раствора сульфаминовой кислоты с концентрацией 40 г/л и оставляют на 5 мин. После добавления 1 мл раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида (4 г/л) доводят объем до 50 мл водой. Измеренная при 550 нм абсорбция не должна превышать абсорбцию стандартного раствора, приготовленного тем же способом с использованием сульфатиазола (10 мг сульфатиазола, 0,5 мл раствора НСl, 2,5 мл воды, 6 мл разбавленной хлороводородной кислоты и 25 мл спирта).

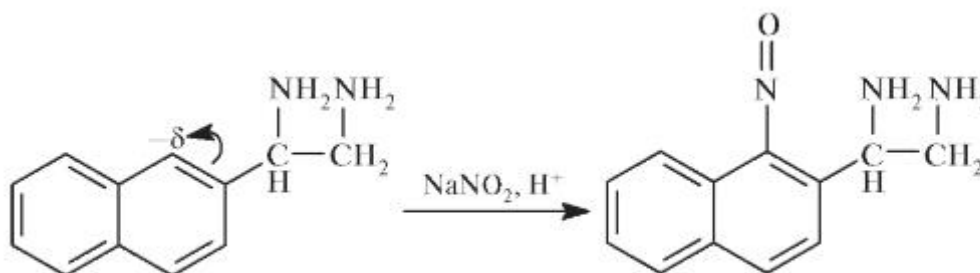
Из методики ясно, что в основе определения примесей лежит реакция образования азокрасителя. Сначала из натрия нитрита в кислой среде образуется азотистая кислота, которая с примесями аминов дает и диазореактив:



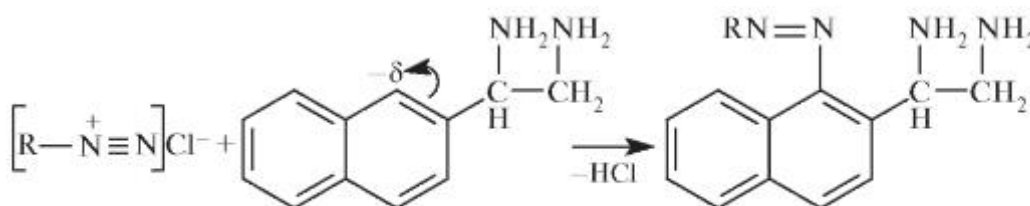
При добавлении сульфаминовой кислоты $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{OH}$ - моноамида серной кислоты легко удаляется избыток HNO_2 :



В противном случае возможен расход основного реактива - нафтилдиаминоэтана при его нитрозировании:



Конечная стадия испытания на примеси аминсоединений - исследование интенсивности поглощения света образующимся азокрасителем:



азокраситель

Допустимыми примесями в субстанции сульфацетамида натрия являются сульфаты. Для определения их содержания к раствору субстанции (2,5 г в 25 мл дистиллированной воды) добавляют 25 мл разбавленной уксусной кислоты, встряхивают в течение 30 мин и отфильтровывают. Предельному содержанию сульфатов (200 мкг/г) должны соответствовать 15 мл фильтрата. Для определения содержания тяжелых металлов 12 мл раствора, полученного при испытаниях на сульфаты, должны соответствовать предельному содержанию тяжелых металлов (20 мкг/г). Эталонный раствор готовят из растворимой соли свинца с содержанием 1 мкг/г Pb.

Потеря в массе при высушивании субстанции фталилсульфатиазола - не более 2% в расчете на 1 г.

Содержание воды должно находиться в интервале 6,0-8,0% в расчете на 0,200 г субстанции при определении полумикрометодом.

Количественное определение

Количественное определение сульфацетамида натрия проводят методом нитритометрии. Для этого 0,500 г субстанции растворяют в смеси 50 мл воды и 20 мл разбавленной HCl. Раствор охлаждают в ледяной воде (для предотвращения разложения соли диазония) и проводят определение по реакции диазотирования. Перед титрованием в раствор добавляют 3 г калия бромида (катализатор реакции) и титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита. Точку эквивалентности определяют потенциометрически по скачку потенциала (рабочий электрод платиновый, электрод сравнения - сереброхлоридный).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита эквивалентен 23,62 мг $C_8H_9N_2NaO_3S$.

При определении фталилсульфатиазола растворяют 0,300 г субстанции в 40 мл диметилформамида. Титруют 0,1 моль/л раствора

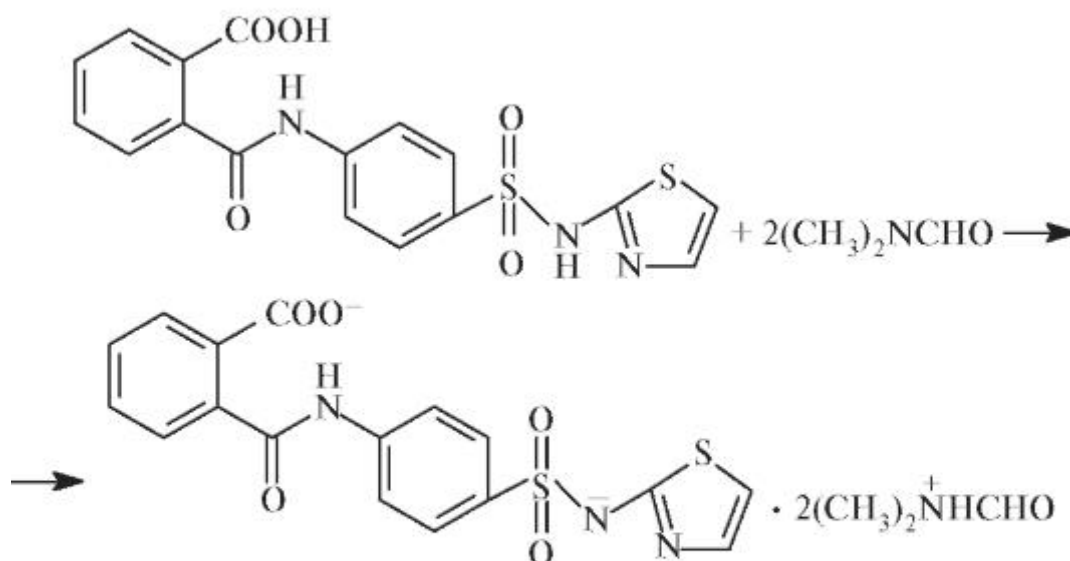
натрия гидроксида до голубой окраски в присутствии индикатора тимолфталейна.

1 мл 0,1 моль/л натрия гидроксида эквивалентны 20,17 мг

$C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$.

При растворении субстанции в протофильном растворителе образуется ионная пара, которая разрушается в процессе титрования раствором щелочи в органическом растворителе:

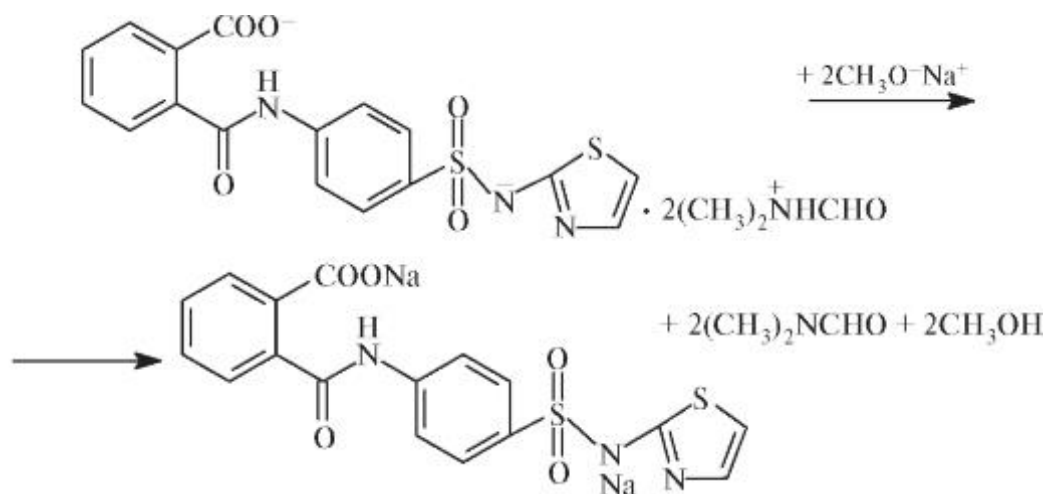
Образование ионной пары при растворении определяемого ЛВ в диметилформамиде:



Раствор NaOH в метаноле:



При титровании ионная пара взаимодействует с метилатом натрия:



Контрольные вопросы и задания

- Укажите (ответ обоснуйте), могут ли взаимодействовать между собой при определенных условиях:
 - а) сульфаниламид и резорцин;
 - б) сульфацетамид натрия и кислота ацетилсалициловая.
- При анализе неизвестного бензолсульфонамида было доказано в структуре его молекулы:

- наличие аминогруппы по реакции диазотирования и азосочетания;
- образование осадка голубовато-зеленоватого цвета при взаимодействии с раствором соли меди(II).

■ Назовите бензолсульфонамид.

■ Приведите примеры химических реакций.

- Можно ли отпустить лекарственную форму, изготовленную по прописи:

Rp: Novocaini 0,2

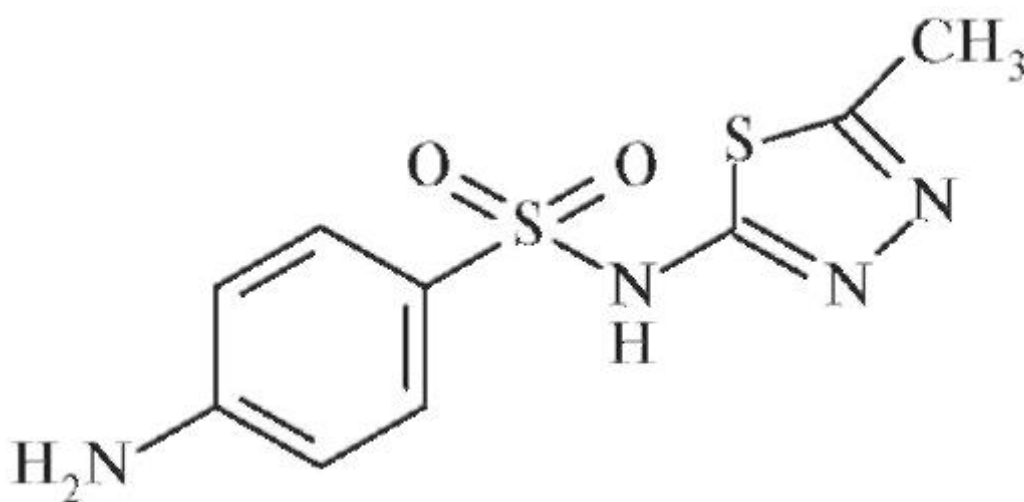
Streptocidi solubilis 5,0

Sol. Glucosi 1% - 100 ml

D.S. По 20 мл на 1 вливание внутривенно.

Ответ обоснуйте.

- Можно ли провести количественное определение сульфацетамид натрия ацидиметрическим методом? Предложите методику количественного определения. Рассчитайте титр соответствия.
- При количественном определении сульфаметизола методом нитритометрического титрования 0,1 моль/л раствором NaNO_2 необходимо соблюдение определенных условий:



- регламентирование скорости титрования;
- соблюдение температурного режима;

- предварительное гидролитическое разложение;
- использование обратного способа титрования;
- применение катализатора KBr;
- применение растворителя - кислоты хлороводородной.

■ Выбрать из перечисленных условий те, которые необходимы при определении сульфаметазола методом нитритометрии.

■ Написать химическую реакцию нитритометрического количественного определения сульфаметазола.

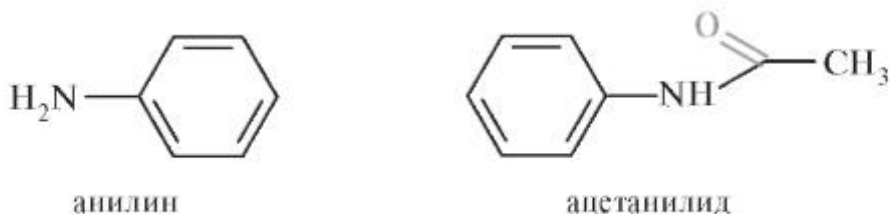
■ Рассчитать титр соответствия (M_r 270,3).

Ацетаминопроизводные ароматического ряда

К ароматическим ацетаминопроизводным относятся (табл. 10.11) лекарственные вещества фармакологических групп:

- ненаркотические анальгетики (парацетамол) - ингибируют синтез простагландинов и снижают возбудимость центра терморегуляции гипоталамуса;
- местные анестетики с антиаритмической активностью (тримекаин, лидокаин) - понижают или полностью подавляют возбудимость чувствительных нервных окончаний в слизистых оболочках, коже и других тканях при непосредственном контакте; применяются при некоторых видах аритмий.

Простейший ароматический амин - анилин обладает жаропонижающим свойством, но очень токсичен. Ацетилированное производное анилина - ацетанилид менее токсичен и некоторое время использовался в качестве анальгезирующего средства:



В организме ацетанилид метаболизируется до *o*-аминофенола. На основе *o*-аминофенола был осуществлен синтез парацетамола.

Парацетамол (я-ацетамидофенол) является активным метаболитом анальгетика фенацетина в реакции дезэтилирования:

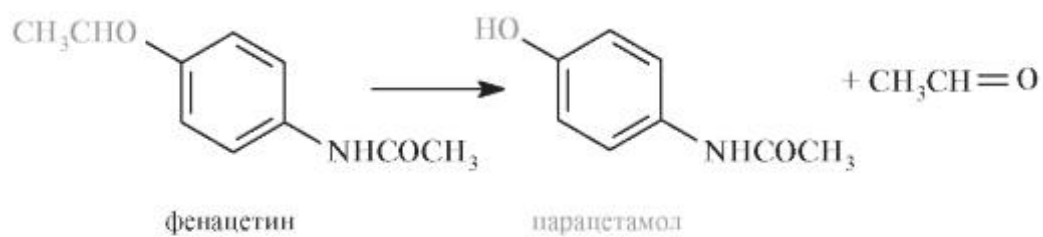
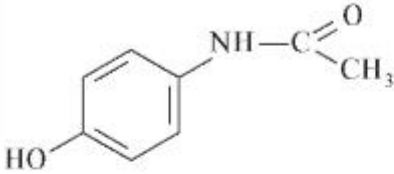
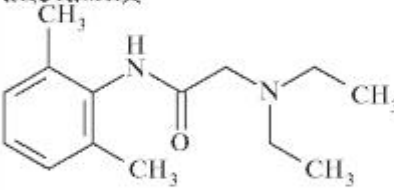
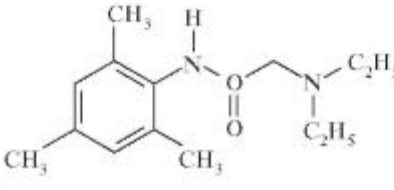
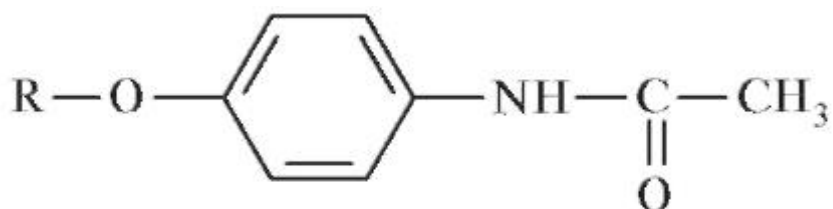


Таблица 10.11. Лекарственные средства - ацетаминопроизводные ароматического ряда

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Парацетамол <i>Paracetamolum</i> Ацетаминофен N-(4-гидроксифенил) ацетамид  $C_8H_9NO_2$ Mr 151,2	Анальгезирующее, жаропонижающее средство. Показано при болях слабых или умеренной интенсивности, лихорадочном синдроме при простудных заболеваниях	Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в спирте 96%, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей, умеренно растворим в воде. pH от 5,4 до 6,6 (0,5 г субстанции встряхивают в течение 2 мин с 10 мл воды)
Лидокаин <i>Lidocainum</i> 2-(диэтиламино)-N-2,6-диметилфенил ацетамид  $C_{14}H_{22}N_2O$ Mr 234,3	Местноанестезирующее, антиаритмическое средство. Показано для поверхностной и инфильтрационной анестезии. Как антиаритмическое средство показано при желудочковой экстрасистолии и тахикардии	Белый или с желтым оттенком кристаллический порошок без запаха. Очень легко растворим в метаноле и этаноле, растворим в уксусной кислоте и диэтиловом эфире, практически нерастворим в воде (как основание)
Тримекаин <i>Trimecainum</i> 2,4,6-триметиланилид N,N-диэтиламиноуксусной кислоты  $C_{15}H_{25}N_2O$ Mr 284,5	Механизм действия и показания к применению такие же, как для лидокаина. Тримекаин менее эффективен, чем лидокаин	Белый или с желтым оттенком кристаллический порошок горького вкуса. Очень легко растворим в метаноле и этаноле, растворим в уксусной кислоте и диэтиловом эфире, практически нерастворим в воде (как основание)

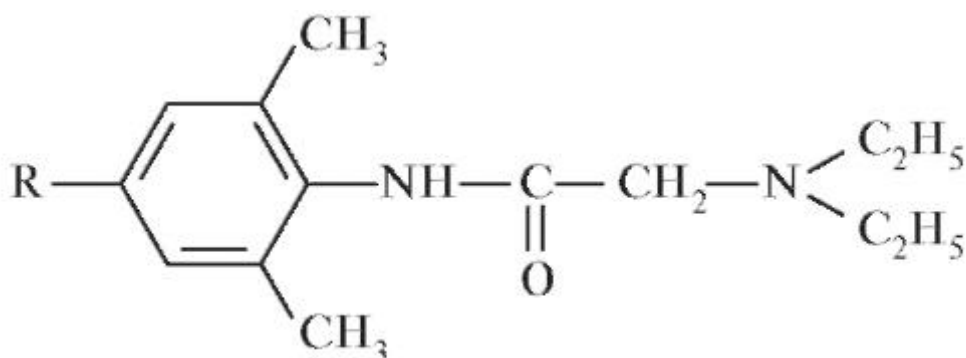
Фенацетин длительное время использовали в медицине, в настоящее время исключен из номенклатуры ЛС. Принцип создания новых ЛС на основе изучения свойств их метаболитов известен как «принцип фенацетина».

Различают две группы ацетаминопроизводных. • Ацетилированные производные я-аминофенола. К ним относятся анальгетики-антипиретики парацетамол и фенацетин.



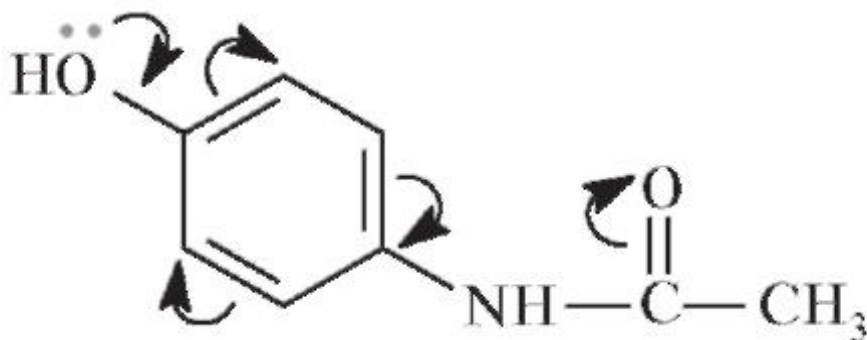
где R = -H (парацетамол) или -CH₃ (фенацетин).

- Производные диалкиламиноацетанилида. К ним относятся местные анестетики тримекаин, лидокаин:



где R = -H (лидокаин) или -CH₃ (тримекаин).

Парацетамол Строение и свойства



Фенольный гидроксил за счет *p*, π -сопряжения с ароматическим кольцом является донором протона и -ОН-центром кислотности в молекуле парацетамола ($pK_a \sim 10$). Этим обусловлена способность парацетамола как производного фенола растворяться в растворах щелочей и образовывать феноляты с солями тяжелых металлов.

В остатке ацетаминогруппы возникает NH-кислотный центр, обусловленный отрицательным индукционным (-I) эффектом карбонильного кислорода. Для парацетамола характерны также реакции окисления, гидролитического разложения, электрофильного замещения (S_E).

Получение

Парацетамол получают действием на *п*-аминофенол эквимольного количества уксусного ангидрида. Избирательность ацетилирования обеспечивается более высокой нуклеофильностью атома азота аминогруппы в сравнении с атомом кислорода фенольного гидроксида:



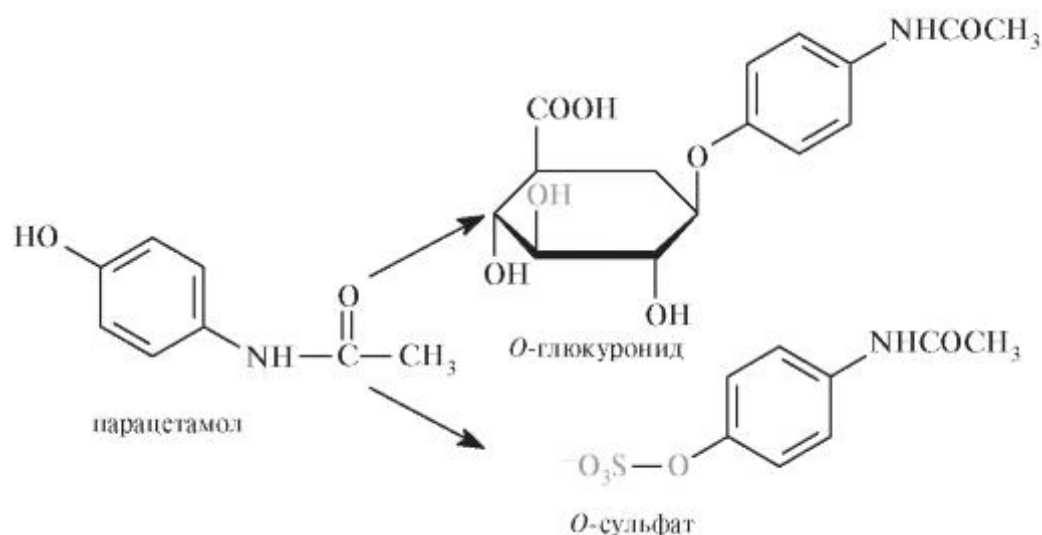
парацетамол

Механизмы действия и биотрансформация

Парацетамол относится к группе НПВС. В механизме действия препаратов этой группы важную роль играет ингибирование биосинтеза простагландинов, связанное с угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ). В результате ограничивается повреждение клеточных мембран, распространение и прогрессирование воспалительного процесса.

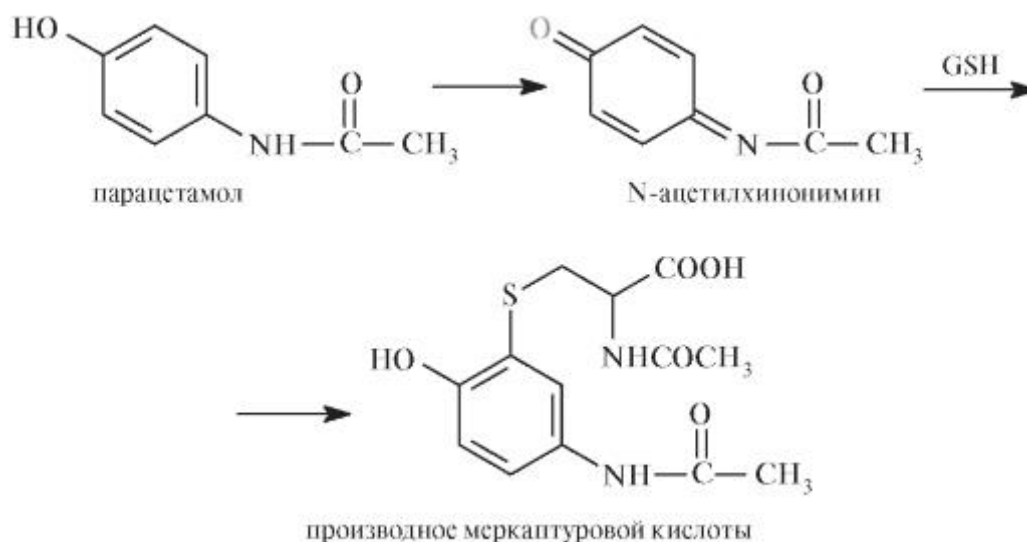
Существенные недостатки применения НПВС - язвенность и гепатотоксичность.

Основными метаболитами парацетамола являются его конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотами. У взрослых преобладает образование О-глюкуронида, у детей - сульфата парацетамола. Образующиеся полярные продукты быстрее подвергаются экскреции и детоксикации:



Однако в процессе окислительного метаболизма парацетамола системой цитохром Р450 - гемсодержащей монооксигеназой печени - образуется N-ацетилхинонимин, с которым связывают гепатотоксичный эффект применения парацетамола.

N-ацетилхинонимин инактивируется восстановленной формой трипептида глутатиона GSH до производного меркаптуровой кислоты:



Конъюгаты с глутатионом подвергаются дальнейшим превращениям под действием ферментов печени и затем экскретируются из организма.

Контроль качества

Определение подлинности. Подлинность парацетамола устанавливают физическими, физико-химическими и химическими способами.

Температура плавления фармацевтической субстанции - от 168 до 172 °С. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске калия бромиде, в области от 4000 до 400 см⁻¹ должен соответствовать спектру стандартного образца парацетамола (рис. 10.4).

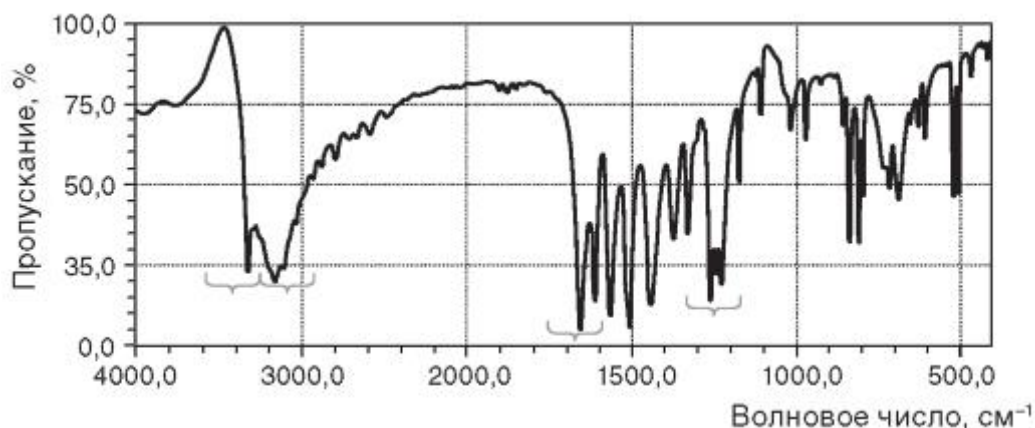
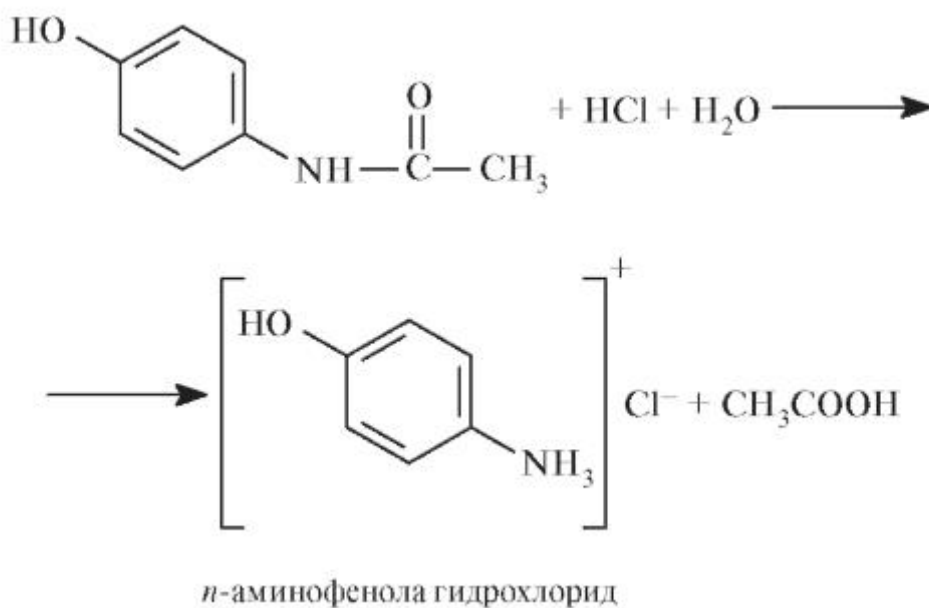


Рис. 10.4. Инфракрасный спектр парацетамола

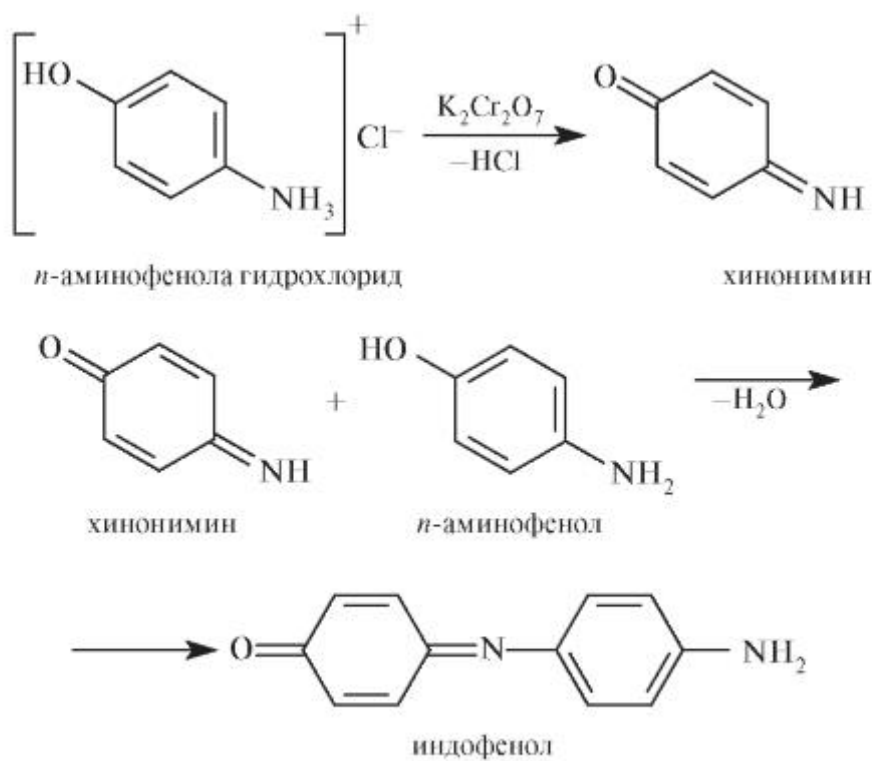
В ИК-спектре парацетамола характеристическими являются полосы валентных колебаний ($\nu_{\text{O-H}}$) связи О-Н, проявляющиеся при частотах 3380 см⁻¹, валентных колебаний $\nu_{\text{N-H}}$ в области 3170 см⁻¹, валентных колебаний $\nu_{\text{C=O}}$ в области 1650 см⁻¹, валентных колебаний $\nu_{\text{C-O-C}}$ в области 1250 см⁻¹.

Раствор фармацевтической субстанции парацетамола, приготовленный растворением 50 мг субстанции в 100 мл раствора метанола с последующим разведением в 100 раз, поглощает УФ-излучение с максимумом при 249 нм. Значение удельного поглощения от 860 до 980. Метод УФ-спектрометрии применяют как в качественном, так и количественном анализе парацетамола.

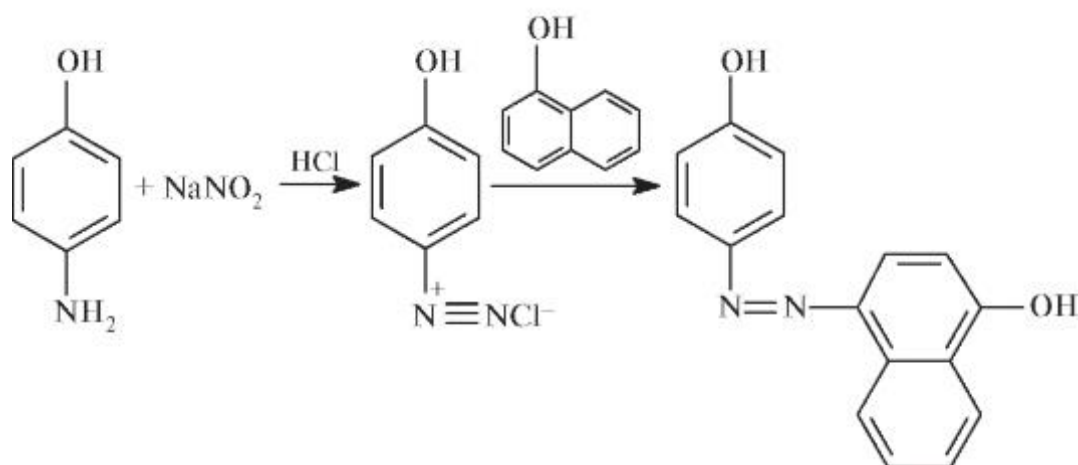
Гидролитическое разложение. При кипячении солянокислого раствора субстанции в течение 3 мин парацетамол подвергается гидролизу с образованием уксусной кислоты, которую идентифицируют по запаху:



Если раствор после кипячения охладить, после добавления нескольких капель раствора калия дихромата (0,0167 моль/л) появляется фиолетовое окрашивание. Реакция заключается в окислении продукта гидролиза *я*-аминофенола калия дихроматом в хинонимин. Последний вступает во взаимодействие с непрореагировавшим *я*-аминофенолом с образованием индофенолового красителя:



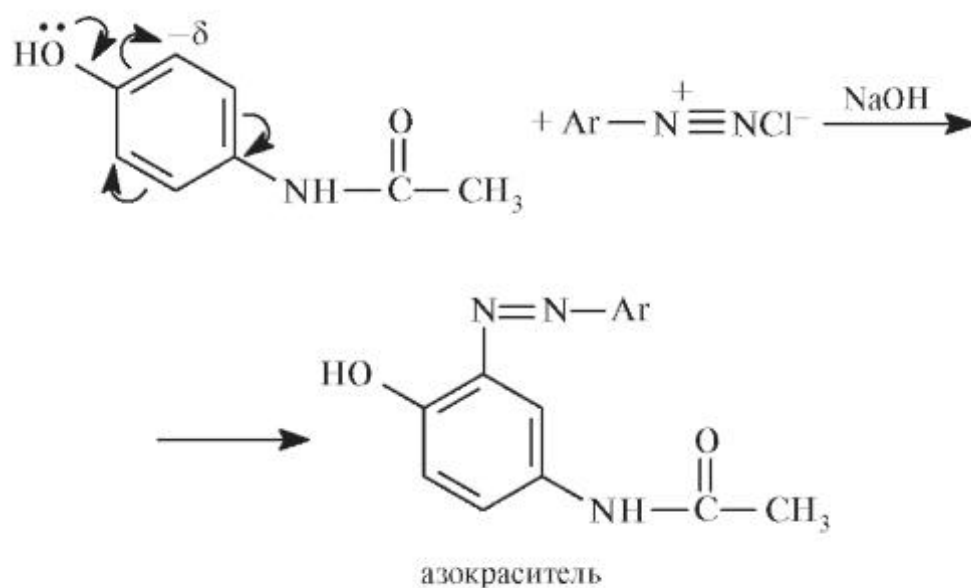
Раствор парацетамола после кислотного гидролиза, содержащий ароматический амин *п*-аминофенол, используют для реакций диазотирования и азосочетания в щелочной среде с образованием азокрасителя красного цвета:



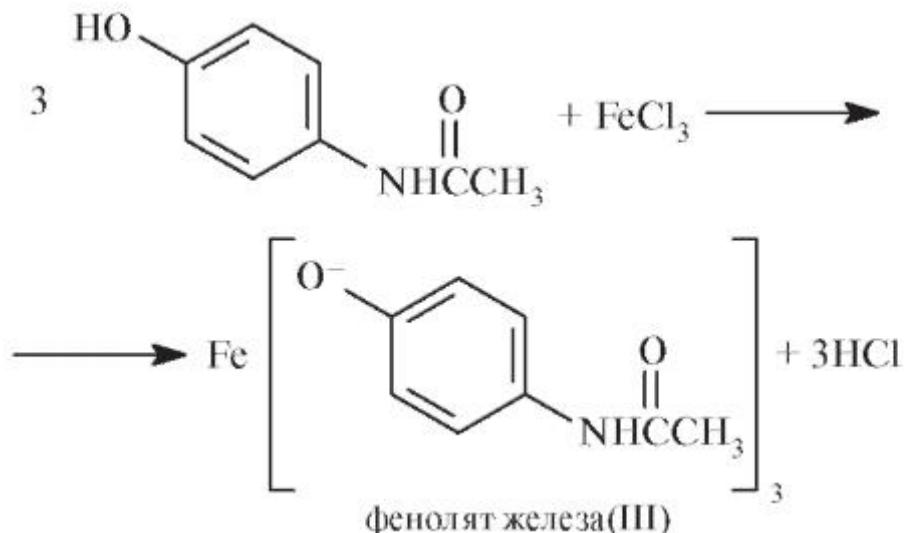
Эту же реакцию используют для определения примеси *п*-аминофенола в парацетамоле и для количественного определения парацетамола. Точку эквивалентности можно фиксировать потенциометрически или по окрашиванию йодкрахмальной бумаги.

Азокраситель можно получить и без предварительного гидролиза, основываясь на способности парацетамола вступать в реакции электрофильного замещения *S_E* при действии соли диазония

(дiazоректива):



При встряхивании 0,1 г субстанции с 10 мл воды и последующим прибавлением 0,5 мл 3% раствора железа(III) хлорида появляется сине-фиолетовое окрашивание:

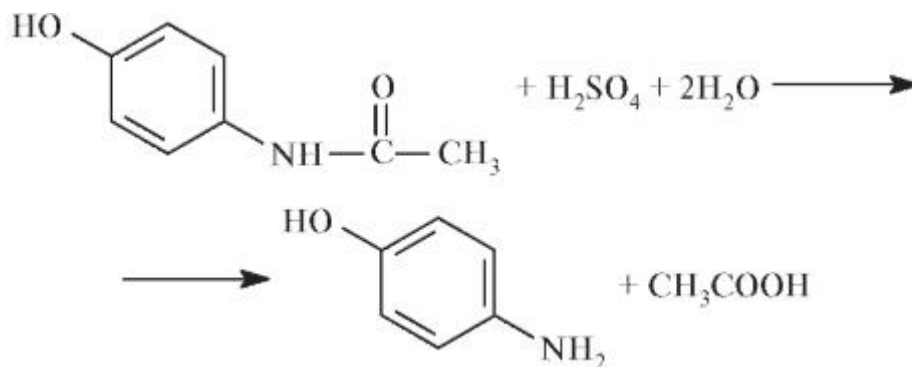


Испытание на чистоту. При испытании на чистоту парацетамола контролируют посторонние примеси хроматографическими методами, потерю в массе при высушивании (не более 0,5%), хлориды (не более 0,01%), сульфаты (не более 0,05%), сульфатную золу и тяжелые металлы (не более 0,001%), а также остаточные органические растворители и микробиологическую чистоту.

Количественное определение. Количественное определение проводят нитритометрическим методом после кислотного гидролиза (см. реакцию выше).

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 15,12 мг $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$.

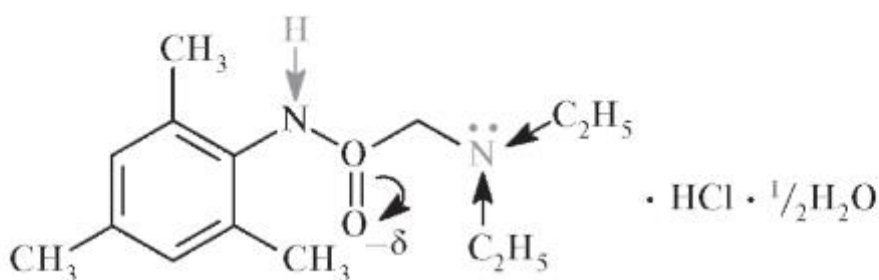
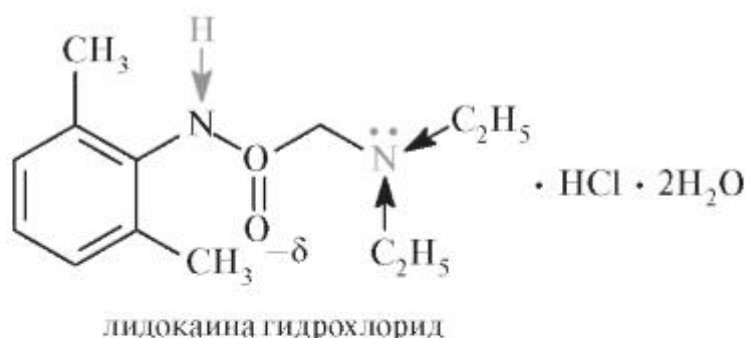
Возможно количественное определение парацетамола цериметрическим методом после предварительного кислотного гидролиза:



Титрование проводят с использованием окислительно-восстановительного индикатора (ферроин) до желто-зеленой окраски.

1 мл 0,1 моль/л раствора церия(IV) сульфата соответствует 7,56 мг $C_8H_9NO_2$.

Лидокаин. Тримекаин Строение и свойства



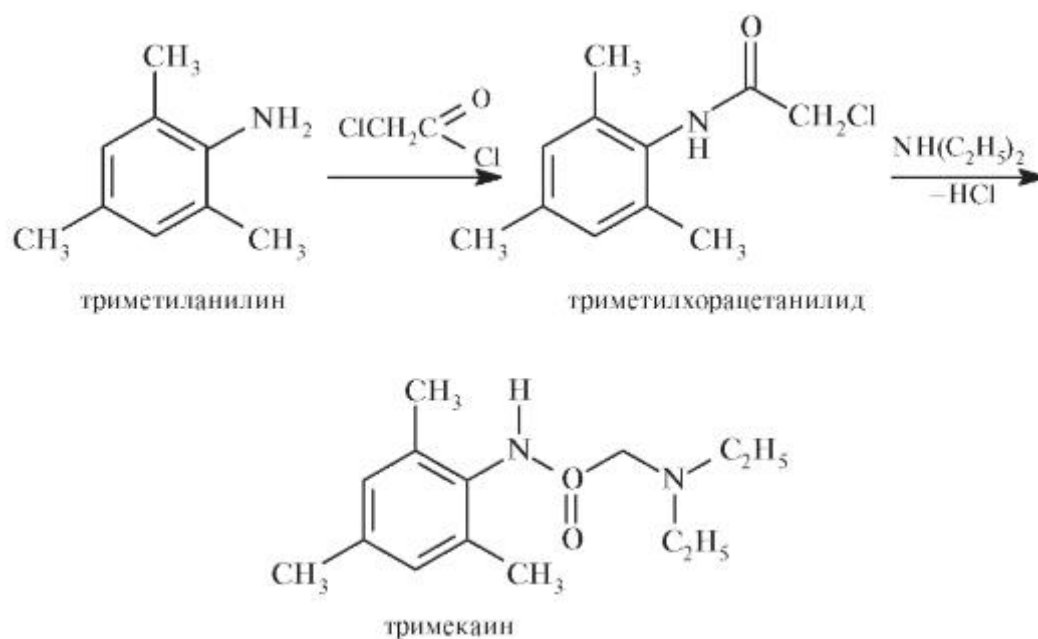
тримекаина гидрохлорид

Тримекаина и лидокаина гидрохлориды - производные диэтиламиноацетанилида, которые отличаются друг от друга числом метильных групп в бензольном кольце и количеством кристаллизационной воды. Являются амфолитами: имеют в боковой цепи третичный атом азота, основные свойства которого усилены вследствие +/--эффекта этильной группы. Кислотные свойства обусловлены присутствием -NH кислотного центра в замещенной амидной группе под влиянием карбонильного кислорода (-I-эффект).

Для производных диэтиламиноацетанилида характерны реакции с общеалкалоидными реактивами, соле- и комплексообразование, гидролитическое разложение, выделение оснований из растворов солей.

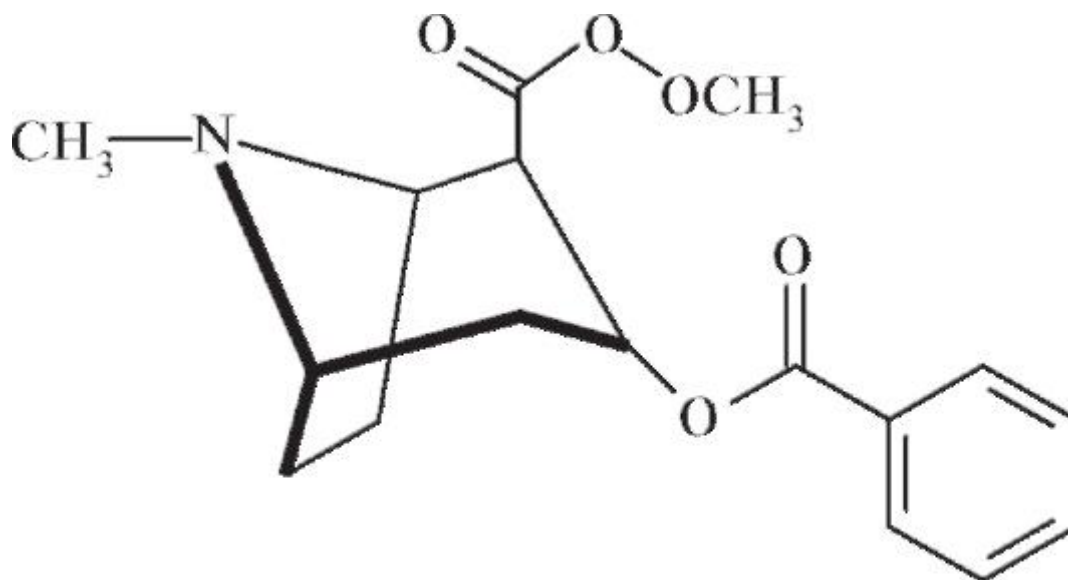
Получение

Исходными веществами для синтеза тримекаина являются триметиланилин и хлорангидрид хлоруксусной кислоты. На первом этапе осуществляется ацетилирование, на втором - введение аминогруппы в боковую цепь:



Механизмы действия и биотрансформация

Первым веществом, у которого была обнаружена местноанестезирующая активность, был алкалоид кокаин. Как оказалось, за анестезирующее действие в молекуле кокаина ответственны фрагменты молекулы - бензольное кольцо, сложноэфирная группа и аминоалкильный радикал:



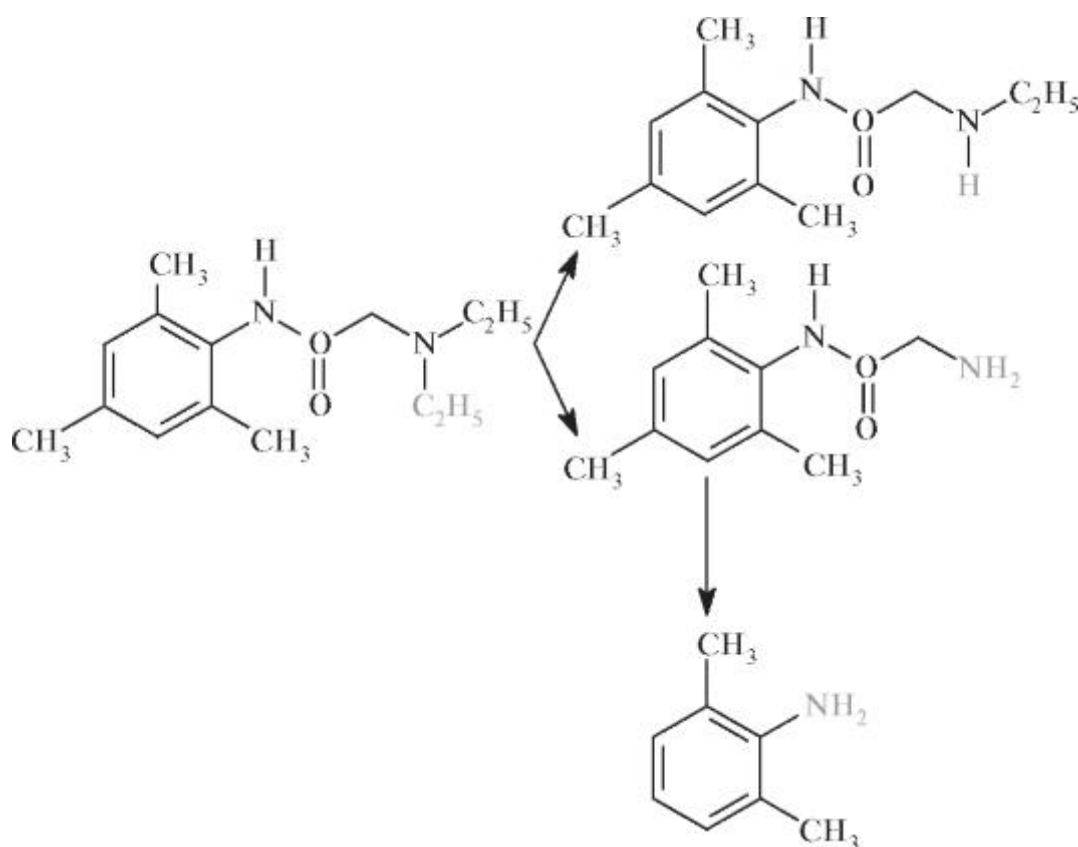
кокаин

В связи с высокой токсичностью кокаина был осуществлен поиск новых лекарственных веществ с анестезирующей активностью.

Диэтиламиноацетанилиды отличаются по своей структуре от кокаина, но имеют и определенное сходство: присутствие бензольного кольца, третичного атома азота, который в протонированной форме обеспечивает ионное взаимодействие с анионным центром рецептора.

Механизм действия местных анестетиков заключается в стабилизации нейрональной мембраны, снижении ее проницаемости для ионов натрия, что препятствует проведению импульсов.

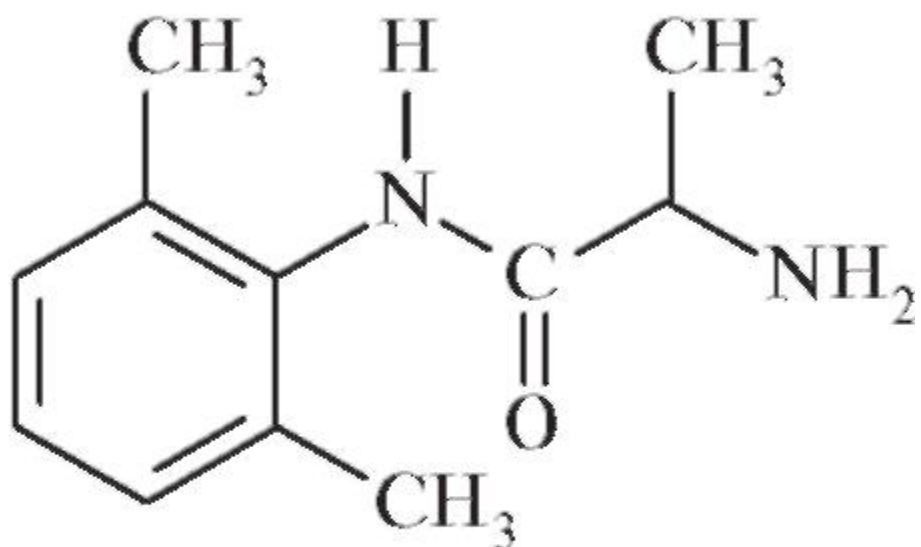
Было замечено, что при пероральном применении лидокаина отмечались токсические проявления - головокружение, судороги, онемение языка и др. Это было связано с особенностью метаболизма препарата: лидокаин подвергается N-деэтилированию и гидролизу:



Образующиеся продукты биотрансформации обуславливают перечисленные выше побочные эффекты.

При внутривенном введении таких проявлений не отмечалось вследствие низкого уровня токсичных метаболитов. И поэтому лидокаин применяется в медицине исключительно парентерально.

Изучение метаболизма лидокаина легло в основу разработки антиаритмического вещества токаида, для которого свойственны иные пути метаболизма вследствие изменения структуры молекулы:



ТОКАИНИД

Контроль качества

Определение подлинности. Подлинность диэтиламиноацетанилидов устанавливают физическими, физико-химическими и химическими методами.

Температура плавления субстанции лидокаина 66-69 °С.

Раствор, полученный растворением 0,04 г субстанции лидокаина в 10 мл 1 моль/л раствора хлороводородной кислоты с последующим доведением до 100 мл водой, дает полосу поглощения с максимумом при 263 нм с небольшим плечом при 270 нм (рис. 10.5).

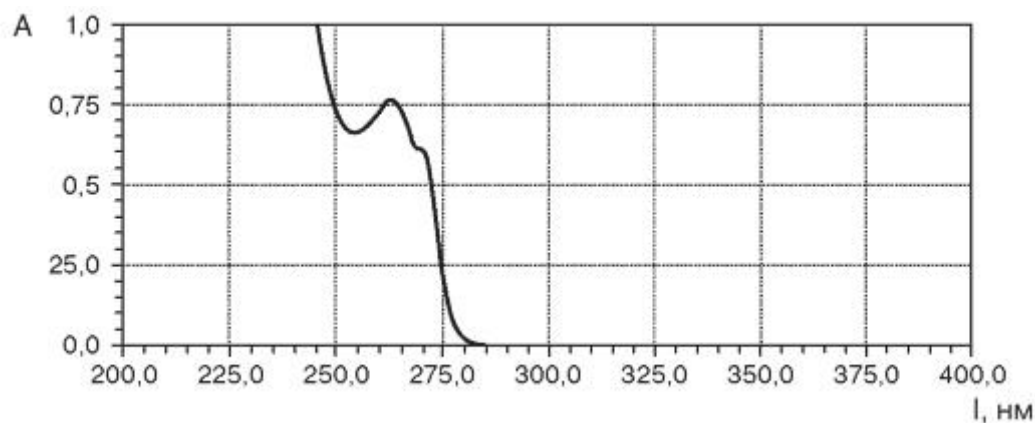
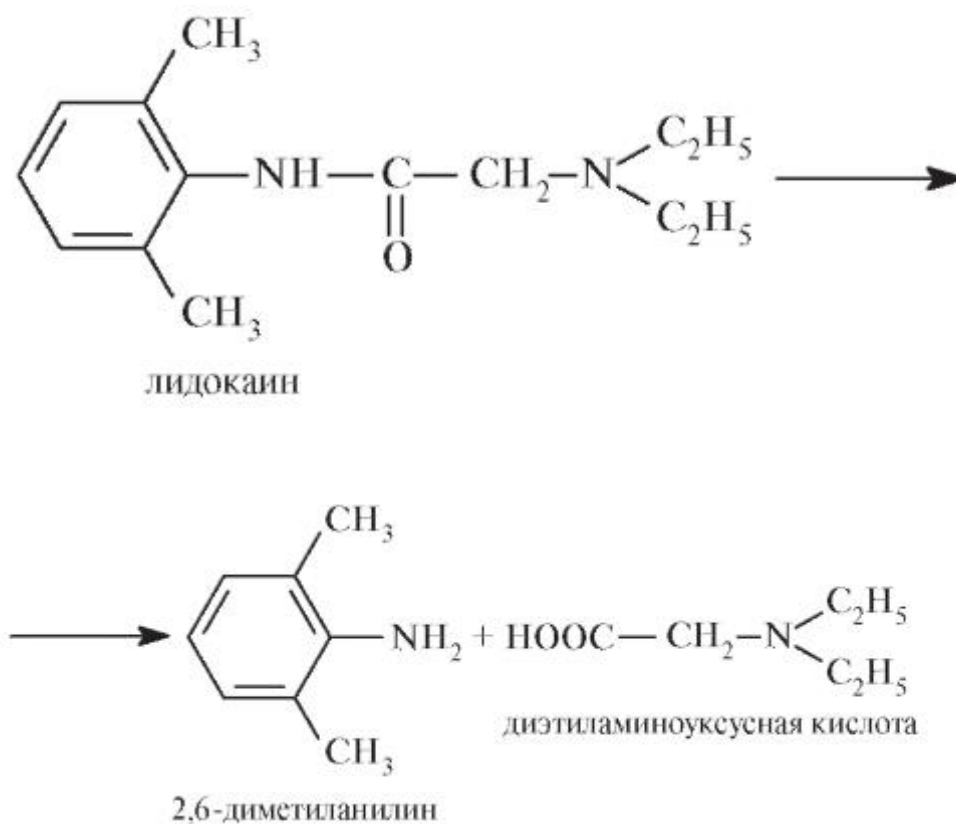


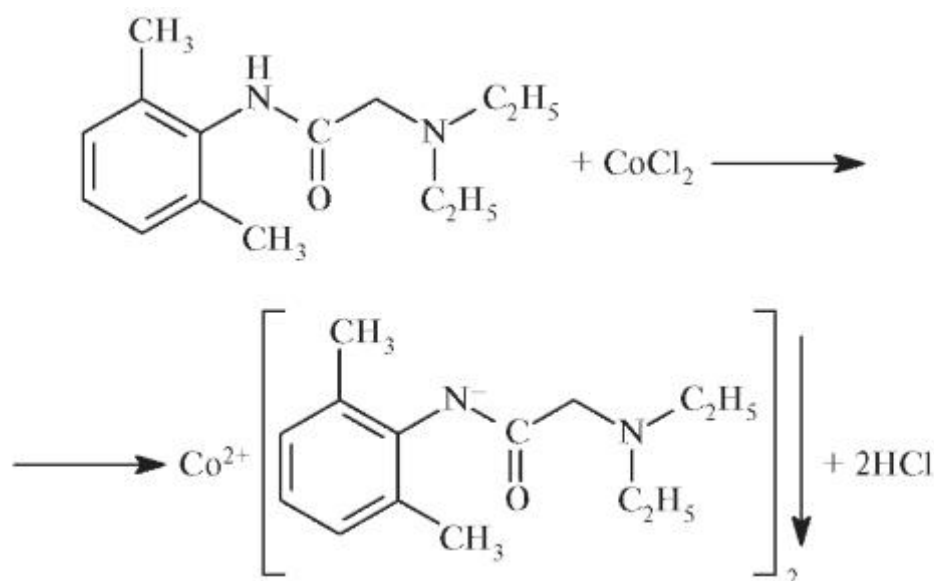
Рис. 10.5. Определение подлинности лидокаина методом УФ-спектрометрии

Гидролитическое разложение лидокаина приводит к образованию 2,6-диметиланилина и диэтиламиноуксусной кислоты, которую обнаруживают по запаху:



2,6-диметиланилин вступает в реакцию диазотирования и последующую реакцию азосочетания в щелочной среде с образованием азокрасителя.

Спиртовой раствор лидокаина образует сине-зеленый осадок с раствором кобальта хлорида:



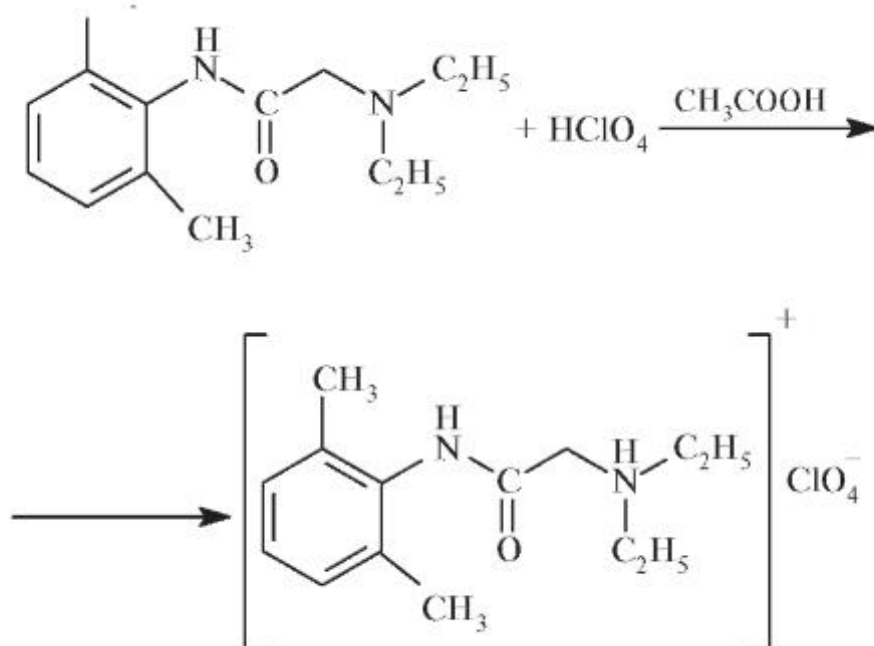
Тримекаин отличают от других препаратов этой группы реакцией с раствором $K_2Cr_2O_7$ в кислой среде. Через несколько минут после добавления калия дихромата образуются кристаллы в виде игл, собранные в пучки.

Как соли слабых оснований и хлороводородной кислоты лидокаин и тримекаин осаждаются из растворов в виде нерастворимых оснований. В растворе после фильтрования можно обнаружить хлорид-ионы.

Количественное определение. Количественное определение лидокаина и тетракаина проводят методами кислотно-основного титрования в водной и неводной средах, а также аргентометрически.

Высушенную до постоянной массы навеску лидокаина около 0,5 г (точная навеска) растворяют в 20 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 моль/л раствором надхлорной кислоты с индикатором кристаллическим фиолетовым до перехода окраски из красно-фиолетовой в сине-зеленую:

CH₃



1 мл 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 23,434 мг $C_{14}H_{22}N_2O$.

Контрольные вопросы и задания

- Поясните, в чем заключается «принцип фенацитина» на примере получения парацетамола. Какое значение имеет этот принцип для разработки новых лекарственных веществ?

- Напишите реакцию получения парацетамола. Объясните особенность ацетилирования α -аминофенола.
- Охарактеризуйте основные пути метаболизма парацетамола.
- Поясните связь между строением парацетамола и его химической реакционной способностью. Как эти свойства используются в фармацевтическом анализе?
- Перечислите методы количественного определения парацетамола. Напишите реакции, рассчитайте титр соответствия.
- Чем обусловлены сходства физических и химических свойств лидокаина и тетракаина?
- Назовите общие и отличительные реакции идентификации лидокаина и тетракаина. Напишите уравнения реакций.
- Рассчитайте объем 0,1 моль/л титрованного раствора HClO_4 ($K = 0,999$), израсходованного на титрование навески фармацевтической субстанции лидокаина $m = 0,5049$ г. Содержание действующего вещества в субстанции $\omega = 100,06\%$. $M_r = 234,3$.
- Рассчитайте концентрацию раствора парацетамола, исходя из результатов УФ-спектрометрического определения: $\lambda_{\text{max}} = 249$ нм; абсорбция раствора $A = 0,46$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 880$;

$l = 10$ мм.

10.4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Производные фурана

Производные фурана (табл. 10.12) представлены группой синтетических антибактериальных ЛС:

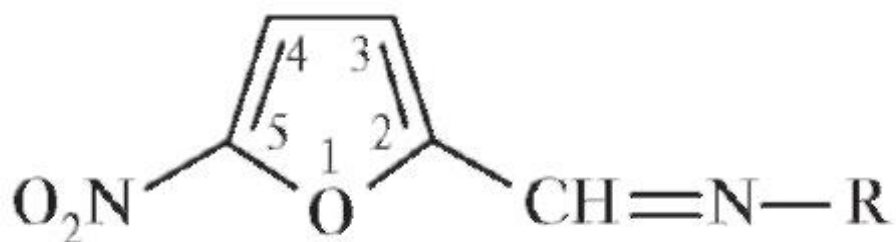
- нитрофура́л (фурацилин);
- фуразолидон;
- нитрофурантоин (фурадонин);
- фуразидин (фурагин).

В основе химической структуры лекарственных веществ лежит пятичленный кислородсодержащий гетероцикл с плоским циклическим о-скелетом и сопряженной замкнутой π -электронной системой, охватывающей все атомы цикла:



фуран

Общая формула ЛС антибактериального действия, производных фурана:

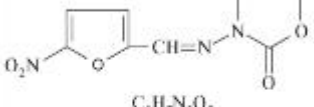
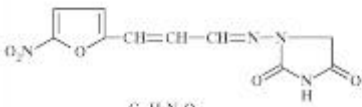


где NO_2 - нитрогруппа; $\text{CH}=\text{N}$ - иминная группа.

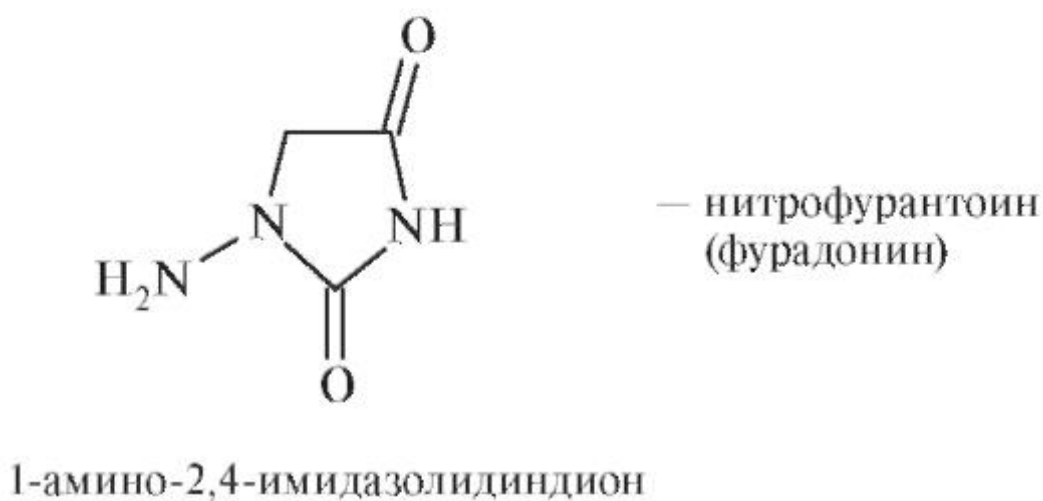
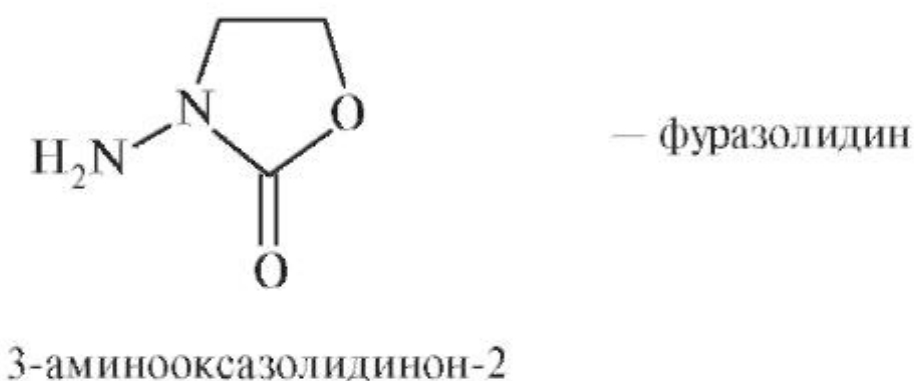
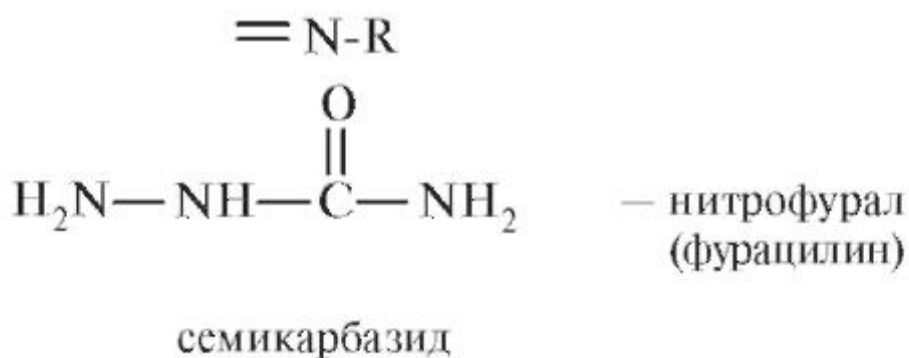
Таблица 10.12. Лекарственные средства - производные фурана

Лекарственные средства	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Нитрофура <i>Nitrofurantoin</i> Фуранилин <i>Furacillinum</i> 2-[5-Нитро-2-фурил) метиле] гидразинкарбоксамид $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$ Mr 198,1	Антибактериальное противопротозойное средство. Показания. Наружно — гнойные раны, пролежни, ожоги II – III степени, блефарит, конъюнктивит, фурункул наружного слухового прохода; остеомиелит, эмпиема околоносовых пазух, плевры (промывание полостей); острый наружный и средний отит, ангина, стоматит, гингивит; мелкие повреждения кожи (в том числе ссадины, царапины, трещины, порезы)	Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха. $T_{\text{пл}}$ 230–236 °С Очень малорастворим в воде (1:4200), мало — в спирте, растворим в щелочах. Фотолабилен, поэтому хранят в таре темного стекла
Нитрофурантоин <i>Nitrofurantoin</i> Фурадонин <i>Furadoninum</i> 1-[[[5-Нитро-2-фурил)метиле] амино]-2,4-имидазolidиндион (и в виде натривсой соли) $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_4$ Mr 238,1	Антибактериальное средство. Показания: пиелит, пиелонефрит, цистит, уретрит. Применяют для предупреждения инфекций при урологических операциях, цистоскопии, катеризации	Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горький на вкус. $T_{\text{пл}}$ 258–263 °С (с разложением). Практически нерастворим в воде и спирте. Фотолабилен

Окончание табл. 10.12

Лекарственные средства	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Фуразолидон <i>Furazolidonum</i> 3-[[5-Нитро-2-фуранил)метилени]-амино]-2-оксазолидинон  $C_5H_7N_3O_5$ Мг 225,2	Антибактериальное средство. Показания: лечение дизентерии, паратифа, пищевых токсикоинфекций, трихомонадных кольпитов и уретритов, лямблиоза	Желтый или зеленовато-желтый порошок без запаха, слабгорький на вкус $T_{пл}$ 253–258 °С (с разложением). Практически нерастворим в воде, очень мало — в спирте. Фотолабилен
Фуразидин <i>Furazidin</i> Фурагин, <i>Furaginum</i> 1-[[3-(5-Нитро-2-фуранил)-2-пропенилиден] амино]-2,4-имидозолидиндион  $C_{10}H_8N_4O_8$ Мг 264,1	Антибактериальное средство. Показания: острые и хронические пиелонефриты, цистит, уретрит, применяют при инфекции после операционных вмешательств мочеполовой системы	Желтый или оранжево-желтый высокодисперсный кристаллический порошок без запаха, горький на вкус. Практически нерастворим в воде и спирте. Фотолабилен

В зависимости от группы =N-R образуются различные замещенные нитрофурана:



Получение

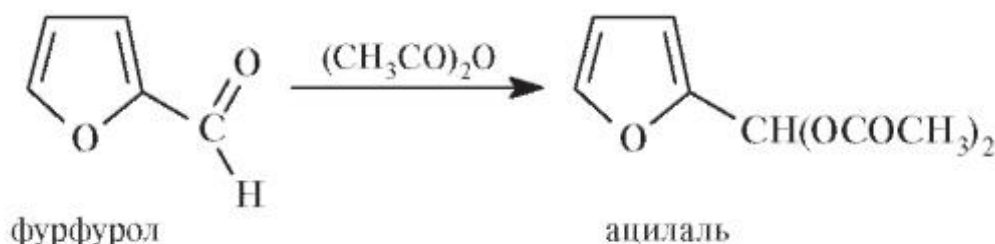
Соединения, содержащие фурановый цикл, не обнаружены в продуктах метаболизма животных и редко встречаются в растительном мире. Исходным продуктом синтеза производных 5-нитрофурана является фурфурол, содержащийся в отходах деревоперерабатывающей промышленности, соломе, шелухе подсолнечника и т.д. Производные 5-нитрофурана впервые были получены в Англии в 1940-х годах при утилизации фурфурола. В 1957 г. латвийскому Институту лесохозяйственных проблем была присуждена

Государственная премия СССР за синтез и изучение производных 5-нитрофурана антибактериального действия.

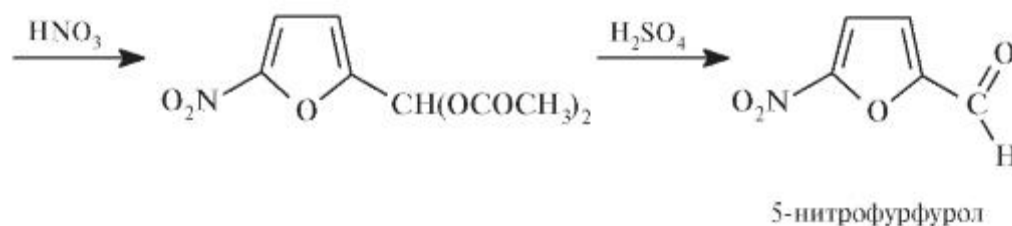
Реакция нитрования фурфурола лежит в основе промышленного способа получения производных 5-нитрофурана.

1-я стадия: нитрование фурфурола.

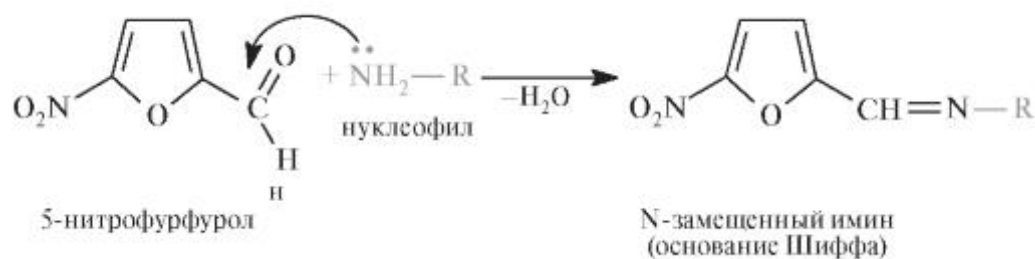
Для защиты альдегидной группы от окисления проводят *ацетилирование* уксусным ангидридом:



Затем проводят нитрование ацеталей и последующий *кислотный гидролиз* с удалением защиты:



Затем получают конечный продукт конденсацией 5-нитрофурфурола с первичными аминами (реакция нуклеофильного присоединения-отщепления).



Структура производных 5-нитрофурана как оснований Шиффа определяет некоторые их физические свойства:

- желтые (оранжево-желтые) кристаллические порошки;
- малорастворимы в воде и спирте;

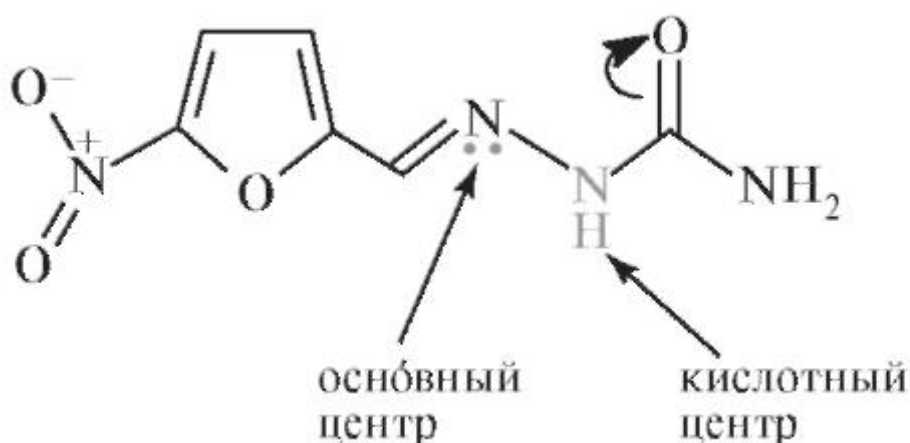
- имины - малоустойчивые, быстро разлагающиеся соединения, ароматические производные более устойчивы;
- хранение: в хорошо укупоренной таре, защищающей от действия света.

Механизмы действия и биотрансформация

Производные 5-нитрофурана применяются для лечения инфекций кишечника и мочевыводящих путей и в качестве антисептиков для наружного применения. Они эффективны в отношении микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам; губительно действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии, простейшие. Например, фурадонин является эффективным препаратом для лечения инфекций мочевыводящих путей; он быстро всасывается и выделяется в значительном количестве почками, где создаются бактериостатические и бактерицидные концентрации. Механизм антибактериальной активности производных 5-нитрофурана изучен неполно; частично эффект обусловлен блокадой полимеризации, следовательно, подавлением синтеза ДНК в чувствительных бактериальных клетках.

С целью уменьшения побочных эффектов при приеме производных 5-нитрофурана рекомендуются обильное питье, блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов, витамины группы В.

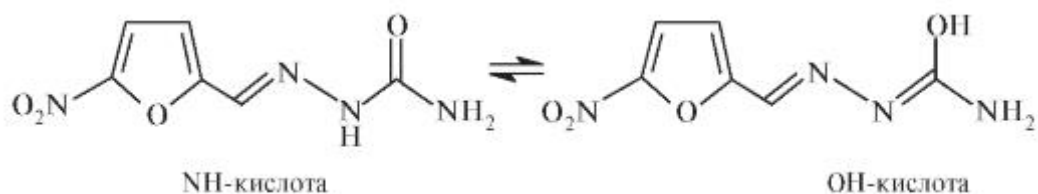
Нитрофурал (фурацилин) Строение и свойства



В молекуле нитрофурала азот иминной группы обладает основными свойствами и участвует в реакциях комплексообразования с катионами тяжелых металлов.

В результате смещения электронной плотности к карбонильному кислороду нитрофурал проявляет свойства слабой NH -кислоты.

Для нитрофурала характерна прототропная таутометрия:



Контроль качества

Определение подлинности. Определение подлинности фурацилина проводят спектрометрическими методами.

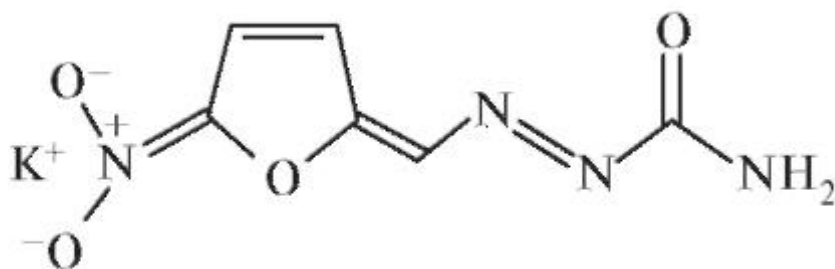
Идентификация методом ИК-спектроскопии заключается в сравнении полученного спектра со спектром рабочего стандартного образца фурацилина.

Абсорбция раствора фурацилина, полученного растворением навески субстанции в ДМФА, имеет два максимума: при 260 и 375 нм. Отношение абсорбции, измеренной при 375 нм к абсорбции, измеренной при 260 нм, составляет от 1,15 до 1,30.

Определение подлинности по соотношению абсорбций раствора при двух длинах волн A_{375} / A_{260} позволяет проводить испытание без стандартного образца.

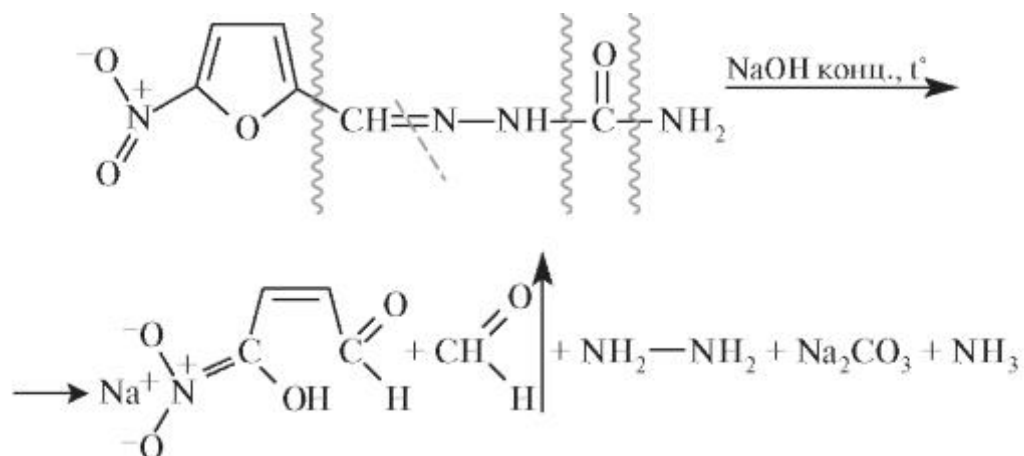
Стандартный образец нитрофурала необходим при определении подлинности методом хроматографии в тонком слое силикагеля. 10 мг нитрофурала и 10 мг его стандартного образца растворяют в 10 мл метанола. В качестве подвижной фазы используют смесь метанола и нитрометана (10:90 V/V), в качестве проявителя - раствор фенилгидразина гидрохлорида. Основное пятно определяемого вещества по размеру, положению и интенсивности окраски должно совпадать с результатами ТСХ-определения для стандарта нитрофурала.

Подлинность нитрофурала определяют также химическим методом. Для этого около 1 мг субстанции растворяют в 1 мл диметилформамида. К полученному раствору добавляют спиртовой раствор КОН, появляется красно-фиолетовая окраска. Можно предположить, что подобно алифатическим нитросоединениям, в растворе образуется нитронат калия:



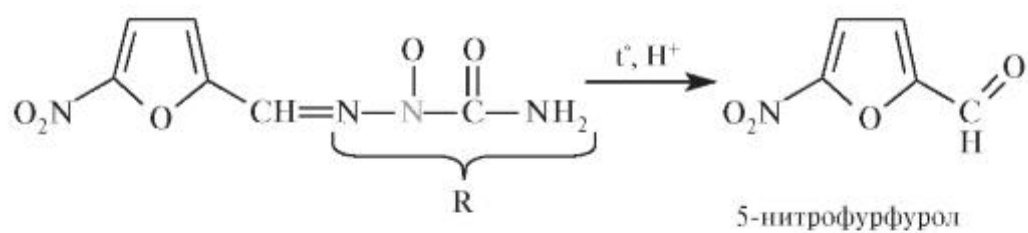
Взаимодействие производных фурана с концентрированными щелочами приводит к разрыву фуранового цикла и боковой цепи с образованием различных продуктов разложения: формальдегид характерного острого запаха и аммиак, дающий посинение влажной лакмусовой бумаги.

Реакция гидролитического расщепления фурацилина в щелочной среде:

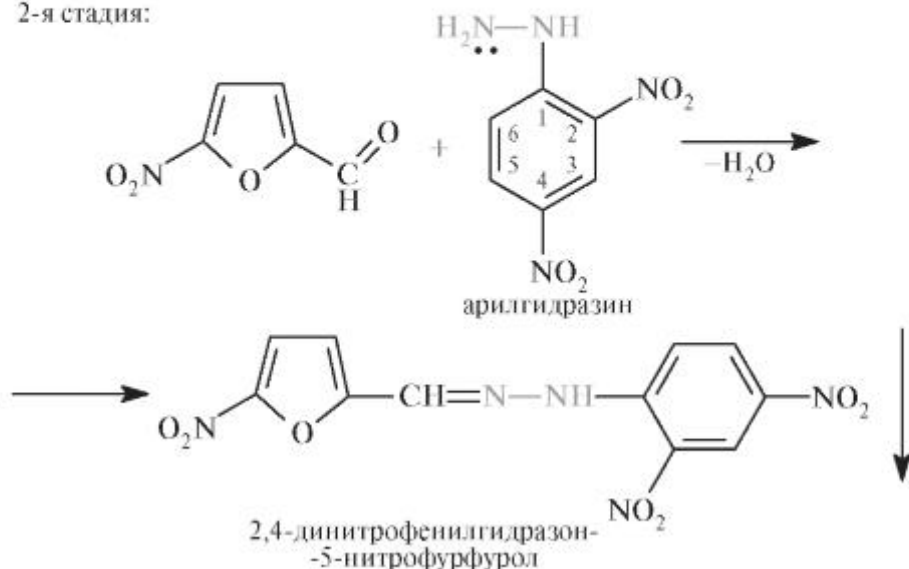


Неофициальная реакция: образование кристаллов

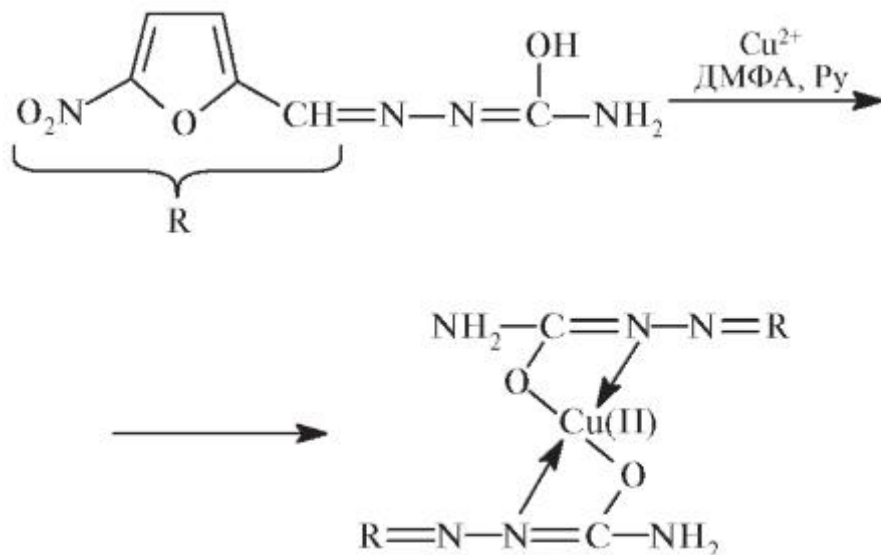
2,4динитрофенилгидразон-5-нитрофурфуrolа ($T_{пл}$ 273 °C) в результате кипячения раствора ЛВ в растворе ДМФА с насыщенным раствором 2,4-динитрофенилгидразина и 2 моль/л раствором хлороводородной кислоты. 1-я стадия:



2-я стадия:



Для нитрофураля характерны реакции комплексообразования. В растворе субстанции в диметилформамиде при добавлении пиридина и раствора соли меди CuSO_4 образуется окрашенное координационное соединение:



Испытания на чистоту. Контролируют значение pH раствора фурацилина. Для этого 1,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды (освобожденной от углекислого газа), встряхивают и фильтруют. pH фильтрата 5,0-7,0.



5-нитро-2-фуральдегидазин



(5-нитро-2-фурил) метилен
диацетат

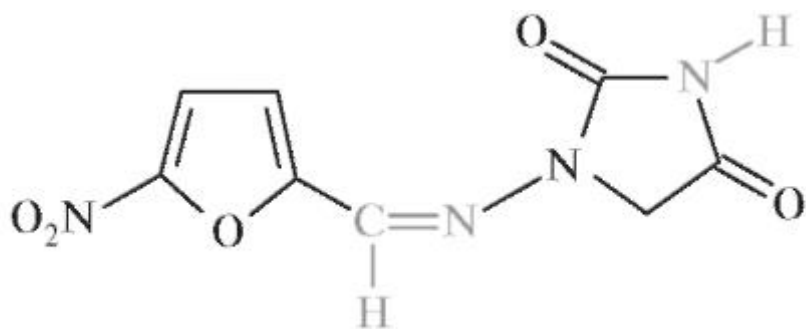
При испытаниях на чистоту определяют потерю в массе при высушивании. Масса субстанции не должна уменьшаться более чем на 0,5% для навески 1 г при высушивании в печи при 105 °С.

стандартного образца нитрофурала. Снимают электронные спектры обоих растворов и измеряют абсорбцию при длине волны 375 нм. Рассчитывают содержание нитрофурала в субстанции по формуле:

$$C_x = \frac{Ax \cdot Cst}{Ast},$$

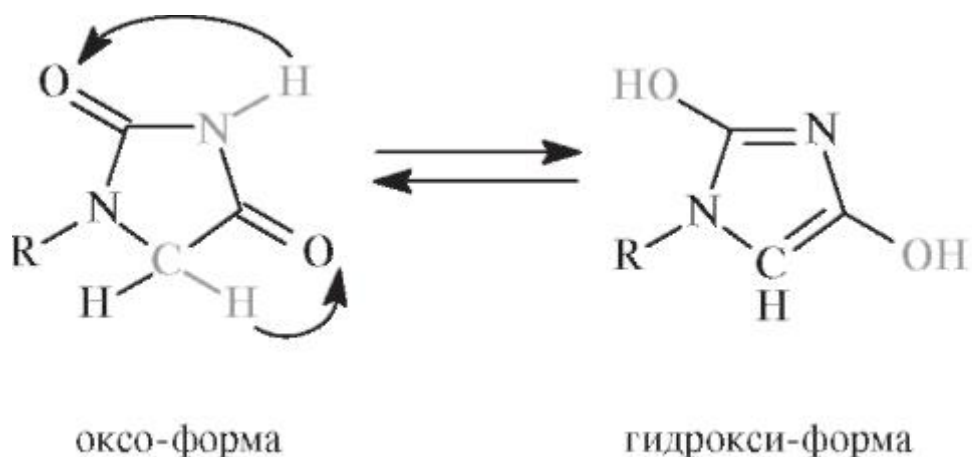
Содержание нитрофурала в субстанции не менее 97% и не более 103% (сухая субстанция).

Строение и свойства



В структуре нитрофурантоина присутствуют два гетероцикла: фурановый и диазольный (имидазолидиндион).

Перевод вещества в растворимое состояние сопровождается лактам-лактимной и кето-енольной таутомерией (в имидазоловом цикле):



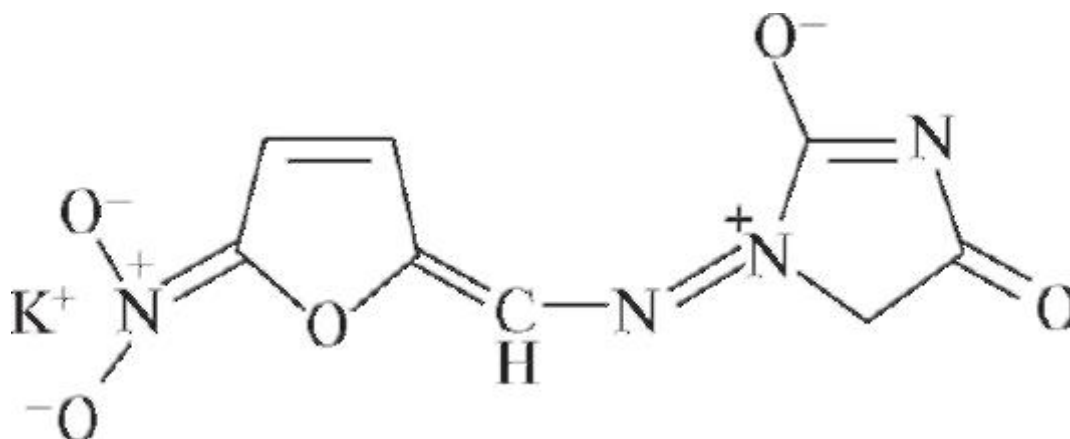
Контроль качества

Определение подлинности. Подлинность субстанции нитрофурантоина можно определять методом ИК-спектроскопии, сравнивая спектр со спектром стандартного образца.

Определение подлинности нитрофурантоина методом УФ-спектрофотометрии проводят, используя раствор субстанции, приготовленный в условиях отсутствия интенсивного воздействия света (субстанция разлагается на свету). Для этого растворяют 120 мг субстанции в 50 мл диметилформамида и добавляют воду до 1 л. 5 мл полученного раствора разводят до 100 мл смесью растворов натрия ацетата (18 г/л) и ледяной уксусной кислоты (0,14 %). Спектр снимают в области от 220 нм до 400 нм, обнаруживая две полосы поглощения при 266 нм и 367 нм. Отношение A_{367} / A_{266} должно находиться в интервале 1,36-1,42.

Если к раствору, приготовленному растворением 10 мг субстанции в 10 мл диметилформамида, добавить 0,1 мл спиртового раствора калия гидроксида (5 моль/л), то появляется коричневое окрашивание. Вероятно, при

образовании нитроната калия происходит перераспределение электронной плотности и формирование цепи сопряженных связей:



Нитрофурантоин участвует в реакциях комплексообразования с ионами d-элементов. Если к 0,5 мл раствора субстанции, приготовленного растворением 0,2 г в смеси 10 мл диметилформаида и одной капли ледяной уксусной кислоты, добавить 2 мл воды, 0,15 мл раствора CuSO₄ (80 г/л), 0,2 мл пиридина, образуется координационное соединение, окрашивающее хлороформный слой в зеленый цвет.

Испытания на чистоту. Родственные примеси в субстанции фурадонина контролируют методом ТСХ. Сульфатная зола: не более 0,1% на 1,0 г.

Потеря в массе при высушивании не должна превышать 1,0% при расчетах на 1,00 г субстанции при температуре 100-105 °С.

Количественное определение. Количественное определение нитрофурантоина может быть проведено методом ВЭЖХ.

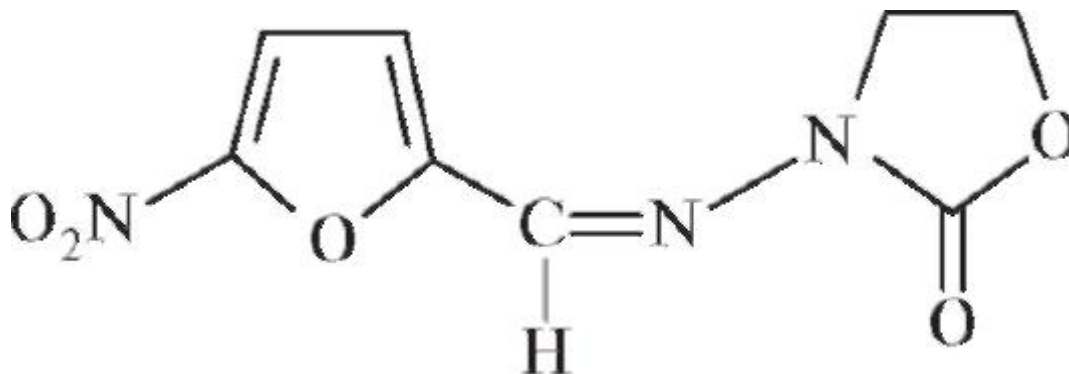
Спектрофотометрическое определение содержания нитрофурантоина в субстанции проводят при 367 нм (см. Определение подлинности). В качестве раствора сравнения используют раствор ацетата натрия. Расчет ведут по формуле

$$C\% = \frac{A_{367}}{E_{1\text{ см}}^{1\%}},$$

принимая во внимание, что удельный коэффициент погашения

$$E_{1\text{ см}}^{1\%} = 765.$$

Фуразолидон Структура и свойства



Структура фуразолидона включает два гетероцикла. Присутствие в молекуле атомов азота с неподеленными парами электронов обуславливает основные свойства. Нитрогруппа в диметилформамиде при добавлении растворов щелочей участвует в образовании нитронатов.

Контроль качества

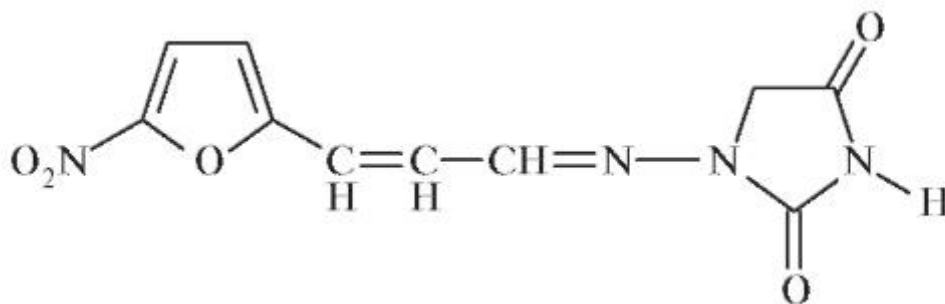
Определение подлинности. Подлинность фуразолидона устанавливают по характерной окраске продуктов взаимодействия раствора ЛВ в ДМФА с КОН. Появляется красно-фиолетовое окрашивание, меняющееся при стоянии.

Комплексные соединения фуразолидона с ионами металлов не извлекаются хлороформом, в отличие от фурадонина (см. выше).

Количественное определение. Количественное определение проводят методом йодометрии (на основе восстановительных свойств фуразолидона) и кислотно-основного титрования в среде неводного растворителя ДМФА. Титрант - 0,1 моль/л раствор метилата натрия; индикатор - тимоловый синий (интервал перехода окраски 9,7-10,6).

Фуразидин (фурагин)

Строения и свойства



Фуразидин по своей структуре напоминает нитрофурантоин (фурадонин). В связи с этим для определения подлинности, количественного анализа и проведения испытаний на чистоту используют описанные выше методики для нитрофурантоина. Присутствие непредельной связи между атомами углерода позволяет при определении подлинности применять реакции, характерные для алкенов, например присоединение брома (обесцвечивание бромной воды).

Контрольные вопросы и задания

- Охарактеризуйте кислотно-основные свойства ЛВ нитрофуранового цикла. Укажите реакции кислотно-основного типа, используемые в их анализе.
- Объясните превращения ЛВ, производных фурана, под действием щелочи в различных условиях. Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.
- Напишите реакции комплексообразования фурацилина, фурадонина, фуразолидона с растворами солей Cu^{2+} , Ag^+ , Fe^{+3} . Требуется ли предварительное переводение этих веществ в ионное состояние? Ответ обоснуйте.
- Обоснуйте методику количественного определения фурадонина (M_r 238,2) методом кислотно-основного титрования в неводной среде (МФ). Рассчитайте объем титранта 0,1 моль/л раствора метоксида лития ($K = 1,003$), израсходованного на титрование навески субстанции $m = 0,4041$ г. Содержание действующего вещества в лекарственном препарате должно быть не менее 99%.
- Сделайте вывод о качестве фармацевтической субстанции фуразолидон по показателю «количественное определение» методом УФ-спектрофотометрии в соответствии с требованием ГФ РФ XII: содержание действующего вещества не менее 97,0 и не более 103,0%. Условия проведения анализа:

- испытуемый раствор приготовили растворением 0,1045 г анализируемой субстанции в ДМФА в колбе объемом 50 мл; 0,5 мл полученного раствора развели водой в колбе объемом 100 мл;
- стандартный раствор приготовили растворением 0,1021 г субстанции СО фуразолидона в тех же условиях;
- абсорбцию испытуемого и стандартного растворов измерили при $\lambda_{\max} = 367$ нм в кювете с $l = 10$ мм. $A_x = 0,45$, $A_{st} = 0,48$.

Идентификацию фармацевтической субстанции *Nitrofurazonum* провели в соответствии с требованием ЕФ: 0,060 г субстанции растворили в 20 мл ДМФА, раствор развели до 500 мл водой. 5 мл полученного раствора развели водой в мерной колбе объемом 100 мл. Измерения провели при $\lambda_{\max} = 260$ и $\lambda_{2\max} = 375$ нм. Абсорбция полученного раствора $A_{1\max} = 0,69$; $A_{2\max} = 0,54$. Отношение абсорбции: от 1,15 до 1,30.

- Рассчитать концентрацию анализируемого раствора нитрофуразона.
- Изобразить схематично спектр поглощения нитрофуразона в УФ-области.
- Сделать вывод о качестве фармацевтической субстанции, исходя из спектральных характеристик.

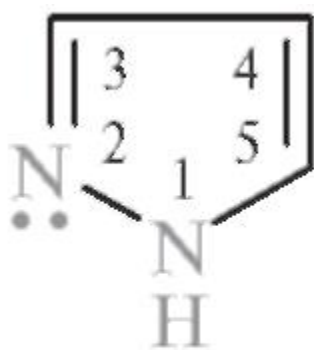
Производные пиразола

К производным пиразола относятся ненаркотические нестероидные анальгетики:

- феназон (антипирин);
- метамизол натрия (анальгин);
- пропифеназон (аминофеназон);
- фенилбутазон (бутадион).

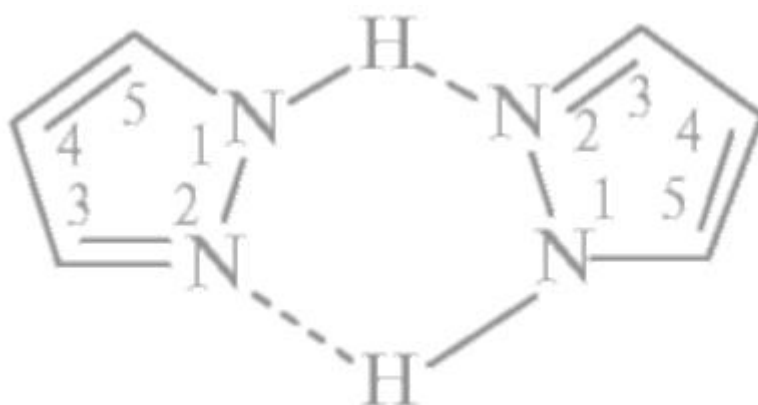
Пиразол (1,2-дiazол) - бесцветные кристаллы со своеобразным запахом (в медицине не применяется). Пиразол - пятичленный плоский гетероцикл с двумя атомами азота. Относится к ароматическим слабо π -избыточным соединениям. Характеризуется амфотерными свойствами: пиррольный азот - NH- придает веществу

кислотный характер ($pK_a = 14,2$). Пиридиновый азот =N- обуславливает основные свойства пиразола и его производных:

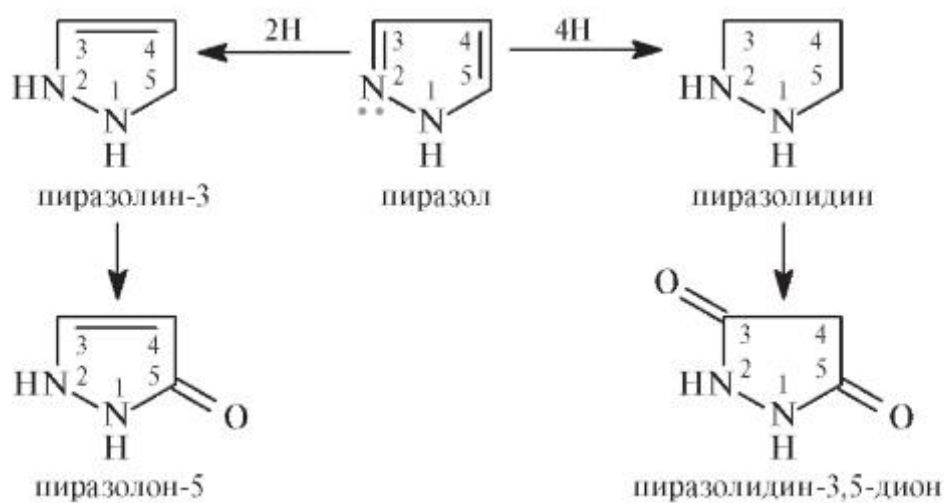


пиразол (1,2-азол)

В неполярных растворителях пиразол образует межмолекулярные ассоциаты (например, димеры), что обуславливает его высокие значения $T_{пл}$ (70 °С) и $T_{кип}$ (188 °С).



В медицине применяют гидрированные оксопроизводные пиразола:

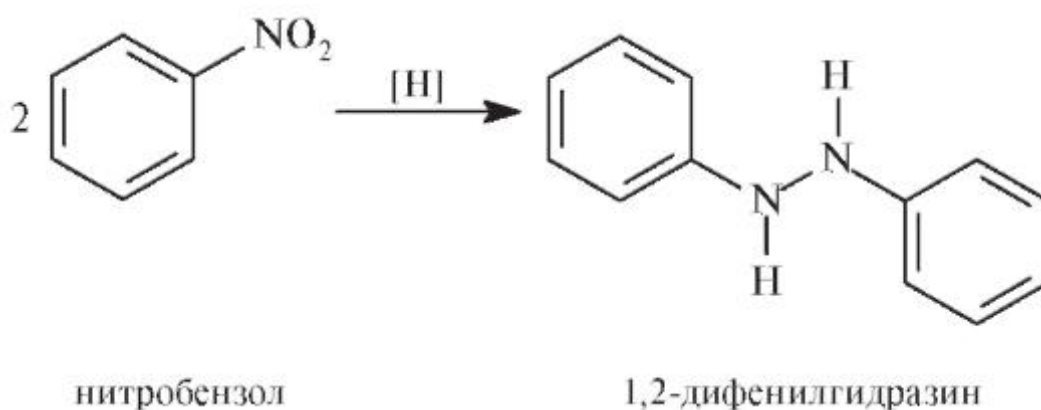


Производные пиразолона-5: феназон, метамизол-натрий, пропифеназон.
 Производное пиразолидин-3,5-диона - фенилбутазон.

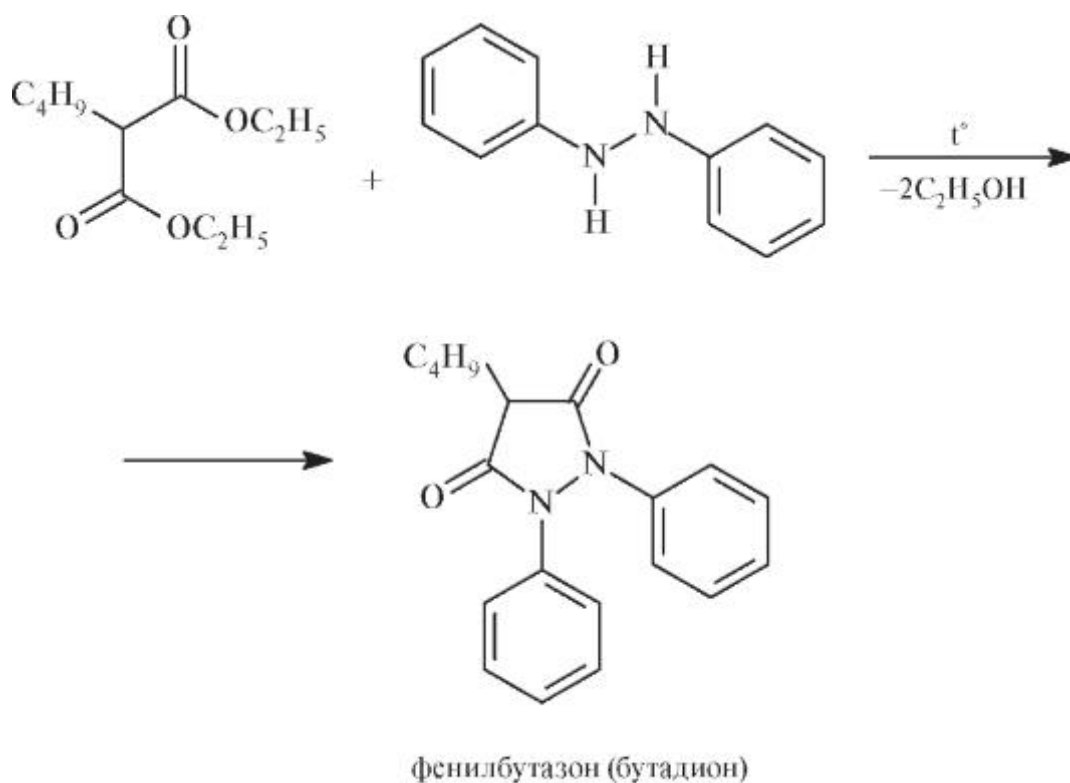
Получение

Получение ненаркотических анальгетиков рассмотрим на примере фенилбутазона.

Исходными веществами для синтеза фенилбутазона являются диэтиловый эфир бутилмалоновой кислоты и 1,2-дифенилгидразин, который получают гидрированием нитробензола:



На второй стадии синтеза проходит реакция конденсации дифенилгидразина с диэтиловым эфиром бутилмалоновой кислоты:

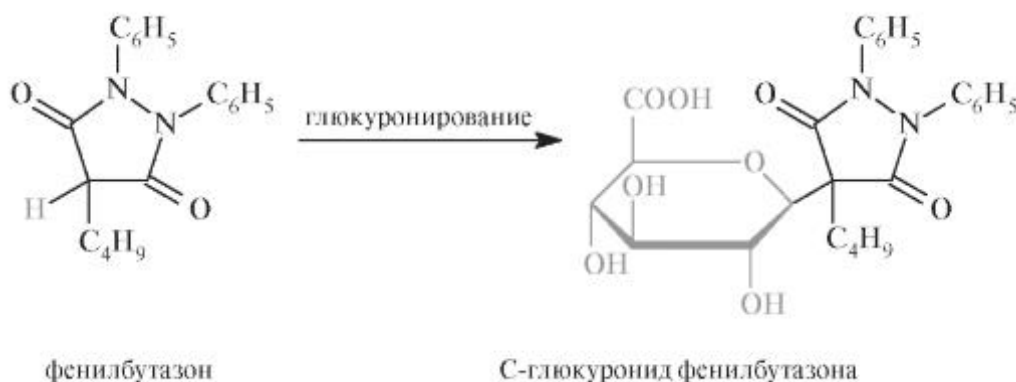


Механизмы действия и биотрансформация

Анальгетики разных химических классов, в частности производные пиразола, по силе противовоспалительного действия приближаются к стероидным гормонам. В связи с чем они получили название нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). НПВС широко используются при лечении заболеваний, сопровождающихся болевым и воспалительным синдромом любого генеза (ревматоидные, головные боли, невралгия). Механизм молекулярного действия основан, в частности, на ингибировании ЦОГ, уменьшении синтеза простагландинов (ПГ), в результате чего ограничивается распространение и прогрессирование воспалительного процесса.

Учитывая, что воспалительные заболевания сопровождаются болью и лихорадкой, в ряде случаев НПВС комбинируют с другими ЛВ, например: спазмолитиками, наркотическими анальгетиками, кофеином, витаминами.

В организме человека лекарственные вещества, производные пиразола, подвергаются одному из наиболее распространенных путей метаболизма - конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием метаболитов-глюкуронидов - высокополярных, водорастворимых соединений:



Благодаря тому что образовавшиеся конъюгаты содержат свободную карбоксильную группу ($pK_a = 3,18$), они полностью ионизированы при физиологических значениях pH плазмы и мочи и легко выводятся из организма.

Существенным недостатком нестероидных противовоспалительных лекарственных средств является их ульцерогенность - способность повреждать слизистую оболочку желудка. Со стороны мочевыделительной системы возможны следующие побочные реакции: нарушение функции почек, анурия, протеинурия, интерстициальный нефрит. Со стороны иммунной системы - аллергические реакции: крапивница. Возможны

нарушения функции органов кроветворения: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

В Российской Федерации в качестве анальгетика используют безрецептурный препарат - метамизол натрия (анальгин).

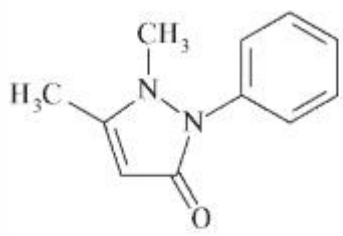
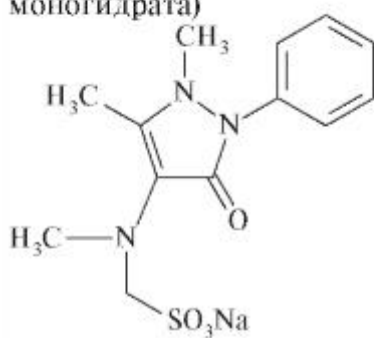
Согласно материалам ВОЗ, метамизол натрия выведен с фармацевтического рынка или его применение резко ограничено и строго контролируется более чем в 30 странах. Среди них - США, Великобритания, Дания, Италия, Германия, Австралия. Решение в значительной степени основывалось на данных международного исследования по агранулоцитозу и апластической анемии (*International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study - IAAAS*), проведенного в 8 медицинских центрах 7 стран с 1980 по 1986 г. и показавшего высокий относительный риск развития агранулоцитоза при приеме метамизола натрия.

Президиум Государственного фармакологического комитета РФ принял решение (протокол №2 от 26.10.2006) о внесении в инструкцию к препаратам, содержащим метамизол натрия, следующих ограничений: «У детей до 12 лет может использоваться только по назначению врача, длительность лечения без контроля врача не должна превышать 3 дней».

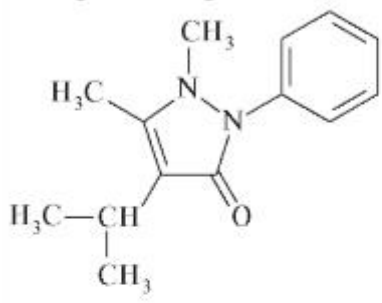
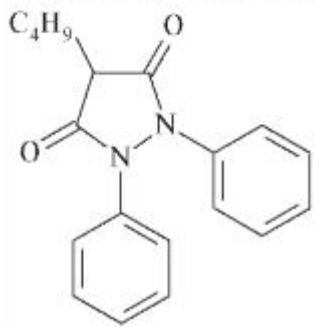
ВОЗ рекомендовала отказаться от использования фенилбутазона пожилыми людьми. Этот препарат вызывает большое количество летальных исходов и приводит к значительным негативным эффектам. Он токсичен для костного мозга и может разрушать белые кровяные тельца. Со стороны пищеварительной системы - диспепсия, НПВП-гастропатия, при длительном применении в больших дозах - изъязвление слизистой оболочки ЖК, кровотечение (желудочно-кишечное, десневое, геморроидальное), нарушение функции печени. Со стороны сердечнососудистой системы - повышение АД, тахикардия. Со стороны нервной системы - головная боль, головокружение, сонливость, депрессия, возбуждение. Со стороны органов кроветворения - агранулоцитоз, лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Несмотря на сходство химической структуры (табл. 10.13), производные пиразола отличаются по химическим свойствам, что обусловлено присутствием в их молекулах различных заместителей.

Таблица 10.13. Лекарственные средства - производные пиразола

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Феназон (антипирин) <i>Rhenazonum</i> 1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3Н-пиразол-3-он  $C_{11}H_{12}N_2O$ Mr 188,2	НПВС. Оказывает умеренное жаропонижающее и болеутоляющее действие. Применяется при невралгии, простудных заболеваниях. Наружно для остановки кровотечения при носовых и паренхиматозных кровотечениях (10, 20%)	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха слабогорького вкуса. $T_{пл}$ 110–113 °С. Очень легко растворим в воде (1:1) и в спирте. Водные растворы имеют значение pH 6,0–7,5
Метамизол натрия (анальгин) <i>Metamizolum Sodium</i> Натриевая соль [(2,3-дигидро-1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1Н-пиразол-4-ил) метиламино] метансульфоновой кислоты (и в виде моногидрата)  $C_{13}H_{16}N_3O_4NaS$ Mr 333,4	НПВС. Обладает выраженным анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим свойствами. Применяют при головной боли, невралгии, радикулите, миозите	Белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. В присутствии влаги быстро разлагается. Легко растворим в воде (1:1,5), трудно в спирте. Водные растворы имеют значение pH 6,0–7,5

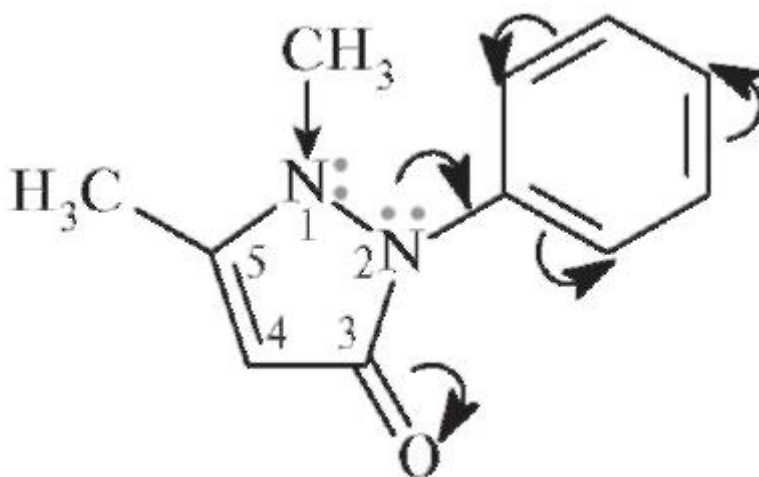
Окончание табл. 10.13

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Пропифеназон <i>Propyphenazonum</i> 1-фенил-2,3-диметил-4-изопропилпиразол-5-он  $C_{14}H_{18}N_2O$ Mr 230,3	НПВС	Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Малорастворим в воде, легко растворим в спирте, метиленхлориде, хлороформе и эфире
Фенилбутазон (бутадион) <i>Phenylbutazonum</i> 4-бутил-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-дион  $C_{19}H_{20}N_2O_2$ Mr 308,4	НПВС. Обладает выраженным противовоспалительным действием. Показан при невралгии, ишиасе, миозитах, ревматоидных артритах, подагрическом артрите и других заболеваниях, сопровождающихся воспалительными процессами	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. $T_{пл}$ 104–107 °С. Практически нерастворим в воде. В этаноле трудно растворим, легко растворим в хлороформе, эфире, ацетоне, растворах щелочей и практически нерастворим в растворах кислот

Феназон (антипирин)

Феназон был одним из первых полученных синтетическим способом анальгетиков, производных пиразола. В настоящее время широкого применения не имеет вследствие разработки новых анальгезирующих лекарственных веществ.

Строение и свойства

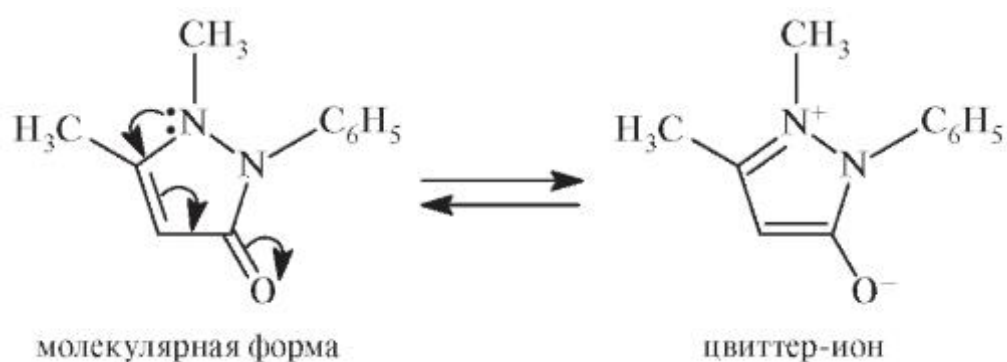


Феназон относится к производным пиразолона-3. Атом водорода у С4 имеет высокую подвижность в результате влияния карбонильного кислорода. Следовательно, в молекуле феназона имеется СН-кислотный центр. Основность атома N1 снижена из-за сопряжения свободной электронной пары с π -системой бензольного кольца, поэтому основные свойства обусловлены преимущественно атомом N2

($pK_{BH^+} = 1,6$).

В целом феназон является амфолитом. Водный раствор ЛВ имеет нейтральную реакцию (рН 6,0-7,5).

Для феназона характерно существование в виде биполярных ионов (дипольный момент $\mu = 1,83$), что объясняет высокую растворимость вещества в полярных растворителях:

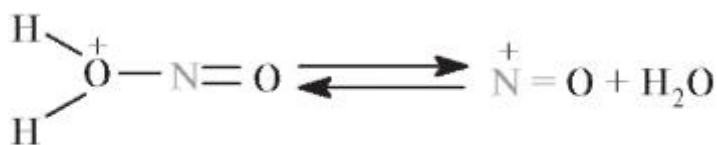
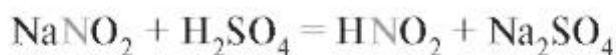


Контроль качества

Исходя из особенностей строения, для феназона характерны реакции замещения, комплексообразования, взаимодействие с общеалкалоидными реактивами (см. приложение 5).

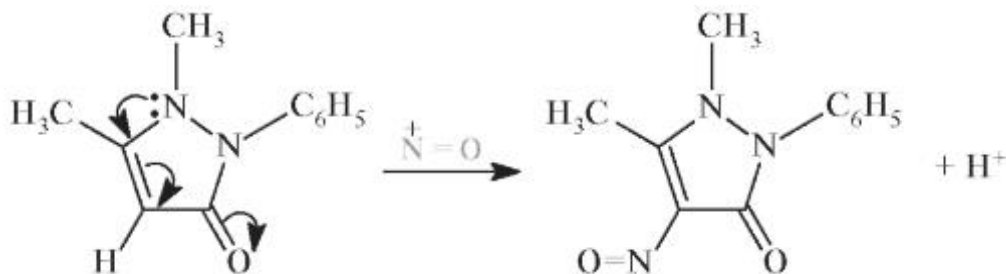
Определение подлинности. Согласно ЕФ, прибавление к 5 мл водного раствора антипирина 2 капель раствора NaNO_2 и 1 мл H_2SO_4 (разб.) приводит к появлению зеленого окрашивания. В основе данной реакции лежит механизм нуклеофильного замещения S_E .

Электрофильной частицей в реакции замещения выступает нитрозил-катион, который образуется в результате реакций:

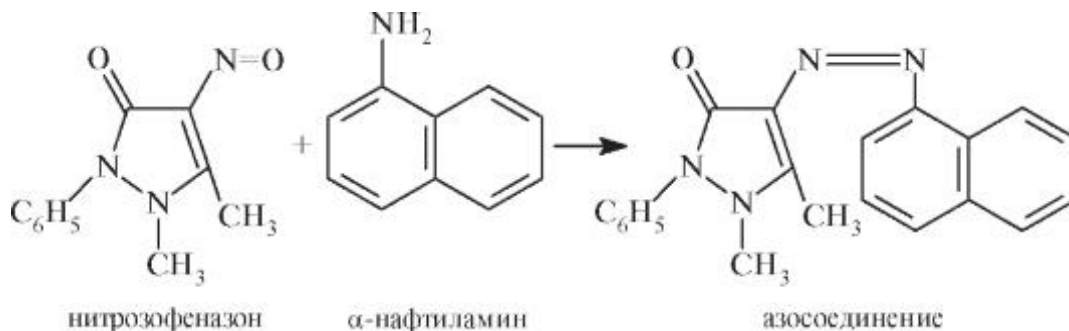


нитрозил-катион

Затем происходит образование нитрозофеназона:

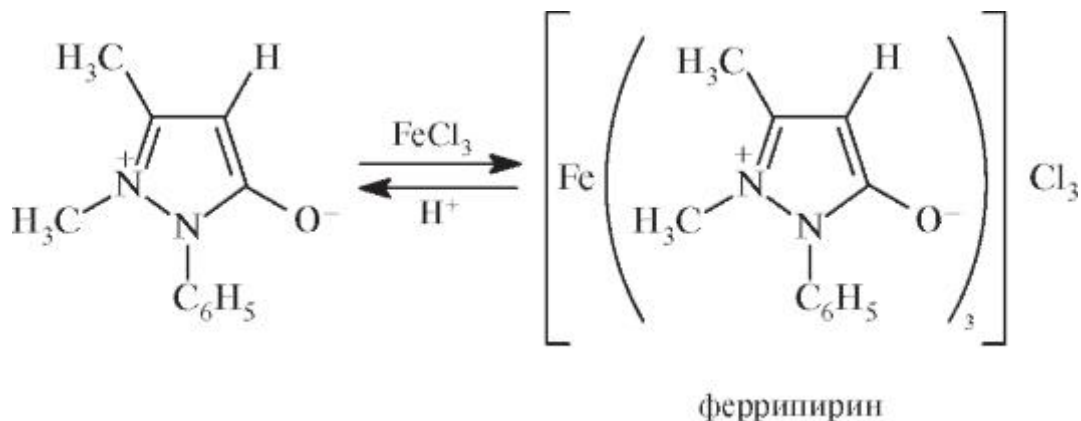


Образующийся нитрозофеназон конденсируется с первичными ароматическими аминами, например, с α -нафтиламином, с образованием окрашенного азосоединения:



При прибавлении к 2 мл раствора феназона (1:100) 4 капель раствора железа(III) хлорида появляется желто-красное окрашивание, переходящее в

светло-желтое при подкислении H_2SO_4 . Продуктом реакции является феррипирин - комплексное соединение, применявшееся ранее как кровоостанавливающее и вяжущее лекарственное средство:



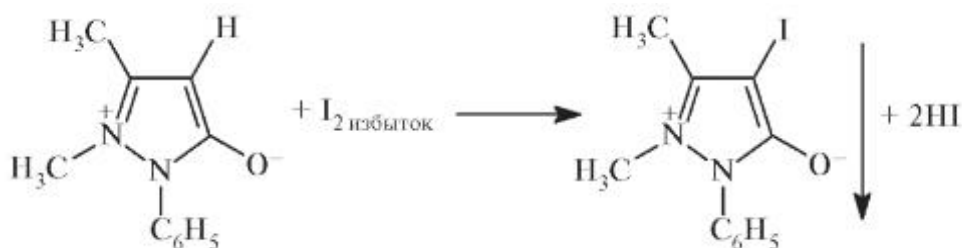
С водно-спиртовым раствором таннина феназон образует таннат феназона - осадок белого цвета.

Испытания на чистоту. В фармацевтической субстанции феназона контролируют содержание таких примесей, как:

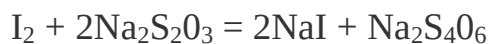
- хлориды - не более 0,014%, раствор сравнения - 0,01М HCl ;
- тяжелые металлы - не более 20 ppm;
- потери в массе при высушивании - не более 0,5%;
- остаток после сжигания - не более 0,1%. Количественное определение феназона выполняют, используя

его способность вступать в реакции замещения.

Согласно ЕФ, навеску феназона около 0,2 г (предварительно высушенную и доведенную до постоянной массы) растворяют в 20 мл натрия ацетата, добавляют точно 30 мл 0,05 моль/л раствора йода и оставляют на 20 мин. Выделившийся осадок растворяют в 10 мл хлороформа.

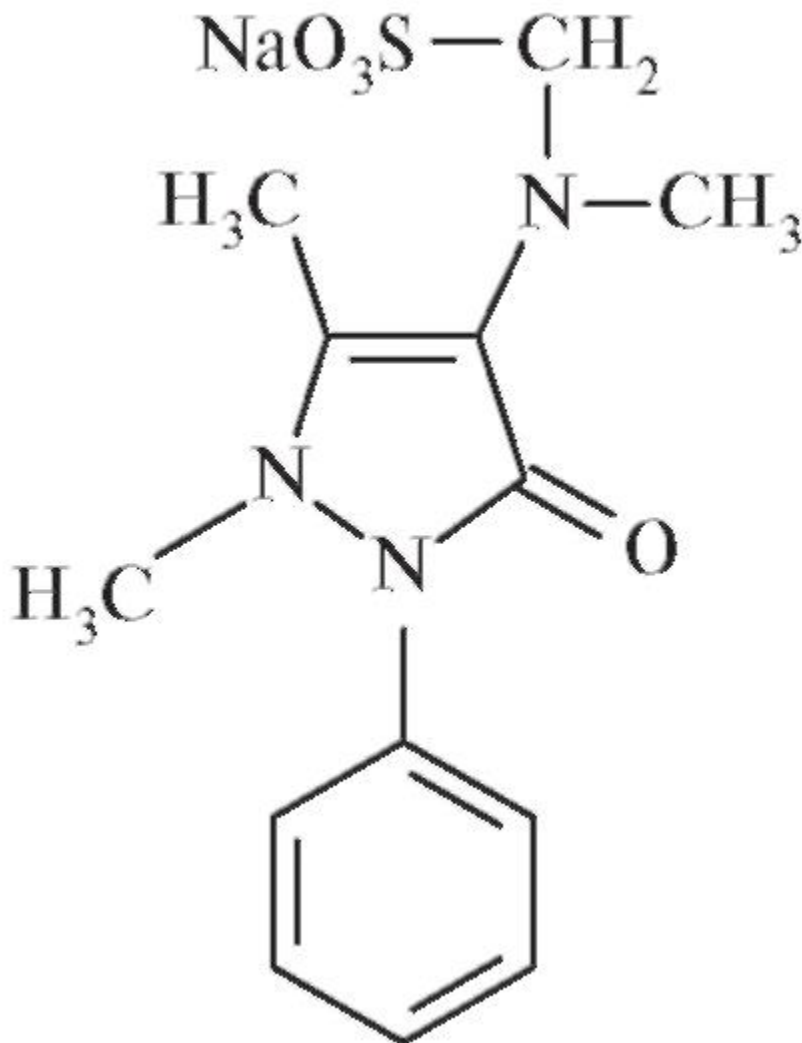


Избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата. Индикатор - крахмал.



1 мл 0,05 моль/л рабочего раствора I_2 соответствует 9,411 мг феназона.

Метамизол натрия (анальгин) Строение и свойства



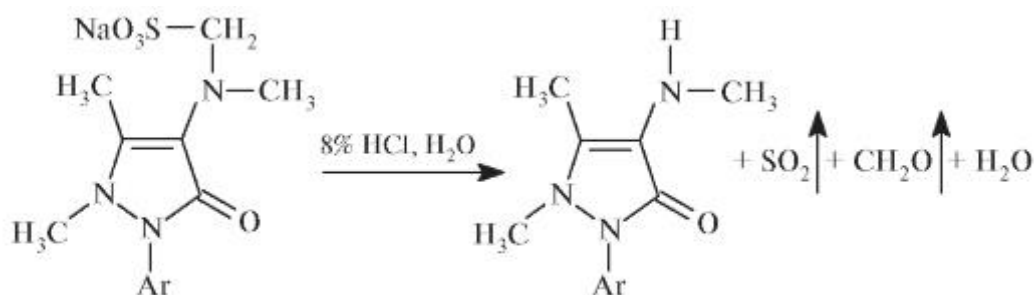
Метамизол натрия - соль сульфоновой кислоты, по силе сравнимой с H_2SO_4 . При определении подлинности и в количественном анализе используют реакцию окисления диоксида серы SO_2 , образующегося при разложении метамизола натрия.

Метамизол натрия легко растворяется в воде, поэтому удобен для парентерального введения, pH водного раствора 6,0-7,5.

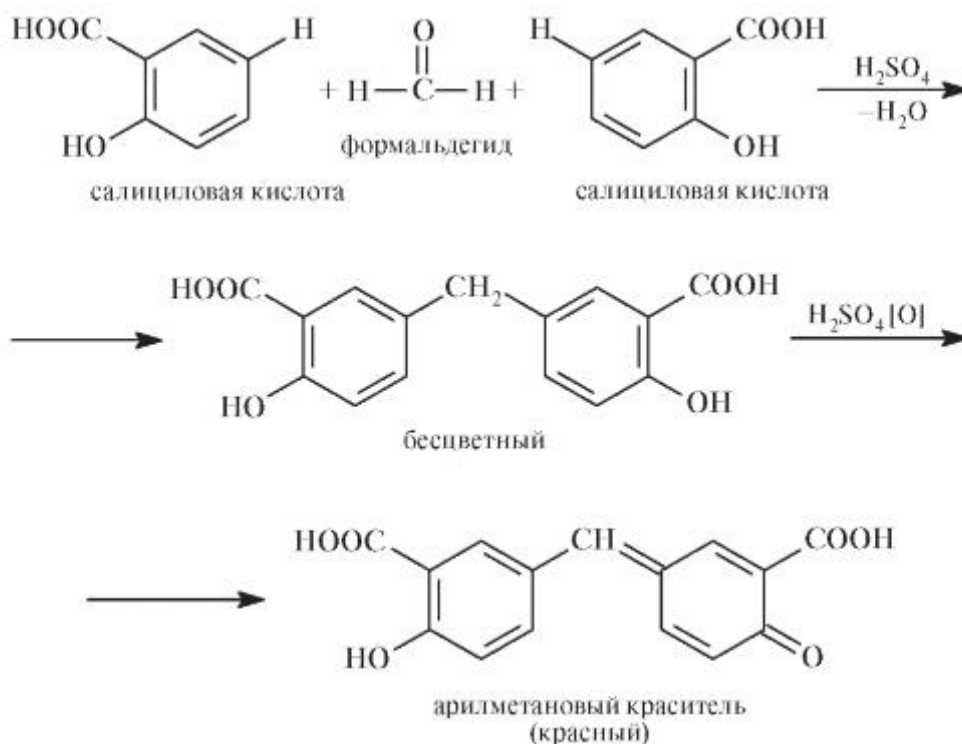
Контроль качества

Определение подлинности. Метамизол натрия подвергается гидролитическому разложению в водном растворе во всей области водных значений pH (НД рекомендует при pH <3). Например, при кипячении

метамизола натрия с хлороводородной кислотой образуется метиламинофеназон, сернистый ангидрид и формальдегид:



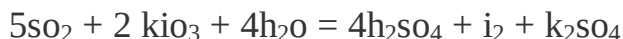
Последующая конденсация формальдегида с салициловой кислотой в среде H_2SO_4 (конц.) приводит к образованию арилметанового красителя красного цвета:



Реакции окисления метамизола натрия: при добавлении к подкисленному раствору ЛВ окислителя [соль $\text{Fe}(\text{III})$, калия йодат KIO_3 и др.] наблюдается появление синего или фиолетового окрашивания. Например, фильтровальная бумага, пропитанная раствором KIO_3 в смеси с крахмалом и помещенная над горлышком пробирки с нагретой смесью ЛВ и минеральной кислоты, окрашивается в синий цвет:

- 1-я стадия - гидролиз ЛВ;

- 2-я стадия - окисление продуктов гидролиза. Появляется синяя окраска (йод-крахмальный комплекс). При избытке реактива выделяется бурый осадок йода:



После минерализации метамизола натрия проводят характерные реакции на сульфаты. Субстанцию прокаливают в смеси натрия и калия карбонатов в течение 10 мин. Плав охлаждают, растворяют в азотной кислоте и фильтруют. Сульфат-ионы обнаруживают с помощью раствора бария хлорида (см. приложение 4).

В растворе метамизола натрия ионы натрия можно обнаружить по реакции с цинк-уранил ацетатом.

Испытания на чистоту. Раствор ЛВ, приготовленного из 2,0 г ЛВ в 40 мл воды, не должен изменять окраску при добавлении 0,1 мл фенолфталеина.

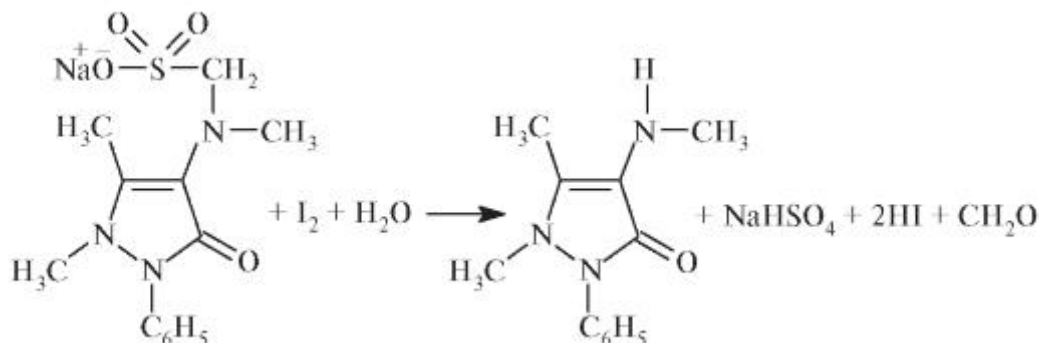
Родственные примеси обнаруживают методом ТСХ.

Сульфаты - не более 0,1%.

Тяжелые металлы - не более 20 мкг/г.

Потеря в массе при высушивании - не более 4,9-5,3%.

Количественное определение. Для определения содержания метамизола в ЛС используют его восстановительные свойства. Йодометрическое титрование проводят прямым методом до появления желтого окрашивания смеси. Для этого навеску ЛВ растворяют в спирте в сухой колбе, прибавляют 0,01 моль/л раствора HCl и титруют 0,1 моль экв/л раствором йода:

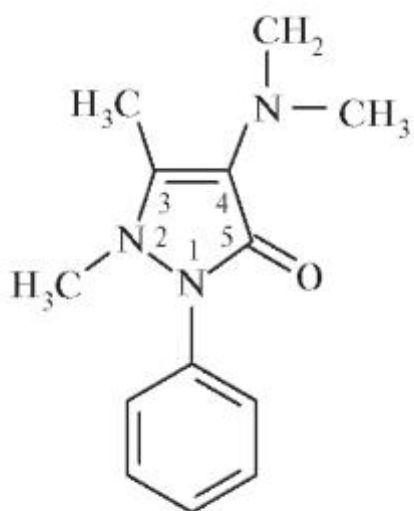


Поскольку окислительно-восстановительная реакция протекает с переносом двух электронов, молярная масса эквивалента метамизола натрия $M_{\text{э}} = 1/2 M$.

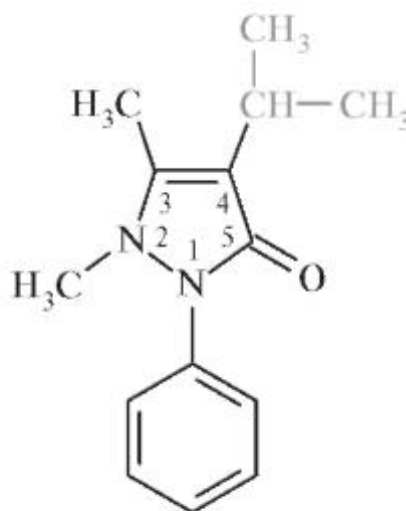
Пропифеназон. Пирамидон

Пирамидон (амидопирин, аминаофен) длительное время использовали как анальгетик и антипиретик. В 70-х годах XX в. во многих странах он был изъят из обращения в связи с обнаруженным негативным влиянием на кроветворную систему.

В ЕФ включена статья на ЛС пропифеназон - сходный по структуре с пирамидоном.



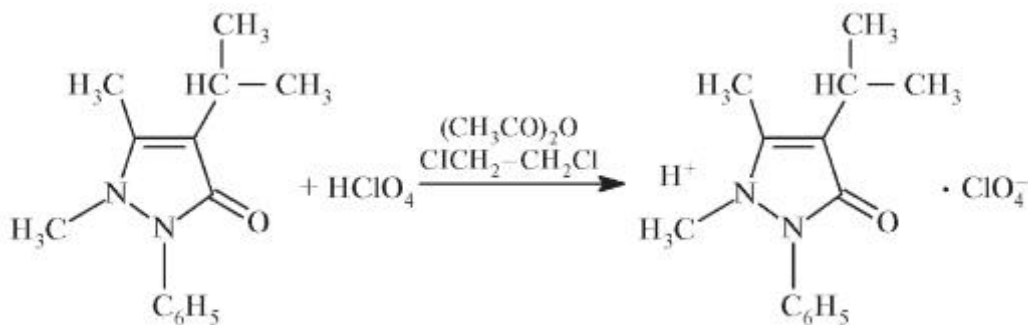
пирамидон



пропифеназон

Исходя из особенностей структуры, пропифеназон проявляет основные свойства (N2) и свойства восстановителя ввиду наличия структуры частично гидрированного пиразола. Следовательно, в фармацевтическом анализе пропифеназона применяются окислительно-восстановительные и кислотно-основные реакции, а также физико-химические методы.

Количественное определение пропифеназона проводят методом неводного титрования в смеси уксусного ангидрида и этиленхлорида; титруют 0,1 моль/л раствором HClO_4 , определяя конец титрования потенциометрически.



1 мл 0,1 моль/л раствора HClO_4 соответствует 23,03 мг пропифеназона.

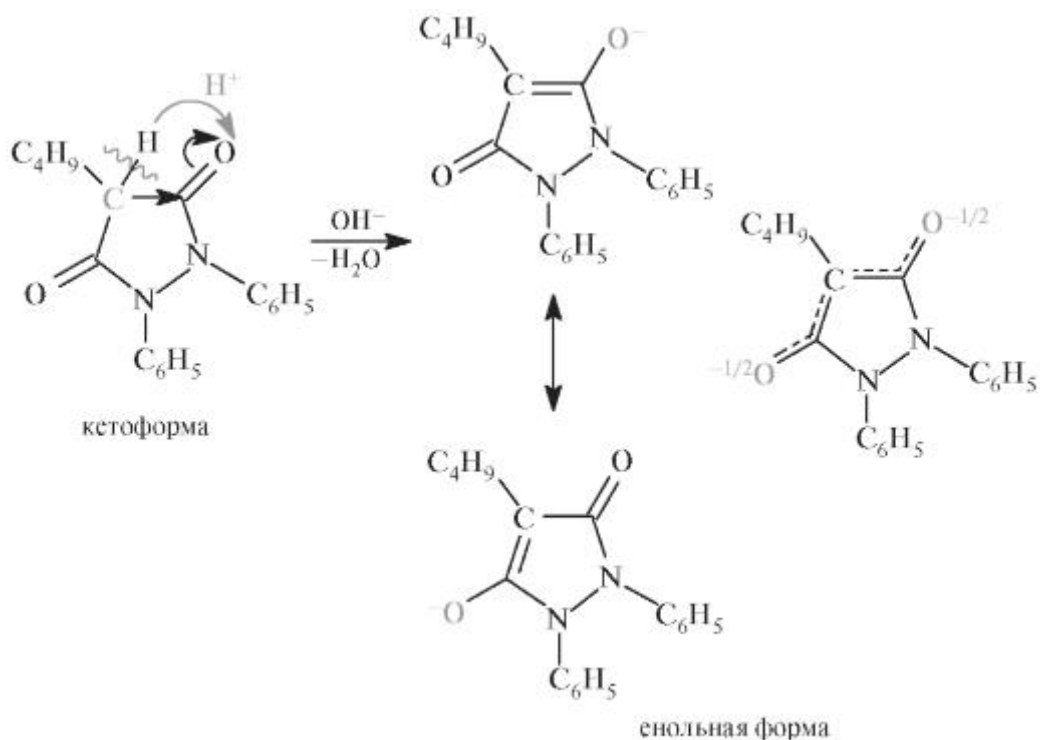
Фенилбутазон (бутадион)

Строение и свойства

Фенилбутазон - производное пиразолидин-3,5-диона. Его основные свойства ослаблены, поскольку неподеленные пары

электронов атомов азота вступают в p, π -сопряжение с электронами фенильных заместителей. Фенилбутазон проявляет свойства СН-кислоты, что связано со смещением электронной плотности к атомам кислорода карбонильных групп.

В растворах щелочей и других оснований (например, в ДМФА) фенилбутазон депротонируется с образованием мезамерностабилизированных анионов, т.е. кето-енольных таутомерных форм:

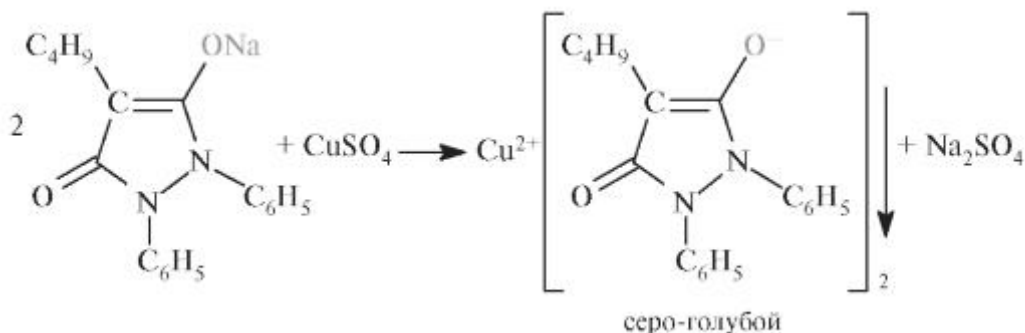


В растворах хлороформа, ацетона, диметилсульфоксида фенилбутазон находится в недиссоциированной дикарбонильной форме.

Контроль качества

Определение подлинности. Определение подлинности фенилбутазона основано на его кислотно-основных, восстановительных свойствах, кроме того, применяют физико-химические методы.

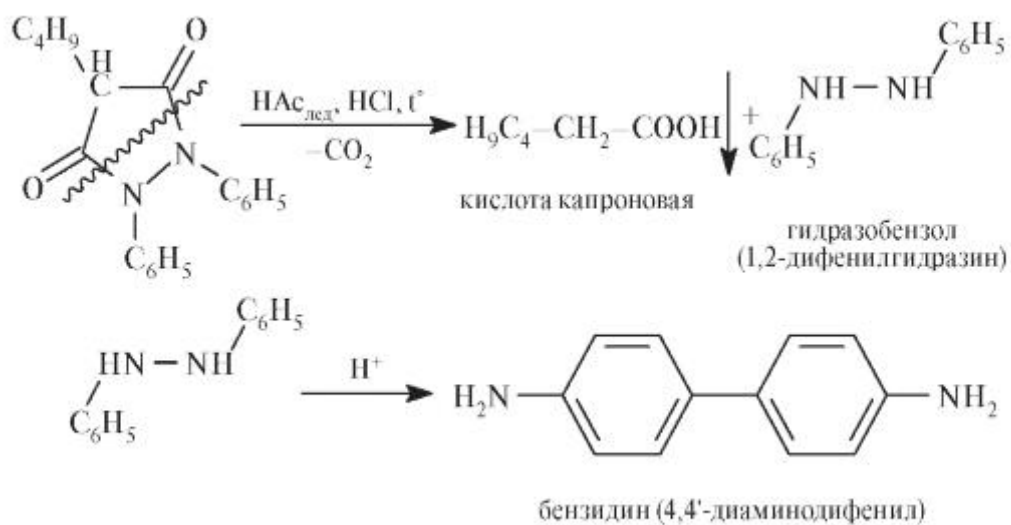
Например, с ионами d-элементов фенилбутазон образует нерастворимые соли:

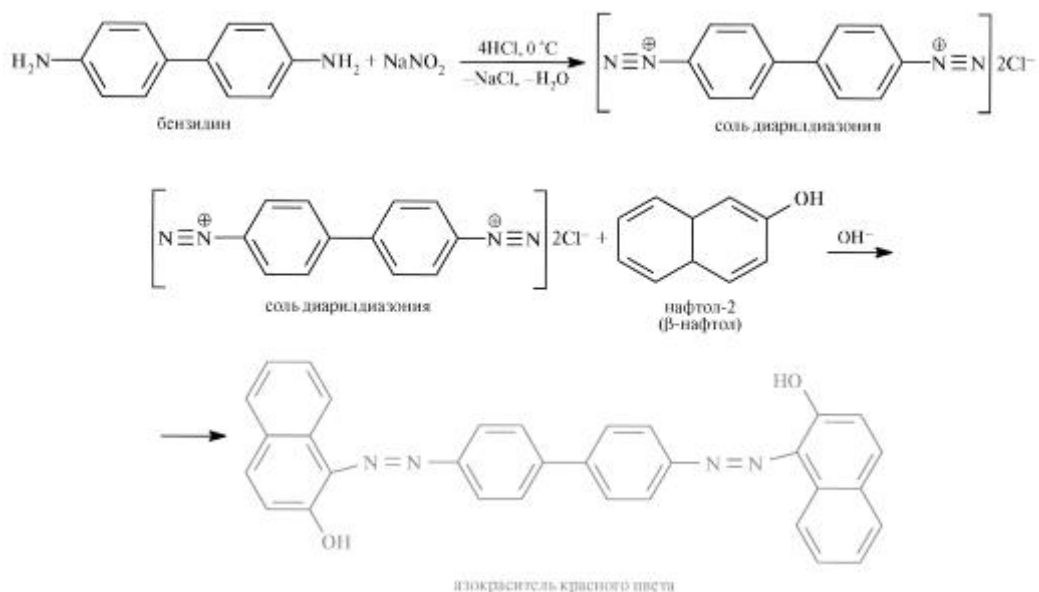


Серебряная малорастворимая соль фенилбутазона - белого цвета. Таким образом, эти реакции используются как дифференцирующие на производные пиразола.

Реакции окисления фенилбутазона обусловлены присутствием в его структуре остатка гидразобензола. Это свойство лежит в основе реакции получения азокрасителя из фенилбутазона.

Согласно НД, к 0,1 г ЛВ добавляют 1 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл HCl, смесь нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Раствор охлаждают в ледяной воде, добавляют 10 мл воды и фильтруют (отделяют осадок капроновой кислоты). К фильтрату добавляют 3-4 капли раствора натрия нитрита. К 1 мл этого раствора добавляют 1 мл раствора р-нафтола и 2 мл хлороформа. Смесь встряхивают. Хлороформный слой приобретает интенсивно красную окраску в результате образования азокрасителя:





Физико-химические методы контроля качества. Определение подлинности субстанции проводят методом ИК-спектроскопии, сравнивая спектр испытуемого образца со спектром стандарта.

Снимают УФ-спектр раствора, полученного растворением 1 мг фенилбутазона в 10 мл разбавленного раствора NaOH. Объем доводят до 100 мл, добавляя воду. Спектр имеет полосы поглощения с максимумами при 209 и 264 нм (рис. 10.6).

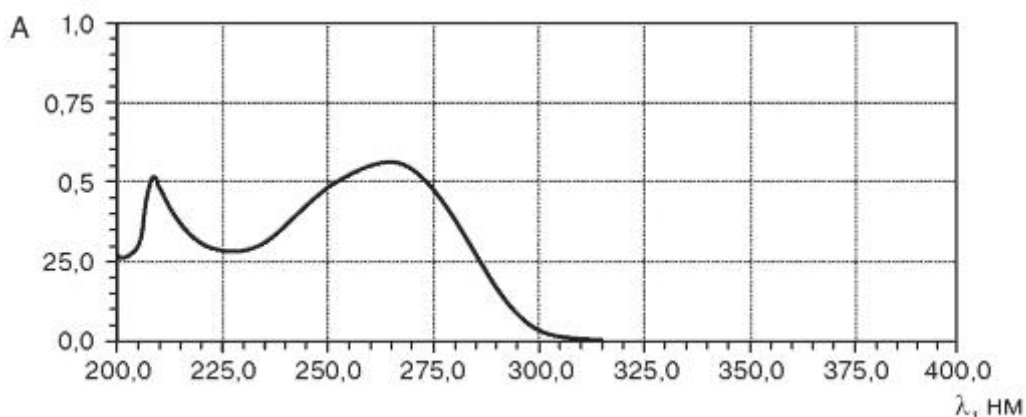


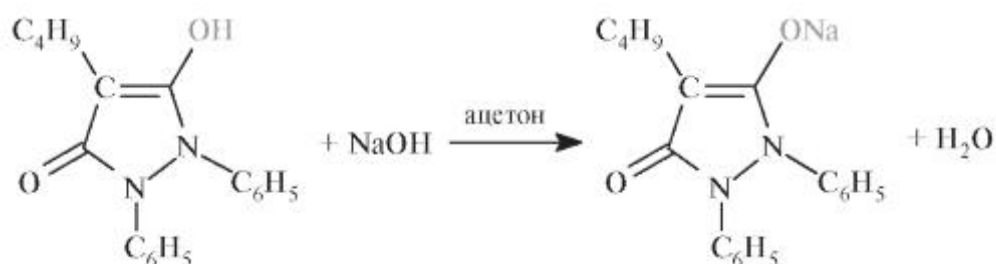
Рис. 10.6. УФ-спектр щелочного раствора фенилбутазона

Испытания на чистоту. В фармацевтической субстанции фенилбутазона контролируют:

- прозрачность и цветность (щелочной раствор ЛВ должен быть прозрачным и бесцветным);
- кислотность и щелочность;

- родственные примеси методом ТСХ;
- тяжелые металлы (не более 10 ppm);
- потеря в массе при высушивании (не более 0,2%);
- сульфатная зола (не более 0,1%).

Количественное определение. Количественное определение фенилбутаона выполняют методом алкалиметрии в ацетоне с индикатором бромтимоловым синим.



1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида эквивалентен 30, 84 мг C₁₉H₂₀N₂O₂.

Контрольные вопросы и задания

- Напишите формулы, латинские, МНН и химические названия ЛВ: антипирин, анальгин, бутадион. Укажите функциональные группы.
- С помощью каких качественных реакций можно отличить друг от друга ЛВ, производные пиразола? Напишите уравнения соответствующих реакций.
- Какие химические реакции лежат в основе йодометрического определения феназона и метамизола натрия?
- В чем заключается особенность количественного определения фенилбутаона методом нейтрализации? Напишите уравнение реакции.
- При испытании качества метамизола натрия определяют примесь аминокантипирина, фенилбутаона - примесь гидразобензола. Объясните причины их возможного присутствия в ЛС.
- Сравните требования к качеству пропифеназона и фенилбутаона в соответствии с ЕФ. Статьи прилагаются (приложение 6).
- Решите задачи.

■ На титрование навески фенилбутазона массой $m = 0,3057$ г затрачено 10,34 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида ($K = 0,998$). Каково содержание действующего вещества в фармацевтической субстанции? (Требование НД: от 98 до 100%.) M_r 308,4.

■ Какой объем титранта - 0,1 моль/л раствора йода - потребуется для титрования метамизола натрия массой $m = 0,1963$ г (M_r 351,4)?

■ Найдите соответствие между методиками идентификации и названиями ЛС. Напишите уравнения реакций.

Фенилбутазон А. К 0,1 г ЛВ прибавили 1 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл HCl ; нагрели Метамизол смесь с обратным холодильником в течение натрия 30 мин. Раствор охладили, прибавили

10 мл воды и отфильтровали. К фильтрату прибавили 3-4 капли натрия нитрита. При добавлении р-нафтола и хлороформа органический слой приобретает интенсивную красную окраску.

Б. 0,2 г препарата нагрели с 2 мл разведенной кислоты HCl , ощущался острый запах диоксида серы.

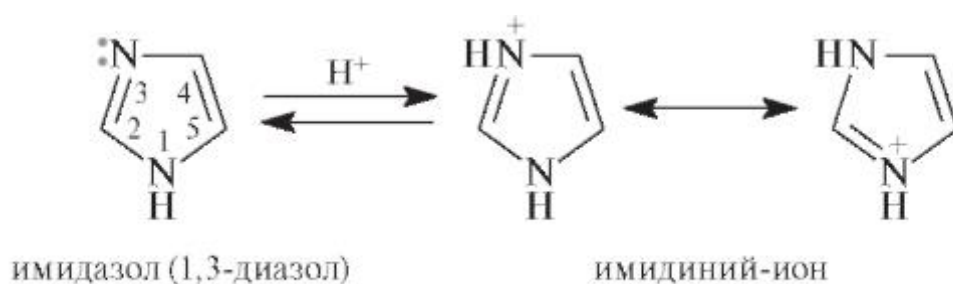
Производные имидазола

К производным имидазола относятся ЛВ следующих фармакологических групп:

- м-холиномиметики (пилокарпин) - стимулируют мускариновые рецепторы желез пищеварительной, бронхиальной, внешней секреции; улучшается отток внутриглазной жидкости и понижается внутриглазное давление;
- антигипертензивные средства с миотропным действием (бендазол) - расслабляют гладкие мышцы кровеносных сосудов и внутренних органов, обладают сосудорасширяющим, спазмолитическим, иммуностимулирующим действием.

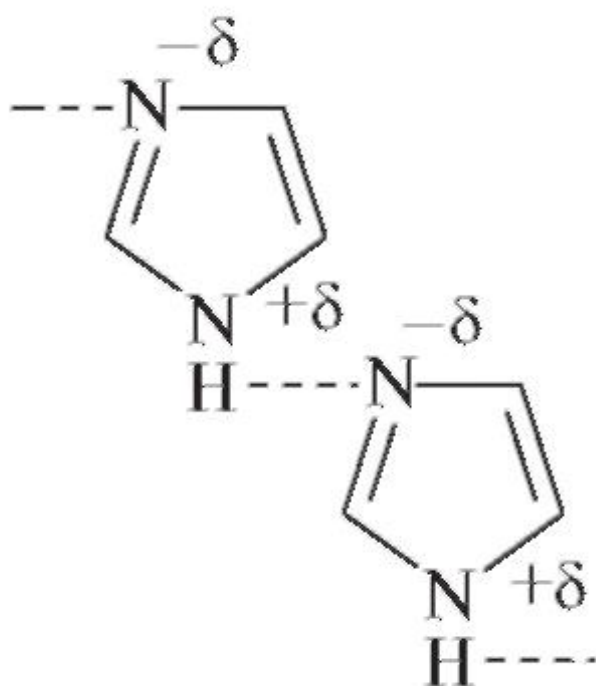
Имидазол (1,3-дiazол) - бесцветный кристаллический порошок, хорошо растворим в воде, этаноле. Относится к ароматическим соединениям. Пиррольный атом азота $N1$ обуславливает кислотные свойства молекулы ($pK_a = 14,2$). Пиридиновый атом азота $N3$ обуславливает основные свойства имидазола ($pK_{BH^+} = 7,0$). Таким образом, в целом гетероциклическая система имидазола проявляет амфотерные свойства.

В кислой среде образуется имидиний-ион, который стабилизирован делокализацией заряда с участием обоих атомов азота:



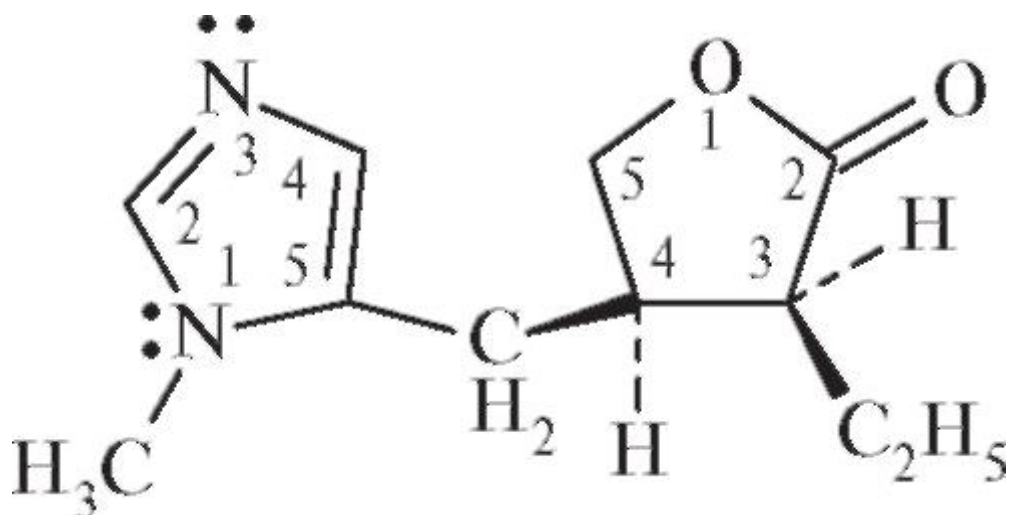
При замещении водорода в положении N1 кислотные свойства молекулы утрачиваются.

Имидазол обладает способностью к межмолекулярной ассоциации за счет образования водородных связей между пиридиновым атомом азота и водородом пиррольной группы. Образующиеся ассоциаты могут содержать до 20 молекул имидазола:



Образование ассоциатов влияет на растворимость, а также температуру плавления и температуру кипения, которые заметно выше у имидазола по сравнению с другими азолами.

Пилокарпина гидрохлорид



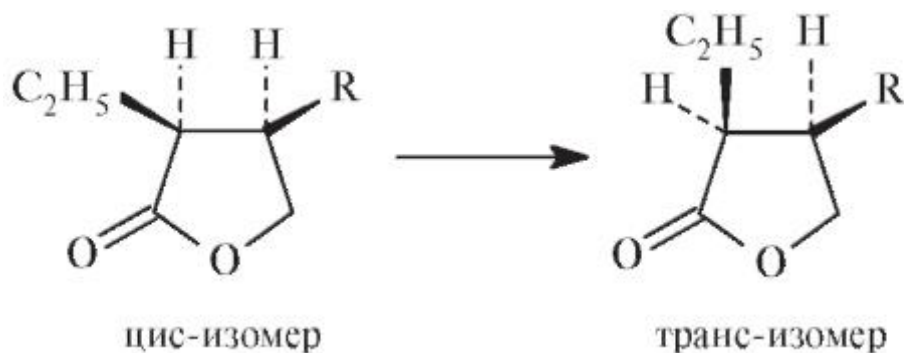
Строение и свойства

Пилокарпин - бициклическое соединение, в котором замещенный имидазольный и насыщенный фурановый (лактонный) циклы связаны между собой метиленовой группой $-\text{CH}_2-$. Два асимметрических атома углерода в фурановом цикле обуславливают оптическую активность пилокарпина, что находит отражение в особенностях фармацевтического анализа лекарственного вещества, например, методом поляриметрии (табл. 10.14).

Таблица 10.14. Лекарственные средства - производные имидазола

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Пилокарпина гидрохлорид <i>Pilocarpini hydrochloridum</i> (3S-цис)-3-Этилдигидро-4-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-2(3H)-фуранон (и в виде гидрохлорида или нитрата) $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ Mr 244,7	м-Холинномиметик. Применяется в качестве антиглаукомного средства, понижает внутриглазное давление, улучшает трофику глаза при тромбозе центральной вены сетчатки и т.д.	Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. $T_{\text{пл}}$ 200–203 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ от +88,5 до +91° (2% водный раствор). Очень легко растворим в воде (1:1), легко в спирте. Водные растворы имеют значение pH 5,0–5,5
Бендазола гидрохлорид (дибазол) — <i>Bendazoli hydrochloridum</i> (дибазол, <i>Dibazolium</i>) 2-(Фенилметил)-1H-бензимидазола гидрохлорид $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ Mr 243,7	Антигипертензивное средство с миотропным действием. Применяют при обострении гипертонической болезни и кризах, спазмах гладких мышц внутренних органов (язвенная болезнь, спазмы кишечника) и как мягкое иммуностимулирующее средство	Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен. $T_{\text{пл}}$ 182–186 °С. Трудно растворим в воде, легко — в спирте. Водные растворы имеют значение pH 2,8–3,5

Для пилокарпина характерна также геометрическая изомерия с существованием цис- и транс-изомеров. Изомеризация *цис*-пилокарпина, например под действием света, при нагревании, приводит к образованию неактивного *транс*-изомера - изопилокарпина:



В молекуле пилокарпина два центра основности. Более сильным является пиридиновый атом азота ($pK_{BH^+} = 7,1$) для замещенного пиррольного атома азота $pK_{BH^+} = 1,6$.

Получение

Пилокарпин - природный алкалоид, содержащийся в растениях рода пилокарпус перистолистный *Pilocarpus pennatifolius* L. семейства рутовых - вечнозеленый кустарник или дерево высотой 3-4 м. В диком виде растет в Центральной и Юго-Восточной Бразилии, Северной Аргентине в подлеске тропических лесов. Другой вид - *Pilocarpus jaborandi* Holm. - кустарник, растущий в Северном и Северо-Восточном регионах Бразилии. В России в диком виде не встречается. Разводят в приморской зоне Аджарии и Абхазии.

Сырьем служат листья растений, в которых содержатся алкалоиды (0,2-0,3%), главными из которых являются пилокарпин, изопилокарпин, а также алкалоид пилокарпидин.

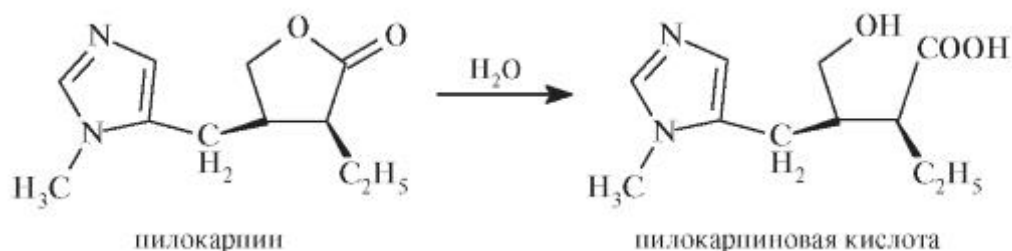
Синтез пилокарпина осуществлен в 1933 г. русскими учеными - Н.А. Преображенским под руководством академика А.Е. Чичибабина.

Механизмы действия и биотрансформация

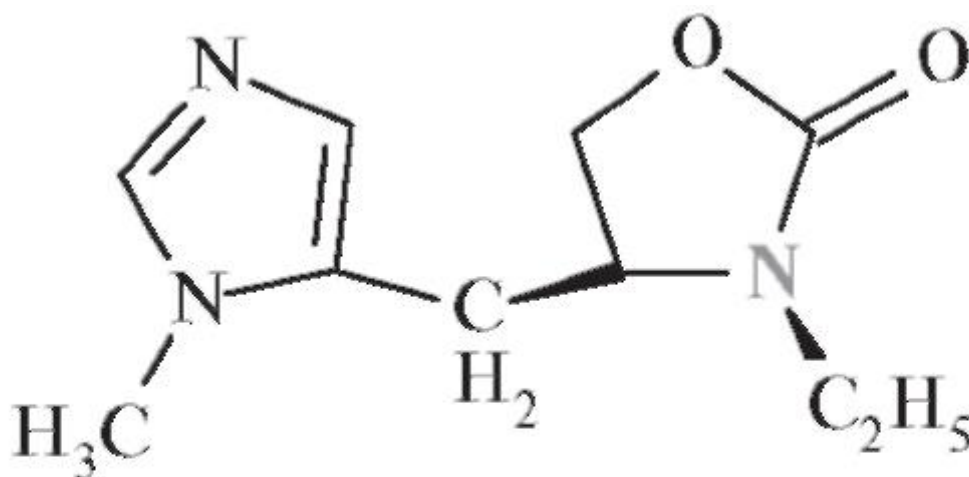
Пилокарпин - противоглаукомное лекарственное средство. Оказывает м-холиномиметическое действие. Стимулирует мускариновые рецепторы гладкой мускулатуры, в том числе радужной оболочки глаза, пищеварительных, бронхиальных, рецепторы внешней секреции. Пилокарпин суживает зрачок и снижает внутриглазное давление. Вызывает спазм аккомодации.

Эффект от применения пилокарпина ослабляется (прекращается) холиномиметиками группы атропина. И поэтому назначают пилокарпин также для прекращения мидриатического действия после применения атропина, гоматропина, скополамина или других холинолитических веществ для расширения зрачка при офтальмологических исследованиях.

Действие пилокарпина непродолжительное. Это связано с быстрым гидролизом лактонного цикла с образованием неактивных метаболитов пилокарпина:



Для усиления устойчивости к ферментативному гидролизу был синтезирован карбаматный аналог пилокарпина, обладающий большей продолжительностью терапевтического действия:



карбаматный аналог пилокарпина

Контроль качества

Контроль качества пилокарпина гидрохлорида основан на его химических и физико-химических свойствах.

Определение подлинности

Поляриметрия. Раствор ЛВ, приготовленный из 2,50 г фармацевтической субстанции и 47,50 мл воды очищенной, имеет удельное оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ от $+89^\circ$ до $+93^\circ$.

ИК-спектрометрия. ИК-спектр тестируемого образца пилокарпина гидрохлорида сравнивают со спектром стандартного образца лекарственного вещества, используя диски с калия хлоридом.

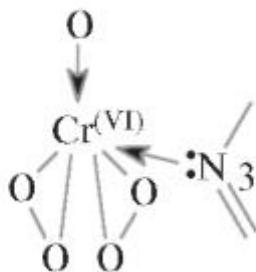
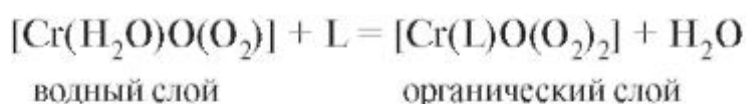
Хроматография в тонком слое силикагеля. Подлинность пилокарпина устанавливают также методом ТСХ:

- испытуемый раствор. 10 мг исследуемой субстанции растворяют в метаноле и доводят общий объем до 2 мл;
- раствор сравнения. 10 мг стандартного образца пилокарпина гидрохлорида растворяют в метаноле и доводят общий объем до 2 мл.

На пластину, покрытую силикагелем, наносят 2 мкл каждого раствора. Пластины опускают в смесь органических растворителей - подвижную фазу (раствор аммиака, метанол, метиленхлорид в соотношении 1:14:85). После полного прекращения продвижения фронта растворителей пластину извлекают из камеры и высушивают в течение 10 мин при температуре 100-105 °С. Проявитель - калия йодовисмутат $K[BiI_4]$.

Пятна на хроматограмме, полученные с испытуемым раствором и раствором сравнения, должны быть равнозначны по размеру и расстоянию, пройденному от линии старта.

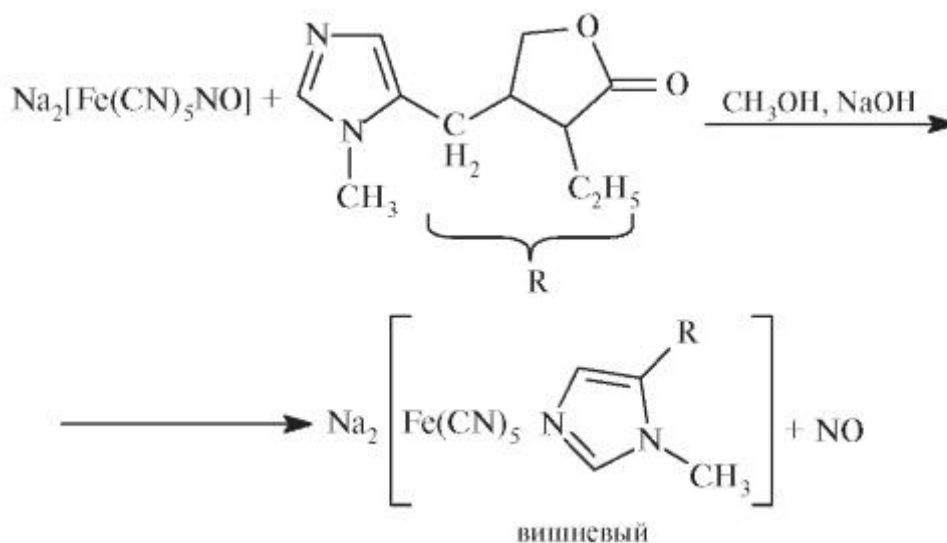
Химическая идентификация. На способности пилокарпина экстрагироваться в органический растворитель в составе комплексов - пероксидов хрома(VI), основан один из химических способов его идентификации. Интенсивное встряхивание смеси, состоящей из 0,05% растворов пилокарпина гидрохлорида, водорода пероксида, калия дихромата (1:300) и хлороформа в кислой среде, приводит к появлению фиолетового окрашивания слоя органического растворителя (бензол/ хлороформ/ метиленхлорид):

$$K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4 + 4H_2O_2 = 2[Cr(H_2O)O(O_2)] + 3H_2O + K_2SO_4$$


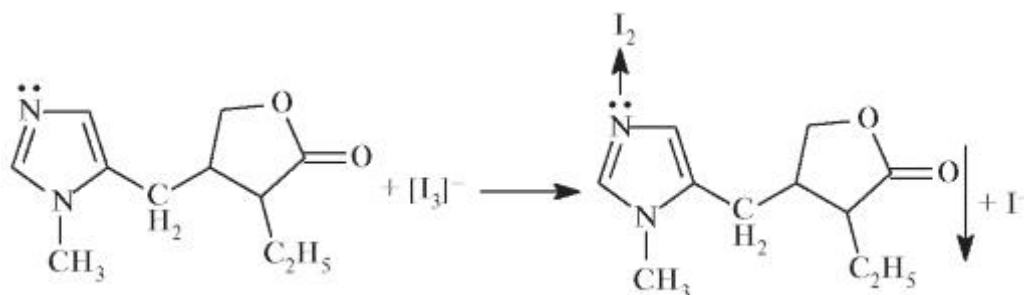
замещение лиганда H_2O молекулой лекарственного вещества (L)

Для идентификации пилокарпина используют также реакцию замещения лиганда с натрия нитропруссидом - динатриевой

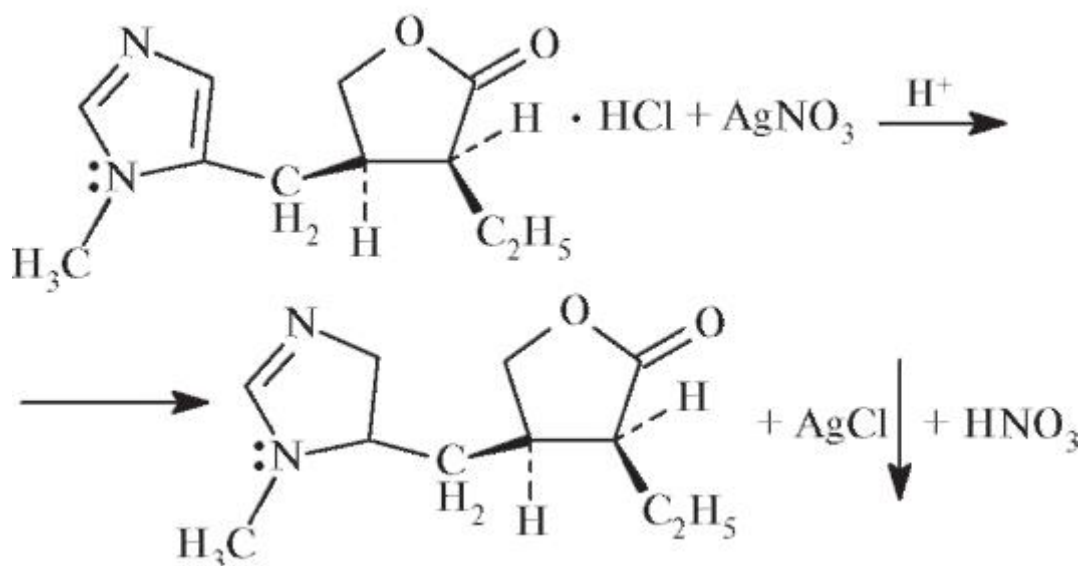
солью пентацианонитрозилферрата(II). При этом образуется окрашенный в вишневый цвет продукт:



При взаимодействии с реактивом Бушарда $\text{K}[\text{I}_3]$ пилокарпин образует осадок серебристо-коричневого цвета:

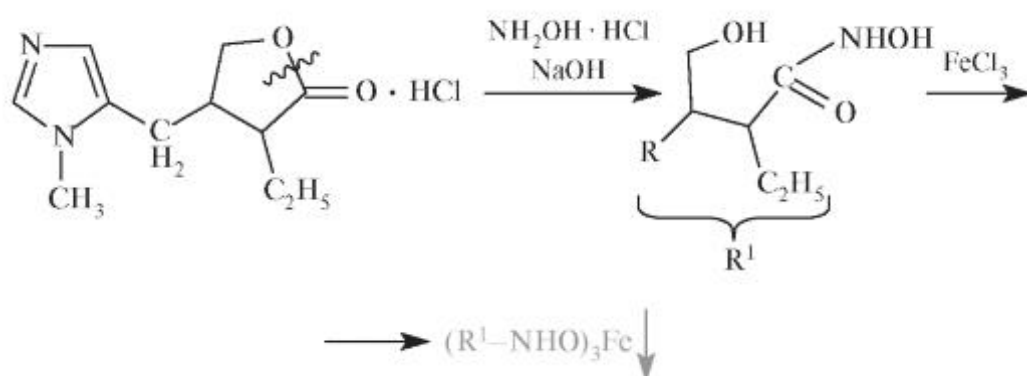


При действии на раствор пилокарпина гидрохлорида (1:20) раствором серебра нитрата в кислой среде образуется белый осадок AgCl (или опалесценция раствора):



При гидролизе лактонного цикла в присутствии солянокислого гидроксиламина с солью тяжелого металла в щелочной среде образуется окрашенный гидроксамат. Например, с солью железа(III) хлорида - гидроксамат железа сине-фиолетового

цвета:



Испытания на чистоту. Водный раствор пилокарпина гидрохлорида (5%) должен быть прозрачным и по цветности не превышать интенсивность окраски эталона.

pH 3,5 до 4,5 (5% водный раствор).

Удельное вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ от $+89^\circ$ до $+93^\circ$.

В фармацевтической субстанции пилокарпина гидрохлорида контролируют содержание родственных примесей методом жидкостной хроматографии.

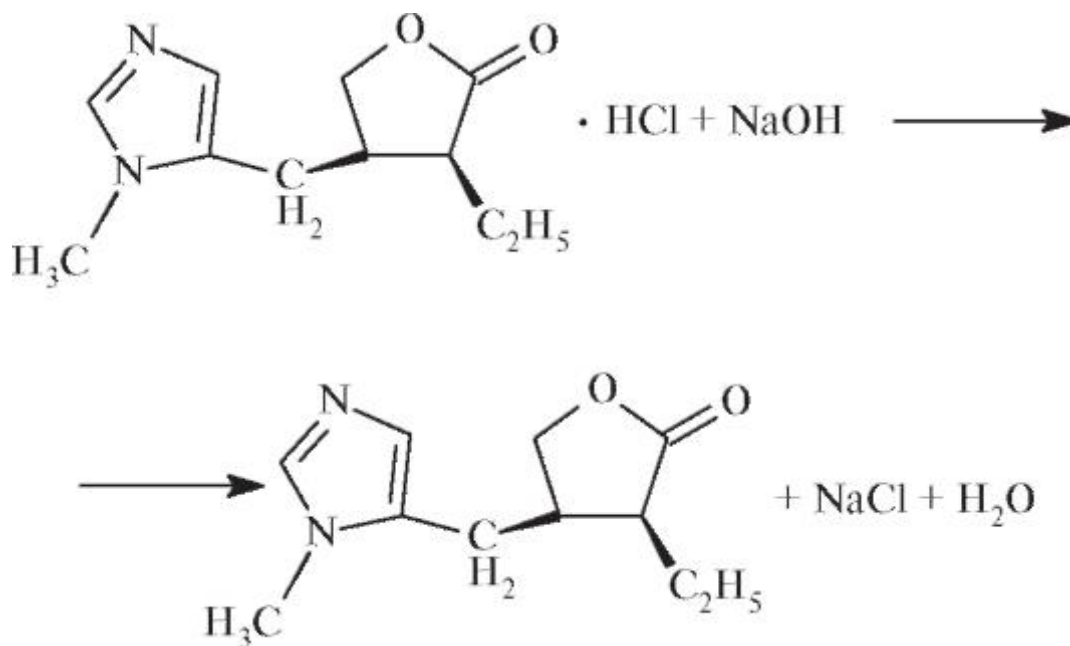
Примесь железа - не более 10 ppm.

Потеря массы при высушивании - не более 0,5% для навески фармацевтической субстанции 1,000 г, высушенной при 100-105 °С.

Сульфатная зола - не более чем 0,1% на 1,0 г.

Количественное определение. Количественное определение пилокарпина гидрохлорида проводят титриметрическими методами: кислотно-основным и аргентометрическим титрованием.

Например, алкалиметрическое титрование ЛВ проводят, растворяя навеску фармацевтической субстанции 0,200 г в 50 мл спирта. Титруют 0,1 моль/л раствором NaOH, определяя конец титрования потенциометрически.

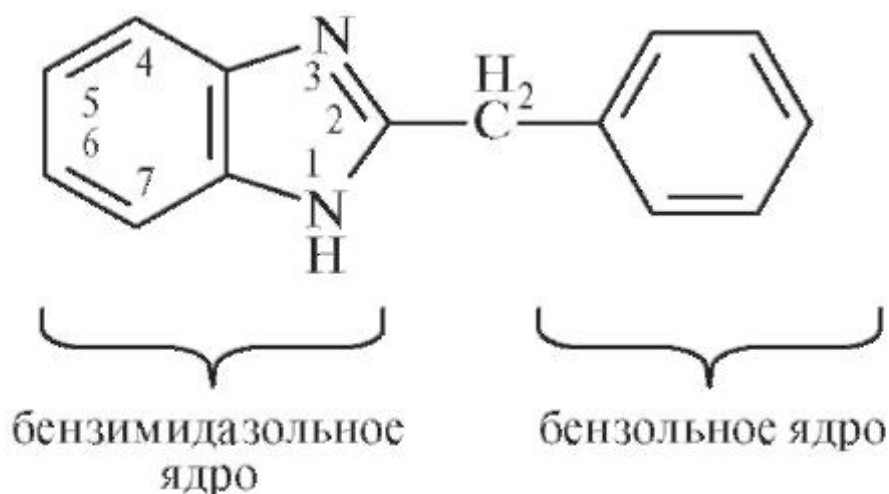


1 мл 0,1 моль/л раствора NaOH эквивалентен 24,47 мг C₁₁H₁₇ClN₂O₂.

Известен УФ-спектрофотометрический способ определения пилокарпина гидрохлорида, основанный на способности водного раствора поглощать свет с максимумом при 215 нм.

Бендазол

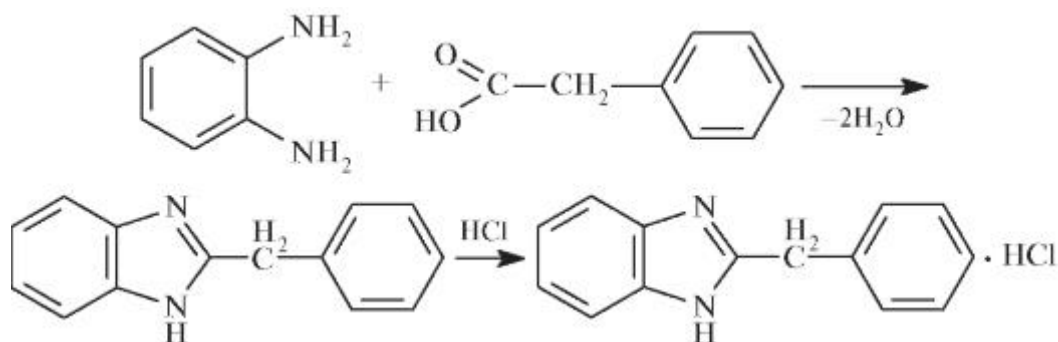
Строение и свойства



Бендазол (дибазол) - полициклическое соединение, в котором конденсированное бензимидазольное и бензольное ядра связаны метиленовой группой -CH₂ (см. табл. 10.14). Кисотно-основные свойства бендазола определяются свойствами имидазольного ядра, содержащего пиррольный N1 (центр кислотности) и пиридиновый N3 (центр основности) атомы азота. Бендазол не образует устойчивых солей при взаимодействии с основаниями. Более выраженные основные свойства определяют его способность к образованию устойчивых солей, например с галогенводородными кислотами. Бендазола гидрохлорид является фармакопейным ЛВ.

Получение

Бендазол - синтетически полученное лекарственное средство. Синтез осуществлен под руководством советского ученого - химика-органика, академика АН СССР А.Е. Порай-Кошица и фармаколога, академика АМН С.В. Аничкова. При сплавлении *o*-фенилендиамин с фенилуксусной кислотой и последующем гидрохлорировании промежуточного продукта образуется бендазол:



Механизмы действия

Бендазол - спазмолитическое лекарственное вещество, относится к числу миотропных вазодилататоров. Понижает тонус и уменьшает сократительную деятельность гладких мышц, т.е. оказывает сосудорасширяющее и спазмолитическое действие.

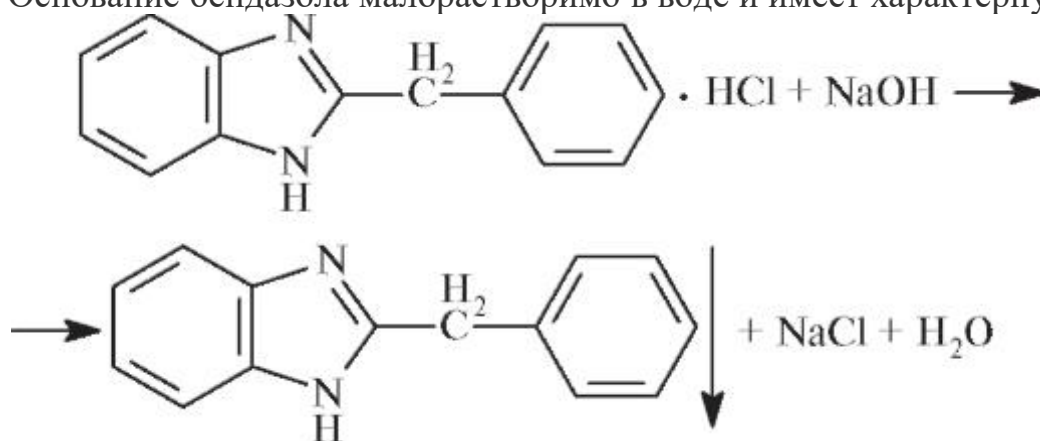
Для лечения гипертонической болезни используют в сочетании с другими ЛВ, например папаверином.

Контроль качества

Определение подлинности. Определение подлинности бендазола проводят методом ИК- и УФ-спектроскопии.

Реакцией с основаниями (с раствором NaOH или $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) можно выделить основную форму ЛВ из водного раствора бендазола гидрохлорида.

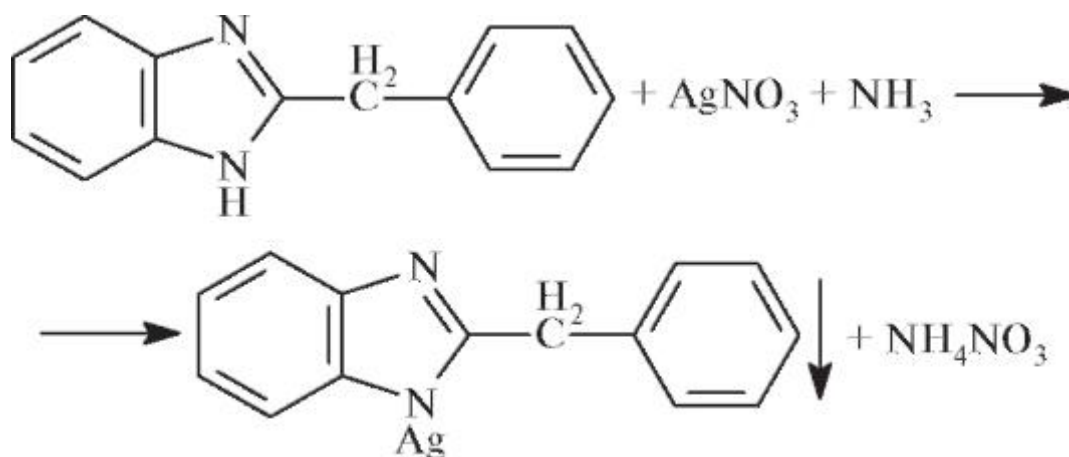
Основание бендазола малорастворимо в воде и имеет характерную $T_{\text{пл}}$:



Эта реакция лежит в основе количественного алкалиметрического определения бендазола гидрохлорида. Титрование проводят этанольные растворы реагентов. Конец титрования определяют потенциометрически.

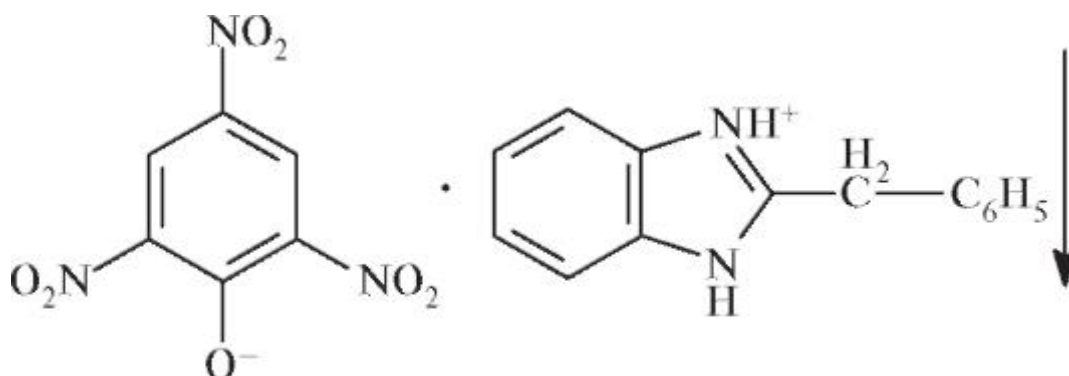
Образование осадка основания бендазола за счет увеличенной основности водных растворов при хранении в стеклянных флаконах может быть причиной их нестабильности. Инъекционные растворы стабилизируют 0,1 моль/л раствором HCl .

При добавлении к спиртовому раствору бендазола раствора серебра нитрата в присутствии концентрированного раствора аммиака образуется белый осадок серебряной соли бендазола:



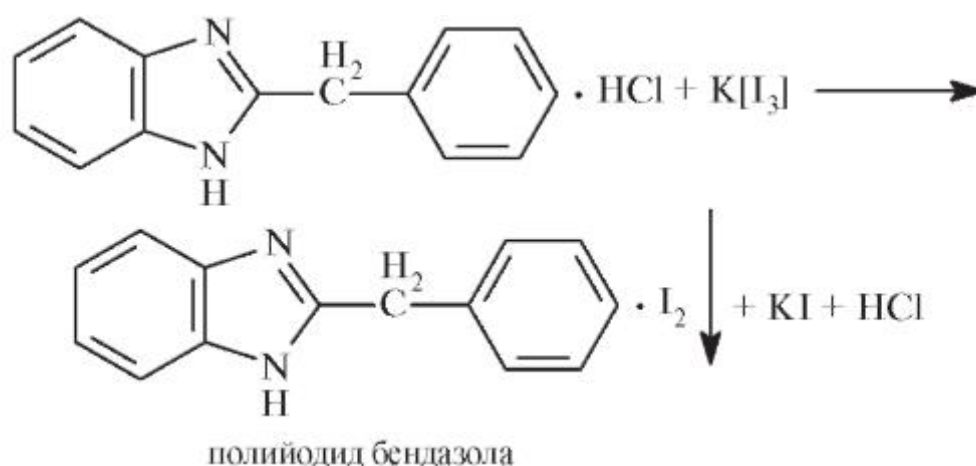
Эта реакция также лежит в основе количественного определения бендазола гидрохлорида. После фильтрования и растворения осадка бендазола серебра в азотной кислоте ионы серебра определяют 0,1 моль/л раствором тиоцианата аммония с железоаммониевыми квасцами в качестве индикатора.

Как производное азотистого основания бендазол взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами, например с пикриновой кислотой (2,4,6-тринитрофенол):



Идентификацию ЛВ производят как по появлению желтого осадка пикрата бендазола, так и по его Т.

С реактивом Бушарда - раствор йода в калия йодиде - бендазол образует красновато-серебристый осадок:



Испытание на чистоту. При испытании на чистоту в фармацевтической субстанции бендазола контролируют примесь исходного вещества для синтеза - *o*-фенилендиамин. Ее обнаруживают окислением железа(III) хлоридом в сернокислой среде по появлению розового окрашивания.

Количественное определение. Количественное определение бендазола гидрохлорида проводят кислотно-основными, осадительными (см. выше), спектрометрическими методами. Методом одного стандарта определяют содержание бендазола гидрохлорида в спиртовом растворе с добавлением 0,1 моль/л раствора кислоты хлороводородной при аналитической длине волны 270 нм относительно раствора сравнения. Расчет ведут по формуле:

$$C_x = \frac{A_x C_{st}}{A_{st}},$$

$$C_x = \frac{A_x C_{st}}{A_{st}},$$

где A_x и A_{st} - поглощения раствором бендазола гидрохлорида с неизвестной концентрацией (C_x) и стандартного раствора (C_{st}).

Контрольные вопросы и задания

- Охарактеризуйте свойства имидазола на основе строения его молекулы.
- Чем обусловлена способность имидазола к межмолекулярной ассоциации? Как влияет это на свойства имидазола?

- Чем обусловлена способность производных имидазола к прототропной таутомерии? Запишите соответствующие равновесия.
- Почему инъекционные растворы бендазола гидрохлорида стабилизируют 0,1 моль/л раствором HCl? Ответ подтвердите уравнением реакции.
- Подлинность какого производного имидазола устанавливают по величине удельного вращения? Укажите асимметрические атомы углерода в молекуле. Напишите формулу для расчета концентрации при поляриметрическом анализе.
- Проведен качественный анализ лекарственной формы, изготовленной по приведенной ниже прописи. Для этого к 5 каплям раствора прибавили 2 капли разведенной серной кислоты, по 0,5 мл раствора пероксида водорода и хлороформа. В последнюю очередь добавили 1 каплю раствора дихромата калия и энергично взболтали. Водный слой окрасился в синий цвет. Присутствует ли пилокарпин в растворе?

Rp: Solutionis Pilocarpini hydrochloridi 1% - 10 ml Sterilisetur!

D.S. По 2 капли 2 раза в день в оба глаза.

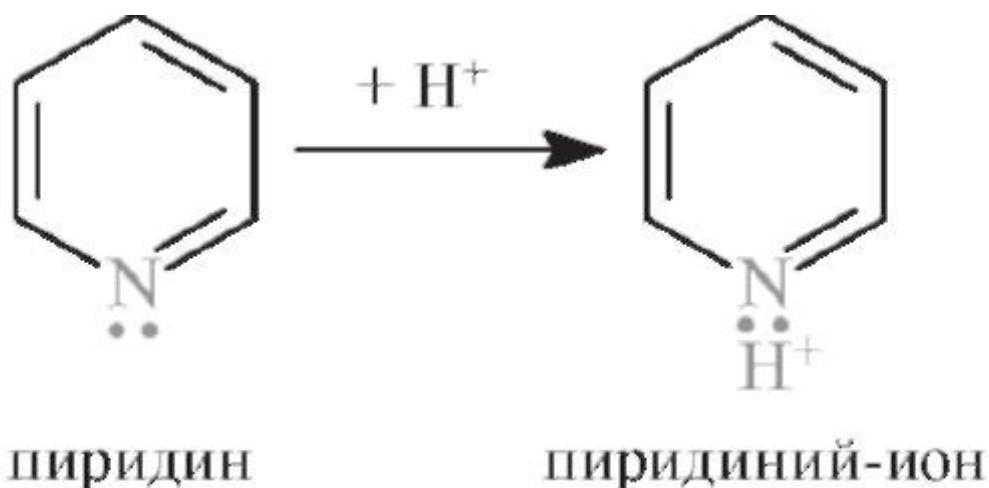
Производные пиридина

ЛС, производные пиридина, относятся к следующим фармакологическим группам:

- витамины - пиридоксина гидрохлорид; кислота никотиновая (витамин РР), никотинамид;
- синтетические антибактериальные средства - изониазид, фтивазид и др.;
- стимуляторы дыхания - никетамид;
- антидепрессанты - ниаламид;
- психостимуляторы и ноотропы - пикамилон;
- сердечно-сосудистые средства - нифедипин (коринфар), амлодипин (нормодипин) и др.

Пиридин - бесцветная жидкость со специфическим запахом; смешивается во всех отношениях с водой. Обладает ароматическими свойствами.

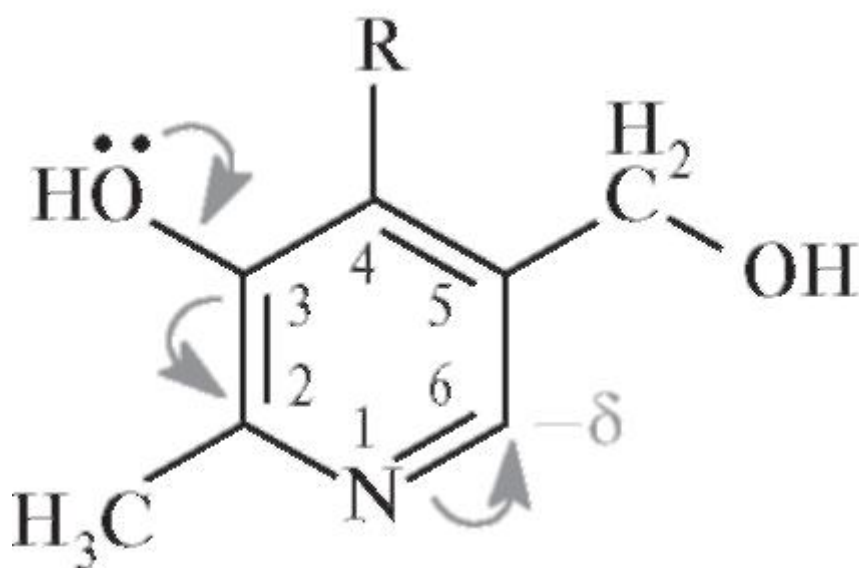
Характеризуется слабыми основными свойствами ($pK_{BH^+} = 5,20$). С кислотами образует устойчивые соли катиона пиридиния:



Производные пиридинметанола

К этой группе ЛВ относятся пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат (табл. 10.15).

Строение и свойства



где -ОН - фенольный гидроксил; -CH₂ОН - гидроксиметильная группа; R: - CH₂ОН; CH=O.

Центр кислотности - фенольный гидроксил. Центр основности - азот гетероцикла. Для производных пиридинметанола характерны амфотерные свойства.

+М-эффект гидроксильной группы обуславливает возможность протекания реакций S_E в положение С6 пиридинового цикла.

Пиридоксин содержится в различных растениях (неочищенные зерна злаков, картофель), дрожжах, печени животных, рыбе, молоке, яичном желтке.

Механизмы действия и биотрансформация

В организме пиридоксина гидрохлорид фосфорилируется и в виде коферментной формы - пиридоксальфосфата - входит в состав ферментов, которые катализируют многие процессы азотистого обмена: дезаминирование, декарбоксилирование аминокислот. Известна его важная роль в метаболизме и транспорте через клеточную мембрану аминокислот, в обмене витамина В₁₂, фолиевой кислоты, ненасыщенных жирных кислот.

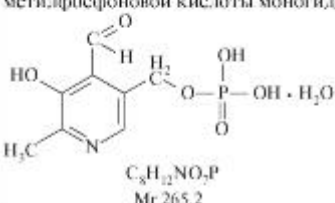
Контроль качества

Испытание на подлинность. Подлинность пиридоксина гидрохлорида устанавливают химическими и физико-химическими методами.

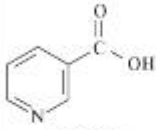
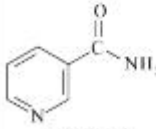
Раствор лекарственного вещества в хлороводородной кислоте имеет полосы поглощения при $\lambda_{\text{max}} = 288 \text{ нм}$ и $\lambda_{\text{2max}} = 296 \text{ нм}$. Удель-

ный коэффициент погашения $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 425\text{-}445$. Спектральные

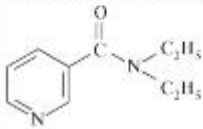
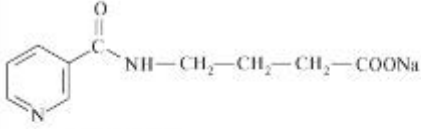
Таблица 10.15. Лекарственные средства - производные пиридина

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
<i>Производные пиридинметанола</i>		
Пиридоксин. <i>Pyridoxinum</i> Пиридоксина гидрохлорид — витамин В ₆ 5-Гидрокси-6-метил-3,4-пиридин-метанол (в виде гидрохлорида) 	Водорастворимый витамин. В ₆ . Применение: гиповитаминозы, токсикозы беременных, анемии, лейкопения различного происхождения, заболевания нервной системы	Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Т _{пл} 203–206 °С (с разложением). Легко растворим в воде, трудно — в спирте. Под влиянием света в водных растворах разрушается.
Пиридоксаль фосфат <i>Pyridoxal phosphate</i> 5-(2-метил-3-гидрокси-4-формил) пиридин-метилфосфоновой кислоты моногидрат 	Кофермент витамина В ₆ , оказывает метаболическое действие. Снижает концентрацию холестерина и липидов, увеличивает количество гликогена в печени, улучшает ее дезинтоксикационные свойства, участвует в обмене гистамина. Стимулирует обменные процессы в коже и слизистых оболочках	Светло-желтый или светло-коричневый кристаллический порошок без запаха, малорастворим в воде

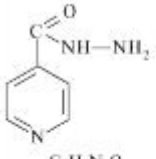
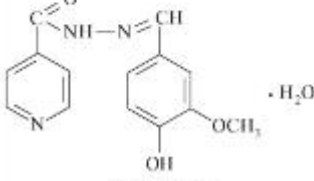
Продолжение табл. 10.15

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
<i>Производные пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты</i>		
Кислота никотиновая (витамин PP) <i>Acidum nicotinicum</i> Пиридинкарбоновая-3 кислота  $C_6H_5NO_2$ Mr 123,1	Водорастворимый витамин. Восполняет дефицит витамина PP, обладает вазодилатирующим, гиполипидемическим, гиперхолестеринемическим действием	Белый кристаллический порошок. $T_{пл}$ 234–238 °С. Плохо растворим в воде (1:70), в горячей (1:15), трудно растворим в спирте
Никотинамид <i>Nicotinamidum</i> 3-пиридинкарбоксид  $C_6H_6N_2O$ Mr 122,1	Витамин PP. Применяется для предупреждения и лечения пеллагры; гастриты с пониженной кислотностью, хронические колиты, гепатиты, цирроз печени	Белый мелкокристаллический порошок, с очень слабым запахом, горьковатого вкуса. $T_{пл}$ 128–131 °С. Легко растворим в воде и спирте. Водные растворы для инъекций имеют pH 5,0–7,0

Продолжение табл. 10.15

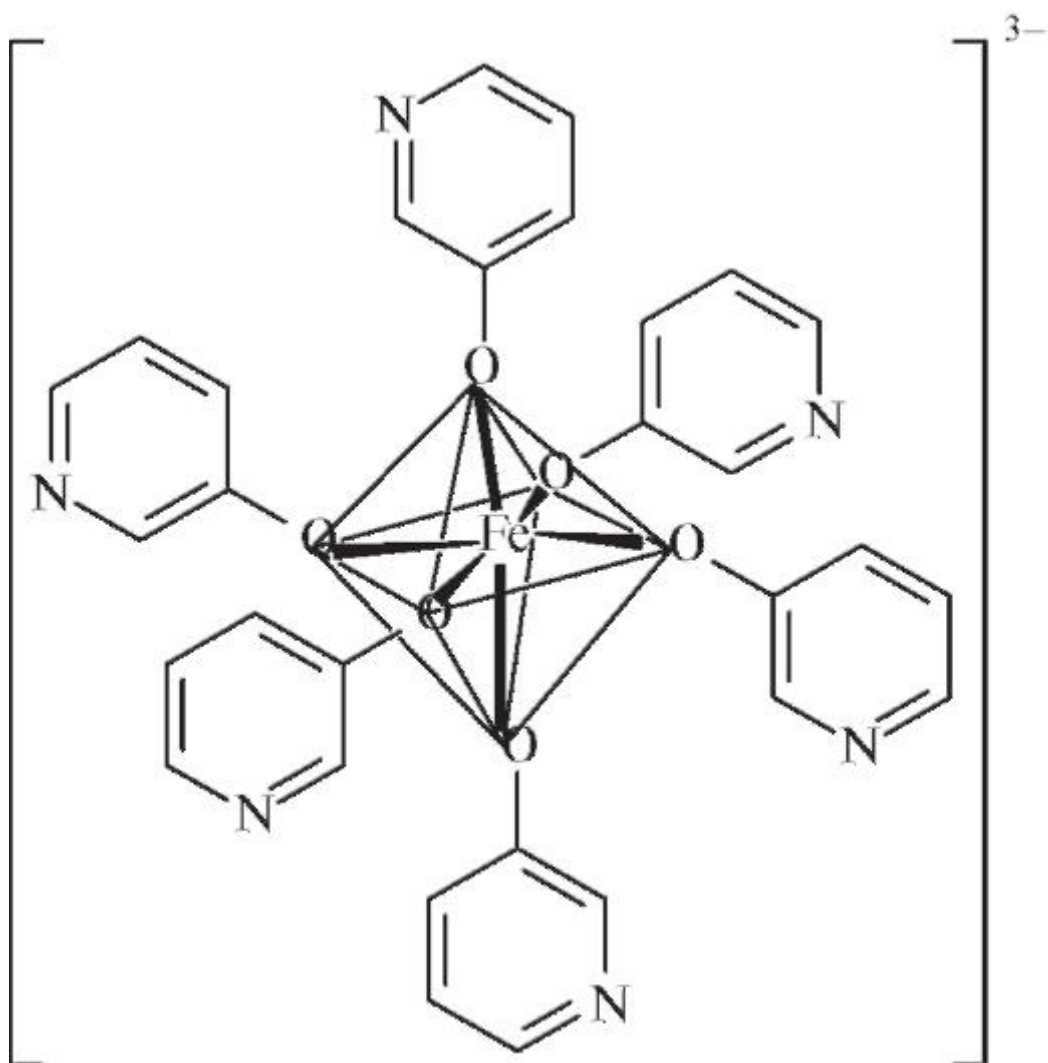
Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Никетамид, <i>Nikethamide</i> (кордиамин, <i>Cordiaminum</i>), N,N-Диптил-3-пиридинкарбоксамид  $C_{10}H_{14}N_2O$ Mr 178,2	Аналгетическое средство. Применяется при острых и хронических расстройствах кровообращения	Бесцветная или желтоватого цвета жидкость со своеобразным запахом. $T_{застывания}$ 20–25 °С. Плотность 1,058–1,066 г/см ³ . Показатель преломления 1,524–1,526. Смешивается с водой и спиртом во всех соотношениях
Пикамилон, <i>Picamilonum</i> никотиноил-гамма-аминомасляная кислота  $C_{10}N_2H_{11}O_3Na$ Mr 230,1	Ноотропный препарат	Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде. Гигроскопичен
<i>Производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты</i>		

Окончание табл. 10.15

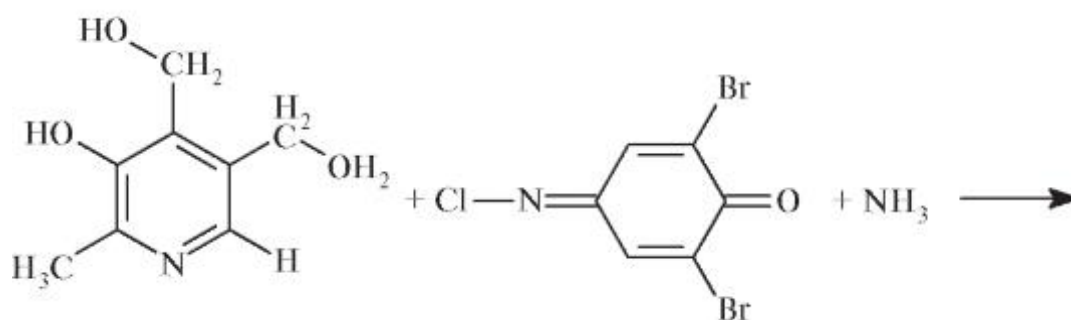
Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Изониазид, <i>Isoniazidum</i> Гидразид 4-пиридинкарбоновой кислоты  $C_6H_7N_3O$ Mr 137,1	Противотуберкулезное средство	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха слабогорького вкуса. $T_{пл}$ 110–113 °С. Мало растворим в воде, хорошо растворяется в хлороформе, этилацетате, метаноле. Водные растворы для инъекций имеют значение pH 6,0–7,5
Фтивазид, <i>Phthivazidum</i> 4-Пиридинкарбоновой кислоты [(4-гидрокси-3-метоксифенил)метилени] гидразид  $C_{14}H_{13}N_3O_3 \cdot H_2O$ Mr 289,3	Противотуберкулезное средство	Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок, со слабым запахом ванилина, без вкуса. Плохо растворим в воде и спирте, легко — в неорганических кислотах и щелочах

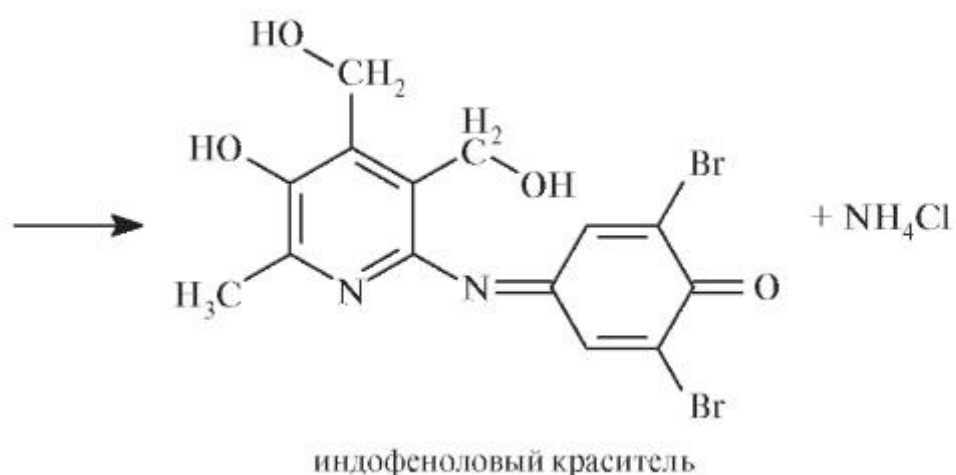
характеристики водного раствора пиридоксальфосфата в фосфатном буфере позволяют проводить отличительную идентификацию от пиридоксина: $\lambda_{1max} = 330$ нм, $\lambda_{2max} = 388$ нм.

В результате реакции комплексообразования пиридоксина гидрохлорида с $FeCl_3$ появляется оранжево-красное окрашивание, которое меняется на желтое при подкислении раствора. Центральный атом - ион железа с координационным числом, равным шести, образует с монодентантным лигандом - пиридоксином комплексный анион октаэдрической структуры:

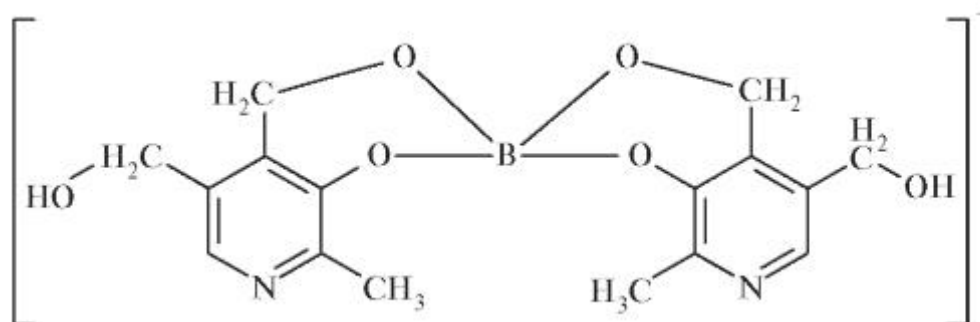


Водный раствор пиридоксина гидрохлорида ($1 \cdot 10^{-4}\%$) образует синее окрашивание при прибавлении свежеприготовленного спиртового раствора 2,6-дибром-*N*-хлор-1,4-бензохинон имина и аммиака:

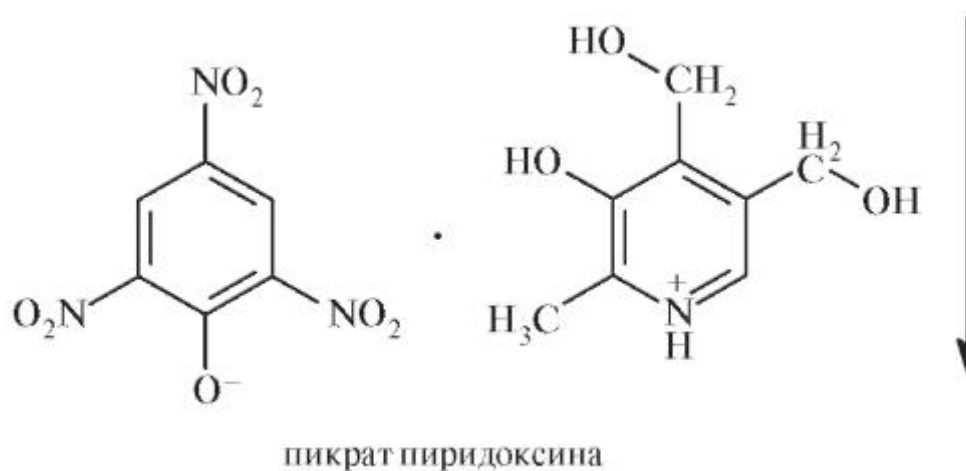




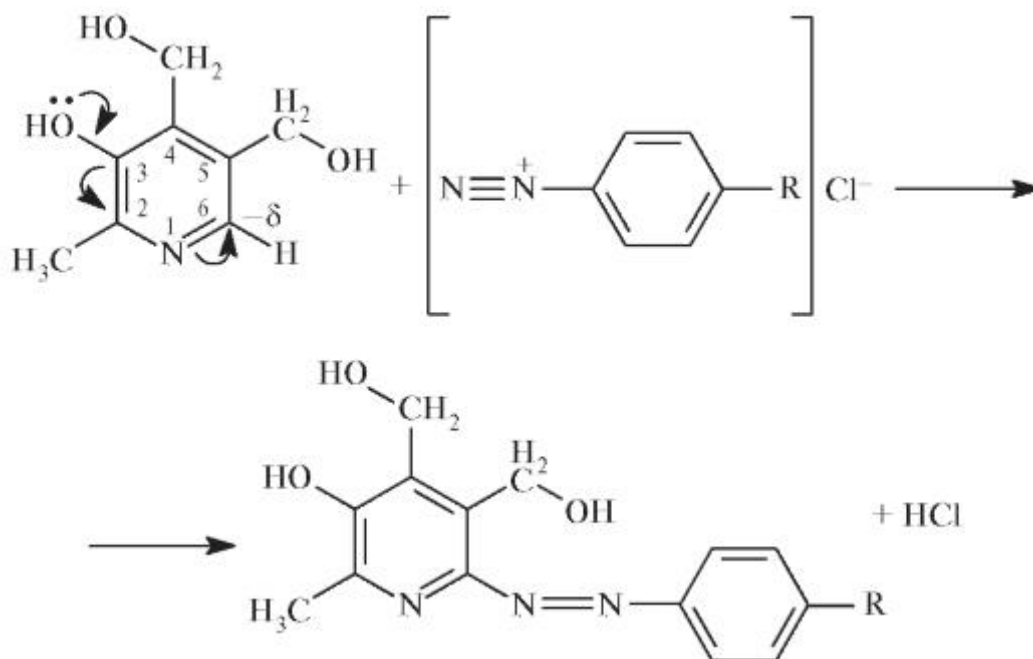
В присутствии борной кислоты индофеноловый краситель не образуется из-за связывания пиридоксина в боратный комплекс:



При смешивании водного раствора лекарственной субстанции с 2,4,6-тринитрофенолом (пикриновой кислотой) образуется кристаллический осадок ($T_{пл}$ 156-159 °C):



Неофициальная реакция - образование азокрасителя, которая обусловлена возможностью электрофильного замещения (S_E) по положению С6:



Испытания на чистоту. Раствор пиридоксина гидрохлорида (5%), приготовленный на дистиллированной воде, свободной от углекислого газа, должен быть прозрачным и интенсивность его окраски не должна превышать таковую эталонного раствора.

Родственные примеси в фармацевтической субстанции определяют методом хроматографии в тонком слое сорбента - силикагеля. Роль подвижной фазы играет смесь из ,5% раствора аммиака, метиленхлорида, тетрагидрофурана и ацетона (9:13:13:65). Тестируемый раствор и раствор сравнения готовят растворением 1 г вещества в 10 мл воды. Пятно на хроматограмме, соответствующее определяемому веществу, должно быть идентично по положению и размеру пятну стандартного вещества.

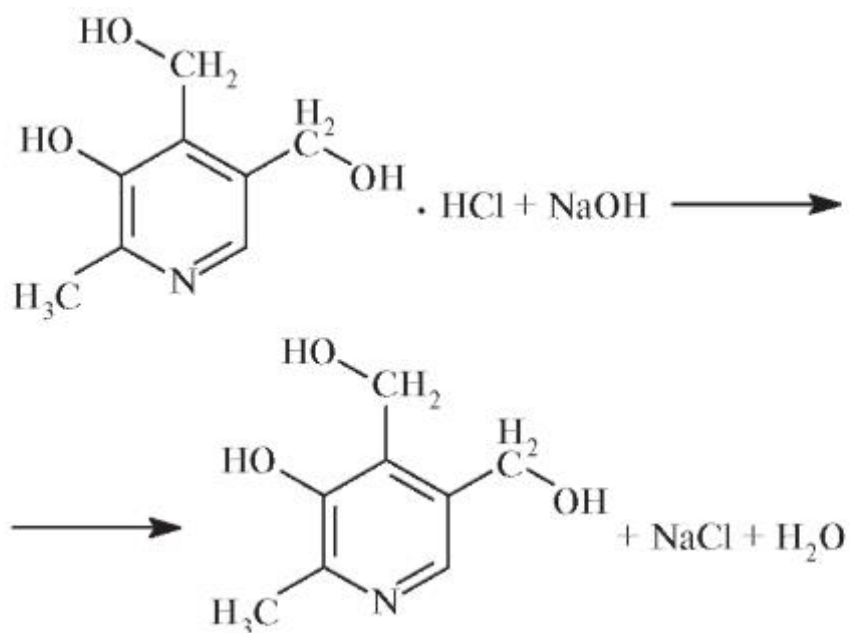
Содержание тяжелых металлов не должно превышать концентрацию ионов Pb^{2+} в эталонном растворе (1 ppm).

Потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5% в пересчете на 1,000 г субстанции (при T 100-105 °C).

Содержание сульфатной золы должно быть не более 0,1% в пересчете на 1,0 г субстанции.

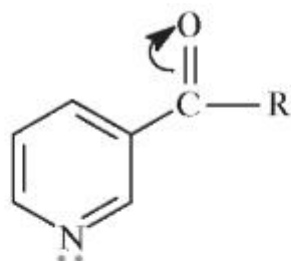
Количественное определение. Количественное определение пиридоксина гидрохлорида проводят методом аргентометрии, кислотно-основного титрования в водной и неводной средах.

Навеску ЛВ 0,150 г растворяют в смеси из 5 мл 0,01 моль/л раствора HCl и 50 мл спирта. Проводят потенциметрическое титрование 0,1 моль/л спиртовым раствором NaOH.

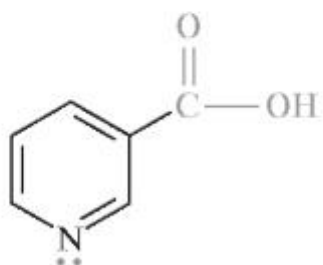


1 мл 0,1 моль/л раствора NaOH соответствует 20,56 мг пиридоксина гидрохлорида.

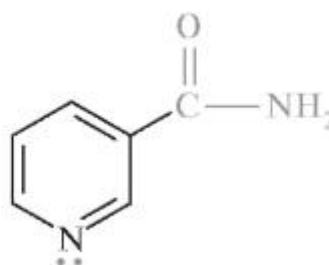
Производные пиридин-3-карбоновой кислоты Строение и свойства



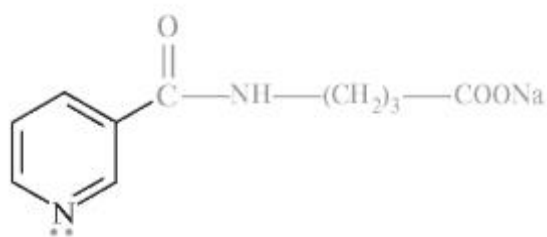
Отдельные представители:



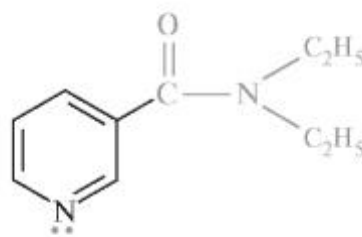
никотиновая кислота



никотинамид



пиикамилон

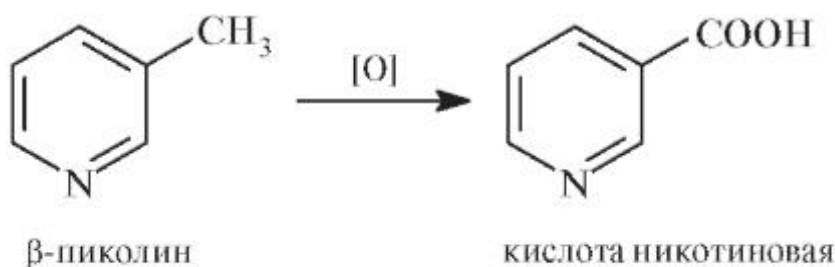


диэтиламид кислоты никотиновой

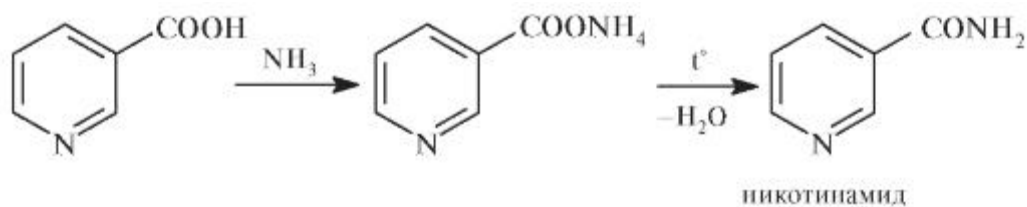
Большинству производных пиридин-3-карбоновой кислоты присущи амфотерные или основные свойства. Например, кислота никотиновая проявляет кислотные свойства за счет карбоксильной группы и основные свойства по пиридиновому азоту. Амидные производные никотиновой кислоты - основания. По карбоксильной группе протекают реакции с солями тяжелых металлов с образованием солей. Замещенные амиды подвергаются щелочному гидролизу.

Получение

В качестве примера рассмотрим получение никотинамида. • Сначала получают никотиновую кислоту окислением р-пиколина - жидкого вещества, содержащегося в каменноугольной смоле:



- Дальнейшая схема синтеза включает взаимодействие с аммиаком:



Механизмы действия и биотрансформация

Кислота никотиновая (витамин РР) и никотинамид - водорастворимые витамины.

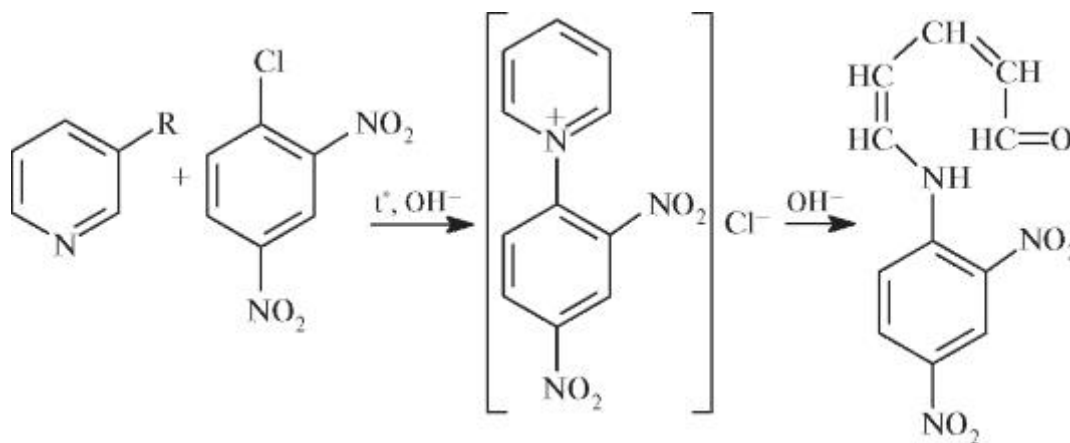
Аббревиатура в названии витамина происходит от англ. *Pellagra preventing* - предупреждающий пеллагру. *Pella agra* (от итал. - шершавая кожа) - заболевание, сопровождающееся дерматитом, диареей, глосситом, гастритом. Кислота никотиновая входит в группу ферментов, являющихся переносчиками водорода - никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). Хорошо всасывается в желудке и верхних отделах двенадцатиперстной кишки. Частично биотрансформируется в печени с образованием N-метилникотинамида, метилпиридонкарбоксамидов, глюкуронида и комплекса с глицином. Выводится с мочой преимущественно в неизмененном виде.

Контроль качества

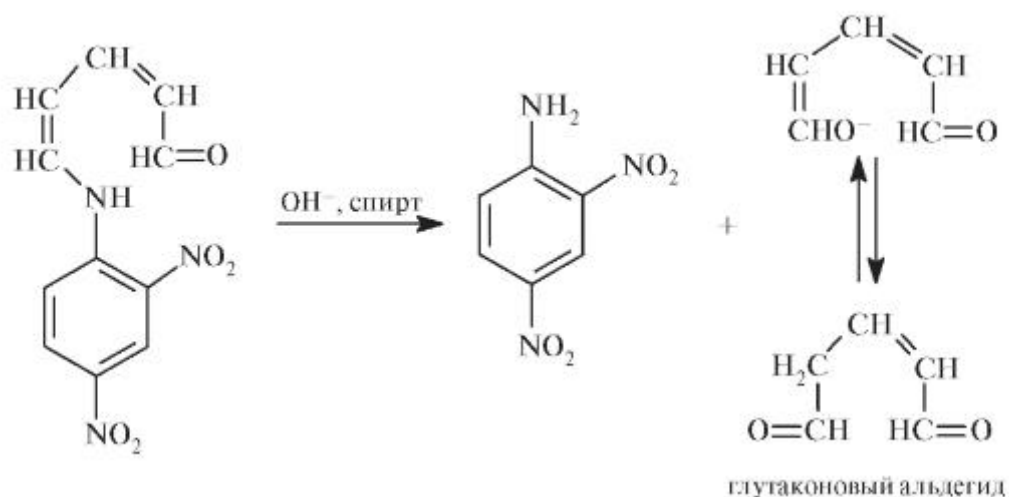
Испытание на подлинность

В результате прокаливания лекарственных веществ, производных пиридин-3-карбоновой кислоты с кристаллическим натрия карбонатом возможна деструкция молекул с отщеплением заместителя в положении С3. Продуктами пиролиза являются пиридин и летучие вещества с характерными запахами, позволяющими идентифицировать испытуемое вещество.

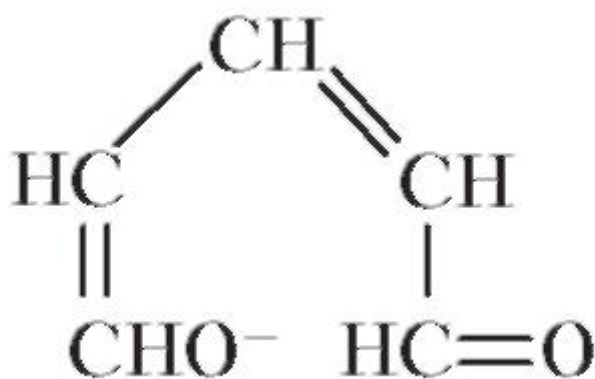
Реакция Цинке основана на образовании желтых полиметиновых красителей, производных глутаконового альдегида. Характерна для производных пиридина, имеющих свободные С2- и С6-положения. Механизм реакции заключается в расщеплении пиридинового цикла при действии 2,4-динитрохлорбензола в щелочной среде:



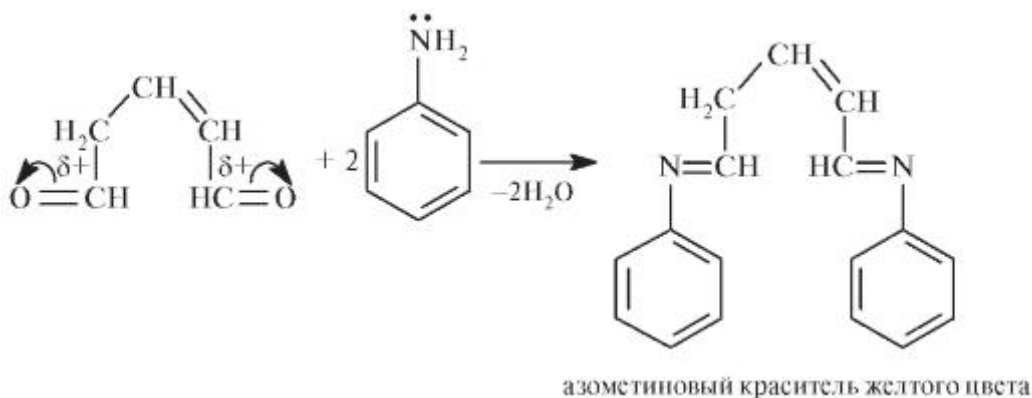
Образующийся глутаконовый альдегид может существовать в двух таутомерных формах - кетонной и енольной:



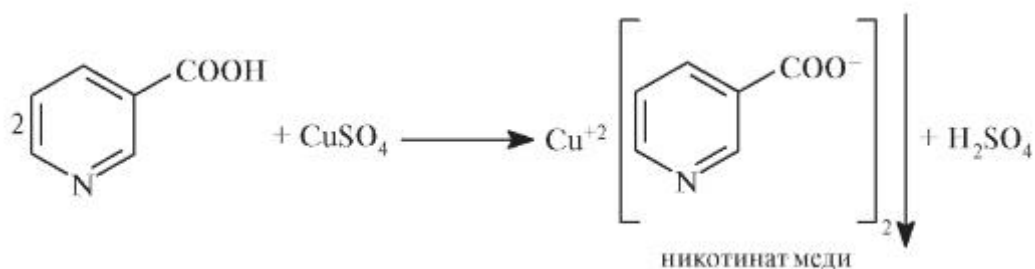
Енольная форма глютаконового альдегида имеет краснокоричневую окраску ($\text{pH} > 7$):



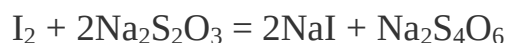
Глютаконовый альдегид при сочетании с ароматическими аминами образует азометиновые красители (основания Шиффа):



Частные реакции идентификации. Идентификацию никотиновой кислоты проводят, используя ее кислотные свойства. При взаимодействии с сульфатом меди протекает обменная реакция, сопровождающаяся образованием синего осадка соли:



Количественное определение. При количественном определении никотиновой кислоты в составе жидких лекарственных форм к раствору лекарственного вещества добавляют точный объем титрованного раствора сульфата меди. Выпадает осадок (никотинат меди), который отделяют от раствора. В фильтрате определяют избыток CuSO_4 :

$$2\text{CuSO}_4 + 4\text{KI} = 2\text{CuI} + \text{I}_2 + 2\text{K}_2\text{SO}_4$$


Раствор кислоты никотиновой, полученный растворением фармацевтической субстанции (~0,02 г) в воде (1000 мл), поглощает свет в области от 200 до 300 нм (рис. 10.7). Максимум поглощения соответствует 262 нм, минимум - 237 нм.

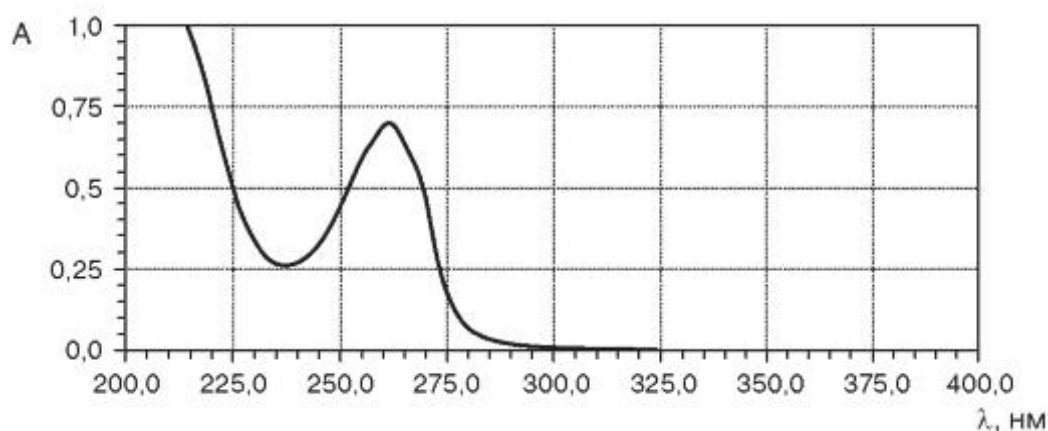
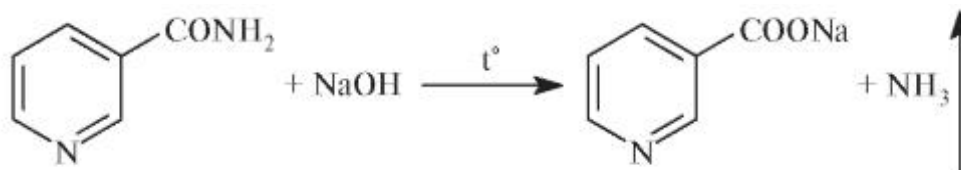


Рис. 10.7. УФ-спектр 0,002% водного раствора кислоты никотиновой

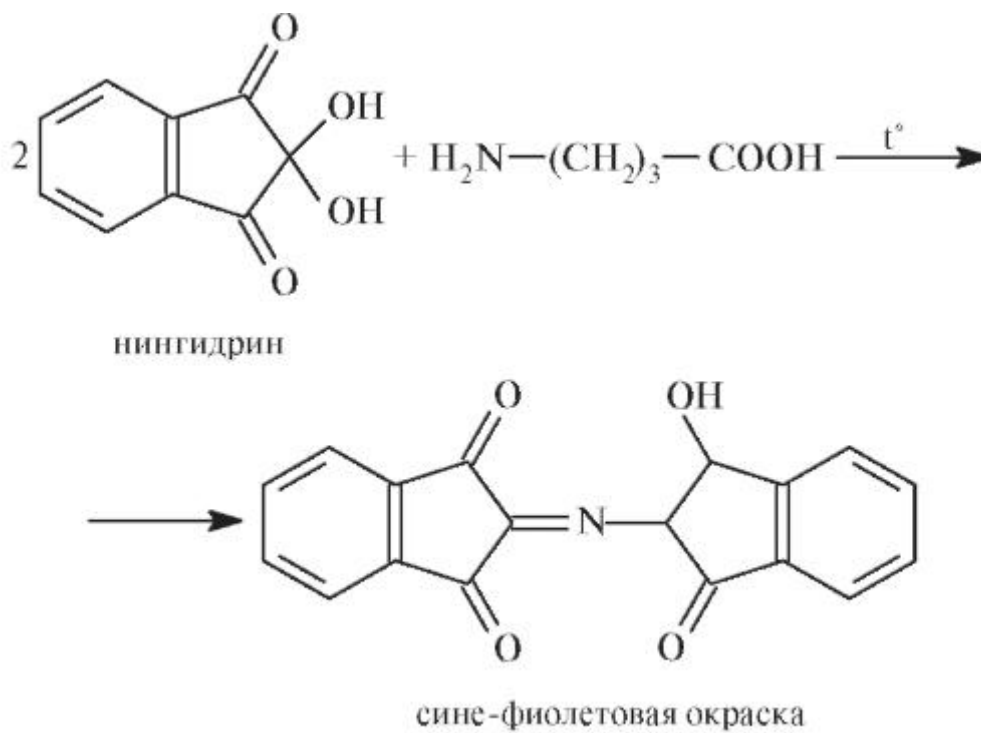
Никотинамид идентифицируют по продуктам щелочного гидролиза:



Выделяющийся аммиак определяют по запаху и посинению влажной лакмусовой бумаги.

Отличительная реакция на пикамилон - нингидриновая проба с аминокислотой, образующейся при гидролизе. Окрашенный продукт (имин) имеет максимум поглощения при длине волны

570 нм:

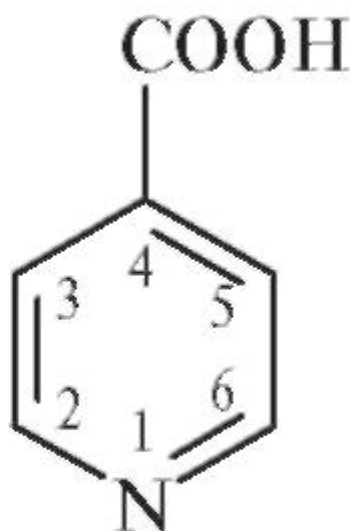


Производные пиридин-4-карбоновой кислоты

К этой группе ЛВ относятся изониазид, фтивазид (см. табл. 10.15).

Строение и свойства

Пиридин-4-карбоновая (изоникотиновая) кислота является структурным изомером кислоты никотиновой, но, в отличие от последней, в медицине не применяется.

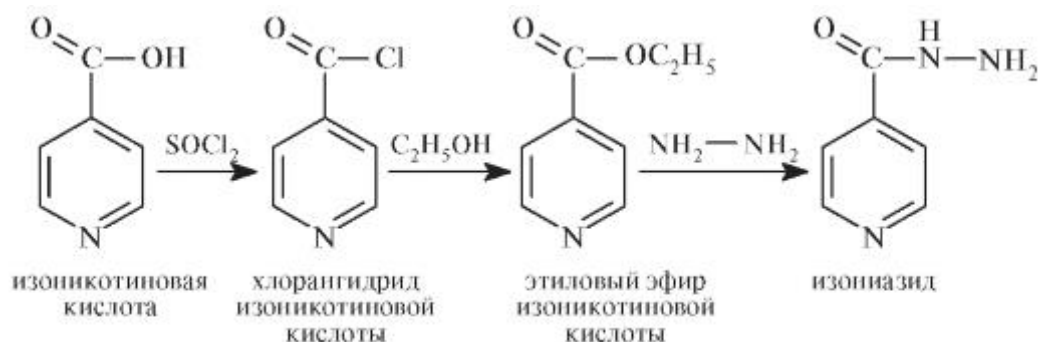


ИЗОНИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

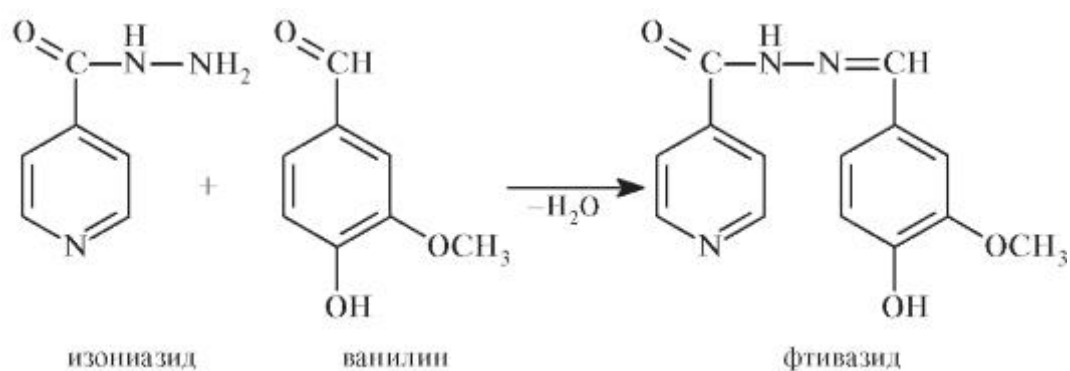
Изоникотиновая кислота - промежуточный продукт синтеза противотуберкулезных средств. Это гидразиды (замещенные гидразиды) изоникотиновой кислоты. Для них характерны реакции с общеалкалоидными реактивами, комплексообразования, гидролиз, реакция Цинке. Восстановительные свойства обусловлены гидразиновым фрагментом.

Получение

Окисление γ -пиколина приводит к образованию изоникотиновой кислоты, которую превращают в хлорангидрид, а затем в этиловый эфир. Сочетание с гидразином приводит к образованию гидразида - изониазида:



Изониазид - исходный продукт получения других производных этой группы:



Получение фтивазида проходит по типу реакции конденсации аминов с ароматическими альдегидами с образованием оснований Шиффа (желтого цвета). Этим обусловлен цвет кристаллов фтивазида - светло-желтый или желтый.

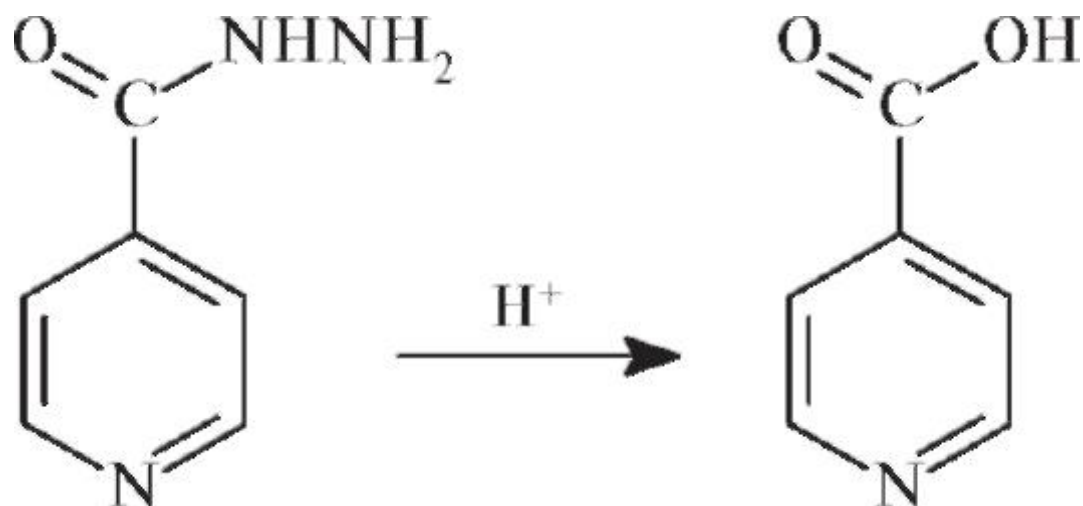
Разработка и открытие противотуберкулезных лекарственных средств относятся к середине XX в. Большая работа по внедрению

в медицину противотуберкулезных средств проведена сотрудниками ВНИХФИ (Всероссийского научно-исследовательского химико-фармацевтического института), ныне - Центр химии лекарственных средств (ЦХЛС-ВНИХФИ).

Механизмы действия и биотрансформация

Изониазид и фтивазид ингибируют ДНК-зависимую РНКполимеразу и останавливают синтез миколовых кислот микобактерий туберкулеза. Для замедления развития микробной устойчивости к препарату обычно назначают одновременно несколько лекарственных противотуберкулезных средств.

В организме гидразиды гидролизуются. Например, в результате гидролиза изониазида происходит его превращение в изоникотиновую кислоту:



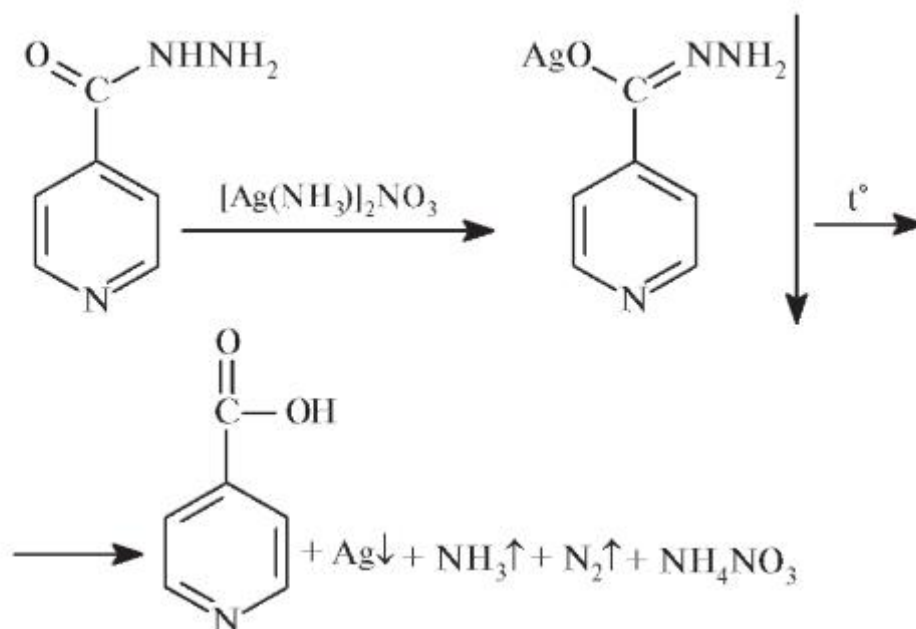
Возбудители туберкулеза - кислотоустойчивые микобактерии, открытые Р. Кохом в 1882 г. Известно несколько видов микобактерий туберкулеза: *Mycobacterium tuberculosis* (человеческий вид), *Mycobacterium africanum* (промежуточный вид), *Mycobacterium bovis* (бычий вид).

Туберкулез - заболевание, от которого ежегодно в мире умирает около 3 млн человек, несмотря на огромный арсенал ЛС, направленных на профилактику и лечение. Это связано с возникновением мультирезистентных штаммов микобактерий, обладающих повышенной устойчивостью к антибактериальной терапии и действию факторов клеточного иммунитета.

Химиопрофилактика изониазидом может осложниться развитием гепатита, неврита, волчаночноподобного синдрома и других серьезных побочных реакций организма. Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов связаны, в частности, с угнетением процесса образования пиридоксальфосфата. Для предупреждения побочных эффектов (например, невритов) назначают пиридоксин.

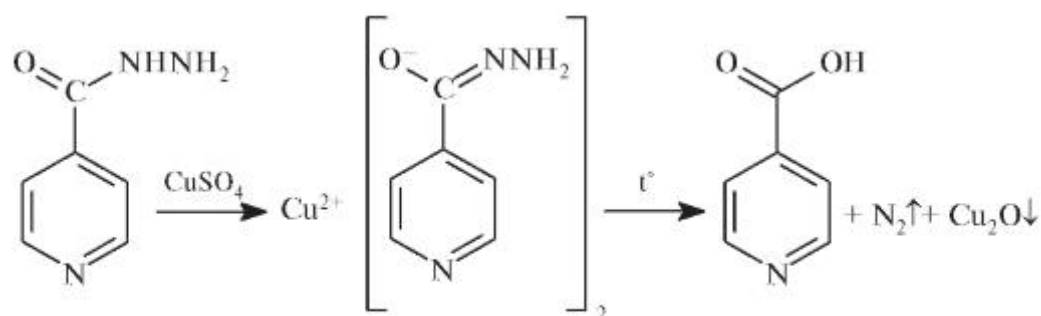
Контроль качества

Определение подлинности. Восстановительные свойства производных изоникотиновой кислоты - гидразидов - проявляются в реакциях с окислителями, например с аммиачным раствором серебра нитрата. Образуется желтый осадок. При нагревании выделяется аммиак и азот, а на стенках сосуда осаждается серебро (реакция «серебряного зеркала»):

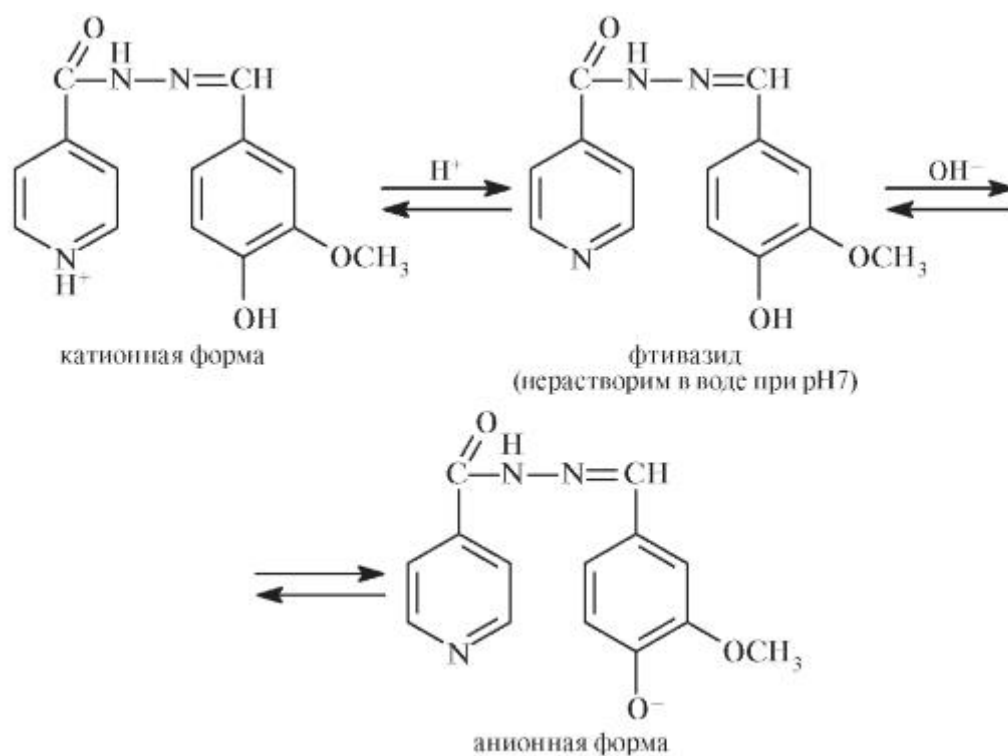


Кислотные свойства изониазида проявляются при взаимодействии с меди сульфатом, при этом образуется комплексная соль голубого цвета. Если реакционную смесь нагреть, то происходят гидролиз и окисление гидразида

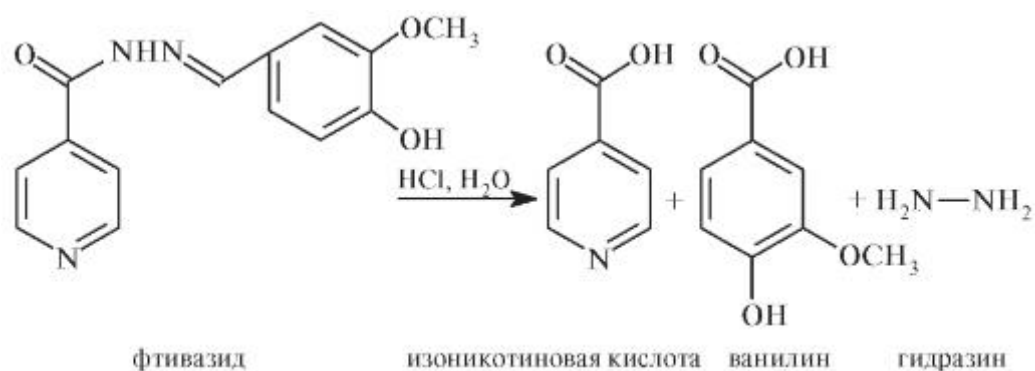
до азота (выделение пузырьков газа) и восстановление меди. В ходе реакции наблюдается изменение окраски от голубой до желто-зеленой и образуется красный осадок оксида меди(I):



При испытании на подлинность фтивазида также используют кислотно-основные свойства лекарственного вещества. Нерастворимый в воде фтивазид образует растворимые окрашенные ионные формы в растворах кислот и щелочей:



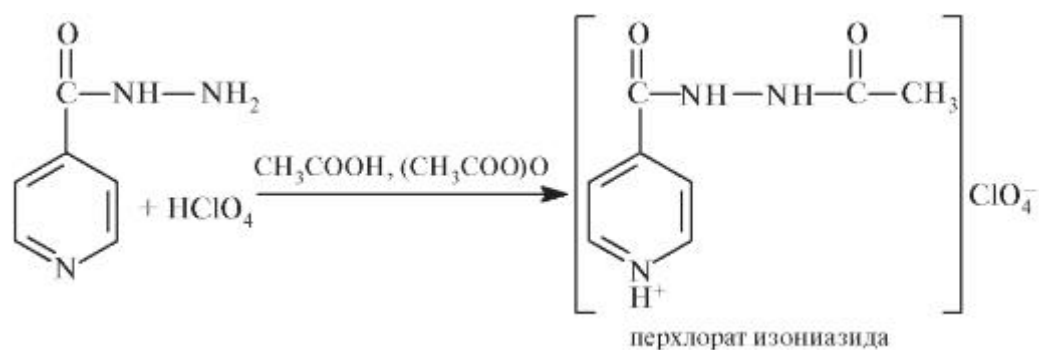
При кислотном гидролизе фтивазида образуются продукты: изоникотиновая кислота, ванилин с характерным запахом и гидразин:



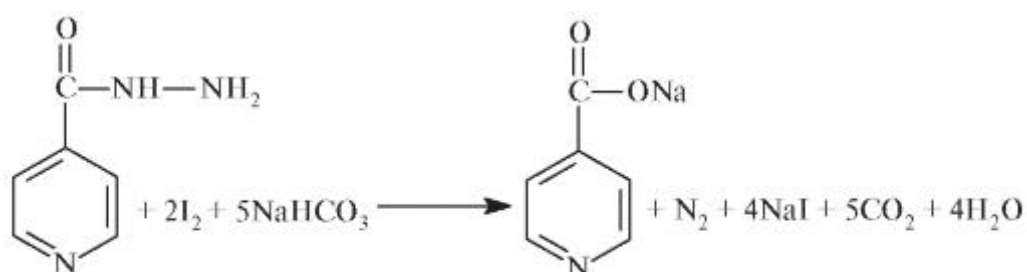
Количественное определение. Кислотно-основные свойства производных изоникотиновой кислоты лежат в основе количественного анализа методом неводного титрования. В качестве растворителя

применяют ледяную уксусную кислоту, титрант - хлорная кислота, индикатор - кристаллический фиолетовый.

Навеску субстанции растворяют в ледяной уксусной кислоте, добавляют уксусный ангидрид и титруют 0,1 моль/л раствором HClO_4



Восстановительные свойства изониазида используются в фармакопейном способе его количественного определения обратным титрованием йодом в щелочном растворе:



Избыток йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия:



Известен также броматометрический метод определения изониазида в кислой среде.

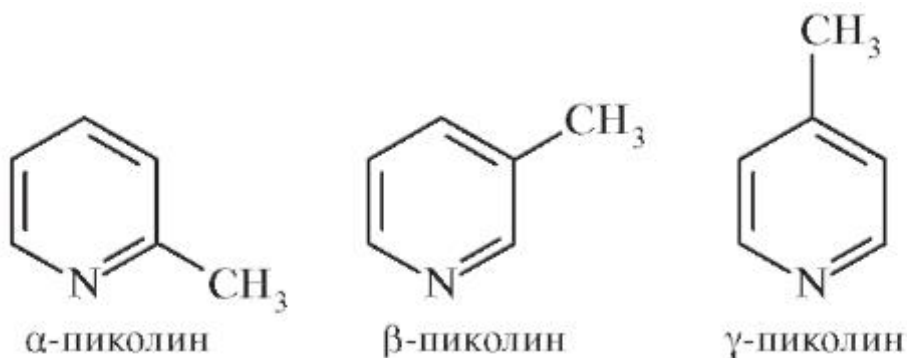
Контрольные вопросы и задания

- Какие ЛВ, производные изоникотиновой кислоты, применяют в медицинской практике в качестве противотуберкулезных средств? Напишите их латинские названия, химические формулы.
- Какова общая схема получения ЛВ, производных изоникотиновой кислоты?
- Каковы особенности йодометрического определения изониазида по НД? Напишите уравнения протекающих химических реакций.
- При нагревании раствора фтивазида с разведенной HCl ощущается запах ванилина. Приведите уравнение химической реакции. Какие еще продукты при этом образуются и какими реакциями они могут быть идентифицированы? Укажите необходимые реактивы.
- Найдите соответствие между методиками идентификации и названиями ЛС. Запишите уравнения химических реакций.

Пиридоксина А. К 0,02 г субстанции прибавили 5 мл гидрохлорид щелочи NaOH и осторожно нагрели:

выделился газ, окрашивающий влажную лакмусовую бумагу в синий цвет. Никотинамид В. К 1 мл раствора субстанции (1:1000) добавили 1 каплю железа(III) хлорида: появилось оранжево-коричневое окрашивание. Затем добавили 1 каплю HCl: окраска поменялась на желтую.

- Известно, что исходными продуктами для получения пиридинкарбоновых кислот и их производных являются жидкие вещества пиколины, содержащиеся в каменноугольной смоле:



Предложите путь синтеза ЛС, обладающего витаминной активностью, - никотинамида, исходя из соответствующего пиколина.

Напишите реакции разложения ЛВ при нагревании субстанции с кристаллическим натрия карбонатом и в растворе гидроксидов щелочных металлов.

Согласно ГФ РФ XII, навеску субстанции *Pyridoxini Hydrochloridum* 0,1573 г растворили в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавили 50 мл уксусного ангидрида и титровали

при интенсивном перемешивании 0,1 моль/л раствором надхлорной кислоты ($K = 1$) до появления изумрудно-зеленого окрашивания (индикатор - кристаллический фиолетовый). Объем титранта составил $V = 7,78$ мл; $M_r = 205,6$. Напишите уравнение химической реакции. Рассчитайте титр соответствия.

Сделайте вывод о качестве фармацевтической субстанции по показателю «количественное определение» в соответствии с требованием ГФ РФ XII: содержание действующего вещества не менее 99,0 и не более 101,0% $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

Производные пиримидина

ЛС, производные пиримидина, относятся к следующим фармакологическим группам:

- витамины - тиамин и его соли;
- нейротропные средства (анксиолитики, седативные, снотворные; наркотические) - производные пиримидин-2,4,6-триона (барбитураты).

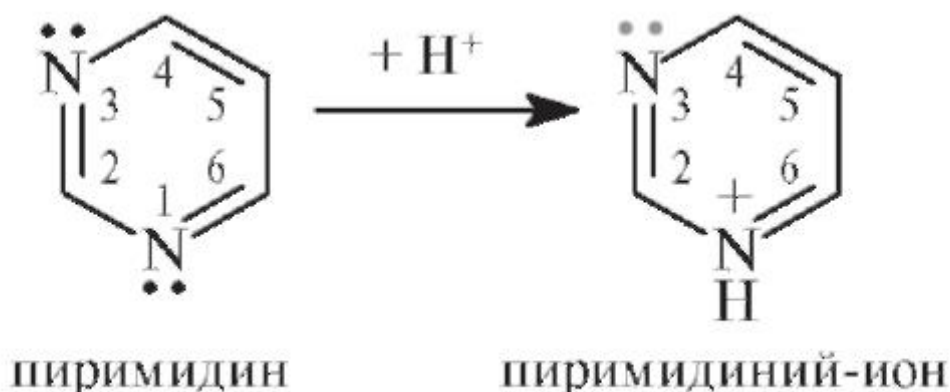
Пиримидин (1,3-дiazин) - бесцветные ромбические кристаллы со специфическим запахом, $T_{пл} 22,5$ °C, $T_{кип} 123-124$ °C, легко рас-

11J1 K.II1

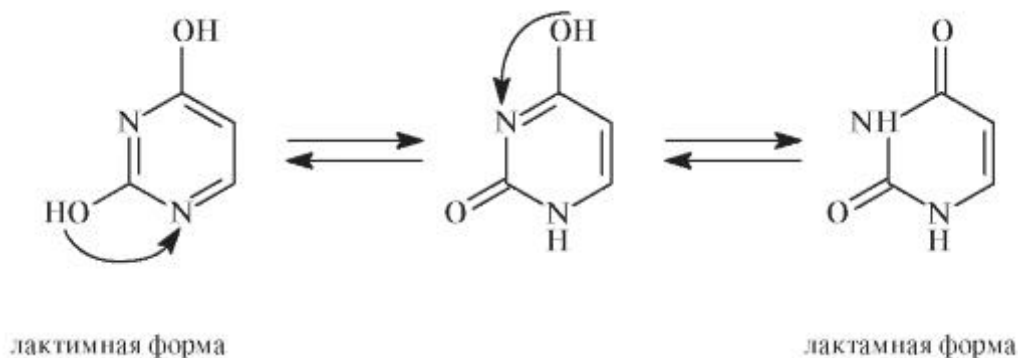
творяет в воде, этаноле, диэтиловом эфире. Пиримидин представляет собой плоское гетероциклическое ароматическое соединение с двумя атомами азота в *m*-положении.

В результате смещения электронной плотности к атомам азота (-I) возникает дефицит электронной плотности в четных положениях, что обуславливает реакции нуклеофильного замещения в положениях C2, C4, C6. Электрофильная атака возможна по положениям N1, N3 и C5.

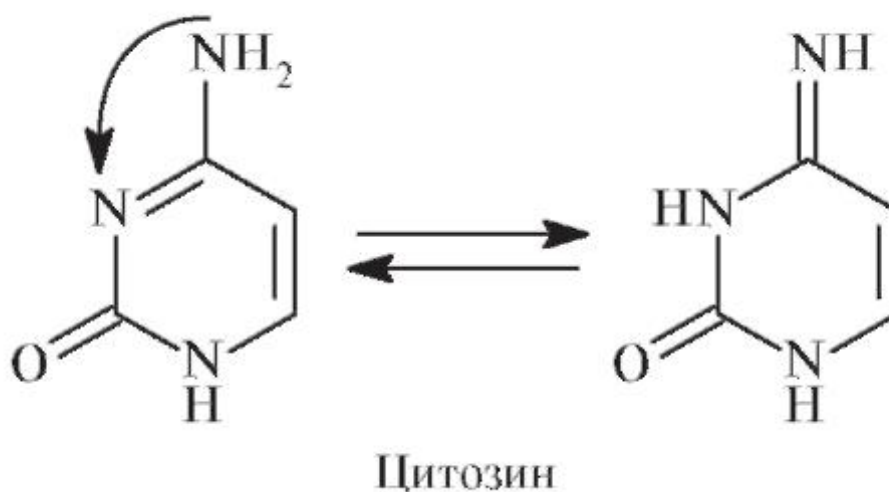
В результате участия свободных электронных пар атомов азота в системе сопряжения π -связей основные свойства пириимидина выражены слабо ($pK_a = 1,3$); протонируется только один из двух атомов азота:



Пириимидин не обладает биологической активностью и не имеет самостоятельного применения в медицине. В организме важную роль играют витамины группы B_1 , а также гидрокси- и аминопроизводные пириимидина, входящие в состав нуклеиновых кислот (урацил, тимин и цитозин). Для них, как и для ЛВ - производных пириимидина, характерна лактим-лактаменная таутомерия. Например, для урацила соответствующие равновесия могут быть представлены следующим образом:



Лактаменные формы преобладают в равновесиях. Для аминопроизводных пириимидина (например, для цитозина) также свойственна таутомерия:



Как следует из приведенных равновесий, прототропная таутомерия - это взаимное превращение изомеров, сопровождающееся переносом протона.

Тиамин - витамин группы В₁

Тиамин - первый витамин группы В, структура которого была доказана химически (табл. 10.16).

Вещество, содержащееся в неотшелушенных рисовых зернах, излечивало голубей от паралича. После установления в структуре

этого вещества атома серы оно было названо тиамином (от греч. *тео* - сера) или антиневритным витамином, анейрином. Недостаток витамина В₁ приводит к нарушению углеводного обмена. Эндемические провинции гиповитаминоза - Восточная и Южная Азия. Потребность в тиамине связана с тем, что он входит в структуру кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании α-кетокислот, в частности пировиноградной и синтезе ацетилкоэнзима А. Накопление пировиноградной и α-кетоглутаровой кислот в плазме (выше 0,01 г/л) приводит к нарушению функции нервной системы и вызывает полиневрит - заболевание бери-бери (в переводе с японского означает «кожные оковы»), которое проявляется в виде поражения двигательных и чувствительных нервов преимущественно нижних конечностей. Возможны церебральная и сердечно-сосудистая формы бери-бери.

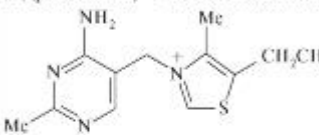
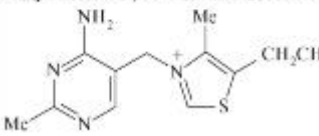
Неоценимый вклад в открытие витаминов принадлежит Николаю Ивановичу Лунину (1853-1937) - российскому врачупедиатру. В 1880 г. при выполнении диссертационной работы в Дерптском (ныне Тартуском, Эстония) университете обнаружил, что мыши не могут выжить, питаясь искусственной смесью из белка, жира, сахара и минеральных солей. Тогда впервые был сделан вывод о существовании неизвестных веществ, абсолютно

необходимых для жизни. В 1911 г. появился новый научный термин «витамины» (*vitamine*): от лат. *vita* - жизнь и *amine*. Один из первых открытых витаминов (1912) - витамин В₁ (от названия болезни бери-бери).
Строение и свойства

Молекула тиамина (в виде хлорида или бромида) содержит два гетероцикла - тиазоловый и пиримидиновый, которые связаны метиленовой группой (см. табл. 10.16).

Атомы азота N1, N3 и азот аминогруппы у С4 пиримидинового кольца придают молекуле тиамина основные свойства и способны образовывать координационные и малорастворимые соединения с общеалкалоидными реактивами (реактив Бушарда - раствор йода в йодиде калия K[I₃], реактив Драгендорфа K[BiI₄] (см. приложение 5), фосфорно-молибденовая кислота H₃PO₄ • 12MoO₃ • 2H₂O, кремневольфрамовая кислота SiO₂ • 12WO₃ • 2H₂O, пикриновая кислота 2,4,6-тринитрофенол, раствор танина).

Таблица 10.16. Лекарственные средства - соли тиамина - производные пиримидина

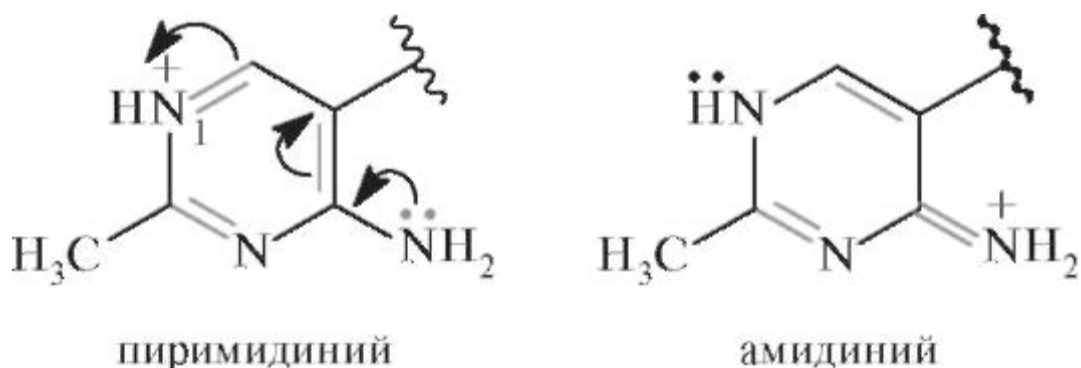
Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Тиамин гидрохлорид <i>Thiamini Hydrochloridum</i> 3-[(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил)-метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолия хлорид гидрохлорид  C₁₂H₁₇ClN₄OS • HCl Mr 337,3	Витамин В ₁ . Обладает метаболическим, иммуностимулирующим, антиоксидантным действием	Белый или слегка желтоватый (тиамин бромид) порошок со слабым характерным запахом. Легко растворим в воде, растворим в глицерине, малорастворим в этаноле. В кислой среде устойчив к действию окислителей и к нагреванию
Тиамин гидробромид <i>Thiamini Hydrobromidum</i> 3-[(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолия бромид гидробромид  C₁₂H₁₇BrN₄OS • HBr		

Атом азота в тиазоловом ядре имеет положительный заряд (ониевый ион) и легко присоединяет анионы, например галогениды - хлориды или бромиды, а также нитрат-ионы (тиамин нитрат).

Тиамин хлорид, как и тиамин бромид, представляет собой двойные соли, образование которых обусловлено основными свойствами пиримидинового кольца и четвертичным азотом тиазолового кольца. Водные растворы имеют кислую реакцию среды (рН 2,7-3,4). В положении С5 тиазоловое кольцо

содержит гидроксиэтильную группу, способную образовывать сложные эфиры с карбоновыми и неорганическими кислотами.

Реакционная способность тиамин различна в средах с разным значением pH: протонирование (pH < 7) по N1 сопровождается образованием амидиновой структуры тиамин. При этом не происходит разрушение и инактивация молекулы, биологическая активность сохраняется:



В щелочной среде (pH > 7) реакционным центром выступает атом C2 тиазолия. В результате присоединения -ОН-группы тиазольный цикл раскрывается с образованием тиольной формы. При этом исчезает биологическая активность:

Фармакопейными препаратами тиамин являются тиамин бромид и тиамин хлорид. Оба препарата очень схожи по химическим свойствам и фармакологическому действию (см. табл. 10.16).

Контроль качества

В связи с идентичностью химической структуры тиамин хлорид и тиамин бромид мало отличаются между собой по свойствам.

Определение подлинности. Определение подлинности тиамин проводят методами ИК- и УФ-спектроскопии. ИК-спектр тестируемого образца сравнивают со спектром стандартного образца тиамин. Перед определением образца высушивают при температуре 105 °C в течение 2 ч.

УФ-спектр водного раствора тиамин хлорида (1:100 000) имеет два максимума поглощения (при 240 и 262 нм) и минимум поглощения при 212 нм (рис. 10.8).

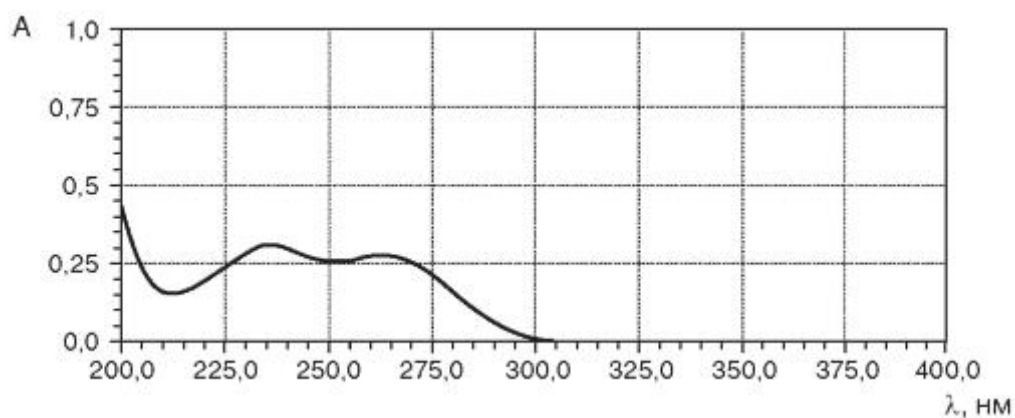
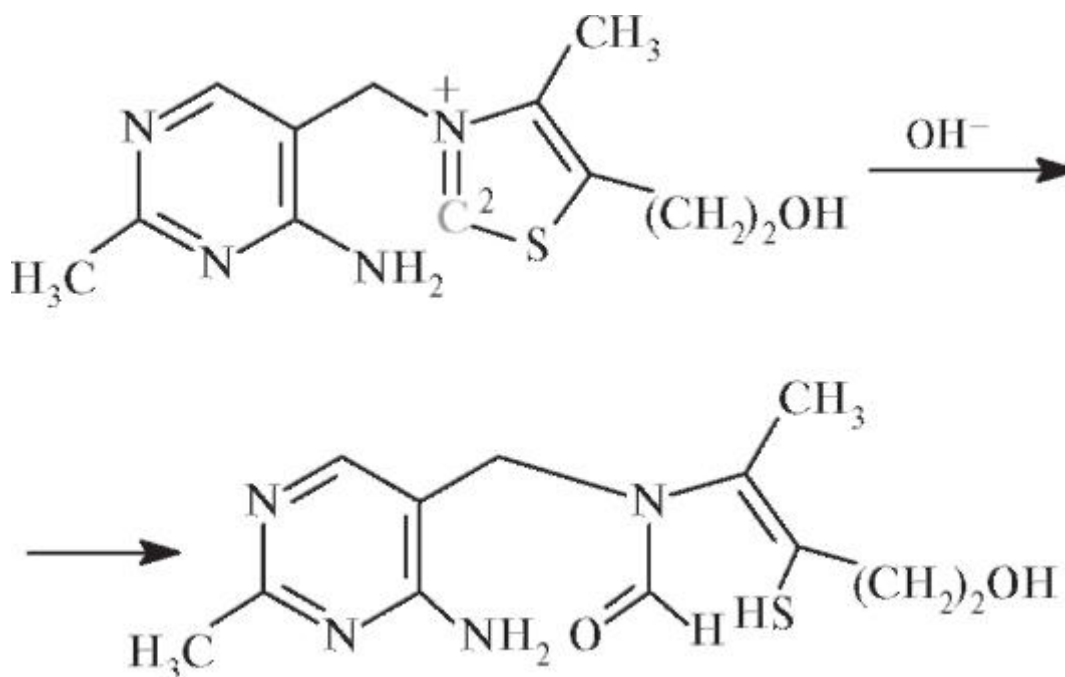


Рис. 10.8. УФ-спектр водного раствора тиамин хлорида (1:100 000)

Определение подлинности тиамин основано на реакциях с общеалкалоидными реактивами, образовании окрашенных продуктов окисления, определении хлорид- и бромид-ионов. Атом серы можно обнаружить по выделяющемуся SO_2 при окислительной термической деструкции ЛВ.

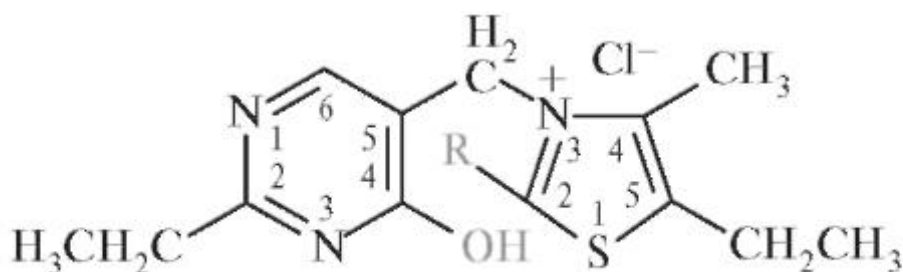
Среди окислительно-восстановительных реакций особенно известна реакция образования тioxрома, протекающая в водном растворе. Например, при воздействии гексацианоферрата(III) калия в щелочной среде появляется желтое окрашивание.

Для проведения тioxромной пробы в 10 мл воды растворяют около 20 мг ЛВ, добавляют разведенную уксусную кислоту и 1,6 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида. Раствор нагревают на водяной бане в течение 30 мин и оставляют охлаждаться. Затем добавляют 5 мл разбавленного 2 моль/л раствора натрия гидроксида, 10 мл 5% раствора железа феррицианида и 10 мл бутанола, перемешивают содержимое колбы. Спиртовой слой имеет интенсивную светло-голубую флуоресценцию при облучении УФ-светом ($\lambda = 365 \text{ nm}$):



Особенностью строения тиамин является его специфичность - изменение структуры приводит к изменению витаминной активности. В частности, замена:

- -NH_2 -группы в пиримидиновом ядре на -OH -группу приводит к потере витаминной активности;
- -CH_3 -группы в положении C_2 на $\text{-C}_2\text{H}_5$ приводит к повышению активности, при дальнейшем увеличении длины цепи - к снижению активности;
- -H в положении C_2 тиазолия приводит к потере витаминной активности;
- $\text{-C}_2\text{H}_4\text{OH}$ -группы на алкильный радикал приводит к потере витаминной активности:



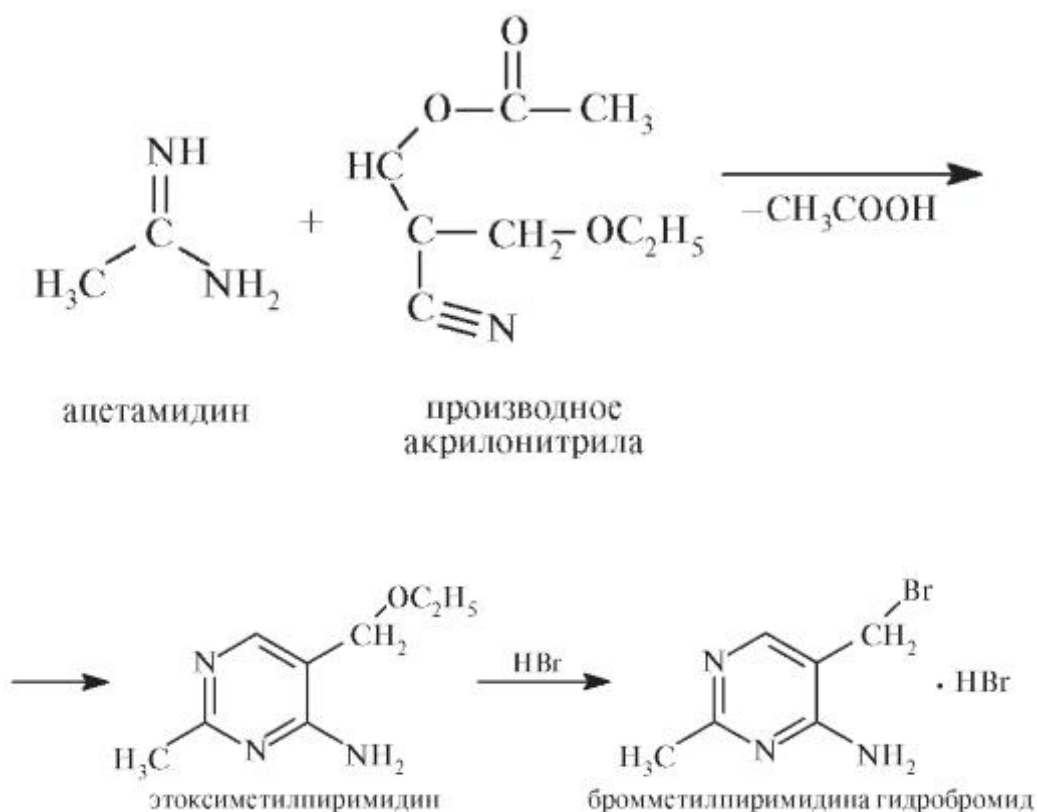
Получение

Тиамин содержится в растительных продуктах - зерновых и бобовых: отрубях семян хлебных злаков (пшеницы, овса, риса), горохе, гречихе, дрожжах; продуктах животного происхождения (нежирная свинина, печень,

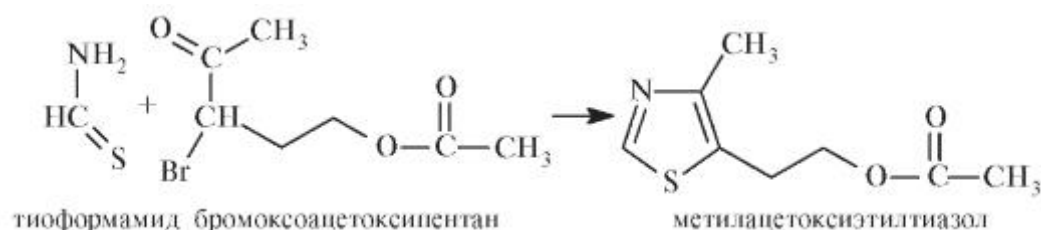
почки). Из природных источников тиамин получают с очень низким выходом.

Химический способ получения тиамина - многостадийный процесс, основные этапы которого включают синтез пиридинового и тиазолового фрагментов и реакцию между замещенным тиазолом с бромметилпиридином.

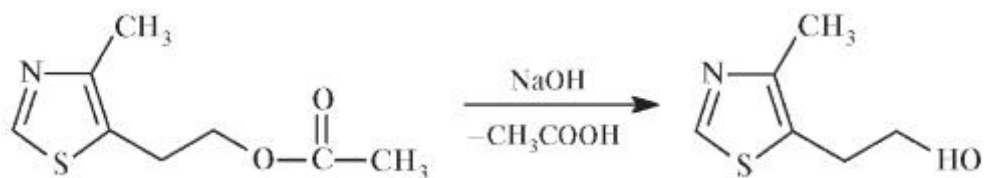
- Получение этоксиметилпиридина с последующим взаимодействием с HBr:



- Циклическая конденсация тиоформамида с бромксоацетоксипентаном:



- Щелочной гидролиз метилацетоксизтилазола:



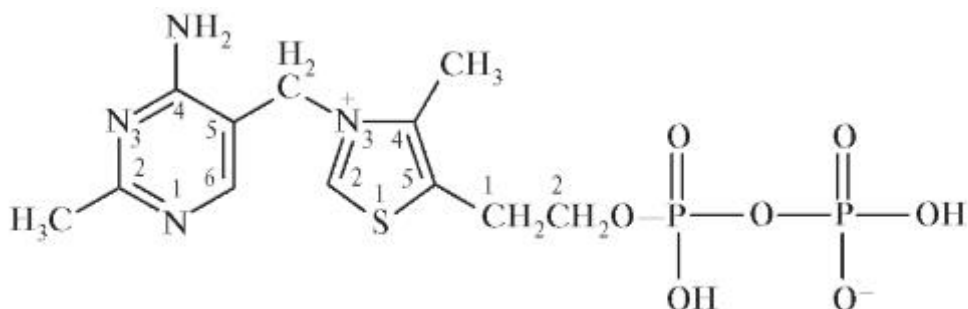
- Заключительная стадия - получение тиамин при взаимодействии замещенного тиазола с бромметилпиримидина гидробромидом:



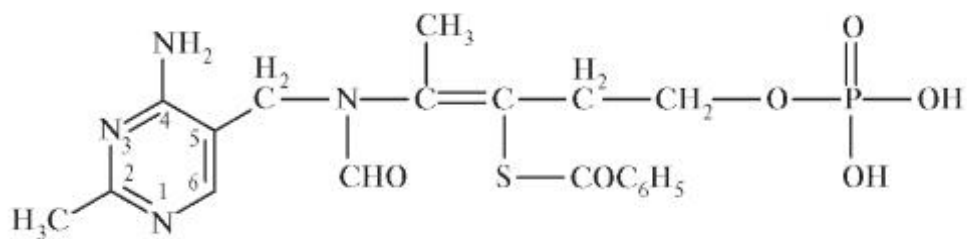
Механизмы действия и биотрансформация

В организме человека тиамин фосфорилируется в печени с образованием моно-, ди- и трифосфорных эфиров.

Кокарбоксилаза представляет собой сложный эфир тиамин и дифосфорной кислоты - тиаминдифосфат:



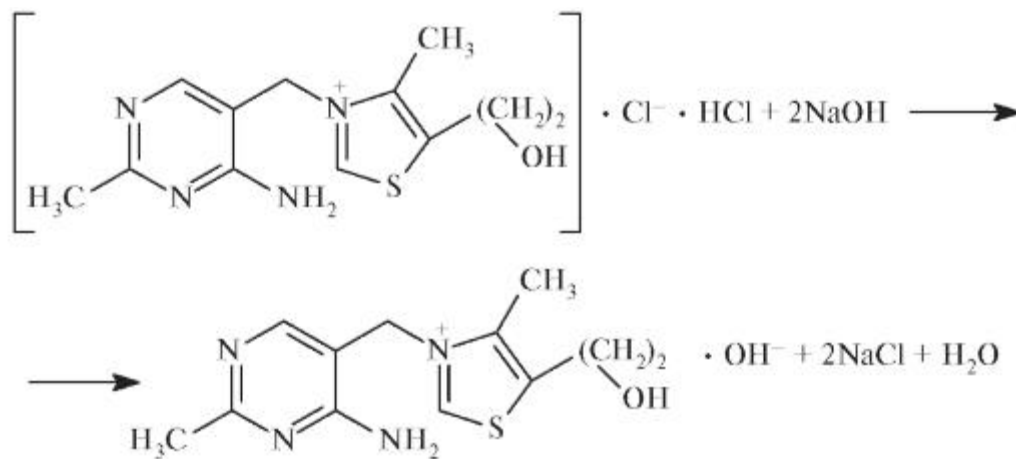
Кокарбоксилазу получают синтетическим путем. Синтетический аналог тиамин - бенфотиамин содержит раскрытый тиазоловый цикл:



По своим фармакологическим свойствам бенфотиамин близок к витамину В₁ и кокарбоксилазе, легко проникает через клеточные мембраны, устойчив к действию тиаминазы. Его назначают при авитаминозе и аритмиях. При замене метильной группы в пириимидиновом цикле на этильную, пропильную или изопропильную витаминная активность сохраняется, тогда как замещение на водород приводит к значительному снижению активности.

Возможно также количественное осаждение тиамин кремневольфрамовой, фосфорно-вольфрамовой кислотами и другими осадительными реактивами с последующим гравиметрическим или нефелометрическим определением тиамин.

Кислотно-основное титрование проводят с потенциометрическим контролем точки эквивалентности. Для этого 0,150 г субстанции растворяют в смеси из 5,0 мл 0,01 моль/л раствора HCl и 50 мл спирта этилового. Раствор субстанции титруют 0,1 моль/л раствором NaOH.



1 мл 0,1 моль/л раствора NaOH соответствует 16,86 г C₁₂H₁₈Cl₂N₄OS.
Содержание тиамин хлорида в лекарственной субстанции должно быть не менее 98,5 и не более 101,5%.

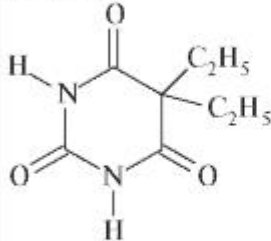
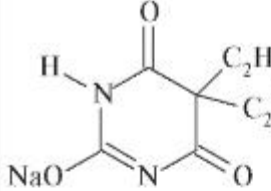
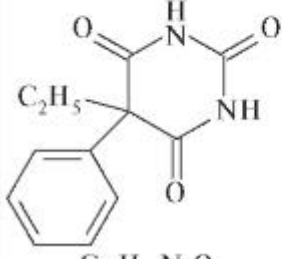
Производные барбитуровой кислоты

Производные пириимидин-2,4,6-триона - барбитуровой кислоты - применяют в медицине с начала XX столетия. Барбитуровая кислота была синтезирована

профессором органической химии Берлинской промышленной академии Адольфом фон Байером в 1863 г. В 1904 г. были открыты производные барбитуровой кислоты - барбитал и фенobarбитал.

Применение производных барбитуровой кислоты в медицинской практике основано на их свойстве вызывать состояние, близкое к физиологическому сну. Также барбитураты обладают противосудорожным и наркотическим действием (табл. 10.17).

Таблица 10.17. Лекарственные средства - производные барбитуровой кислоты

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Барбитал, <i>Barbitalum</i> Веронал, <i>Veronalum</i> 5,5-диэтил-пиримидин-2,4,6-трион  $C_8H_{12}N_2O_3$ Mr 184,2	Снотворное средство	Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 189–192 °С. Малорастворим в воде, растворим в кипящей воде и 95% спирте, легко растворим в растворах щелочей, трудно растворим в эфире и хлороформе
Барбитал натрия, <i>Barbitalum natrium</i> Мединал, <i>Medinalum</i> , 5,5-диэтилбарбитурат натрия  $C_8H_{11}N_2NaO_3$ Mr 206,2	Снотворное средство	Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ выделенной диэтилбарбитуровой кислоты 189–192 °С. Легко растворим в воде, малорастворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире. Водный раствор имеет щелочную реакцию по фенолфталеину
Фенобарбитал, <i>Phenobarbitalum</i> Люминал, <i>Luminalum</i> 5-этил-5-фенил-пиримидин-2,4,6-трион  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ Mr 232,2	Снотворное, противосудорожное средство	Белый кристаллический порошок без запаха. Очень малорастворим в холодной воде, трудно растворим в кипящей воде и хлороформе, легко растворим в 95% спирте и в растворах щелочей, растворим в эфире

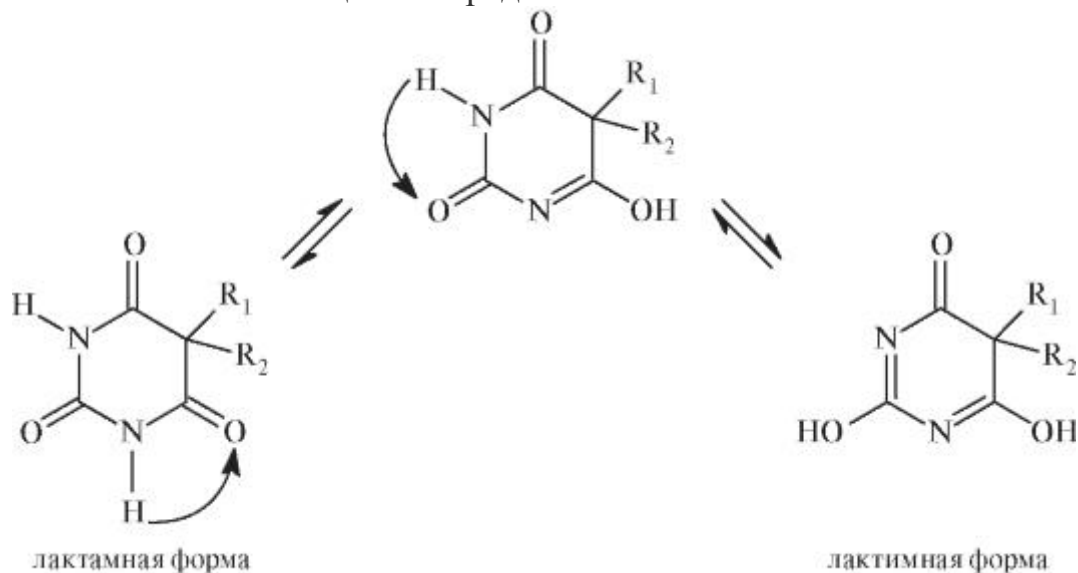
Строение и свойства

Барбитуровая кислота и ее производные относятся к циклическим уреидам - производным мочевины.

Барбитуровая кислота - кристаллическое вещество с температурой плавления 245 °С; малорастворима в холодной воде и легко в горячей. При охлаждении

из горячих водных растворов выпадает в виде кристаллов, по форме напоминающих лиру (греч. *barbitos*).

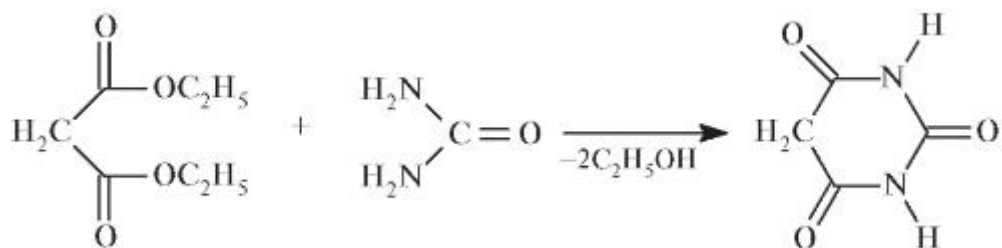
Для производных барбитуровой кислоты характерен только один тип прототропной таутомерии - лактим-лактаминный, так как водороды в положении С5 замещены на радикалы:



На примере барбитуратов удобно наблюдать корреляцию между химической структурой и биологической активностью. Так, например, введение бензоил-радикала (остаток бензойной кислоты) в молекулу фенобарбитала приводит к появлению противосудорожного эффекта.

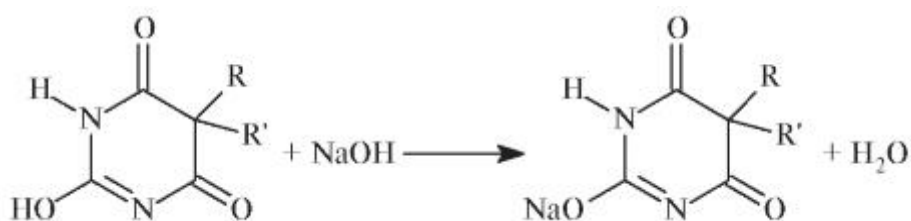
Получение

Барбитуровую кислоту получают замещением атомов водорода в NH_2 -группах мочевины на ацильные радикалы, используя диэтиловый эфир малоновой кислоты:



При синтезе производных барбитуровой кислоты применяют эфир диалкилмалоновой кислоты.

В щелочном растворе образуются однозамещенные соли барбитуровой кислоты:



Натриевую соль выделяют высаливанием, добавляя к водному раствору эфир. Таким образом получают ЛВ - производные барбитуровой кислоты, солевой формы (см. табл. 10.17). Как следует из таблицы, лекарственные средства этой группы представляют собой натриевые соли (лактимные формы) - барбитал-натрий и кислотные (лактамные) формы - барбитал, фенобарбитал.

Механизмы действия и биотрансформация

Снотворное действие барбитуратов связано с их способностью вызывать иррадиацию процесса торможения в коре головного мозга. Избирательно угнетают моторную зону головного мозга, что обуславливает их противосудорожное действие.

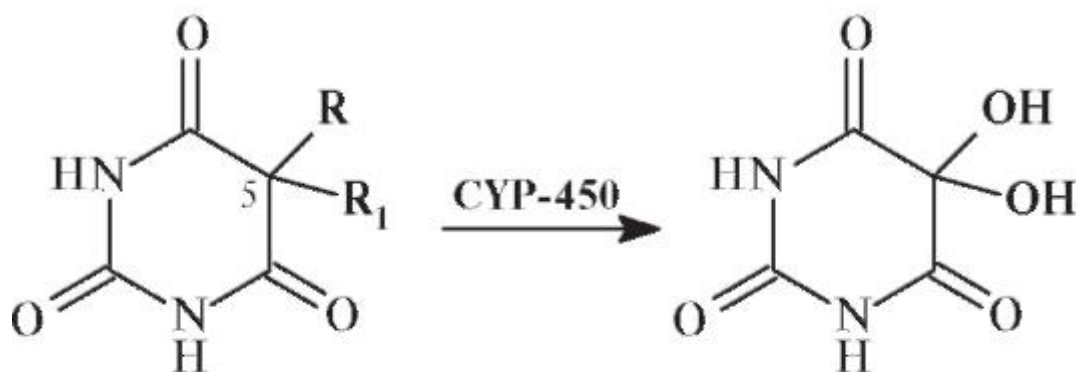
В средних терапевтических дозах барбитураты способны понижать тонус кишечной мускулатуры, что приводит к ослаблению перистальтики. Легко проходят через плацентарный барьер.

Продолжительно (медленно) действующие барбитураты выводятся преимущественно почками; непродолжительно (быстро) действующие - в значительной степени разрушаются в печени.

Особенностью барбитуратов является их способность вызывать индукцию микросомальных ферментов печени, следовательно, при повторном введении ЛС скорость их метаболизма возрастает. Это, в свою очередь, приводит к привыканию - толерантности к барбитуратам.

Основными путями биотрансформации барбитуратов является гидроксилирование и окислительное дезаминирование.

При гидроксилировании происходит окисление ксенобиотика в гидроксипроизводное под действием монооксигеназы CYP-450:



Гидроксированные метаболиты быстрее и полнее выводятся из организма.

При отравлении барбитуратами выделены синдромы:

- коматозные состояния и другие неврологические расстройства;
- нарушение внешнего дыхания;
- нарушения функций сердечно-сосудистой системы;
- трофические расстройства и нарушения функции почек. Алкоголь и антигистаминные препараты обладают синергетическим эффектом при одновременном приеме с барбитуратами.

Антидотная терапия (при неосложненной форме отравления) заключается в введении дыхательных analeптиков (бемегрид, кордиамин, эфедрин).

Контроль качества

Определение подлинности. Подлинность производных барбитуровой кислоты определяют по температуре плавления субстанций. Для этого смешивают эквивалентные количества субстанции и стандартного образца ЛВ и определяют температуру плавления смеси. Разница между точками плавления (около 190 °С для барбитала) не должна превышать 2 °С.

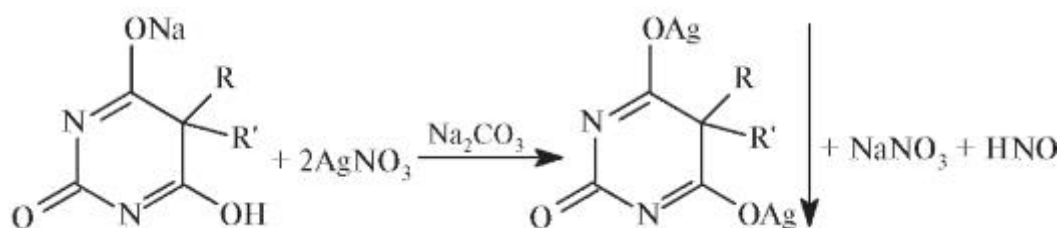
УФ-спектры барбитуратов имеют максимумы поглощения в области 220-280 нм.

ИК-спектры барбитуратов получают, применяя метод прессования в таблетках с калия бромидом в области 4000-400 см⁻¹. Полученные спектры сравнивают со спектрами стандартных образцов.

При хроматографировании растворов барбитуратов в тонком слое сорбента в качестве неподвижной фазы используют силика-

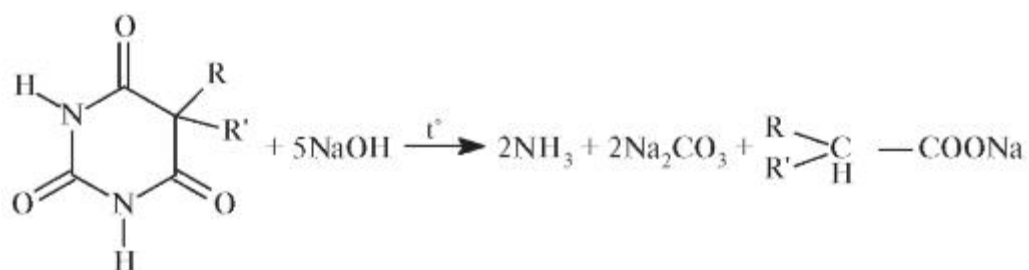
гель. Роль подвижной фазы играет смесь из 25% раствора аммиака, 96% этилового спирта и хлороформа (5:15:80). Тестируемый раствор и раствор сравнения готовят растворением 75 мг вещества в 25 мл этилового спирта. Хроматограмму облучают УФ-светом при длине волны 254 нм: пятно на хроматограмме, соответствующее определяемому веществу, должно быть идентично по положению и размеру пятну стандартного вещества.

Подлинность барбитуратов устанавливают также с помощью химических реакций. С солями тяжелых металлов образуются осадки или растворимые координационные соединения. Например, при добавлении к раствору барбитала натрия эквимолярного количества раствора серебра нитрата образуется монозамещенная растворимая соль. При избытке реактива выпадает белый осадок двузамещенной соли:



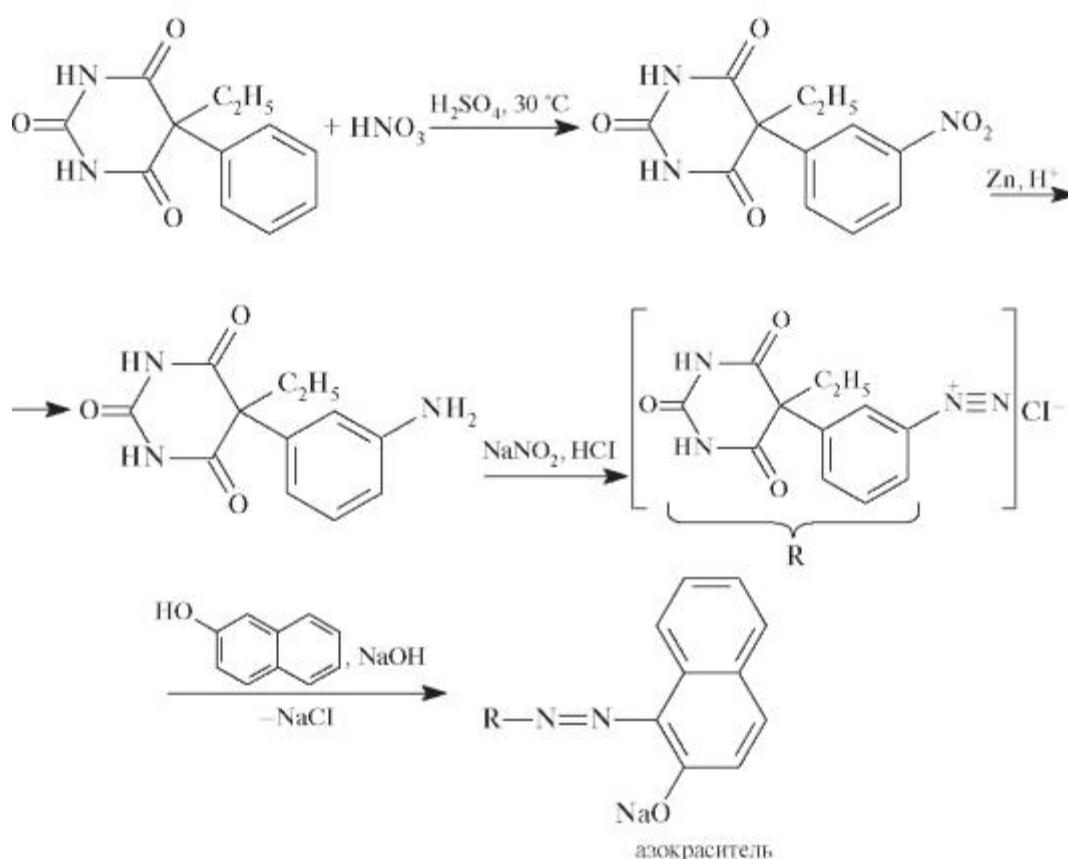
С солями Cu(II) и Fe(III) барбитураты образуют малорастворимые окрашенные координационные соединения. Эти реакции можно использовать для отличия отдельных барбитуратов. Например, в слабощелочном растворе (карбонатный буфер) барбитал с солью меди(II) образует синее окрашивание, а затем выпадает осадок красного цвета. Фенобарбитал осаждается в виде соли меди(II) с устойчивой сиреневой окраской.

При сплавлении барбитуратов со щелочами образуются продукты разложения: аммиак, карбонат натрия и натриевая соль соответствующей карбоновой кислоты. При последующем добавлении в реакционную смесь минеральной кислоты выделяется углекислый газ и ощущается запах карбоновой кислоты, вытесненной из соли:

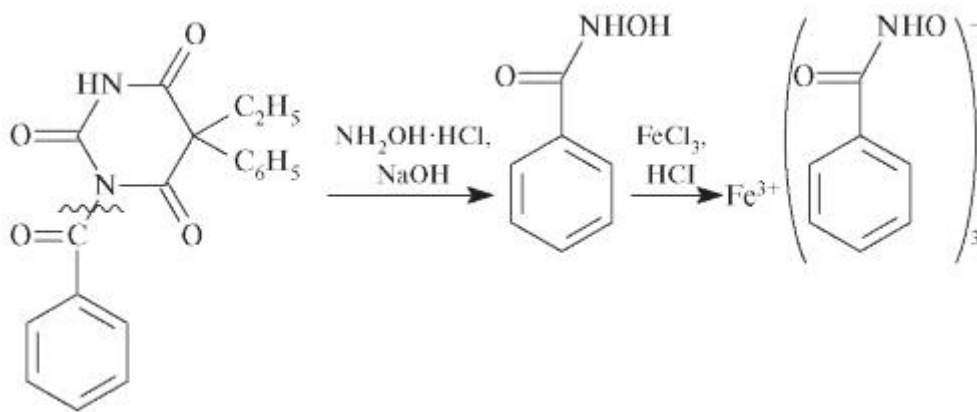




Частные реакции идентификации основаны на структурных особенностях производных барбитуровой кислоты. Например, при определении фенобарбитала используют реакцию нитрования с последующим восстановлением нитрогруппы, затем диазотирование и азосочетание (за счет фенильного заместителя в положении С5) с образованием азокрасителя вишневого цвета:



Подлинность бензобарбитала может быть установлена по реакции образования сине-фиолетового гидроксамата железа(III) (гидроксамовая реакция):



Испытания на чистоту. Испытания на чистоту барбитуратов проводят по следующим показателям.

- Потеря в массе при высушивании (летучие примеси и вода) - для фенobarбитала и барбитала - не более 0,5% из 1,0 г вещества.
- Определение остатка после сжигания (неорганические примеси) - не более 0,5% на 1,0 г вещества.

- Кислотность, цветность растворов.

- Родственные примеси. Определяют методом ТСХ. Количественное определение. Количественное определение барбитуратов проводят спектральными и титриметрическими методами:

- спектрофотометрия в УФили видимой области (после предварительно проведенной хромогенной реакции);

- кислотно-основное титрование в среде протопфильного растворителя (ДМФА, пиридин) при определении лактамных форм барбитуратов;

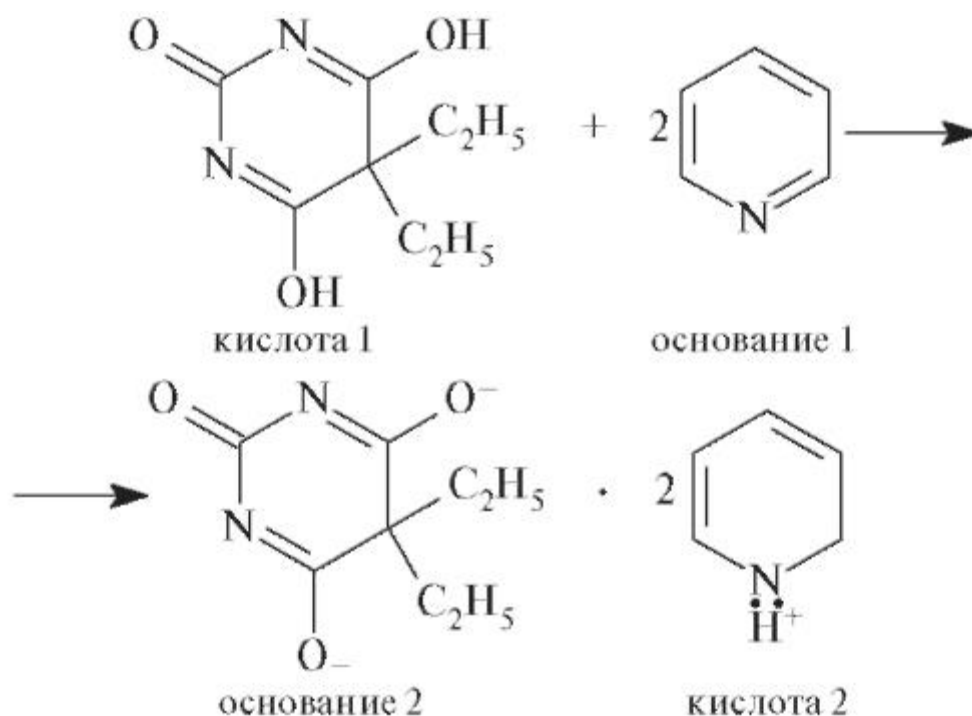
- кислотно-основное титрование в водно-спиртовой или водно-эфирной среде при определении лактимных форм барбитуратов-солей;

- аргентометрия.

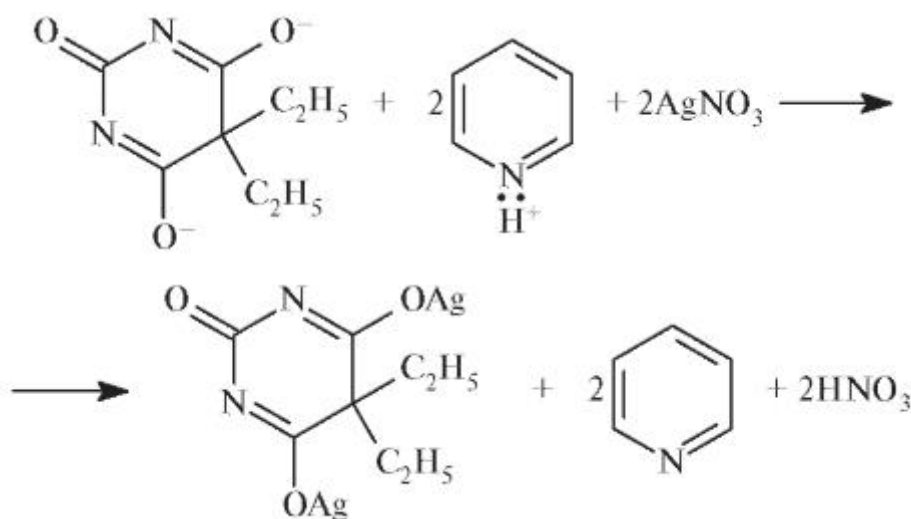
Количественное аргентометрическое определение барбитала проводят по следующей методике: 85,0 мг субстанции растворяют в 5 мл пиридина, добавляют 0,5 мл раствора тимолфалеина и 10 мл раствора серебра нитрата, приготовленного на пиридине. Титруют 0,1 моль/л спиртовым раствором NaOH до появления синего окрашивания смеси.

Рассмотрим отдельные этапы количественного анализа.

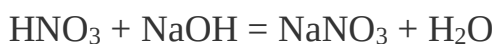
- Растворитель-пиридин, проявляя свойства основания, присоединяет протоны, барбитал - отдает протоны, проявляя свойства кислоты. При этом образуются сопряженные кислота и основание (ионная пара):



- Добавление к смеси раствора AgNO_3 приводит к образованию дизамещенной серебряной соли барбитала, регенерации растворителя и выделению эквивалентного количества азотной кислоты (заместителя):



- На заключительном этапе азотную кислоту количественно оттитровывают раствором NaOH :

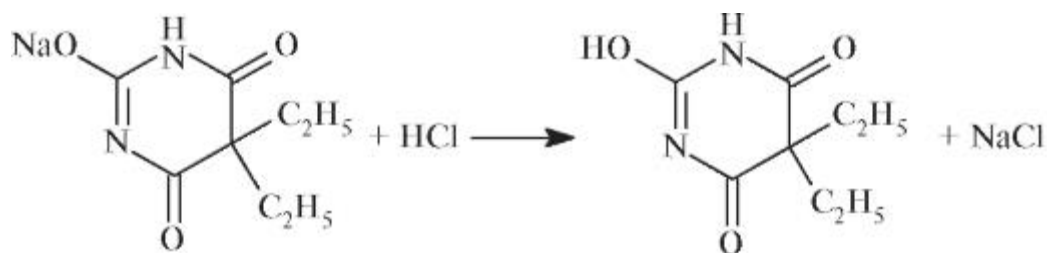


1 мл 0,1 моль/л спиртового раствора натрия гидроксида эквивалентен 9,21 мг барбитала.

Водные растворы натриевых солей барбитуратов количественно определяют титрованием 0,1 моль/л раствором HCl с индикатором метиловым оранжевым при добавлении органического растворителя для экстракции образующейся слабой кислоты (лактимная форма).

При титровании происходит вытеснение слабой кислоты из

соли:



Контрольные вопросы и задания

- Напишите структурную формулу, дайте рациональное название; перечислите лекарственные формы препаратов тиамин. Охарактеризуйте биологическую роль тиамин в организме.
- Объясните основную природу тиамин, поясните, почему он образует двойные соли?
- Объясните причину нестабильности тиамин в щелочной среде. Напишите химические реакции, отражающие превращения тиамин под действием щелочи.
- Что такое тиохромная проба? Объясните ее химический механизм, охарактеризуйте условия проведения, специфичность и чувствительность. Укажите значение данной реакции для контроля качества ЛС.
- Перечислите возможные методы количественного определения тиамин хлорида (бромид). Объясните их сущность, напишите уравнения реакций.
- Перечислите ЛС, относящиеся к производным пиридин-2,4,6-триона. Напишите их структурные формулы, приведите названия по систематической номенклатуре.
- Чем обусловлена лактим-лактаминная таутомерия производных пиридина?

- Охарактеризуйте кислотно-основные свойства производных пиримидина. Как проявляются эти свойства при идентификации и количественном определении лекарственных веществ данной группы?
- Чем обусловлена способность барбитуратов вступать в реакцию комплексообразования с солями тяжелых металлов?
- Решите задачу. *Rp: Barbitali 0,1 Glucosi 0,3 M.f.p.*

D.t.d. № 20

S. По 1 порошку 2 раза в день.

■ Для количественного определения содержания барбитала 50 мг препарата растворили в 2 мл спирта, нейтрализованного по смешанному индикатору (тимоловый синий + фенолфталеин), и оттитровали 0,1 моль/л раствором NaOH до сине-фиолетового окрашивания.

■ Напишите уравнение реакции, соответствующей количественному определению.

■ Рассчитайте титр соответствия и объем рабочего раствора $V_{\text{теор}}$.

■ В соответствии с приказом № 305 от 16.10.1997 г. «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении ЛС и фасовке промышленной продукции в аптеках» рассчитайте интервал допустимых отклонений от прописанной массы действующего вещества.

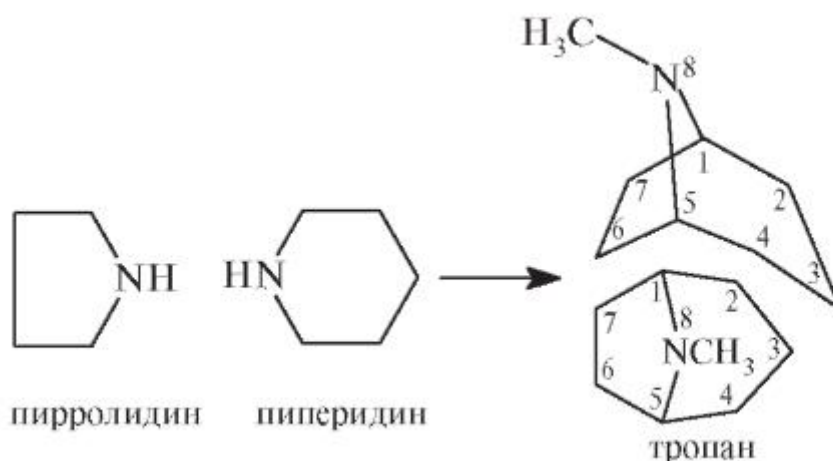
■ Правильно ли приготовлена лекарственная форма, если на титрование навески порошка был затрачен объем рабочего раствора $V = 0,71$ мл?

Производные тропана

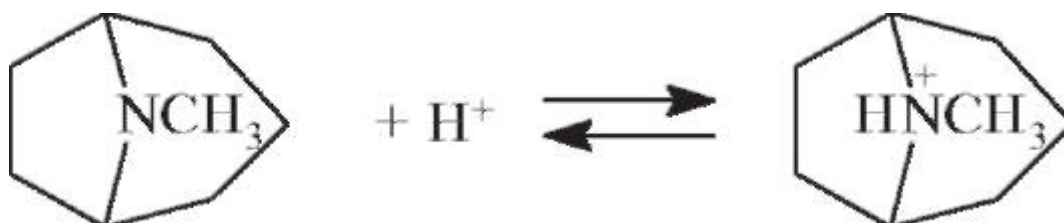
К производным тропана относятся ЛВ фармакологических групп:

- м-холинолитики (атропин, скополамин, гоматропин) - блокируют м-холинорецепторы в области окончаний парасимпатических нервных волокон; применяют как спазмолитические средства с мидриатическим эффектом (расширение зрачка);
- опиоидный анальгетик кокаин - обладает местной анестезирующей активностью и наркотическим эффектом.

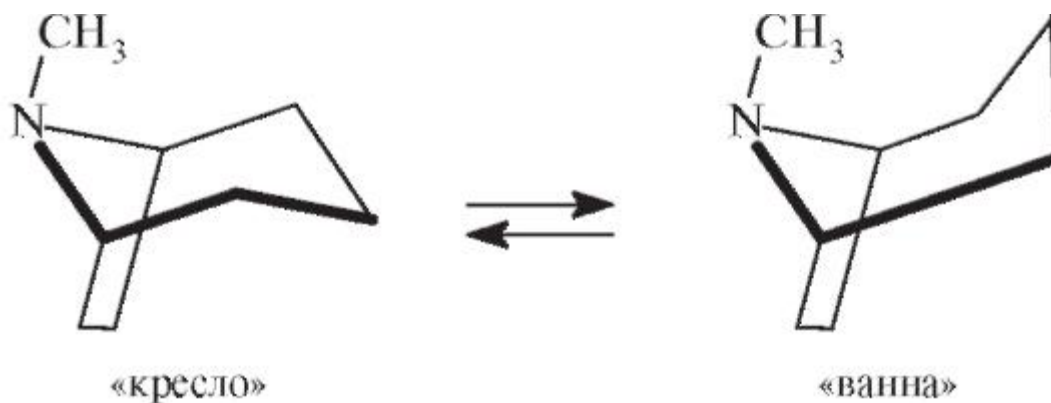
Тропан (8-метил-8-азабицикло-[8,5,1]октан) - бициклическое соединение, включающее два конденсированных цикла - пирролидиновый и пиперидиновый, связанные общей группой $-NCH_3$.



Тропан как основание протонируется по азоту с образованием ониевого иона:



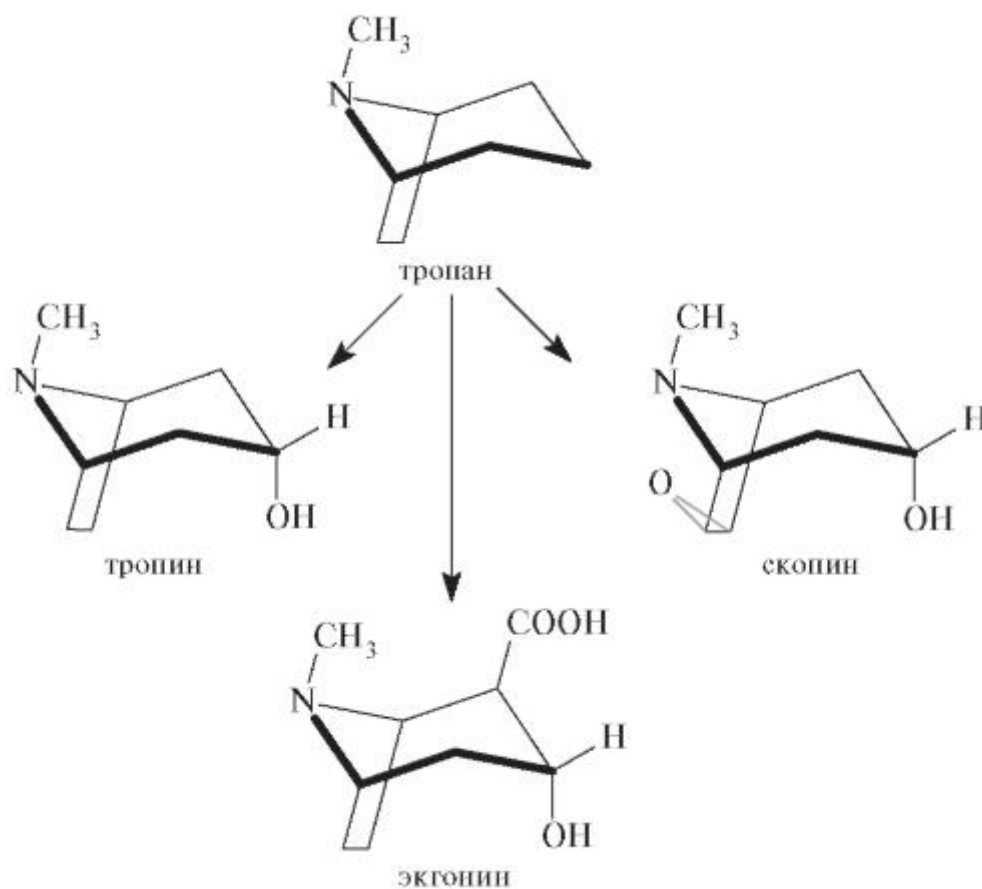
Тропановый цикл - неплоский и существует в виде разнообразных конформаций («кресло», «ванна»), находящихся в равновесии. Наиболее устойчивой является конформация «кресло»:



Стереоизомерия имеет большое значение для проявления фармакологической активности тропановых алкалоидов. Производные тропана содержат 4 асимметрических атома углерода. Из-за мостиковой бициклической структуры тропана возможно существование только 8 изомеров, отличающихся расположением заместителей у атомов C2 и C3 тропанового цикла.

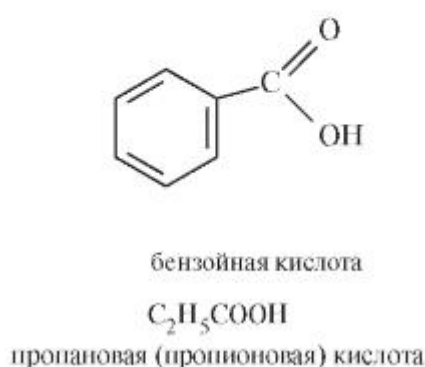
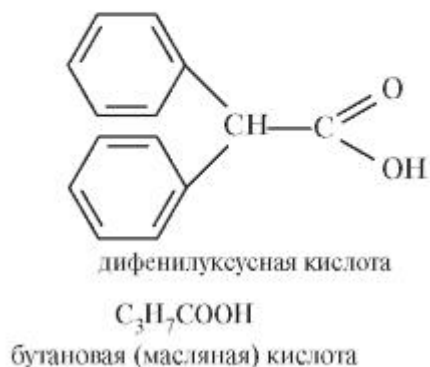
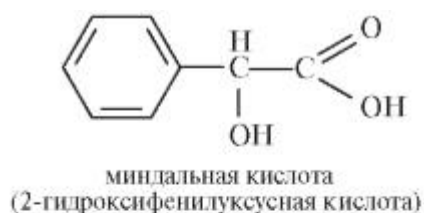
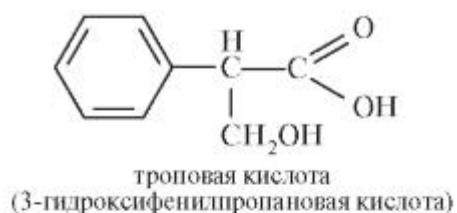
Выделяют следующие группы лекарственных средств, производных тропана: производные аминспиртов тропина и скопина, содержащего эпокси группу

(алкалоиды из растений семейства пасленовых *Solanaceae*), и гидроксиаминокислоты эргонины (алкалоид кокаин из растений *Erythroxylon coca Lam*):

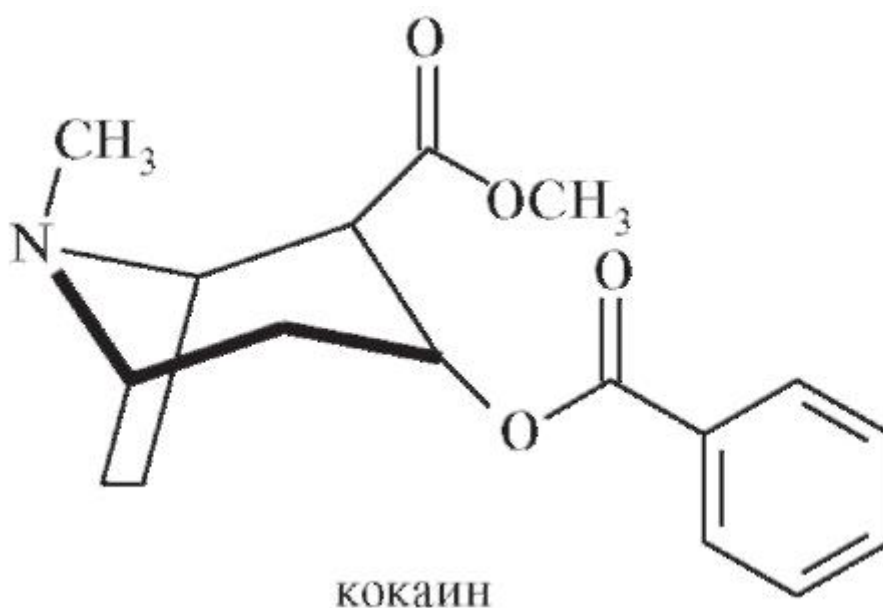


Тропин имеет конформацию «кресло» с аксиальным положением спиртового гидроксила, эргонин - конформацию «кресло» с экваториальным положением спиртового гидроксила.

Производные тропана представляют собой сложные эфиры, образованные спиртом тропином/скопином или гидроксикислотой эргонином и следующими карбоновыми кислотами:

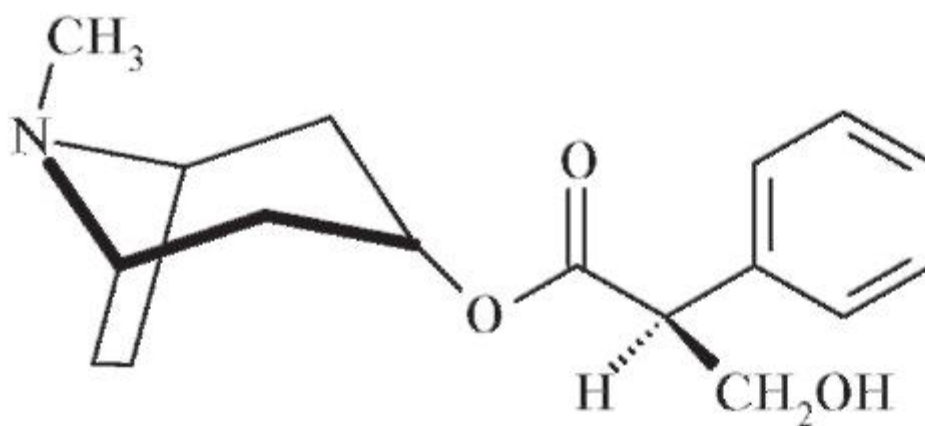


Например, кокаин - это сложный эфир эгонины и бензойной кислоты. Известно, что за анестезирующее действие алкалоида ответственны структурные фрагменты - бензольное кольцо, сложноэфирные группы и алифатическая аминогруппа:



Наибольшей анестезирующей активностью обладает левовращающая форма кокаина.

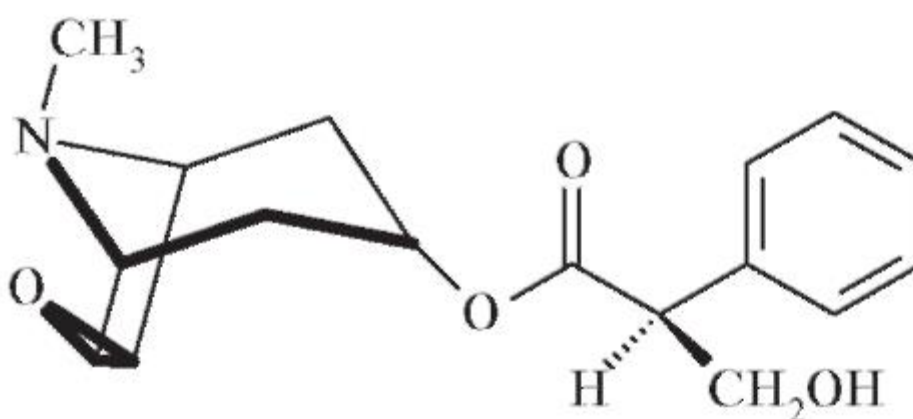
Гиосциамин - один из важнейших алкалоидов из растений семейства пасленовых - представляет собой сложный эфир тропина и троповой кислоты. В нативном состоянии гиосциамин существует в виде левовращающей формы:



(S)(-)-гиосциамин

Известно, что активность левовращающей формы гиосциамина в проявлении мидриатического действия в десятки раз больше активности правовращающей формы.

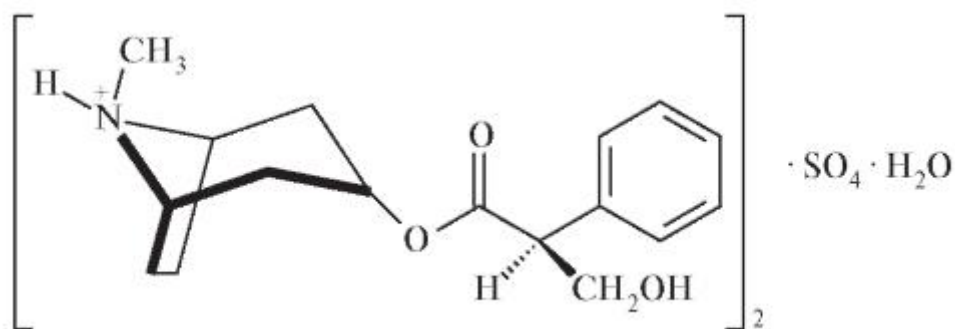
Структурное отличие скополамина от гиосциамина заключается в присутствии в его молекуле эпоксигруппы.



скополамин

В процессе выделения алкалоидов гиосциамина и скополамина из растений происходит их рацемизация. Оптически неактивная форма гиосциамина известна как ЛВ атропин.

Атропина сульфат Строение и свойства



Атропина сульфат - моногидрат, соль, образованная органическим основанием атропином и серной кислотой (табл. 10.18). Центром основности выступает аминогруппа в тропановом цикле. Атропина сульфат - рацемат - смесь равных количеств двух энантиомеров, следовательно, он не обладает оптической активностью.

Химические свойства атропина сульфата обусловлены тем, что это - соль четвертичного аммониевого основания, следовательно, возможны реакции с общеалкалоидными осадительными реактивами, осаждение основания из соли, связывание ионов SO_4^{2-} . Как сложный эфир ЛВ вступает в гидроксамовую реакцию, реакции гидролитического расщепления и переэтерификации. Реакционная способность атропина сульфата обусловлена также присутствием остатка троповой кислоты, что проявляется в характерной реакции Витали-Морена.

Получение

Источником получения алкалоидов группы тропана являются корни, листья и семена растений семейства пасленовых - красавка (*Atropa belladonna* L), дурман (*Datura stramonium* L), белена (*Hyoscyamus niger* L.).

Атропин впервые был выделен из красавки в 1833 г. Однако содержание алкалоида гиосциамина в растении незначительное, всего от 0,1 до 0,5%.

Таблица 10.18. Лекарственное средство атропина сульфат - производное тропана

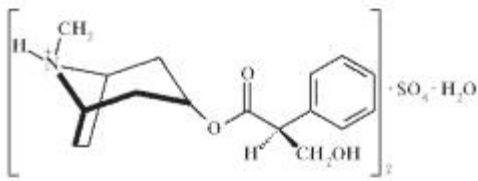
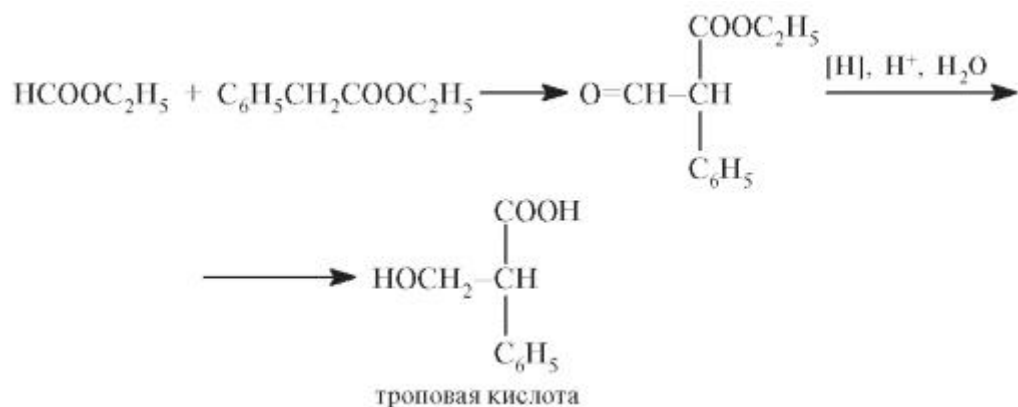
Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Атропина сульфат, <i>Atropini sulfas</i> (1R,3R,5S)-3-[(RS)-(3-гидрокси-2-фенилпропионил)окси]-8-метил-8-азабицикло-[8,5,1]-октан сульфат моногидрат  $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S \cdot H_2O$ Mr 694,8	м-Холинолитик. Применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистите, желчно-каменной болезни, при спазмах желудка и мочевыводящих путей, бронхиальной астме; для уменьшения секреции слюнных, желудочных и бронхиальных желез; в офтальмологической практике для расширения зрачка и лечения острых воспалительных заболеваний	Белый кристаллический или слегка комкующийся порошок без запаха. Легко растворим в воде и спирте, практически нерастворим в хлороформе и эфире

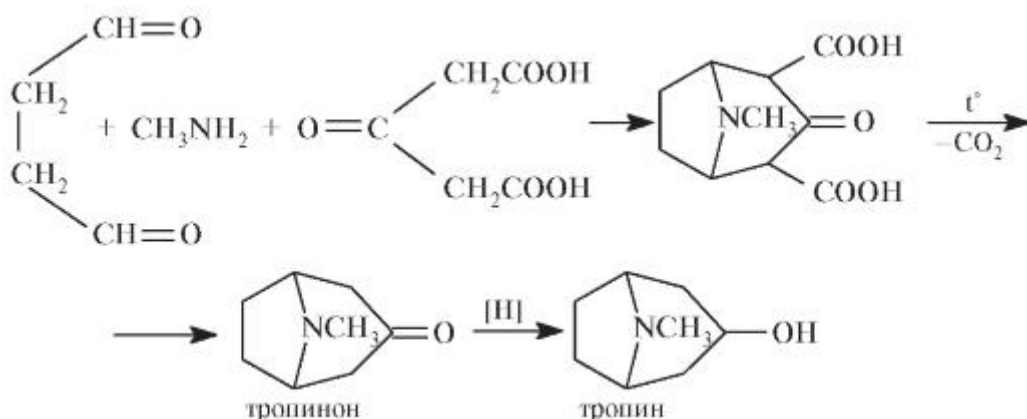
Схема синтеза атропина включает три стадии: получение троповой кислоты, спирта тропина и реакция этерификации.

- Исходными веществами для синтеза троповой кислоты являются этилформиат и этиловый эфир фенилуксусной кислоты, которые вступают в реакцию сложноэфирной

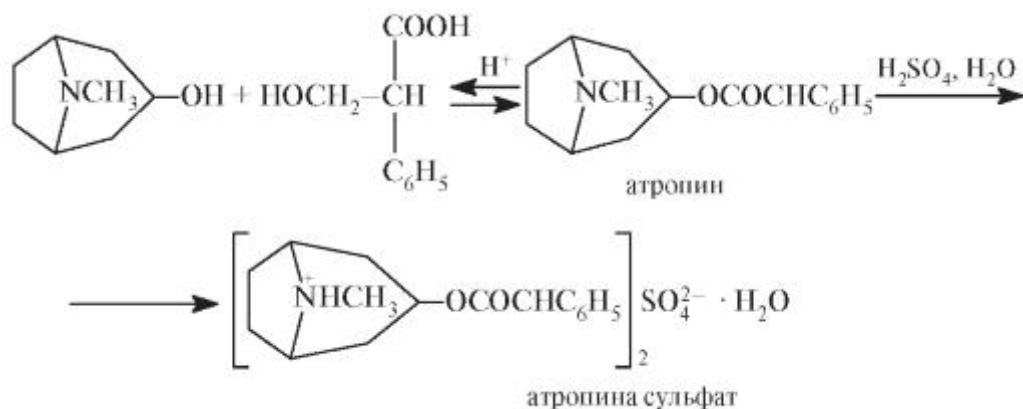
конденсации. Восстановление и гидролиз образующегося эфира приводят к получению рацемата троповой кислоты:



- Конденсация янтарного альдегида, метиламина и ацетондикарбоновой кислоты (Шопф К., 1937) приводит к получению тропинона, который восстанавливают до спирта тропина:



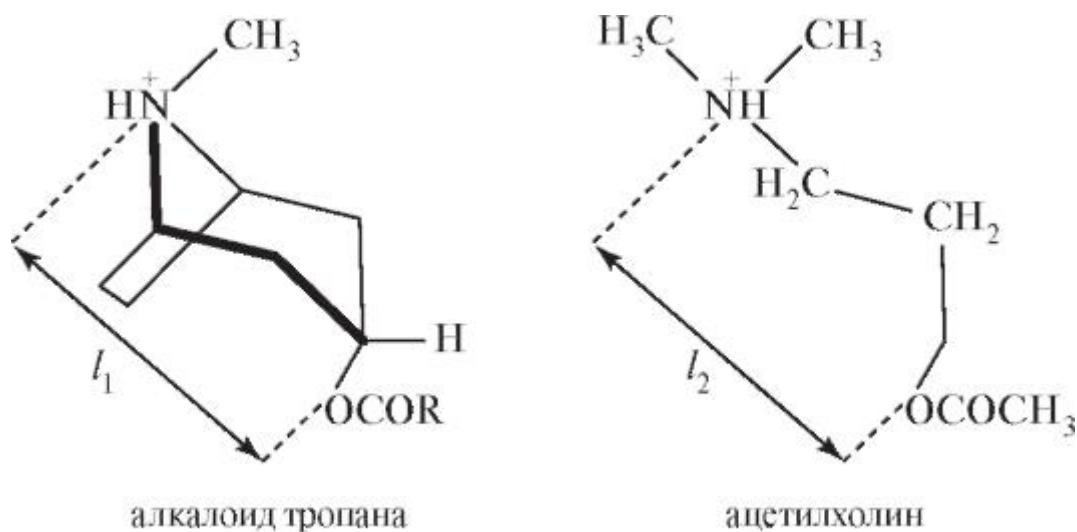
- Этерификация полученных тропина и троповой кислоты с последующей нейтрализацией серной кислотой с образованием соли атропина:



Механизмы действия и биотрансформация

Производные тропана по биологическому действию являются экзогенными лигандами - антагонистами ацетилхолина, т.е. ж-холиноблокаторами. Блокируя ж-холинорецепторы, они делают их нечувствительными к ацетилхолину. Способность связываться с холинорецепторами объясняется

структурным и геометрическим сходством алкалоидов тропана с ацетилхолином ($l_1 = l_2$):



Результатом такого воздействия является: уменьшение секреции слюнных, желудочных, бронхиальных, потовых желез, поджелудочной железы; учащение сердечных сокращений; понижение тонуса гладкомышечных органов; расширение зрачка; снижение дрожания и мышечного напряжения у больных паркинсонизмом и т.д.

Однако влияние соединений этого класса на периферические ж-холинорецепторы приводит к осложнениям, что затрудняет их длительное применение.

Контроль качества

Определение подлинности. Для 2% водного раствора атропина сульфата рН от 4,5 до 6,2.

Особенностью испытания качества атропина сульфата является отсутствие оптического вращения его водного раствора (рацемат). Угол оптического вращения 10% водного раствора ЛВ должен быть от $-0,05^\circ$ до $+0,05^\circ$.

ИК-спектр тестируемого образца атропина сульфата сравнивают со спектром стандартного образца ЛВ, используя диски с калия бромидом.

Подлинность атропина сульфата устанавливают также методом ТСХ, в качестве неподвижной фазы выступает силикагель. Состав

подвижной фазы - ацетон, вода, концентрированный раствор аммиака в соотношении 90:7:3.

Методика

- Приготовление растворов.

- Испытуемый раствор. 0,2 г исследуемой субстанции растворяют в метаноле и доводят общий объем до 10 мл.

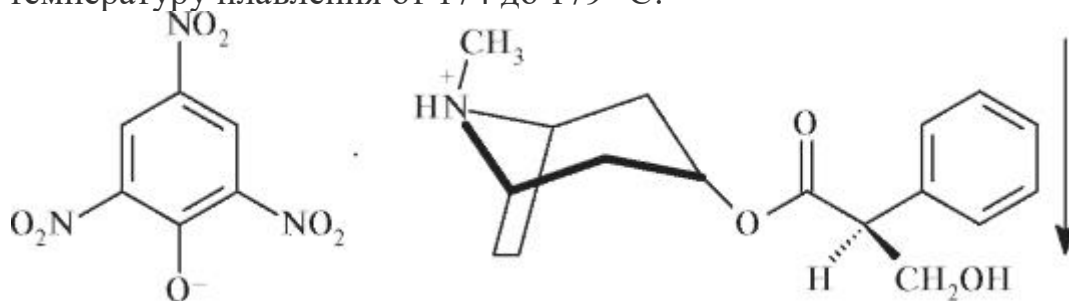
- Раствор сравнения (а) готовят растворением 1 мл стандартного образца атропина сульфата в метаноле общим объемом 100 мл.

- Раствор сравнения (б) готовят растворением 5 мл раствора сравнения (а) в метаноле общим объемом 10 мл.

- На хроматографическую пластину наносят 10 мкл каждого раствора. Пластику опускают в смесь органических растворителей - подвижную фазу. После полного прекращения продвижения фронта растворителей пластину извлекают из камеры и высушивают в течение 15 мин при температуре 100-105 °С; проявитель - калия йодовисмутат $K[BiI_4]$.

- Пятно на хроматограмме, полученное с испытуемым раствором, должно быть равнозначно пятнам, полученным для растворов сравнения (а) и (б).

Как четвертичное аммониевое основание, атропина сульфат вступает в реакции с общеалкалоидными реактивами, например с пикриновой кислотой. Осадок, промытый водой и высушенный при 100- 105 °С в течение 2 ч, имеет температуру плавления от 174 до 179 °С:



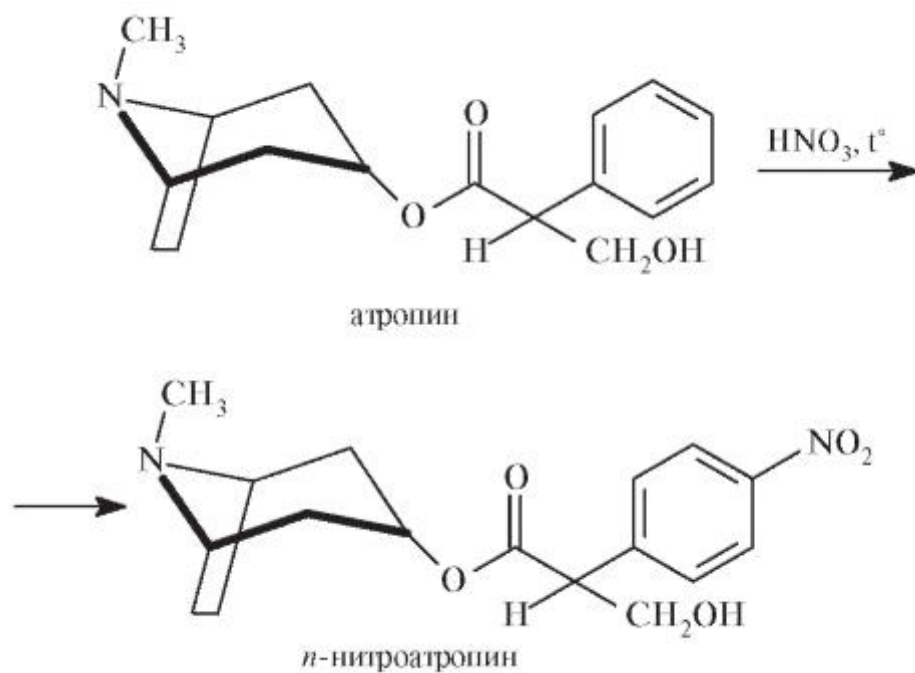
Общей реакцией на алкалоиды тропана является реакция Витали-Морена, названная по имени ученых - Витали, открывшего реакцию в 1881 г., и Морена, позднее модифицировавшего ее.

Около 1 мг субстанции выпаривают на водяной бане с концентрированной HNO_3 . Образовавшийся остаток растворяют в 2 мл ацетона и добавляют 0,1 мл 1 моль/л спиртового раствора щелочи. Появляется фиолетовое окрашивание.

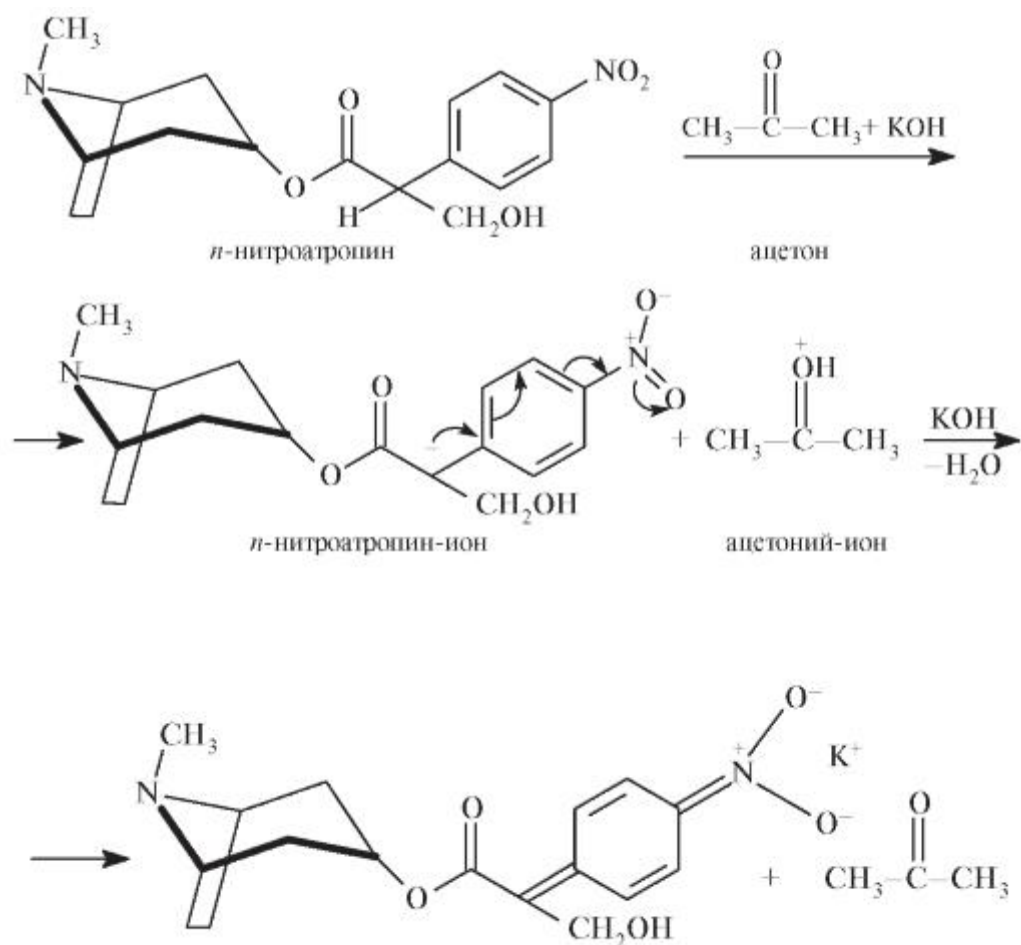
Эту реакцию используют для испытания подлинности атропина сульфата, скополамина гидробромида и синтетических аналогов производных тропана.

Рассмотрим возможный механизм реакции.

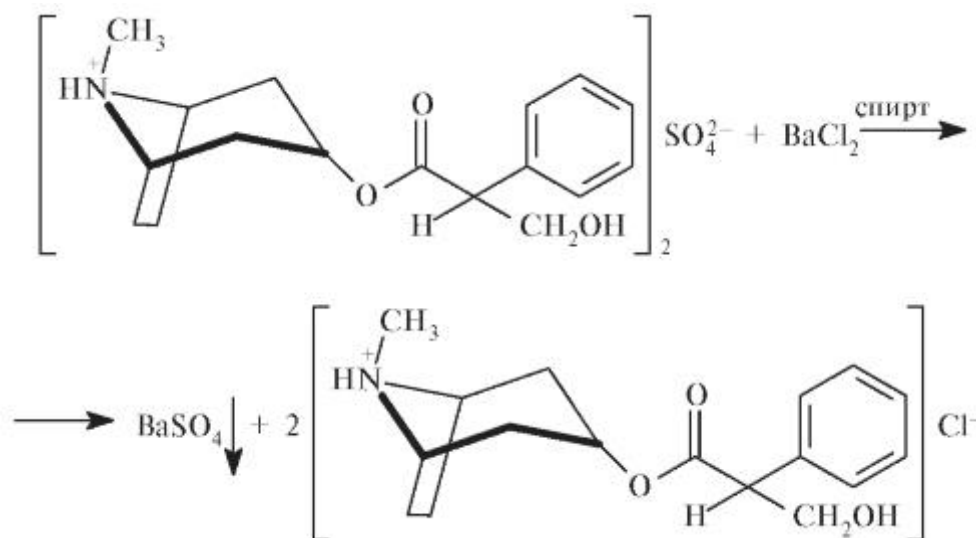
Атропин реагирует с концентрированной азотной кислотой при нагревании с образованием я-нитроатропина - вещества желтого цвета:



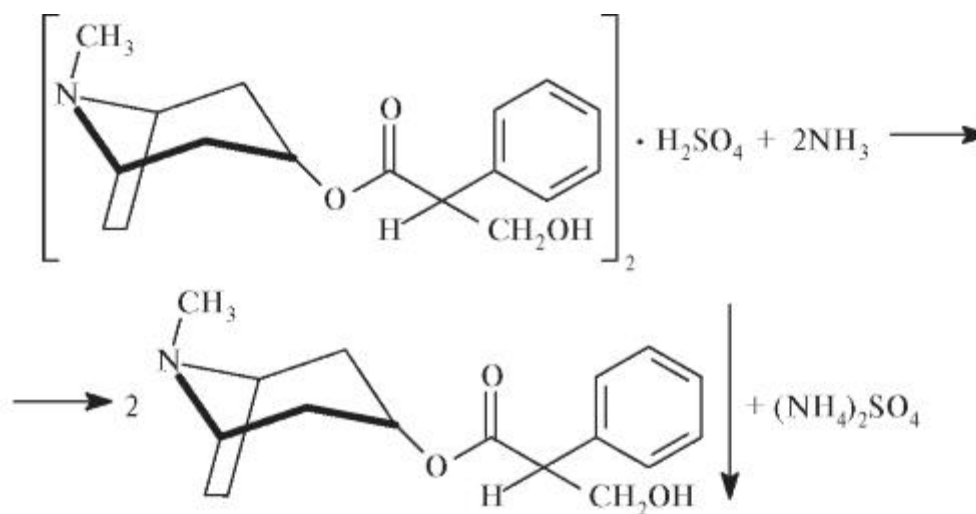
При растворении остатка после выпаривания в ацетоне с последующим добавлением щелочи происходит образование нитроната калия:



Фармакопейной реакцией подлинности атропина сульфата является реакция на ионы SO_4^{2-} - осаждение нерастворимого осадка BaSO_4 белого цвета:



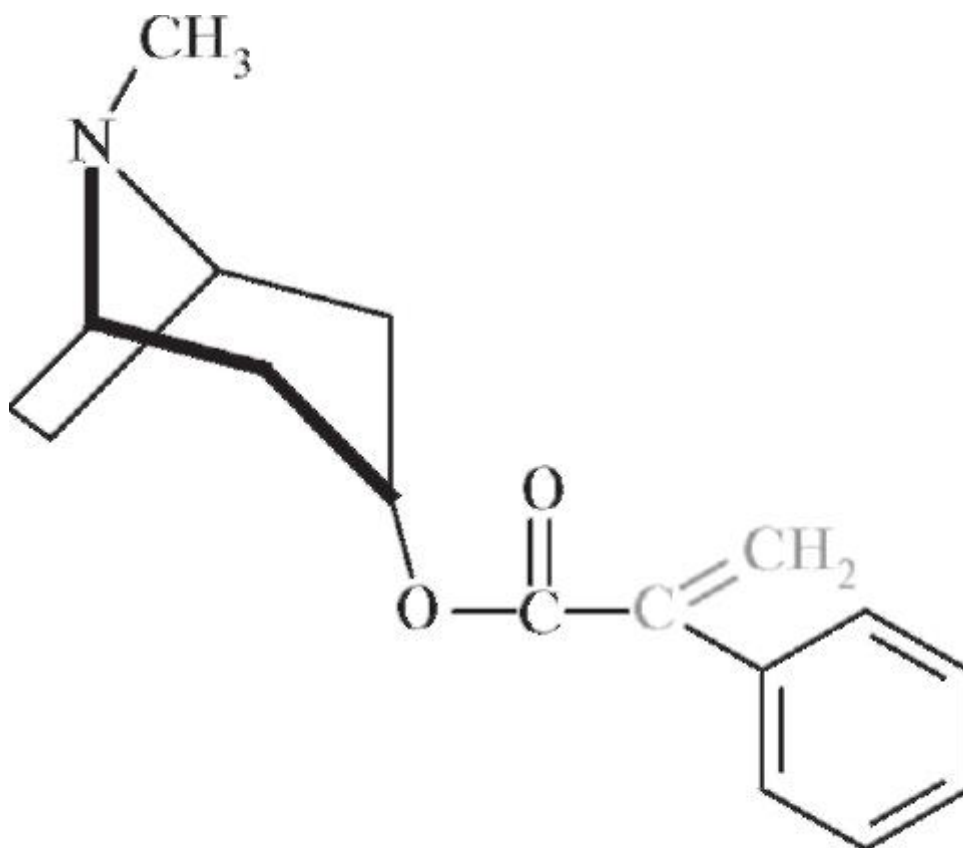
Идентифицировать атропина сульфат можно по температуре плавления основания атропина, которое медленно выделяется при прибавлении аммиака:



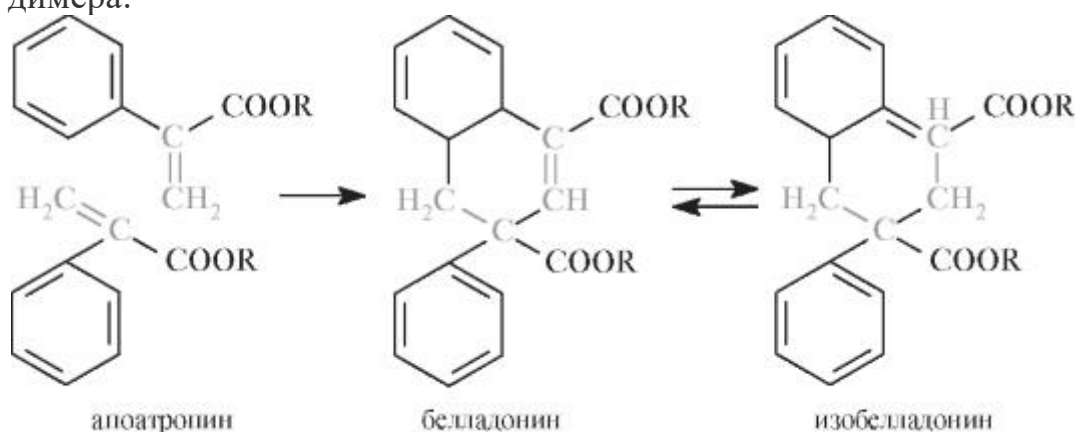
Высушенные при температуре не менее 120°C до постоянной массы кристаллы основания атропина плавятся при 190°C с разложением.

Испытания на чистоту. Родственные примеси в субстанции ЛВ идентифицируют методом ТСХ.

Апоатропин - недопустимая примесь в фармацевтической субстанции тропановых алкалоидов - содержит в молекуле кратную связь $\text{C}=\text{C}$, обуславливающую значительную реакционную способность вещества:



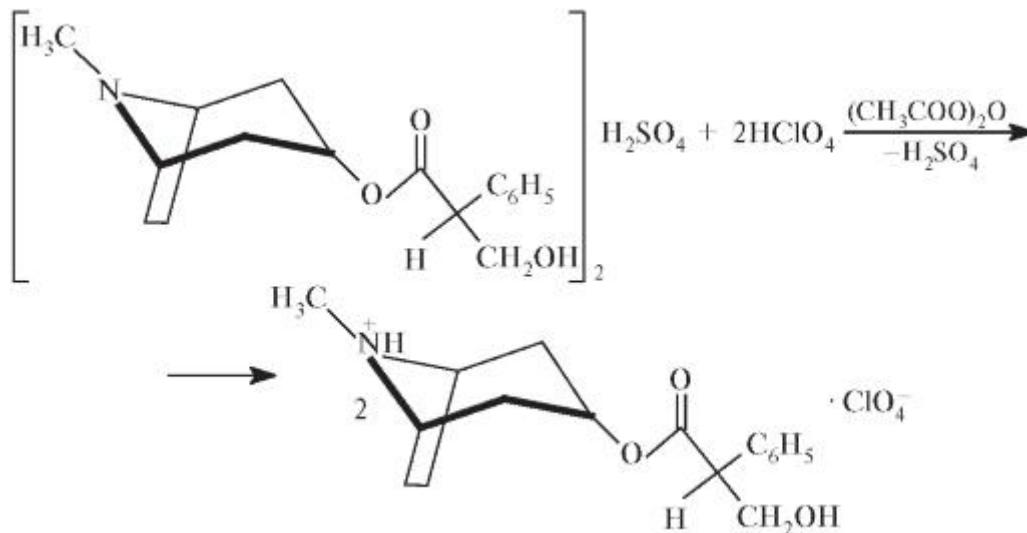
Обнаружить примесь апоатропина можно по следующей методике: к 5 мл 1,5% водного раствора атропина сульфата прибавляют 2 мл 6 моль/л раствора аммиака и энергично встряхивают. Допустимо появление легкой опалесценции, недопустимо быстрое появление муты или выделение осадка димера:



Примесь апоатропина в безводной субстанции атропина сульфата устанавливают также спектрофотометрически по поглощению при 245 нм.

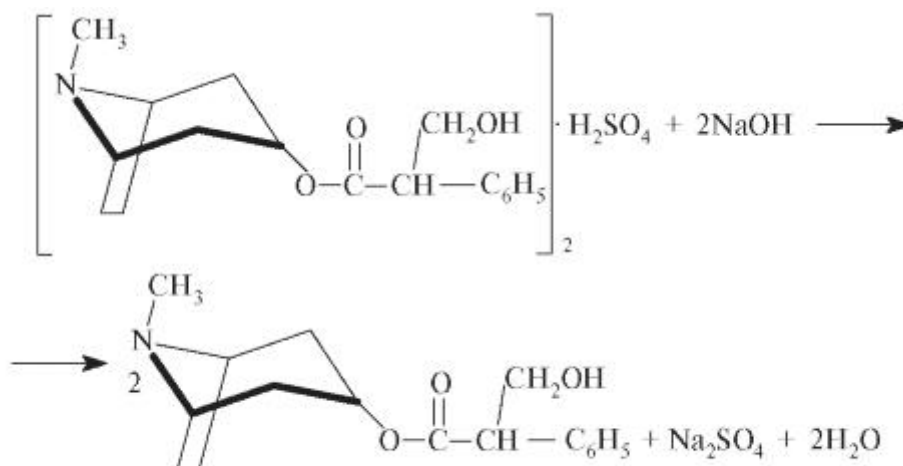
- Летучие примеси - не более 4,0%.
- Сульфатная зола - не более 0,1%.

Количественное определение. Количественное определение атропина сульфата проводят титрованием в неводной среде. Для этого 0,500 г безводной субстанции атропина сульфата растворяют в 30 мл уксусного ангидрида, при необходимости нагревают. Титруют 0,1 моль/л раствором HClO_4 , определяя конец титрования потенциометрически.



1 мл 0,1 моль/л HClO_4 эквивалентен 67,68 мг $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$.

Определить содержание действующего вещества в атропина сульфате можно также методом кислотно-основного титрования в водноспиртовой среде с использованием титрованного раствора щелочи:



1 мл 0,05 моль/л NaOH эквивалентен 17,37 мг $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Контрольные вопросы и задания

- Из каких структурных фрагментов состоит тропановый цикл? Какая группа является общей в связывании двух гетероциклов? Охарактеризуйте химические свойства тропана.
 - Какая конформация наиболее устойчива для производных тропана? Изобразите эту форму тропанового цикла.
 - Какие структурные фрагменты составляют молекулы атропина сульфата, скополамина гидробромида, кокаина гидрохлорида? Назовите их. Что собой представляют производные тропана с точки зрения их строения?
 - Перечислите основные этапы синтеза тропановых алкалоидов. Напишите соответствующие уравнения на примере атропина сульфата.
 - Приведите примеры реакций, подтверждающих принадлежность тропановых алкалоидов к азотистым основаниям.
 - Как называется общегрупповая реакция тропановых алкалоидов? Напишите и поясните ее механизм на примере атропина сульфата. Какие ЛВ группы тропана не вступают в данную реакцию?
 - Поясните причины реакции выделения основания атропина сульфата в растворе аммиака? О чем свидетельствует быстрое появление мути в смеси?
 - Перечислите примеси в субстанции атропина сульфата. Дифференцируйте их на допустимые и недопустимые.
 - Объясните особенность количественного кислотноосновного титрования атропина сульфата в разных средах. Какую реакцию применяют при внутриаптечном экспрессанализе?
 - Согласно ФС, субстанция «Кокаина гидрохлорид» должна содержать не менее 99,0 и не более 101,1% действующего вещества в пересчете на сухое вещество. Навеску анализируемой субстанции растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты с добавлением уксусного ангидрида. Добавляют 2 капли индикатора - кристаллического фиолетового. Титруют 0,1 моль/л раствором хлорной кислоты. Масса навески составляет $m = 0,495$ г, $K = 1,008$, $M_r = 339,82$.
- Рассчитайте молярную массу эквивалента кокаина гидрохлорида.
 - Рассчитайте титр соответствия.
 - Рассчитайте теоретический объем титранта при количественном определении кокаина гидрохлорида.

■ Каково содержание действующего вещества во взятой навеске, если на титрование израсходован объем титранта $V = 14,63$ мл?

■ Сделать вывод о соответствии данной субстанции требованиям ФС.

• Для проведения внутриаптечного анализа поступила лекарственная форма, изготовленная по приведенной ниже прописи. При химическом контроле установлено содержание атропина сульфата $m = 0,091$ г, натрия хлорида - $0,098$ г. Правильно ли приготовлены глазные капли? *Rp: Sol. Atropini sulfatis 1% - 10 ml Sterilizetur!*

Производные хинолина

ЛС, производные хинолина, относятся к следующим двум фармакологическим группам:

1) синтетические антибактериальные средства:

- препараты хинина;
- производные 4-аминохинолина (хлорохин, гидроксихлорохин, трихомонацид);
- производные 8-гидроксихинолина (хинозол, хлорхиналдол, нитроксолин - 5-НОК, энтеросептол);
- фторхинолоны - офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин;

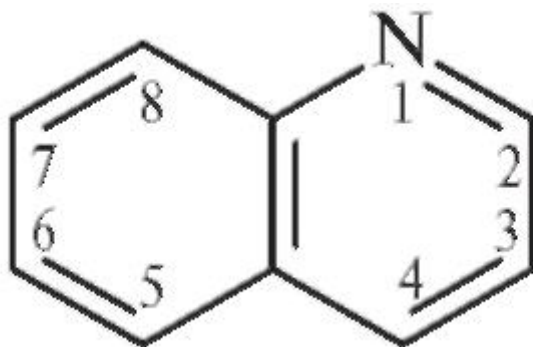
2) антиаритмические средства - хинидин и хлорохин.

Хинолин и его производные являются представителями большой группы синтетических соединений и веществ растительного происхождения - алкалоидов (от араб. *al-qali* - щелочь). Основные свойства этих соединений обусловлены присутствием третичного атома азота (азотсодержащий гетероцикл).

В странах Южной Америки встречается дикорастущее, а в Индии культивируется хинное дерево (семейство мареновых - *Rubiaceae*, преимущественно двух родов: *Cinchona* и *Remijia*). В коре этого растения (в «хинной корке») насчитывается более 30 алкалоидов. Их содержание колеблется от 2 до 15%. Среди этих природных соединений - производные хинолина. Хинная корка начала применяться как целебное средство против лихорадки в начале XVII в. На рубеже XVIII-XIX вв. в медицинской практике стал

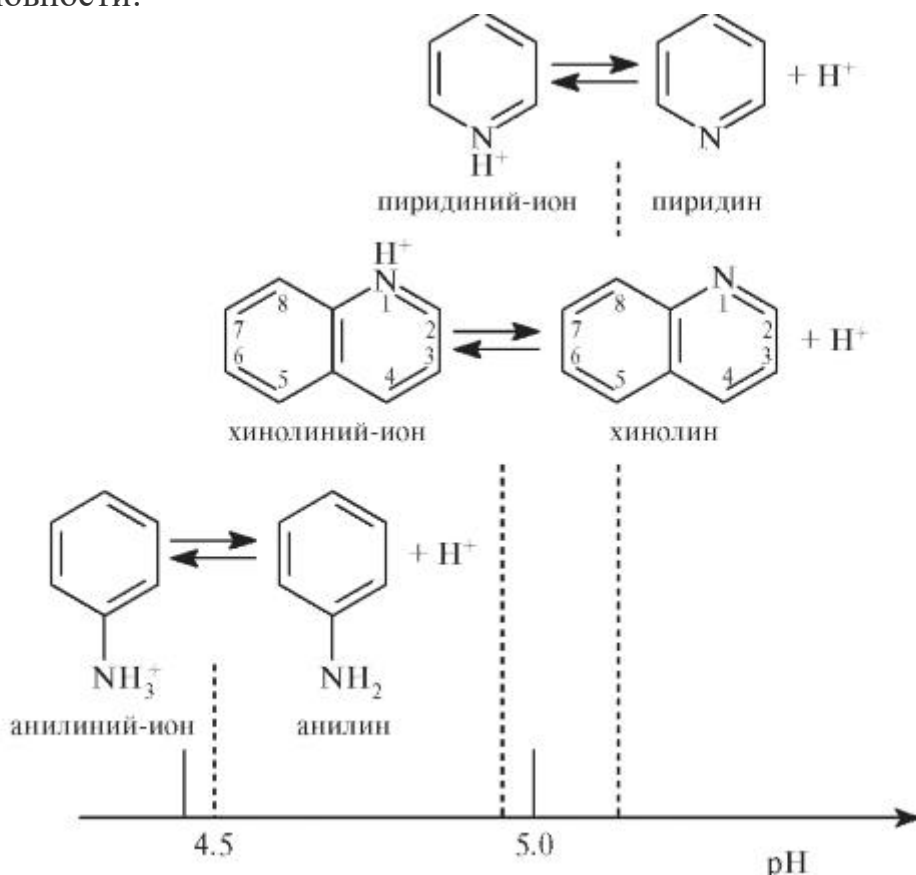
использоваться препарат «хина», представляющий собой смесь неочищенных алкалоидов коры хинного дерева.

Хинолин (бензпиридин) представляет собой конденсированную систему, образованную ароматическим бензольным ядром и пиридиновым циклом:



Хинолин обладает бактерицидным, антисептическим и жаропонижающим действием, но в медицине не применяется из-за высокой токсичности (низкого значения терапевтического индекса $ThI = DL_{50} / DE_{50}$)

Хинолин - более сильное основание ($pK_{BH^+} = 4,9$), чем анилин ($pK_{BH^+} = 4,6$), и более слабое, чем пиридин ($pK_{BH^+} = 5,2$). Как основание хинолин протонируется по атому азота, образуя соли с минеральными кислотами. pH-диаграммы для хинолина, пиридина и анилина демонстрируют различие в их основности:



Биологическая активность алкалоидов хинной корки зависит как от природы радикалов, так и от оптической изомерии. Применяемые в медицинской

практике алкалоиды хинин и хинидин имеют одинаковое химическое строение, но являются оптическими антиподами: хинин - левовращающий, а хинидин - правовращающий изомер. В настоящее время хинин применяют в качестве противомаларийного средства, а хинидин используют как антиаритмический препарат.

Синтезированы многочисленные производные хинолина с различной фармакологической активностью.

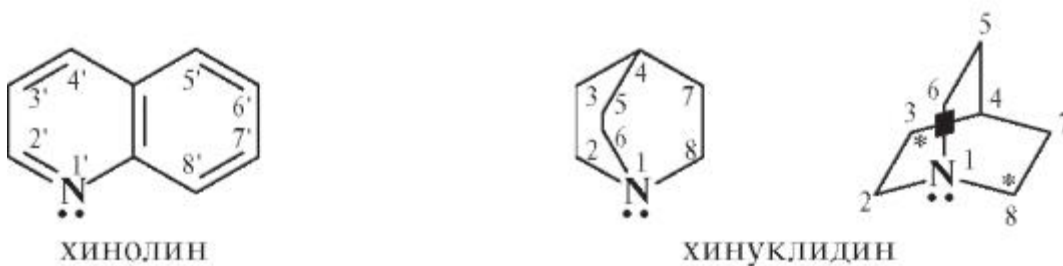
Хинин и его соли

Основное действующее вещество хинной корки и хины - хинин, впервые было выделено в 1816 г. профессором Харьковского университета Ф.И. Гизе. После установления в 1880 г. структуры хинина и ряда других алкалоидов были синтезированы многочисленные противомаларийные и антибактериальные ЛС этого химического класса.

Таким образом, из коры хинного дерева выделяют сумму алкалоидов («хина»), среди которых содержится хинин: хинное дерево - хинная корка - хина - хинин.

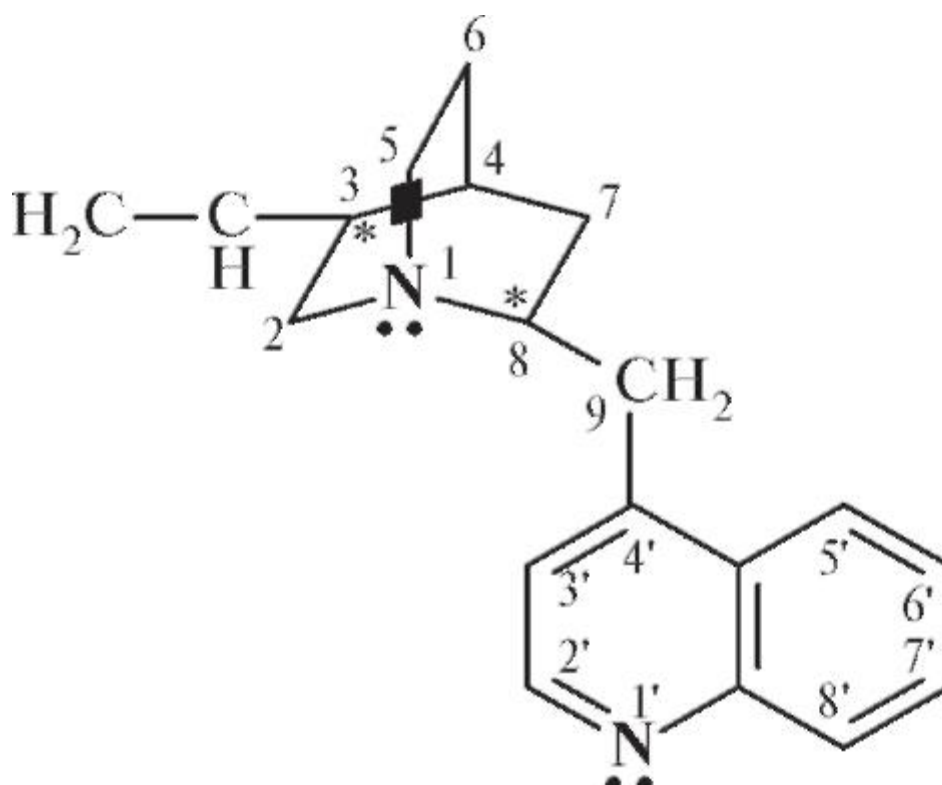
Строение и свойства

Структурная основа большинства алкалоидов хинной корки содержит две гетероциклические системы - хинолин и хинуклидин:



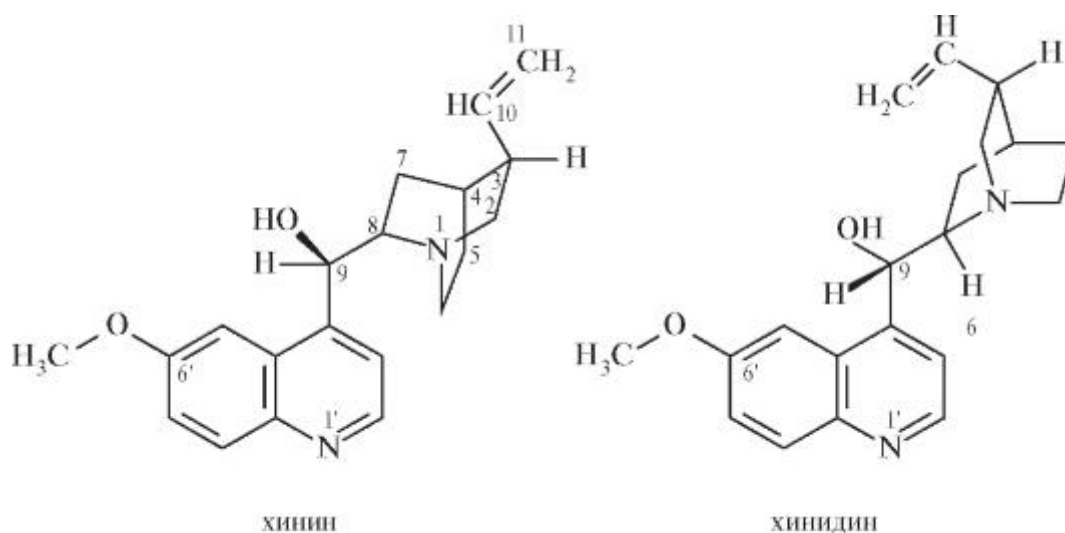
Хинуклидин - конденсированная система двух пиперидиновых циклов. При сочетании хинолина и хинуклидина образуется цинхонан, включающий, кроме того, виниловую и метиленовую группировки:

$\text{CH}_2 = \text{CH}$ - Хинуклидин - CH_2 - Хинолин:



Таким образом, цинхонан состоит из хинолинового ядра, связанного через метиленовую группу с хинуклидиновым ядром, содержащим винильную группу. В хинуклидиновом фрагменте цинхонана имеется 3 асимметрических углеродных атома (3 хиральных центра).

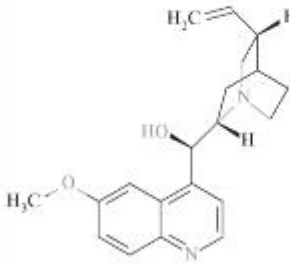
Хинин и его правовращающий изомер хинидин-9-гидрокси-6' - метоксицинхонаны:



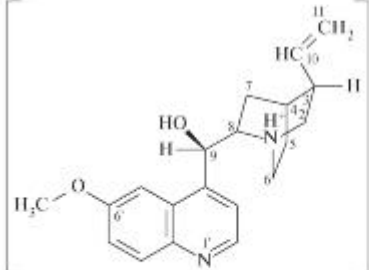
Как видно из представленных структурных формул, основой химического строения хинина и его оптического изомера хинидина является гетероциклическая система цинхонана.

Хинин - двухкислотное основание и поэтому может образовывать одно- и двузамещенные соли (табл. 10.19). Более прочные соли образует не участвующий в системе сопряжения азот хинуклидинового цикла.

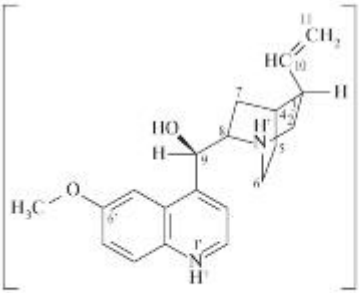
Таблица 10.19. Лекарственные средства - производные хинолина

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Хинин, <i>Chininum</i> (8S,9R)-6'-Метоксицинхонан-9-ол  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ Mr 324,2	Антибактериальное средство, применяется при малярии	Хинин очень малорастворим в воде, хорошо растворим в эфире, спирте, хлороформе, трудно — в бензоле. Растворы хинина имеют горький вкус и щелочную реакцию (pH водного раствора 6,0 - 7,0). Безводный хинин имеет вид мелких иголок с температурой плавления 177 °С. Хинин очень гигроскопичен. Притягивая влагу, образует кристаллические гидраты с разным количеством воды; при этом температура плавления снижается

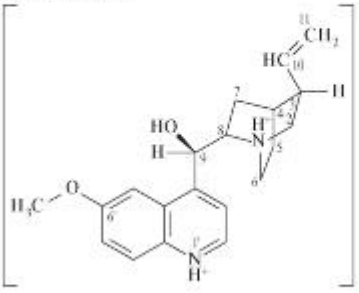
Продолжение табл. 10.19

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Хинина гидрохлорид— <i>Chidini hydrochloridum</i> 6'- метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола гидрохлорид дигидрат или гидрохлорид 9-гидрокси-6'-метоксицинхонана дигидрат или 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола гидрохлорид, Однозамещенная соль хинина  $C_{20}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2H_2O$ Mr 396,9	Антибактериальное средство, применяется при малярии	Белые мелкокристаллические игольчатые кристаллы, бесцветные, растворимы в воде, легко растворимы в спирте. Для 1% водного раствора субстанции pH 6,0 - 6,8. Удельное оптическое вращение раствора, приготовленного из 0,500 г соли хинина в 0,1 моль/л HCl общим объемом 25,0 мл (2% раствор), соответствует интервалу от -245 до -258°

Продолжение табл. 10.19

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Хинина дигидрохлорид — <i>Chinini dithydrochloridum</i> 6'-метоксихинолид-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола дигидрохлорид или 9-гидрокси-6'-метокси-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола дигидрохлорид. Двухзамещенная соль хинина  $[C_{20}H_{24}N_4O_3] \cdot 2HCl$ Mr 395,21	Антибактериальное средство, применяется при малярии	Белый кристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Очень легко растворим в воде, pH водного раствора 4,0–6,4. Под действием света препарат постепенно желтеет. Удельное оптическое вращение 3% раствора в 0,1 моль/л растворе соляной кислоты около -245°

Окончание табл. 10.19

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Хинина сульфат, <i>Chinini sulfas</i> 6'-метоксихинолид-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола сульфат или 9-гидрокси-6'-метоксихинолина сульфат, дигидрат или  $C_{20}H_{24}N_4O_6S \cdot 2H_2O$ Mr 783,0	Антибактериальное средство, применяется при малярии	Белый или почти белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные игольчатые кристаллы, малорастворимы в воде, легко растворимы в кипящей воде и спирте. Для водной суспензии (10 г/л) pH от 5,7 до 6,6. Удельное оптическое вращение 2% раствора (масса/объем) от -237° до -245°. Из-за плохой растворимости в воде количественное определение проводят методом неводного титрования с потенциометрическим определением точки эквивалентности. Для этого растворяют 0,300 г в смеси 10 мл хлороформа и 20 мл уксусного ангидрида. Титрант 0,1 моль/л надхлорной кислоты. 1 мл 0,1 моль/л $HClO_4$ эквивалентен 24,90 мг $C_{20}H_{24}N_4O_6S$

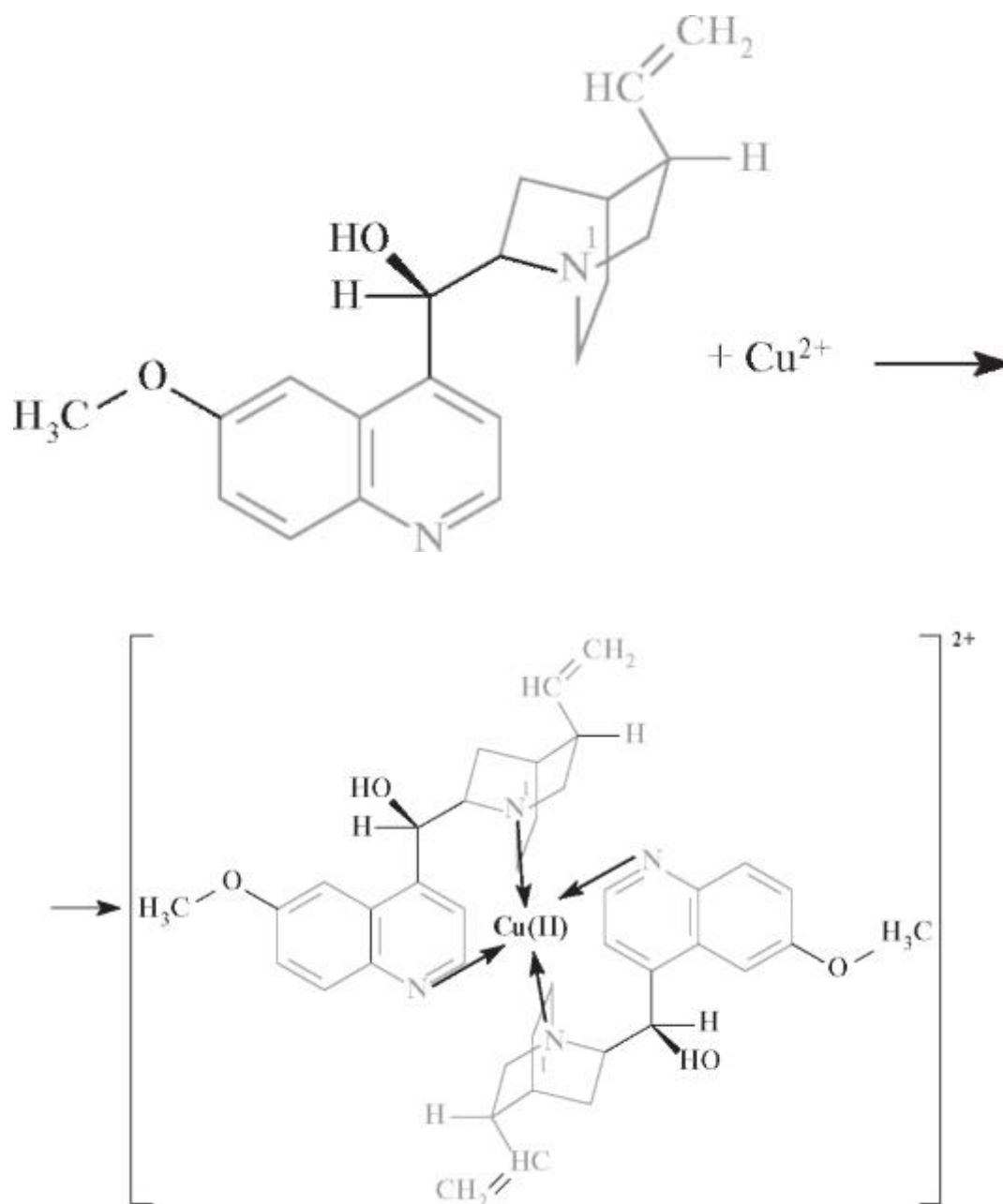
Получение

Источник получения хинина и его солей-хинная корка *Cinchona Succirubra*, *Cinchona Ledgeriana* и *Cinchona Calisaya*. Поскольку в растительном сырье алкалоиды находятся в виде солей, измельченную хинную корку обрабатывают смесью известкового молока со щелочью. Образующиеся основания извлекают бензолом. Хинин выделяют в виде малорастворимого сульфата, который очищают дальнейшей перекристаллизацией.

Механизмы действия и биотрансформация

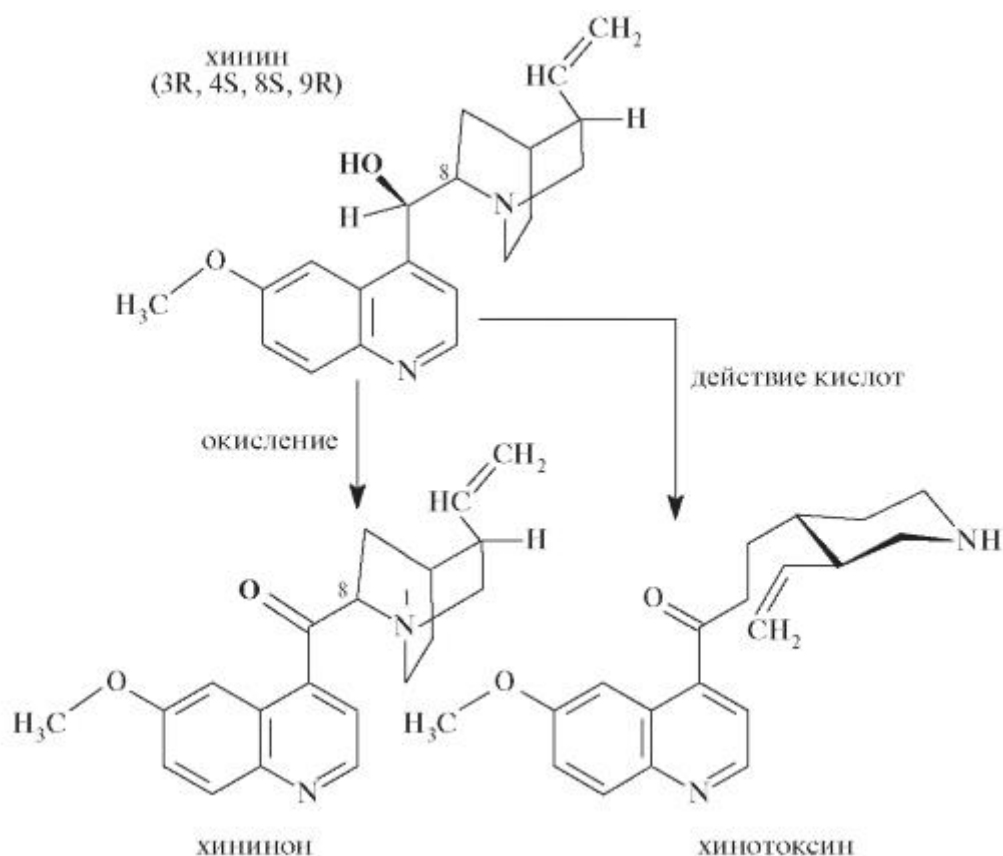
В основе биологической активности хинина, как и других производных хинолина, лежит способность к образованию прочных хелатных комплексов

с ионами металлов, входящих в состав ферментов, необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов. Практически процесс сводится к реакции замещения лиганда - лигандные атома хинина конкурируют за связывание центрального атома, находящегося в активном центре металлофермента. Так, например, ион меди активного центра металлофермента Cu^{2+} становится центральным атомом комплексного катиона, где роль лигандов играют атомы азота хинолинового и хинуклидинного ядер хинина:



В результате такой реакции фермент бактериальной клетки теряет свою активность, процессы, контролируемые этим ферментом, замедляются, и клетка гибнет.

В организме возможны разнообразные пути биотрансформации хинина:

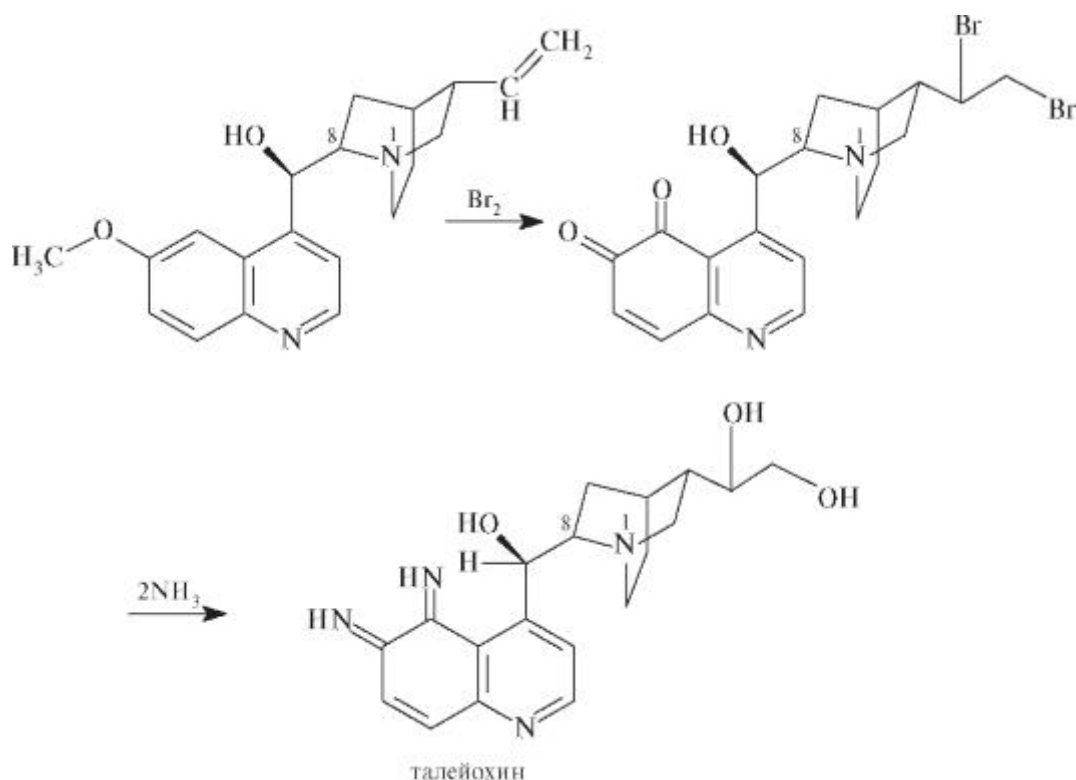


Как видно из приведенной схемы, биотрансформация хинина протекает с образованием продуктов окисления - хининона и хинотоксина.

Контроль качества

Определение подлинности. Определение подлинности проводят методом ТСХ. Для этого 0,10 г субстанции растворяют в метаноле, доводя объем до 10 мл (1% раствор). Подвижная фаза состоит из смеси диэтиламина, эфира и толуола (10:24:40). Для проявления в качестве реагента используют йодоплатинат. Основное пятно, полученное на хроматограмме, по положению, окраске и размеру должно быть идентично пятну, полученному для стандарта.

Общей реакцией на хинин является так называемая талейохинная проба. Она заключается в окислении хинина бромной водой до образования бесцветного раствора о-хинона. Последующее действие раствором аммиака приводит к образованию дииминопроизводных о-хиноидной структуры, окрашенных в изумруднозеленый цвет:



Алкалоиды хинной корки, не содержащие в молекуле метоксильной группы, этой реакции не дают.

При облучении раствора хинина гидрохлорида в разбавленной серной кислоте (0,1% раствор) УФ-светом с длиной волны 366 нм наблюдается интенсивная голубая флуоресценция, почти полностью исчезающая при добавлении раствора HCl.

Раствор хинина хлорида дает реакцию на хлориды (см. приложение 4).

Испытания на чистоту. Раствор субстанции в воде (2%), свободной от CO₂, должен оставаться прозрачным, и его окраска не должна превышать по интенсивности эталонный раствор.

Для 1% водного раствора субстанции pH 6,0-6,8.

Удельное оптическое вращение раствора, приготовленного из 0,500 г соли хинина в 0,1 моль/л HCl общим объемом 25,0 мл (2% раствор), находится в интервале от -245° до -258°.

Примеси других цинхонановых алкалоидов определяют методом ВЭЖХ.

Допустимые примеси: сульфаты - не более 500 ppm, ион бария - опалесценция при добавлении сульфата не превышает опалесценцию раствора сравнения.

Потеря в массе при высушивании составляет 6-10% для 1,000 г при температуре от 100 до 105 °С.

Сульфатная зола не превышает 0,1% для пробы массой 1,0 г.

Количественное определение. 0,250 г субстанции растворяют в 50 мл этанола, добавляют 5,0 мл 0,01 моль/л HCl. Полученный раствор титруют 0,1 моль/л NaOH, определяя точку эквивалентности потенциометрическим методом.

1 мл 0,1 моль/л NaOH эквивалентен 36,09 мг $C_{20}H_{25}C_1N_2O_2$.

Контрольные вопросы и задания

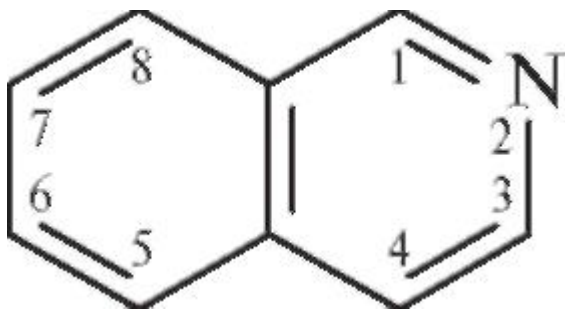
- Какова структура хинолина, хинуклидина, цинхонана?
- Охарактеризуйте основные свойства хинолина.
- В чем заключаются структурные различия хинина и хинидина?
- С чем связана биологическая активность хинина?
- Что такое талейохинная проба?
- Принимая во внимание заключительную фразу фармакопейной методики определения хинина гидрохлорида: «1 мл 0,1 моль/л NaOH эквивалентен 36,09 мг $C_{20}H_{25}C_1N_2O_2$ », опишите сущность метода, указав титрант, фактор эквивалентности, возможные способы идентификации точки эквивалентности.

Производные изохинолина

ЛС, производные изохинолина, относятся к следующим фармакологическим группам:

- спазмолитическое, гипотензивное - папаверина гидрохлорид;
- спазмолитическое, миотропное, сосудорасширяющее, гипотензивное - дротаверина гидрохлорид (но-шпа);
- сосудорасширяющее, гиполипидемическое - никошпан (78% дротаверина гидрохлорида + 22% никотиновой кислоты);
- анальгезирующее - морфин, морфина гидрохлорид, морфина сульфат;
- противокашлевые средства - кодеин, кодеина фосфат, этилморфина гидрохлорид.

Изохинолин является изомером хинолина (см. раздел «Производные хинолина»):



К ЛС-производным изохинолина относят гидрохлорид опиумного алкалоида папаверина и его синтетический аналог - дротаверин (табл. 10.20).

Дротаверин - 4-дигидропроизводное папаверина, т.е. его восстановленная форма. Дротаверин по сравнению с папаверином имеет более выраженный и более продолжительный миотропный эффект. Дротаверин и никотиновая кислота входят в состав комбинированного препарата никошпан, обладающего сосудорасширяющим эффектом.

Папаверина гидрохлорид Строение и свойства

Папаверин является производным бензилизохинолина (см. табл. 10.20).

Папаверин - слабое однокислотное основание, поэтому в водном растворе его соли легко гидролизуются. Папаверин как слабое основание выделяется из солей в виде кристаллов под действием аммиака и других более сильных оснований.

Таблица 10.20. Лекарственные средства - производные изохинолина

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Папаверина гидрохлорид <i>Papaverini hydrochloridum</i> 1-[(3,4-Диметокси-бензил)-6,7-диметоксиизохинолин (в виде гидрохлорида)] $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ Mr 375,7	Обладает спазмолитическим и гипотензивным действием. Применяется при спазмах гладких мышц органов брюшной полости (холециститах, колитах, спазмах мочевыводящих путей), бронхов (в сочетании с другими бронхолитическими средствами), спазмах периферических сосудов и сосудов головного мозга	Белый кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде (1:40) и малорастворим в этаноле, растворим в хлороформе

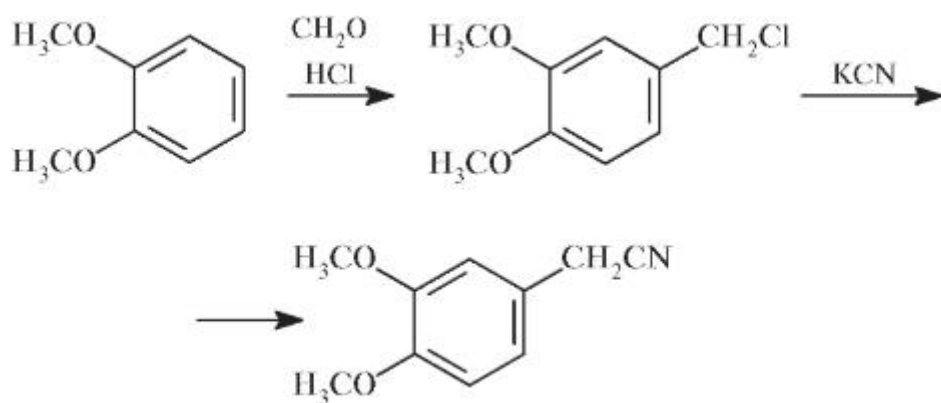
Окончание табл. 10.20

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Дротаверина гидрохлорид <i>Drotaverini hydrochloridum</i> (Но-шпа, No-Spa) 1-[3,4-Диметоксифенил]метил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (в виде гидрохлорида)	Оказывает спазмолитическое, миотропное, сосудорасширяющее, гипотензивное действие. Спазмолитические свойства выражены сильнее, чем у папаверина. Применяется при спазмах желудка и кишечника, спазматических запорах, приступах желчнокаменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	Зеленовато-желтый кристаллический порошок со слабым запахом. Растворим в воде и этаноле

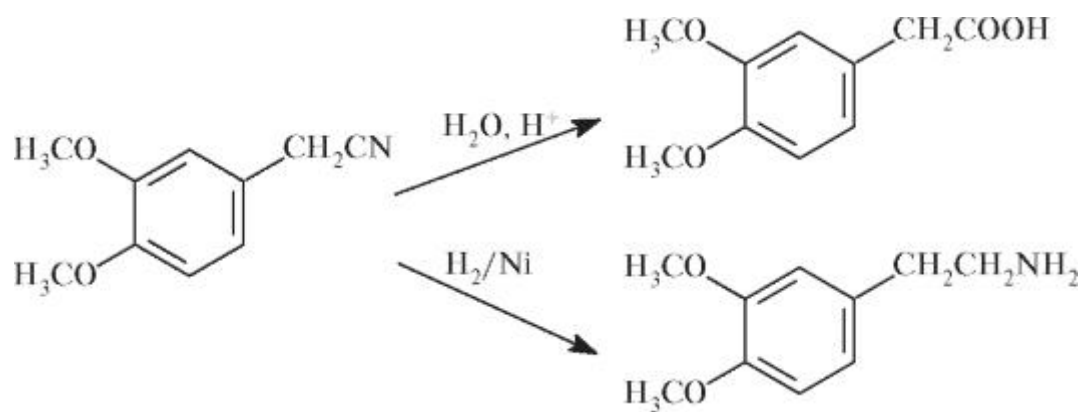
Получение

Папаверин был выделен из млечного сока незрелых плодов опийного мака (*Paraver somniferum*), где его содержание достигает 1%.

В настоящее время субстанцию папаверина получают синтетическим путем. Папаверин синтезируют из диметоксибензола, который сначала хлорметилируют, затем превращают в арилцетонитрил (замещением атома хлора на циангруппу):

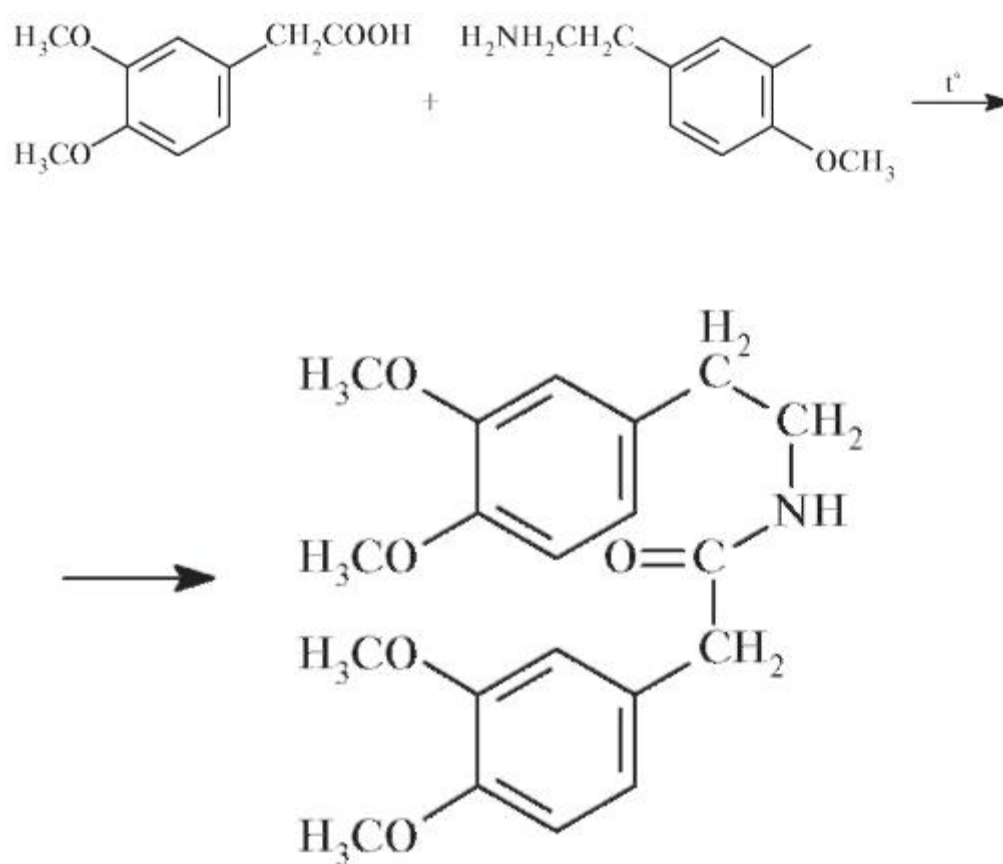


При гидролизе арилацетонитрила образуется арилуксусная кислота, а при гидрировании - арилэтиламин:

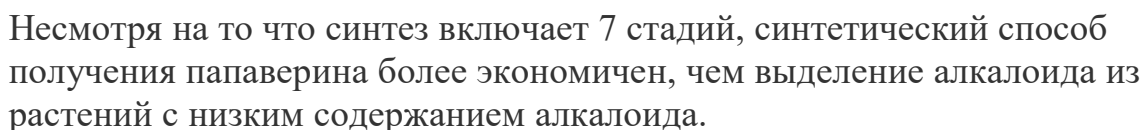
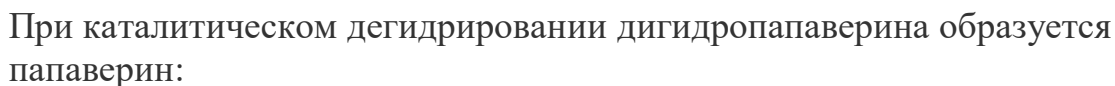


При нагревании арилэтиламина и арилуксусной кислоты получают амид:

OCH₃



Циклизацией амида под действием хлороксида фосфора получают дигидропаверин:



Папаверин действует как спазмолитическое средство при спазмах гладких мышц органов брюшной полости, бронхов, мочевыводящих путей, периферических сосудов и сосудов головного мозга, а также как гипотензивное ЛС.

В больших дозах снижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость.
В печени подвергается биотрансформации, выводится почками в виде метаболитов.

467

Определение подлинности. Для подтверждения подлинности ЛС после осаждения основания папаверина из его соли аммиаком определяют температуру плавления образующихся кристаллов (146-149 °С). В фильтрате подтверждают присутствие хлорид-ионов реакцией с AgNO_3 .

При окислении папаверина концентрированной азотной кислотой появляется желтое окрашивание, переходящее при нагревании в оранжевое. При действии бромной воды образуется осадок бромпроизводного желтого цвета. При действии на папаверина гидрохлорид концентрированной серной кислоты с добавлением уксусного ангидрида, после нагревания на водяной бане, появляется желтое окрашивание с зеленой флуоресценцией.

Испытания на чистоту. Водный раствор соли должен быть прозрачным и иметь рН 3,0-4,0.

Примеси органических веществ определяют эталонным методом по окраске раствора через 15 мин после добавления концентрированной серной кислоты.

Примесные алкалоиды находят методом хроматографии в тонком слое.

Потеря в массе при высушивании не должна составлять более 1%, сульфатная зола - не более 0,1%.

Количественное определение. Как и другие алкалоиды, папаверина гидрохлорид количественно определяют кислотно-основным титрованием в неводной среде. Для этого точную навеску предварительно высушенной субстанции (около 0,5 г) растворяют в 100 мл смеси уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты (7:3)

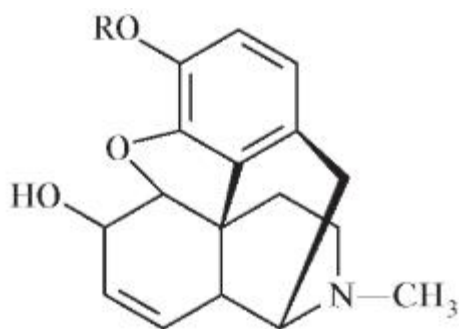
и титруют 0,1 моль/л HClO_4 с потенциометрической индикацией точки эквивалентности.

1 мл 0,1 моль/л раствора HClO_4 соответствует 37,585 мг папаверина гидрохлорида.

Опиаты, производные изохинолина

Строение и свойства

Наркотические анальгетики - морфин и близкие к нему природные алкалоиды и синтетические соединения - можно рассматривать как производные гидрированного изохинолина:



$R = H$ — морфин

$R = -CH_3$ — кодеин

$R = -C_2H_5$ — этилморфин

В приведенной структуре также видны фурановый и алкоксифенильный циклы.

Морфин и его производные проявляют основные свойства, поэтому образуют соли, применяемые как лекарственные средства: морфина гидрохлорид, кодеина фосфат, этилморфина гидрохлорид (действие и применение близко к кодеину).

Получение

Морфин и кодеин были выделены из опиума (высушенного сока незрелых семян мака снотворного *Papaver somniferum*) в начале XIX в. Полный синтез морфина осуществлен в 1952 г., но из-за сложности до сих пор невозможно реализовать его в промышленном масштабе. Использование морфина запрещено законодательно во всех странах.

Механизмы действия и биотрансформация

Морфина гидрохлорид применяют как болеутоляющее средство в послеоперационном периоде, для купирования болевых приступов при тяжелых заболеваниях (злокачественные новообразования, инфаркт миокарда). Он понижает возбудимость кашлевого центра. При повторном применении быстро развивается болезненное пристрастие - морфинизм.

Кодеин применяют преимущественно как противокашлевое средство.

Диацетилированное производное морфина - героин - сильный наркотик с мощным эйфорическим действием.

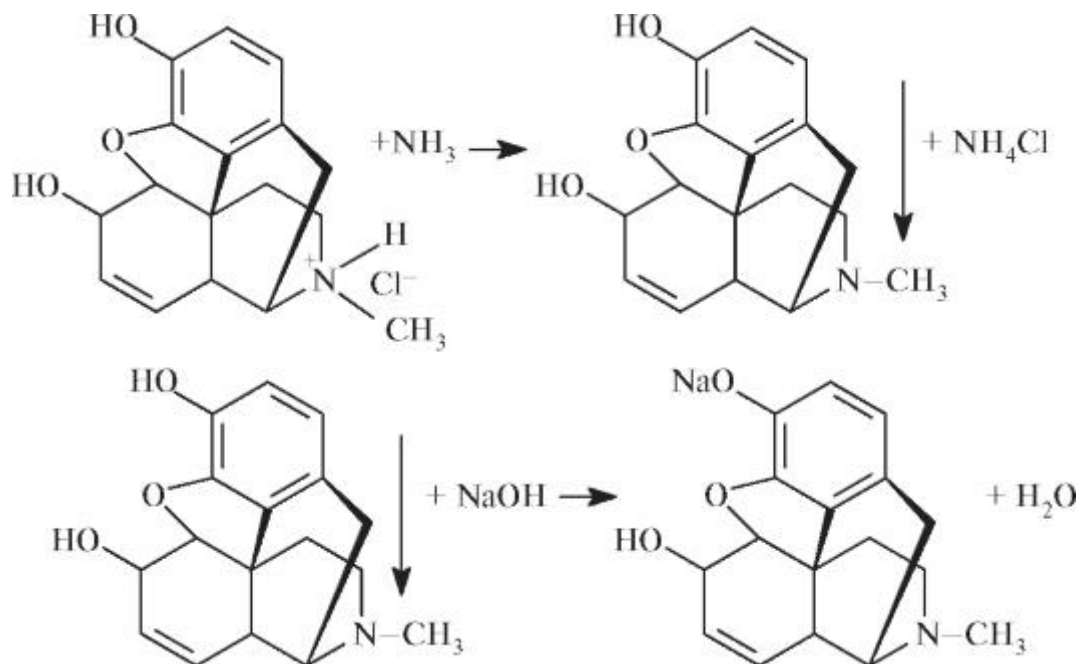
Контроль качества

Определение подлинности. Подлинность морфина устанавливают по реакциям с реагентами на фенольный гидроксил:

- реактивом Марки (пурпурное окрашивание, быстро переходящее в сине-фиолетовое) (см. приложение 5);

- раствором хлорида железа (сине-фиолетовое окрашивание);
- с солями диазония в щелочной среде (образование азокрасителя красного цвета).

При нейтрализации раствора морфина гидрохлорида аммиаком образуется осадок основания морфина. При добавлении избытка щелочи осадок растворяется с образованием фенолята:



При действии молибдата аммония в присутствии концентрированной серной кислоты появляется фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, а затем - в зеленое.

Испытания на чистоту. Методом поляриметрии определяют удельное вращение раствора, полученного растворением 0,5 г субстанции (в расчете на безводное основание) в 25 мл воды:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -111 \div 116^\circ.$$

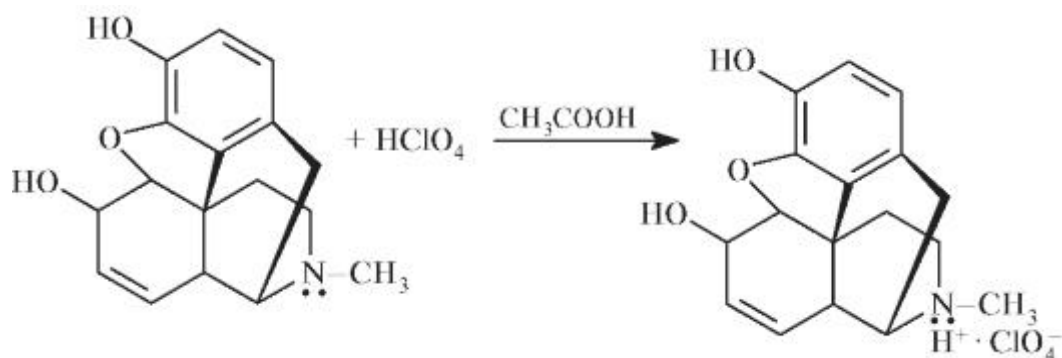
При растворении 0,1 г морфина гидрохлорида в 10 мл воды раствор должен оставаться прозрачным и бесцветным.

Примесь аммиака определяют, нагревая раствор морфина гидрохлорида (0,2 г субстанции в 5 мл раствора NaOH). Выделяющийся газ не должен изменять окраску красного лакмуса на синюю.

При добавлении раствора бария хлорида не должна появляться взвесь бария сульфата (раствор остается прозрачным).

Содержание воды не должно превышать 13-15%.

Количественное определение. Определение содержания морфина гидрохлорида проводят кислотно-основным титрованием в неводной среде:



1 мл 0,1 моль/л раствора HClO_4 соответствует 32,180 мг морфина гидрохлорида.

Контрольные вопросы и задания

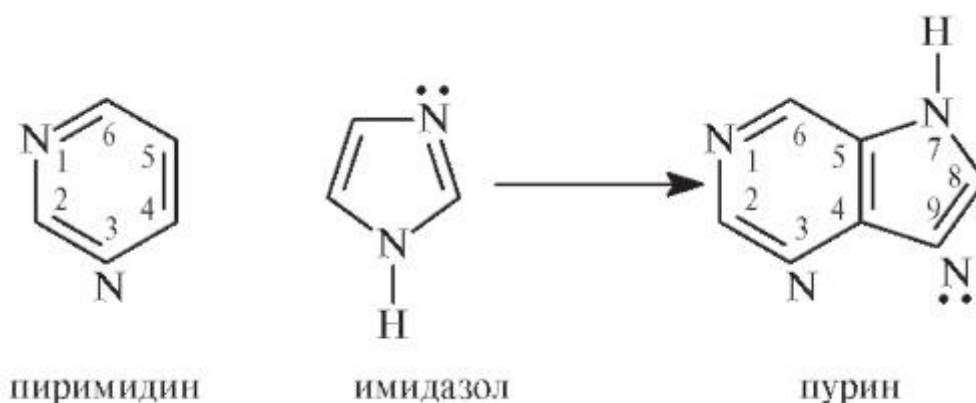
- К каким фармакологическим группам относятся ЛС-производные изохинолина?
- Объясните фразу: «Изохинолин является изомером хинолина».
- Перечислите реакции подлинности папаверина гидрохлорида.
- В соответствии с фармакопейным требованием: «1 мл 0,1 моль/л раствора HClO_4 соответствует 37,585 мг папаверина гидрохлорида» опишите детально метод количественного определения ЛС.
- В чем различие в структуре морфина и кодеина?
- Какая функциональная группа морфина участвует в реакциях определения подлинности?
- Почему при подщелачивании раствора морфина гидрохлорида аммиаком образуется осадок морфина, а при добавлении щелочи морфин остается в растворе?
- Перечислите возможные методы количественного определения морфина гидрохлорида. Приведите примеры уравнений реакций.

Производные пурина

Производные пурина широко распространены в природе и играют важную роль в биологических процессах. Различают следующие фармакологические группы производных пурина:

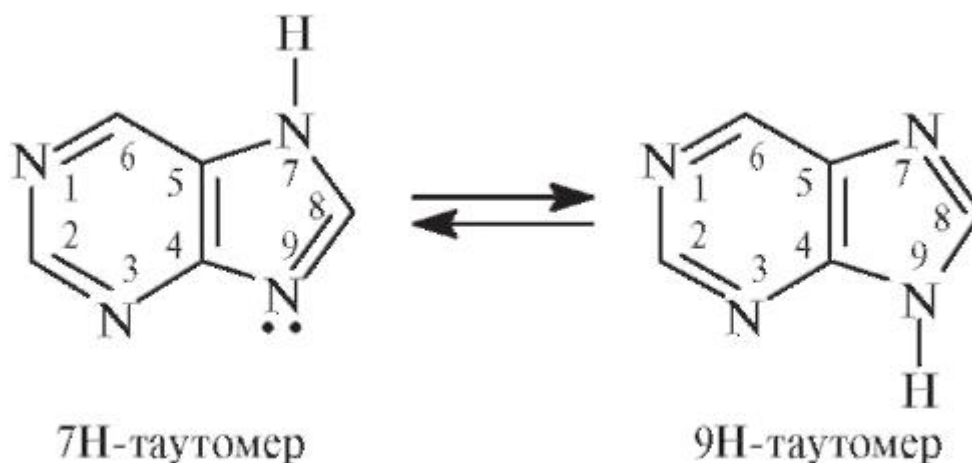
- психостимуляторы (кофеин, кофеин-бензоат натрия);
- корректоры мозгового кровообращения (ксантинола никотинат);
- аденозинергические средства - антагонисты Р₁-рецепторов, чувствительных к аденозину - одному из пуриновых нейромедиаторов (теofilлин, теобромин, эуфиллин, дипрофиллин);
- метаболики (аденозина фосфат, инозин);
- средства, влияющие на обмен мочевой кислоты (аллопуринол);
- противовирусные средства (ацикловир).

Пурин - бициклическая конденсированная система, включающая ядро пиримидина и имидазола.

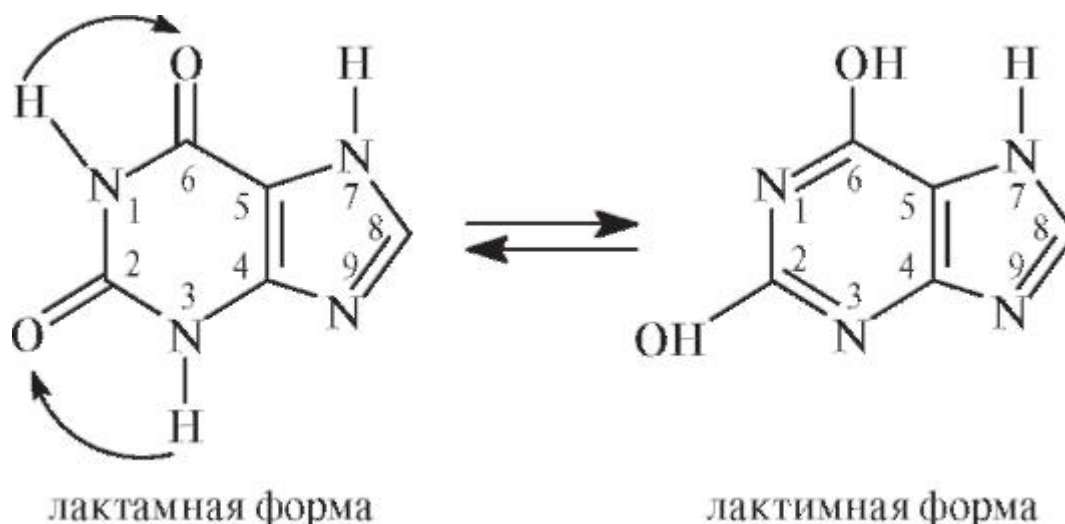


Пурин относится к ароматическим соединениям. По химическим свойствам пурин является амфолитом. Он проявляет слабые кислотные ($pK_a = 8,9$) и основные ($pK_{BH^+} = 2,3$) свойства.

Для пурина характерны таутомерные превращения, сопровождающиеся переносом протона от 7N к 9N в ядре имидазола («таутомерия азолов»):



Многие ЛС группы пурина являются производными 2,6-пуриндиона - ксантина, который может существовать в лактамной и лактимной таутомерных формах:



В зависимости от положения заместителя в ядре имидазола различают ЛВ-производные:

- 7Н-пурина (N-метилзамещенные ксантины) - кофеин, теобромин, теofilлин, производные теofilлина - дипрофиллин и ксантинола никотинат, эуфиллин;

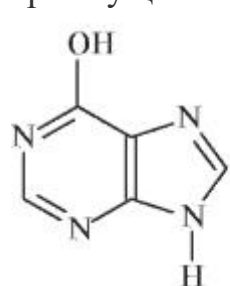
- 9Н-пурина (нуклеозиды и нуклеотиды пурина) - кислота аденозинтрифосфорная; синтетические производные пурина и близкие по строению соединения.

Производные ксантина

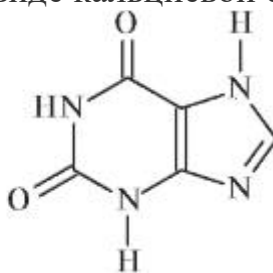
Ксантин - промежуточный продукт обмена пуриновых оснований.

Образуется при гидролитическом дезаминировании гуанина (2-амино-6-

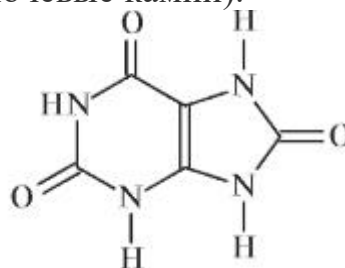
гидроксипурина) или при аэробном окислении гипоксантина в присутствии фермента ксантиноксидазы, которая контролирует также окисление ксантина в мочевую кислоту - конечный продукт пуринового обмена у человека. При нарушении этой стадии обмена ксантин накапливается в организме преимущественно в виде кальциевой соли (мочевые камни).



гипоксантин
(6-гидроксипурин)



ксантин
(2,6-диоксопурин)



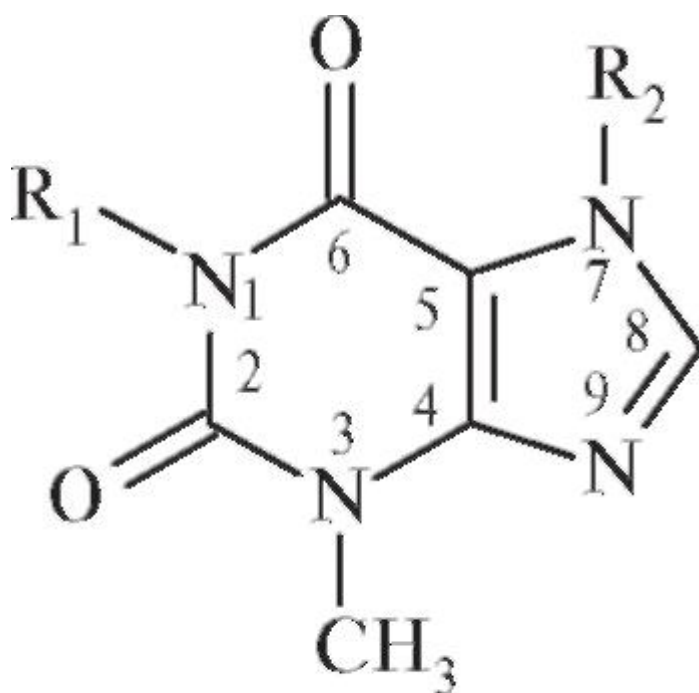
мочевая кислота
(2,6,8-триоксопурин)

В медицине широко применяют производные ксантина - кофеин, теобромин, теофиллин (табл. 10.21) и соли - кофеин-бензоат натрия, эуфиллин (аминофиллин).

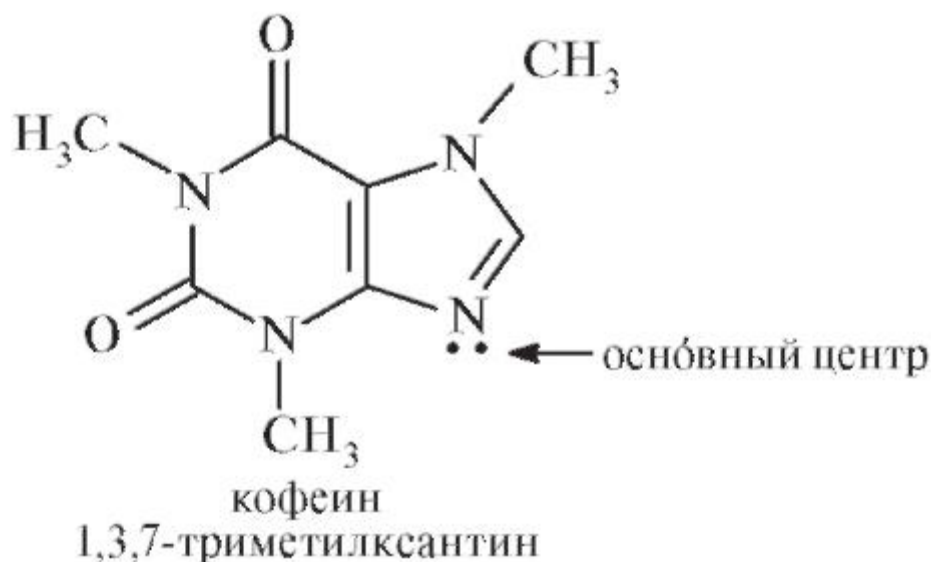
Таблица 10.21. Лекарственные средства - производные ксантина

Производное ксантина	R ₁	R ₂
Кофеин	-CH ₃	-CH ₃
Теофиллин	-CH ₃	-H
Теобромин	-H	-CH ₃

Структура и свойства пуриновых алкалоидов



В молекуле кофеина отсутствуют центры кислотности, следовательно, он нерастворим в растворах щелочей и не вступает в реакции соле- и комплексообразования с ионами тяжелых металлов. Атом 9N обуславливает слабые основные свойства ($pK_{BH^+} = 0,61$). Кофеин растворим в минеральных кислотах, но устойчивых солей не образует.

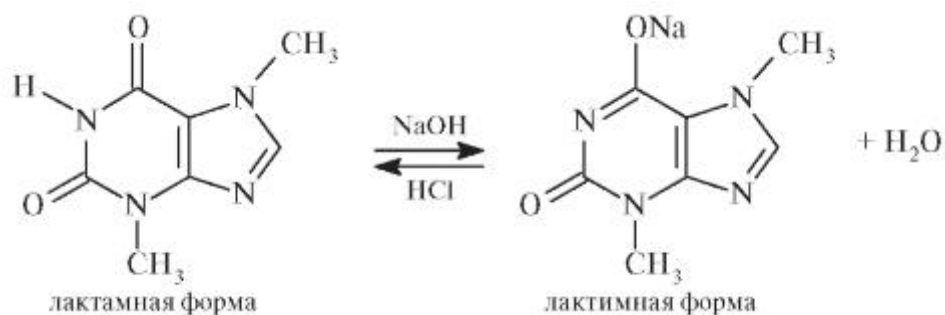


Теобромин и теофиллин - амфотерные соединения. Их центры кислотности представлены NH-группами лактамной формы или OH-группой лактимной формы. Центром основности является пиридиновый атом азота 9N.

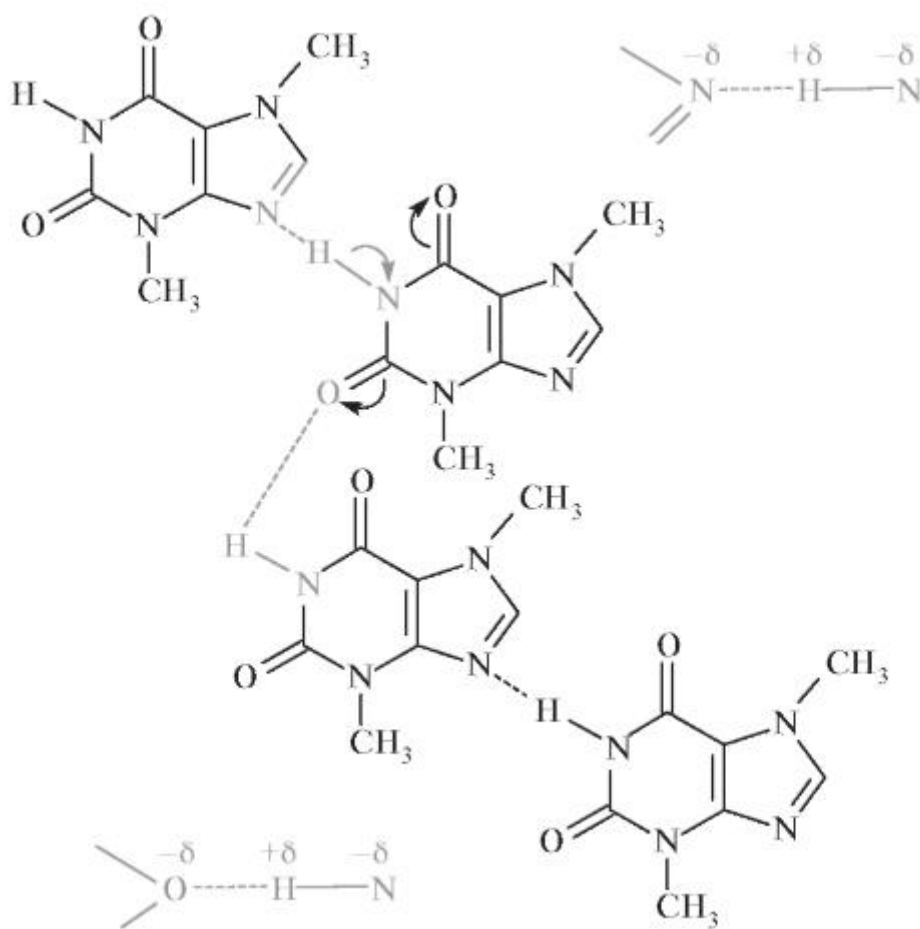


Для протонированной формы теобромина $pK_{BH^+} = 9,9$, для теофиллина $pK_{BH^+} = 8,8$. Из приведенных значений следует, что у теобромина основные свойства выражены сильнее. Это связано с влиянием электронодонного заместителя - метильной группы в имидазольном кольце.

Различия в кислотно-основных свойствах используют для определения подлинности ЛС. Например, теобромин растворим в растворе NaOH, а теофиллин - не только в растворе NaOH, но и в растворе аммиака. Теобромин в растворах щелочей образует лактимную форму, а при подкислении равновесие смещается в сторону лактамной формы.



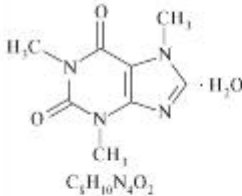
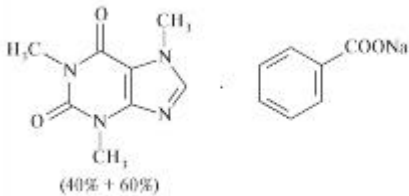
Теобромин образует межмолекулярные ассоциаты (доказано методом ИК-спектроскопии) за счет водородных связей, возникающих в результате смещения электронной плотности к атомам кислорода, и азот с высокой относительной электроотрицательностью.



В медицине используют двойные соли пуриновых алкалоидов с органическими кислотами и основаниями - кофеин-бензоат натрия, эуфиллин (аминофиллин) (табл. 10.22). Кофеин-бензоат натрия получают смешением водных растворов, содержащих 40% кофеина и 60% натрия бензоата, эуфиллин - смешением растворов теофиллина с 1,2-этилендиамин. Содержание теофиллина составляет около 80%, этилендиамина - 20%. Действие эуфиллина обусловлено в первую очередь содержанием в нем

теофиллина. Этилендиамин усиливает спазмолитическую активность, способствуя растворению ЛС.

Таблица 10.22. Лекарственные средства - производные пурина

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Кофеин, <i>Coffein</i> <i>Coffeinum</i> 1,3,7-триметилксантин (и в виде натрия бензоата)  $C_8H_{10}N_4O_2$ Мг 194,2	Стимулятор ЦНС. При инфекционных и других заболеваниях, которые сопровождаются угнетением функции ЦНС и сердечно-сосудистой системы, при отравлении наркотическими и другими ядами, угнетающими ЦНС, при спазмах головного мозга (при мигрени и др.), для повышения психической и физической работоспособности, для удаления сонливости	Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок горьковатого вкуса, без запаха. $T_{пл}$ 234–238 °С Медленно растворим в воде (1:60), легко — в горячей воде (1:2), трудно — в спирте (1:50). Растворы для инъекций имеют нейтральную реакцию
Кофеин-бензоат натрия <i>Coffeinum natrii benzoas</i>  (40% + 60%)	Стимулятор ЦНС	Белый порошок без запаха, слабогорького вкуса. Легко растворим в воде (1:2), трудно — в спирте (1: 40)

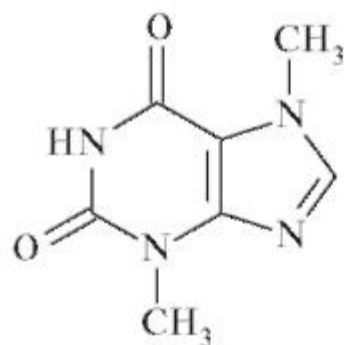
Окончание табл. 10.22

Лекарственное средство

Теобромин

Theobrominum

3,7-диметилксантин



$C_7H_8N_4O_2$

Mr 180,2

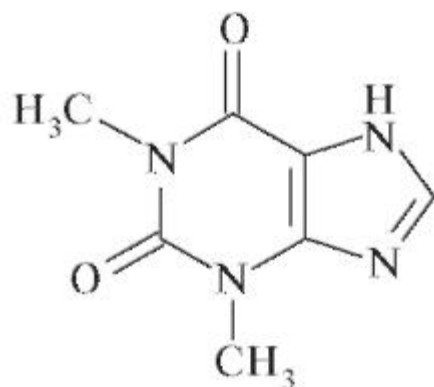
Эуфиллин

Euphyllinum

Теофиллин с 1,2-этилендиамином

Аминофиллин-Аminophyllinum

1H-пурин-2,6-дион,3,7-дигидро-1,3-диметил
в комплексе с 1,2-диаминоэтаном



$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$

Mr 240,4

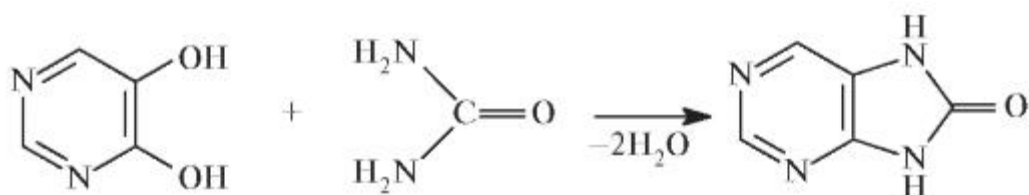
Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Аденозинергическое средство. При резко выраженных спазмах сосудов головного мозга, при отеках, вследствие сердечной и почечной недостаточности	Белый кристаллический порошок горького вкуса. Очень мало растворим в холодной воде (1:700), мало — в горячей, легко — в разведенных щелочах и кислотах
Аденозинергическое средство. При бронхиальной астме и бронхоспазмах различной этиологии, гипертензии в малом круге кровообращения, при сердечной астме, при бронхоспазмах и нарушениях дыхания	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом аммиака. Растворим в воде. Водные растворы для инъекций (рН 9,0–9,7) готовят асептически

Получение

Пуриновые алкалоиды - кофеин, теofilлин, теобромин - вещества растительного происхождения. Источниками их получения являются отходы чайной и кофейной промышленности. Кофеин содержится в листьях чая (до 5%), зернах кофе (1-2%); теofilлин - в листьях чая (1,5-5%); теобромин - в бобах какао (1,5-2%).

С конца XIX в. успешно развиваются методы синтеза пурина и его производных, не потерявшие значения и в наши дни. Одним из первых строение пуриновых соединений исследовал немецкий химик-органик Фишер Эмиль Герман (1897).

Синтез пуриновых производных заключается в получении мочевой кислоты, например, конденсацией 4,5-дигидроксипиримидина с мочевиной:



При кипячении мочево́й кислоты с формамидом получают ксантин, который затем метилируют диметилсульфатом $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$ при разных условиях:

- при pH 8-9 для получения кофеина;
- при pH 4-7 для получения теобромина.

Механизмы действия и биотрансформация

Кофеин как психистимулятор оказывает тонизирующее действие на ЦНС, повышает выносливость при физических и психических нагрузках.

Кофеин является антагонистом аденозина. При совместном применении кофеина и барбитуратов, примидона, противосудорожных ЛС (производные гидантоина) возможно усиление метаболизма и увеличение клиренса кофеина. Кофеин снижает всасывание препаратов Ca^{2+} в ЖКТ и эффект наркотических и снотворных ЛС; ускоряет всасывание и усиливает действие сердечных гликозидов. Совместное применение кофеина:

- с α -адреноблокаторами может приводить к взаимному подавлению терапевтических эффектов;
 - адренергическими бронхорасширяющими ЛС - к дополнительной стимуляции ЦНС и другим аддитивным токсическим эффектам.
- Кофеин может снижать клиренс теофиллина и, возможно, других ксантинов, увеличивая возможность аддитивных фармакодинамических и токсических эффектов.

Контроль качества

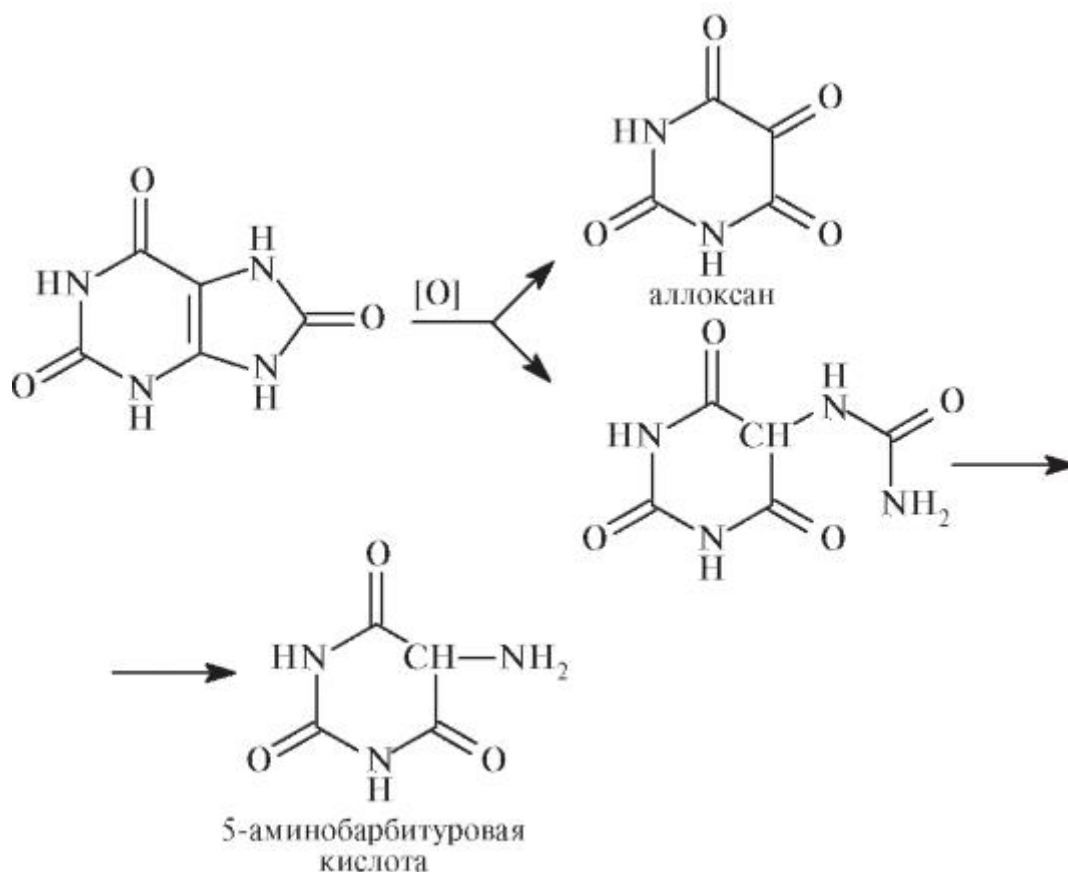
Определение подлинности. Контроль качества производных ксантина основан на реакциях окисления, комплексообразования, осаждения, разложения, электрофильного замещения.

Общей реакцией идентификации является образование мурексида - аммонийной соли пурпуровой кислоты.

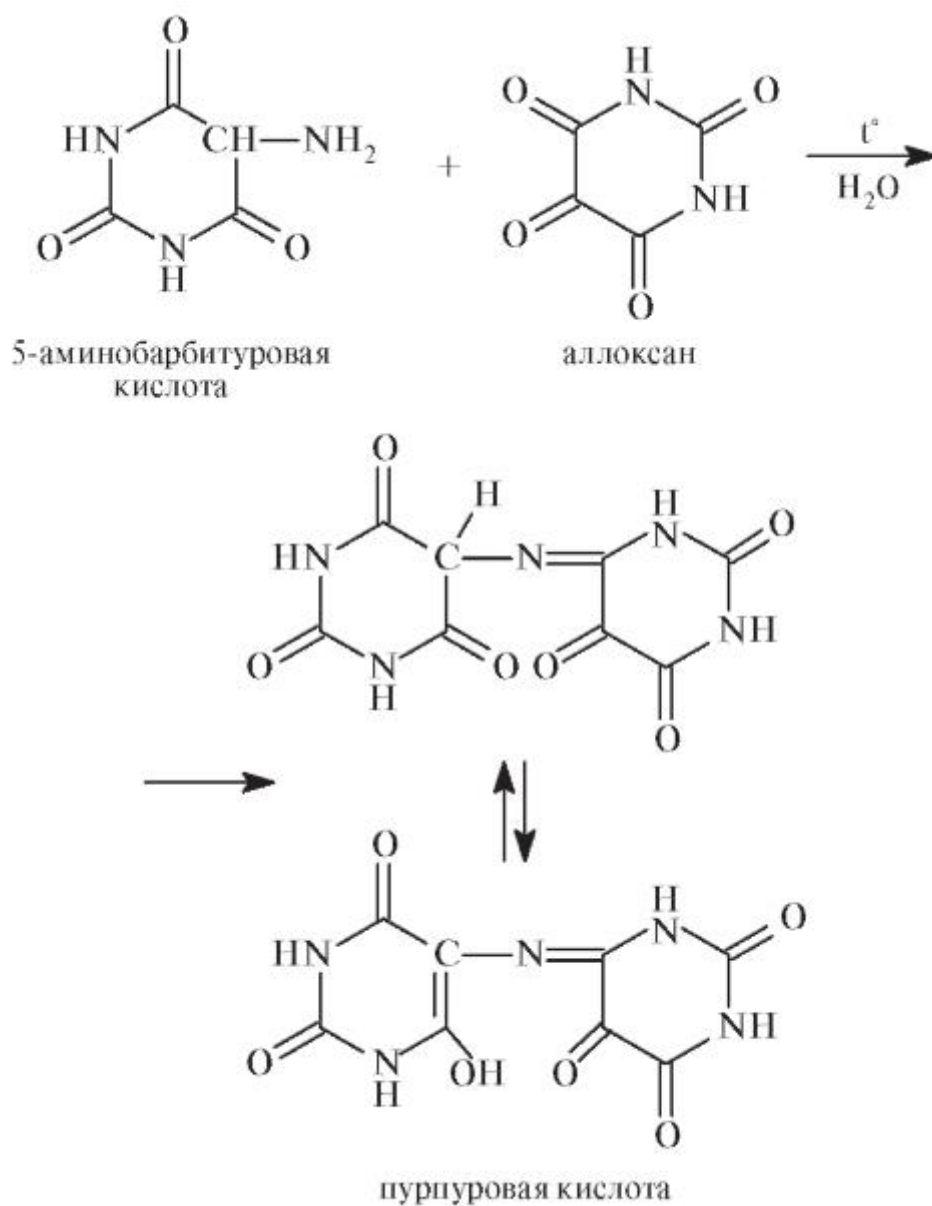
В качестве примера рассмотрим методику идентификации теофиллина с использованием мурексидной пробы. Для этого к 0,01 г субстанции теофиллина добавляют 10 капель 30% H_2O_2 , 1 каплю разведенной HCl и

выпаривают пробу на водяной бане досуха. Остаток имеет желто-красное окрашивание. При добавлении раствора аммиака (2-3 капли) появляется красно-фиолетовое окрашивание, которое исчезает при добавлении 2-3 капель раствора натрия гидроксида.

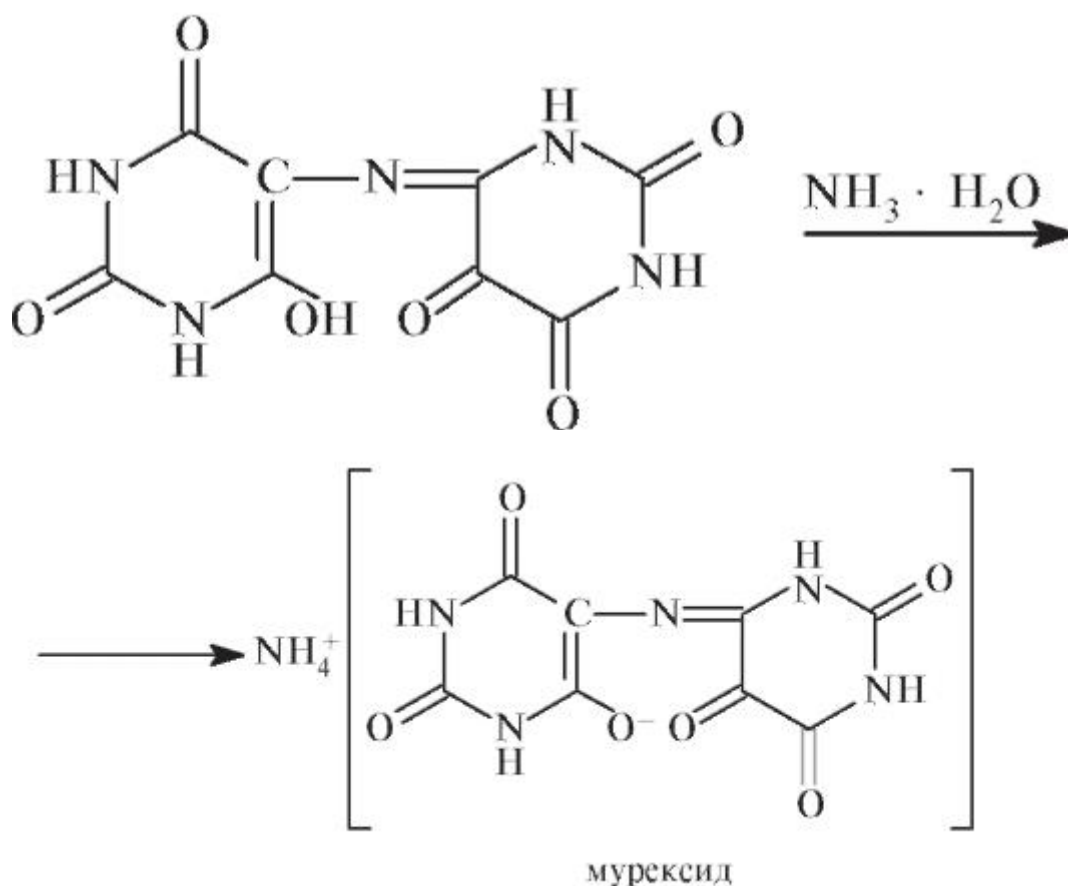
Образование мурексида протекает в несколько стадий (на примере мочевой кислоты):



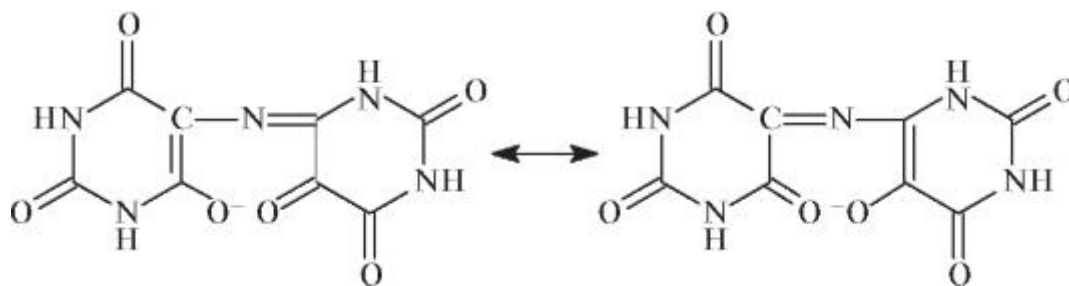
Последующая конденсация продуктов приводит к образованию пурпуровой кислоты:



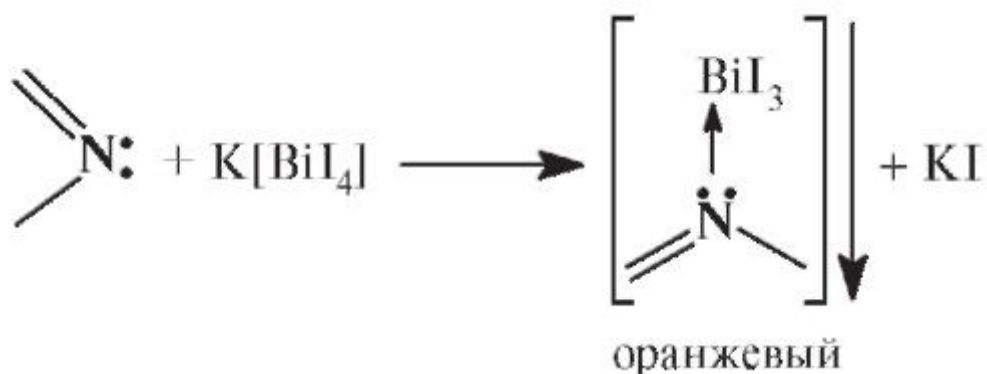
Добавление аммиака или аммонийной соли сопровождается образованием аммонийной соли пурпуровой кислоты (мурексида):



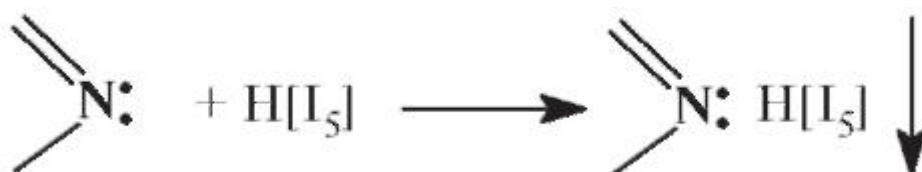
Окраска продукта реакции - мурексида - усиливается существованием мезомерных форм аниона:



Производные ксантина вступают в реакции с общеалкалоидными реактивами (см. приложение 5). С раствором танина образуют белый осадок, растворимый в избытке реактива. С реактивом Драгендорфа (тетрайодовисмутат(III) калия) образуется оранжевый осадок. Реакция основана на замещении лиганда во внутренней сфере комплексного иона на молекулу субстрата. Образуется малорастворимый электронейтральный комплекс:

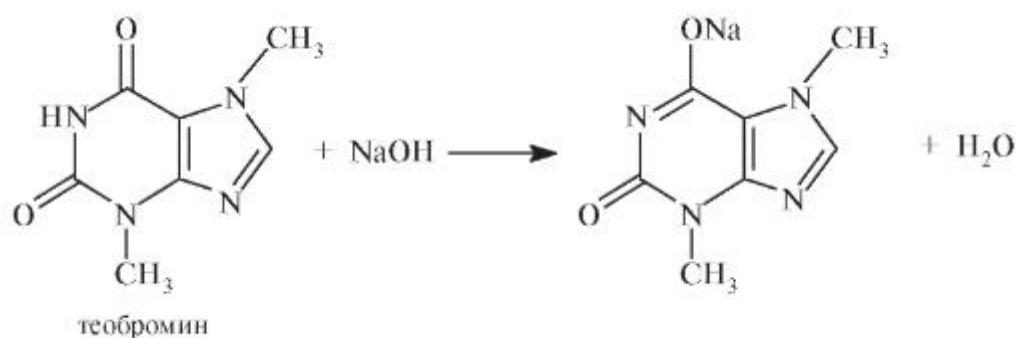


Горячий, подкисленный раствором HCl, раствор кофеина при добавлении 0,1 моль/л раствора йода образует бурый осадок, также растворимый в избытке реактива:

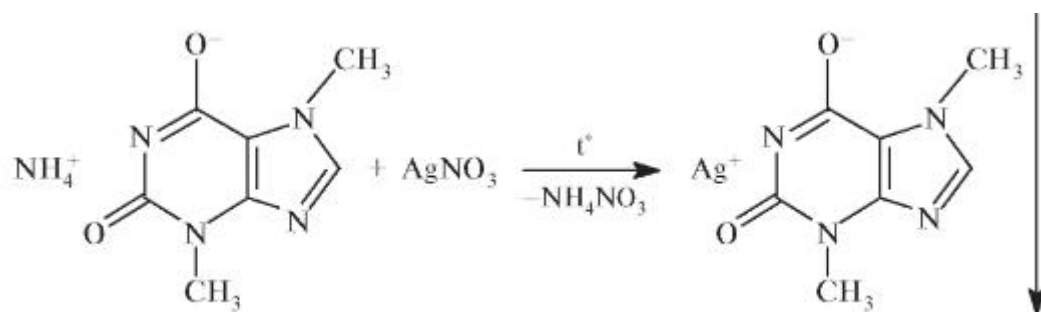


Дифференцирующие реакции производных ксантина основаны на их кислотно-основных свойствах. Теобромин как слабая NH-

или OH- кислота образует с ионами Co^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ малорастворимые соли. Солеобразованию предшествует реакция растворения производных ксантина в щелочном растворе:

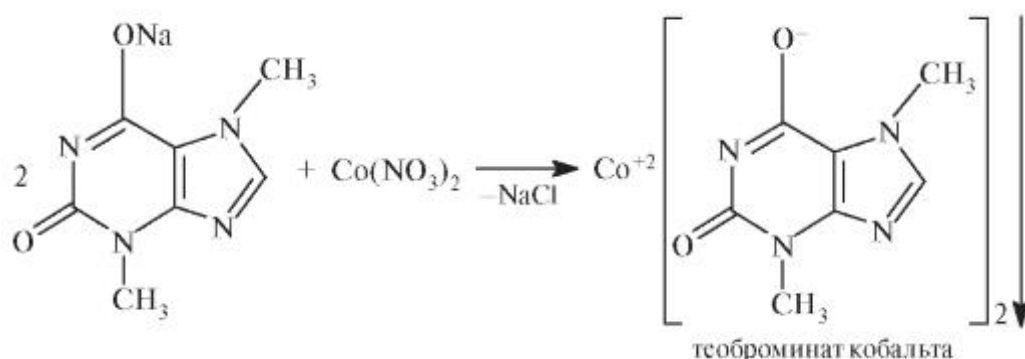


Взаимодействие аммонийной соли теобромина с ионами тяжелых металлов происходит при нагревании. Например, при добавлении раствора серебра нитрата образуется белый кристаллический осадок:

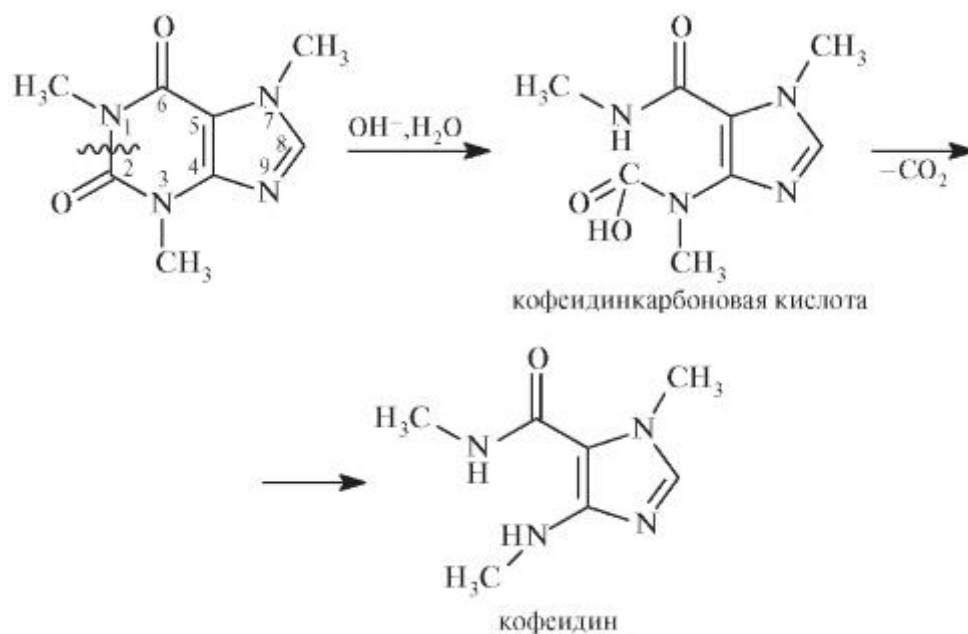


Взаимодействие теofilлина с ионами серебра, меди, кобальта протекает аналогично - путем замещения водорода в 7NHкислотном центре. В обоих случаях щелочность раствора не должна превышать значений рН образования гидроксидов $\text{Cu}(\text{OH})_2$, $\text{Co}(\text{OH})_2$ и оксида Ag_2O . В отличие от кристаллического теобромината теofilлинат серебра - студенистый осадок, растворимый при нагревании.

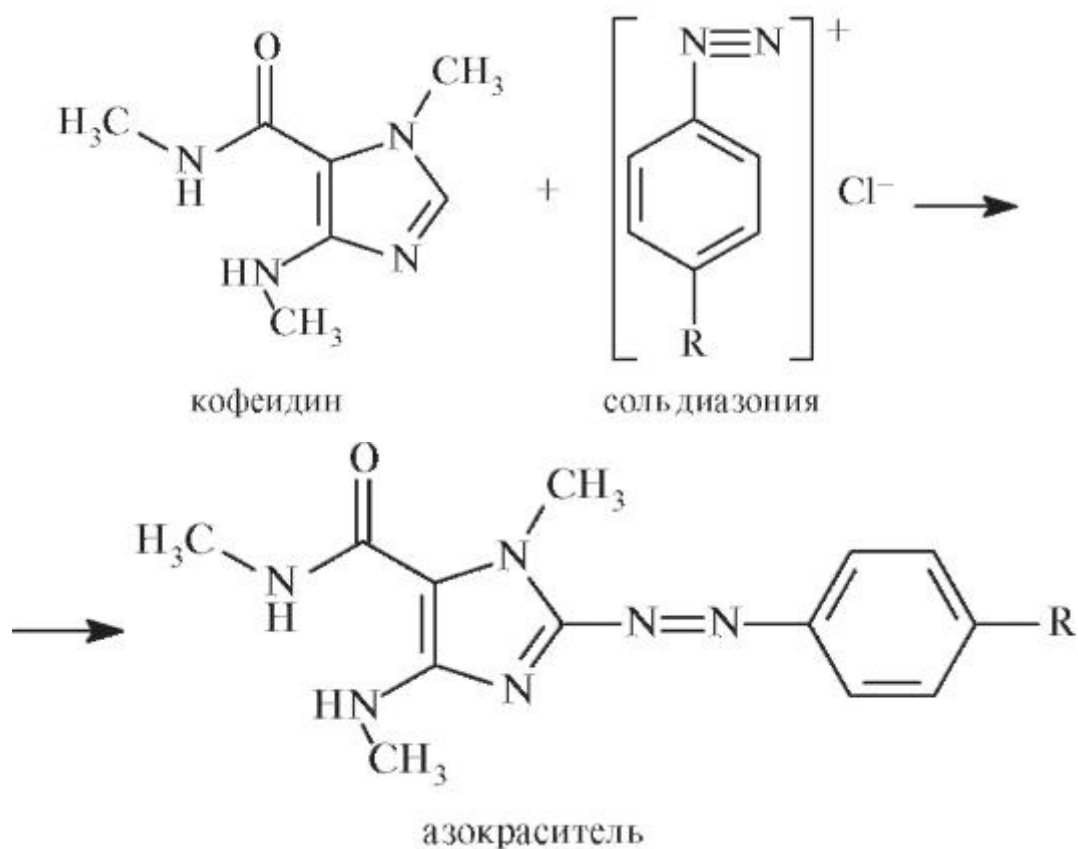
Реактивом, позволяющим отличить друг от друга теofilлин, теобромин и кофеин (не вступает в реакцию с солями тяжелых металлов), является раствор кобальта хлорида. Теofilлин образует белый с розовым оттенком осадок, теобромин - сероголубой:



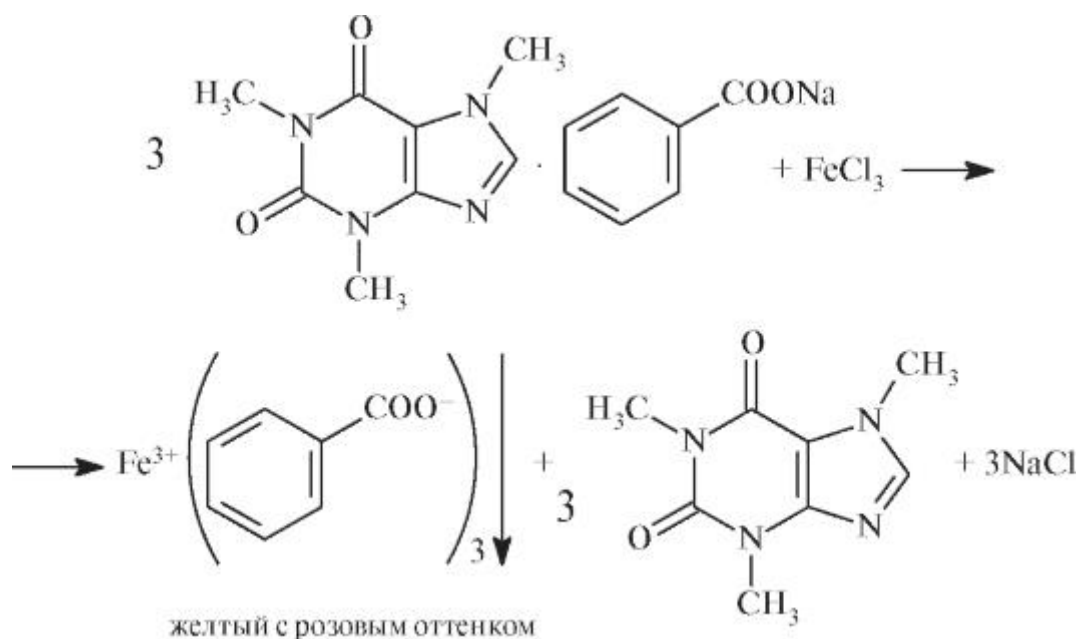
В щелочной среде при нагревании ЛВ-производные ксантина подвергаются разложению, сопровождающемуся раскрытием пуринового цикла. Например, при нагревании щелочного раствора кофеина образуется кофеидин - антагонист кофеина:



Кофеин вступает в реакцию с солью диазония, образуя азокраситель красного цвета:

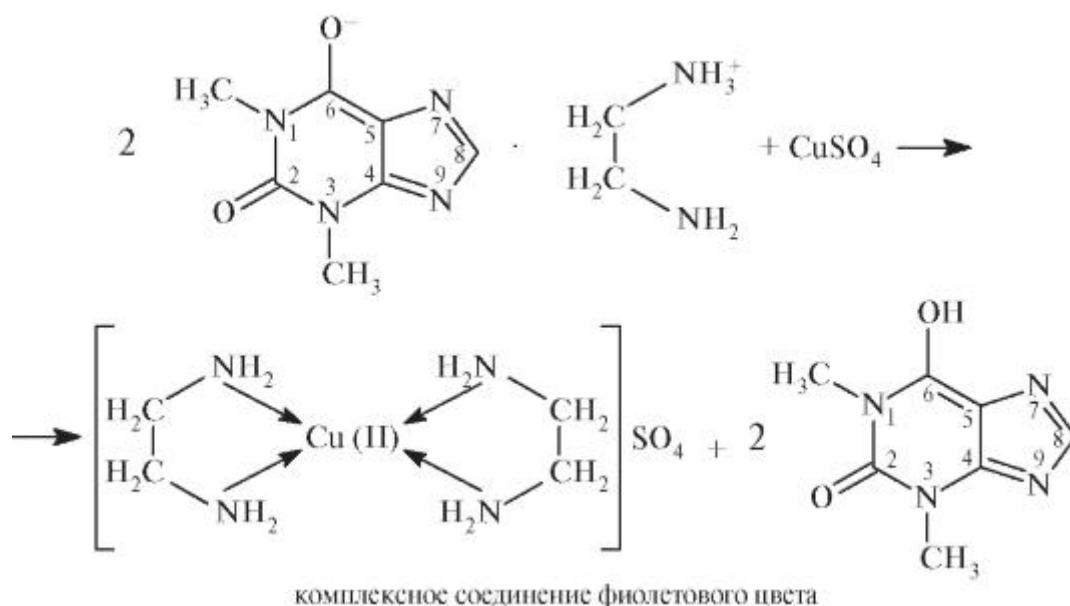


Определение подлинности кофеин-бензоат натрия проводят, основываясь на реакциях, характерных для кофеина и бензоатнатрия. Бензоат-натрия дает характерные реакции на ион натрия и бензоаты (см. приложение 4):



Подлинность эуфиллина устанавливают реакцией осаждения теofilлина из водного раствора. Осадок, промытый и высушенный до постоянной массы, должен иметь температуру плавления 269-274 °С.

Экспресс-анализ эуфиллина проводят по этилендиамину реакцией комплексообразования. К раствору эуфиллина добавляют несколько капель раствора меди(II) сульфата. Появляется фиолетовое окрашивание.



Испытания на чистоту. Определяют содержание допустимых примесей посторонних алкалоидов. При испытании кофеина примеси других пуриновых алкалоидов устанавливают с помощью реактива Майера (см. приложение 5), который не дает положительную реакцию с кофеином. В теобромине и теофиллине контролируют содержание кофеина и других родственных алкалоидов, применяя в том числе метод ТСХ:

- Испытуемый раствор. 0,2 г исследуемой субстанции растворяют в смеси из 4 частей метанола и 6 частей хлороформа, разводят до 10 мл смесью тех же растворителей.

- Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разводят до 100 мл смесью из 4 частей метанола и 6 частей хлороформа. На пластину, покрытую силикагелем, наносят 10 мкл каждого раствора. Пластины опускают в смесь из 10 объемов концентрированного аммиака, 30 объемов ацетона, 30 объемов хлороформа, 40 объемов бутанола. Прикрывают хроматографическую камеру покровным стеклом. После окончания хроматографирования оставляют на воздухе для высыхания и исследуют пятна в ультрафиолетовом свете при 254 нм. Пятна на хроматограмме, полученные с испытуемым раствором и раствором сравнения, должны быть равнозначны по размеру и расстоянию, пройденному от линии старта.

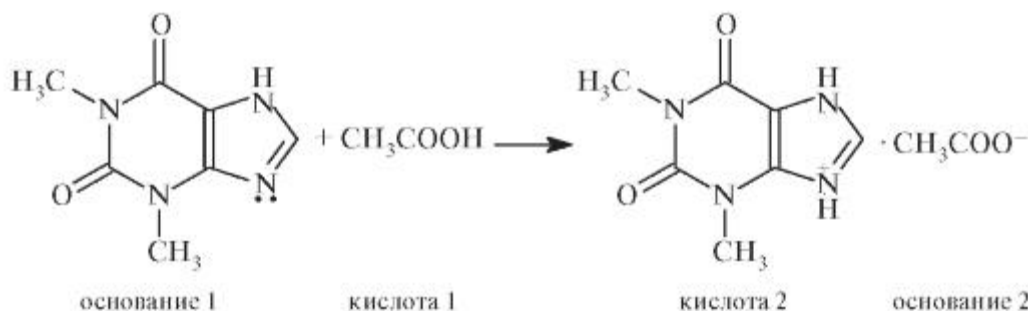
Количественное определение. Количественное определение производных ксантина основано на их кислотно-основных свойствах. Содержание действующих веществ в субстанциях кофеина и теофиллина определяют методом кислотно-основного титрования в неводной среде:

- точную навеску теофиллина (около 0,2 г) растворяют в 10 мл безводной уксусной кислоты, добавляют 75 мл этиленхлорида;
- титруют 0,1 моль/л раствором HClO_4 , определяя точку эквивалентности потенциометрическим методом.

1 мл 0,1 моль/л HClO_4 эквивалентен 23,03 мг $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. В растворе титранта образуется ионная пара:



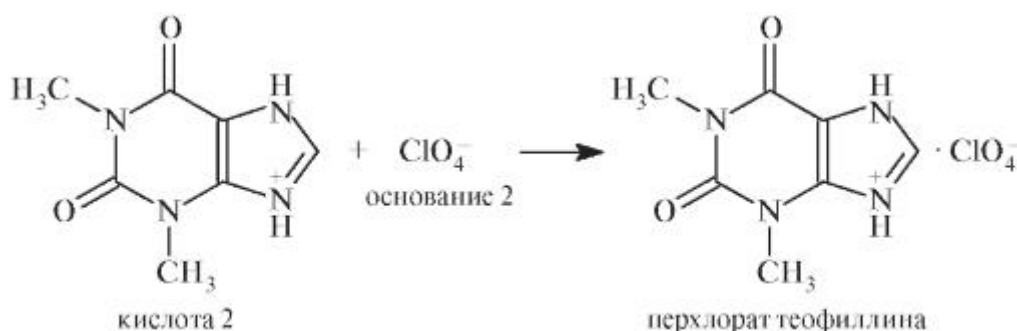
В растворе титруемого вещества также образуется ионная пара, в которую входит протонированный теofilлин:



При титровании происходит: 1) регенерация растворителя:



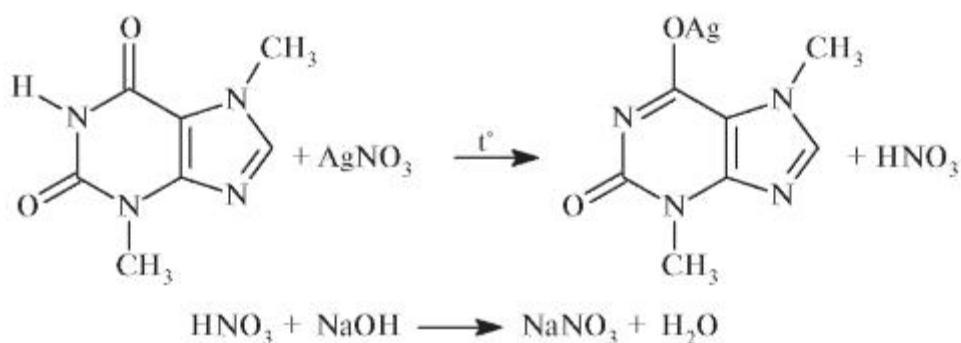
2) образование продукта реакции - соли:



Количественное определение теобромина проводят методом косвенного титрования:

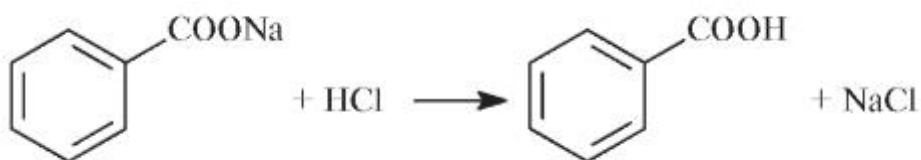
- точную навеску теобромина (около 0,150 г) растворяют в 125 мл воды, нагревают до 60°C, добавляют 25 мл 0,1 моль/л серебра нитрата, 1 мл фенолфталеина;
- титруют 0,1 моль/л раствором NaOH до появления розового окрашивания раствора.

1 мл 0,1 моль/л NaOH эквивалентен 18,02 мг $C_7H_8N_4O_2$. Таким образом, при титровании щелочь взаимодействует с кислотой, выделившейся в реакции между теобромином и $AgNO_3$:



Количественные расчеты проводят как и в случае прямого титрования; титр соответствия рассчитывают по определяемому веществу - теобромину.

Количественное определение кофеин-бензоата натрия проводят по бензоату натрия методом нейтрализации 0,1 моль/л раствором HCl в водной среде с добавлением эфира (для извлечения образующейся бензойной кислоты) с индикатором метиловым оранжевым.



Содержание кофеин-бензоата натрия рассчитывают по условному титру кофеин-бензоата натрия:

$$T_{\text{усл. кофеин-бензоата натрия}} = \frac{T_{\text{HCl/натрия бензоат}} \times 100\%}{60\%}$$

Внутриаптечный анализ эуфиллина проводят ацидиметрически по этилендиамину; фактор эквивалентности $f = 1/2$:



Содержание эуфиллина рассчитывают аналогично кофеинбензоату натрия по условному титру, учитывая содержание этилендиамина в ЛВ.

Контрольные вопросы и задания

- Охарактеризуйте кислотно-основные свойства ЛВ-производных ксантина в зависимости от электронного строения молекул.
- Покажите возможные таутомерные равновесия в растворах пуриновых оснований.
- Какова взаимосвязь между химическим строением ЛВ группы пурина и их физико-химическими свойствами?
- Чем обусловлена способность эуфиллина и кофеин-бензоат натрия легко растворяться в воде?
- Каково значение реакций комплексообразования лекарственных веществ, производных ксантина, с солями тяжелых металлов?
- Какое значение имеет мурексидная реакция для производных пурина? Поясните механизм реакции.

- Каковы методы количественного анализа лекарственных веществ группы пурина? Перечислите условия, напишите уравнения реакций, проведите количественные расчеты.
- Проведен полный химический контроль качества лекарственного препарата, изготовленного по приведенной ниже прописи. Подлинность кофеин-бензоата натрия была подтверждена по образованию розовато-желтого осадка с раствором железа(III) хлорида. Количественное содержание действующего вещества определяли ацидиметрически (по бензоату натрия) 0,02 моль/л раствором HCl ($K = 1,001$). На титрование 2 мл раствора был израсходован объем рабочего раствора $V = 1,20$ мл.

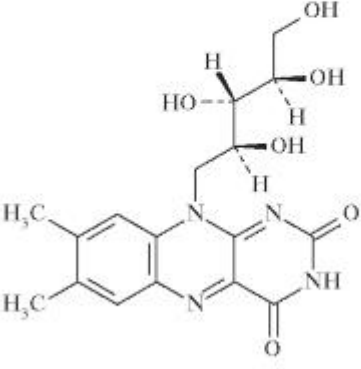
Rp: Sol. Coffeini-natrii benzoatis 0,25% - 100 ml S. По 1 чайной ложке 3 раза в день.

- Напишите уравнения химических реакций, лежащих в основе качественного и количественного анализа кофеинбензоата натрия.
- Сделайте вывод о качестве лекарственного препарата, если содержание бензоата натрия в ЛВ составляет 62%. Mr (бензоата натрия) 144,1.
- При анализе 20% раствора натрия кофеин-бензоата рефрактометрическим методом определен показатель преломления анализируемого раствора $n = 1,3697$ ($F = 0,00192$). Сделайте вывод о качестве лекарственного препарата.

Производные изоаллоксазина

В медицине применяют ЛВ, производное изоаллоксазина, - рибофлавин (витамин B₂) (табл. 10.23).

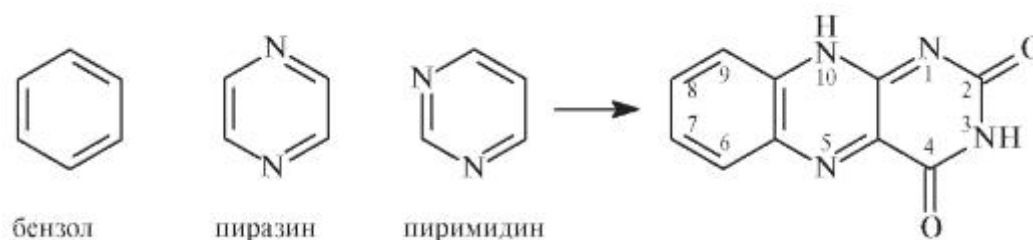
Таблица 10.23. Лекарственное средство - производное изоаллоксазина

Лекарственное средство	Фармакологическая группа	Физико-химические свойства
Рибофлавин, <i>Riboflavin</i> Витамин В₂ 7,8-Диметил-10-(D-1-рибитил) изоаллоксазин  $C_{17}H_{20}N_4O_6$ Mr 376,4	Витамин В₂. Показания к применению: гипо- и авитаминоз В₂, а также состояния повышенной потребности организма в витамине В₂ (конъюнктивит, светобоязнь, беременность, невропатия, ожоги и др.)	Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок, очень малорастворим в воде (1:1000), практически нерастворим в спирте и эфире; более растворим в 0,9% растворе натрия хлорида, чем в воде. Водные растворы имеют желтую окраску и интенсивную желто-зеленую флуоресценцию; pH растворов 5,0–7,0. Растворы неустойчивы при воздействии света и особенно в щелочной среде

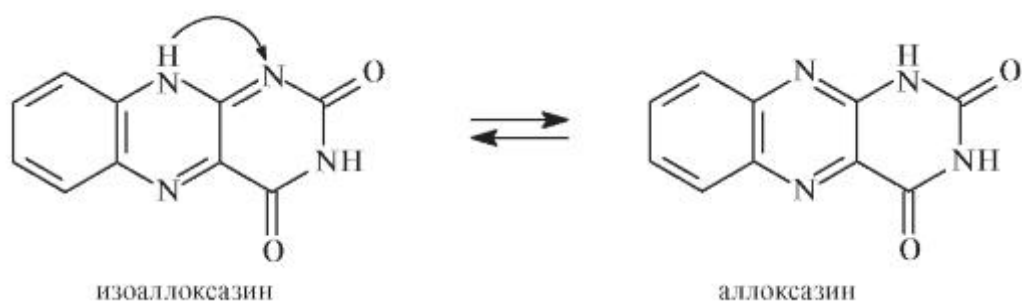
Изоаллоксазин, имеющий ярко-желтый цвет, носит название флаavin (от лат. *flavus* - желтый). Желтые пигменты (флавины) выделены из молочной сыворотки (лактофлаvin), яичного белка (овофлаvin), лимонов (цитофлаvin). Обнаружение в молекуле лактофлавина остатка рибозы привело к изменению его названия на рибофлаvin (см. табл. 10.23).

Строение и свойства

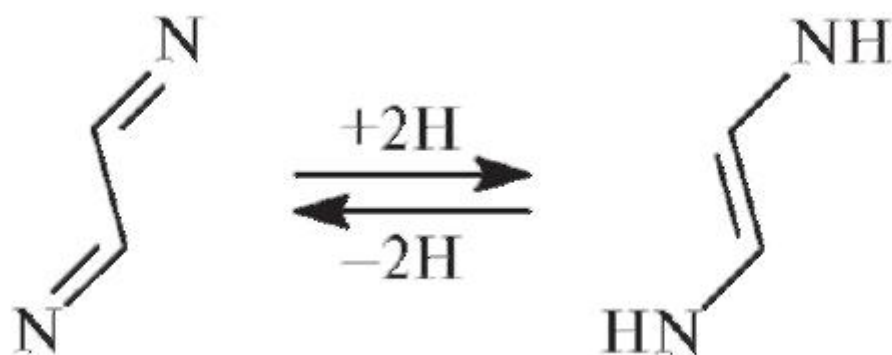
Изоаллоксазиновый цикл представляет собой сопряженную систему, состоящую из ядер бензола, пиразина и пиримидина. Пиразиновое ядро в изоаллоксазине частично гидрировано, пиримидиновое ядро представлено лактамной формой 2,4-диоксопиримидина:



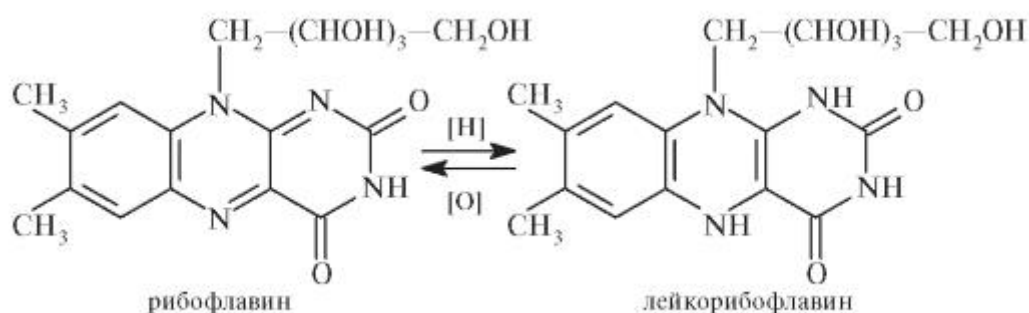
Изоаллоксазину соответствует прототропный изомер - аллоксазин:



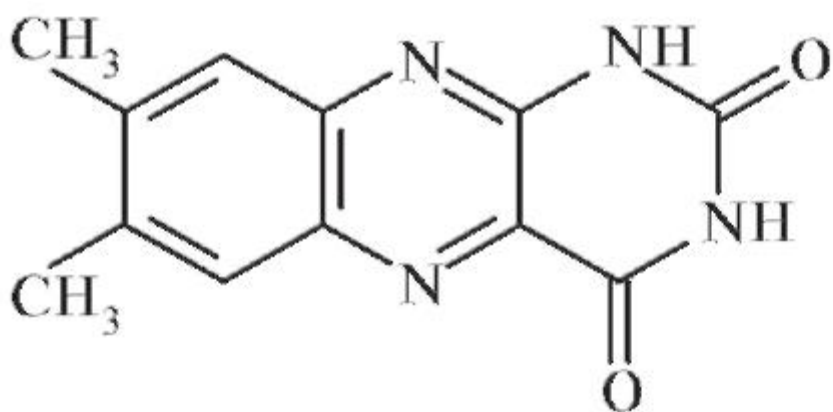
Строение молекулы рибофлавина установлено в 1935 г. независимо друг от друга нобелевскими лауреатами по химии Р. Куном (Германия) и П. Каррером (Швейцария). В проявлении рибофлавином витаминной активности существенное значение имеет азодиеновый фрагмент, участвующий в окислительно-восстановительных процессах:



Окислительно-восстановительные свойства рибофлавина проявляются в метаболических превращениях углеводов, липидов, белков. При этом рибофлавин обратимо восстанавливается и образуется бесцветный лейкорибофлавин (от греч. *leukos* - белый):

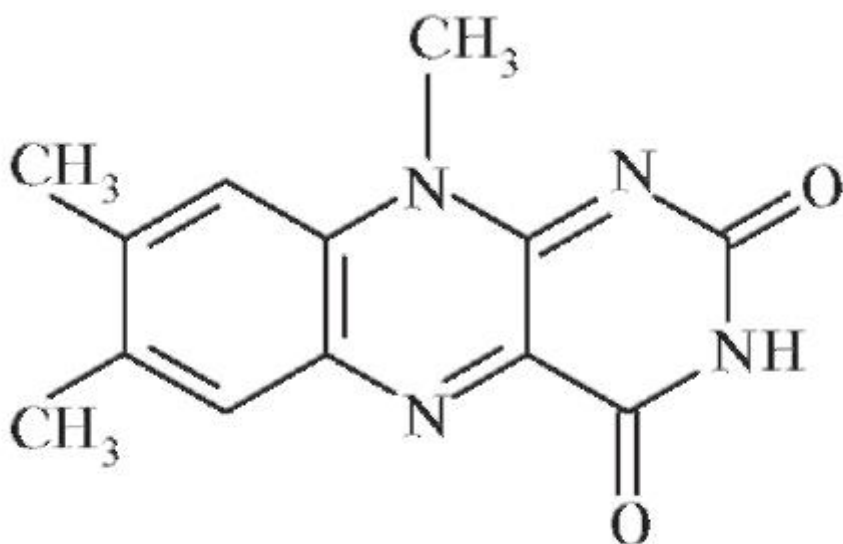


В нейтральной или слабокислой среде на свету рибофлавин разрушается с отщеплением остатка D-рибита. Образуется люмихром желтого цвета:



люмихром (7,8-диметилаллоксазин)

В щелочной среде на свету также отщепляется остаток рибозы с образованием люмифлавина:



люмифлавин (7,8,10-триметилизоаллоксазин)

Люмифлавин - специфическая примесь в рибофлавине, которая благодаря изоаллоксазиновой группировке сохраняет желтую окраску.

Получение

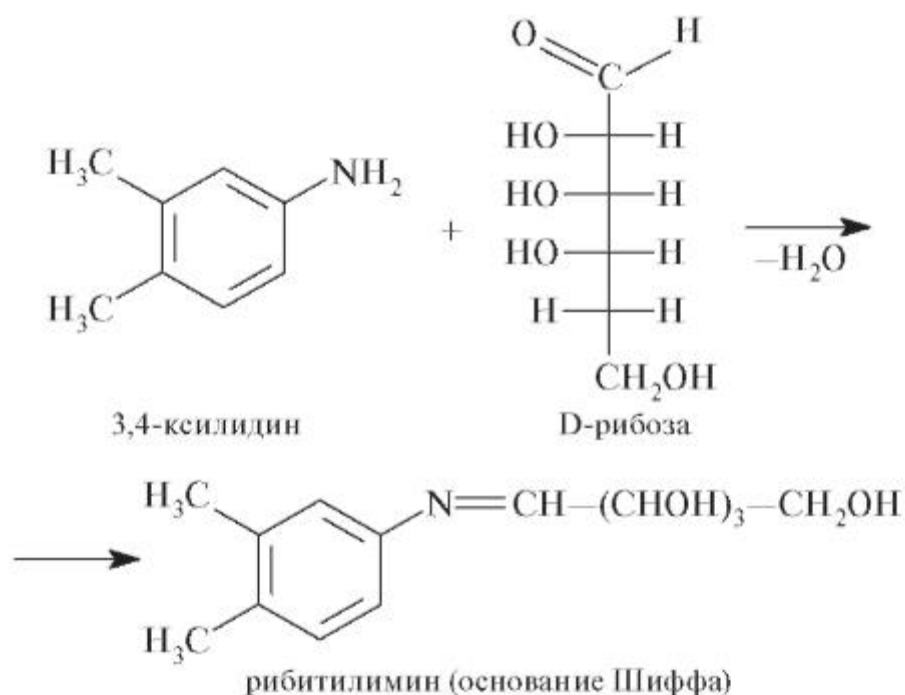
Рибофлавин синтезируется нормальной кишечной микрофлорой и сам необходим для ее поддержания. В организме человека рибофлавин поступает с мясными, молочными и растительными продуктами. Суточная потребность составляет 1,5-2,5 мг.

Одним из источников получения рибофлавина является молочная сыворотка, однако этот процесс трудоемок и не выгоден, так

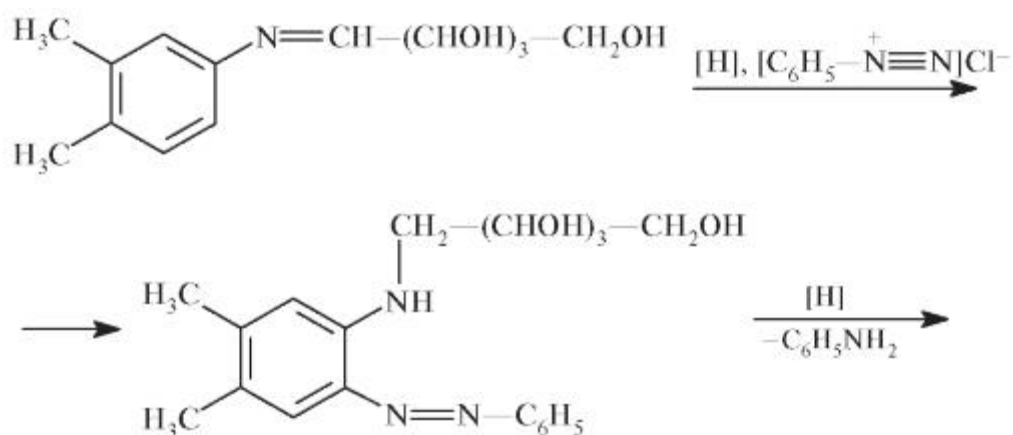
как для получения 1 г рибофлавина необходимо переработать около 5000 л животного сырья.

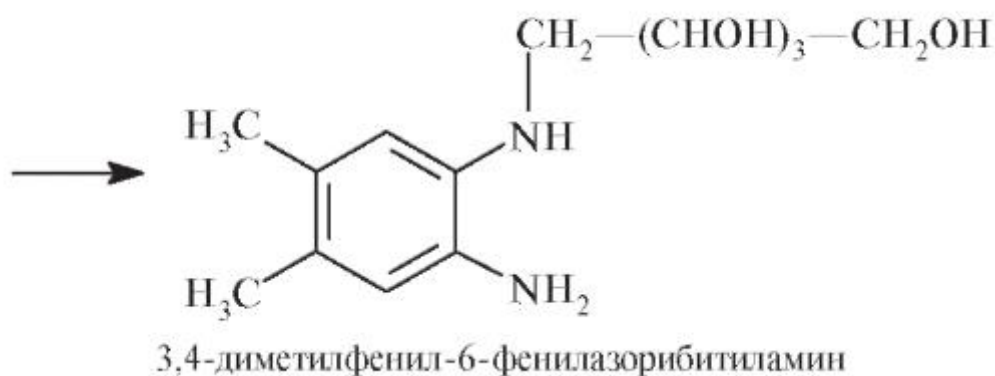
Продуцентом рибофлавина при микробиологическом синтезе являются грибы рода *Aspergillus*. При культивировании на среде из кукурузного экстракта, пептона и соевого масла можно добиться выхода до 7 г/л рибофлавина. Однако оба способа по своей эффективности уступают химическому.

В промышленности рибофлавин синтезируют конденсацией 3,4-ксилидина и сахара рибозы, в результате образуется рибитилимин, представляющий собой основание Шиффа желтого цвета:

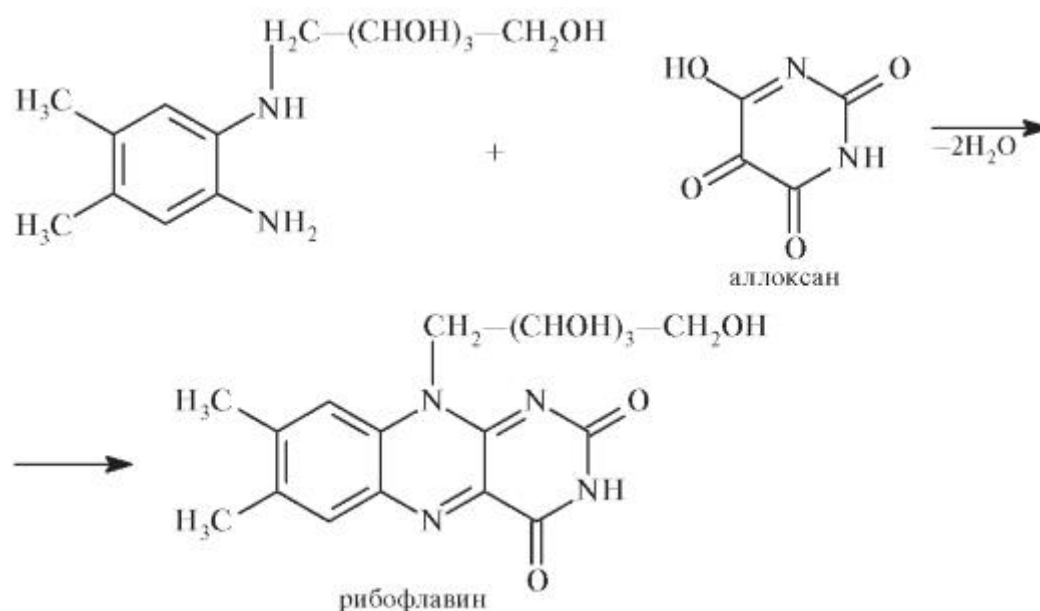


Ароматический имин восстанавливают до замещенного амина и проводят реакцию азосочетания с солью арилдиазония с получением фенилазорибитиламина:



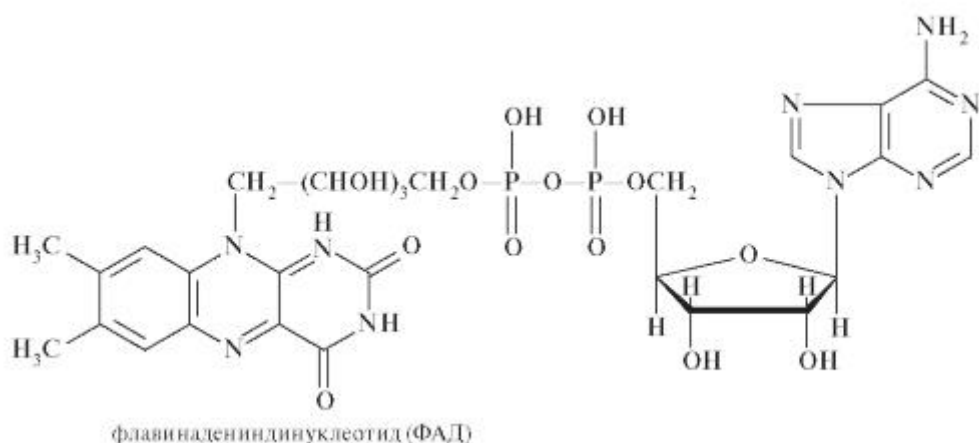


После восстановления азогруппы проводят реакцию конденсации полученного промежуточного вещества с барбитуровой кислотой или аллоксаном (производные пириимидина) с образованием рибофлавина:

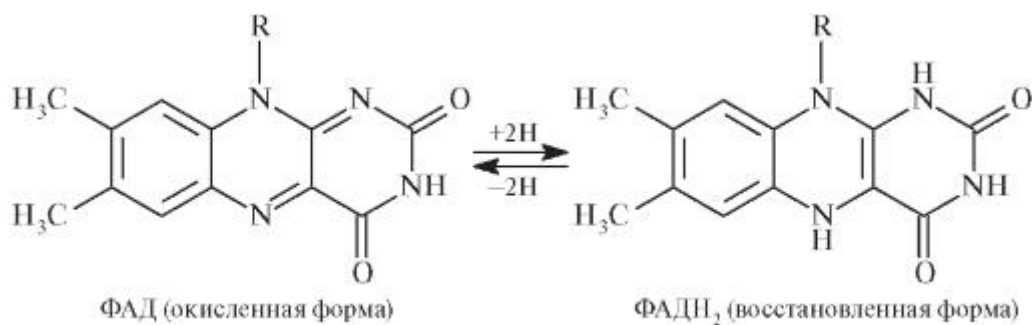


Механизмы действия и биотрансформация

Всасываясь из кишечника, рибофлавин при участии АТФ фосфорилируется и превращается в коферментные формы: флавиномононуклеотид (ФМН) и флавинадениннуклеотид (ФАД).



Оба кофермента принимают участие в окислительно-восстановительных процессах с присоединением двух атомов водорода и образованием восстановленной формы ФАД₂:



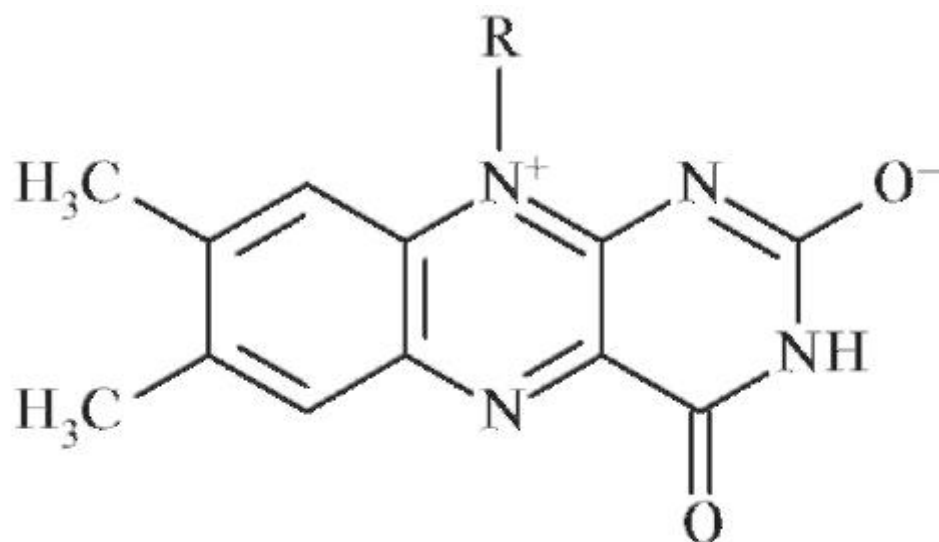
При недостатке рибофлавина развивается ангулярный стоматит (нейлоз): трещины в углах рта и на губах. Наблюдается глоссит (сосочки языка сглажены, цвет языка пурпурный с синеватым оттенком), поражение кожи у носа, ушных раковин. Обнаруживается васкулярный кератит: расширение сосудов конъюнктивы вокруг роговицы. Возникают слезотечение, светобоязнь. Иногда происходит нарушение зрения в темноте - гемералопия. Нередко возникает анемия.

Контроль качества

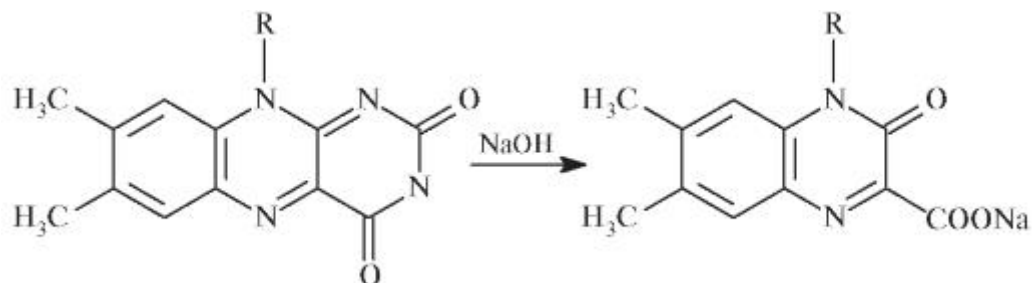
В молекуле рибофлавина атом азота в положении N10 проявляют основные свойства; основность атомов азота N1, N5 ослаблена из-за участия в сопряжении π -связей азодиеновой группы и свободных электронов атомов азота. Основными свойствами обусловлены аналитические эффекты при взаимодействии рибофлавина с общеалкалоидными осадительными реактивами (раствор йода

в йодиде калия $K[I_3]$, реактив Драгендорфа $K[BiI_4]$ (см. приложение 5), фосфорно-молибденовая кислота $H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$ кремнефольфрамовая кислота $SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$, пикриновая кислота - 2,4,6-тринитрофенол, раствор танина).

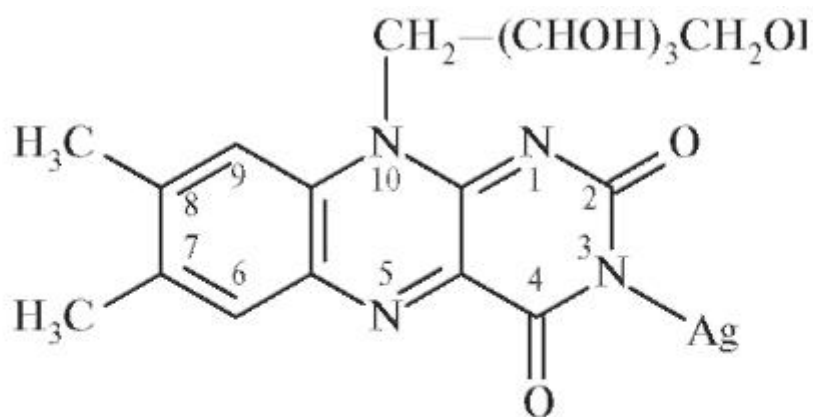
Рибофлавин растворим в уксусной кислоте и сильных минеральных кислотах. При растворении в кислотах образуется таутомерная (аллоксазиновая) форма рибофлавина:



В 0,1 моль/л растворе NaOH происходят разрыв пиримидинового кольца рибофлавина и окисление по положению C2 пиримидинового цикла:



В положении N3 находится -NH-центр кислотности, обусловленный электроноакцепторным влиянием карбонильного атома кислорода в положениях C2 и C4. Это свойство лежит в основе реакций образования комплексов рибофлавина с ионами металлов Cu^{2+} , Co^{2+} , Ag^{+} :



рибофлавинат серебра (оранжево-желтого цвета)

Для молекулы рибофлавина характерна пространственная изомерия, связанная с присутствием хиральных центров - асимметрических атомов углерода в положениях C2, C3, C4 рибитильной цепи. Это свойство рибофлавина можно использовать при его идентификации или определении содержания действующего вещества методом поляриметрии.

Определение подлинности. Способность водного раствора рибофлавина (1:100 000) желто-зеленого цвета флуоресцировать и менять интенсивность флуоресценции используют при его идентификации. При добавлении 0,02 г натрия водородсульфита (гидросульфита) к 5 мл раствора рибофлавина окраска исчезает и появляется вновь при встряхивании смеси на воздухе. Флуоресценция исчезает также при добавлении раствора HCl разведенной или раствора щелочи.

Раствор рибофлавина в фосфатном буфере (1:100 000), pH 7,0, поглощает в ближней, дальней УФ- и видимой областях с максимумами при 223, 268, 373 и 445 нм (рис. 10.9).

Для поляриметрического определения подлинности навеску высушенного рибофлавина (0,1 г) растворяют в 4 мл 0,4 моль/л раствора NaOH, добавляют 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, 4 мл спирта и доводят объем до 20 мл. Определяют угол вращения в 100 мм кювете через 30 мин после приготовления испытуемого раствора. Удельное оптическое вращение

раствора рибофлавина $[\alpha]_D^{20}$ от -128 до -142.

Испытания на чистоту. В субстанции рибофлавина нормируют содержание люмифлавина колориметрическим способом, исполь-

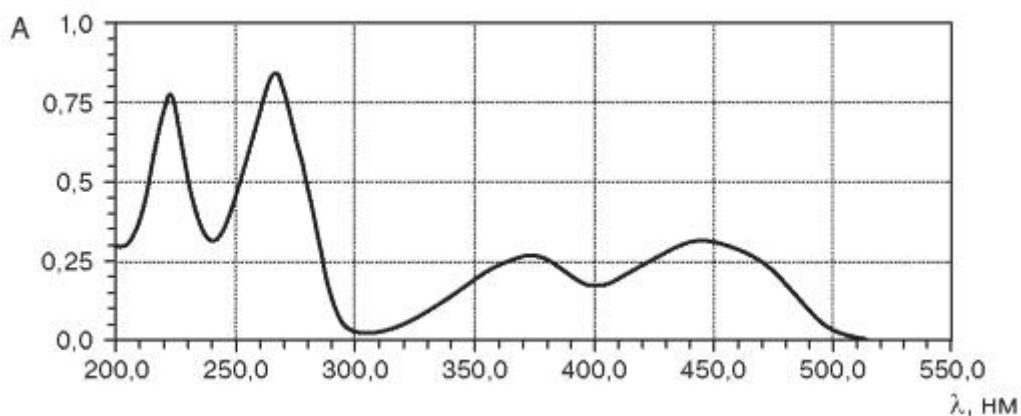


Рис. 10.9. Электронный спектр раствора рибофлавина (фосфатный буфер) в УФ- и видимой области спектра

зую свойство люмифлавина растворяться в хлороформе. Для этого 0,025 г рибофлавина встряхивают с 10 мл хлороформа, не содержащего спирт, и фильтруют. Фильтрат не должен иметь более интенсивную окраску, чем раствор сравнения (2 мл 0,016 моль/л $K_2Cr_2O_7$ разводят водой до 100 мл).

Потеря в массе при высушивании не должна превышать 1,5%. Остаток после сжигания не должен превышать 0,20%. Количественное определение. Количественное определение рибофлавина проводят методами:

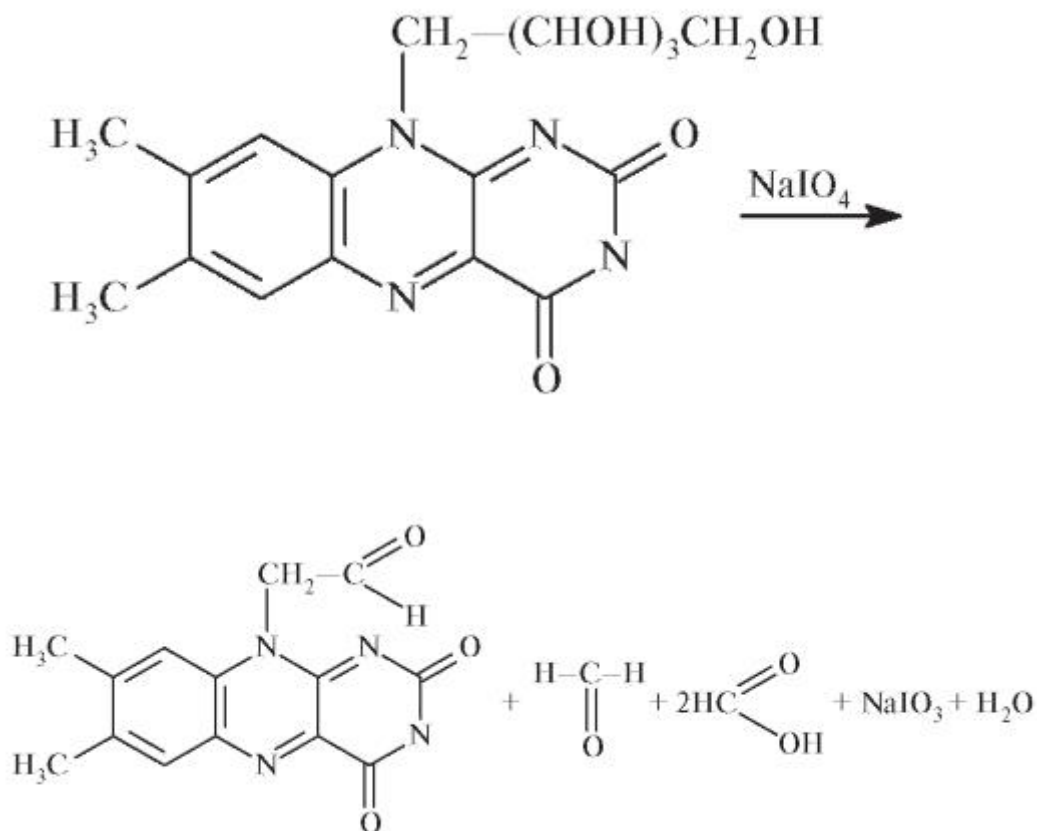
- спектрофотометрии;
- поляриметрии:
- титриметрии.

Методика количественного определения рибофлавина основана на снятии электронного спектра поглощения его раствора в видимой области: в колбе из темного стекла на 500 мл суспендируют 65 мг рибофлавина в 5 мл воды и разводят 5 мл раствора натрия гидроксида. После полного растворения добавляют 100 мл воды и 2,5 мл ледяной уксусной кислоты, разводят до 500 мл водой. 20 мл полученного раствора переносят в колбу из темного стекла на 200 мл, добавляют 3,5 мл 14 г/л раствора натрия ацетата и разводят 200 мл водой. Измеряют абсорбцию полученного раствора при длине волны 445 нм. Рассчитывают содержание действующего вещества, используя значение коэффициента удельного погашения

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 328.$$

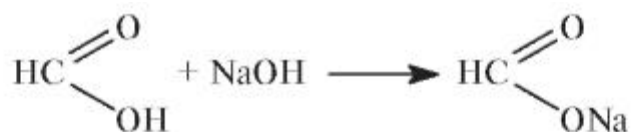
Периодатное окисление (реакция Малапрада) основано на окислении D-рибита в положении N10 рибофлавина 0,02 моль/л раствором периодата натрия (калия) в нейтральной среде при комнатной температуре с

образованием муравьиной кислоты. Количество выделяющейся муравьиной кислоты эквивалентно исходному количеству рибофлавина:



В результате реакции происходит восстановление йода(VII) до йода(V).

Затем для завершения количественного определения проводят: - нейтрализацию муравьиной кислоты щелочью:



— определение йодата:



Контрольные вопросы и задания

- Напишите структурную формулу рибофлавина. Охарактеризуйте физические и физико-химические свойства (внешний вид, растворимость,

оптическая активность, поглощение в УФ- и видимой областях спектра). Укажите значение этих свойств при оценке качества ЛВ.

- Обоснуйте способность рибофлавина участвовать в окислительно-восстановительных процессах. Укажите возможности использования окислительно-восстановительных реакций для определения подлинности препаратов.
- Охарактеризуйте кислотно-основные свойства рибофлавина. Опишите испытания, характеризующие эти свойства.
- Объясните неустойчивость рибофлавина к действию кислот и щелочей. Напишите реакции гидролитического разложения препарата.
- Охарактеризуйте светочувствительность рибофлавина. Напишите продукты его превращения под действием света.

Укажите значение этого свойства для выбора условий хранения рибофлавина.

- Выделите в рибофлавине асимметрические атомы углерода.
- Какими особенностями химической структуры искомого ЛВ объясняются его окраска и флуоресценция?
- Что происходит с ЛВ при действии химических веществ с восстановительными свойствами?

10.5. ПОНЯТИЕ ОБ АНТИБИОТИКАХ

Антибиотики - синтезируемые микроорганизмами вещества, а также продукты их химической модификации (полусинтетические антибиотики), которые способны подавлять рост микроорганизмов, а также вирусов и клеток (проявлять цитостатическое или цитотоксическое действие). Некоторые антибиотики получают из природных полупродуктов. Это синтетические антибиотики, например хлорамфеникол.

Иногда к антибиотикам относят антибактериальные вещества, выделенные из растительных и животных тканей.

Большинство антибиотиков получают в промышленности микробиологическим синтезом.

Антибиотики обладают высокой биологической активностью. Например, бензилпенициллин в концентрации 1 мкг/мл оказывает выраженное бактерицидное действие по отношению к чувствительным к нему бактериям.

По мере использования антибиотиков в качестве ЛС относительно быстро появляются резистентные штаммы микроорганизмов, устойчивые к их действию. Появление устойчивости связано с выработкой микроорганизмами специфических ферментов, которые разрушают молекулы антибиотиков. Это приводит к потере их активности. По этой причине применяют комбинации нескольких антибиотиков, обладающих различными механизмами действия. В некоторых случаях одновременно применяют антибиотик и сульфаниламидные ЛС.

В настоящее время известно более 10 тыс. природных и синтетических антибиотиков. Более 100 из них применяют в медицине и ветеринарии. Мировое производство антибиотиков составляет около 50 тыс. тонн в год.

История применения антибиотиков начинается с 1929 г., когда впервые была обнаружена гибель стафилококковых бактерий (*Staphylococcus*) при контакте с зеленой плесенью (плесневого гриба) *Penicillium notatum*. Было установлено (1940), что биологической активностью обладало химическое соединение, впервые выделенное из плесени, - пенициллин. Пенициллин применяли во время Второй мировой войны. Оказалось, что антибиотическое действие пенициллинов проявляется за счет β -лактамного цикла.

Классификация антибиотиков

Первоначально антибиотики делили на группы, исходя из источников их выделения (пенициллины, стрептомицины, цефалоспорины и др.).

В настоящее время в медицине применяется классификация антибиотиков по спектру действия.

- Антибиотики, действующие только на грамположительные микробы (стафилококки, стрептококки, пневмококки и др.). Спектр их действия сравнительно узкий. К ним относятся бензилпенициллин, эритромицин, альбомицин, грамицидин С, бацитрацин и др.

- Антибиотики, действующие как на грамположительные, так и на грамотрицательные организмы (кишечная палочка, палочка дифтерии или брюшного тифа и др.). Это антибиотики широкого спектра действия. К ним относятся стрептомицин, хлоромидин, тетрациклины, неомицин, канамицин и др. Грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы различаются окраской их протоплазмы при действии красителей - генцианового фиолетового или метилового фиолетового либо йода. Грамположительные микроорганизмы образуют окрашенный комплекс, не обесцвечивающийся под действием спирта (окраска по Граму); грамотрицательные микроорганизмы не окрашиваются.

- Антибиотики, действующие на грибки. К ним относятся группа полиеновых антибиотиков (нистатин, кандицидин, трихомицин и др.), антимицин и др.
- Антибиотики, действующие как на микроорганизмы, так и на опухолевые (раковые) клетки, - актиномицины, митомицин, саркомицин, азасерин, пурамицин и др.

Химическая классификация позволяет изучать зависимость между химической структурой, физико-химическими свойствами

и механизмами действия антибиотиков. При этом природные и полусинтетические антибиотики могут быть разделены на следующие группы:

- антибиотики алициклического строения (тетрациклины);
- антибиотики ароматического ряда (группа левомецетина);
- антибиотики гетероциклической структуры (пенициллины, цефалоспорины);
- антибиотики-аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, гентамицин, амикацин);
- антибиотики-макролиды (эритромицин, азитромицин).

Получение антибиотиков

Антибиотики тетрациклинового и пенициллинового ряда, антибиотики-гликозиды получают микробиологическим синтезом на основе плесневых или лучистых грибов. Это неустойчивые соединения, которые выпускаются в виде стерильных порошков для инъекций или в ампулах.

Полусинтетические антибиотики (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины) получают сочетанием микробиологического и химического синтеза (химической модификацией природных антибиотиков). Как правило, эти вещества более стабильны по сравнению с природными и их выпускают в виде таблеток, капсул, суспензий.

Для получения синтетических антибиотиков, имеющих несложную химическую структуру (левомецетин и его производные), применяют химический синтез из органических соединений.

Промышленный микробиологический синтез включает несколько стадий:

- выбор высокопроизводительных штаммов продуцента (до 45 тыс. ЕД/мл) и питательных сред для него;

- процесс биосинтеза;
- выделение антибиотика из культуральной жидкости и его очистка.

Природные штаммы в большинстве своем малоактивны и не могут использоваться для промышленных целей. Поэтому после отбора наиболее активного природного штамма для повышения его продуктивности применяют различные мутагены, вызывающие стойкие наследственные изменения. Эффективными мутагенами являются мутагены физической природы - ультрафиолетовое и рентгеновское излучение, быстрые нейтроны или химические веще-

ства. Использование мутагенов позволяет не только повысить продуктивность природного штамма, но и получать штаммы с новыми неизвестными для природного микроорганизма свойствами.

Большое значение для биосинтеза антибиотика имеет подбор рационального состава питательных сред.

Выбор метода выделения антибиотика из культуральной жидкости зависит от его химической природы. Это может быть адсорбция на различных адсорбентах, ионный обмен на различных катионной анионообменниках, экстракция различными органическими растворителями из раствора с тем или иным значением pH, осаждение. Очистка антибиотика производится хроматографическими методами (хроматография на оксиде алюминия, целлюлозе, ионитах) или противоточной экстракцией. Очищенные антибиотики подвергают лиофильной сушке.

После получения кристаллического антибиотика проводят испытания его чистоты. Для этого определяют его элементный состав и физико-химические константы (температуру плавления, молекулярную массу, светопоглощения в видимой, УФ- и ИК-областях спектра, удельное вращение раствора). Исследуют также антибактериальную активность, стерильность и токсичность антибиотика.

Токсичность антибиотиков определяют на экспериментальных животных, которым в течение определенного периода времени внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно или иным путем вводят различные дозы изучаемого антибиотика (см. главу 1). При отсутствии внешних изменений в поведении животных в течение 12-15 сут считают, что испытуемый антибиотик не обладает заметными токсическими свойствами. При более глубоком исследовании выясняют, обладает ли данный антибиотик скрытой токсичностью и влияет ли на отдельные ткани и органы животных.

Одновременно для характеристики механизма антибактериальных свойств исследуют, является ли антибиотик бактериостатическим или бактерицидным.

Затем изучают терапевтические свойства антибиотика. Экспериментальных животных заражают определенным видом патогенного микроба.

Минимальное количество антибиотика, способствующее предохранению животного от смертельной дозы инфекции, является минимальной терапевтической дозой. Чем больше отношение токсичной дозы антибиотика к терапевтической, тем выше терапевтический индекс. Если терапевтическая доза

равна токсической или приближается к ней (низкий терапевтический индекс), применение антибиотика в лечебной практике не разрешается.

Стандартизация антибиотиков. За единицу антибиотической активности принимают минимальное количество антибиотика, способное подавить развитие или задержать рост стандартного штамма тест-микроба в определенном объеме питательной среды. Величину биологической активности антибиотиков выражают обычно в условных единицах дозы (ЕД), содержащихся в 1 мл раствора (ЕД/мл) или в 1 мг препарата (ЕД/мг). Например, за единицу антибиотической активности пенициллина принимают его минимальное количество, способное задерживать рост золотистого стафилококка стандартного штамма 209 в 50 мл питательного бульона. Для стрептомицина за единицу активности принимают минимальное количество антибиотика, задерживающее рост *E. coli* в 1 мл питательного бульона.

Для антибиотиков, полученных химическим синтезом, биологическую активность выражают в массовых единицах (мкг/мг). Например, установлено, что 1 мг чистого основания стрептомицина эквивалентен 1000 единицам биологической активности (ЕД). Следовательно, 1 ЕД активности стрептомицина эквивалентна 1 микрограмму (мкг) чистого основания этого антибиотика.

Единица биологической активности антибиотика не всегда совпадает с 1 мкг. Например, для бензилпенициллина 1 ЕД эквивалентна примерно 0,6 мкг, так как 1 мг антибиотика соответствует

1667 ЕД.

Методы анализа антибиотиков. Для идентификации антибиотиков могут быть использованы различные хромогенные (цветные) реакции на соответствующие функциональные группы; спектральные характеристики в видимой, УФ-, ИК-областях спектра; хроматографические методы.

Для количественного определения антибиотиков используют биологические, химические и физико-химические методы.

Биологические методы основаны на действии антибиотика на тест-организм, чувствительный к данному антибиотику. При этом используют способность молекул антибиотика диффундировать в агаровых средах. Оценивается размер зоны, в которой используемые тест-организмы не развиваются. Этот размер зависит от химической природы антибиотика, его концентрации, pH и состава агаровой среды, температуры.

Для биотестирования используют также турбидиметрию - метод количественного анализа по интенсивности света, поглощенного взвешенными частицами - клетками микроорганизмов. При добавлении определенных количеств антибиотиков наблюдается задержка роста клеток микроорганизмов (бактериостатический эффект), а затем их гибель (бактерицидный эффект). При этом снижается светопоглощение пробы. В качестве альтернативного турбидиметрии метода может быть использован нефелометрический метод, в котором оценивают интенсивность рассеянного света при добавлении антибиотика.

Для количественного определения антибиотиков применяют спектрофотометрические методы.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»
РОСЗДРАВНАДЗОРА

XII

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЧАСТЬ 2

Москва 2010

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ВОДА ОЧИЩЕННАЯ (ФС 42-0324-09) (ИЗВЛЕЧЕНИЯ)

Настоящая фармакопейная статья распространяется на воду очищенную, получаемую из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другим способом и применяемую для приготовления нестерильных лекарственных средств, воды для инъекций, а также для проведения испытаний лекарственных средств. Вода очищенная не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

рН. От 5,0 до 7,0. К 100 мл воды прибавляют 0,3 мл насыщенного раствора калия хлорида и определяют рН раствора потенциометрически.

Кислотность и щелочность. К 20 мл воды очищенной прибавляют 0,05 мл 0,1% раствора фенолового красного. Если появилась желтая окраска, то она должна измениться на красную от прибавления не более 0,10 мл 0,01 моль/л раствора натрия гидроксида. Если появилась красная окраска, то она должна измениться на желтую от прибавления не более 0,15 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты.

Сухой остаток. 100 мл воды очищенной выпаривают досуха и сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Остаток не должен превышать 0,001%.

Восстанавливающие вещества. 100 мл воды очищенной доводят до кипения, прибавляют 1 мл 0,02 моль/л раствора калия перманганата и 2 мл кислоты серной разведенной 16%, кипятят 10 мин; розовая окраска должна сохраниться.

Диоксид углерода. При взбалтывании воды очищенной с равным объемом известковой воды в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение 1 ч.

Нитраты и нитриты. К 5 мл воды очищенной осторожно прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора дифениламина; не должно появляться голубого окрашивания.

Аммоний. 10 мл воды очищенной должны выдерживать испытание на аммоний с использованием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора аммоний-иона (2 мкг/мл) и 9 мл воды, свободной от аммиака (не более 0,00002%).

Примечание. Стандартный раствор аммоний-иона (2 мкг/мл) готовят разбавлением стандартного раствора аммоний-иона (200 мкг/мл) водой, свободной от аммиака.

Хлориды. К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2% раствора серебра нитрата, перемешивают и оставляют на 5 мин. Не должно быть опалесценции.

Сульфаты. К 10 мл воды очищенной прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и 1 мл 5% раствора бария хлорида, перемешивают и оставляют на 10 мин. Не должно быть помутнения.

Кальций и магний. К 100 мл воды очищенной прибавляют 2 мл буферного раствора аммония хлорида pH 10,0, 50 мг индикаторной смеси протравного черного 11 и 0,5 мл 0,01 моль/л раствора эдената; должна наблюдаться чисто голубая окраска раствора.

Тяжелые металлы. 120 мл испытуемой воды очищенной упаривают до объема 20 мл. 10 мл оставшейся после упаривания воды должны выдерживать испытание на тяжелые металлы с использо-

ванием эталонного раствора, содержащего 1 мл стандартного раствора свинец-иона (5 мкг/мл) и 9 мл испытуемой воды очищенной (не более 0,00001% в испытуемой воде очищенной).

Примечание. Стандартный раствор свинец-иона (5 мкг/мл) готовят разбавлением стандартного свинец-иона (100 мкг/мл) испытуемой водой очищенной.

Микробиологическая чистота. Не более 100 микроорганизмов в 1 мл при отсутствии бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Испытания проводят методом мембранной фильтрации. Объем образца для испытания должен составлять не менее 50 мл.

Хранение и распределение. Вода очищенная хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключаящих возможность любой другой контаминации.

ВОДА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (ФС 42-0325-09)

Настоящая фармакопейная статья распространяется на воду для инъекций, получаемую из воды очищенной и применяемую в качестве растворителя для приготовления инъекционных лекарственных средств для парентерального применения.

Вода для инъекций должна выдерживать испытания, приведенные в статье «Вода очищенная», должна быть апиrogenной, не содержать антимикробных веществ и других добавок.

При изготовлении стерильных лекарственных средств, которые изготавливают в асептических условиях и не подвергают последующей стерилизации, вода для инъекций должна быть стерильной.

Микробиологическая чистота. Не более 10 микроорганизмов в 100 мл при отсутствии бактерий сем. *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Испытания проводят методом мембранной фильтрации. Объем образца для испытания составляет 200 мл.

Бактериальные эндотоксины. Менее 0,25 ЕЭ/мл.

Хранение и распределение. Воду для инъекций используют свежеприготовленной или хранят и используют в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключаящих возможность любой другой контаминации, но не более 1 сут.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Журнал регистрации результатов контроля лекарственных средств на подлинность

Дата заполнения и контроля	№ п/п (анализа)	Наименование лекарственного средства	№ серии или анализа
1	2	3	4

Журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля внутриаптечной заготовки, лекарственных форм, изготовленных по индивидуальным рецептам (требованиям лечебных организаций), концентратов, полуфабрикатов, тритураций, спирта этилового и фасовки

Дата заполнения и контроля	№ п/п (анализа)	№ рецепта	№ серии или анализа	Состав лекарственного средства или определяемое вещество (ион)	Результаты физическо-органолептического

1	2	3	4	5	6

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Журнал регистрации результатов контроля «Воды очищенной», «Воды для инъекций»

Дата получения (отгонки) воды	Дата контроля	№ п/п (он же № анализа)	№ баллона или бюретки	Результаты контроля на от		
				хлоридиона	сульфатиона	с
1	2	3	4	5	6	7
0	0	0	0	0	0	0

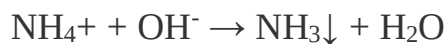
* В графах с 5-й по 10-й результаты контроля при отсутствии примесей отмечаются знаком минус (-).

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ПОДЛИННОСТИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

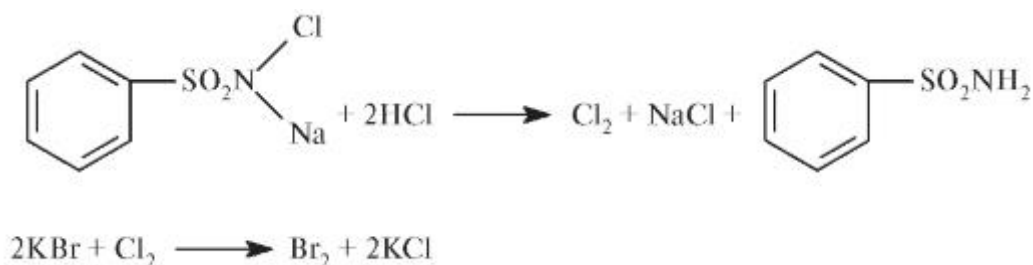
Аммоний

1 мл раствора соли аммония (0,002-0,006 г иона аммония) нагревают с 0,5 мл раствора натрия гидроксида; выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.



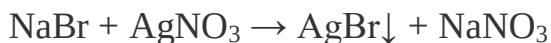
Бромиды

А. К 1 мл раствора бромиды (0,002-0,03 г иона бромиды) прибавляют 1 мл разведенной хлороводородной кислоты, 0,5 мл раствора хлорамина, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет.



Б. К 2 мл раствора бромиды (0,002-0,01 г иона бромиды) прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора серебра нитрата; образуется

желтоватый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и трудно растворимый в растворе аммиака.



Висмут

А. Препараты висмута (около 0,05 г иона висмута) взбалтывают с 3 мл разведенной хлороводородной кислоты и фильтруют. К фильтрату добавляют 1 мл раствора натрия сульфида или сероводорода; образуется коричневато-черный осадок, раство-

римый при прибавлении равного объема концентрированной азотной кислоты.

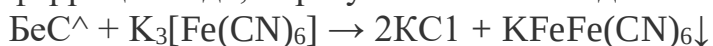


$2\text{Bi}^{3+} + 3\text{S}^{2-} \rightarrow \text{Bi}_2\text{S}_3\downarrow$ Б. Препараты висмута (около 0,05 г иона висмута) взбалтывают с 5 мл разведенной серной кислоты и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 капли раствора калия йодида; образуется черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желтовато-оранжевого цвета.

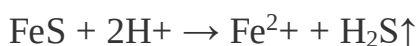
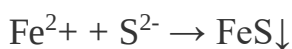


Железо(II)

А. К 2 мл раствора соли железа(II) (около 0,02 г иона железа) прибавляют 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты и 1 мл раствора калия феррицианида; образуется синий осадок.



или $\text{Fe}^{2+} + \text{K}^+ + [\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-} \rightarrow \text{KFeFe}(\text{CN})_6\downarrow$ Б. К раствору соли железа(II) (около 0,02 г иона железа) прибавляют раствор аммония сульфида; образуется черный осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

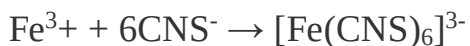


Железо(III)

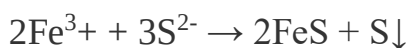
А. К 2 мл раствора соли железа(III) (около 0,001 г иона железа) прибавляют 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты и 1-2 капли раствора калия гексацианоферрата(II); образуется синий осадок.



Б. К 2 мл раствора соли железа(III) (около 0,001 г иона железа) прибавляют 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты и 1-2 капли раствора аммония роданида; появляется красное окрашивание.

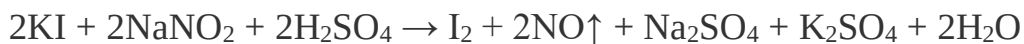


В. К раствору соли железа(III) (около 0,001 г иона железа) прибавляют раствор аммония сульфида; образуется черный осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

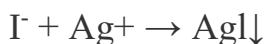


Йодиды

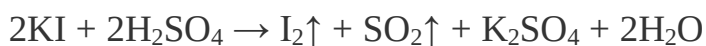
А. К 2 мл раствора йодида (0,003-0,02 г иона йодида) прибавляют 0,2 мл разведенной серной кислоты, 0,2 мл раствора натрия нитрита или раствора железа(III) хлорида и 2 мл хлороформа; при взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.



Б. К 2 мл раствора йодида (0,002-0,01 г иона йодида) прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора серебра нитрата; образуется желтый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворе аммиака.



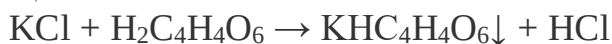
В. При нагревании 0,1 г препарата с 1 мл концентрированной серной кислоты выделяются фиолетовые пары йода.



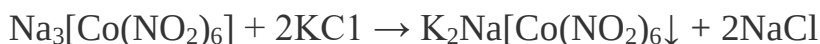
Калий

А. К 2 мл раствора соли калия (0,01-0,02 г иона калия) прибавляют 1 мл раствора винной кислоты, 1 мл раствора натрия ацетата, 0,5 мл 95% спирта и встряхивают; постепенно образуется белый кристаллический осадок,

растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей.



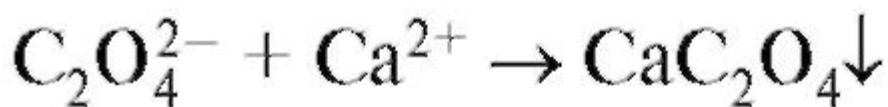
Б. К 2 мл раствора соли калия (0,005-0,01 г иона калия), предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл разведенной уксусной кислоты и 0,5 мл раствора натрия кобальтинитрита; образуется желтый кристаллический осадок.



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

Кальций

А. К 1 мл раствора соли кальция (0,002-0,02 г иона кальция) прибавляют 1 мл раствора аммония оксалата; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимый в разведенных минеральных кислотах.



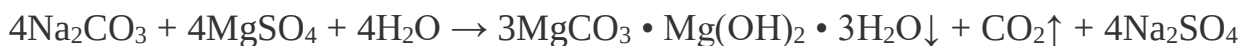
Б. Соль кальция, смоченная хлороводородной кислотой и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в кирпично-красный цвет.

Карбонаты (гидрокарбонаты)

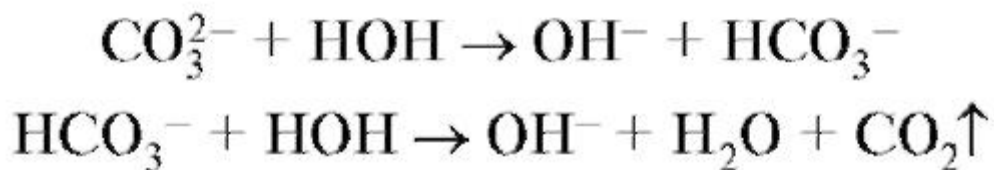
А. К 0,2 г карбоната (гидрокарбоната) или к 2 мл раствора карбоната (гидрокарбоната) (1:10) прибавляют 0,5 мл разведенной кислоты; выделяется диоксид углерода, который образует белый осадок при пропускании через известковую воду.



Б. К 2 мл раствора карбоната (1:10) прибавляют 5 капель насыщенного раствора магния сульфата; образуется белый осадок (гидрокарбонат образует осадок только при кипячении смеси).

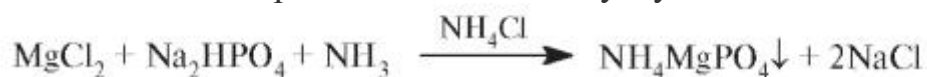


В. Раствор карбоната (1:10) при прибавлении 1 капли раствора фенолфталеина окрашивается в красный цвет (отличие от гидрокарбонатов - реакция среды более щелочная).



Магний

К 1 мл раствора соли магния (0,002-0,005 г иона магния) прибавляют 1 мл раствора аммония хлорида, 1 мл раствора аммиака и 0,5 мл раствора фосфата натрия; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте.



Натрий

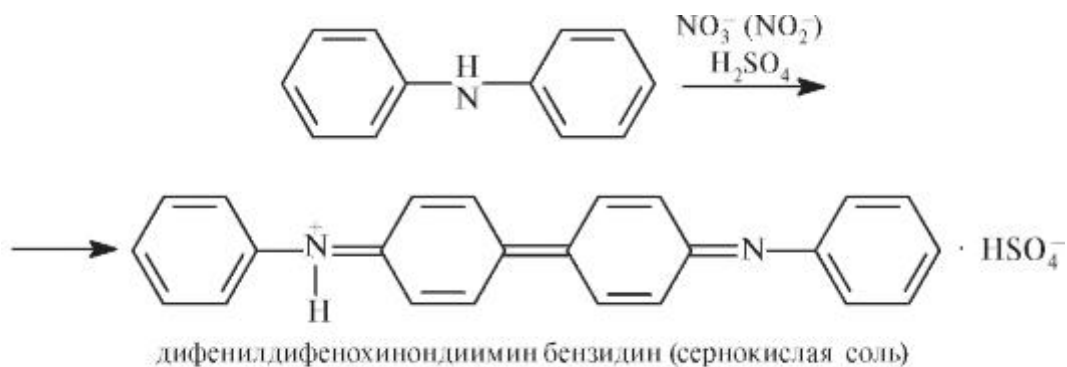
А. 1 мл раствора соли натрия (0,01-0,03 г иона натрия) подкисляют разведенной уксусной кислотой, если необходимо, фильтруют, затем прибавляют 0,5 мл раствора цинк-уранилацетата; образуется желтый кристаллический осадок.



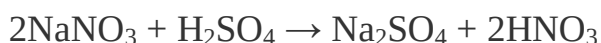
$\rightarrow \text{NaZn}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9 \cdot 6\text{H}_2\text{O}\downarrow + \text{HCl}$ Б. Соль натрия, смоченная хлороводородной кислотой и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

Нитраты

А. К препарату (около 0,001 г иона нитрата) прибавляют 2 капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.



Б. К препарату (0,002-0,005 г иона нитрата) прибавляют по 2-3 капли воды и концентрированной серной кислоты, кусочек металлической меди и нагревают; выделяются бурые пары диоксида азота.



$\text{Cu} + \text{HNO}_3 \rightarrow \text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{NO}_2\uparrow + \text{H}_2\text{O}$ В. Нитраты (около 0,002 г иона нитрата) не обесцвечивают раствор калия перманганата, подкисленный разведенной серной кислотой (отличие от нитритов).

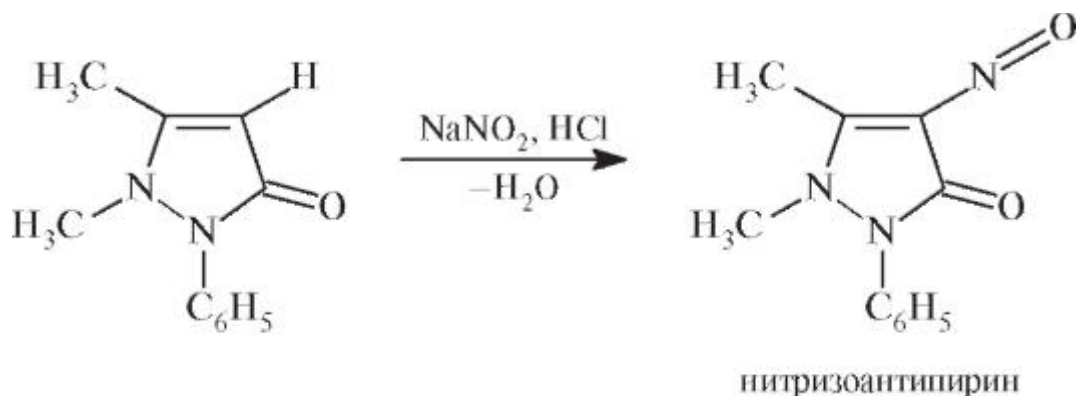
Нитриты

А. К препарату (около 0,001 г иона нитрита) прибавляют 2 капли раствора дифениламина; появляется синее окрашивание.

Б. К препарату (около 0,03 г иона нитрита) прибавляют 1 мл разведенной серной кислоты; выделяются желто-бурые пары (отличие от нитратов).

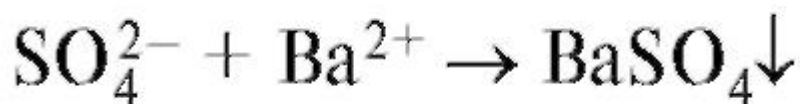


В. Несколько кристаллов антипирина растворяют в фарфоровой чашке в 2 каплях разведенной хлороводородной кислоты, прибавляют 2 капли раствора нитрита (около 0,001 г иона нитрита); появляется зеленое окрашивание (отличие от нитратов).



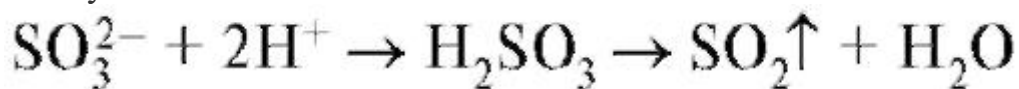
Сульфаты

К 2 мл раствора сульфата (0,005-0,05 г иона сульфата) прибавляют 0,5 мл раствора бария хлорида; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенных минеральных кислотах.

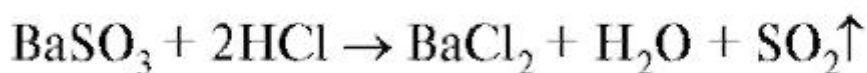
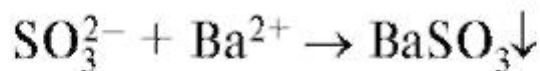


Сульфиты

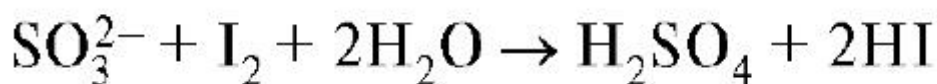
А. К 2 мл раствора сульфита (0,01-0,03 г иона сульфита) прибавляют 2 мл разведенной хлороводородной кислоты и встряхивают; постепенно выделяется сернистый газ, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.



Б. К 2 мл раствора сульфита (0,002-0,02 г иона сульфита) прибавляют 0,5 мл раствора хлорида бария; образуется белый осадок, растворимый в разведенной хлороводородной кислоте (отличие от сульфатов).

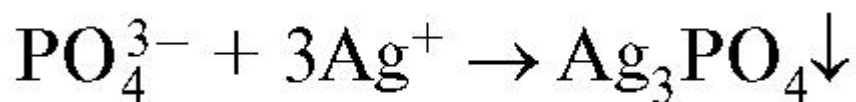


В. При добавлении к раствору сульфита нескольких капель раствора йода (0,1 моль/л) реактив обесцвечивается.



Фосфаты

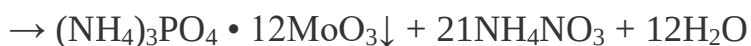
А. К 1 мл раствора фосфата (0,01-0,03 г иона фосфата), нейтрализованного до рН около 7,0, прибавляют несколько капель раствора серебра нитрата; образуется желтый осадок, растворимый в разведенной азотной кислоте и растворе аммиака.



Б. К 1 мл раствора фосфата (0,01-0,03 г иона фосфата) прибавляют 1 мл раствора аммония хлорида, 1 мл раствора аммиака и 0,5 мл раствора магния сульфата; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

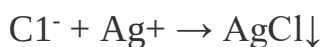


В. К 1 мл раствора фосфата (0,01-0,03 г иона фосфата) в разведенной азотной кислоте прибавляют 2 мл раствора аммония молибдата и нагревают; образуется желтый кристаллический осадок, растворимый в растворе аммиака.



Хлориды

К 2 мл раствора хлорида (0,002-0,01 г иона хлорида) прибавляют 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора серебра нитрата; образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в разведенной азотной кислоте и растворимый в растворе аммиака. Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка серебра хлорида проводят после отфильтровывания и промывания осадка водой.



Цинк

А. К 2 мл нейтрального раствора соли цинка (0,005-0,02 г иона цинка) прибавляют 0,5 мл раствора натрия сульфида или сероводорода; образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной уксусной кислоте и легко растворимый в разведенной хлороводородной кислоте.

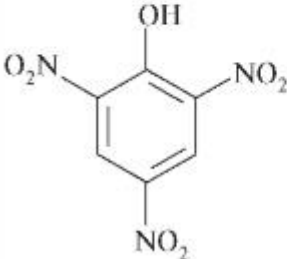


Б. К 2 мл раствора соли цинка (0,005-0,02 г иона цинка) добавляют 0,5 мл раствора калия гексацианоферрата(II); образуется белый осадок, нерастворимый в разведенной хлороводородной кислоте.



ПРИЛОЖЕНИЕ 5

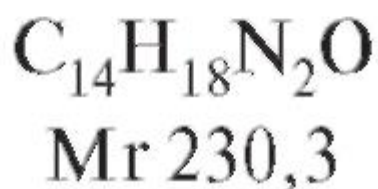
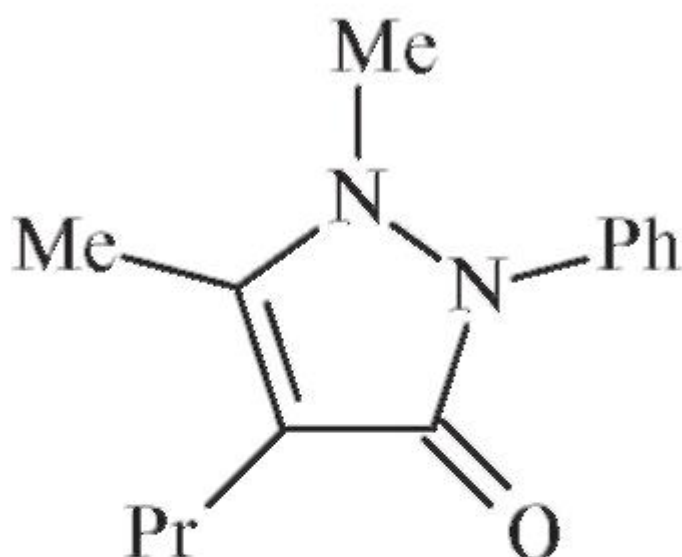
Именные реактивы, используемые в анализе лекарственных средств

Реактив Бушарда $\text{K}[\text{I}_3]$	В 10–15 мл воды растворить 2 г йодида калия. К полученному раствору прибавить 1,27 г йода. После растворения йода смесь развести водой до 100 мл
Реактив Вагнера $\text{K}[\text{I}_3]$	В 10–15 мл воды растворить 2 г йодида калия. К полученному раствору прибавить 1 г йода. После растворения йода смесь развести водой до 50 мл
Пикриновая кислота  2,4,6,-тринитрофенол	1,23 г пикриновой кислоты растворяют в 100 мл воды
Реактив Драгендорфа $\text{K}[\text{BiI}_4]$	В 20 мл азотной кислоты (пл. 1,18) растворить 8 г основного нитрата висмута. Полученный раствор влить в раствор, содержащий 27,2 г йодида калия в 30 мл воды. Через несколько дней жидкость отфильтровать и развести водой до 100 мл
Реактив Майера $\text{K}[\text{HgI}_4]$	К 1,35 г ртути(II) хлорида прибавить 20 мл 25% раствора калия хлорида. После растворения осадка смесь развести водой до 100 мл
Реактив Марки $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{к})} + \text{H}-\text{CH}=\text{O}$	К 1 мл концентрированной серной кислоты прибавить 1 каплю формалина и охладить. Реактив использовать свежеприготовленным
Реактив Манделлина $\text{NH}_4\text{VO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_{4(\text{к})}$	К 0,01 г аммония ванадата прибавить 2 мл концентрированной серной кислоты. Реактив использовать свежеприготовленным

Фосфорно-вольфрамовая кислота (реактив Шейблера) $\text{H}_3\text{PO}_4-12\text{WO}_3-2\text{H}_2\text{O}$	1 г фосфорно-вольфрамовой кислоты растворяют в воде и объем доводят водой до 100 мл
Кремневольфрамовая кислота (реактив Бертрана) $\text{SiO}_2-12\text{WO}_3-2\text{H}_2\text{O}$	1 г кремневольфрамовой кислоты растворяют в воде и объем доводят водой до 100 мл
Фосфорно-молибденовая кислота (реактив Зонненштейна) $\text{H}_3\text{PO}_4-12\text{MoO}_3-2\text{H}_2\text{O}$	1 г фосфорно-молибденовой кислоты растворяют в воде и объем доводят водой до 100 мл

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

ПРОПИФЕНАЗОН



Применение: анагезирующее средство. Описание

Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, малорастворим в воде, легко растворим в спирте и в метилхлориде, растворим в эфире.

Определение подлинности

Первичное определение подлинности: А, В. Вторичное определение подлинности: А, С, D.

А. Температура плавления пропифеназона: от 102 до 106 °С.

В. Инфракрасная спектрофотометрия. Полученный спектр сравнивают со спектром стандартного образца пропифеназона.

С. Для идентификации пропифеназона используют хроматограмму, полученную при проведении теста на родственные соединения. Основное пятно на хроматограмме, полученное от испытуемого раствора (b), должно соответствовать по положению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме, полученному от раствора сравнения (a).

D. К 1 мл раствора S (см. «Оценка чистоты») добавляют 0,1 мл раствора хлорида железа R1. Наблюдается появление красно-коричневого окрашивания, которое переходит в желтое при добавлении 1 мл раствора разбавленной хлороводородной кислоты R.

Оценка чистоты

Раствор S. 2 г пропифеназона растворяют в смеси равных объемов этилового спирта R и свободной от диоксида углерода воды R и доводят до объема 50 мл этой же смесью растворителей.

Внешний вид раствора. Раствор S должен быть прозрачным и бесцветным.

Кислотность и щелочность. К 10 мл раствора S добавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина R; раствор должен быть бесцветным. Добавляют 0,2 мл 0,01 моль/л раствора натрия гидроксида; раствор становится розовым. Добавляют 0,4 мл 0,01 моль/л раствора хлороводородной кислоты; раствор обесцвечивается. Добавляют 0,2 мл раствора метилового красного R; раствор приобретает красное или оранжевое окрашивание.

Родственные соединения. Используют тонкослойную хроматографию на пластинках, покрытых силикагелем HF254 R.

Испытуемый раствор (a). 0,40 г испытуемой субстанции растворяют в метаноле R и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) разбавляют метанолом R до объема 5 мл.

Раствор сравнения (a). 80 мг пропифеназона CRS растворяют в метаноле R и доводят до объема 5 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1 мл испытуемого раствора (b) разбавляют метанолом R до объема 100 мл.

На хроматографическую пластину наносят по отдельности по 5 мкл каждого раствора. Без промедления хроматографируют пластину до поднятия линии растворителя на высоту 10 см, используя смесь 10 объемов бутанола R, 45 объемов циклогексана R и 45 объемов этилацетата R. Сушат пластину в потоке горячего воздуха в течение 15 мин и изучают в ультрафиолетовом свете при 254 нм. Любое пятно на хроматограмме, полученное от испытуемого раствора (a), расположенное отдельно от основного пятна, не должно быть более интенсивно, чем пятно, полученное от раствора сравнения (b) (0,2%). Пластины опрыскивают смесью равных объемов раствора феррицианида калия R и раствора хлорида железа R1. Любое пятно на хроматограмме, полученное от испытуемого раствора (a), расположенное отдельно от основного пятна, не должно быть более интенсивно, чем пятно, полученное от раствора сравнения (b) (0,2%).

Тяжелые металлы. 1,0 г пропифеназона исследуют на содержание тяжелых металлов с помощью теста С (10 мкг/г). При приготовлении стандарта используют 1 мл стандартного раствора свинца (10 мкг/г Pb) R.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5% на 1,000 г при высушивании в вакууме при 60 °С в течение 4 ч. Сульфатная зола. Не более 0,1% на 0,5 г.

Количественное определение

0,2000 г растворяют в 10 мл безводной уксусной кислоты R и добавляют 75 мл этиленхлорида R. Титруют 0,1 моль/л раствором хлорной кислоты, определяя точку эквивалентности потенциометрически.

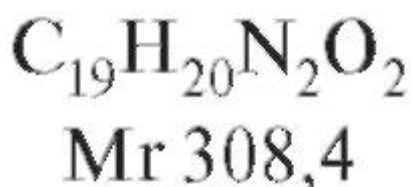
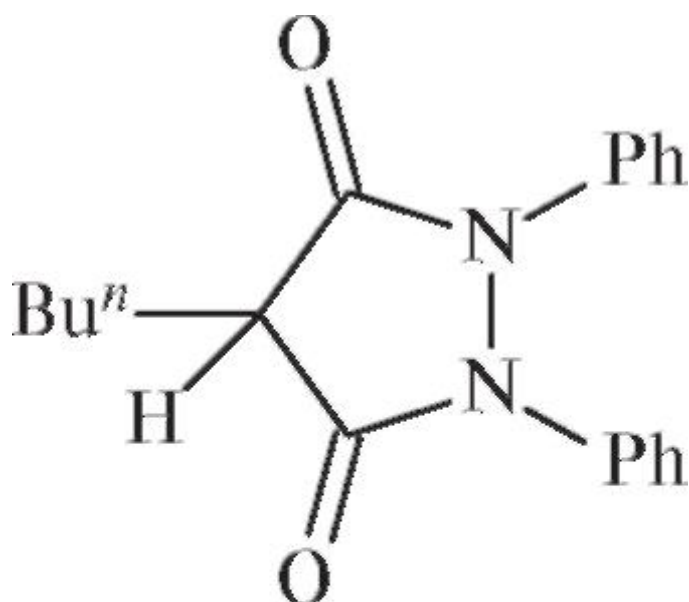
1 мл 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 23,03 мг

C₁₄H₁₈N₂O.

Пропифеназон содержит не менее 99,0 и не более 101,0% 1,2дигидро-1,5-диметил-4-(1-метилэтил)-2-фенил-3Н-пиразол-3-она в пересчете на сухую массу.

Хранение

В хорошо закупоренной таре, в защищенном от света месте. ФЕНИЛБУТАЗОН



Применение: противовоспалительное, анальгезирующее средство. Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, растворим в эфире, умеренно растворим в спирте. Растворим в щелочных растворах.

Определение подлинности

Первичное определение подлинности: А, С. Вторичное определение

подлинности: А, В, D. А. Температура плавления фенилбутазона: от 104 до 107 °С.

В. 30,0 мг фенилбутазона растворяют в 25 мл метанола R, добавляют 50 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида и разбавляют водой R до объема 100,0 мл. 5,0 мл раствора разводят до 250,0 мл водой R. В области спектра от 240 до 350 нм полученный раствор имеет максимум поглощения при 264 нм. Удельная абсорбция в максимуме поглощения составляет от 650 до 700 нм. В качестве раствора сравнения используют смесь 0,5 мл метанола R, 1,0 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида и 98,5 мл воды R.

С. Инфракрасная спектрофотометрия. Полученный спектр сравнивают со спектром фенилбутазона CRS.

Д. К 0,1 г фенилбутазона добавляют 1 мл ледяной уксусной кислоты R и 2 мл хлороводородной кислоты R и нагревают смесь с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждают, добавляют 10 мл воды R и профильтровывают. К фильтрату добавляют 3 мл 7 г/л раствора натрия нитрита R; появляется желтое окрашивание. К 1 мл раствора добавляют раствор 10 мг р-нафтола R в 5 мл раствора натрия карбоната R; образуется осадок от красно-коричневого до красно-фиолетового цвета.

Определение чистоты

Раствор S. 1,0 г фенилбутазона при встряхивании растворяют в 20 мл разбавленного раствора натрия гидроксида R и оставляют раствор на 3 ч при 25 °С.

Внешний вид раствора. Раствор S должен быть прозрачным.

Кислотность и щелочность. 1,0 г фенилбутазона нагревают до кипения в 50 мл воды R, охлаждают, встряхивая в закрытой колбе, профильтровывают. К 25 мл фильтрата добавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина R; раствор должен оставаться бесцветным. Для изменения цвета индикатора должно потребоваться не более 0,5 мл 0,01 моль/л раствора натрия гидроксида. Добавляют 0,6 мл 0,01 моль/л раствора хлороводородной кислоты и 0,1 мл раствора метилового красного R; раствор приобретает красное или оранжевое окрашивание.

Абсорбция. Абсорбция раствора S, измеренная при 420 нм в кювете толщиной 4 см, не должна превышать 0,20.

Родственные соединения. Определяют с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках, покрытых силикагелем GF₂₅₄ R.

Пластину равномерно опрыскивают 20 г/л раствором натрия гидро сульфита R до полного увлажнения, оставляют сушиться на воздухе на 15 мин и нагревают при 120 °С в течение 30 мин. Разрешается охладить перед использованием.

Испытуемый раствор. 0,2 г испытуемой субстанции растворяют в смеси равных объемов хлороформа R и этанола R, содержащего 0,2 г/л бутилгидрокситолуена R, и доводят до объема 5 мл этой же смесью растворителей. Приготавливают непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения. 1 мл испытуемого раствора разбавляют до 200 мл смесью равных объемов хлороформа R и этанола R, содержащего 0,2 г/л бутилгидрокситолуена R. Приготавливают непосредственно перед использованием.

На хроматографическую пластину быстро наносят по отдельности по 5 мкл каждого раствора.

Без промедления хроматографируют пластину до поднятия линии растворителя на высоту 10 см, используя смесь 10 объемов ледяной уксусной кислоты R, 40 объемов циклогексана R и 50 объемов хлороформа R. Сушат пластину в потоке теплого воздуха в течение 10 мин и исследуют в ультрафиолетовом свете при 254 нм. Любое пятно на хроматограмме, полученное от испытуемого раствора, расположенное отдельно от основного пятна, не должно быть более интенсивно, чем пятно, полученное от раствора сравнения (0,5%).

Тяжелые металлы. 1,0 г фенилбутазона проверяют на содержание тяжелых металлов с помощью теста С (20 мкг/г). При приготовлении стандарта используют 2 мл раствора стандартного свинца (10 мкг/г Pb) R.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,2% на 1,00 г при высушивании в вакууме при 80 °С в течение 4 ч. Сульфатная зола. Не более 0,1% на 1,00 г.

Количественное определение

0,500 г растворяют в 25 мл ацетона R и добавляют 0,5 мл раствора бромтимолового синего R. Титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до появления синего окрашивания, не исчезающего в течение 15 с. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 30,84 мг $C_{19}H_{20}N_2O_2$.

Фенилбутазон содержит не менее 99,0 и не более 101,0% 4-бутил-1,2-дифенилпиразолидин-3,5-диона в пересчете на сухую массу.

Хранение

В защищенном от света месте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература

Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - 4-е изд., перераб. и доп. -

М.: МЕДпресс-Информ, 2007. - 624 с. *Мелентьева Г.А., Антонова Л.А.* Фармацевтическая химия. - М.:

Медицина, 1985. - 482 с. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической

химии: учеб. пособие // Э.Н. Аксёнова, О.П. Андрианова,

А.П. Арзамасцев и др.; под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд.,

испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 640 с.

Дополнительная литература

Арзамасцев А.П., Садчиков Н.П., Харитонов Ю.Я. Валидация аналитических методов // Фармация.- 2006. - № 4. - С. 8-12.

Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. - 2-е изд., испр. и доп. - М.:

Эксмо, 2008. - 256 с.

Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия». - М.: Литтерра, 2005. -

288 с.

Белоусов Ю.Б., Кулес В.Г., Лепехин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 964 с.

Береговых В.В., Мешковский А.П. Нормирование фармацевтического производства. Обеспечение качества продукции. - М.: Ремедиум, 2001. - 527 с.

Берёзов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2007. - 704 с.

Государственная фармакопея РФ. - 12-е изд. - Ч. 1. - М.: Медицина, 2007.

Контроль качества лекарственных препаратов / С.Ю. Гармонов, М.И. Евгеньев, И.И. Евгеньева, И.Ф. Фляхов. - Казань: Изд-во Казанского гос. технол. ун-та, 2002. - 44 с.

Клиническая биохимия / под ред. В.А. Ткачука. 3-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 264 с.

Лабораторные работы по фармацевтической химии: учеб. пособие / под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. - 2-е изд. - Пятигорск, 2003. - 342 с.

Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей: - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 304 с.

Мешковский А.П. Организация работы государственных контрольно-аналитических лабораторий по проверке качества лекарств: рекомендации ВОЗ и другие нормативы // Фарматека. - 1999. - № 3. - С. 26-29.

Мешковский А.П. Дженерики: что мы о них знаем? // Фарматека. -

2000. - № 5. - С. 3-7. Органическая химия: основной курс / В.Л. Белобородов,

С.Э. Зурабян, А.П. Лузин и др.; под ред. Н.А. Тюкавкиной. - М.:

Дрофа, 2002-2008. - Кн. 1, 2.

Основы аналитической химии. Задачи и вопросы: учеб. пособие для вузов / под ред. Ю.А. Золотова. - 2-е изд., испр. - М.: Высш. шк., 2004. - 412 с.

Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств.

Вып. 16. - 2007. - 1456 с.

Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. - М.: Медицинское

информационное агентство, 2004. - 303 с. Токсикологическая химия: учебник для вузов / под ред.

Т.В. Плетеневой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 512 с. *Тюкавкина Н.А., Берлянд А.С., Елизарова Т.Е. и др.* Стандартизация

и контроль качества лекарственных средств: учеб. пособие / под

ред. Н.А. Тюкавкиной. - М.: Медицинское информационное

агентство, 2008. - 384 с.: ил. *Харитонов Ю.Я.* Аналитическая химия. Аналитика: в 2 т. - М.:

Высш. шк., 2005. - Т. 1, 2.

Харкевич Д.А. Фармакология. -9-е изд., перераб., доп. и испр. - М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 736 с.

Auterhoff H. Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie. - Stuttgart: Wiss. Verl. - Ges. - 1994 - P. 893.

British Pharmacopoeia. - London, 2008. European Pharmacopoeia. - 2011 version 7,0.

Graham L. Patrick. An Introduction to Medicinal Chemistry. - Oxford

University Press, 2003. - 650 p. The International Pharmacopoeia. - WHO Geneva. - Vol. 1-4. The Japanese Pharmacopoeia. - Tokyo, 2011. - sixteen Edition. USA Pharmacopoeia (USP-35 - NF 30).