ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Под редакцией академика РАМН,
профессора А.П. Арзамасцева

Учебное пособие
для вузов

Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД»

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**Под редакцией академика РАМН,
профессора А.П. Арзамасцева**

Учебное пособие для вузов

Рекомендовано УМО по медицинскому
и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебного
пособия для студентов медицинских
вузов, обучающихся по специальности
040500 - Фармация

Москва
Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД»
2004

УДК 615.011.5 (075.8)
ББК 52.81я73
Ф24

Рецензенты
Зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФППОП ММА им. И.М. Сеченова, докт. фармац. наук, проф. *Э.М. Казьмина*
Гл. науч. сотрудник лаборатории фармацевтической химии НИИ Фармации, докт. фармац. наук *Н.Н. Дементьева*

Ф24 Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.
ISBN 5-9231-0438-5

Учебное пособие разработано коллективом кафедры фармацевтической химии ММА им. И.М. Сеченова и полностью соответствует примерной программе по дисциплине «Фармацевтическая химия» для специальности 040500 – «Фармация».

Рассмотрены общие методы оценки качества лекарственных средств, в том числе современные физико-химические (ИК- и УФ-спектрография, ЯМР-спектроскопия, хроматографические методы – ФЭЖХ, ГЖХ, ТСХ и др.), а также особенности количественного анализа применительно к индивидуальным веществам и лекарственным формам. Отражены современные тенденции в развитии фармацевтического анализа.

Предназначено студентам фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов, аспирантам и провизорам.

УДК 615.011.5 (075.8)
ББК 52.81я73

Права на данное издание принадлежат издательскому дому «ГЭОТАР-МЕД». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательского дома.

© Коллектив авторов, 2004
© Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2004

ISBN 5-9231-0438-5

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

АКСЕНОВА Элеонора Николаевна — канд. фарм. наук, доцент
АНДРИАНОВА Ольга Павловна — канд. фарм. наук, доцент
АРЗАМАСЦЕВ Александр Павлович — доктор фарм. наук, профессор, академик РАМН
ДОБРЫНСКАЯ Алевтина Григорьевна — канд. фарм. наук, доцент
ДОРОФЕЕВ Владимир Львович — канд. фарм. наук
КАРТАШОВ Владислав Сергеевич — доктор фарм. наук, профессор
КАСУМОВА Калерия Викторовна
КОВАЛЕНКО Людмила Ивановна — канд. фарм. наук, доцент
КОКОРНИКОВА Оксана Федоровна — канд. фарм. наук
КУВЫРЧЕНКОВА Ирина Сергеевна — канд. фарм. наук
КУЗИНА Вера Николаевна — канд. фарм. наук
ЛУТЦЕВА Татьяна Юрьевна — канд. фарм. наук, доцент
МИНЧЕНКОВА Ольга Александровна — канд. фарм. наук, доцент
МИТРЯГИНА Сусанна Федоровна — канд. фарм. наук, доцент
ПЕЧЕННИКОВ Валерий Михайлович — канд. фарм. наук, доцент
ПРОКОФЬЕВА Вера Ивановна — доктор фарм. наук, профессор
РОДИОНОВА Галина Михайловна — канд. фарм. наук, доцент
РЫЖЕНКОВА Александра Петровна — канд. фарм. наук, доцент
САДЧИКОВА Наталья Петровна — доктор фарм. наук, профессор
ФИЛАТОВА Ирина Сергеевна
ЧЕРНОВА Светлана Викторовна — канд. фарм. наук, доцент
ЧУМАКОВА Зинаида Васильевна — канд. фарм. наук
ЩЕПОЧКИНА Ольга Юрьевна — канд. фарм. наук, доцент

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 6
Тема 1. Общие методы и приемы анализа качества лекарственных средств 7
Тема 2. Анализ лекарственных средств неорганической природы. Препараты водорода пероксида. Производные галогенов. Натрия нитрит. Натрия тиосульфат 38
Тема 3. Анализ натрия гидрокарбоната, лития карбоната, солей магния и кальция, бария сульфата, производных бора 54
Тема 4. Анализ соединений висмута, цинка, меди, серебра, железа, комплексных соединений железа, платины и гадолиния 66
Тема 5. Анализ лекарственных средств группы алифатических алканов, их галогено- и кислородсодержащих соединений ... 85
Тема 6. Анализ лекарственных средств группы алифатических карбоновых кислот и оксикислот, кислоты аскорбиновой, алифатических аминокислот и их производных 125
Тема 7. Анализ производных β-лактамидов и аминогликозидов 151
Тема 8. Анализ производных терпенов и циклопентанпергидрофенантрена 201
Тема 9. Анализ производных фенолов, хинонов, ароматических кислот, фенолокислот, ароматических аминокислот и их производных 249
Тема 10. Анализ лекарственных средств группы арилалкиламинов 293
Тема 11. Анализ лекарственных средств группы бензолсульфониламидов 316
Тема 12. Анализ производных фурана, бензопирана, пиррола, пиразола, имидазола и индола 331
Тема 13. Анализ производных пиридина и тропана 371

Тема 14. Анализ лекарственных средств группы хинолина и изохинолина 397
Тема 15. Анализ лекарственных средств группы пиримидина .. 423
Тема 16. Анализ лекарственных средств группы пурина 443
Тема 17. Анализ производных пиримидино-тиазола, птеридина, изоаллоксазина, фенотиазина и бензодиазепина 457
Тема 18. Анализ лекарственных смесей в условиях аптек 490
Тема 19. Валидация фармакопейных методов 557
Приложение. Вопросы, задачи, тестовые задания 562
Литература 628
Предметный указатель 629

ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди задач фармацевтической химии – таких, как моделирование новых лекарственных средств и их синтез, изучение фармакокинетики и др., особое место занимает анализ качества лекарств. Сборником обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств, является Государственная фармакопея.

Фармакопейный анализ лекарственных средств включает в себя оценку качества по множеству показателей. В частности, устанавливается подлинность лекарственного средства, анализируется его чистота, проводится количественное определение. Первоначально для такого анализа применяли исключительно химические методы: реакции подлинности, реакции на содержание примесей и титрование при количественном определении.

Со временем не только повысился уровень технического развития фармацевтической отрасли, но и изменились требования к качеству лекарственных средств. В последние годы наметилась тенденция к переходу на расширенное использование физических и физико-химических методов анализа. В частности, широко применяются спектральные методы: инфракрасная и ультрафиолетовая спектрофотометрия, спектроскопия ядерно-магнитного резонанса и др. Активно используются методы хроматографии (высокоэффективная жидкостная, газожидкостная, тонкослойная), электрофорез и др.

Руководство посвящено главным образом фармацевтическому анализу, но в некоторых темах приводятся схемы синтеза известных лекарственных средств, а также данные о связи химического строения молекул лекарственных веществ с фармакологическим действием.

Руководство составлено в соответствии с Примерной программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» по специальности 040500 – Фармация (2002) и предназначено для студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов, аспирантов и провизоров.

Тема 1

ОБЩИЕ МЕТОДЫ И ПРИЕМЫ АНАЛИЗА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ВВЕДЕНИЕ

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

I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для установления подлинности ЛС в ГФ используется комплекс испытаний: характеристика внешнего вида, растворимость, температура плавления, температурные пределы перегонки, удельное вращение или угол вращения, значение величины pH, удельный показатель поглощения и другие показатели в ультрафиолетовой (УФ) или видимой области спектра, химические реакции на катионы, анионы или функциональные группы и др.

В настоящее время с целью совершенствования способов идентификации вводятся современные физические и физико-химичес-

кие методы— такие, как инфракрасная (ИК)-спектроскопия, спектроскопия ядерно-магнитного (ЯМР) и протонного магнитного резонанса. Применение этих методов требует использования стандартных образцов лекарственных веществ.

1. Характеристика внешнего вида

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

Агрегатное состояние лекарства имеет большое значение для характеристики его качества; известна взаимосвязь степени дисперсности кристаллов с химической и фармакологической активностью лекарственных веществ.

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

Важным показателем подлинности и чистоты лекарственных веществ является их цвет. Цвет порошков определяется визуально; для объективной оценки цвета в настоящее время применяется метод отражательной спектрофотометрии, позволяющий использовать оптические свойства порошкообразных веществ.

В ГФ включена общая фармакопейная статья (ФС) «Определение степени белизны порошкообразных лекарственных средств». Степень белизны оценивается инструментальным методом на основе спектральной характеристики света, отраженного от образца лекарственного вещества. На специальных приборах измеряют коэффициент отражения (отношение величины отраженного к величине падающего на вещество светового потока).

Характеризуя цвет лекарственного вещества, ГФ иногда указывает на возможность его изменения. Так, резорцин описывается как белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, который под влиянием света и воздуха постепенно приобретает розовый цвет. Таким образом, обращается внимание на нестабильность и возможность изменения химической структуры вещества под влиянием факторов окружающей среды, влекущих за собой

изменение его внешнего вида. В данном случае изменение цвета является следствием легкого окисления двухатомного фенола.

Внешний вид лекарственных веществ может изменяться под влиянием различных факторов окружающей среды (света, влаги, пониженной и повышенной температуры, кислорода, воздействие диоксида углерода и других газов, сухого воздуха, пыли), что выражается в увлажнении, изменении цвета, выпадении осадков из растворов и др. При этом могут проходить химические реакции различных типов (окисление, восстановление, осаждение, гидролиз).

В связи с этим в разделе «Описание» указывается на возможность изменения лекарственных веществ при хранении. Так, отмечается, что натрия йодид на воздухе сыреет и разлагается с выделением йода. Некоторые кристаллогидраты (меди сульфат, натрия тетраборат, магния сульфат и др.) выветриваются на воздухе (теряют часть кристаллизационной воды), что обусловливает появление белых вкраплений наряду с бесцветными (натрия тетраборат, магния сульфат) и синими (меди сульфат) кристаллами.

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

Для правильного вывода о соответствии внешнего вида лекарственного вещества требованиям ГФ важно уметь связать изменения внешнего вида с химическими, которые могут произойти под влиянием факторов окружающей среды. Провизор должен обеспечить правильное хранение ЛС, для каждого из которых установлены режим (в прохладном или темном месте и др.) и сроки хранения.

2. Растворимость

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

Для характеристики растворимости некоторых лекарственных веществ ГФ приводит соотношения веществ и растворителя (например, для натрия хлорида: растворим в 3 частях воды).

ГФ характеризует растворимость ЛС, как правило, в воде, а также в ряде растворителей (чаще – в 95% спирте, хлороформе, эфире, реже – в кислотах и щелочах). Растворимость и в кислотах, и в щелочах характерна для таких амфотерных соединений, как цинка оксид, большинство сульфаниламидов, кислота глутаминовая, таким образом, этот показатель является одним из характерных для них.

Изменение растворимости лекарственного вещества указывает на присутствие или появление в процессе хранения менее растворимых примесей и, таким образом, характеризует изменение его качества. Так, в теофиллине, хорошо растворимом в растворе аммиака, примесь сопутствующих пуриновых алкалоидов можно обнаружить по неполному растворению ЛС в растворе аммиака, поскольку остальные пуриновые алкалоиды не растворяются в этом реактиве.

У некоторых лекарственных веществ растворимость изменяется под влиянием факторов окружающей среды. Например, растворы натриевых солей барбитуратов под действием углекислого газа выделяют осадок нерастворимой в воде кислотной формы.

3. Определение подлинности химическими реакциями

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

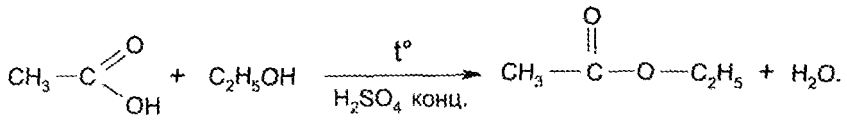
Большое количество лекарственных веществ содержат один и тот же ион или одну и ту же функциональную группу. Это позволило создать унифицированные методики для их идентификации с помощью химических реакций на ионы или функциональные группы и объединить в ФС «Общие реакции на подлинность».

Амины ароматические первичные. Для лекарственных веществ, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, характерна реакция диазотирования и азосочетания, в результате которой образуется азокраситель (химизм и методики — см. тему 11).

Аммоний. При нагревании растворов солей аммония с растворами щелочей выделяется аммиак, который может быть обнаружен по характерному запаху и посинению влажной красной лакмусовой бумаги:

$$NH_4^+ + OH^- \rightarrow NH_3\uparrow + H_2O.$$

Ацетаты. Ацетаты определяют по реакции образования сложного эфира — этилацетата, имеющего характерный запах свежих яблок:



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

Другое испытание на ацетат-ион, включенное в ГФ, — взаимодействие с железа (III) хлоридом. При лобавлении к нейтральному раствору, содержащему ацетат-ион, раствора железа (III) хлорида появляется красно-бурое окрашивание из-за образования железа (III) ацетата или гидроксиацетата (последний образуется на 1-й ступени гидролиза средней соли):

$$Fe^{3+} + 3CH_3COO^- \leftrightarrows Fe(CH_3COO)_3 \text{ или}$$

$$Fe^{3+} + 3CH_3COO^- + H_2O \leftrightarrows Fe(CH_3COO)_2(OH) + CH_3COOH.$$

При кипячении полученного раствора выпадает хлопьевидный осадок из-за углубления гидролиза, на 2-й ступени становящегося необратимым:

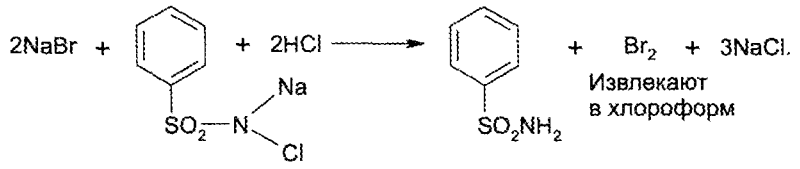
$$Fe(CH_3COO)_3 + 2H_2O \rightarrow Fe(CH_3COO)(OH)_2\downarrow.$$

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

$$6C_6H_5COO^- + 2Fe^{3+} + 10H_2O \rightarrow$$
$$(C_6H_5COO)_3Fe \cdot Fe(OH)_3 \cdot 7H_2O + 3C_6H_5COOH.$$

Полученное окрашенное соединение разрушается при действии растворов кислот и щелочей.

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



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

Висмут. Растворы солей висмута, подкисленные кислотой хлороводородной, образуют коричневато-черный осадок с сульфидами (химизм — см. тему 4).

Железо (II). Растворы солей железа (II) с гексацианоферрат(III)-ионом образуют синий осадок гексацианоферрата (III) железа (II), возможно также образование $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$, $KFe[Fe(CN)_6]$. Осадок нерастворим в минеральных кислотах; разрушается при действии щелочей с образованием железа (II) гидроксида (химизм — см. тему 4).

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

$$4Fe^{3+} + 3[Fe(CN)_6]^{4-} \rightarrow Fe_4[Fe(CN)_6]_3\downarrow.$$

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

$$Fe^{3+} + nSCN^- \rightarrow [Fe(SCN)_n]^{3-n}.$$

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

$$2Fe^{3+} + 3S^{2-} \rightarrow Fe_2S_3\downarrow.$$

Осадок железа (III) сульфида растворяется в минеральных кислотах.

Йодиды. Йодиды являются выраженными восстановителями, поэтому слабые окислители выделяют молекулярный йод из йоди-

дов. Йод окрашивает крахмал в синий цвет; раствор йода в хлороформе окрашен в фиолетовый цвет.

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

$$2I^- + 2Fe^{3+} \rightarrow I_2 + 2Fe^{2+};$$

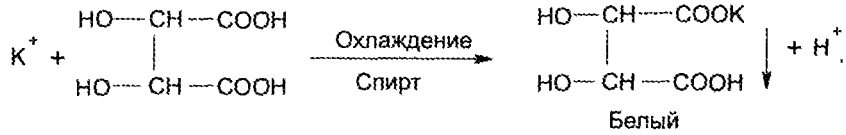
$$2KI + 2NaNO_2 + 2H_2SO_4 \rightarrow I_2 + 2NO + Na_2SO_4 + K_2SO_4 + H_2O.$$

В качестве окислителя ГФ предлагает также применять кислоту серную концентрированную, при действии которой на йодиды при нагревании выделяются фиолетовые пары йода.

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

$$I^- + Ag^+ \rightarrow AgI\downarrow.$$

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



Осадок нерастворим в кислоте уксусной. К реакционной смеси добавляют натрия ацетат:

$$CH_3COONa + H^+ \rightarrow CH_3COOH + Na^+.$$

Образованию осадка способствуют добавление 95% спирта и встряхивание пробирки.

Осадок растворим в минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

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

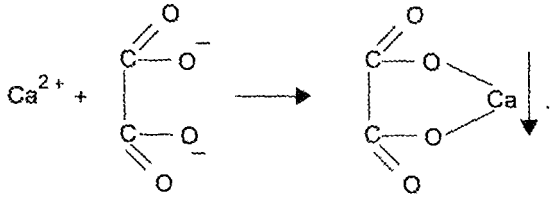
$$2K^+ + Na^+ + [Co(NO_2)_6]^{3-} \rightarrow K_2Na[Co(NO_2)_6]\downarrow.$$

В сильнокислой среде образуется нестойкая кислота гексанитрокобальтовая $H_3[Co(NO_2)_6]$, разлагающаяся в момент выделения. В щелочной среде образуется бурый осадок $Co(OH)_3$.

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

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

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



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

Карбонаты и гидрокарбонаты. При действии на карбонаты и гидрокарбонаты разведенных кислот появляются пузырьки диоксида углерода вследствие разложения выделяющейся нестойкой кислоты угольной:

$$CO_3^{2-} + 2H^+ \rightarrow CO_2\uparrow + H_2O;$$

$$HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2\uparrow + H_2O.$$

При пропускании выделяющегося диоксида углерода через известковую воду образуется осадок кальция карбоната:

$$CO_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow CaCO_3\downarrow + H_2O.$$

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

$$CO_3^{2-} + H_2O \rightarrow HCO_3^- + OH^-;$$

$$HCO_3^- + H_2O \rightarrow CO_2 + H_2O + OH^-.$$

Карбонаты имеют сильно щелочную реакцию среды, в отличие от гидрокарбонатов, в которых происходит, помимо гидролиза, и диссоциация HCO_3^--иона:

$$HCO_3^- \leftrightarrows CO_3^{2-} + H^+.$$

В связи с этим реакция среды растворов гидрокарбонатов становится слабощелочной.

Таким образом, растворы карбонатов окрашивают фенолфталеин в розовый цвет, а растворы гидрокарбонатов не окрашивают его.

С насыщенным раствором магния сульфата растворы карбонатов образуют белый осадок:

$$Na_2CO_3 + 4MgSO_4 + 4H_2O \rightarrow 3MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O\downarrow + \\ + 4Na_2SO_4 + CO_2\uparrow.$$

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

$$2NaHCO_3 \xrightarrow{t^\circ} Na_2CO_3 + CO_2\uparrow + H_2O.$$

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

$$MgSO_4 + Na_2HPO_4 + NH_3 \rightarrow MgNH_4PO_4\downarrow + Na_2SO_4;$$

$$MgNH_4PO_4 + H^+ \rightarrow Mg^{2+} + NH_4^+ + HPO_4^{2-};$$

$$HPO_4^{2-} + H^+ \leftrightarrows H_2PO_4^-.$$

Для предупреждения образования осадка магния гидроксида к реакционной смеси добавляют аммония хлорид, избытка которого, однако, следует избегать вследствие образования растворимых комплексных ионов $[MgCl_3]^-$, $[MgCl_4]^{2-}$.

Мышьяк. Мышьяк в ЛС присутствует в виде соединений, в которых его степень окисления равна +3 и +5, поэтому в ГФ приводятся реакции на арсениты (AsO_3^{3-}) и арсенаты (AsO_4^{3-}).

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

$$AsO_3^{3-} + 6H^+ \rightarrow As^{3+} + 3H_2O;$$

$$2As^{3+} + 3S^{2-} \rightarrow As_2S_3\downarrow;$$

$$AsO_4^{3-} + 8H^+ \rightarrow As^{5+} + 4H_2O;$$

$$2As^{5+} + 5S^{2-} \rightarrow As_2S_5\downarrow.$$

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

$$AsO_3^{3-} + 3Ag^+ \rightarrow Ag_3AsO_3\downarrow;$$

$$Ag_3AsO_3 + 6NH_3{\cdot}6H_2O \rightarrow [Ag(NH_3)_2]_3AsO_3 + 6H_2O.$$

Арсенаты с раствором серебра нитрата образуют коричневый осадок серебра арсената Ag_3AsO_4, также растворимый в кислоте азотной и растворе аммиака с образованием в последнем случае комплекса $[Ag(NH_3)_2]AsO_4$.

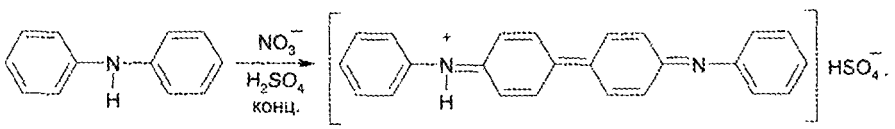
С ионами магния и аммония в присутствии аммония хлорида арсенаты образуют белый кристаллический осадок, растворимый в разведенной кислоте хлороводородной. Эта реакция позволяет отличить арсенаты от арсенитов:

$$AsO_4^{3-} + Mg^{2+} + NH_4^+ \rightarrow MgNH_4AsO_4\downarrow.$$

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

$$Na^+ + Zn^{2+} + [(UO_2)_3(CH_3COO)_8]^{2-} + CH_3COOH + 6H_2O \rightarrow$$
$$\rightarrow NaZn[(UO_2)_3(CH_3COO)_9]{\cdot}\ 6H_2O\downarrow + H^+.$$

Нитраты. Общей реакцией на нитраты и нитриты является реакция с дифениламином, основанная на окислении этого реактива (в присутствии нитратов или нитритов) в среде концентрированной кислоты серной до дифенилдифенохинондиимина гидросульфата, окрашенного в синий цвет. Раствор дифениламина готовится на концентрированной H_2SO_4:



Нитраты можно открыть, используя реакцию с концентрированной H_2SO_4 и металлической медью по выделению бурых паров азота диоксида:

$$NaNO_3 + H_2SO_4 \rightarrow NaHSO_4 + HNO_3;$$

$$Cu + 4HNO_3 \rightarrow Cu(NO_3)_2 + 2NO_2\uparrow + 2H_2O.$$

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

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

Нитриты являются солями неустойчивой кислоты азотистой. При выделении последней из ее солей она разлагается с выделением характерных газообразных продуктов:

$$NaNO_2 + H_2SO_4 \rightarrow NaHSO_4 + HNO_2;$$

$$3HNO_2 \rightarrow HNO_3 + 2NO\uparrow + H_2O;$$

$$2NO + O_2 \rightarrow 2NO_2\uparrow.$$

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

В отличие от нитратов, нитриты обесцвечивают раствор калия перманганата:

$$5NO_2^- + 2MnO_4^- + 6H^+ \rightarrow 5NO_3^- + 2Mn^{2+} + 3H_2O.$$

Ртуть (II). При действии щелочей на водные растворы солей ртути (II) образуется желтый осадок ртути оксида (II):

$$Hg^{2+} + 2OH^- \rightarrow HgO\downarrow + H_2O.$$

Ион Hg^{2+} способен образовывать комплексные соли. При действии калия йодида на раствор ртути (II) хлорида образуется красный осадок ртути (II) йодида, растворимый в избытке реактива с образованием бесцветного раствора калия тетрайодидмеркурата:

$$HgCL_2 + 2KI \rightarrow HgI_2\downarrow + 2KCL;$$

$$HgI_2 + 2KI \rightarrow K_2HgI_4.$$

Соли ртути (II) осаждаются сульфид-ионом из водных растворов в виде осадка черного цвета, нерастворимого в кислоте азотной:

$$Hg^{2+} + S^{2-} \rightarrow HgS\downarrow.$$

Салицилаты. Салицилаты, обладающие кислотными свойствами, обусловленными наличием карбоксильной группы и фенольного гидроксила, образуют с железа (III) хлоридом в нейтральной среде соли, окрашенные в красно-фиолетовый или сине-фиолетовый цвет. Состав и соответственно цвет соли зависят от соотношения количества реактива и салицилат-иона (различная степень кислотности карбоксила и фенольного гидроксила). Минеральные кислоты вытесняют кислоту салициловую из солей с ионом железа (III), окраска исчезает, выпадает белый осадок кислоты салициловой (химизм — см. тему 6).

Сульфаты. Сульфаты с растворимыми солями бария дают белый осадок, нерастворимый в кислотах и щелочах:

$$SO_4^{2-} + Ba^{2+} \rightarrow BaSO_4\downarrow.$$

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

$$SO_3^{2-} + 2H^+ \rightarrow SO_2\uparrow + H_2O.$$

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

$$SO_3^{2-} + Ba^{2+} \rightarrow BaSO_3\downarrow;$$

$$BaSO_3 + 2HCl \rightarrow BaCl_2 + SO_2\uparrow + H_2O.$$

Сульфиты, являясь восстановителями, обесцвечивают растворы брома и йода:

$$SO_3^{2-} + I_2^0 \rightarrow SO_4^{2-} + 2I^-.$$

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

При нагревании тартратов с концентрированной H_2SO_4 и резорцином появляется вишнево-красное окрашивание вследствие образования легко окисляющегося продукта конденсации резорцина с карбонильным производным, получающимся в результате взаимодействия тартрата с концентрированной H_2SO_4.

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

$$PO_4^{3-} + 3Ag^+ \rightarrow Ag_3PO_4\downarrow;$$

$$Ag_3PO_4 + 3HNO_3 \rightarrow 3AgNO_3 + H_3PO_4;$$

$$Ag_3PO_4 + 6NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]_3PO_4 + 6H_2O.$$

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

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

$$H_3PO_4 + 12(NH_4)MoO_4 + 21HNO_3 \xrightarrow{t^\circ} (NH_4)_3PO_4 \cdot 12MoO_3\downarrow + 21NH_4NO_3 + 12H_2O.$$

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

$$Cl^- + Ag^+ \rightarrow AgCl\downarrow;$$

$$AgCl + 2NH_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl;$$

$$AgCl + (NH_4)_2CO_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + CO_2\uparrow + H_2O.$$

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

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

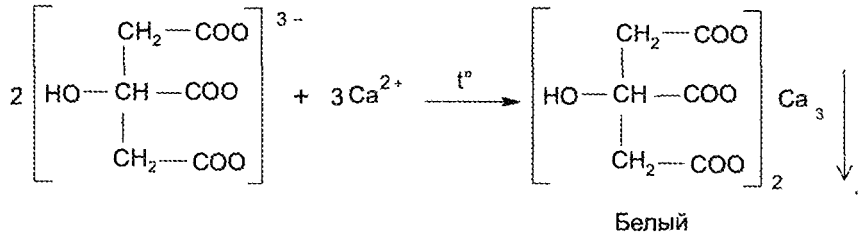
$$Zn^{2+} + S^{2-} \rightarrow ZnS\downarrow;$$

$$ZnS + 2HCl \rightarrow ZnCl_2 + H_2S\uparrow.$$

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

$$3Zn^{2+} + 2K^+ + 2[Fe(CN)_6]^{4-} \rightarrow K_2Zn_3[Fe(CN)_6]_2\downarrow.$$

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



Белый

Осадок растворим в кислоте хлороводородной.

При нагревании цитратов с ангидридом уксусным появляется красное окрашивание.

II. АНАЛИЗ ЧИСТОТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

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

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

Нормирование содержания примесей предусмотрено в частных статьях ГФ в разделе «Испытания на чистоту». Уровень требований к качеству ЛС зависит не только от технологического процесса их получения, но и от способа применения лекарственной формы.

Например, к лекарственным веществам, используемым в инъекционных растворах, предъявляются дополнительные требования в отношении качества.

Источники примесей в лекарственных веществах — это технологический процесс получения (качество исходного сырья, растворители, аппаратура, полупродукты синтеза), окружающая среда, упаковка. Примеси появляются в ЛС и при их хранении (под действием O_2, CO_2, влаги, света и других факторов).

В частной статье на каждое ЛС приведен перечень показателей, по которым устанавливается его чистота. Несоответствие лекарственного вещества хотя бы одному из предусмотренных НД показателей указывает на изменение его качества, наличие или появление примесей в процессе хранения.

В медицине применяется только лекарственное средство, отвечающее всем требованиям ГФ.

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

ГФ использует 2 метода определения предела содержания примесей: безэталонный и эталонный.

1. Безэталонный метод

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

Причем отрицательная реакция на определяемый примесный ион или вещество может означать, что чувствительность реакции недостаточна для определения данной примеси, т.е. говорить о полном отсутствии данной примеси нельзя. То же можно сказать и о других методах анализа, используемых для определения примесей.

2. Эталонный метод

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

Для определения допустимого предела содержания примесей в ЛС проводят их количественную оценку с помощью соответствующих эталонных растворов — на цветность, мутность, примесные вещества и ионы.

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

Эталонные растворы готовят из соответствующих веществ взятием навески с точностью до 0,001 г. Готовят растворы А (для длительного хранения) и из них — рабочие растворы Б и В путем разведения до нужной концентрации.

Относительная ошибка эталонного метода определения предела содержания примеси составляет ± 10%. Эталонный метод более точен, чем безэталонный, поэтому часто используется для нормирования содержания токсичных примесей (например, примеси мышьяка, тяжелых металлов и др.).

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

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

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

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

1. Вода и реактивы должны быть свободны от ионов, на которые проводится испытание.

2. Пробирки, в которых проводятся наблюдения, должны быть бесцветными и одинакового диаметра, чтобы столб жидкости был одинаковым в обеих пробирках.

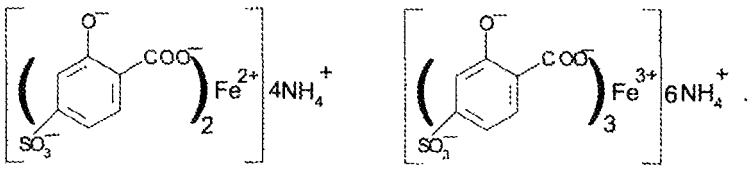
3. Добавление реактивов к испытуемому и эталонному растворам должно проводиться одновременно и в одинаковых количествах.

4. В случаях, когда в соответствующей статье ГФ указано, что в данной концентрации раствора не должно обнаруживаться той или иной примеси, поступают следующим образом: к испытуемому раствору прибавляют применяемые для каждой реакции, приведенные в статье реактивы, кроме основного, открывающего данную примесь. Раствор делят на 2 равные части и к одной из них прибавляют основной реактив. Оба раствора сравнивают. Между ними не должно быть различий.

5. Окраску сравнивают при дневном отраженном свете на матово-белом фоне. Степень мутности определяют, сравнивая пробирки в проходящем свете на темном фоне.

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

Для установления содержания примеси проводят цветную реакцию или реакцию осаждения на испытуемую примесь как в анализируемом препарате, так и в эталонном растворе. Сравнивают интенсивность окраски или степень мутности в обеих пробирках. Например, содержание ионов железа определяют с сульфосалициловой кислотой в аммиачной среде, которая с ионами Fe^{3+} и Fe^{2+} образует феррилсульфосалицилатные комплексы, окрашенные в зависимости от концентрации примеси в желтый или коричнево-красный цвет:



Сравнивают окраску, полученную в анализируемом растворе, с таковой в эталонном растворе, который содержит определенную, известную концентрацию ионов железа. Если окраска в испытуе-

мом растворе интенсивнее, чем в эталонном, значит, количество ионов железа превышает допустимый предел.

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

Например, для натрия гидрокарбоната в частной статье в разделе «Прозрачность и цветность» указано, что раствор 0,5 г препарата в 10 мл воды должен быть бесцветным и по мутности не превышать эталон № 4.

Для определения бесцветности полученного раствора берут 2 одинаковые пробирки бесцветного стекла; в одну помещают 5 мл полученного раствора, в другую — 5 мл воды очищенной. Рассматривают сверху обе жидкости на матово-белом фоне через весь слой. Если нет различий, раствор считается бесцветным.

Для определения менее растворимых примесей в натрия гидрокарбонате (нерастворимые карбонаты некоторых металлов) оставшиеся 5 мл раствора наливают в пробирку, в такую же пробирку наливают 5 мл эталона мутности № 4. Сравнивают растворы при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт на черном фоне при вертикальном расположении пробирок. Если муть в испытуемом растворе выше, чем в эталонном, значит, количество менее растворимых примесей в натрия гидрокарбонате превышает допустимый предел.

На примере натрия гидрокарбоната видно, как ужесточаются требования к качеству ЛС, используемых для инъекций. Для натрия гидрокарбоната, из которого готовят растворы для инъекций, также проводят дополнительное испытание. Его 5% раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Примесные соединения и ионы в ЛС могут находиться вследствие недостаточной очистки при получении ЛС или появиться в процессе хранения под влиянием факторов окружающей среды (влаги, света, воздействия кислорода или диоксида углерода воздуха, тары и др.).

Для установления чистоты лекарственных веществ используют физические, химические и физико-химические методы анализа (см. разделы «Характеристика внешнего вида», «Растворимость»).

3. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей

Определение окраски жидкостей

При оценке качества ряда ЛС предусмотрено определение прозрачности, бесцветности, степени мутности или окраски их растворов. Прозрачным считается раствор, в котором не наблюдается присутствия нерастворенных частиц, кроме единичных волокон. Раствор сравнивают с растворителем, взятым для приготовления данной жидкости, на черном фоне. Бесцветными считаются жидкости, не отличающиеся по цвету от воды, а при испытании иных растворов — от взятого растворителя. Испытание проводят, сравнивая жидкости при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.

Если необходимо определить количество менее растворимых, чем лекарственное вещество, примесей или количество окрашенных примесей, растворы сравнивают с эталонами мутности и цветности. Приготовление эталонных растворов описано в общих ФС: «Определение прозрачности и степени мутности жидкостей» и «Определение окраски жидкостей». При определении степени окраски или мутности жидкости берут в равных объемах (не менее 5 мл). Пробирки, в которых проводится определение, должны быть одинакового диаметра, а их стекло — одинаковой окраски.

Освоение методик анализа чистоты ЛС студентами осуществляется на примере воды очищенной.

Вода очищенная. Aqua purificata

Вода очищенная получается методом дистилляции, обратным осмосом, ионным обменом и другими методами. Это наиболее часто используемый растворитель для лекарственных веществ. На воде очищенной готовят микстуры, жидкости для наружного применения. На воде для инъекций готовят инъекционные растворы, глазные капли.

Вода очищенная должна соответствовать определенным требованиям в отношении чистоты. Это должна быть бесцветная, прозрачная жидкость без запаха и вкуса, с pH в пределах 5—7. Определение, в соответствии с требованиями ГФ, должно проводиться потенциометрическим методом.

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

В воде очищенной не должно быть восстанавливающих веществ (остатки микроорганизмов). Это определение проводят путем кипячения 100 мл воды, 1 мл 0,01 н. раствора $KMnO_4$ и 2 мл разведенной H_2SO_4 в течение 10 мин. Розовая окраска раствора должна сохраниться, а в случае присутствия восстанавливающих веществ, она исчезнет:

$$\underset{\text{Розовое окрашивание}}{MnO_4^- + 5e^- + 8H^+} \longrightarrow \underset{\text{Бесцветный}}{Mn^{2+}} + 4H_2O.$$

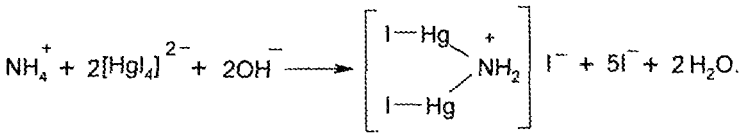
Вода легко поглощает CO_2. В воде очищенной этого примесного вещества не должно быть. Обнаруживают его по помутнению в присутствии известковой воды [$Ca(OH)_2$]. Определение ведут в течение 1 ч в закрытом сосуде, заполненном доверху равными объёмами испытуемой воды и воды известковой. Помутнение указывает на наличие CO_2 в воде очищенной:

$$CO_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow CaCO_3\downarrow + H_2O.$$

В воде очищенной должны отсутствовать нитраты и нитриты, которые определяют по посинению раствора дифениламина (химизм — см. стр. 14,15).

Раствор дифениламина готовят на концентрированной H_2SO_4.

В воде очищенной допускается содержание примесного иона аммония в пределах не более 0,00002%. Для оценки регламентированного количества аммиака в воде необходимо использовать эталонный раствор, содержащий 0,00002% аммиака. В испытуемой воде и в эталонном растворе проводят реакцию с реактивом Несслера (раствор K_2HgI_4 в KOH). Окраска в испытуемой воде не должна быть интенсивнее, чем в эталонном растворе:



В воде очищенной должны отсутствовать хлориды, сульфаты, ионы кальция и тяжелых металлов. Хлорид-ионы открывают по реакции с раствором $AgNO_3$ в присутствии HNO_3 (химизм — см. с. 18).

Не должно быть помутнения или опалесценции. Азотная кислота делает реакцию специфичной, т.к. осадки $AgNO_3$ с другими ионами (за исключением Br^- и I^--ионов) в HNO_3 растворяются.

Сульфаты обнаруживают по реакции с раствором $BaCl_2$ в присутствии HCl, в которой растворяются осадки иона бария с другими ионами, например SO_3^{2-}, CO_3^{2-} (химизм — см. с. 14, 18). Не должно быть помутнения.

Ионы кальция обнаруживают по реакции с раствором оксалата аммония в присутствии аммиачного буфера, создающего оптимальные условия для реакции, pH 6,0 — 7,5 (химизм — см. с. 18). Не должно быть помутнения.

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

$$Pb^{2+} + S^{2-} \xrightarrow{CH_3COOH} \underset{\text{Бурый}}{PbS\downarrow}$$

Микробиологическая чистота должна соответствовать требованиям, предъявляемым к питьевой воде не более 100 микроорганизмов в 1 мл при отсутствии бактерий семейств Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa. Испытания проводят в соответствии с ФС «Испытание на микробиологическую чистоту».

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

Вода для инъекций — Aqua pro injectionibus

Вода для инъекций должна отвечать требованиям, предъявляемым к воде очищенной. Кроме того, она должна быть апирогенной, не содержать антимикробных веществ и других добавок. Определение пирогенности проводят в соответствии с ФС «Испытание на пирогенность».

Для определения пирогенности инъекционных препаратов (и в том числе воды для инъекций) в настоящее время наряду с испытаниями на кроликах используют ЛАЛ-реактив. В ФС «Бактериальные эндотоксины» описаны требования к ЛАЛ-реактиву, процедура анализа, расчет предельного содержания бактериальных эндотоксинов.

ЛАЛ-тест основан на способности лизата амебоцитов (клеток крови) мечехвоста Limulus polyphemus (Лизат Амебоцитов Лиму-

люс — ЛАЛ-реактив) специфически реагировать с эндотоксинами бактерий (липополисахаридами). Этот тест может быть использован в медицине для ранней диагностики заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями. Реакция между эндотоксинами и лизатом дает помутнение реакционной смеси и увеличение ее вязкости вплоть до образования плотного геля. Такой результат является доказательством присутствия эндотоксинов. Анализ называется гель-тромб-тестом и используется для определения соответствия реального содержания бактериальных эндотоксинов предельному их содержанию, указанному в частной статье ГФ (качественный анализ), а также для определения содержания бактериальных эндотоксинов в испытуемом препарате (количественный анализ).

Основным методом проведения анализа на соответствие показателю «Бактериальные эндотоксины» является качественный анализ (при отсутствии других указаний). Этот метод является также арбитражным.

ЛАЛ-реактив представляет собой лиофилизированный препарат. Вода для ЛАЛ-теста должна соответствовать требованиям, предъявляемым к воде для инъекций и не содержать бактериальные эндотоксины в количествах, определяемых используемым ЛАЛ-реактивом в данном тесте.

Используют воду для инъекций свежеприготовленную или хранящуюся не более 24 ч при температуре 5–10 °С или 80–95 °С в закрытых ёмкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойства воды, защищающих воду от попадания механических включений и микробиологического загрязнения.

Преимущество данного теста перед испытанием на кроликах заключается в его высокой чувствительности. Кроме того, определение не требует много времени — результат может быть получен через 30–60 мин.

III. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для количественного определения индивидуальных лекарственных веществ предпочтительнее использовать титриметрические методы. При этом особое внимание, как правило, обращают на правильность и воспроизводимость метода, который может быть специфичным. Не потерял своего значения и гравиметрический метод.

Титриметрические методы в зависимости от типа реакций, лежащих в основе каждого из них, разделяют на 4 группы: осадительные, кислотно-основные, комплексонометрические и окислительно-восстановительные. Группы отличаются природой используемых равновесий, индикаторами, стандартными растворами, а также способом определения эквивалентной массы.

Наряду с этой классификацией часто применяют разделение объемных методов в соответствии с типом веществ, используемых в качестве титрантов (например, алкалиметрия, ацидиметрия, аргентометрия, комплексонометрия, перманганатометрия, йодометрия и др.).

По способу проведения титрования различают методы прямого и обратного титрования.

Химические титриметрические методы количественного анализа имеют относительную погрешность в пределах 0,3 — 0,5% при массе определяемого вещества 0,1 — 0,5 г. Причинами ошибок являются измерительные инструменты (весы, мерные колбы, пипетки, бюретки) и фиксирование конечной точки титрования.

Расчеты при титровании

Концентрацию индивидуального лекарственного вещества рассчитывают в процентах. Концентрацию ингредиента в смеси или его содержание рассчитывают в тех единицах, в каких данный ингредиент выписан в прописи.

При прямом титровании концентрацию индивидуального лекарственного вещества или ингредиентов смеси в процентах (в жидких лекарственных формах, мазях, порошках) рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot 100}{a}, \quad (1)$$

где C — концентрация определяемого вещества, %;

V — объем титрованного раствора, мл;

k — коэффициент поправки на титрованный раствор;

T — титр по определяемому веществу (титриметрический фактор пересчета);

a — масса, г, или объем, мл, анализируемого лекарственного вещества или масса (объем) лекарственной смеси.

Титр по определяемому веществу (или титриметрический фактор пересчета) — это масса анализируемого вещества (в г), взаимодействующая с 1 мл титрованного раствора.

Титриметрический фактор пересчета («титр») рассчитывают по формуле:

$$T = \frac{C \cdot M(1/Z)}{1000}, \quad (2)$$

где C — молярная концентрация титранта, моль/л;

M (1/Z) — молярная масса эквивалента определяемого вещества, г/моль.

Титриметрический фактор пересчета — величина постоянная для данного лекарственного вещества, определяемого конкретным титриметрическим методом с известной концентрацией титранта.

Содержание ингредиентов лекарственной смеси в граммах (в жидких лекарственных формах, порошках, мазях) рассчитывают по формулам:

$$X = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot V_1}{a}; \quad (3)$$

$$X = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot P}{a}, \quad (4)$$

где X — масса определяемого лекарственного вещества, г;

V — объем титрованного раствора, мл;

V_1 — объем жидкой лекарственной формы по прописи, мл;

P — общая масса порошка, мази по прописи, г;

a — объем, мл, или масса, г, лекарственной формы, отобранные для анализа;

k — поправочный коэффициент.

Если при анализе порошка или жидкой лекарственной формы предварительно делали разведение и для титрования использовали часть полученного разведения (A), то концентрацию определяемого вещества в процентах рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot 100 \cdot B}{a \cdot A}, \quad (5)$$

где B — объем мерной колбы, мл;

A — объем разведенного раствора, отобранный для титрования (аликвотная доля), мл.

Остальные обозначения — см. формулу (4).

При необходимости выразить содержание анализируемого вещества в граммах в числитель вместо цифры 100 подставляют величину общей массы (P, г) или объема (V_1, мл) лекарственной формы:

$$X = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot B \cdot P}{a \cdot A}; \quad (6)$$

$$X = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot B \cdot V_1}{a \cdot A}. \quad (7)$$

При *обратном титровании* (или титровании по избытку) используют 2 титрованных раствора. Тогда концентрацию ингредиентов в процентах (в жидких лекарственных формах, мазях, порошках) рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{(V_1 \cdot k_1 - V_2 \cdot k_2) \cdot T \cdot 100}{a}, \quad (8)$$

где V_1 — объем 1-го титранта, взятого в избытке, мл;

k_1 — коэффициент поправки на 1-й титрованный раствор;

V_2 — объем 2-го титранта, затраченного на титрование избытка 1-го титрованного раствора, мл;

k_2 — коэффициент поправки на 2-й титрованный раствор.

Остальные обозначения — см. формулу (1).

Содержание ингредиентов в граммах (в жидких лекарственных формах, порошках, мазях) рассчитывают по формулам:

$$X = \frac{(V_1 \cdot k_1 - V_2 \cdot k_2) \cdot T \cdot V_3}{a}; \quad (9)$$

$$X = \frac{(V_1 \cdot k_1 - V_2 \cdot k_2) \cdot T \cdot P}{a}, \quad (10)$$

где V_3 — объем жидкой лекарственной формы по прописи, мл;

P — общая масса порошка, мази по прописи, г.

Остальные обозначения — см. формулу (8).

В экспресс-анализе иногда проводят *контрольный (холостой) опыт* при прямом и обратном способах титрования. Контрольный опыт в случае *прямого титрования* проводят при:

- алкалиметрическом титровании веществ в мазях (контрольный опыт проводится с мазевой основой, обладающей собственной кислотностью);
- алкалиметрическом титровании с использованием растворителей, обладающих кислотными свойствами (спирт, ацетон);
- комплексонометрическом титровании в малых количествах солей Ca^{2+}, Mg^{2+}, Zn^{2+} 0,01 М раствором трилона Б;

— нитритометрическом определении малых количеств лекарственных веществ 0,02 М раствором натрия нитрита с использованием внутренних индикаторов (например, тропеолина 00 в смеси с метиленовым синим, так как некоторое количество титранта расходуется на нитрозирование тропеолина 00).

В приведенных примерах концентрацию определяемого вещества в процентах и в граммах вычисляют с учетом контрольного опыта по формулам:

$$C = \frac{(V_{o.o} - V_{k.o}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a}; \quad (11)$$

$$X = \frac{(V_{o.o} - V_{k.o}) \cdot k \cdot T \cdot P}{a}, \quad (12)$$

где $V_{o.o}$ — объем титрованного раствора, израсходованный на титрование определяемого вещества, мл;

$V_{k.o}$ — объем титрованного раствора, израсходованный на титрование контрольного опыта, мл;

P — масса порошка или мази, г.

Остальные обозначения — см. формулы (1) и (4).

При прямом ацидиметрическом титровании некоторых лекарственных веществ (гексаметилентетрамин, калия ацетат, натрия бензоат и др.) контрольный опыт проводится с целью сравнения перехода окраски индикатора в точке эквивалентности в анализируемом и контрольном растворах. В этом случае количество титрованного раствора, израсходованное на титрование в контрольном опыте, при расчетах не учитывается.

В экспресс-анализе проводить контрольный опыт в случае *обратного титрования* необходимо при:

— йодометрическом определении некоторых лекарственных веществ (антипирина, бензилпенициллина калиевой соли, глюкозы и др.);
— броматометрическом определении препаратов группы фенолов;
— при йодхлорметрическом определении метилурацила, этакридина-лактата;
— перманганатометрическом определении натрия нитрита.

Концентрацию определяемого вещества в процентах и в граммах вычисляют с учетом контрольного опыта по формулам:

$$C = \frac{(V_{к.о} - V_{о.о}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a}; \quad (13)$$

$$X = \frac{(V_{к.о} - V_{о.о}) \cdot k \cdot T \cdot P}{a}, \quad (14)$$

где $V_{к.о.}$ — объем 2-го титранта, пошедший на титрование контрольного опыта, мл;

$V_{о.о.}$ — объем 2-го титранта, пошедший на титрование основного опыта, мл;

P — масса порошка или мази, г.

Остальные обозначения — см. формулы (1) и (4).

Кроме того, *контрольный опыт* ставят, если необходимо отфильтровать осадок и титровать избыток раствора в аликвотной части фильтрата. В этом случае расчет ведут по формулам:

$$C = \frac{(V_{к.о} - V_{о.о}) \cdot k \cdot T \cdot B \cdot 100}{a \cdot A}; \quad (15)$$

$$X = \frac{(V_{к.о} - V_{о.о}) \cdot k \cdot T \cdot B \cdot P}{a \cdot A}, \quad (16)$$

где B — объем мерной колбы, мл;

A — объем фильтрата, взятого на титрование, мл.

Остальные обозначения — см. формулы (13) и (14).

При *заместительном титровании*, т.е. титровании вещества, образующегося в результате реакции в количестве, эквивалентном определяемому компоненту, расчет ведут, как при прямом титровании, но титриметрический фактор пересчета определяют не по титруемому заместителю, а по определяемому веществу. Например, при пропускании через катионитную колонку натрия цитрата образуется эквивалентное количество лимонной кислоты, которую титруют стандартным раствором натрия гидроксида. При расчете титр определяют по натрия цитрату, а не по лимонной кислоте.

При *определении по разности* лекарственные вещества титруют суммарно общим для них методом, а затем один из компонентов анализируют другим методом, при котором второй компонент не мешает определению. Вычисление по разности включает несколько вариантов в зависимости от типа протекающих реакций.

Если при титровании разными методами M (1/z) анализируемых веществ не меняются, то объем титрованного раствора (V_1), пошедший на титрование вещества, определяемого по разности, рассчитывают по алгебраической разности между объемом, затраченным на титрование суммы веществ (V_c), и объемом другого титрованного раствора (V_2), израсходованного на титрование второго вещества:

$$V_1 = V_c - V_2. \quad (17).$$

Такой расчет справедлив, если при титровании использовали одинаковые массы (объемы) лекарственной смеси и одинаковые концентрации титрованных растворов. Разберем это на примере прописи:

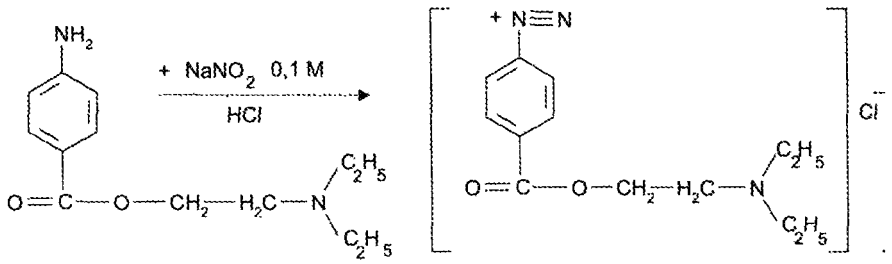
Эфедрина гидрохлорида 0,6
Новокаина 0,9
Воды очищенной до 120 мл.

Для количественного определения новокаина и эфедрина гидрохлорида вначале в аликвотной доле титруют сумму 2 лекарственных веществ 0,1 н. раствором серебра нитрата:

$$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl + C_{10}H_{15}NO \cdot HCl + 2AgNO_3 =$$
$$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HNO_3 + C_{10}H_{15}NO \cdot HNO_3 + 2AgCl\downarrow.$$

Согласно уравнению реакции, значение z при расчете M (1/z) для каждого лекарственного вещества равно 1.

Затем проводят 2-е титрование в аликвотной доле 0,1 М раствором натрия нитрита для определения новокаина:



Величина z для новокаина и в этой реакции равна 1. Эфедрин в этом случае не мешает определению новокаина, и объем 0,1 М раствора натрия нитрита эквивалентен только количеству новокаина.

Содержание новокаина рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V_{NaNO_2} \cdot K_{NaNO_2} \cdot T_{NaNO_2/новок} \cdot V_{лек.\ формы}}{V_{аликв}}.$$

Обозначения — см. формулу (3).

Количество эфедрина гидрохлорида рассчитывают по разности между объемом 0,1 н. раствора серебра нитрата (пошедшего на титрование суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида) и объемом 0,1 М раствора натрия нитрита, пошедшего на титрование новокаина:

$$X = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3} - V_{NaNO_2} \cdot k_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3/эфедр} \cdot V_{лек.\ формы}}{V_{аликв}}.$$

Обозначения — см. формулу (17).

В случае если для количественного определения используют *разные массы (объемы)* лекарственной смеси, в расчетной формуле это учитывают следующим образом: предположим, что для определения суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида взяли аликвотную долю объемом 2 мл (титрант — 0,1 н. раствор серебра нитрата), а для титрования новокаина — 1 мл (титрант — 0,1 М раствор натрия нитрита). Тогда при расчете содержания эфедрина гидрохлорида объем раствора натрия нитрита, пошедший на титрование новокаина, умножают на 2 и расчетная формула приобретает вид:

$$X = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3} - 2V_{NaNO_2} \cdot k_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3/эфедр} \cdot V_{лек.\ формы}}{2,0}.$$

И наоборот, если для титрования суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида берут 1,0 мл раствора лекарственной формы, а для определения новокаина — 2 мл, объем натрия нитрита, пошедший на титрование, следует разделить на 2:

$$X = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3} - \frac{V_{NaNO_2}}{2} \cdot k_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3/эфедр} \cdot V_{лек.\ формы}}{1,0}.$$

Данные формулы расчета справедливы при использовании титрованных растворов одинаковых концентраций, т.е. когда необходимо только приведение к одному объему аликвотной части или к одной массе.

Использование *различных концентраций титрованных растворов* в процессе количественного определения ингредиентов смеси отражается в формуле следующим образом: предположим, что для определения суммы новокаина и эфедрина гидрохлорида использовали 0,1 н. раствор серебра нитрата, а для титрования новокаина — 0,02 М раствор натрия нитрита. При этом аликвотные доли в 1-м и во 2-м случаях были равны. В данном примере на титрование на-

вески новокаина пойдет в 5 раз больше 0,02 М раствора натрия нитрита, чем 0,1 н. раствора серебра нитрата. Поэтому при расчете содержания эфедрина гидрохлорида по разности для приведения объемов титрантов к одной концентрации объем раствора натрия нитрита делят на 5:

$$X = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3} - \frac{V_{NaNO_2}}{5} \cdot k_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3/эфедр} \cdot V_{лек.\ формы}}{V_{аликв}}$$

Более сложным случаем расчета является схема анализа, когда для определения содержания ингредиентов берут *разные аликвотные доли и титрование проводят стандартными растворами различной концентрации.*

Например, для анализа новокаина берут аликвотную долю 2,0 мл и титрование проводят 0,02 М раствором натрия нитрита; сумму новокаина и эфедрина гидрохлорида определяют в аликвотной доле 0,5 мл и титрование проводят 0,1 н. раствором серебра нитрата. Для пересчета объема 0,02 М раствора натрия нитрита, эквивалентного 0,1 н. раствору серебра нитрата, объем натрия нитрита делят на 5. Объем раствора натрия нитрита при определении новокаина в 2,0 мл смеси будет в 4 раза превышать объем этого же титранта, пошедший на титрование новокаина в навеске, равной 0,5 мл смеси. Расчет по разности приобретает следующий вид:

$$X = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3} - \frac{V_{NaNO_2}}{5 \cdot 4} \cdot k_{NaNO_2}) \cdot T_{AgNO_3/эфедр} \cdot V_{лек.\ формы}}{0,5}$$

Т.е. в данном случае необходимо приведение к одному объему аликвотной доли и одной концентрации титрантов.

При использовании *расчетов по разности* необходимо максимально устранить неточности в определении сопутствующих ингредиентов (особенно если их 3 и более в составе одной смеси), так как допущенные ошибки существенно сказываются на результате количественного определения вещества, рассчитываемого по разности.

При разработке схемы количественного анализа необходимо знать, как определить по разности вещество, содержащееся в прописи в значительно большем количестве. Так, определение натрия тиосульфата проводят методом йодометрии, кальция хлорид титруют раствором трилона Б, а натрия хлорид определяют по методу Фольгарда. Количество натрия тиосульфата и кальция хлорида рас-

считывают раздельно по объемам йода (V_{I_2}) и трилона Б ($V_{Тр.Б}$). Количество натрия хлорида рассчитывают по разности (V_{AgNO_3} – V_{NH_4CNS}) – (V_{I_2} – $V_{Тр\ Б}$):

$$C = \frac{(V_1 \cdot k_1 - V_2 \cdot k_2) - (V_3 \cdot k_3 + V_4 \cdot k_4) \cdot T_{AgNO_3/NaCl} \cdot V_{лек.\ формы}}{V_{аликв}},$$

где V_1 – объем 0,1 н. раствора серебра нитрата, взятого в избытке, мл;

V_2 – объем 0,1 н. раствора аммония роданида, пошедшего на титрование избытка серебра нитрата, мл;

V_3 – объем 0,1 н. раствора йода, пошедшего на титрование натрия тиосульфата, мл;

V_4 – объем 0,01 М раствора трилона Б, пошедшего на титрование кальция хлорида, мл.

Остальные обозначения – см. формулу (17).

Концентрация трилона Б выражена в молярных единицах, а остальных растворов – в виде нормальной концентрации. Поскольку при титровании кальция хлорида раствором трилона Б значение z равно 2, необходимо молярную концентрацию трилона Б (C_M) перевести в нормальную (C_N) и только после этого объем трилона Б использовать при вычислении по разности:

$$C_M = \frac{C_N \cdot M(1/z)}{M}, \text{ отсюда } C_N = \frac{C_M \cdot M}{M(1/z)}. \quad (18)$$

Анализ лекарственных форм все чаще проводят с помощью физико-химических методов: высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), газожидкостной хроматографии (ГЖХ), УФ-спектрофотометрии, рефрактометрии. Именно при анализе многокомпонентных смесей, каковыми и является большинство лекарств в соответствующих лекарственных формах, раскрываются преимущества физико-химических методов.

Тема 2

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ. ПРЕПАРАТЫ ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА. ПРОИЗВОДНЫЕ ГАЛОГЕНОВ. НАТРИЯ НИТРИТ. НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТ

Большинство лекарственных веществ неорганической природы являются электролитами, поэтому их анализ (качественный и количественный) связан с определением ионов. Идентификация специфических примесей также связана с определением посторонних катионов или анионов.

1. ПРЕПАРАТЫ ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА

Водорода пероксид (H_2O_2) – бесцветная жидкость с температурой кипения 152 °С. Повышение температуры кипения (по сравнению с водой) связано с ассоциацией молекул за счет образования водородных связей, что приводит к повышению вязкости жидкости.

В отличие от воды, водорода пероксид проявляет слабые кислотные свойства:

$$H_2O_2 \leftrightarrows H^+ + HO_2^-.$$

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

$$BaO_2 + H_2SO_4 \rightarrow BaSO_4\downarrow + H_2O_2.$$

Водорода пероксид обладает свойствами как окислителя, так и восстановителя и диспропорционирует с образованием воды и кислорода:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2\uparrow + 188{,}55 \text{ кДж};$$

$$\begin{array}{l|l} 2\,O^{-1} + 2\,e = 2\,O^{-2} & 1 \\ 2\,O^{-1} - 2\,e = O_2^{0} & 1 \end{array}$$

Процесс катализируют свет, марганца (IV) оксид, ионы тяжелых металлов, щелочи. Кислоты карбоновые и их амиды стабилизируют растворы водорода пероксида. В качестве стабилизатора раствора водорода пероксида концентрированного используют натрия бензоат.

Препаратами водорода пероксида являются:

- раствор водорода пероксида концентрированный, пергидроль (Solutio Hydrogenii peroxydi concentrata), содержание водорода пероксода 30%;
- раствор водорода пероксида (Solutio Hydrogenii peroxydi diluta), содержание водорода пероксида 3%;
- магния пероксид (Magnesii peroxydum), смесь пероксида и оксида магния;
- гидроперит (Hydroperitum), комплексное соединение водорода пероксида с мочевиной.

Окислительно-восстановительные свойства водорода пероксида используют для идентификации и количественного определения его в препаратах. Так реакция окисления водорода пероксида стандартным раствором марганца перманганта лежит в основе его количественного перманганатометрического количественного определения:

$$2KMnO_4 + 5H_2O_2 + 3H_2SO_4 \rightarrow 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 8H_2O + 5O_2.$$

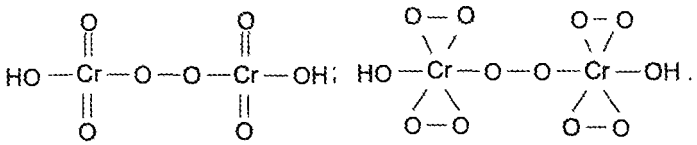
При взаимодействии с выраженными восстановителями (например, с калия йодидом) водорода пероксид ведет себя как окислитель:

$$H_2O_2 + 2KI + H_2SO_4 \rightarrow I_2 + 2H_2O + K_2SO_4.$$

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

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6.$$

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



Данные вещества, содержащие пероксидную цепочку, крайне неустойчивы, особенно в таком полярном растворителе, как вода. Синий цвет, характерный для них, быстро исчезает в воде, и раствор приобретает зеленую окраску за счет образования солей трехвалентного хрома. Добавление неполярного растворителя - эфира диэтилового, в котором кислоты надхромовые устойчивы, сохраняет синий цвет продуктов реакции.

2. ПРОИЗВОДНЫЕ ГАЛОГЕНОВ

Неорганические лекарственные вещества производные галогенов делятся на 2 группы. К 1-й принадлежат препараты свободного (в молекулярном состоянии) галогена – йода. Действие таких препаратов, как известь хлорная (действующее вещество – кальция хлорид-гипохлорит), хлорамин и пантоцид (хлорпроизводные бензолсульфамида), также основано на выделении молекулярного галогена – хлора. Препараты свободных галогенов применяют в качестве антисептиков. Препараты йода используют и перорально при лечении атеросклероза, хронических воспалительных процессов в дыхательных путях, гипертиреоза и некоторых других заболеваний, для профилактики эндемического зоба.

Ко 2-й группе относятся кислота хлороводородная и лекарственные средства, являющиеся солями галогеноводородных кислот (калия и натрия хлориды, бромиды и йодиды, натрия фторид).

Йод и его спиртовые растворы

Свойства ЛС данной группы приведены в табл. 1.

Таблица 1. Свойства йода и его препаратов

Препарат	Описание
Йод – Iodum (I)	Серовато-черные с металлическим блеском пластинки или сростки кристаллов характерного запаха. Летуч при комнатной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Очень мало растворим в воде, легко растворим в водном растворе йодидов, растворим в 10 частях 95% спирта, эфире и хлороформе.
Раствор йода спиртовой – Solutio Iodi spirituosa 1, 2, 3 или 5%	Прозрачная жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом

Йод

Практически во всех химических взаимодействиях йод проявляет окислительные свойства. Исключение составляют реакции, в которых йод взаимодействует с сильными окислителями – такими, как молекулярный хлор, калия перманганат и некоторыми другими. При этом образуются соединения, в которых атомы йода имеют положительную степень окисления – йодмонохлорид, гипойодиты и йодаты. Как и другие галогены, йод диспропорционирует в растворах щелочей.

Подлинность йода подтверждают реакцией водных растворов лекарственного вещества с крахмалом, в результате которой образуется синее окрашивание.

Для определения примесей нерастворимых и окрашенных веществ к указанной в НД навеске растертого йода добавляют раствор с избыточным по отношению к лекарственному веществу количеством натрия тиосульфата. Получившийся раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

В соответствии с НД йод не должен содержать примеси йодистого циана. Наличие такой примеси определяют в несколько этапов по образованию берлинской лазури – гексацианоферрат (II) железа (III). Вначале йод обесцвечивают раствором кислоты сернистой:

$$I_2 + H_2SO_3 + H_2O \rightarrow H_2SO_4 + 2HI.$$

Затем проводят реакцию образования берлинской лазури. Для этого прибавляют 1 каплю раствора железа (II) сульфата, 1 каплю

раствора железа (III) хлорида и 0,5 мл раствора натрия гидроксида. Смесь слабо нагревают и подкисляют кислотой хлороводородной разведенной. Появление синего окрашивания свидетельствует о наличии в лекарственном веществе примеси йодистого циана:

$$ICN + 2NaOH \rightarrow NaCN + NaOI + H_2O;$$

$$6NaCN + FeSO_4 \rightarrow Na_4[Fe(CN)_6] + Na_2SO_4;$$

$$3Na_4[Fe(CN)_6] + 4FeCl_3 \rightarrow Fe_4[Fe(CN)_6]_3\downarrow + 12NaCl.$$

Для определения примеси хлоридов йод предварительно обесцвечивают раствором кислоты сернистой (см. выше). Далее к полученному раствору добавляют в избыточном количестве по отношению к кислоте сернистой раствор аммиака и избыток по отношению к галогенидам раствора серебра нитрата. В среде аммиака серебра йодид и серебра бромид выпадают в осадок, а серебра хлорид растворяется с образованием комплексного соединения $[Ag(NH_3)_2]Cl$ – серебра диамминохлорида. После фильтрования к бесцветному фильтрату добавляют избыток кислоты азотной концентрированной. При наличии хлоридов появляется муть из-за образования нерастворимого в среде кислоты азотной серебра хлорида:

$$[Ag(NH_3)_2]Cl + 2HNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + 2NH_4NO_3.$$

В соответствии с требованиями НД, содержание хлоридов не должно превышать 0,02%.

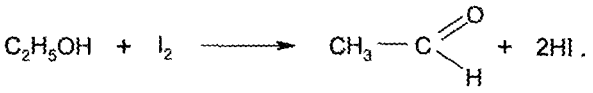
Количественно йод определяют титрованием раствора лекарственного вещества (в присутствии калия йодида для лучшего растворения йода) стандартным раствором натрия тиосульфата:

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6.$$

В качестве индикатора используют крахмал, поэтому титрование ведут до обесцвечивания раствора.

Спиртовые растворы йода

10% спиртовой раствор йода готовят путем растворения йода кристаллического в 95% спирте. Препарат относится к нестойким и скоропортящимся ЛС, поскольку йод вступает в окислительно-восстановительную реакцию со спиртом:



Степень изменения препарата определяют путем установления в нем содержания кислоты йодоводородной титрованием последней стандартным раствором натрия гидроксида после обесцвечивания йода раствором натрия тиосульфата.

Количественное определение йода в препарате проводят титрованием навески стандартным раствором натрия тиосульфата.

Готовят препарат на непродолжительное время — до 1 мес. 5% и 2% растворы йода более устойчивы при хранении, так как их готовят на разбавленном (до 46%) спирте с добавлением калия йодида. При количественном анализе данных растворов определяют содержание как йода, так и калия йодида. Сначала навеску препарата титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата для определения йода (химизм — см. выше). Далее сумму йодидов оттитровывают стандартным раствором серебра нитрата (индикатор — натрия эозинат):

$$NaI + AgNO_3 \rightarrow AgI\downarrow + NaNO_3;$$

$$KI + AgNO_3 \rightarrow AgI\downarrow + KNO_3.$$

Разность между объемами раствора серебра нитрата и натрия тиосульфата включают в расчет содержания калия йодида:

$$X(\%) = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot k - V_{Na_2SO_3} \cdot k) \cdot T \cdot 100}{a},$$

где X — содержание калия йодида, %;

V — объемы стандартных растворов серебра нитрата и натрия тиосульфата, пошедших на титрование, мл;

k — поправочные коэффициенты титрантов;

T — титр по определяемому веществу (титриметрический фактор пересчета);

a — объем раствора, взятого для анализа, мл.

Кислота хлороводородная

ЛС являются растворы хлороводорода: кислота хлороводородная (содержание хлороводорода 24,8—25,2%) и кислота хлороводородная разведенная (8,2—8,4%).

Оба препарата – бесцветные прозрачные жидкости с кислой реакцией среды. Кислота хлороводородная – летучая жидкость, поэтому ее хранят в склянках с притертыми пробками. Относится к сильным кислотам, поэтому количественное определение хлороводорода в препарате можно провести методом алкалиметрии.

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

$$4HCl + MnO_2 \rightarrow MnCl_2 + Cl_2 + 2H_2O.$$

Выделяющийся хлор можно обнаружить по реакции с калия йодидом:

$$Cl_2 + 2KI \rightarrow I_2 + 2KCl.$$

С помощью этой же реакции определяют недопустимую примесь хлора в кислоте хлороводородной.

Специфическую недопустимую примесь в препарате – кислоту сернистую – открывают по реакции с молекулярным йодом. Обесцвечивание реактива указывает на присутствие последней:

$$H_2SO_3 + I_2 \rightarrow H_2SO_4 + 2HI.$$

Фармакопейной методикой количественного определения кислоты хлороводородной является алкалиметрия.

Натрия и калия хлориды

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

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

$$Na^+ + Zn^{2+} + [(UO_2)_3(CH_3COO)_8]^{2-} + CH_3COOH + 6H_2O \rightarrow$$
$$\rightarrow NaZn[(UO_2)_3(CH_3COO)_9] \cdot 6H_2O\downarrow + H^+.$$

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

$$Na^+ + [Sb(OH)_6]^- \rightarrow Na[Sb(OH)_6]\downarrow.$$

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

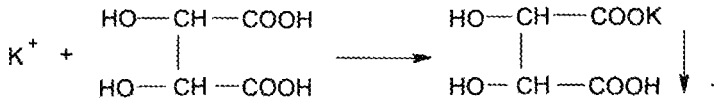
$$2K^+ + Na_3[Co(NO_2)_6] \rightarrow NaK_2[Co(NO_2)_6]\downarrow + 2Na^+.$$

Осадок не растворяется в кислоте уксусной, но растворяется в минеральных кислотах. В сильнокислой среде образуется нестойкая кислота гексанитрокобальтовая $H_3[Co(NO_2)_6]$, разлагающаяся в момент выделения.

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

Проведению реакции мешают ионы аммония, также дающие с реактивом осадок, поэтому для удаления ионов аммония соль калия предварительно прокаливают.

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



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

$$Cl^- + Ag^+ \rightarrow AgCl\downarrow.$$

Реакцию проводят в присутствии кислоты азотной в качестве вспомогательного реактива, в котором не растворяются галогениды серебра. Особенность серебра хлорида (в отличие от бромида и йо-

дида) заключается в способности легко растворяться в растворах аммиака, натрия карбоната и натрия тиосульфата:

$$AgCl + 2NH_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl;$$

$$AgCl + (NH_4)_2CO_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + CO_2\uparrow + H_2O;$$

$$AgCl + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow Na_3[Ag(S_2O_3)_2] + NaCl.$$

Количественное определение индивидуально натрия хлорида и калия хлорида проводят методом прямой аргентометрии по Мору. Титрование ведут в нейтральной среде стандартным раствором серебра нитрата в присутствии калия хромата в качестве индикатора. Серебра хлорид значительно менее растворим, чем серебра хромат. Произведение растворимости (ПР) соответственно $1{,}78 \cdot 10^{-10}$ и $2 \cdot 10^{-12}$. Поэтому хлорид-ионы осаждаются первыми:

$$NaCl + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NaNO_3.$$

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

$$2AgNO_3 + K_2CrO_4 \rightarrow Ag_2CrO_4\downarrow + 2KNO_3.$$

Обязательное условие проведения методики — соблюдение нейтральной или слабощелочной реакции среды (pH 7,0—10,0). В кислой среде хромат-ион переходит в дихромат-ион, и чувствительность индикатора резко понижается.

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

$$AgNO_3 + NaCl \rightarrow AgCl\downarrow + NaNO_3;$$

$$AgNO_{3\ (остаток)} + NH_4SCN \rightarrow AgSCN\downarrow + NH_4NO_3.$$

В качестве индикатора используют растворы солей трехвалентного железа, например аммония железа (III) сульфата (квасцы же-

лезоаммониевые — $[NH_4Fe(SO_4)_2 \cdot 12H_2O]$), которые с избыточной каплей аммония тиоцианата образуют комплексные соли красного цвета:

$$Fe^{3+} + nSCN^- \rightarrow [Fe(SCN)_n]^{3-n}.$$

Натрия и калия бромиды

Бромиды натрия и калия — белые кристаллические порошки, хорошо растворимые в воде; реакция среды водных растворов нейтральна. Натрия бромид гигроскопичен. Степень увлажнения его регламентируется путем определения потери массы при высушивании.

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

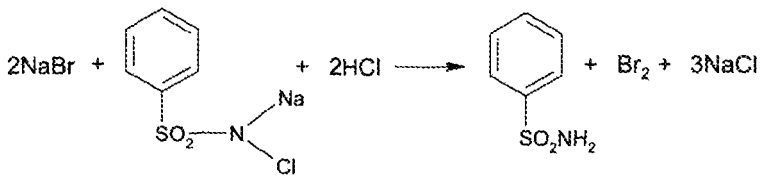
$$Br^- + Ag^+ \rightarrow AgBr\downarrow.$$

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

$$AgBr + 2NH_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Br.$$

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

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



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

$$2Fe^{3+} + 2I^- \rightarrow 2Fe^{2+} + I_2.$$

Выделяющийся йод обнаруживают в присутствии крахмала по синему окрашиванию.

Ионы бария, кальция и бромат-ион идентифицируют одним реактивом — концентрированной H_2SO_4. При добавлении реактива к испытуемому раствору не должно, согласно требованиям ГФ, появляться помутнения или окрашивания (соли бария и кальция образуют нерастворимые сульфаты, а броматы в присутствии бромидов в кислой среде выделяют бром, придающий раствору желтый цвет):

$$BrO_3^- + 5Br^- + 6H^+ \rightarrow 3Br_2 + 3H_2O.$$

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

Натрия и калия йодиды

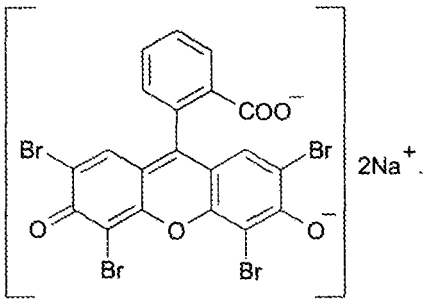
Калия и натрия йодиды — бесцветные или белые кристаллические порошки; гигроскопичны, отсыревают на влажном воздухе. Являясь энергичными восстановителями, вступают в реакцию с кислородом воздуха, выделяя при этом йод, вследствие чего порошки и растворы данных лекарственных веществ желтеют при неправильном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

ГФ регламентирует определение специфических примесей калия и натрия йодидов — таких, как ионы бария, йодата, тиосульфата. Ионы бария определяют по реакции с кислотой серной (в течение 15 мин раствор должен оставаться прозрачным). Для определения йодатов вместе с кислотой серной добавляют крахмал; при наличии примеси возникает синее окрашивание:

$$IO_3^- + 5I^- \rightarrow 3I_2^0 + 3H_2O.$$

Появление синего окрашивания после добавления 1 капли 0,1 М раствора йода (в присутствии крахмала) указывает на отсутствие тиосульфата.

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



Натрия эозинат

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

Наряду с аргентометрическим методом, для количественного определения йодидов возможно также применение перманганатометрии и других окислительно-восстановительныъх методов.

Натрия фторид

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

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

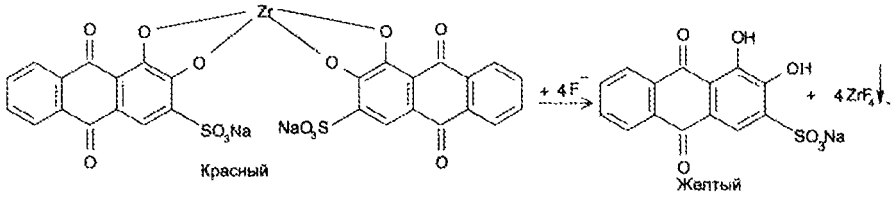
С солями бария и кальция фториды дают белый осадок:

$$Ca^{2+} + 2F^- \rightarrow CaF_2\downarrow.$$

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

$$6F^- + [Fe(SCN)_n(H_2O)_{6-n}]^{3-n} \rightarrow [FeF_6]^{3-} + n\ SCN^- + 6\text{-}nH_2O.$$

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



Выделяющийся при этом белый осадок циркония (IV) фторида может растворяться в избытке фторидов с образованием бесцветного аниона $[ZrF_6]^{2-}$.

3. НАТРИЯ НИТРИТ

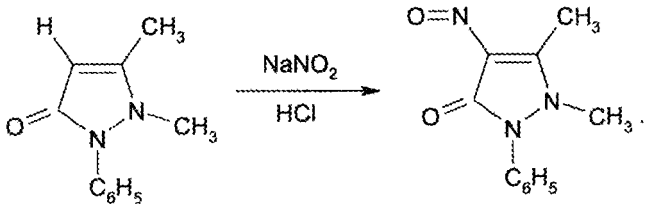
Натрия нитрит — белые или белые со слабым желтоватым оттенком кристаллы. Гигроскопичен. Водный раствор имеет слабо щелочную реакцию вследствие гидролиза. Дает характерные реакции на натрий и нитрит-ион.

Натрия нитрит в зависимости от условий проявляет свойства окислителя или восстановителя. В кислой среде диспропорционирует с образованием 2 оксидов азота (II и IV), высший оксид выделяется в виде желто-бурых паров:

$$2NaNO_2 + H_2SO_4 \rightarrow NO\uparrow + NO_2\uparrow + 2NaCl + H_2O.$$

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

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



Нитрозоантипирин (зеленого цвета)

Нитриты можно открыть по взаимодействию с дифениламином в среде концентрированной H_2SO_4 (возникает синее окрашивание).

При нанесении капли подкисленного раствора, содержащего нитрит-ион, на пропитанную калия йодидом и крахмалом бумагу появляется пятно синего цвета из-за образующегося в результате реакции йода:

$$2NaNO_2 + 2KI + 4HCl \rightarrow 2NaCl + 2KCl + I_2 + NO + H_2O.$$

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

$$5NaNO_2 + 2KMnO_4 + 3H_2SO_4 \rightarrow$$
$$\rightarrow 5NaNO_3 + 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 3H_2O.$$

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

$$2KMnO_4 + 10KI + 8H_2SO_4 \rightarrow 2MnSO_4 + 5I_2 + 6K_2SO_4 + 8H_2O;$$
$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6.$$

4. НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТ

По агрегатному состоянию представляет собой бесцветные прозрачные кристаллы состава $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$. Легко растворим в воде. В теплом сухом воздухе выветривается, во влажном воздухе слегка расплывается. При температуре около 50 °С плавится в кристаллизационной воде.

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

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

$$Na_2S_2O_3 + 2HCl \rightarrow 2NaCl + SO_2\uparrow + S\downarrow + H_2O;$$

$$\begin{array}{l|l} S_2O_3^{2-} + H_2O^0 - 2e \rightarrow 2SO_2^0 + 2H^+ & 2 \\ S_2O_3^{2-} + 6H^+ + 4e \rightarrow 2S^0 + 3H_2O^0 & 1 \end{array}$$

$$S_2O_3^{2-} + 2H^+ \rightarrow SO_2^0 + S^0 + H_2O^0.$$

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

$$Na_2S_2O_3 + 2AgNO_3 \rightarrow Ag_2S_2O_3\downarrow + 2NaNO_3.$$

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

$$Ag_2S_2O_3 + H_2O \rightarrow Ag_2S + H_2SO_4.$$

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

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

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

$$Ag_2S_2O_3 + 3Na_2S_2O_3 \rightarrow 2Na_3[Ag(S_2O_3)_2].$$

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

Специфическими примесями натрия тиосульфата являются сульфиты, сульфаты и сульфиды. Сульфиты и сульфаты определяются в одной пробе. При этом к испытуемому раствору добавляют по каплям раствор йода до желтоватого окрашивания (сульфиты при этом окисляются до сульфатов) и затем — раствор бария нитрата; жидкость должна оставаться прозрачной (помутнение указывает на наличие примеси сульфитов или сульфатов).

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

$$S^{2-} + [Fe(CN)_5NO]^{2-} \rightarrow [Fe(CN)_5NOS]^{4-}.$$

Фармакопейный метод количественного определения натрия тиосульфата — йодометрия:

$$2Na_2S_2O_3 + I_2 \rightarrow Na_2S_4O_6 + 2NaI;$$

$$\begin{array}{l|l} 2S_2O_3^{2-} - 2e \rightarrow S_4O_6^{2-} & 1 \\ I_2^0 + 2e \rightarrow 2I^- & 1. \end{array}$$

Хранят натрия тиосульфат в герметически закрытой таре.

Тема 3

АНАЛИЗ НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА, ЛИТИЯ КАРБОНАТА, СОЛЕЙ МАГНИЯ И КАЛЬЦИЯ, БАРИЯ СУЛЬФАТА, ПРОИЗВОДНЫХ БОРА

К данной группе ЛС относятся широко применяемые в медицине неорганические препараты магния, используемые парентерально — как успокаивающее, спазмолитическое, гипотензивное средство и перорально — как слабительное (магния сульфат); магния оксид — антацидное средство.

Кальция хлорид применяют в качестве источника ионов Ca^{2+}, антиаллергического и кровоостанавливающего средства. Кальция сульфат ($CaSO_4 \cdot {}^1/_2\, H_2O$) используют для наложения твердых повязок при переломах, так как он обладает способностью затвердевать при смешивании с водой, образуя дигидрат кальция сульфата.

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

Производные бора — наружные антисептические средства.

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

Свойства лекарственных веществ изучаемой группы приведены в табл. 2.

Таблица 2. Натрия гидрокарбонат, лития карбонат, производные магния, кальция, бария сульфат, производные бора

Химическая формула	Описание
$NaHCO_3$	**Натрия гидрокарбонат – Natrii hydrocarbonas** Белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Устойчив в сухом воздухе, медленно разлагается во влажном. Антацидное средство
Li_2CO_3	**Лития карбонат – Lithii carbonas** Белый кристаллический порошок, трудно растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Психотропное средство
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	**Магния сульфат – Magnesii sulfas** Белый порошок или бесцветные призматические кристаллы. Выветривается на воздухе. Легко растворим в воде, очень легко – в кипящей воде, практически нерастворим в спирте. Гипотензивное (в виде инъекций) и слабительное (перорально) средство
MgO	**Магния оксид – Magnesii oxydum** Белый мелкий легкий порошок без запаха. Практически нерастворим в воде и спирте. Растворим в разведенных хлороводородной, серной и уксусной кислотах. Антацидное средство
$CaCl_2 \cdot 6H_2O$	**Кальция хлорид – Calcii chloridum** Бесцветные призматические кристаллы без запаха. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте. Гигроскопичен, на воздухе расплывается. Противоаллергическое, противовоспалительное, гемостатическое средство

Таблица 2. Окончание

$CaSO_4 \cdot {}^1/_2 H_2O$	**Кальция сульфат жженый – Calcii sulfas ustus** Сухой мелкий аморфный порошок белого или слегка сероватого цвета. Плохо растворим в воде. Применяют для изготовления гипсовых повязок
$BaSO_4$	**Бария сульфат для рентгеноскопии – Barii sulfas pro roentgeno** Белый, тонкий, рыхлый порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, разведенных кислотах и щелочах, органических растворителях
H_3BO_3 или $B(OH)_3$	**Кислота борная – Acidum boricum** Бесцветные, блестящие, слегка жирные на ощупь чешуйки или мелкий кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, спирте и глицерине. Антибактериальное, противогрибковое, вяжущее средство
$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$	**Натрия тетраборат – Natrii tetraboras** Бесцветные, прозрачные, легко выветривающиеся кристаллы или белый кристаллический порошок. Растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, практически нерастворим в спирте, легко растворим в глицерине

АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Натрия гидрокарбонат и лития карбонат

Данные лекарственные вещества являются солями, образованными щелочными металлами и слабой кислотой угольной. Растворимая в воде соль натрия гидрокарбонат имеет слабо щелочную реакцию среды.

Подлинность ЛС проводится по катиону и аниону.

1) Реакции на ион Na^+ – см. с. 16.

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

$$Li_2CO_3 + 2HCl \rightarrow 2LiCl + CO_2\uparrow + H_2O.$$

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

$$3Li^+ + HPO_4^{2-} + OH^- \rightarrow Li_3PO_4\downarrow + H_2O.$$

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

3) Реакции на анионы HCO_3^- и CO_3^{2-} основаны на вытеснении сильной минеральной кислотой кислоты угольной из ее солей. Кислота угольная нестойка и выделяет CO_2 (в виде пузырьков газа), который дает белый осадок при пропускании через известковую воду (см. с. 14).

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

$$2\,NaHCO_3 \xrightarrow{t^\circ} Na_2CO_3 + CO_2\uparrow + H_2O\ ;$$

$$4Na_2CO_3 + 4MgSO_4 + 4H_2O \rightarrow$$
$$\rightarrow 3MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O\downarrow + 4Na_2SO_4 + CO_2\uparrow.$$

Чистота. У натрия гидрокарбоната определяют наличие менее растворимых примесей по эталону мутности №4. Если натрия гидрокарбонат используют для инъекций или для стабилизации инъекционных растворов, его раствор должен быть прозрачным.

Примесь карбонатов определяют прокаливанием. Потеря массы при этом должна быть не менее 36,6%. Чем больше примеси карбонатов, тем меньше потеря массы при прокаливании.

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

$$NaHCO_3 + HCl \rightarrow NaCl + H_2O + CO_2.$$

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

$$Li_2CO_3 + \underset{\text{Избыток}}{2HCl} \xrightarrow{t^\circ} 2LiCl + CO_2\uparrow + H_2O.$$

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

$$HCl + NaOH \rightarrow NaCl + H_2O.$$

Хранят лекарственные вещества в хорошо укупоренной таре.

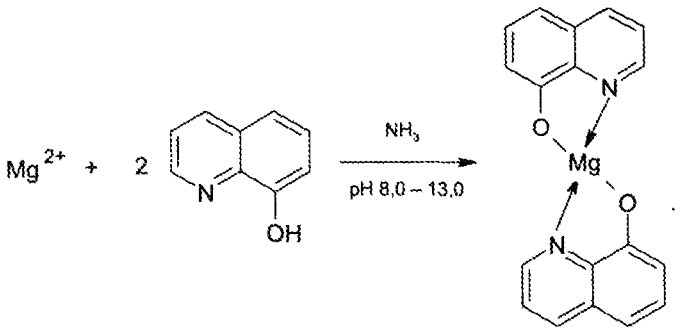
2. Производные магния и кальция

Магний и кальций обладают ярко выраженными металлическими свойствами.

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

Определение подлинности

Общие (по ФС) реакции подлинности на соединения магния и кальция — см. с. 14 и 15 соответственно. На соединения магния часто проводят реакцию с 8-оксихинолином в среде аммиачного буферного раствора (pH 8,0—13,0, нагревание ускоряет процесс); в результате выпадает желто-зеленый кристаллический осадок внутрикомплексного хелата — 8-оксихинолината магния:



Реакции на анионы — хлориды и сульфаты — см. с. 15 и 18 соответственно.

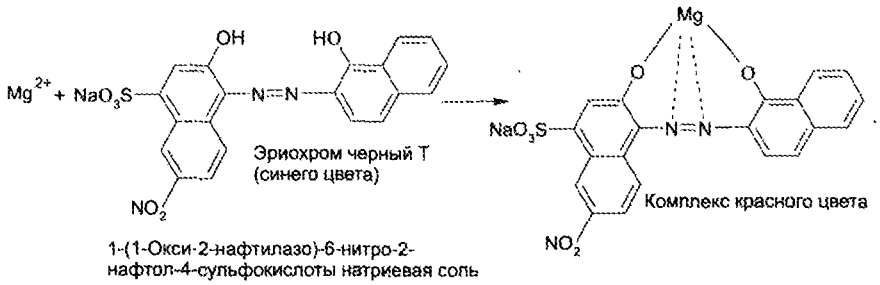
Количественное определение

Общим методом количественного определения лекарственных веществ группы магния и кальция является комплексонометрия. Стандартный раствор — раствор этилендиаминтетраацетата в виде динатриевой соли (ЭДТА). Ионы металлов образуют с ЭДТА прочные бесцветные комплексы в соотношении 1:1. Индикаторы, применяемые в данном методе, образуют с ионами металлов комплексы, окрашенные в иной цвет, чем сами свободные индикаторы.

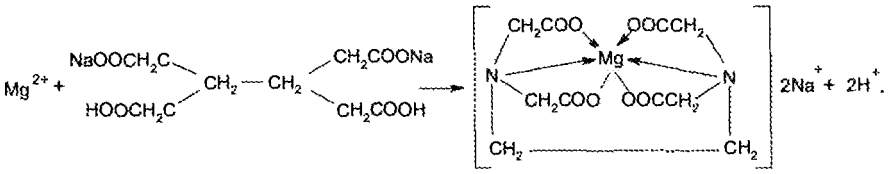
Определение солей Mg^{2+}

Условия определения: стандартный раствор — раствор ЭДТА; индикатор — эриохром черный Т; аммиачный буферный раствор, pH 9,5 – 10,0.

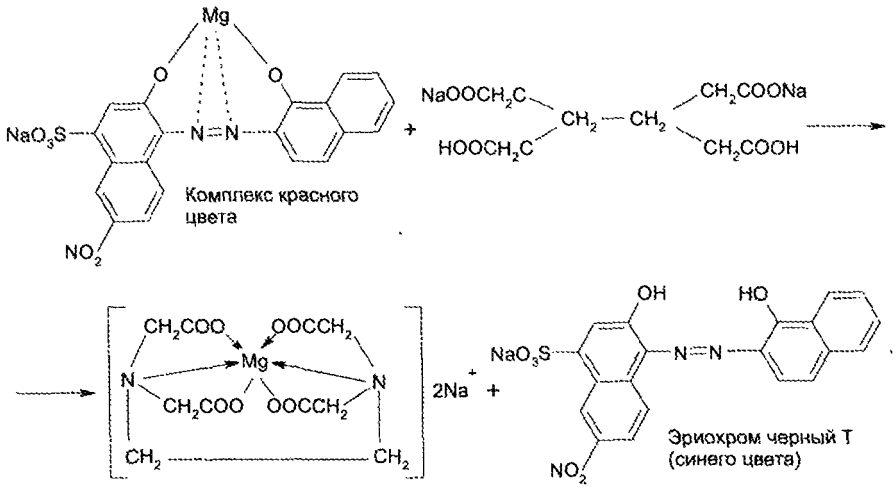
К навеске препарата, растворенной в воде, добавляют аммиачный буферный раствор и индикатор. Около 1% ионов Mg^{2+} связывается с индикатором, образуя окрашенный в красный цвет комплекс:



Затем полученный раствор титруют стандартным раствором ЭДТА:



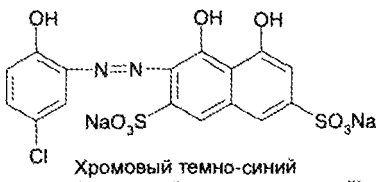
Когда все ионы Mg^{2+} оттитрованы, под действием ЭДТА начинает разрушаться менее прочный комплекс металла с индикатором:



Появление окраски свободного индикатора (синей при данном значении pH 9,5 – 10,0) покажет конец титрования.

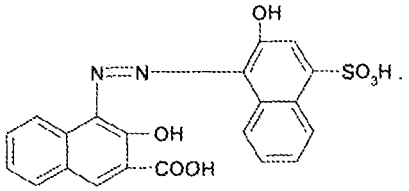
Определение солей кальция

Количественное определение солей кальция проводят в присутствии индикатора хромового темно-синего и аммиачного буферного раствора (pH 9,5 – 10,0) или с индикатором кислотой кальконкарбоновой в щелочной среде (pH > 12,0), которую добавляют в конце титрования:



Хромовый темно-синий
(кислотный хром темно-синий)

2-(5-Хлор-2-оксифенил)-азо-1,8-диоксинафталин-3,6-дисульфоновой кислоты динатриевая соль



Кислота кальконкарбоновая

3-окси-4-(2-окси-4-Сульфо-1-нафтилазо)-2-нафтойная кислота

Хранение

При хранении учитывают, что кристаллогидраты, например $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, $CaSO_4 \cdot {}^1/_2H_2O$, выветриваются, $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ — расплывается на воздухе. Магния оксид поглощает оксид углерода (IV) из воздуха, превращаясь в магния карбонат. Поэтому указанные лекарственные вещества хранят в хорошо укупоренной таре.

3. Бария сульфат для рентгеноскопии

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

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

Соли бария окрашивают пламя горелки в желтовато-зеленый цвет.

Для проведения анализа на подлинность необходимо вначале получить ионы Ba^{2+} и SO_4^{2-}, что достигается кипячением препарата с насыщенным раствором натрия карбоната:

$$BaSO_4 + Na_2CO_3 \xrightarrow{t^\circ} BaCO_3\downarrow + Na_2SO_4.$$

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

$$Na_2SO_4 + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4\downarrow + 2NaCl.$$

Осадок на фильтре растворяют в кислоте хлороводородной и в фильтрате определяют ионы бария:

$$BaCO_3 + 2HCl \rightarrow BaCl_2 + CO_2\uparrow + H_2O;$$

$$BaCl_2 + H_2SO_4 \rightarrow BaSO_4\downarrow + 2HCl.$$

Ионы бария токсичны, вызывают паралич сердечной мышцы. Поэтому анализ чистоты предусматривает обнаружение ионов бария, соединений бария, растворимых в кислотах,— таких, как бария карбонат, так как эти примеси токсичны из-за возможности их растворения в кислой среде желудка. Определение проводят путем добавления к определенному количеству препарата кислоты уксусной. Бария сульфат отфильтровывают, а в фильтрате обнаруживают ионы бария после добавления к пробе кислоты серной (жидкость должна оставаться прозрачной).

Определение примеси сульфидов проводят в вытяжке из препарата после добавления к нему кислоты хлороводородной и нагревания:

$$S^{2-} + 2H^+ \rightarrow H_2S\uparrow;$$

$$Pb^{2+} + S^{2-} \rightarrow PbS\downarrow.$$

На фильтровальной бумаге, смоченной раствором свинца ацетата и поднесенной к горлу колбы, не должно наблюдаться потемнения.

Примесь фосфатов обнаруживают в азотнокислой вытяжке из препарата после прибавления аммония молибдата:

$$PO_4^{3-} + 3NH_4^+ + 12MoO_4^{2-} + 24H^+ \rightarrow$$
$$\rightarrow (NH_4)_3[PO_4(MoO_3)_{12}] + 12H_2O.$$

Не должно наблюдаться образования желтого осадка в течение 1 ч.

Сульфиты и другие восстановители определяют в подкисленной водной вытяжке по реакции с калия перманганатом:

$$SO_3^{2-} + MnO_4^- + 6H^+ \rightarrow SO_4^{2-} + Mn^{2+} + 3H_2O.$$

В течение 10 мин не должно наблюдаться обесцвечивания жидкости.

Для применения препарата требуется его определенная дисперсность, которую определяют встряхиванием препарата с водой в мерном цилиндре. Через 15 мин граница осадка в мерном цилиндре на 50 мл должна быть не ниже отметки 12 мл.

Количественное определение бария сульфата проводят после кипячения навески препарата с кислотой хлороводородной. Оса-

док переносят на бумажный фильтр, промывают горячей водой до отрицательной реакции на хлориды. Осадок вместе с фильтром прокаливают во взвешенном тигле. Тигель после прокаливания взвешивают. Содержание бария сульфата должно быть в пределах 97,5–100,5%.

4. Производные бора

Кислота борная

Кислота борная является слабой одноосновной кислотой. Кислотные свойства она проявляет, присоединяя гидроксид-ион:

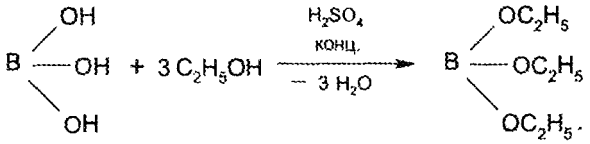
$$B(OH)_3 + HOH \leftrightharpoons B(OH)_4^- + H^+.$$

Водный раствор имеет слабокислую реакцию. Кислотные свойства кислоты борной усиливаются при ее взаимодействии с полиолоами (например, с глицерином), что используется в ее анализе.

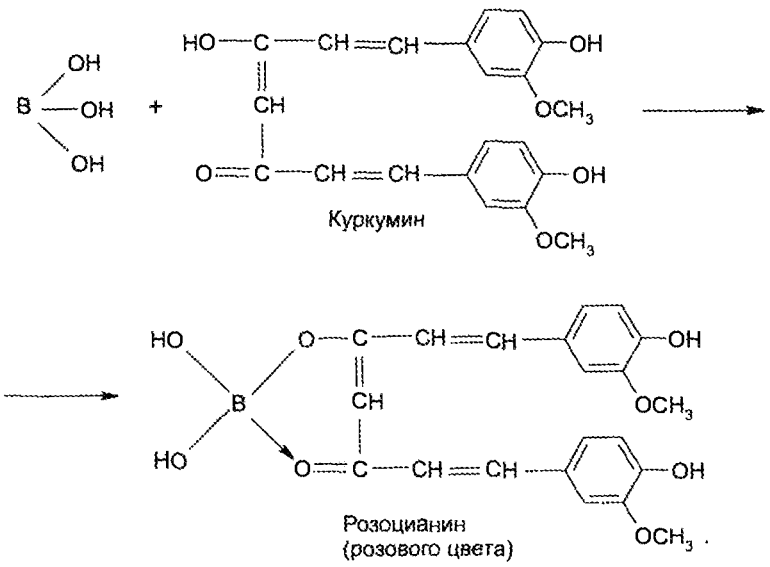
Подлинность. 1) При прокаливании кислоты борной наблюдается появление характерной стеклообразной массы оксида бора (B_2O_3):

$$B(OH)_3 \xrightarrow[-H_2O]{t^\circ} HBO_2 \xrightarrow{t^\circ} B_2O_3.$$

2) С этанолом образуется в присутствии концентрированной H_2SO_4 эфир борноэтиловый, который горит пламенем с характерной зеленой каймой:

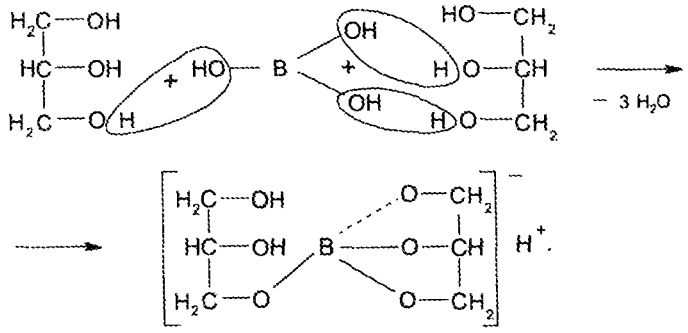


3) Реакция с куркумином. Кислота борная с природным красителем куркумином, нанесенным на фильтровальную бумагу, образует комплексное соединение розоцианин, окрашенное в розовый цвет. При дальнейшем смачивании полученного комплекса раствором аммиака образуется зеленое окрашивание, переходящее в черное:

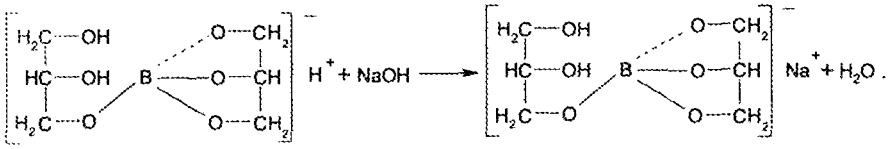


Чистота. В кислоте борной не должно быть примеси минеральной кислоты, что устанавливается по индикатору метиловому оранжевому. Сама кислота борная не меняет окраску этого индикатора (как очень слабая кислота).

Количественное определение. Для количественного определения кислоты борной используют ее свойство образовывать комплексную кислоту с глицерином, которую можно оттитровать щелочью — как более сильную, чем исходная кислота борная. Глицерин необходимо предварительно нейтрализовать щелочью, вследствие слабокислой реакции среды из-за наличия нескольких спиртовых гидроксилов:



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



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

5. Натрия тетраборат

Натрия тетраборат при растворении в воде дает щелочную реакцию среды вследствие гидролиза:

$$B_4O_7^{2-} + 5H_2O \leftrightarrows 2H_2BO_3^- + 2H_3BO_3;$$

$$H_2BO_3^- + H_2O \leftrightarrows H_3BO_3 + OH^-.$$

Анализ подлинности включает все реакции, используемые для кислоты борной, а также реакцию на Na^+.

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

$$Na_2B_4O_7 + 2HCl + 5H_2O \rightarrow 4H_3BO_3 + 2NaCl;$$

$$B_4O_7^{2-} + 2H^+ + 5H_2O \rightarrow 4\ H_3BO_3.$$

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

Хранят натрия тетраборат в хорошо укупоренной таре.

Тема 4

АНАЛИЗ СОЕДИНЕНИЙ ВИСМУТА, ЦИНКА, МЕДИ, СЕРЕБРА, ЖЕЛЕЗА, КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЖЕЛЕЗА, ПЛАТИНЫ И ГАДОЛИНИЯ

Такие ЛС, как соединения висмута, цинка, серебра, меди, железа, обладают широкой терапевтической активностью. Они применяются в качестве антисептических, подсушивающих, вяжущих, прижигающих, противовоспалительных и антианемических средств. В последнее время интенсивно разрабатываются ЛС на основе платины (цитостатические препараты), гадолиния (рентгеноконтрастные средства).

Многие металлы являются необходимыми микроэлементами для жизнедеятельности организма и входят в состав ферментов. Известно, что железо и медь участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в организме. Они необходимы для синтеза гемоглобина. При недостатке железа или меди развивается гипохромная анемия. Цинк регулирует иммунные и метаболические процессы. Недостаток цинка может привести к снижению иммунитета, нарушению роста волос, дерматиту.

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Свойства лекарственных веществ соединений металлов приведены в табл. 3.

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

Таблица 3. Общие свойства соединений висмута, цинка, меди, серебра, железа, платины, гадолиния

Химическая формула (структура)	Описание
$Bi(OH)(NO_3)_2 \cdot Bi(OH)_2NO_3 \times$ $\times BiO(NO_3) \cdot Bi_2O_3$	**Висмута нитрат основной – Bismuthi subnitras** Белый аморфный или микрокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в кислотах азотной и хлороводородной; порошок, смоченный водой, окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет. Лекарственные формы: таблетки, присыпки, мази. Входит в состав викалина, виканра и ряда других препаратов. Гастропротектор, обволакивающее, вяжущее, противовоспалительное средство. Наряду с висмута нитратом основным применяют висмута субгаллат, субсалицилат, трикалия дицитрат
$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	**Цинка сульфат – Zinci sulfas** Цинка сульфат, гептагидрат. Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается. Водный раствор имеет кислую реакцию среды. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Лекарственные формы: капли глазные; растворы для приема внутрь. Антисептическое, противовоспалительное, вяжущее, раздражающее, прижигающее, рвотное средство
ZnO	**Цинка оксид – Zinci oxidum** Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок без запаха. Поглощает углекислоту воздуха. Практически нерастворим в воде и спирте, растворим в растворах щелочей, разведенных минеральных кислотах, а также в уксусной кислоте. Лекарственные формы: присыпки, мази, пасты, линименты (для наружного применения). Подсушивающее, антисептическое, противовоспалительное средство

Таблица 3. Продолжение

$AgNO_3$	**Серебра нитрат – Argenti nitras** Бесцветные прозрачные кристаллы в виде пластинок или белых цилиндрических палочек, без запаха. Под действием света препарат темнеет. Очень легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Бактерицидное, антисептическое, вяжущее, прижигающее средство. Список А **Протаргол – Protargolum (Argentum proteinicum)** Коричнево-желтый или коричневый легкий порошок без запаха, со слегка вяжущим вкусом. Легко растворим в воде, практически нерастворим в 95% спирте, эфире и хлороформе. Гигроскопичен. Лекарственные формы: глазные капли, капли для носа; растворы для промывания (в урологии). Антисептическое, противовоспалительное, вяжущее средство **Колларгол – Collargolum (Argentum colloidale)** Зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском. Растворим в воде с образованием коллоидного раствора. Золь препарата (1:2000) имеет желтовато- или красновато-бурый оттенок, прозрачен в проходящем и слегка опалесцирует в отраженном свете. Лекарственные формы: капли глазные, капли для носа, растворы для промывания гнойных ран и в урологии, мази. Антисептическое, противовоспалительное, вяжущее средство
$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	**Меди сульфат – Cupri sulfas** Меди (II) сульфат, пентагидрат. Синие кристаллы или синий кристаллический порошок без запаха, металлического вкуса. Выветривается на воздухе. Легко растворим в воде и глицерине, почти нерастворим в 95% спирте. Лекарственные формы: глазные капли, растворы для промывания желудка. Антисептическое, вяжущее, рвотное средство

Таблица 3. Продолжение

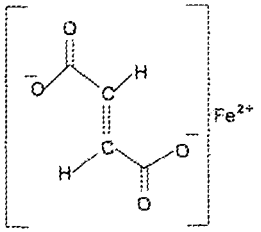
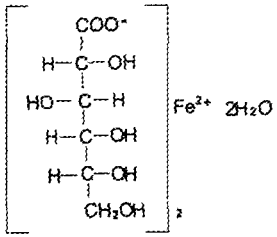
$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	**Железа сульфат – Ferri sulfas** Железа (II) сульфат, гептагидрат. Призматические прозрачные кристаллы светлого голубовато-зеленого цвета или кристаллический бледно-зеленый порошок. Растворим в воде с образованием раствора слабокислой реакции. На воздухе выветривается. Входит в состав комплексных препаратов в виде таблеток, растворов для инъекций (ферроплекс, феррум-лек и др.)
	**Железа фумарат – Ferri fumaras** Железа (II) бутендиоат, соль (1:1). Порошок от красновато-оранжевого до красно-коричневого цвета. Без запаха. Может содержать мягкие комки, которые при раздавливании оставляют желтый след. Мало растворим в воде, очень мало – в спирте. Лекарственные формы: таблетки; таблетки железа фумарата и натрия докузата пролонгированного действия. Для лечения железодефицитной анемии
	**Железа глюконат – Ferri gluconas** Железа (II) D-глюконат (2:1) дигидрат. Желтовато-серый или бледно-зеленовато-желтый тонкий порошок или гранулы, со слабым запахом жженого сахара. Растворим в воде при слабом нагревании, практически нерастворим в спирте. Раствор 1:20 имеет кислую среду по лакмусу. Лекарственные формы: капсулы, таблетки, эликсир. Для лечения железодефицитной анемии

Таблица 3. Продолжение

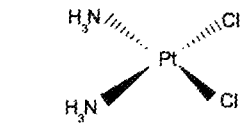
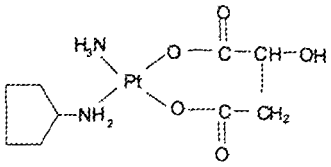
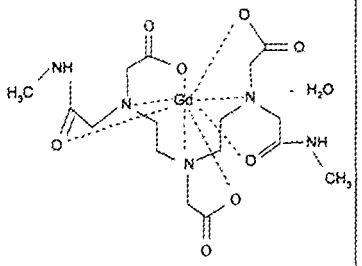
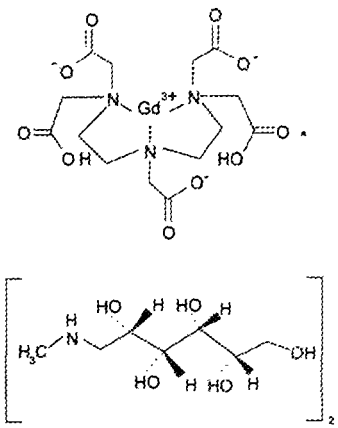
	**Цисплатин – Cisplatinum** Цис-Дихлородиамминплатина (II). Кристаллический порошок от желтого до желто-оранжевого цвета. Мало растворим в изотоническом 0,9% растворе натрия хлорида и 0,1 М растворе кислоты хлороводородной, очень мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте 95%. Лекарственная форма: раствор для инъекций. Противоопухолевое средство. Список А
	**Циклоплатам – Cicloplatamum** S-(-) Малато (амин) циклопентиламиноплатина (ii). Белый или белый с желтоватым или сероватым оттенком порошок, без запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 95%, эфире, хлороформе. Лекарственная форма: раствор для инъекций. Противоопухолевое средство. Список А
	**Гадодиамид – Gadodiamidum** Аква[N,N-бис[2-[(карбоксиметил) [(метилкарбамоил) метил]амино]этил]-глицинато(3-)] гадолиний гидрат. Белый порошок без запаха. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в этаноле, легко растворим в ацетоне и хлороформе. Лекарственная форма: раствор для внутривенных инъекций. Применяется при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга, дифференциальной диагностике вида патологического процесса. Усиливает контрастность изображения

Таблица 3. Окончание

	**Гадопентетата димеглумин для инъекций – Gadopentetate Dimeglumin Injection** Прозрачный, свободный от частиц раствор для внутривенных инъекций. Парамагнетик, ЯМР-контрастное средство

Такие препараты, как серебра нитрат, колларгол, протаргол, железо (II) сульфат, препараты платины, необходимо хранить в склянках темного стекла. Под действием света бесцветные кристаллы серебра нитрата темнеют в результате восстановления до металлического серебра:

$$AgNO_3 \xrightarrow{h\nu} Ag + NO\uparrow + O_2\uparrow.$$

Железа (II) сульфат - $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ - под действием света и кислорода воздуха может окисляться.

Растворимые соли: цинка сульфат, меди сульфат и железа (II) сульфат образованы сильной кислотой и слабым основанием, поэтому при гидролизе дают кислую реакцию среды (показано на примере цинка сульфата):

$$Zn^{2+} + 4H_2O \leftrightarrows [Zn(H_2O)_4]^{2+};$$
$$[Zn(H_2O)_4]^{2+} + H_2O \leftrightarrows [ZnOH(H_2O)_3]^{+} + H_3O^{+}.$$

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

$$BiONO_3 + H_2O \leftrightarrows BiO(OH) + HNO_3.$$

ОБЩИЕ ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В АНАЛИЗЕ

В анализе ЛС данной группы используются наиболее характерные общие химические свойства катионов тяжелых металлов:

- реакции с растворами щелочи и аммиака;
- осаждение сульфидами;
- комплексообразование;
- окисление-восстановление.

1. Соединения висмута (III)

Висмута нитрат основной – Bismuthi subnitras

Реакция с растворами щелочи и аммиака

Растворимые соли висмута (III) с растворами щелочи или аммиака образуют осадок висмута гидроксида белого цвета, нера-

створимый в избытке реактива и растворимый в минеральных кислотах:

$$Bi^{3+} + 3OH^- \rightarrow Bi(OH)_3\downarrow.$$

Реакция осаждения сульфидами

Растворы солей висмута, слегка подкисленные кислотой хлороводородной, дают коричневато-черный осадок с сульфид-ионом:

$$2Bi^{3+} + 3S^{2-} \rightarrow Bi_2S_3\downarrow.$$

Осадок нерастворим в минеральных кислотах, за исключением разбавленной кислоты азотной, в которой он растворяется с выделением свободной серы:

$$Bi_2S_3 + 8HNO_3 \rightarrow 2Bi(NO_3)_3 + 2NO + 2S\downarrow + 4H_2O.$$

Реакция используется (по ГФ) для определения подлинности ионов висмута и при выявлении примеси солей щелочных и щелочноземельных металлов. Для этого вначале осаждают ион висмута сероводородом до висмута сульфида, осадок отфильтровывают, а в фильтрате количественно по остатку после прокаливания определяют примесь.

Реакция комплексообразования с раствором калия йодида

Ион висмута с раствором калия йодида образует осадок черного цвета, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желто-оранжевого цвета, содержащего ионы тетрайодидвисмутата (III) общей формулы $[BiI_4]^-$:

$$Bi^{3+} + 3I^- \rightarrow BiI_3\downarrow \text{ (осадок черного цвета);}$$

$$BiI_3 + I^- \rightarrow [BiI_4]^- \text{ (раствор желто-оранжевого цвета).}$$

ГФ рекомендует реакцию для определения ионов висмута.

Тетрайодидвисмутат (III) калия (реактив Драгендорфа) служит общим регентом для доказательства азотсодержащих органических веществ.

Прокаливание

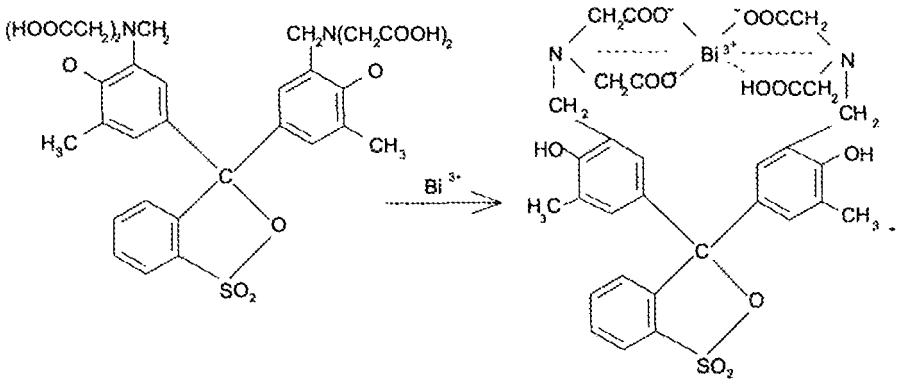
При прокаливании порошка висмута нитрата основного образуется остаток ярко-желтого цвета и выделяются бурые пары азота (IV) оксида:

$$4BiO(NO_3) \rightarrow 2Bi_2O_3 + 4NO_2\uparrow + O_2\uparrow.$$

Количественное определение

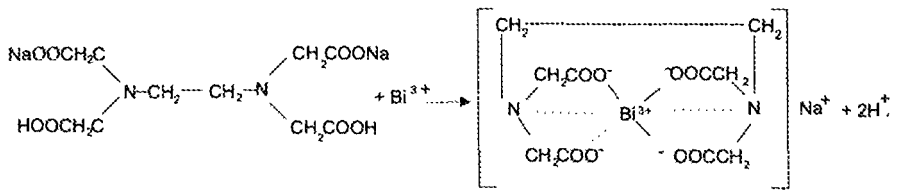
Метод комплексонометрии — способ титрования прямой. В качестве титранта используют стандартный раствор ЭДТА (динатрия эдетат или трилон Б). Индикатор — ксиленоловый оранжевый:

$$Bi^{3+} + H_6Ind \rightarrow BiH_3Ind + 3H^+;$$



Ксиленоловый оранжевый образует комплекс с металлом, окрашенный в красный цвет.

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



На последней стадии происходит разрушение комплекса металл – индикатор и образование более устойчивого комплекса металл – ЭДТА и свободного индикатора (конечная точка титрования). Конечная точка титрования достигается после того, как все ионы висмута будут оттитрованы и добавлен избыток раствора ЭДТА (1–2 капли). При этом красная окраска раствора переходит в желтую (цвет свободного индикатора):

$$\underset{\text{Красный}}{BiH_3Ind} + [ЭДТА]\,2Na \longrightarrow [Bi\,ЭДТА]\,Na + \underset{\text{Желтый}}{H_6Ind}.$$

Висмута нитрат основной не имеет постоянного состава, поэтому расчет количественного содержания ведут по висмута оксиду (Bi_2O_3), которого в препарате должно быть не менее 79,0–82,0 %.

$$Bi_2O_3 + HNO_3 \rightarrow 2Bi(NO)_3; \qquad M(1/z) = 1/2$$

$$T_{(ЭДТА/Bi_2O_3)} = \frac{C_{ЭДТА} \cdot M(1/z)_{Bi_2O_3}}{1000} = \frac{0{,}05 \cdot \frac{466}{2}}{1000} = 0{,}01165 \text{ г/мл}.$$

2. Соединения цинка

Цинка оксид (Zinci oxydum), цинка сульфат (Zinci sulfas)
Реакции с растворами щелочи и аммиака

Растворимые соли цинка с растворами щелочи и аммиака образуют осадок цинка гидроксида белого цвета:

$$Zn^{2+} + 2OH^- \rightarrow Zn(OH)_2\downarrow.$$

Цинка гидроксид амфотерен и при избытке щелочи осадок растворяется с образованием бесцветного гидроксокомплекса:

$$Zn(OH)_2 + 2NaOH \rightarrow [Zn(OH)_4]^{2-} + Na^+.$$

При добавлении избытка раствора аммиака образуется растворимый в избытке реактива бесцветный комплексный ион тетраамминцинк:

$$Zn(OH)_2 + 2NH_3 \rightarrow [Zn(NH_3)_4]^{2+} + 2OH^-.$$

Цинка гидроксид растворим в минеральных кислотах:

$$Zn(OH)_2 + 2HCl \rightarrow ZnCl_2 + 2H_2O.$$

Реакция с раствором аммиака используется (по ГФ) в анализе чистоты при определении примесей железа, меди и алюминия. Примесь не должна обнаруживаться в пределах чувствительности реакции с раствором аммиака. При наличии примесей соединений железа, меди и алюминия с раствором аммиака выпадают осадки гидроксидов соответствующих металлов и образуется ион тетрамминмеди темно-синего цвета:

$$\begin{array}{c} Fe^{3+} + 3OH^- \rightarrow Fe\ (OH)_3\downarrow; \\ Fe^{2+} + 2OH^- \rightarrow Fe(OH)_2\downarrow \rightarrow (\text{кислород, } H_2O, \text{ свет}) \rightarrow Fe(OH)_3\downarrow; \\ Al^{3+} + 3OH^- \rightarrow Al\ (OH)_3\downarrow; \\ \text{Белый осадок} \\ Cu^{2+} + 4NH_3 \rightarrow [Cu(NH_3)_4]^{2+} \\ \text{Синий раствор} \end{array}$$

Осаждение сульфидами

Растворы солей цинка образуют с сульфид-ионом осадок цинка сульфида белого цвета, легко растворимый в растворе разведенной кислоты хлороводородной и нерастворимый в кислоте уксусной:

$$Zn^{2+} + S^{2-} \rightarrow ZnS\downarrow;$$
$$ZnS + HCl \rightarrow ZnCl_2 + H_2S\downarrow.$$

Данная реакция используется (по ГФ) при определении примеси тяжелых металлов, дающих с реактивом осадки черного цвета.

Осаждение калия гексацианоферратом (II)

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

$$3Zn^{2+} + 2K^+ + 2[Fe(CN)_6]^{4-} \rightarrow K_2Zn_3[Fe(CN)_6]_2\downarrow.$$

Реакция используется для определения подлинности соединений цинка и доказательства примеси солей цинка в лекарственных препаратах.

Для соединений цинка используют также реакцию образования «зелени Ринмана». Фильтровальная бумага, смоченная растворами соли цинка и кобальта нитрата, после сжигания дает золу, окрашенную в зеленый цвет:

$$Zn^{2+} + Co(NO_3)_2 \rightarrow CoZnO_2 + NO_2\uparrow + O_2\uparrow.$$

Реакция на сульфат-ион

См. с. 16.

Количественное определение (комплексонометрия)

По ГФ титрование проводят в присутствии гексаметилентетрамина, который добавляют до создания раствора с pH 5–6; индикатор – ксиленоловый оранжевый.

3. Соединения меди

Меди сульфат – Cupri sulfas
Реакции с растворами щелочи и аммиака

Ион меди с растворами щелочи и аммиака образует осадок меди гидроксида голубого цвета:

$$Cu^{2+} + 2OH^- \rightarrow Cu(OH)_2\downarrow.$$

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

$$Cu(OH)_2 \rightarrow CuO\downarrow + H_2O.$$

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

$$Cu(OH)_2 + 4NH_3 \rightarrow [Cu(NH_3)_4]^{2+} + OH^-.$$

Реакция с раствором аммиака рекомендована ГФ для доказательства подлинности меди сульфата.

Осаждение сульфидами

Растворимые соли меди (II) с сульфид-ионом образуют осадок меди (II) сульфида черного цвета, нерастворимый в разведенной кислоте хлороводородной:

$$Cu^{2+} + S^{2-} \rightarrow CuS\downarrow.$$

Реакция используется при определении примесей солей металлов, не осаждаемых сероводородом (ионы Na^+; K^+), для предварительного осаждения ионов меди в виде меди сульфида.

Реакция с калия гексацианоферратом (II)

Растворимые соли меди с гексацианоферратом (II)-ионом образуют красно-бурый осадок комплексной соли, нерастворимый в разбавленных кислотах и растворимый в растворе аммиака с образованием комплексного иона тетраамминмеди (II) – $[Cu(NH_3)_4]^{2+}$:

$$2Cu^{2+} + [Fe(CN)_6]^{4-} Cu_2[Fe(CN)_6];$$

$$Cu_2[Fe(CN)_6] + 12NH_3 + 4H_2O \rightarrow$$
$$\rightarrow (NH_4)_4[Fe(CN)_6] + 2[Cu(NH_3)_4](OH)_2.$$

Реакция рекомендована ГФ для доказательства подлинности меди сульфата.

Реакция с калия йодидом

Растворимые соли меди (II) с калия йодидом образуют меди (II) йодид, который диспропорционирует с выделением свободного йода и труднорастворимого осадка меди (I) йодида белого цвета:

$$CuSO_4 + 2KI \rightarrow CuI_2\downarrow + K_2SO_4;$$
$$2CuI_2 \rightarrow Cu_2I_2\downarrow + I_2.$$

Восстановление металлами

Металлы (железо, цинк, алюминий) восстанавливает Cu^{2+} до металлической меди. Раствор препарата меди сульфата при сопри-

косновении с железом покрывает его красным налетом металлической меди:

$$CuSO_4 + Fe \rightarrow FeSO_4 + Cu.$$

Окрашивание пламени – соли меди (II) окрашивают пламя в зелёный цвет в присутствии кислоты хлороводородной.

Реакция на сульфат-ион см. с. 16.

Сульфат меди входит в состав реактива Фелинга, применяемого в реакциях подлинности на ЛС, обладающие восстанавливающими свойствами, – такие, как глюкоза, кислота аскорбиновая, производные альдегидов и др.

Количественное определение

ГФ регламентирует метод йодометрии. В основе метода лежит реакция восстановления Cu^{2+} до Cu^{1+} избытком калия йодида. Образующийся меди (II) йодид вследствие диспропорционирования выделяет йод в количестве, эквивалентном количеству прореагировавшего меди сульфата. Титрант – 0,1 М раствор натрия тиосульфата; индикатор – крахмал:

$$2Cu^{2+} + 4I^- \rightarrow 2CuI_2\downarrow;$$
$$2CuI_2 \rightarrow 2CuI + I_2;$$
$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6.$$

4. Соединения серебра

Серебра нитрат (Argenti nitras), протаргол (Protargolum), колларгол (Collargolum)

Реакции с растворами щелочи и аммиака

Серебра нитрат с раствором щелочи и аммиака образует осадок черного цвета – серебра оксид:

$$2Ag^+ + 2OH^- \rightarrow Ag_2O\downarrow + H_2O.$$

С избытком раствора аммиака ион серебра образует растворимый бесцветный комплекс $[Ag(NH_3)_2]^+$ – ион диамминсеребра. Реакция

с раствором аммиака применяется при определении примесей висмута, меди, свинца; при наличии примесей ионы висмута и свинца образуют белые осадки гидроксидов, ионы меди — комплексный ион тетраамминмеди (II) $[Cu(NH_3)_4]^{2+}$, окрашенный в синий цвет.

Реакции осаждения

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

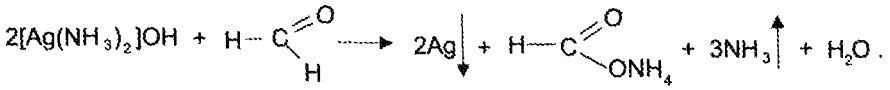
$$Ag^+ + Cl^- \rightarrow AgCl\downarrow;$$
$$AgCl + 2NH_3 \cdot H_2O \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + 2H_2O;$$
$$AgCl + (NH_4)_2CO_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + CO_2\uparrow + H_2O.$$

Реакция рекомендована ГФ в качестве испытания подлинности на ион серебра.

Для иона серебра характерны реакции осаждения с ионами S^{2-}, SO_3^{2-}, SO_4^{2-}, CrO_4^{2-}, PO_4^{3-}, $S_2O_3^{2-}$, Br-, I- и др., но все осадки растворимы в разведенной кислоте азотной, за исключением галогенидов серебра.

Реакция «серебряного зеркала»

Аммиачный раствор соли серебра вступает в реакцию с альдегидами, восстанавливающими серебро до металлического, вследствие чего образуется налет серебра на стенках пробирки в виде «серебряного зеркала»:



Реакция на нитрат-ион

С дифениламином в концентрированной H_2SO_4 образуется синее окрашивание дифенилдифенохинондиимина гидросульфата (см. с. 14).

Количественное определение

Метод тиоцианатометрии (роданометрии). Способ прямой. Титрант — 0,1 М раствор аммония тиоцианата; индикатор — железоам-

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

$$Ag^{+} + SCN^{-} \rightarrow AgSCN\downarrow;$$
$$SCN^{-} + Fe^{3+} \rightarrow [Fe(SCN)_n]^{n-3}.$$

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

Коллоидные соединения серебра

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

Определение белка

1) При сжигании 0,1—0,2 г препарата происходит обугливание и распространяется запах жженого рога.

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

Количественное определение

В колбе Кьельдаля проводят минерализацию концентрированными серной и азотной кислотами при нагревании для перевеления связанного серебра в ионное состояние. Затем проводят определение методом тиоцианатометрии (см. с. 78).

5. Соединения железа

Железо (II) сульфат — Ferri (II) sulfas
Реакция с растворами щелочи и аммиака

Растворимые соли железа (II) с раствором щелочи и аммиака образуют осадок железа (II) гидроксида белого цвета, постепенно переходящий на воздухе в железа (III) гидроксид бурого цвета.

$Fe^{2+} + 2OH^- \rightarrow Fe(OH)_2\downarrow \rightarrow$ (кислород, H_2O, свет) $\rightarrow Fe(OH)_3\downarrow$.

Реакция с раствором аммиака рекомендована ГФ для определения примеси солей меди. При наличии примеси образуется окрашенный комплекс тетраамминмеди $[Cu(NH_3)_4]^{2+}$ темно-синего цвета.

Осаждение сульфидами

Растворимые соли железа (II) с сульфид-ионом дают осадок черного цвета, растворимый в кислоте хлороводородной:

$$Fe^{2+} + S^{2-} \rightarrow FeS\downarrow;$$
$$FeS + 2HCl \rightarrow FeCl_2 + H_2S.$$

Реакция осаждения калия гексацианоферратом (III)

Растворы солей железа (II) с калия гексацианоферратом (III) образуют синий осадок железа (II) гексацианоферрата (III):

$$Fe^{2+} + 2K_3[Fe(CN)_6] \rightarrow Fe_3[Fe(CN)_6]_2;$$

возможно также образование: $KFe[Fe(CN)_6]$; $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$.

Осадок нерастворим в минеральных кислотах. В щелочной среде образуется железа (II) гидроксид.

Реакция на сульфат-ион – см. с. 18.

Количественное определение

Метод перманганатометрии. Способ прямой. Титрантом и индикатором служит 0,1 М раствор калия перманганата, титрование ведут до устойчивой розовой окраски раствора:

$$10FeSO_4 + 2KMnO_4 + 8H_2SO_4 \rightarrow$$
$$\rightarrow 5Fe_2(SO_4)_3 + K_2SO_4 + 2MnSO_4 + 8H_2O.$$

6. Комплексные соединения железа, платины и гадолиния

Методы анализа лекарственных веществ данной группы представлены в табл. 4.

Таблица 4. Комплексные соединения железа, платины, гадолиния

Лекарственное вещество	Подлинность	Количественное определение
Железа фумарат	1)Доказательство фумарат-иона (ИК-спектр); 2) доказательство иона Fe^{2+} (см. железа (II) сульфат)	Цериметрия. Прямое титрование. Титрант – 0,1М раствор церия сульфата. Индикатор – о-фенантролин, который с Fe^{2+} образует комплекс красного цвета (ферроин). В точке эквивалентности цвет меняется до зеленого
Железа глюконат	1) Доказательство глюконат-иона: а) раствор препарата дает с железа (III) хлоридом светло-зеленое окрашивание; б) тонкослойная хроматография (ТСХ); 2) доказательство иона Fe^{2+} (см. железа (II) сульфат)	Цериметрия (см. железа фумарат)
Цисплатин	1) УФ-спектр препарата должен совпадать с УФ-спектром раствора стандартного образца; 2) доказательство аммиака: кипячение препарата в смеси цинковой пыли и натрия гидроксида приводит к выделению аммиака (обнаруживают красным лакмусом): $H_6Cl_2N_2Pt + 4NaOH + +Zn + 2H_2O \rightarrow 2NH_3\uparrow + Na_2[Pt(OH)_2Cl_2] + H_2\uparrow + Na_2[Zn(OH)_4]$; 3) восстановление платины кислотой муравьиной (выпадает черный осадок металлической платины): $H_6Cl_2N_2Pt + HCOOH \rightarrow Pt\downarrow + 2NH_4Cl + CO_2\uparrow$; 3) доказательство хлорид-иона (с серебра нитратом)	1) Гравиметрия; 2) метод Кьельдаля; 3) ВЭЖХ

Таблица 4. Окончание

Циклоплатам	1) Доказательство платины: препарат дает с раствором $SbCl_3$ желтое окрашивание; 2) доказательство остатка кислоты яблочной: препарат с раствором β-нафтола в кислоте серной концентрированной при нагревании дает желто-зеленое окрашивание с синей флуоресценцией; 3) определение аммиака: к препарату прибавляют цинковую пыль, кислоту серную и нагревают; затем добавляют избыток натрия гидроксида и реактив Несслера – выделяется осадок красно-бурого цвета; 4) доказательство сложноэфирной группы – образование окрашенных гидроксаматов железа, меди, кобальта	1) Гравиметрия; 2) спектрофотометрия
Гадодиамид	1) ИК-спектроскопия; 2) атомно-адсорбционная спектроскопия	1) Атомно-адсорбционная спектроскопия; 2) ВЭЖХ

Тема 5

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ АЛИФАТИЧЕСКИХ АЛКАНОВ, ИХ ГАЛОГЕНО- И КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Освоение человеком органических веществ и выделение их из природных источников диктовалось практическими потребностями. С давних пор известны масла, жиры, сахар, крахмал и многие другие вещества.

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

Следующий период, аналитический, связан с появлением методов установления состава органических веществ. Именно в этот период было показано, что все органические соединения содержат углерод. Кроме углерода, в составе органических соединений были обнаружены такие элементы, как водород, азот, фосфор, которые в настоящее время называют элементами-органогенами. Стало ясно, что органические соединения отличаются от неорганических прежде всего по составу.

ЛС органического происхождения составляют большую часть фармацевтических препаратов. В отличие от неорганических, большинство органических соединений не являются электролитами, поэтому для их анализа обычно не могут быть применены реакции ионного типа, используемые для неорганических соединений. В то время как большинство реакций между неорганическими соединениями протекают мгновенно вследствие обмена ионами, реакции

органических веществ, как правило, идут медленно, и часто их можно остановить на стадии образования промежуточных продуктов.

Характерной особенностью органических соединений является наличие в их молекуле определенных функциональных групп. Характер таких групп не только определяет реакции подлинности, но и лежит в основе метода количественного определения органических ЛС.

В исследовании органических ЛС большое значение имеет определение физических констант. Так, для твердых ЛС характерным показателем является температура плавления ($T_{пл}$). Для характеристики отдельных ЛС служат: показатель температурных интервалов перегонки, плотность, показатель преломления и удельное вращение. Для идентификации масел и жиров характерны такие химические константы, как кислотное число, число омыления, йодное число и т.д. Эти показатели не только важны в определении подлинности ЛС, но и являются критериями чистоты.

Классификация

Лекарственные вещества, производные ациклических алканов, их галогено- и кислородсодержащие соединения разделяют на следующие подгруппы:

- **парафины и их галогенопроизводные** (галотан, хлорэтил);
- **спирты и эфиры** (спирт этиловый, глицерин, нитроглицерин, диэтиловый эфир);
- **альдегиды и их производные** (раствор формальдегида, метенамин, хлоралгидрат);
- **углеводы** (глюкоза, сахароза, лактоза, крахмал).

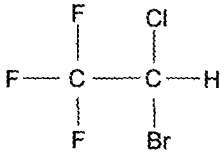
1. ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ УГЛЕВОДОРОДОВ

К данной группе относятся производные углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода заменены атомами галогена (табл. 5).

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

В соответствии со шкалой Полинга галогены являются более электроотрицательными элементами, чем атом углерода, находящийся в состоянии sp^3- гибридизации. Вследствие этого электрон-

Таблица 5. Галогенопроизводные углеводородов

Химическая структура	Описание
	**Галотан** (Фторотан) – **Halothanum** (Phthorothanum) 1,1,1-Трифтор-2-хлор-2-бромэтан. Прозрачная бесцветная, тяжелая, подвижная, легко летучая жидкость с запахом, напоминающим хлороформ; не воспламеняется. Содержит 0,01% тимола, добавляемого в качестве стабилизатора. Мало растворим в воде, смешивается с безводным спиртом, эфиром, хлороформом, трихлорэтиленом и с летучими маслами. Средство для ингаляционного наркоза
C_2H_5Cl	**Хлорэтил – Aethylii chloridum** Прозрачная бесцветная, легко летучая жидкость, со своеобразным запахом. Горит, окрашивая пламя в зеленый цвет. Трудно растворим в воде (приблизительно в 50 частях). Смешивается во всех соотношениях со спиртом и эфиром. Средство для ингаляционного (кратковременного) наркоза и местного охлаждения тканей

ная плотность ковалентной связи углерод–галоген смещена в сторону атома галогена, другими словами, связь C–Hal полярная. Пара валентных электронов, образующих эту связь, сдвинута к более электроотрицательному атому. Следовательно, повышается вероятность того, что при разрыве полярной связи оба электрона отойдут к более электроотрицательному атому.

Однако, кроме электроотрицательности, нужно учитывать и другие факторы, в частности энергию связи. Энергия связи является мерой ее прочности. Связь C–F намного прочнее, чем даже связь C–C , не говоря уже о связях C–Cl и C–Br и особенно C–I . Наблюдаемое явление объясняется поляризуемостью атомов, связанной с их размерами. Чем больше диаметр атома, тем легче он поляризуется и тем легче происходит гетеролитический разрыв связи (см. табл. 6).

Таблица 6. Основные характеристики ковалентных связей в галогеналканах

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

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Проба Бельштейна

Предварительная проба Бельштейна служит для подтверждения наличия галогена в молекуле вещества органической природы. При прокаливании препарата на медной проволоке происходит окрашивание пламени в зеленый цвет (галоидные соединения меди).

Медную проволоку длиной 10—12 см с загнутым в форме ушка концом или медную проволоку, предварительно обработанную азотной кислотой, промывают дистиллированной водой, прокаливают в пламени спиртовки до исчезновения окраски пламени. После охлаждения проволоки в ее ушко помещают 3—5 мг вещества и снова вносят в пламя. Если пламя спиртовки или газовой горелки окрашивается в зеленый цвет, можно сделать вывод о наличии в испытуемом веществе галогена. При его отсутствии характерной окраски пламени не наблюдается.

В случае положительного эффекта пробы Бельштейна для подтверждения наличия галогена в молекуле неизвестного вещества и для определения наличия хлора, брома и йода проводят дополнительные испытания путем минерализации веществ в присутствии безводного карбоната натрия. Образующиеся галогенид-ионы обнаруживают и идентифицируют известными реакциями.

Способы переведения ковалентно связанных галогенов в ионное состояние и идентификация галогенов

Минерализация фторсодержащих соединений:

1) Сплавление с металлическим натрием.
2) Сжигание в колбе с кислородом.

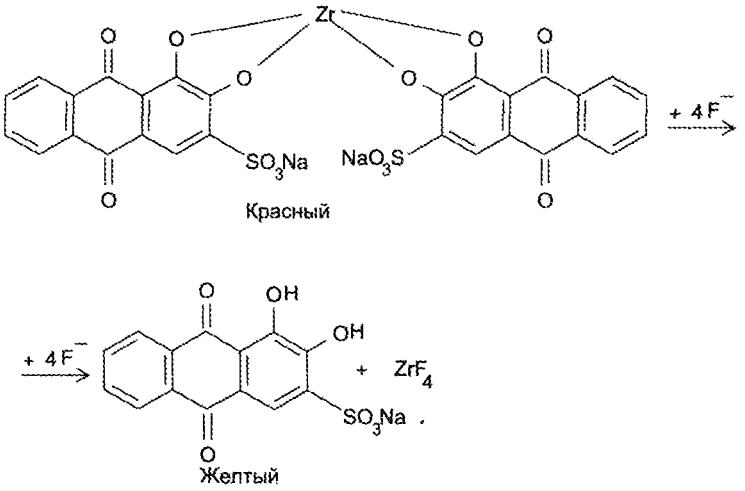
М е т о д и к а. Метод сжигания веществ в атмосфере кислорода применяется для определения галогенов (хлора, брома, йода, фтора), а также серы и фосфора. Суть метода состоит в разрушении органических веществ сожжением в атмосфере кислорода, растворении образующихся продуктов сгорания в поглощающей жидкости с последующим определенем элементов, находящихся в растворе в виде ионов.

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

Доказательство наличия фтора

1) С цирконий-ализариновым реактивом.

После нагревания с расплавленным металлическим натрием реакционную смесь разводят водой, добавляют раствор кислоты уксусной для нейтрализации щелочи и затем — смесь, состоящую из равных объемов растворов ализаринового красного С и циркония (IV) нитрата в кислоте хлороводородной; красный цвет раствора переходит в желтый:



2) Обесцвечивание раствора железа (III) тиоцианата.

Фториды обесцвечивают красного цвета раствор железа (III) тиоцианата:

$$Fe(SCN)_3 + 6F^- \rightarrow [FeF_6]^{3-} + 3SCN^-.$$

3) Образование опалесценции или белого осадка кальция фторида.

Фториды при взаимодействии с растворимыми солями кальция и бария дают белый осадок:

$$Ca^{2+} + 2F^- \rightarrow CaF_2\downarrow.$$

4) Для всех фторсодержащих соединений.

Нагревание фторсодержащих органических соединений в смеси калия хромата и концентрированной H_2SO_4 приводит к образованию кислоты фтороводородной (плавиковой). Последняя взаимодействует со стеклом, образуя маслянистые капли.

М е т о д и к а: 0,5 мл 1% раствора хромата калия нагревают с концентрированной H_2SO_4 в пробирке на водяной бане в течение 5 мин. Раствор легко смачивает стенки пробирки, не оставляя масляных капель. К раствору добавляют 0,01 г фторсодержащего препарата и снова нагревают в течение 5 минут. Раствор не смачивает стенки пробирки, оставаясь в виде масляных капель.

Минерализация хлор- и бромсодержащих соединений

1) Нагревание с кристаллическим натрия гидрокарбонатом.

2) Нагревание с водным (левомицетин) или спиртовым (хлорэтил) раствором натрия гидроксида.

3) Восстановление цинковой пылью в кислой или щелочной среде при нагревании (бромкамфора).

4) Сжигание в колбе с кислородом.

Минерализация йодсодержащих соединений

1) Нагревание кристаллического препарата в сухой пробирке (выделение фиолетовых паров йода).

2) Нагревание с концентрированной кислотой серной.

3) Нагревание со спиртовым раствором серебра нитрата.

4) Сжигание в колбе с кислородом.

АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

***Галотан** (фторотан).*

Подлинность. 1) Минерализация с последующим определением фторид-иона по реакции с цирконий-ализариновым комплексом.

Методика: 0,5 мл препарата нагревают с 0,05 г расплавленного металлического натрия, охлаждают, осторожно прибавляют 2 мл воды, раствор фильтруют и к фильтрату прибавляют 0,5 мл кислоты уксусной ледяной. 0,1 мл полученного раствора прибавляют к 0,2 мл смеси, состоящей из равных объемов свежеприготовленного раствора ализаринового красного С и 0,1% раствора циркония нитрата в кислоте хлороводородной; красный цвет раствора переходит в светло-желтый.

2) После прибавления раствора фторотана к концентрированной H_2SO_4 препарат должен находиться в нижнем слое. Плотность фторотана (1,865–1,870) больше, чем концентрированной H_2SO_4 (1,8300–1,8350). Это испытание позволяет также отличить фторотан от хлороформа, имеющего плотность 1,474–1,483.

3) ИК-спектры препарата и стандартного образца фторотана должны быть идентичны.

У фторотана определяют также показатель преломления и температуру кипения.

Чистота. ФС на фторотан регламентирует определение предела кислотности или щелочности, хлоридов и бромидов, свободных хлора и брома, нелетучего остатка.

1) *Кислотность или щелочность.* Препарат встряхивают с охлажденной водой. На нейтрализацию водной вытяжки должно расходоваться определенное количество стандартных растворов натрия гидроксида и кислоты хлороводородной.

2) *Хлориды и бромиды.* К водной вытяжке из препарата добавляют кислоту азотную и раствор серебра нитрата. Не должна появляться опалесценция.

3) *Свободные хлор и бром.* К водной вытяжке из препарата прибавляют раствор калия йодида и крахмал. Если хлор и (или) бром присутствуют в водной вытяжке, пройдет реакция их (как окислителей) с калия йодидом (восстановителем) с образованием свободного йода и появлением синего окрашивания.

4) *Летучие примеси* определяют методом ГЖХ.

В препарате определяют также содержание тимола, добавляемого в качестве консерванта. Количественное определение примеси

проводят с помощью фотоэлектроколориметрии (ФЭК), измеряя оптическую плотность окрашенного соединения, полученного при взаимодействии галотана с титана диоксидом.

Статья Британской фармакопеи регламентирует определение тимола в галотане с помощью ГЖХ.

Хлорэтил

Подлинность. Идентификацию хлорэтила проводят после предварительной минерализации спиртовым раствором гидроксида калия при нагревании с обратным холодильником:

$$C_2H_5Cl + KOH \xrightarrow[\text{Спирт}]{t^\circ} H_2C{=}CH_2 + KCl + H_2O.$$

Охлажденный раствор дает характерную реакцию на хлориды:

$$KCl + AgNO_3 \longrightarrow AgCl + KNO_3.$$

Препарат испаряется при комнатной температуре. Температура кипения хлорэтила 12—13 °С. Для определения температуры кипения в цилиндр, снабженный пробкой и трубкой, охлаждаемый снаружи ледяной водой, наливают 5 мл хлорэтила, закрывают пробкой, в трубке которой находится термометр с обернутым марлей шариком. Конец марли опускают в жидкость, а шарик термометра находится на поверхности хлорэтила. Ледяную воду заменяют на воду температуры 24—26 °С и наблюдают за температурой кипения. Препарат должен испариться при 12—13 °С.

Плотность 0,919—0,923 при 0 °С (определяют предварительно охлажденным ареометром в цилиндре, который охлаждается ледяной водой).

Чистота. 1) *Кислотность.* Препарат встряхивают в делительной воронке с ледяной водой. К водному слою добавляют индикатор бромтимоловый синий. Окраска раствора должна измениться от прибавления определенного количества 0,05 н. раствора натрия гидроксида.

2) *Спирт этиловый.* Недопустимую примесь спирта этилового определяют по реакции образования йодоформа:

$$C_2H_5OH + 4I_2 + NaOH \rightarrow CHI_3\downarrow + 5KI + HCOONa + 5H_2O.$$

Так как примесь спирта этилового является недопустимой, добавление реактивов к водной вытяжке из препарата не должно приводить к появлению мути.

3) *Органические примеси.* Препарат смешивают с концентрированной H_2SO_4 в пробирке, погруженной в ледяную воду. Полученный раствор должен оставаться бесцветным (органические примеси обугливаются).

2. СПИРТЫ

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

К лекарственным веществам группы алифатических спиртов относятся спирт этиловый и глицерин (табл. 7).

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

Таблица 7. Лекарственные вещества группы алифатических спиртов

Химическая структура	Описание
C_2H_5OH	**Спирт этиловый 95% – Spiritus aethylicus 95%** Прозрачная, бесцветная, подвижная жидкость с характерным спиртовым запахом. Кипит при 78 °С. Легко воспламеняется, горит синеватым, слабо светящимся бездымным пламенем. Смешивается во всех отношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном и глицерином
$CH_2(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$	**Глицерин – Glycerinum** Густая, прозрачная, бесцветная или почти бесцветная гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и спиртом, мало смешивается с эфиром

С увеличением числа гидроксильных групп повышаются относительная плотность и температура кипения спиртов. Спиртам присущи очень высокие по сравнению с представителями таких классов органических соединений, как алканы, тиолы, амины, температуры кипения, например температура кипения этанола 78 °С , хлорэтана – 13 °С, а этана – 88,5 °С . Эти различия объясняются особенностями строения спиртов. Атом кислорода в молекуле спирта обладает большой электроотрицательностью и оттягивает на себя электронную плотность связанных с ним атомов, в частности атома водорода. Связь O–H в молекуле спирта сильно поляризована.

Электронная плотность на атоме водорода оказывается пониженной, поэтому он может взаимодействовать с неподеленной парой электронов атома кислорода другой молекулы спирта. Между 2 молекулами возникает водородная связь. Молекулы, связанные между собой водородными связями, образуют ассоциаты.

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

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

Связь C=O вследствие ее полярности способна к гетеролитическому разрыву. Атом углерода, связанный с гидроксильной группой, несет частичный положительный заряд и может выступать в роли электрофильного центра, следовательно, подвергаться атаке нуклеофильным реагентом, а благодаря наличию в молекуле спирта атома кислорода с

неподеленной парой электронов спирты способны выступать в роли нуклеофильных реагентов в реакциях с другими соединениями.

Кислотные свойства

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

$$2C_2H_5OH + 2Na \rightarrow 2C_2H_5ONa + H2\uparrow.$$

В присутствии следов влаги алкоголяты разлагаются до исходных спиртов. Это доказывает, что спирты — более слабые кислоты, чем вода. Другим доказательством слабых кислотных свойств спиртов является отсутствие у них способности образовывать алкоголяты при действии щелочей.

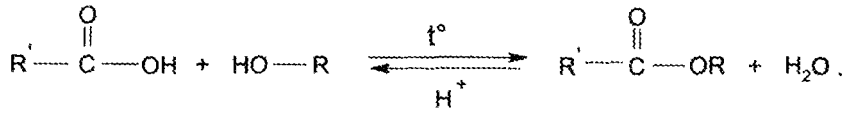
Основные свойства

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

$$C_2H_5OH + HCl \leftrightarrows [C_2H_5OH_2]^+Cl^-.$$

Нуклеофильное замещение

При действии на спирты минеральной или органической кислоты образуются сложные эфиры:



Реакции окисления

Первичные спирты окисляются до альдегидов, которые в свою очередь могут окисляться до карбоновых кислот. Вторичные спирты окисляются до кетонов. Третичные спирты более устойчивы к окислению. Если окисление все же происходит, то при этом наблюдается разрыв углеродной цепи и образуются карбоновые кис-

лоты (или кетоны), содержащие меньшее число атомов углерода, чем исходный спирт.

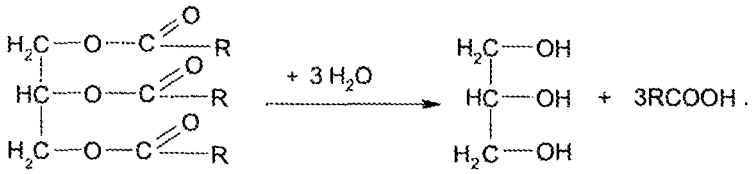
Окисление спиртов обычно проводят сильными окислителями — хромовой смесью или смесью перманганата калия с серной кислотой.

Получение

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

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow[\text{Зимаза}]{\text{Фермент дрожжей}} 2\,C_2H_5OH + 2\,CO_2.$$

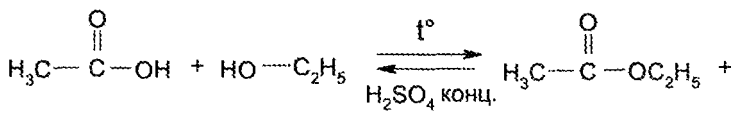
Глицерин впервые был выделен из жиров К. Шееле в 1779 г. Этот способ, заключающийся в гидролизе жиров как триглицеридов под действием липаз или других катализаторов, лежит в основе современного получения глицерина:



АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Спирт этиловый 95%

Подлинность. 1) *Образование этилацетата.* Испытание основано на способности спиртов (в частности, этилового) к реакции этерификации, в результате которой из сложных эфиров, полученных при взаимодействии этанола с карбоновыми кислотами с малым числом атомов углерода, образуются продукты с приятным фруктовым или цветочным запахом:



2) *Образование йодоформа.* При нагревании спирта этилового с иодом в щелочной среде ощущается характерный запах йодоформа и постепенно образуется желтый осадок йодоформа:

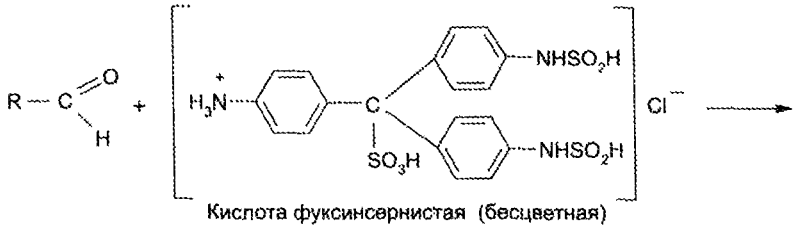
$$C_2H_5OH + 4I_2 + 6NaOH \rightarrow CHI_3\downarrow + 5NaI + HCOONa + 5H_2O.$$

Данная реакция неспецифична. В нее вступают и некоторые другие вещества (например, кетоны, оксикислоты).

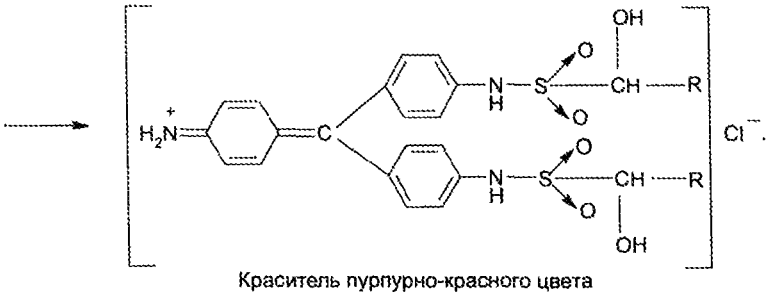
При действии сильных окислителей спирт этиловый окисляется до ацетальдегида и далее до кислоты уксусной. Так, спирт этиловый окисляют калия перманганатом в H_2SO_4 в пробирке и одновременно накрывают пробирку фильтровальной бумагой, смоченной растворами натрия нитропруссида и пиперидина. Образующийся в результате окисления спирта летучий ацетальдегид дает с указанными реактивами синее пятно.

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

Примесь альдегидов определяют с помощью метода ФЭК по реакции с кислотой фуксинсернистой. При взаимодействии альдегидов с бесцветной кислотой фуксинсернистой образуется краситель арилметанового ряда пурпурно-красного цвета:



Кислота фуксинсернистая (бесцветная)



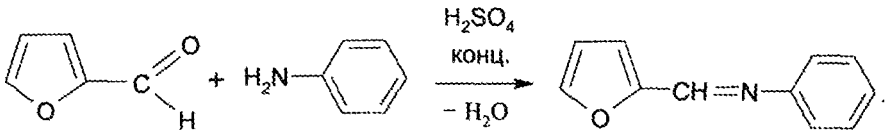
Краситель пурпурно-красного цвета

Спирт метиловый и другие летучие вещества определяют методом ГЖХ.

Наличие примеси *восстанавливающих веществ* определяют по реакции испытуемого спирта с калия перманганатом. Для этого к пробе спирта этилового при температуре 15 °С добавляют определенное количество калия перманганата. При стоянии красно-фиолетовая окраска смеси постепенно изменяется и должна достигнуть окраски эталона не ранее чем через 20 мин.

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

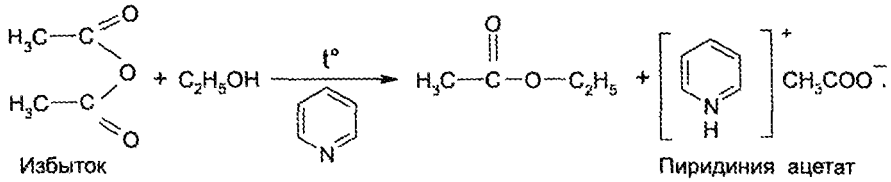
Фурфурол определяют реакцией образования окрашенного основания Шиффа с анилином:



Количественное определение. ФС на спирт этиловый 95% не предусматривает его количественного определения. Среди известных методов количественного анализа препарата оптимальным является ГЖХ.

Титриметрически спирт этиловый можно определить методом ацетилирования. Суть метода, проходящего в 3 этапа, заключается в образовании сложного эфира при взаимодействии спиртов (а также фенолов и енолов) с ангидридом уксусным, гидролизе избытка ангидрида уксусного и титровании получившейся после гидролиза кислоты уксусной.

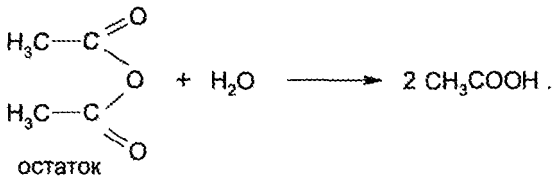
На 1-м этапе спирт этиловый кипятят с ангидридом уксусным в присутствии безводного пиридина на песчаной бане с обратным холодильником:



Избыток

Пиридиния ацетат

На 2-м этапе остаток ангидрида уксусного подвергают гидролизу:



На 3-м, последнем этапе выделившуюся кислоту уксусную оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида:

$$CH_3COOH + NaOH \rightarrow CH_3COONa + H_2O.$$

Параллельно проводят контрольный опыт, данные которого учитывают при расчете:

$$C = \frac{(V_{к.о} - V_{о.о}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a},$$

где С — содержание этанола, %;

$V_{к.о.}$ — объем 0,1М раствора NaOH, пошедший на титрование контрольного опыта, мл;

$V_{о.о.}$ — объем 0,1М раствора NaOH, пошедший на титрование основного опыта, мл;

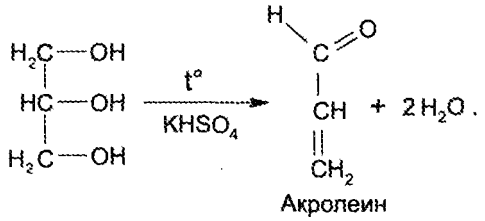
k — поправочный коэффициент;

Т — титриметрический фактор пересчета;

а — объем анализируемой пробы, мл.

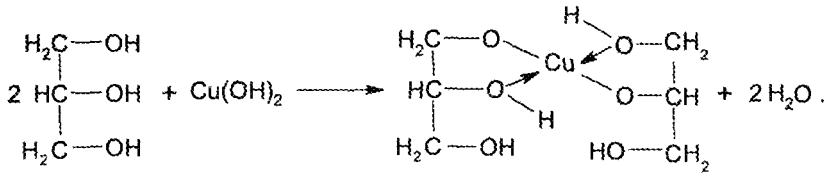
Глицерин

Подлинность. Дегидратация глицерина в присутствии калия гидросульфата приводит к образованию непредельного альдегида — акролеина, характеризующегося неприятным специфическим и раздражающим запахом:



Акролеин

Глицерин как многоатомный спирт проявляет более сильные кислотные свойства и взаимодействует не только с металлическим натрием, но и с гидроксидами металлов. Так, с меди гидроксидом образуется комплекс синего цвета:



Меди глицерат (синего цвета)

Чистота. ФС на препарат регламентирует определение таких показателей, как плотность, температура кипения, предел кислотности и щелочности.

У глицерина определяют примеси альдегидов, эфиров, этиленгликоля и др.

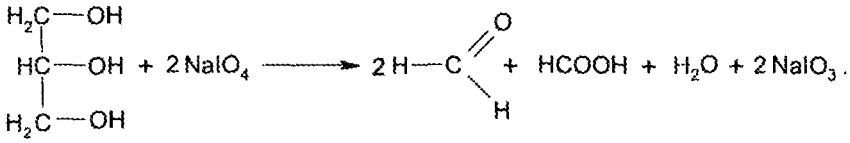
Количественное определение глицерина можно провести различными методами, например с помощью кислотно-основного титрования или по реакции окисления препарата перйодатами.

Вариантами кислотно-основного титрования глицерина являются ацетилирование и алкалиметрия. При алкалиметрическом определении глицерина навеску препарата нагревают с избытком титрованного раствора натрия гидроксида. Затем остаток натрия гидроксида оттитровывают стандартным раствором кислоты хлороводородной.

Окисление глицерина перйодатами (реакция Малапрада) как многоатомного спирта со смежными гидроксильными группами происходит по общей схеме:

$$HOCH_2\text{-}(CHOH)_n\text{-}CH_2OH + (n + 1)\ IO_4^- \rightarrow$$
$$\rightarrow (n + 1)\ IO_3^- + 2CH_2O + n\ HCOOH + H_2O.$$

В соответствии с этой схемой окисление глицерина стандартным раствором натрия перйодата приводит к образованию 2 молекул формальдегида и 1 молекулы кислоты муравьиной:



Выделившуюся в эквивалентном по отношению к глицерину количестве кислоту муравьиную оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида:

$$HCOOH + NaOH \rightarrow HCOONa + H_2O.$$

Параллельно проводят контрольный опыт.

3. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

Простыми эфирами называют производные спиртов и фенолов, в которых атом водорода гидроксильной группы заменен на углеводородный радикал. Простые эфиры имеют общую формулу: R—O—R.

Медицинскими препаратами алифатического простого эфира — диэтилового — являются эфир медицинский и эфир для наркоза (табл. 8).

Таблица 8. Препараты эфира диэтилового

Химическая структура	Описание
C_2H_5—O—C_2H_5	**Эфир медицинский – Aether medicinalis** Бесцветная, прозрачная, весьма подвижная, легко воспламеняющаяся летучая жидкость со своеобразным запахом. Пары эфира с воздухом, кислородом и оксидом азота (I) в определенных концентрациях образуют взрывчатую смесь. Растворим в 12 частях воды, смешивается в любых соотношениях со спиртом 95%, бензолом, хлороформом, петролейным эфиром, жирными и эфирными маслами **Эфир для наркоза стабилизированный – Aether pro narcosi stabilisatum** Препарат стабилизирован антиоксидантом *n*-фенилендиамином

Простые эфиры представляют собой бесцветные жидкости, плотность которых меньше плотности воды. Простые эфиры кипят при более низких температурах, чем соответствующие спирты, несмотря на то что они содержат удвоенное количество атомов углерода. Например, температура кипения этанола 78 °С, а эфира диэтилового — 36 °С. Это различие объясняется неспособностью простых эфиров образовывать водородные связи. По той же причине плотность эфиров меньше, чем соответствующих спиртов.

Основные свойства

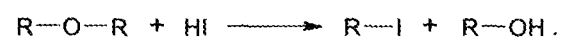
Простые эфиры проявляют свойства оснований за счет наличия в молекуле атома кислорода, имеющего неподеленную электронную пару. Основные свойства у алифатических простых эфиров выражены сильнее, чем у спиртов. Алифатические эфиры — более сильные основания, чем ароматические. Поэтому при действии минеральных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

Диалкилоксонийхлорид

Оксониевые соли легко гидролизуются при действии воды.

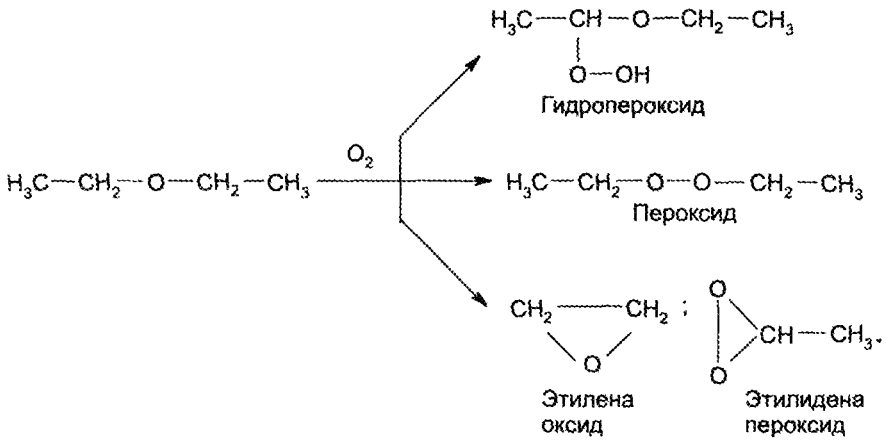
Расщепление простых эфиров

Простые алифатические эфиры и арилалифатические эфиры (в отличие от диариловых) расщепляются при действии бромоводородной или йодоводородной кислот. В результате получаются соответствующие галогеналкан и спирт:



Окисление простых эфиров

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



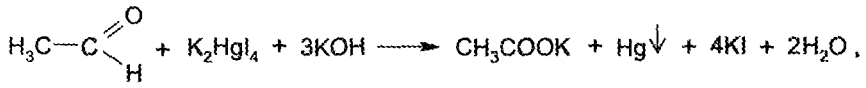
Способность эфира медицинского к окислению необходимо учитывать при работе с ним. Проба на наличие пероксидных соединений проводится с раствором калия йодида. Если в эфире содержатся перекисные соединения, они окисляют калия йодид до свободного йода, окрашивающего и эфирный, и водный слои в желтый цвет:

$$C_2H_5{-}O{-}O{-}C_2H_5 + 2KI + 2H_2O \rightarrow C_2H_5{-}O{-}C_2H_5 + I_2 + 2KOH.$$

Во время проведения анализа поблизости не должно находиться источников огня.

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

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



При анализе на эту же примесь эфира для наркоза добавление реактива Несслера не должно вызывать ни окраски, ни помутнения реактива. Допускается слабая опалесценция.

У эфира медицинского и эфира для наркоза определяют такие показатели, как плотность, кислотность, нелетучий остаток, содержание воды.

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

Хранят препараты эфира по списку Б в герметически укупоренных склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте, вдали от огня.

4. СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ (АЛИФАТИЧЕСКИЕ)

К данной группе относятся нитроглицерин и его препараты (табл. 9), а также эринит (пентаэритрита тетранитрат).

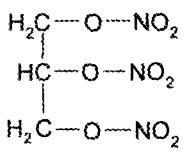
Нитроглицерин применяется в различных лекарственных формах:

- пероральных: таблетки нитрогранулонга мите – 2,9 мг и форте – 5,2 мг; нитрокор – 6,5 мг в микрокапсулах, сустак мите и форте – соответственно 2,6 и 6,4 мг, сустонит по 2,6; 6,5 и 15 мг, нитронг мите и форте – соответственно 2,6 и 6,5 мг, нитро-мак ретард – капсулы по 2,5 и 5 мг;
- трансдермальных: нитро 2% мазь, мазь нитронг, пластыри и диски – депонит по 16 или 32 мг, нитродерм TTS по 25 и 50 мг, нитродиск, нитро-дур, трансдерм-нитро;
- буккальные: тринитролонг по 1; 2 и 4 мг, сусадрин и сускард по 1; 2; 3 и 5 мг;
- аэрозольные: нитролингвал-аэрозоль.

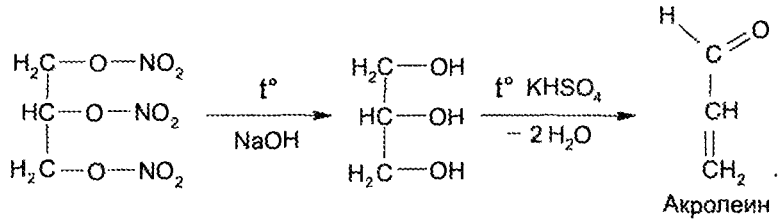
Соприкосновение с кожей даже малого количества препарата может вызвать сильную головную боль.

Обращаться с осторожностью при переливании, отвешивании, хранении, так как препарат взрывоопасен.

Таблица 9. Свойства нитроглицерина и его препаратов

Химическая структура	Описание
	**Нитроглицерин – Nitroglycerinum** Глицерина тринитрат. Бесцветная или бледно-желтая маслообразная жидкость. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, эфире. Антиангинальное средство

Подлинность нитроглицерина (спиртового раствора) доказывают по образованию акролеина. Для этого 10 мл препарата смешивают с 1 мл раствора натрия гидроксида и выпаривают на водяной бане до полного удаления спирта, остаток смешивают с 1,5 г измельченного калия гидросульфата и нагревают до вспенивания и начинающегося обугливания; появляется острый характерный запах акролеина:



Акролеин

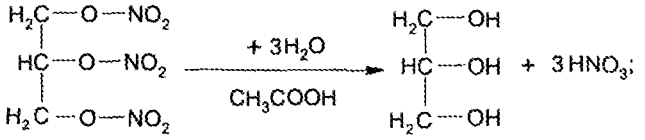
Нитроглицерин дает также характерную реакцию на нитраты (см. с. 89).

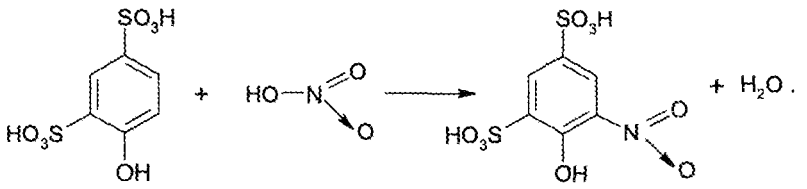
Чистота. В препарате определяют предел кислотности, неорганические нитраты, сопутствующие вещества.

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

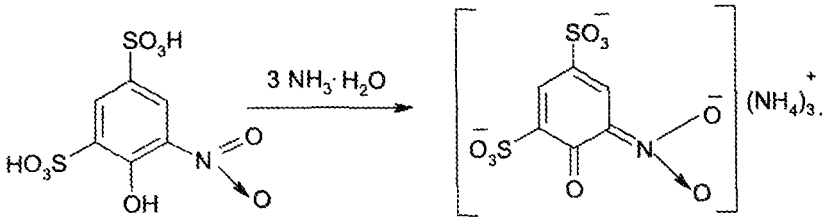
Так, нитроглицерин в спиртовом растворе определяют в присутствии пиридина титрованием стандартным раствором тетрабутиламмония гидроксида. Конец титрования определяют потенциометрически (Британская фармакопея, 2001).

Спектрофотометрически нитроглицерин определяют после гидролиза в присутствии кислоты уксусной с последующим взаимодействием образовавшейся кислоты азотной с реактивом – кислотой фенолдисульфоновой:





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



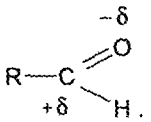
Оптическую плотность полученного раствора, окрашенного в желтый цвет, измеряют при длине волны 410 нм.

Хранение. Список Б. Небольшими количествами, в хорошо укупоренных склянках, в прохладном, защищенном от света месте, вдали от огня.

5. АЛЬДЕГИДЫ

Органические лекарственные вещества, содержащие альдегидную группу, или их функциональные производные очень разнообразны по химической структуре и применению. Свойства лекарств, относящихся к алифатическим альдегидам и их производным, представлены в табл. 10.

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

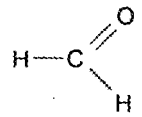
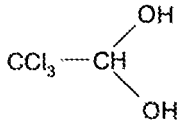
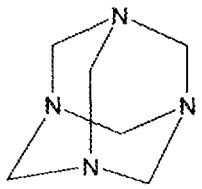


Наиболее характерны для них реакции окисления и нуклеофильного присоединения.

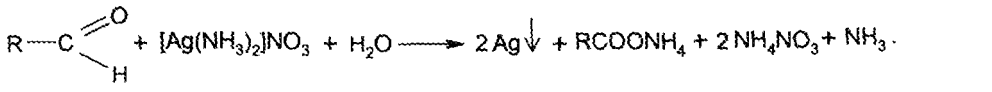
Реакции окисления

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

Таблица 10. Свойства лекарственных веществ группы альдегидов

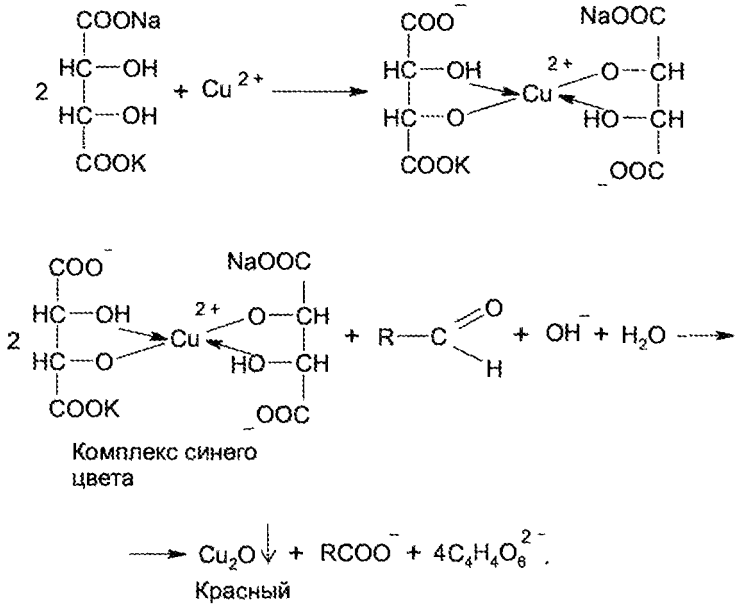
Химическая структура	Описание
	**Раствор формальдегида – Solutio Formaldehydi** Прозрачная, бесцветная жидкость со своеобразным острым запахом. Смешивается в любых соотношениях с водой и спиртом. Стабилизируют прибавлением спирта метилового, не более 1%. Антисептическое средство
	**Хлоралгидрат – Chloralum hydratum** 2,2,2-Трихлорэтандиол-1,1. Бесцветные, прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок с характерным острым запахом. Гигроскопичен. На воздухе медленно улетучивается. Очень легко растворим в воде, спирте 95% и эфире, легко растворим в хлороформе. Снотворное, противосудорожное средство
	**Метенамин** (Гексаметилентетрамин) – **Methenaminum** (Hexamethylenetetraminum) 1,3,5,7-Тетраазатрицикло [3.3.1.1.^{3,7}] декан. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, при нагревании улетучивается, не плавясь. Легко растворим в воде, растворим в спирте 95% и хлороформе, очень мало растворим в эфире. Уроантисептическое средство

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



2) *Реакция с реактивом Фелинга.* Реактив Фелинга состоит из 2 растворов. Раствор № 1 представляет собой водный раствор меди

сульфата, подкисленный малым количество кислоты серной. Раствор № 2 – это щелочной раствор калия-натрия тартрата. Реактивом служит смесь равных объемов обоих растворов. При взаимодействии альдегидов с реактивом Фелинга образуется кирпично-красный осадок меди (I) оксида:

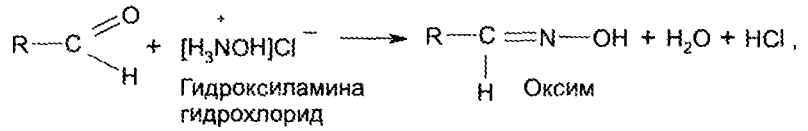


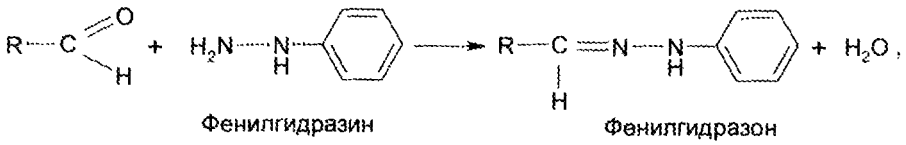
3) *Реакция с реактивом Несслера.* Реактив является щелочным раствором калия тетрайодмеркурата. При взаимодействии с ним альдегиды дают осадок металлической ртути серого или черного цвета:

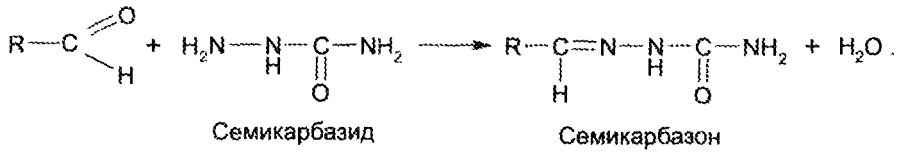
Следует отметить, что реакция с реактивом Несслера является более чувствительной, поэтому она применяется главным образом для обнаружения примесей альдегидов в других лекарственных средствах.

Нуклеофильное присоединение

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

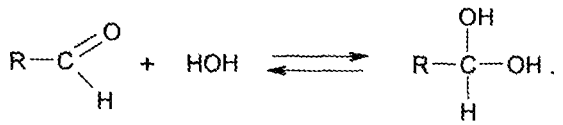






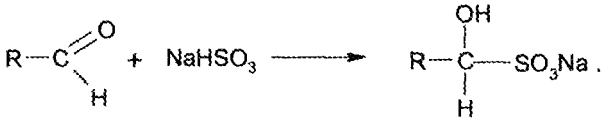
Оксимы, гидразоны и семикарбазоны, как правило, являются нерастворимыми соединениями с характерными температурами плавления. Поэтому данные реакции применяют для качественного и количественного (гравиметрического) определения альдегидов. Образование оксимов лежит в основе оксимного титрования, используемого для количественного определения лекарственных веществ. Выделяющаяся в результате реакции кислота хлороводородная оттитровывается стандартным раствором щелочи. Эти же реакции используют и в синтезе лекарственных веществ.

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

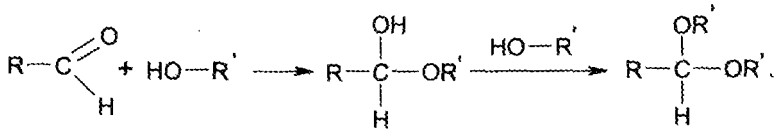


Иногда, при наличии некоторых атомов или функциональных групп, можно получить устойчивые соединения, например хлоралгидрат.

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



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



Полуацеталь Ацеталь

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

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

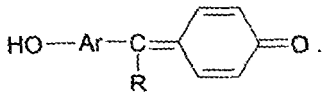
5) *Полимеризация.* В водных растворах при определенных условиях альдегиды, в том числе формальдегид, могут полимеризоваться:

Параформ

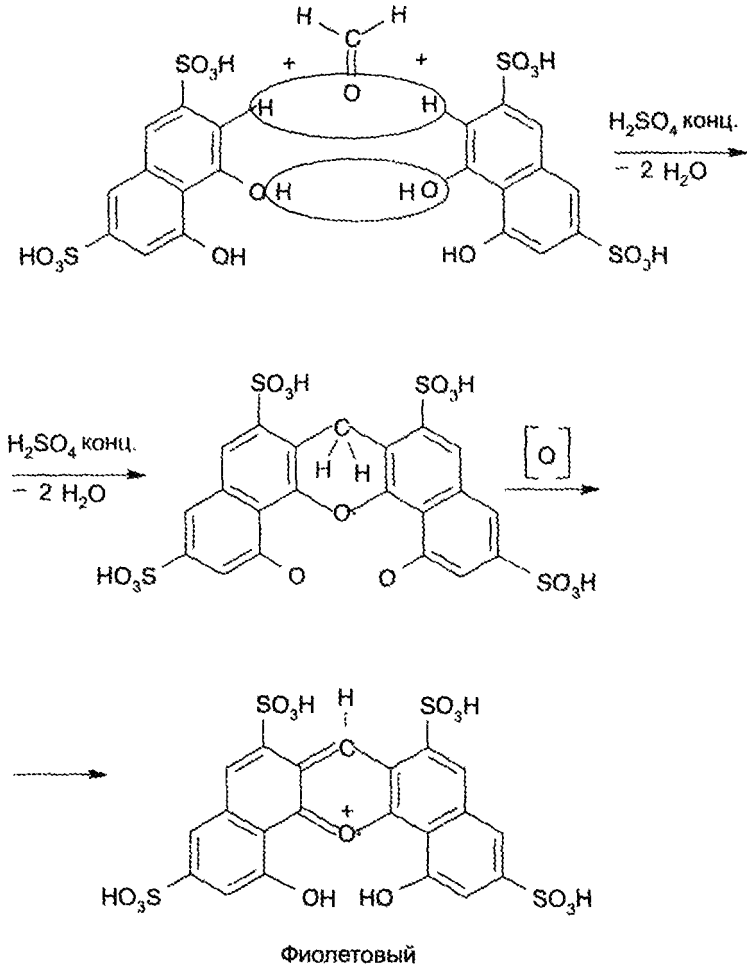
Данное свойство лекарств группы альдегидов учитывают при их хранении, так как в результате полимеризации получаются вещества с иными физико-химическими, а также фармакологическими свойствами, чем исходные.

6) *Конденсация с фенолами.* Со многими веществами разнообразной структуры альдегиды реагируют с образованием окрашенных соединений. Наиболее распространенными для дифференциации лекарственных веществ группы альдегидов являются реакции с фе-

нолами, в результате которых образуются арилметановые красители с общей формулой:



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



Фиолетовый

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

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

Ароматические альдегиды — такие, как п-диметиламинобензальдегид и ванилин, дают характерно окрашенные соединения: атропина сульфат, ментол, камфора, платифиллин и др.

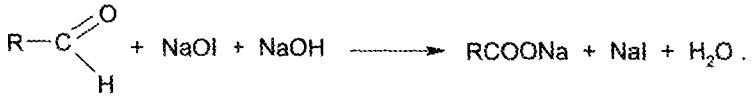
С помощью этой же реакции определяют примесь метанола (после его окисления до формальдегида) в лекарственных веществах, например в барбитал-натрии.

Количественное определение *(йодометрия)*

Определение основано на окислении альдегидной группы стандартным раствором йода в щелочной среде, где образуется гипойодит:

$$I_2 + 2NaOH \rightarrow NaOI + NaI + H_2O.$$

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



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

$$NaOI + NaI + H_2SO_4 \rightarrow Na_2SO_4 + I_2 + H_2O.$$

Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.

Известны и другие методики количественного определения альдегидов, в основе которых лежат реакции окисления-восстановления.

АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Раствор формальдегида

Данное ЛС является водным раствором формальдегида с содержанием действующего вещества 36,5—37,5%. В качестве стабилизатора добавляют спирт метиловый (до 1%).

Подлинность. 1) Реакция «серебряного зеркала». Испытание проводят с реактивом Толленса (аммиачный раствор серебра нитрата).

2) Образование арилметанового красителя. Формальдегид вступает в реакцию конденсации и окисления с кислотой салициловой (фенолом) в среде кислоты серной концентрированной. В результате получается краситель красного цвета.

Чистота. Специфической примесью в препарате является кислота муравьиная. Предел ее содержания определяют алкалиметрически.

Количественное определение. Содержание формальдегида в препарате определяют йодометрически.

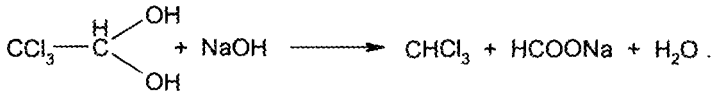
В ЛС «Формидрон» (4% спирто-водный раствор формальдегида) количественное определение лекарственного вещества осуществляют сульфитным методом. К раствору препарата добавляют избыток натрия сульфита; в результате реакции образуется эквивалентное количество натрия гидроксида:

Выделившийся натрия гидроксид титруют стандартным раствором кислоты хлороводородной.

Хлоралгидрат

Хлоралгидрат — 2,2,2,-трихлорэтандиол-1,1 — является устойчивой гидратной формой трихлорацетальдегида благодаря наличию в молекуле атомов галогена. Так, дегидратировать хлоралгидрат можно уже только при действии кислоты серной концентрированной.

Подлинность. 1) Нагревание хлоралгидрата с раствором щелочи приводит к образованию хлороформа (обнаруживается по запаху) и натрия формиата:



2) Образование «серебряного зеркала» с полученным натрия формиатом.

Чистота. Специфической примесью в хлоралгидрате может быть хлоралалкоголят (полуацеталь). Обнаружение его проводят по образованию йодоформа из полученного после щелочного гидролиза препарата этанола:

$$C_2H_5OH + 4I_2 + 6NaOH \rightarrow CHI_3\downarrow + 5NaI + HCOONa + 5H_2O.$$

Наличие йодоформа подтверждается характерным запахом и осадком желтого цвета.

Количественное определение. Хлоралгидрат количественно определяют обратным методом. Сначала на навеску хлоралгидрата действуют определенным объемом титрованного раствора натрия гидроксида (химизм — см. Определение подлинности). Затем избыток натрия гидроксида оттитровывают стандартным раствором кислоты хлороводородной в присутствии фенолфталеина в качестве индикатора.

Кроме приведенной выше методики, известны и другие способы количественного определения хлоралгидрата. Так, хлоралгидрат, как и другие альдегиды, можно определять йодометрически в щелочной среде:

$$I_2 + 2NaOH \rightarrow NaOI + NaI + H_2O;$$
$$NaOI + CCl_3CH(OH)_2 \rightarrow CCl_3COONa + NaI + 2H_2O.$$

Затем в реакционную среду добавляют избыток кислоты серной:

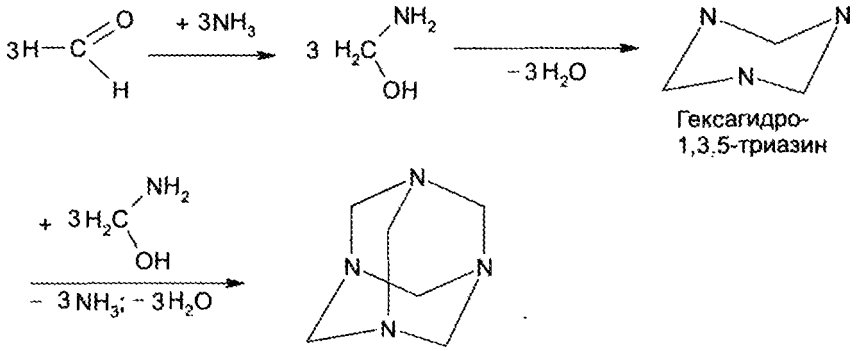
$$NaOI + NaI + H_2SO_4 \rightarrow Na_2SO_4 + I_2 + H_2O.$$

Выделившийся при этом йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.

Метенамин (Гексаметилентетрамин)

Гексаметилентетрамин впервые синтезирован А.М. Бутлеровым в 1860 г. при взаимодействии водных растворов формальдегида и аммиака. Как ЛС он стал применяться только спустя 35 лет.

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



Гексаметилентетрамин по структуре сходен с адамантаном и его можно рассматривать как тетраазаадамантан. Кристаллическая решетка гексаметилентетрамина напоминает таковую алмаза.

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

Подлинность. 1) ИК-спектр (сравнение со спектром стандартного образца).

2) После гидролиза в среде кислоты серной разведенной при нагревании ощущается запах формальдегида:

$$(CH_2)_6N_4 + 2H_2SO_4 + 6H_2O \xrightarrow{t^\circ} 2(NH_4)_2SO_4 + 6CH_2O\uparrow.$$

При последующем добавлении избытка раствора натрия гидроксида и нагревании ощущается запах аммиака:

$$(NH_4)_2SO_4 + 2NaOH \xrightarrow{t^\circ} Na_2SO_4 + 2NH_3\uparrow + 2H_2O.$$

Чистота. В гексаметилентетрамине недопустимы примеси солей аммония и параформа, что возможно при нарушении условий хранения препарата. Обе примеси открывают реактивом Несслера (пос-

ле добавления реактива не должно появляться ни желтого окрашивания, ни осадка). Для этого к раствору препарата добавляют реактив и нагревают на водяной бане. В присутствии солей аммония возникнет желтое окрашивание:

$$NH_4^+ + KOH \longrightarrow NH_3\uparrow + H_2O;$$

$$NH_3 + K_2HgI_4 + 3KOH \longrightarrow \left[O\begin{matrix}Hg\\ \\ Hg\end{matrix}\!\!>\!\!\overset{+}{N}H_2\right] I^- + 7KI + 2H_2O.$$

Желтый

Параформ при нагревании дает формальдегид, который с реактивом Несслера образует металлическую ртуть:

$$(HO{-}CH_2{-}O{-}CH_2{-})_n \xrightarrow{t^\circ} n\ CH_2O;$$

$$CH_2O + K_2HgI_4 + 3KOH \rightarrow HCOOK + Hg\downarrow + 4KI + 2H_2O.$$

Количественное определение. Химические свойства гексаметилентетрамина позволяют применить для количественного определения лекарственного вещества различные титриметрические методы: кислотно-основное, окислительно-восстановительное, осадительное титрование, метод Кьельдаля.

1) *Кислотно-основное титрование*:

а) *Обратная алкалиметрия* (после кислотного гидролиза). Навеску препарата нагревают с избытком титрованного раствора кислоты серной. При этом гексаметилентетрамин разлагается до аммония сульфата и формальдегида (химизм — см. Определение подлинности). Избыток кислоты серной оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида в присутствии метилового красного в качестве индикатора (фармакопейный метод).

б) *Кислотно-основное титрование в водной среде*. В водной среде гексаметилентетрамин титруют как однокислотное основание стандартным раствором кислоты хлороводородной в присутствии смешанного индикатора (метиленовый синий и метиловый оранжевый):

$$(CH_2)_6N_4 + HCl \rightarrow (CH_2)_6N_4{\cdot}HCl.$$

в) *Кислотно-основное титрование в неводной среде.* В среде метанола гексаметилентетрамин титруют стандартным раствором кислоты хлорной. Конец титрования определяют потенциометрически (Британская фармакопея, 2001):

$$(CH_2)_6N_4 + HClO_4 \rightarrow (CH_2)_6N_4 \cdot HClO_4.$$

2) *Окислительно-восстановительное титрование:*

а) *Йодометрия.* Являясь азотистым основанием, гексаметилентетрамин взаимодействует с раствором йода (как общеалкалоидным осадительным реактивом) с образованием малорастворимого тетрайодида:

$$(CH_2)_6N_4 + 2I_2 \rightarrow (CH_2)_6N_4 \cdot I_4\downarrow .$$

б) *Йодхлорметрия.* В результате реакции между гексаметилентетрамином и избытком титрованного раствора йодмонохлорида образуется осадок комплексного соединения:

$$(CH_2)_6N_4 + 2ICl \rightarrow (CH_2)_6N_4 \cdot 2ICl\downarrow.$$

После фильтрования к фильтрату добавляют избыток калия йодида и выделившийся йод титруют стандартным раствором натрия тиосульфата:

$$ICl + KI \rightarrow I_2 + KCl;$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6.$$

3) *Осадительное титрование.* Метод основан на способности гексаметилентетрамина образовывать нерастворимые комплексные соединения с солями тяжелых металлов, в частности с серебра нитратом:

$$2(CH_2)_6N_4 + 3AgNO_3 \rightarrow 2(CH_2)_6N_4 \cdot 3AgNO_3\downarrow.$$

Избыток серебра нитрата титруют стандартным раствором аммония тиоцианата в присутствии железо-аммониевых квасцов в качестве индикатора.

6. УГЛЕВОДЫ

Углеводы составляют обширную группу природных веществ, выполняющих в растительных и животных организмах разнообразные функции. Углеводы получают главным образом из растительных источников. Это связано с тем, что углеводы являются первичными продуктами фотосинтеза, осуществляемого растениями из оксида углерода и воды. Углеводы представляют своеобразный мост между неорганическими и органическими соединениями.

Название «углеводы» возникло потому, что многие представители этого класса имеют общую формулу $C_n(H_2O)_m$ и формально могут быть отнесены к «гидратам углерода».

Наиболее значимым ЛС данной группы является глюкоза. К группе углеводов относятся также сахароза, лактоза, галактоза и крахмал (табл. 11).

Таблица 11. Свойства лекарственных веществ группы углеводов

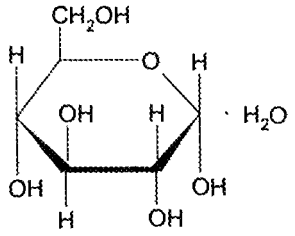
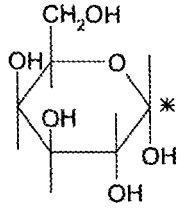
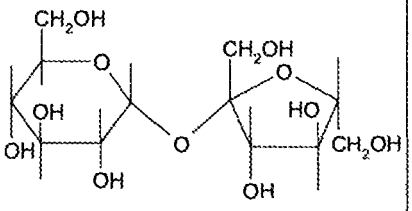
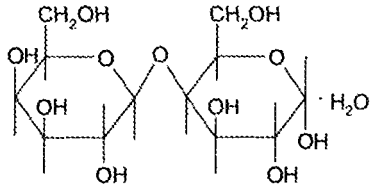
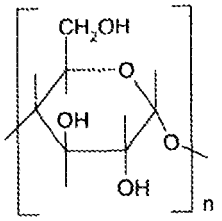
Химическая структура	Описание
	**Глюкоза – Glucosum** D-(+)-глюкопираноза, моногидрат. Бесцветные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Легко (медленно) растворим в воде, мало растворим в спирте 95%, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: растворы для инъекций и инфузий, таблетки
 D-галактопираноза (и эпимер по C_1)	**Галактоза – Galactosum** D-галактопираноза. Белый кристаллический или мелко гранулированный порошок, легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире

Таблица 11. Окончание

	**Сахароза – Sacharum** α-D-глюкопиранозил-β-D-фруктофураноза. Бесцветные или белые кристаллы, куски или белый кристаллический порошок (допускается голубоватый оттенок), без запаха, сладкого вкуса. Очень легко растворим в воде, образуя раствор нейтральной реакции; почти нерастворим в безводном спирте, эфире, хлороформе
	**Лактоза – Lactosum** β-D-галактопиранозил-(1→4)-α-D-глюкопираноза. Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе
	**Крахмал – Amylum** Белый нежный порошок без запаха или кусков неправильной формы, при растирании легко рассыпающиеся в порошок. В холодной воде нерастворим, в горячей – набухает с образованием клейстера
Полисахарид, состоящий из амилозы – фрагментов α-D-глюкозы, соединенных по 1,4 положениям, и амилопектина – разветвленного полисахарида, где фрагменты α-D-глюкозы связаны между собой как по положениям 1,4, так и по положениям 1,6. Содержание амилозы в крахмале около 20%, амилопектина – 80%.	

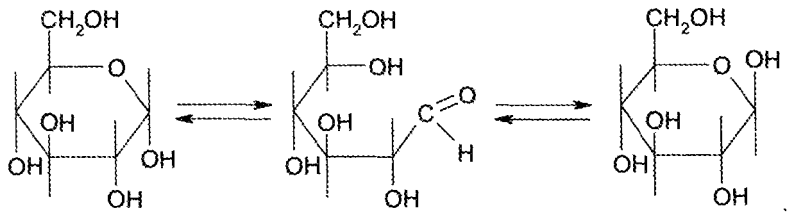
Требования НД к качеству глюкозы как лекарственному средству соответствуют требованиям к химически чистым веществам. Характерными физическими свойствами глюкозы являются следующие:определенная форма крупных или мелких кристаллов, оптическая активность с сильно выраженным вращением плоскости поляризации (удельное вращение 10% раствора глюкозы +52,3°), $T_{пл}$ безводной глюкозы.

Для глюкозы, которую получают в виде моногидрата, количество кристаллизационной воды является показателем качества ЛС. Содержание кристаллизационной воды должно составлять 10% от массы глюкозы моногидрата.

Определение удельного вращения глюкозы имеет свои особенности. В свежеприготовленных растворах глюкозы происходит мутаротация (изменение во времени величины угла вращения; через определенный временной интервал эта величина становится постоянной).

Мутаротацию можно ускорить путем прибавления к раствору глюкозы раствора аммиака (не более 0,1%). Если определять угол вращения глюкозы сразу после ее растворения и без прибавления к раствору аммиака, то этот показатель составит +109,16° и конечного значения +52,3° достигнет только через несколько часов.

Явление мутаротации объясняется тем, что при растворении глюкозы, которая в кристаллическом состоянии находится в какой-либо одной циклической форме, образуется ее альдегидная форма, через которую получаются аномерные циклические формы глюкозы: α- и β-формы, различающиеся расположением полуацетального гидроксила относительно 1-го углеродного атома. Для α-D-глюкозы величина угла вращения составляет +109,6°, а для β-D-глюкозы +20,5°. Конечное значение угла вращения соответствует состоянию равновесия между α- и β-формами, которые через альдегидную форму в растворе превращаются друг в друга:



α-D-Глюкоза Альдегидная форма D-глюкозы β-D-Глюкоза

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Глюкоза и галактоза относятся к моносахаридам, сахароза и лактоза — к олигосахаридам, крахмал — к полисахаридам. Моносахариды, являясь веществами с двойственными функциями, вступают во многие реакции, характерные для спиртов и карбонильных соединений (альдегидов). Олигосахариды и полисахариды подвергаются гидролизу (ферментативному или кислотному) с образованием соответствующих моносахаридов.

Реакции на спиртовые гидроксилы

Как многоатомные спирты глюкоза, галактоза, сахароза и лактоза (подобно этиленгликолю и глицерину) способны взаимодействовать с меди (II) гидроксидом с образованием комплексных соединений синего цвета (химизм — см. с. 100).

Лекарственные вещества группы углеводов способны также к реакциям этерификации.

Реакции на альдегидную группу

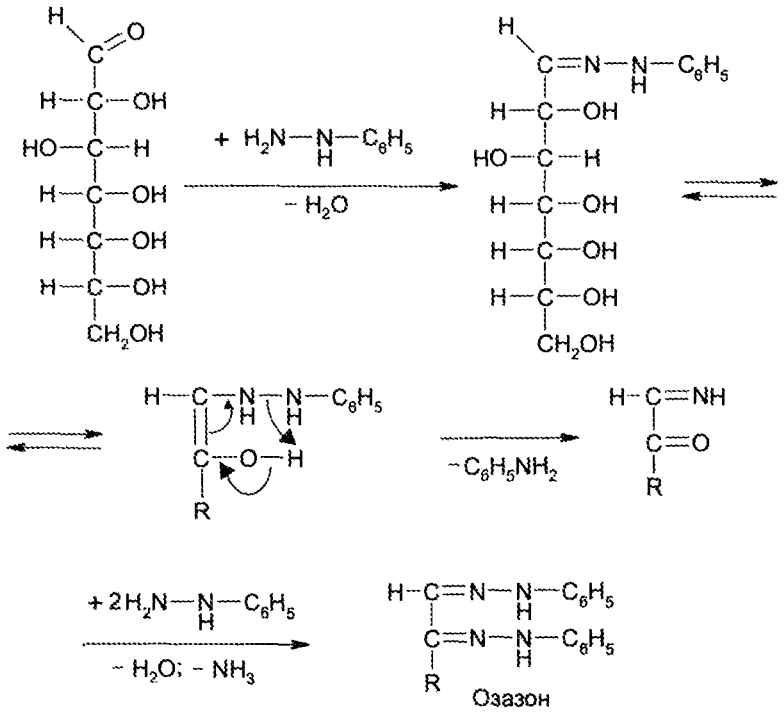
Окисление. В зависимости от условий окисления моносахариды превращаются в различные продукты. В щелочной среде моносахариды окисляются под воздействием таких мягких окислителей, как реактивы Толленса и Фелинга (химизм — см. с. 107). С реактивом Толленса проходит реакция «серебряного зеркала», которая характерна для альдегидов. Следовательно, в эту реакцию моносахариды вступают в своей открытой (альдегидной) форме.

С реактивом Фелинга моносахариды образуют Cu_2O красно-оранжевого цвета. И в этом случае моносахарид реагирует в открытой форме за счет альдегидной группы. Обе реакции используются для обнаружения моносахаридов (например, глюкозы) в биологических жидкостях (кровь, моча).

Гликозиды и другие производные углеводов, не содержащие полуацетального гидроксила, не могут переходить в альдегидную форму и поэтому не обладают восстанавливающей способностью и не дают реакций с указанными реактивами.

В нейтральной среде окислению подвергается только альдегидная группа. При этом образуются альдоновые кислоты, которые в кислой среде, отщепляя воду, превращаются в лактоны.

Образование озазонов. При нагревании моносахаридов с фенилгидразином сахара превращаются в кристаллические соединения, плохо растворимые в воде, – озазоны. На 1-й стадии образуется фенилгидразон, который перегруппировывается в ходе внутримолекулярной окислительно-восстановительной реакции в моноимин 1,2-дикарбонильного соединения. Из последнего образуется озазон:



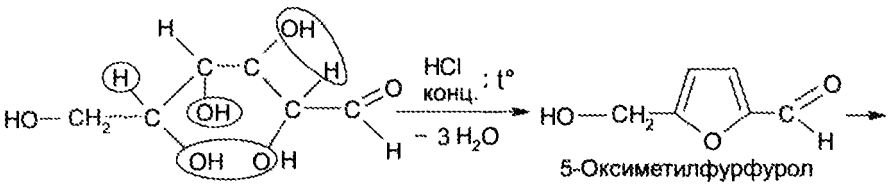
Озазоны – кристаллические вещества желтого цвета с четкой $T_{пл.}$ Реакция образования озазонов широко используется для установления подлинности сахаров, а также для выделения их из смесей.

АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

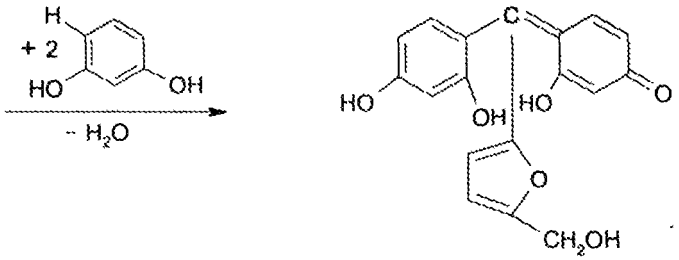
Глюкоза (декстроза)

Подлинность. ФС в качестве испытания подлинности приводит реакцию окисления глюкозы реактивом Фелинга (химизм – см. с. 107).

Известны и другие чувствительные и специфические реакции на глюкозу, не включенные в НД. Так, преобразование глюкозы в метилфурфурол является чувствительной реакцией, которая основана на получении фурфурола из глюкозы при действии концентрированных серной или хлороводородной кислот с одновременным взаимодействием фурфурола с каким-либо фенолом (резорцином, тимолом, α-нафтолом) или ароматическим амином:



5-Оксиметилфурфурол



Красное окрашивание

С меди (II) сульфатом глюкоза при подщелачивании (без нагревания!) образует растворимый фиолетово-синий комплекс; при стоянии раствора происходит окислительно-восстановительная реакция с выделением Cu_2O. Таким образом, одновременно доказывается наличие и альдегидной, и спиртовых функциональных групп.

Регламентируется также определение удельного вращения. Измерение угла вращения проводят после прибавления к испытуемому раствору 2 капель раствора аммиака для предотвращения мутаротации.

Чистота. Статья ГФ на глюкозу включает стандартные испытания: прозрачность и цветность раствора, кислотность, присутствие хлоридов, сульфатов, кальция, бария, декстрина, мышьяка. Растворы для инъекций дополнительно проверяют на пирогенность.

Количественное определение. ГФ не регламентирует количественное определение субстанции. В препаратах глюкозы, в частности в растворах для инъекций, глюкозу определяют поляриметрически.

Сахароза

Сахароза является невосстанавливающим дисахаридом (олигосахаридом), так как образование гликозидной связи произошло за счет полуацетальных гидроксилов глюкозы и фруктозы. Поэтому сахараза не окисляется (в обычных условиях) реактивами Толленса и Фелинга. Сахароза – самый распространенный дисахарид, главный источник углеводов в пище человека. В фармации сахарозу применяют в виде сиропа – средство для улучшения вкуса.

Подлинность. Как многоатомный спирт сахароза образует с раствором кобальта (II) нитрата в присутствии эквивалентного количества натрия гидроксида комплекс фиолетового цвета.

Британская фармакопея (2001) регламентирует регистрацию ИК-спектра, а также ТСХ с использованием в качестве свидетелей стандартного образца сахарозы и других дисахаридов.

Чистота. Определение проводят так же, как у глюкозы.

Количественное определение не проводят.

Лактоза

Подлинность. У лактозы гликозидная связь образована между полуацетальным и спиртовым (C_4) гидроксилами, поэтому подлинность лекарственного вещества доказывают прибавлением при нагревании реактива Фелинга. В результате выпадает кирпично-красный осадок меди (I) оксида (химизм – см. с. 107).

Чистота. Определение проводят так же, как у глюкозы.

Количественное определение не проводят.

Тема 6

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ АЛИФАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ОКСИКИСЛОТ, КИСЛОТЫ АСКОРБИНОВОЙ, АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Алифатические кислоты играют большую роль в жизнедеятельности организма (молочная, пировиноградная, лимонная, уксусная). В связи с этим их соли, применяющиеся как ЛС, имеют анионы, не чуждые организму, хотя их использование основано на действии на организм катионов (за исключением натрия цитрата для инъекций).

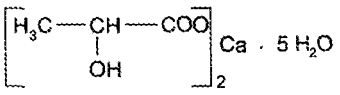
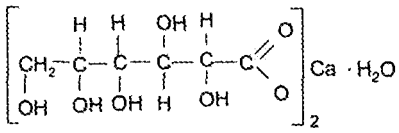
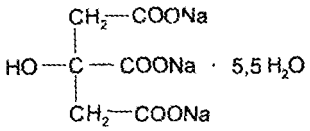
Изучаемая в данной теме кислота аскорбиновая (витаминное ЛС) является лактоном ненасыщенной оксикислоты, проявляет кислотные свойства за счет присутствия в молекуле енольных гидроксилов.

Поскольку ни один живой организм не обходится без аминокислот, они широко используются как ЛС, участвующие в азотистом обмене, в функционировании нервной системы.

1. ПРОИЗВОДНЫЕ АЛИФАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Общие свойства лекарственных веществ группы алифатических карбоновых кислот приведены в табл. 12.

Таблица 12. Производные алифатических карбоновых кислот

Химическая структура	Описание
CH_3COOK	**Калия ацетат – Kalii acetas** Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты. Гигроскопичен, расплывается на воздухе. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте. Источник ионов калия, диуретическое средство
	**Кальция лактат – Calcii lactas** Белый мелкий порошок почти без запаха. На воздухе выветривается. Растворим в воде (медленно). Легко растворим в горячей воде. Источник ионов кальция. Антиаллергическое средство. Лекарственные формы: порошок, таблетки
	**Кальция глюконат – Calcii gluconas** Белый зернистый или кристаллический порошок без запаха. Медленно растворим в 50 частях воды, растворим в 5 частях кипящей воды. Источник ионов кальция, антиаллергическое средство. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций
	**Натрия цитрат для инъекций – Natrii citras pro injectionibus** Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, солоноватого вкуса, выветривается на воздухе. Растворим в 1,5 частях воды. Используется в виде растворов для консервирования крови

Физические свойства

Приведенные в табл. 12 лекарственные вещества являются растворимыми в воде солями алифатических карбоновых кислот. Кальция глюконат используется в виде инъекционного раствора. Калия ацетат при растворении в воде дает щелочную реакцию среды вследствие гидролиза:

$$CH_3COO^- + H_2O \rightleftarrows CH_3COOH + OH^-.$$

Натрия цитрат в виде 4—5% раствора используется для консервирования крови, так как связывает ионы кальция крови, участвующие в процессе ее свертывания. Растворимость для натрия цитрата указана в частях, что связано со способом его применения.

Гигроскопичность калия ацетата необходимо учитывать при его хранении (хорошо укупоренная тара). Кристаллогидраты (кальция лактат, натрия цитрат для инъекций, кальция глюконат) при хранении выветриваются, поэтому хранятся в аналогичных условиях.

Химические свойства и определение подлинности

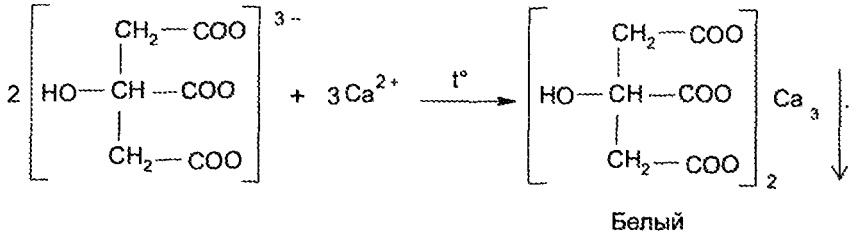
Анионы кислот обычно доказываются с помощью реакций образования солей (осадок белый или окрашенный или растворимые окрашенные соли).

Ацетат-ион: реакция с железа (III) хлоридом:

$$CH_3COO^- + Fe^{3+} \longrightarrow Fe(CH_3COO)_3;$$

$$Fe(CH_3COO)_3 + 2H_2O \longrightarrow \underset{\text{Красно-бурое окрашивание}}{Fe(CH_3COO)(OH)_2} + 2CH_3COOH.$$

Цитрат-ион: реакция с раствором кальция хлорида:

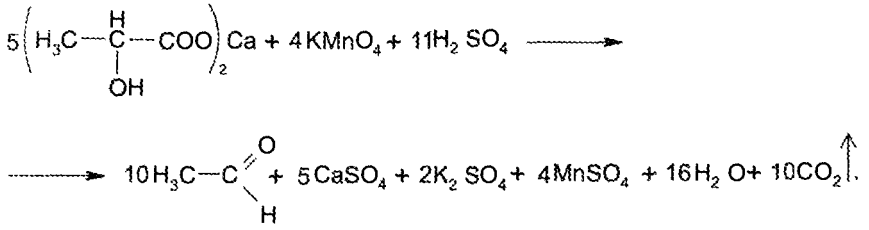


Белый

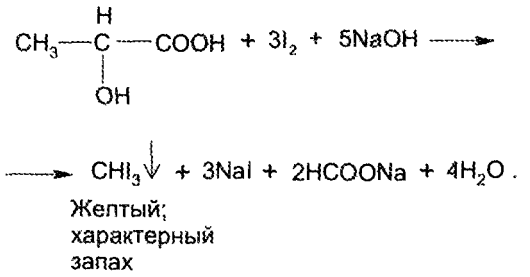
Осадок образуется только при кипячении. При комнатной температуре цитрат кальция в воде растворим.

Глюконат-ион: реакция с железа (III) хлоридом. Наличие нескольких окси-групп и карбоксильной группы позволяет образовать соль с $FeCl_3$ светло-зеленого цвета. Соль в воде растворима.

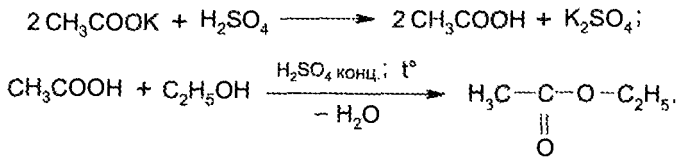
Лактат-ион: используется способность оксикислот к окислению с образованием различных продуктов. При окислении лактат-иона калия перманганатом получается ацетальдегид, обнаруживаемый по характерному запаху:



Окисление лактатов йодом в щелочной среде приводит к образованию йодоформа, имеющего характерные цвет и запах:



Ацетат-ион может быть идентифицирован по реакции образования этилацетата, имеющего яблочный запах:

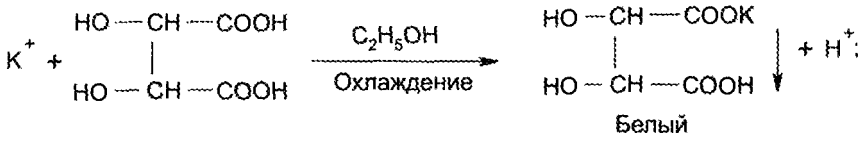


Присутствие катионов натрия, калия, кальция доказывается обычными аналитическими реакциями.

Ион натрия: 1) по окрашиванию пламени в желтый цвет; 2) по реакции с цинка уранилацетатом:

$$Na^+ + Zn^{2+} + [(UO_2)_3(CH_3COO)_8]^{2-} + CH_3COOH + 6H_2O \rightarrow$$
$$\rightarrow NaZn[(UO_2)_3(CH_3COO)_9] \cdot 6H_2O\downarrow + H^+.$$

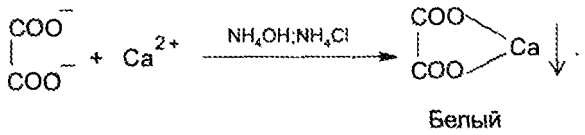
Ион калия: 1) по окрашиванию пламени в фиолетовый цвет; 2) по реакции с кислотой винокаменной:



$$H^+ + CH_3COONa \longrightarrow CH_3COOH + Na^+.$$

Реакцию проводят в присутствии натрия ацетата для связывания выделяющейся кислоты.

Ион кальция: 1) по кирпично-красному окрашиванию пламени; 2) по реакции с аммония оксалатом:



Методы количественного определения

Ацидиметрия

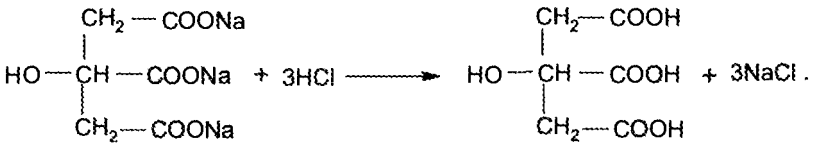
Метод основан на способности сильных минеральных кислот вытеснять органическую кислоту из ее соли.

При определении калия ацетата индикатор — тропеолин 00 не изменяет окраску от выделяющейся уксусной кислоты и изменяет — от избыточной капли кислоты хлороводородной:

$$CH_3COOK + HCl \rightarrow CH_3COOH + KCl.$$

Количественное определение натрия цитрата проводят в присутствии эфира, извлекающего кислоту лимонную, и окраска ин-

дикатора (метиленовый синий + метиловый оранжевый) меняется от избыточной капли кислоты хлороводородной:



Кислотно-основное титрование в неводной среде

Неводный растворитель – кислота уксусная ледяная; титрант – 0,1 М раствор кислоты хлорной; индикатор – кристаллический фиолетовый:

$$CH_3COOK + CH_3COOH \rightarrow CH_3COOKH^+ \cdot CH_3COO^-.$$

Титрант готовят растворением кислоты хлорной в кислоте ледяной уксусной, поэтому титрант представляет собой ионную пару:

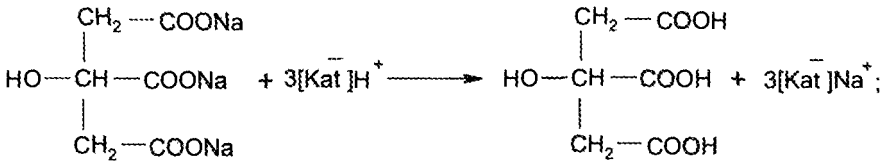
$$HClO_4 + CH_3COOH \rightleftarrows ClO_4^- + CH_3COOH_2^+.$$

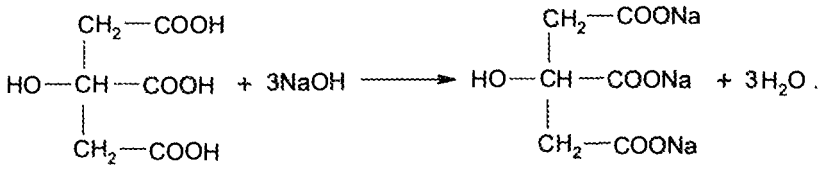
Титровние завершается образованием слабого электролита. В данном случае – кислоты уксусной:

$$CH_3COOKH^+ \cdot CH_3COO^- + ClO_4^- \cdot CH_3COOH_2^+ \rightarrow$$
$$\rightarrow KClO_4 + 3CH_3COOH.$$

Ионообменная хроматография

На примере натрия цитрата видно, что пропускание раствора лекарственного вещества через колонку с катионитом приводит к образованию кислоты лимонной, которую далее оттитровывают стандартным 0,05 М раствором натрия гидроксида:





Кальция лактат и кальция глюконат определяют по иону кальция комплексонометрически.

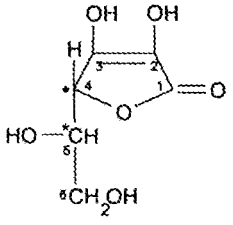
2. КИСЛОТА АСКОРБИНОВАЯ

Кислота аскорбиновая, возможно, имеет генетическое родство с моносахаридами, что проявляется в сходстве структурных фрагментов молекул. Поэтому витамин С содержится в органах многих культурных и диких растений. Суточная потребность человека в кислоте аскорбиновой выше, чем в других витаминах, и составляет примерно 30 мг.

Физические свойства

Кислота аскорбиновая — белый кристаллический порошок кислого вкуса; легко растворим в воде. Имеет 2 ассиметрических атома углерода. Оптически активна. Физико-химические свойства кислоты аскорбиновой приведены в табл. 13.

Таблица 13. Свойства кислоты аскорбиновой

Химическая структура	Описание
	**Кислота аскорбиновая – Acidum ascorbinicum** γ-Лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты. Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, таблетки, драже, раствор для инъекций. Витаминное средство

ГФ требует определить угол вращения (α) 2% раствора и рассчитать удельное вращение по формуле:

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

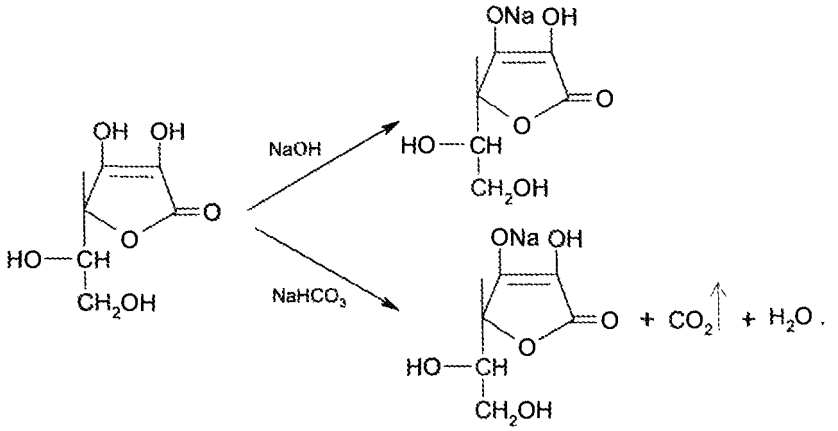
где C – концентрация раствора;
l – длина трубки поляриметра = 1 дм.

Из-за нестойкости препарата при нагревании для определения $T_{пл}$ его предварительно сушат при температуре 60 °С в течение 2 ч. Скорость подъёма температуры – 5° в 1 мин (по той же причине).

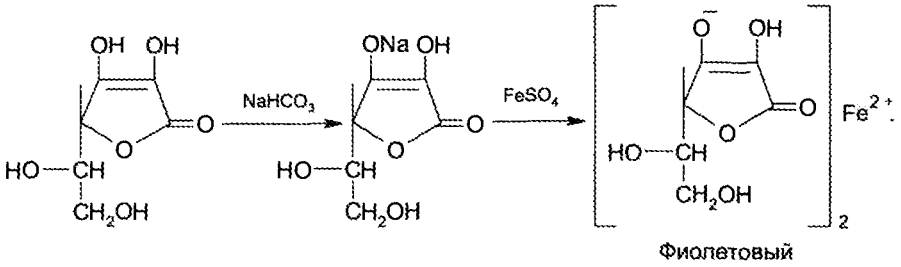
Препарат поглощает свет в УФ-области спектра, что также используется при анализе подлинности.

Химические свойства и анализ подлинности

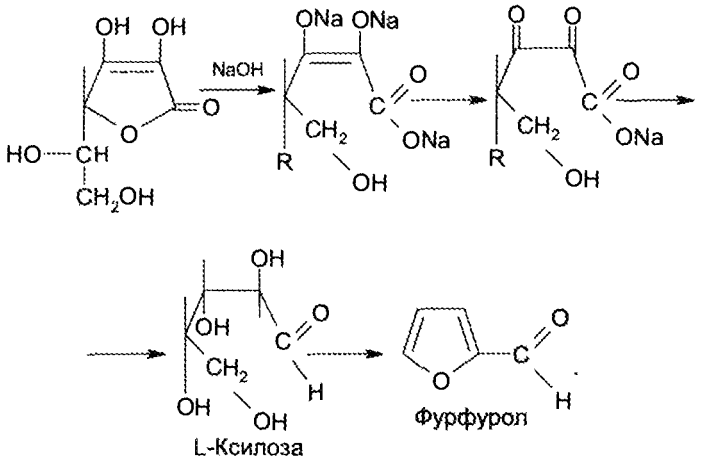
Кислотные свойства. Аскорбиновая кислота является γ-лактоном, содержащим 2 спиртовых гидроксила в 5-м и 6-м положениях и 2 енольных гидроксила во 2-м и 3-м положении. Енольные гидроксилы обладают кислотными свойствами, дают кислую реакцию на лакмус, взаимодействуют и с NaOH и $NaHCO_3$. Кислотные свойства более выражены у гидроксила в 3-м положении:



На наличии кислотных свойств основана реакция образования аскорбината железа. Реактив – железа (II) сульфат, не обладающий свойствами окислителя:

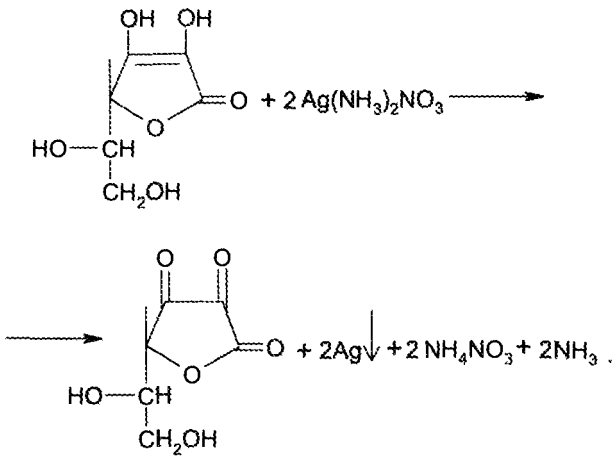


Следует иметь в виду, что аскорбиновая кислота является лактоном и при действии сильных щелочей лактонное кольцо гидролизуется, а затем образуется фурфурол:

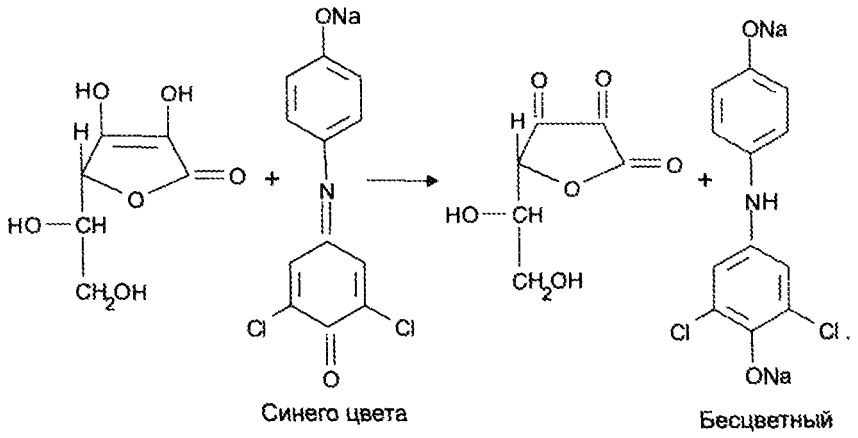


Восстановительные свойства. Окислители ($AgNO_3$, $KMnO_4$, J_2, $FeCl_3$, реактив Фелинга и др.) окисляют кислоту аскорбиновую до кислоты дикетоаскорбиновой.

Для определения подлинности препарата обычно используют в качестве окислителей растворы 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия и серебра нитрата. При взаимодействии кислоты аскорбиновой с аммиачным раствором серебра нитрата выпадает темный осадок металлического серебра:



Синее окрашивание 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия исчезает от действия на реактив кислотой аскорбиновой:

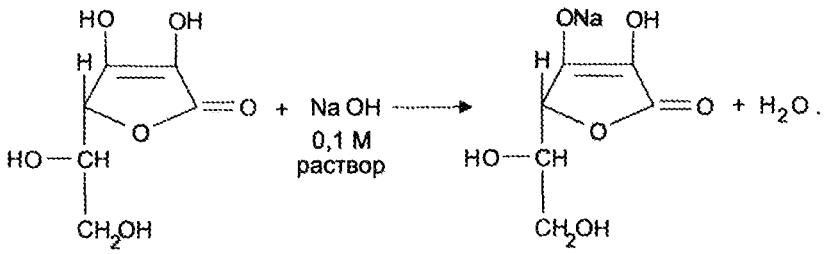


При действии сильных окислителей образуется фурфурол (см. выше).

Методы количественного определения

Алкалиметрия

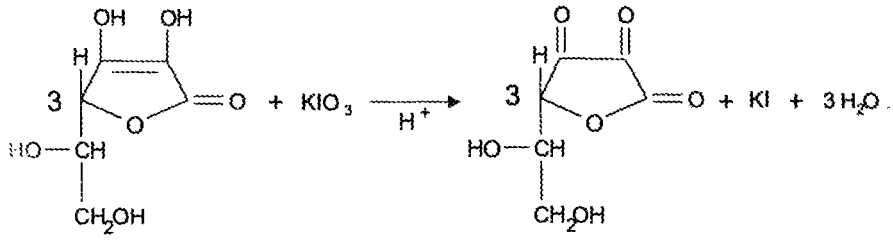
Кислотные свойства кислоты аскорбиновой выражены в достаточной степени, что позволяет количественно определять лекарственное вещество алкалиметрически. Кислота аскорбиновая титруется стандартным 0,1 М раствором натрия гидроксида как одноосновная кислота по енольному гидроксилу в 3-м положении:



Выраженные восстановительные свойства кислоты аскорбиновой лежат в основе нескольких методик количественного определения данного лекарственного вещества (йодатометрия, йодометрия, йодхлорметрия).

Йодатометрия

Кислоту аскорбиновую титруют в присутствии калия йодида, небольшого количества кислоты хлороводородной и крахмала 0,1 н. стандартным раствором калия йодата до синего окрашивания:



Избыточная капля титрованного раствора калия йодата реагирует с калия йодидом, выделяя йод, который указывает на конец титрования:

$$KIO_3 + 5\ KI + 6\ HCl = 3\ I_2 + 6\ KCl + 3\ H_2O.$$

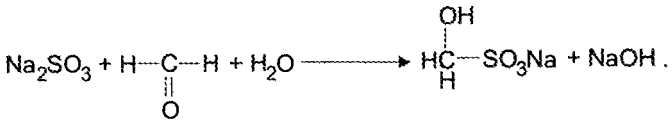
Йодометрия

Кислота аскорбиновая окисляется титрованным раствором йода в нейтральной, слабокислой или слабощелочной средах до кислоты дегидроаскорбиновой.

Возможны и другие методики, например титрование натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолятом.

Кислота аскорбиновая используется в виде порошков, таблеток и растворов для инъекций. Поскольку в растворах она легко окисляется, инъекционные растворы готовят на воде, насыщенной CO_2, с добавлением стабилизаторов-антиоксидантов (Na_2SO_3, $Na_2S_2O_5$). В раствор для инъекций добавляют натрия гидрокарбонат, так как препарат имеет кислую реакцию среды, раздражающую ткани.

При йодатометрическом методе количественного определения кислоты аскорбиновой в инъекционном растворе следует учитывать наличие антиоксидантов-стабилизаторов, которые будут реагировать с титрантом — KIO_3. Поэтому вначале к раствору добавляют раствор формальдегида, связывающий антиоксиданты:



Затем кислоту аскорбиновую титруют стандартным раствором калия йодата.

3. АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Аминокислоты алифатического ряда содержат карбоксильную группу и алифатическую аминогруппу. Общие свойства лекарственных веществ этого ряда представлены в табл. 14.

Физические свойства

Препараты из группы аминокислот — обычно белые кристаллические порошки со слабым характерным запахом.

За счет образования внутренних солей аминокислоты растворимы в воде.

Таблица 14. Производные алифатических аминокислот

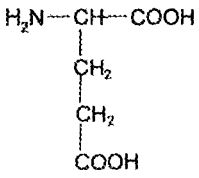
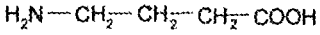
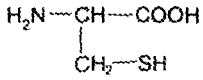
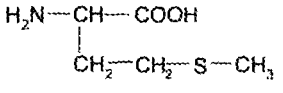
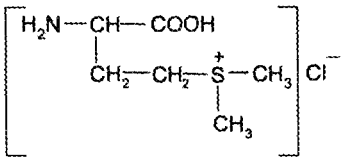
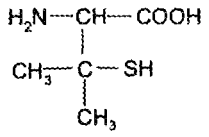
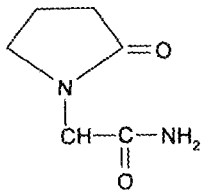
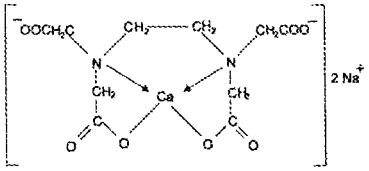
Химическая структура	Описание
	**Кислота глутаминовая – Acidum glutaminicum** Кислота α-аминоглутаровая. Белый кристаллический порошок с едва ощутимым запахом. Мало растворим в воде, растворим в горячей воде, практически нерастворим в спирте и эфире. Лекарственная форма: таблетки
	**Аминалон – Aminalonum** Кислота γ-аминомасляная или кислота 4-аминобутановая. Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Ноотропное средство
	**Цистеин – Cysteinum** l-Цистеин. Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Растворим в воде, разведенных серной и соляной кислотах. Регулирует процессы обмена веществ хрусталика глаза
	**Метионин – Methioninum** Кислота dl-α-амино-γ-метилтиомасляная. Белый кристаллический порошок с характерным запахом. Трудно растворим в воде, легко растворим в разведенных минеральных кислотах, растворах едких щелочей и аммиака, растворим в растворе карбоната натрия. Применяется при заболеваниях печени. Лекарственная форма: таблетки

Таблица 14. Окончание

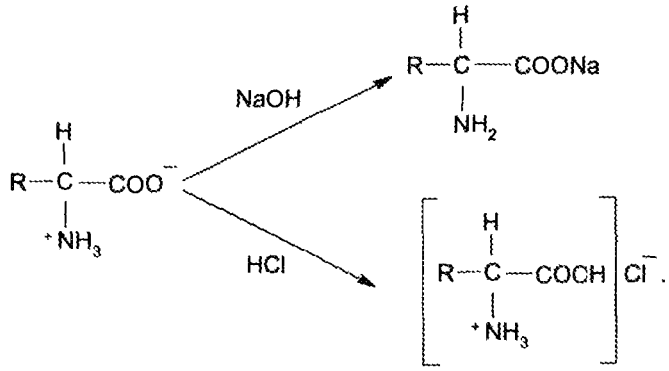
	**Метилметионинсульфония хлорид – Methylmethioninsulfonii chloridum** Кислоты d,l-2-амино-4-(диметилсульфоний) масляной хлорид. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со специфическим запахом. Гигроскопичен. На свету неустойчив. Легко растворим в воде. Применяют при хроническом гастрите, язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Лекарственная форма: таблетки
	**Пеницилламин – Penicillaminum** Кислота d-2-амино-3-меркапто-3-метилмасляная Белый порошок со специфическим запахом. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, капсулы. Противовоспалительное средство
	**Пирацетам – Pyracetamum** 2-Оксо-1-пирролидинацетамид. Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: капсулы, таблетки, покрытые оболочкой, растворы для инъекций. Ноотропное средство
	**Тетацин-кальция раствор для инъекций 10% – Solutio Tetacini-calcii pro injectionibus 10%** Бесцветная прозрачная жидкость. Детоксицирующее средство

Кислота глутаминовая и пеницилламин оптически активны, поэтому ГФ требует определять величину удельного вращения. Метионин – рацемат.

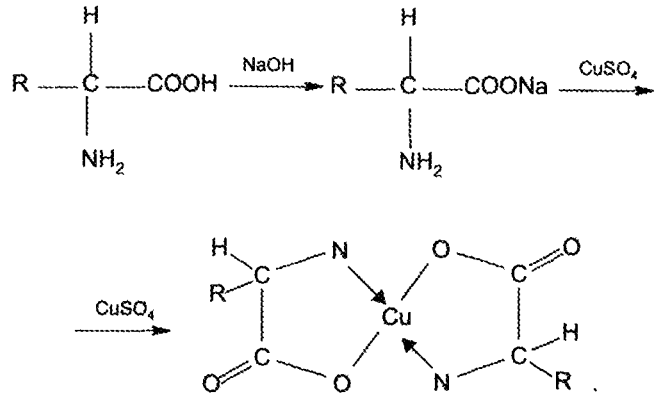
Химические свойства

Кислотно-основные свойства

Аминокислоты являются амфолитами (основные свойства NH_2-группы и кислотные– COOH-группы). В нейтральной среде, а также в твердом виде аминокислоты находятся в виде биполярного иона (цвиттер-иона) и поэтому растворяются в кислотах и щелочах:

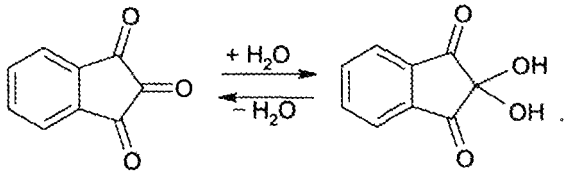


Наличием кислотных свойств обусловлены реакции комплексообразования с солями Ag^+, Cu^{2+}, Hg^{2+}, Co^{2+}. Групповой реакцией является реакция образования медной соли. Аминокислоту предварительно переводят в натриевую соль, избегая добавления избытка щелочи:

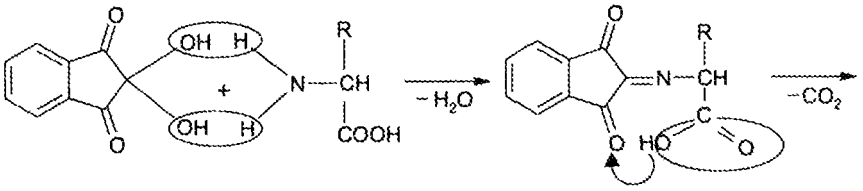


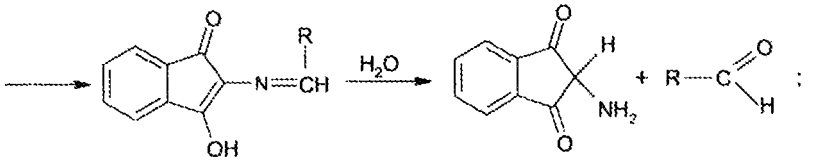
Сиреневый цвет

Реакция с нингидрином является общей реакцией на аминокислоты. Нингидрин – стабильный гидрат 1,2,3-триоксогидриндана:



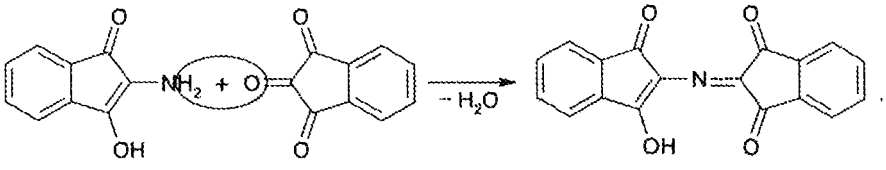
Обе равновесные формы вступают в реакцию:





Основание Шиффа

2-Амино-1,3-диоксоиндан



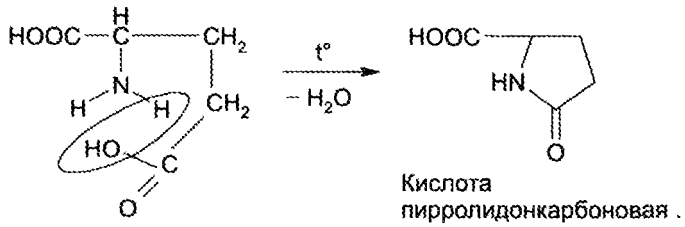
Сине-фиолетовое окрашивание

Общими для аминокислот являются также реакции декарбоксилирования (при декарбоксилировании глутаминовой кислоты образуется аминалон), окисление до оксикислот, реакция с формальдегидом, используемая в количественном анализе как вспомогательная для устранения основных свойств аминогруппы и в анализе подлинности аминалона.

Частные реакции

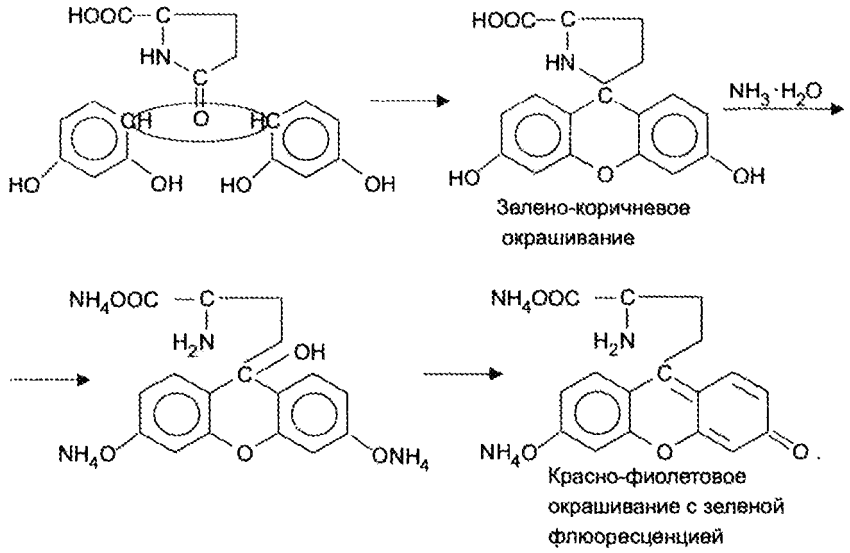
Кислота глутаминовая

Дикарбоновая глутаминовая кислота при нагревании дегидратируется с образованием кислоты пирролидонкарбоновой:



Кислота пирролидонкарбоновая .

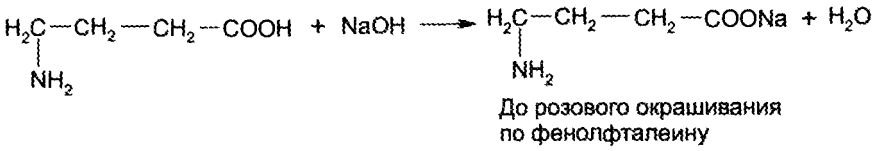
Полученная кислота пирролидонкарбоновая конденсируется с резорцином, образуя продукт, получающий в растворе аммиака красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флюоресценцией:

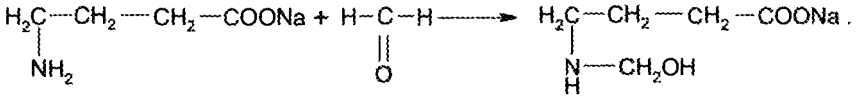


Аминалон

Основные свойства аминокислот исчезают после блокирования аминогруппы альдегидами. К аминалону добавляют раствор натрия

гидроксида до розового окрашивания по фенолфталеину. После добавления к этому раствору формальдегида окрашивание исчезает:

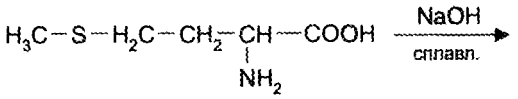


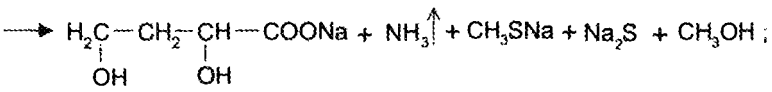


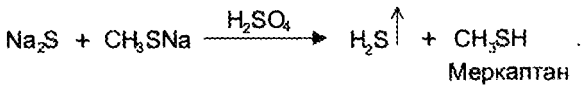
Розовое окрашивание исчезает, так как формальдегид устраняет основные свойства аминогруппы.

Метионин

При сплавлении с 30% щелочью и последующем подкислении возникает резкий запах меркаптанов:



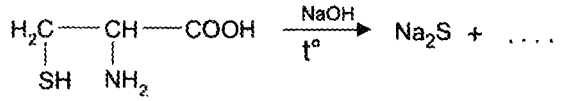


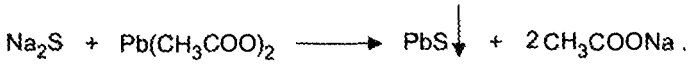


Восстановительные свойства метионина и продуктов его деструкции можно подтвердить и реакцией с натрия нитропруссидом. При нагревании лекарственного вещества с концентрированным раствором щелочи выделяется аммиак, пары которого окрашивают смоченную натрия нитропруссидом фильтровальную бумагу в красно-фиолетовый цвет.

Цистеин

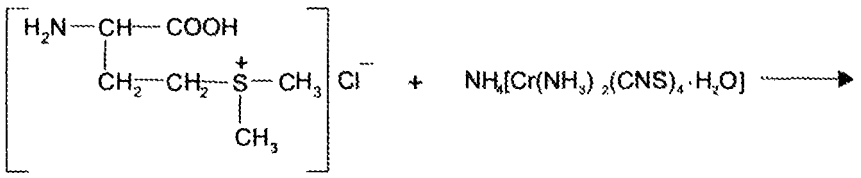
При нагревании со щелочью цистеин выделяет сульфид натрия, имеющий резкий запах и вызывающий почернение бумаги, смоченной ацетатом свинца:

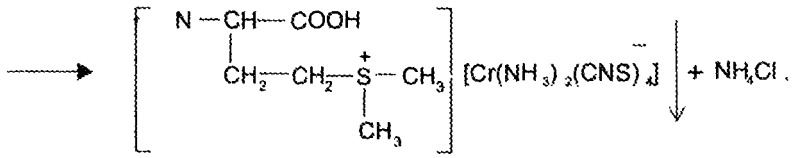




Метилметионинсульфония хлорид

Образование розового осадка с рейнекатом аммония. Данная реакция является групповой для веществ основного характера:





Розовый

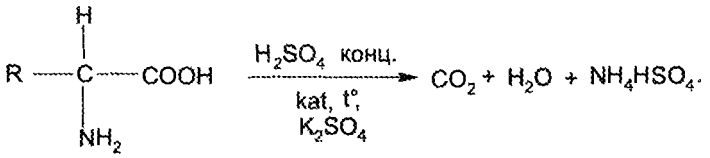
Пеницилламин

Пеницилламин с фосфорно-вольфрамовой кислотой ($H_3PO_4 \times \times 12WoO_3$) дает голубое окрашивание (меркапто-группа).

Методы количественного определения

Определение содержания общего азота *(метод Кьельдаля)*

Определение проводится в несколько стадий в приборе для определения азота. На 1-й стадии аминокислота минерализуется нагреванием с концентрированной H_2SO_4 в присутствии катализаторов (соли Cu^{2+}, Hg^{2+}, металлического Se) и калия сульфата (для увеличения температуры кипения):



На 2-й стадии в реакционную среду добавляют избыток щелочи; и выделившийся аммиак отгоняют с водяным паром в приемник с кислотой борной:

$$NH_4HSO_4 + 2\ NaOH = Na_2SO_4 + NH_3\uparrow + 2\ H_2O.$$

Кислота борная улавливает аммиак с образованием аммония тетрагидроксобората:

$$B(OH)_3 + H_2O = HB(OH)_4;$$
$$NH_3 + HB(OH)_4 = NH_4[B(OH)_4]\ .$$

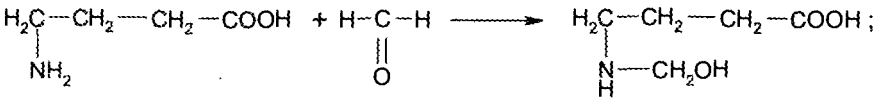
Третья стадия – титрование аммония тетрагидроксобората стандартным раствором кислоты хлороводородной:

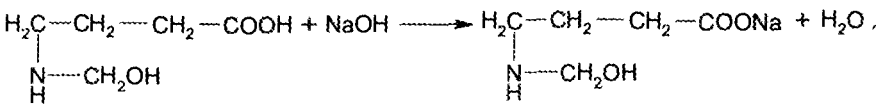
$$NH_4[B(OH)_4] + HCl = NH_4Cl + H_3BO_3.$$

Параллельно проводят контрольный опыт.

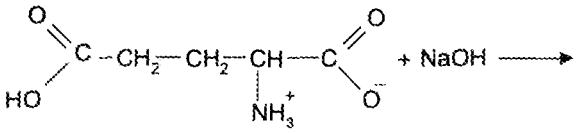
Алкалиметрия

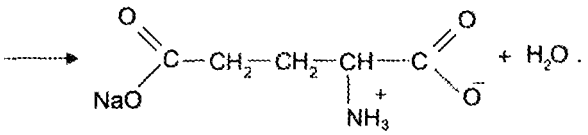
Аминалон и другие аминокислоты, имеющие одну карбоксильную группу, можно оттитровать щелочью, заблокировав предварительно формальдегидом аминогруппу (формольное титрование):





Кислоту глутаминовую можно определить по одной карбоксильной группе:

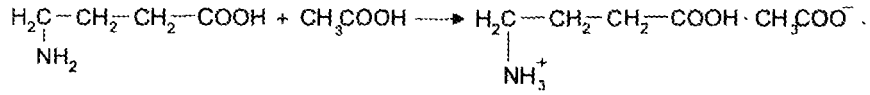




Если же применить формольное титрование, кислоту глутаминовую можно количественно определить по 2 карбоксигруппам.

Кислотно-основное титрование в неводных средах

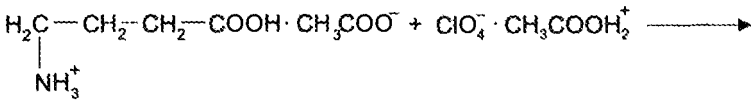
Титруют аминокислоты как основания, растворяя в ледяной уксусной кислоте. В среде протогенного растворителя лекарственное вещество (в данном случае аминалон) становится сопряженной кислотой:

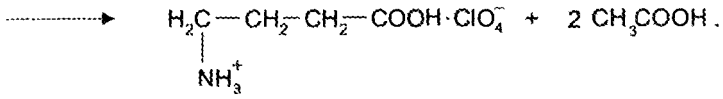


Титрант — 0,1 М раствор кислоты хлорной готовят на ледяной уксусной кислоте. Поэтому титрант представляет собой ионную пару

из перхлорат-иона (сопряженного основания) и иона ацетония (сопряженной кислоты):

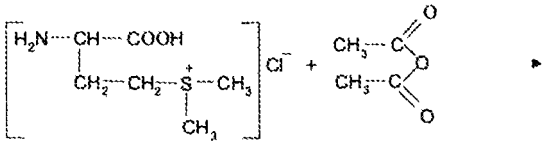
$$HClO_4 + CH_3COOH \rightleftarrows ClO_4^- + CH_3COOH_2^+;$$

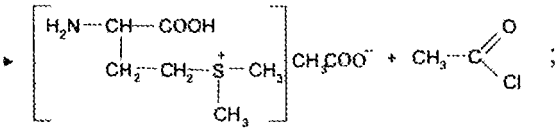


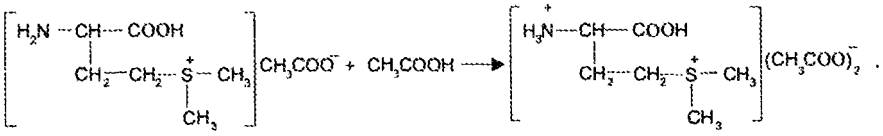


Индикатор — кристаллический фиолетовый.

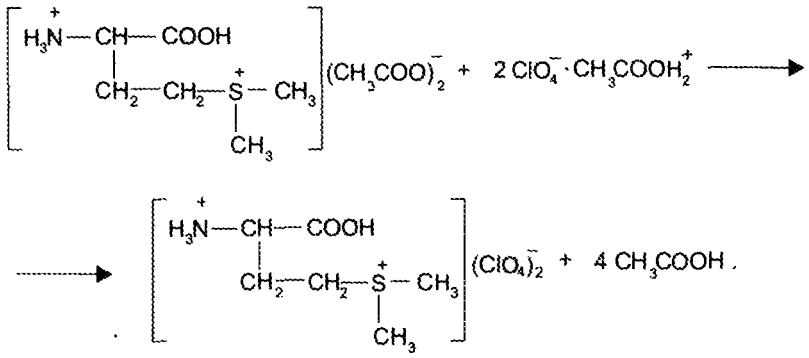
Поскольку метилметионинсульфония хлорид содержит хлорид-ион, который в ледяной уксусной кислоте проявляет слабые основные свойства, его необходимо связать, что и осуществляется уксусным ангидридом:







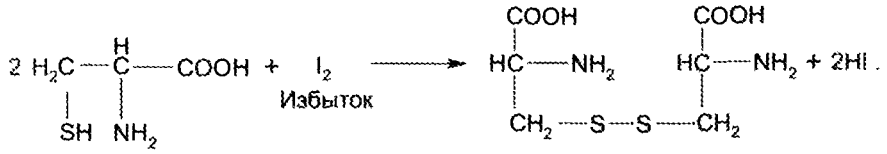
Далее проводят титрование лекарственного вещества (в виде диацетата) стандартным раствором кислоты хлорной:



Для серосодержащих аминокислот используют йодометрию, основанную на окислении серы.

Цистеин

Цистеин определяют йодометрически способом обратного титрования:

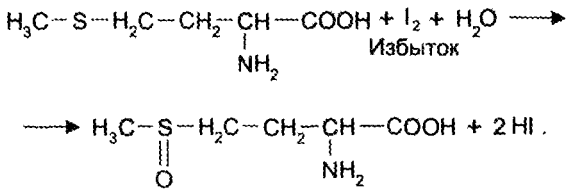


Затем избыток йода оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:

$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 = 2\ NaI + Na_2S_4O_6.$$

Метионин

Количественное определение метионина также проводят йодометрически способом обратного титрования. В среде фосфатного буферного раствора метионин окисляется до сульфоксида:



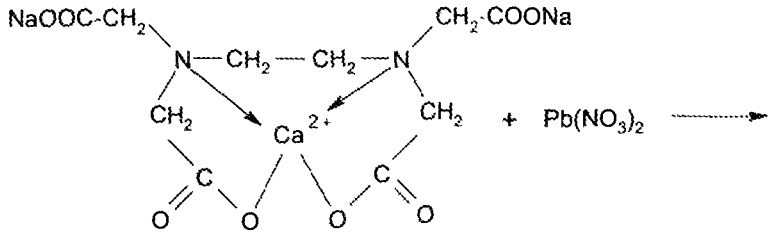
Избыток йода оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.

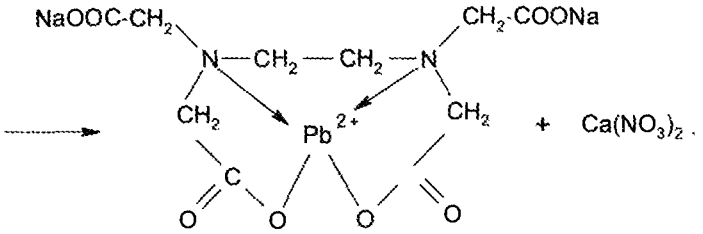
Пеницилламин

Количественное определение пеницилламина проводят с помощью метода меркуриметрии с индикатором дитизоном.

Раствор тетацина-кальция 10% для инъекций

Чтобы доказать наличие кальция, связанного с ЭДТА, его необходимо вытеснить из комплекса металлом, образующим более прочный комплекс. С этой целью используется $Pb(NO_3)_2$:





Затем необходимо проверить отсутствие ионов Pb^{2+} в растворе, которые будут мешать открытию ионов кальция [не должно быть желтого осадка свинца (II) йодида]:

$$Pb^{2+} + 2\ I^- \rightarrow PbI_2\downarrow.$$

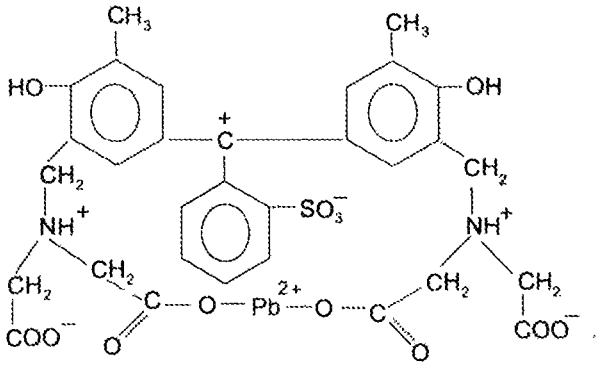
Далее открывают ион кальция реакцией с оксалатом аммония.

Количественное определение лекарственного вещества проводят по содержанию в нем кальция путем титрования стандартным

раствором свинца нитрата в присутствии гексаметилентетрамина для связывания выделяющейся кислоты азотной:

$$HNO_3 + (CH_2)_6N_4 \rightarrow (CH_2)_6N_4 \cdot HNO_3.$$

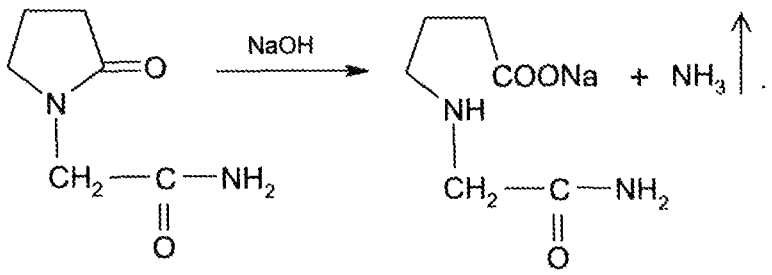
Индикатор – ксиленоловый оранжевый. Желтый цвет ксиленолового оранжевого переходит в красно-фиолетовый от избыточной капли титрованного раствора свинца нитрата, который образует с индикатором комплекс:



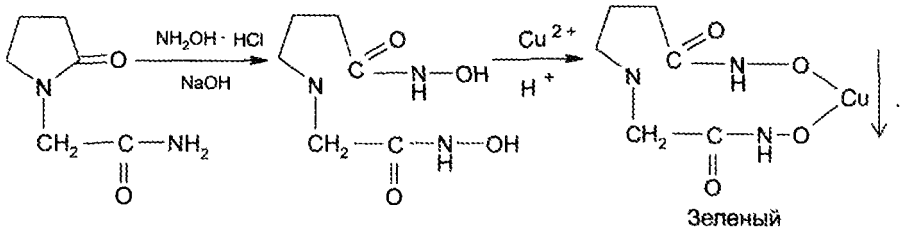
Красно-фиолетовый цвет

Пирацетам

По структуре пирацетам является лактамом и амидом, гидролизуется с выделением аммиака из амидной группы:



Как лактам и амид лекарственное вещество вступает в гидроксамовую реакцию:



Количественное определение проводится методом определения содержания азота после щелочного гидролиза по количеству образовавшегося аммиака.

Тема 7

АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ β-ЛАКТАМИДОВ И АМИНОГЛИКОЗИДОВ

β-Лактамиды и аминогликозиды относятся к антибиотикам — большой группе органических соединений с различной химической структурой, обладающих выраженной биологической направленной активностью. Все изучаемые ЛС — полифункциональные соединения сложной химической структуры. Изучение их физических, физико-химических и химических свойств, выявление общих и частных признаков основываются на знании общих закономерностей, приобретенных ранее в курсах теоретических химических и биологических дисциплин, ранее изученных тем курса фармацевтической химии и других специальных дисциплин.

Антибиотики — это химиотерапевтические вещества, образуемые микроорганизмами или полученные из других природных источников, а также их производные и синтетические продукты, обладающие способностью избирательно подавлять в организме больного возбудителей заболевания или задерживать развитие злокачественных новообразований.

Антибиотики отличаются от других ЛС гетерогенностью, т.е. многокомпонентностью состава. Например, аминогликозид гентамицин состоит из 3 компонентов; в солях бензилпенициллина сумма пенициллинов должна быть не менее 96,0%, а содержание бензилпенициллина — не менее 90,0%.

Для антибиотиков характерно отношение к действию определенных ферментных систем. Для каждого антибиотика существует фермент, который его инактивирует. Например, пенициллиназа инактивирует природные и некоторые полусинтетические пенициллины.

Оценка качества природных и полусинтетических антибиотиков проводится по дополнительным показателям — токсичности и для некоторых веществ (например, для стрептомицина сульфата) — гистаминоподобного действия. Эти показатели определяются биологическими методами на животных.

Значительную часть антибиотиков выпускают в виде герметически укупоренных сухих рассыпок вследствие их нестабильности в водных растворах.

Антибиотики занимают первое место среди препаратов, вызывающих побочные реакции: это прямая токсичность, дисбактериозы, нефро- и ототоксичность (стрептомицин), аллергические реакции (пенициллин).

Поскольку антибиотики в большинстве случаев являются смесями веществ, их активность определяется в единицах действия (ЕД). Биологическую активность природных антибиотиков определяют методом диффузии в агар. Метод основан на сравнении угнетения роста тест-микроорганизма определенными концентрациями испытуемого препарата с угнетением роста известными концентрациями стандартного препарата антибиотика.

Для бензилпенициллина 1 ЕД соответствует 0,5988 мкг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина. 1 мкг химически чистого стрептомицина основания соответствует специфической активности, равной 1 ЕД.

На этикетках большинства антибиотиков, являющихся растворимыми солями или другими растворимыми производными, как правило, указывают содержание биологического вещества, чаще в пересчете на основание или кислоту: например, «Оксациллин 1,0 г».

1. β-ЛАКТАМИДЫ

К β-лактамным антибиотикам относятся пенициллины и цефалоспорины. Они имеют сходную химическую структуру: содержат β-лактамное кольцо и являются N-ацильными производными соответствующих аминокислот — 6-аминопенициллановой (пенициллины) и 7-аминоцефалоспорановой или 7-аминодезацетоксицефалоспорановой (цефалоспорины).

Пенициллины

Бензилпенициллин открыт А. Флемингом (1929) и до сих пор широко используется в медицине.

Русские исследователи и врачи задолго до выделения Флемингом пенициллина наблюдали антибиотическое действие зеленой плесени (В.А. Манассеин и др.), а А.Г. Полотебнов и М.Г. Тарковский применяли зеленую плесень в лечебных целях. Но в то время (XIX век) эти замечательные открытия наших ученых не получили широкой известности.

Заслуга создания советского пенициллина, разработка способа его получения из отечественных штаммов плесени принадлежит З.В. Ермольевой.

Во Всесоюзном НИИ антибиотиков (в настоящее время — Государственный научный центр по антибиотикам) получены полусинтетические пенициллины — метициллин, оксациллин, ампициллин, карбенициллин и др., а также полусинтетические цефалоспорины и ряд других антибиотиков (С.М. Навашин и др.).

Большой вклад в развитие исследований антибиотков внесли советские ученые М.М. Шемякин, А.С. Хохлов, а в изучение молекулярных механизмов действия антибиотиков — академики Ю.А. Овчинников, В.А. Энгельгардт, А.С. Спирин.

Для промышленного производства препаратов антибиотиков наибольшее значение имеют Penicillium notatum и Penicillium chrysogenum.

К природным пенициллинам относят бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Бензилпенициллин является довольно сильной кислотой, гигроскопичен, быстро инактивируется и поэтому его применяют в виде солей с неорганическими и органическими основаниями (натриевой, калиевой, новокаиновой, N,N'-дибензилэтилендиаминовой и др.). Феноксиметилпенициллин обладает большей устойчивостью, применяется в виде кислоты, а за рубежом — и в виде калиевой соли.

Соли бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина активны в отношении грамположительных микроорганизмов (относительно узкий спектр действия), неустойчивы к действию кислот (кроме феноксиметилпенициллина) и пенициллиназы.

Эти недостатки природных пенициллинов стимулировали поиск новых антибиотиков. В конце 50-х гг. XX столетия начались работы по созданию активных полусинтетических антибиотиков на основе 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), которая была выделена в качестве продукта биосинтеза пенициллина в 1959 г. 6-АПК может быть получена и ферментативным гидролизом бензилпенициллина. Ацилирование 6-АПК хлорангидридами различных кислот позволило получить ряд полусинтетических пеницил-

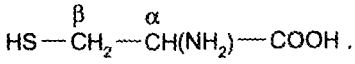
линов, устойчивых к кислотам (могут применяться внутрь), пенициллиназе и имеющих более широкий спектр действия.

Химические строение, физические и физико-химические свойства

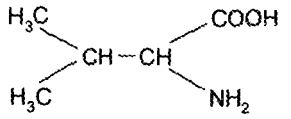
В основе строения пенициллинов лежит 6-АПК, которая представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из 2 конденсированных колец: четырехчленного – β-лактамного (В) и пятичленного – тиазолидинового (А).

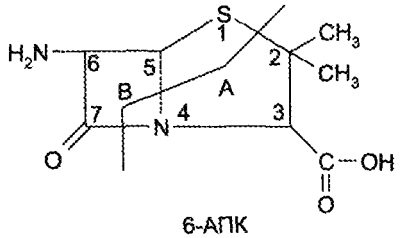
6-АПК является дипептидом, состоящим из L-цистеина и L-валина.

L-цистеин (β-меркаптоаланин):



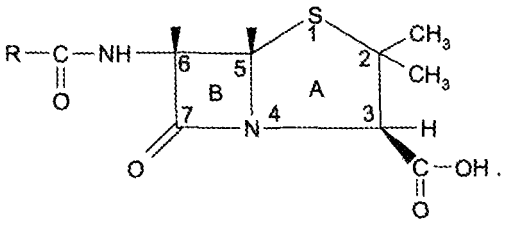
L-валин (L-α-аминоизовалериановая кислота):





6-АПК

Общая формула пенициллинов:



Пенициллины отличаются друг от друга строением ацильного остатка в аминогруппе 6-АПК.

Наряду с природными пенициллинами (бензилпенициллин в виде солей и феноксиметилпенициллин) в медицине применяются полусинтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин и др.). Структура ацильных радикалов и соответствующих пенициллинов представлена в табл. 15.

Химическое строение, описание, растворимость и применение некоторых пенициллинов представлены в табл. 16.

Таблица 15. Строение ацильных радикалов пенициллинов

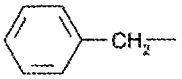
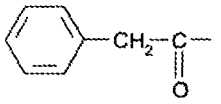
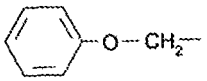
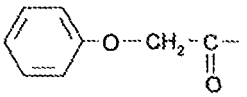
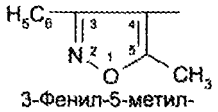
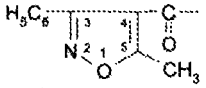
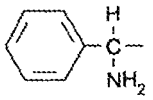
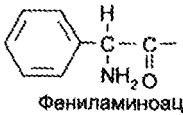
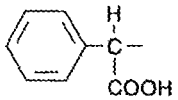
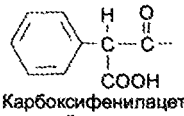
Препарат	Значение R	Остаток кислоты $R-C(=O)-$
Бензилпенициллин (натриевая, калиевая, новокаиновая соли)	 Бензил	 Фенилацетил (остаток фенилуксусной кислоты)
Феноксиметилпенициллин	 Феноксиметил	 Феноксиацетил (остаток феноксиуксусной кислоты)
Оксациллин (натриевая соль)	 3-Фенил-5-метил-4-изоксазолил	 Остаток 5-метил-3-фенилизоксазол-4-карбоновой кислоты
Ампициллин (натриевая соль)	 Аминобензил	 Фениламиноацетил (остаток фениламиноуксусной кислоты)
Карбенициллин (динатриевая соль)	 Карбоксибензил	 Карбоксифенилацетил (остаток карбоксифенилуксусной кислоты)

Таблица 16. Химическое строение, описание, растворимость и применение некоторых пенициллинов

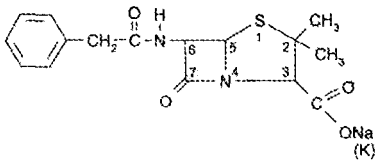
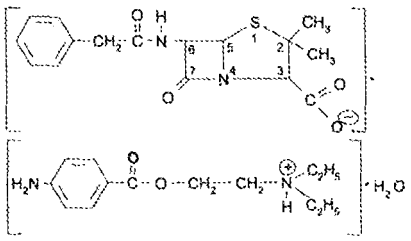
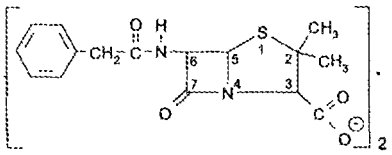
Структурная формула	Описание
	**Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль – Benzylpenicillinum-natrium (kalium)** Белые мелкокристаллические порошки горького вкуса, слегка гигроскопичны. Легко разрушаются при действии кислот, щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы. Медленно разрушаются при хранении в растворах при комнатной температуре. Очень легко растворимы в воде, растворимы в этиловом и метиловом спиртах. Активны в отношении грамположительных микроорганизмов. Выпускают во флаконах, герметически закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками, по 250 000, 500 000 и 1 000 000 ЕД
	**Бензилпенициллина новокаиновая соль – Benzylpenicillinum-novocainum** Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко разрушается при действии кислот, щелочей, а также при действии фермента пенициллиназы. Мало растворим в воде, этиловом и метиловом спиртах, трудно растворим в хлороформе. По спектру антимикробного действия не отличается от натриевой и калиевой солей бензилпенициллина. Выпускают в герметически закрытых флаконах по 300 000, 600 000 и 1 200 000 ЕД

Таблица 16. *Продолжение*

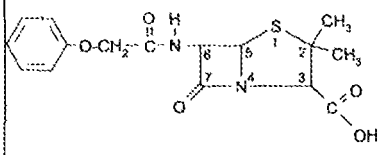


Бензатина бензилпенициллин – Benzathini Benzylpenicillinum. Бициллин-1 – Bicillinum-1.

N,N'-Дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина.

Белый порошок почти без запаха и вкуса. Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в хлороформе и эфире.

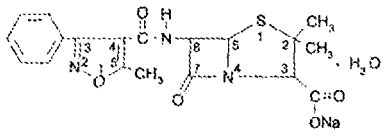
Форма выпуска: во флаконах по 300 000; 600 000; 1 200 000 и 2 400 000 ЕД из расчета на бензилпенициллин



Феноксиметилпенициллин – Phenoxymethylpenicillinum.

Белый кристаллический порошок кисловато-горького вкуса, негигроскопичен. Устойчив в слабокислой среде. Легко разрушается при кипячении в растворах щелочей, при действии окислителей и пенициллиназы. Очень мало растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах, ацетоне, хлороформе, бутилацетате и глицерине.

Выпускают в виде таблеток по 0,1 г и 0,25 г; драже по 0,1 г



Оксациллина натриевая соль – Oxacillinum-natrium.

Полусинтетический пенициллин.

Натриевой соли 3-фенил-5-метил-4-изоксазолил – пенициллина моногидрат.

Белый кристаллический порошок горького вкуса. Устойчив в слабокислой среде и к действию пенициллиназы. Легко растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в ацетоне, эфире и бензоле.

Выпускают во флаконах, герметически укупоренных, по 0,25 и 0,5 г (в пересчете на оксациллин); таблетках и капсулах по 0,25 г

Таблица 16. Продолжение

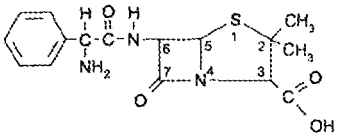
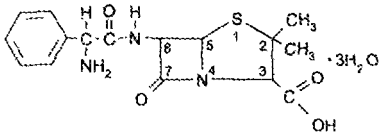
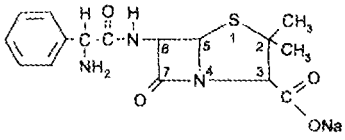
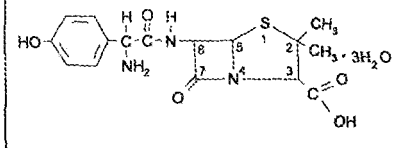
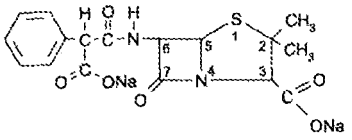
	**Ампициллин – Ampicilinum.** 6-[D(-)-α-Аминофенилацетамидо]-пенициллановая кислота. Полусинтетический пенициллин. Мелкокристаллический порошок белого цвета, горького вкуса, устойчив в кислой среде, не устойчив к пенициллиназе. Мало растворим в воде, практически не растворим в спирте. Форма выпуска: таблетки и капсулы по 0,25 г
	**Ампициллина тригидрат – Ampicillini trihydras.** Белый кристаллический порошок. Растворим в воде (1:300), практически нерастворим в спирте. Применяют в таблетках и капсулах по 0,25 г
	**Ампициллина натриевая соль – Ampicillinum-natrium.** Порошок или пористая масса белого (или с кремоватым оттенком) цвета, горького вкуса. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, растворим в спирте. Применяется внутримышечно и внутривенно. Форма выпуска: в герметически укупоренных флаконах по 0,25 и 0,5 г
	**Амоксициллина тригидрат – Amoxycillini trihydras.** 6-(α-*n*-Гидроксифенил-D-глицил-амино)-пенициллановая кислота. Полусинтетический пенициллин. Устойчив к кислотам, неустойчив к пенициллиназе. Белый или почти белый кристаллический порошок. Растворим в 400 частях воды, в 1000 частей 96% этанола, в 200 частях метанола, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Применяют внутрь в таблетках и капсулах по 0,25 и 0,5 г

Таблица 16. Окончание

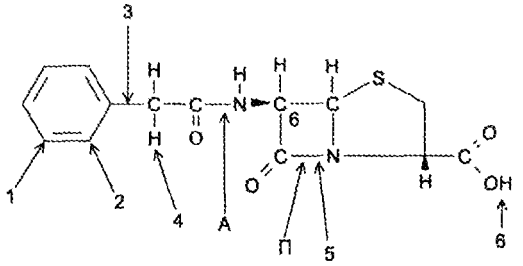
	**Карбенициллина динатриевая соль – Carbenicillinum-dinatricum.** Динатриевая соль 6-(α-карбоксифенилацетамидо)-пенициллановой кислоты. Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, медленно – в спирте. Полусинтетический пенициллин. Обладает широким спектром антимикробной активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Неустойчив по отношению к кислотам и пенициллиназе. Вводят внутримышечно или внутривенно. Форма выпуска: в герметически укупоренных флаконах по 1 г

Пенициллины представляют собой белые или почти белые кристаллические порошки. Пенициллины со свободной карбоксильной группой в 3-м положении (например, феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксициллин) мало растворимы в воде. Соли щелочных металлов (натриевая и калиевая соли бензилпенициллина, натриевые соли оксациллина, ампициллина, динатриевая соль карбенициллина) легко растворимы в воде; соли органических оснований (новокаиновая и N,N'-дибензилэтилендиаминовая соли бензилпенициллина) мало растворимы в воде.

Соли бензилпенициллина неустойчивы в растворах и разрушаются при приеме внутрь (в кислой среде), поэтому их выпускают в виде герметически укупоренных сухих рассыпок для парентерального введения. Феноксиметилпенициллин более устойчив в кислой среде и может применяться внутрь в виде таблеток.

Зависимость между химическим строением и биологическим действием пенициллинов представлена на схеме.

Схема 1. Зависимость между химическим строением и биологическим действием пенициллинов.



1 — характер радикала определяет степень связывания пенициллина белками;

2 — заместитель в *о*-положении фенильного радикала влияет на устойчивость к пенициллиназе;

3 — характер связи фенильного радикала с метиленовой группой определяет кислотоустойчивость пенициллинов;

4 — заместитель атома водорода в метиленовой группе определяет спектр действия пенициллина;

5 — расщепление β-лактамной связи приводит к исчезновению свойств антибиотика и появлению аллергического действия;

6 — заместитель в карбоксильной группе дает возможность получения солевых форм пенициллинов; П — пенициллиназа расщепляет беталактамное ядро; А — амидаза расщепляет амидную связь.

Поскольку в молекулах пенициллинов содержатся асимметрические атомы углерода (C_3, C_5 и C_6), растворы пенициллинов являются оптически активными и вращают плоскость поляризации вправо, что используется для характеристики их качества (определения удельного вращения).

β-Лактамиды поглощают свет в ИК-области спектра. При наличии стандартных образцов это отличный способ идентификации препаратов, который используется по НД главным образом для полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов. Определение проводят в дисках с бромидом калия либо в пасте с вазелиновым маслом. Полученный ИК-спектр испытуемого препарата сравнивают с ИК-спектром стандартного образца.

Для удобства оценки полос поглощения рекомендуется весь спектр разделить условно на 3 области: от 4000 до 3000, от 1800 до 1500 и от 1500 до 650 $см^{-1}$.

Общие характеристические полосы поглощения пенициллинов находятся в области 1800—1500 $см^{-1}$, на которую приходится интенсивная полоса поглощения при 1775—1755 $см^{-1}$, соответствующая β-лактамному кольцу, сопряженному с тиазолидиновым циклом.

Амидная группа пенициллинов обусловливает 1-ю и 2-ю амидные полосы вторичного нециклического амида соответственно в областях 1690—1645 $см^{-1}$, вызванные валентными колебаниями карбонильной группы, и 1585—1550 $см^{-1}$, соответствующие деформационным колебаниям группы NH.

Большинство пенициллинов являются солями, поэтому в препаратах карбоксильные группы ионизированы, что подтверждается наличием полосы при 1615—1600 $см^{-1}$.

Наличие полос поглощения в области 3500—3200 $см^{-1}$ иногда обусловлено валентными колебаниями свободной гидроксильной группы, на характер которой могут влиять водородные связи, а также колебания вторичных амидов и аминов.

Для ИК-спектров оксациллина натриевой соли кристаллогидрата характерны четко выраженные полосы поглощения, соответствующие общим группировкам пенициллинов. Так, интенсивная полоса поглощения при 1760 $см^{-1}$ обусловлена наличием β-лактамной группировки, полоса поглощения при 1645 $см^{-1}$ — амидной группы. Последняя иногда обозначается как полоса амид-1. Полоса интенсивного поглощения при 1600 $см^{-1}$ обусловлена валентными колебаниями ионизированной карбоксильной группы. Для ИК-спектров пенициллинов характерно также в области 1600—1500 $см^{-1}$ наличие сильной полосы — около 1550 $см^{-1}$, соответствующей вторичной амидной группировке (полоса амид-2). Кроме того, в области 4000—3000 $см^{-1}$ имеется интенсивная полоса при 3410 $см^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям группы NH- вторичного амида. Наличие 2-й амидной группировки в оксациллине проявляется в виде дублета полос при 3210 и 3180 $см^{-1}$, которые относят к транс- и цис-изомерам. Полоса валентных колебаний группы NH около 3060 $см^{-1}$ очень слабо выражена. Эту полосу можно рассматривать как соответствующую обертону полосы амид-2. Полоса валентных колебаний группы OH кристаллогидрата проявляется в виде интенсивного поглощения при 3610 $см^{-1}$.

Натриевая соль оксациллина для инъекций, получаемая лиофильной сушкой, имеет ИК-спектр, отличающийся от кристаллогидрата. Широкая полоса поглощения при 3380—3400 $см^{-1}$ с максимумом ~ 3400 $см^{-1}$ указывает на наличие оксациллина, частично потерявшего при сушке воду. При дальнейшей перекристаллизации вещества получают спектр, присущий кристаллогидрату.

Метод ИК-спектроскопии позволил подтвердить структуру пенициллинов как β-лактамидов по наличию указанной выше полосы поглощения при 1760 $см^{-1}$.

Пенициллины поглощают свет в УФ-области спектра за счет ароматического ацильного радикала в аминогруппе 6-АПК.

Сама 6-АПК не имеет максимума поглощения в УФ-области спектра. УФ-спектры поглощения бензилпенициллина, ампициллина, карбенициллина и других пенициллинов аналогичны спектрам соответствующих кислот.

Бензилпенициллин и его соли имеют в УФ-области спектра 2 выраженных максимума — при 257 и 263 нм, которые обусловлены наличием бензильного радикала.

В процессе получения и хранения соли бензилпенициллина могут подвергаться превращениям с образованием продуктов, характеризующихся наличием полос с λ_{max} 280 нм.

В процессе получения бензилпенициллина посторонние пенициллины могут достигать 10%, что определяется методом УФ-спектрофотометрии.

Данный показатель (280 нм) используется для нормирования содержания побочных продуктов в калиевой и натриевой солях бензилпенициллина. Оптическая плотность 0,18% растворов лекарственных веществ в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 280 нм не более 0,18. Разность между оптическими плотностями при длине волн 263 и 280 нм не менее 0,72.

Феноксиметилпенициллин имеет 2 полосы поглощения с интенсивными максимумами при 268 и 274 нм, обусловленными феноксигруппой. Значения отношений оптических плотностей при этих максимумах ГФ использует для определения чистоты препарата (A_{268}/A_{274} должно быть не менее 1,21 и не более 1,24).

Метод УФ-спектрофотометрии используется также для количественного определения феноксиметилпенициллина в растворе гидрокарбоната натрия при длине волны 268 нм.

По МФ III УФ-спектрофотометрия используется для определения подлинности (оптическая плотность раствора феноксиметилпенициллина в 0,1 н. растворе гидроксида натрия должна быть не менее 0,56 и не более 0,60) и чистоты феноксиметилпенициллина (примесь *п*-оксифеноксиметилпенициллина определяют в растворе препарата в том же растворителе; при длине волны 306 нм оптическая плотность должна быть не более 0,36).

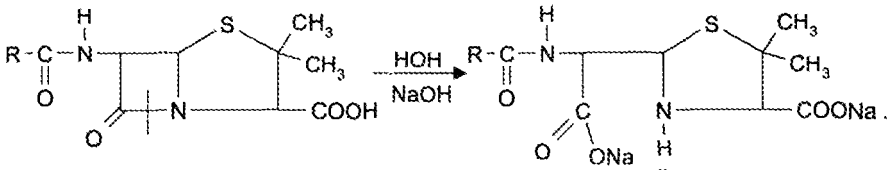
Светопоглощающие примеси в ампициллине натриевой соли определяют методом УФ-спектрофотометрии (оптическая плотность раствора препарата в воде при 325 нм должна быть не более 0,3).

Спектрофотометрический метод используется также для количественного определения некоторых полусинтетических пенициллинов.

Химические свойства и реакции подлинности

Наиболее лабильной частью молекулы пенициллина является β-лактамное кольцо, которое подвергается гидролитическому расщеплению под действием щелочей, кислот, фермента пенициллиназы с потерей биологической активности.

Щелочи и пенициллиназа гидролизуют β-лактамное кольцо с образованием неактивной пенициллоиновой кислоты:



Динатриевая соль пенициллоиновой кислоты

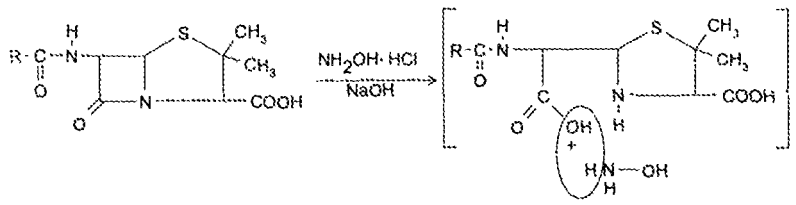
Легкий гидролиз β-лактамного цикла пенициллинов по сравнению с другими β-лактамами объясняется влиянием соседнего серосодержащего тиазолидинового цикла.

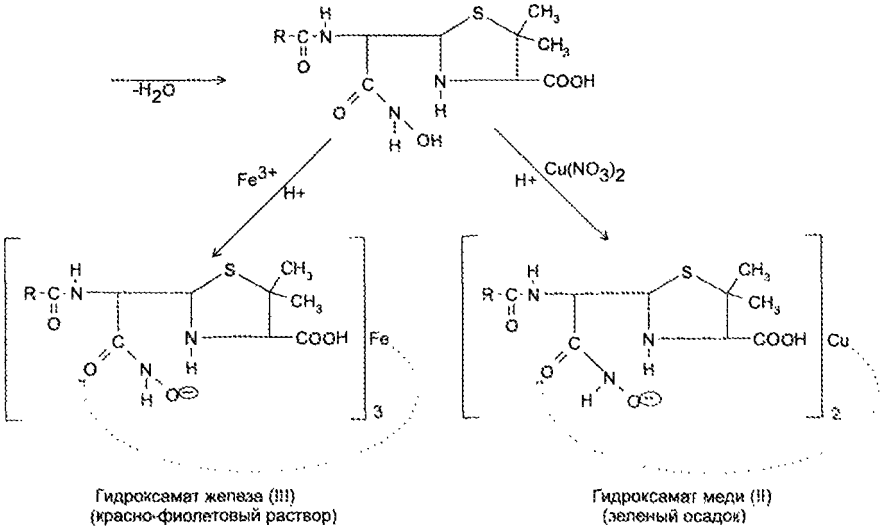
Реакция щелочного гидролиза пенициллинов используется в гидроксамовой реакции, в количественном йодометрическом определении суммы пенициллинов в солях бензилпенициллина и феноксиметилпенициллине, в алкалиметрическом определении суммы пенициллинов в полусинтетических пенициллинах.

Гидроксамовая реакция

Общегрупповой реакцией на β-лактамиды является гидроксамовая реакция. Она основана на наличии β-лактамного кольца в молекуле пенициллина. При взаимодействии пенициллинов со щелочным раствором гидроксиламина гидрохлорида происходит реакция гидроксиламинолиза с образованием гидроксамовой кислоты, которая после подкисления образует окрашенные комплексные соли с солями тяжелых металлов: с солями железа (III) фиолетового цвета раствор гидроксамата железа (III) и зеленого цвета осадок гидроксамата меди (II).

Вначале происходит щелочной гидролиз препарата с образованием пенициллоиновой кислоты; в момент гидролиза пенициллоиновая кислота реагирует с гидроксиламином, образуя гидроксамовую кислоту:





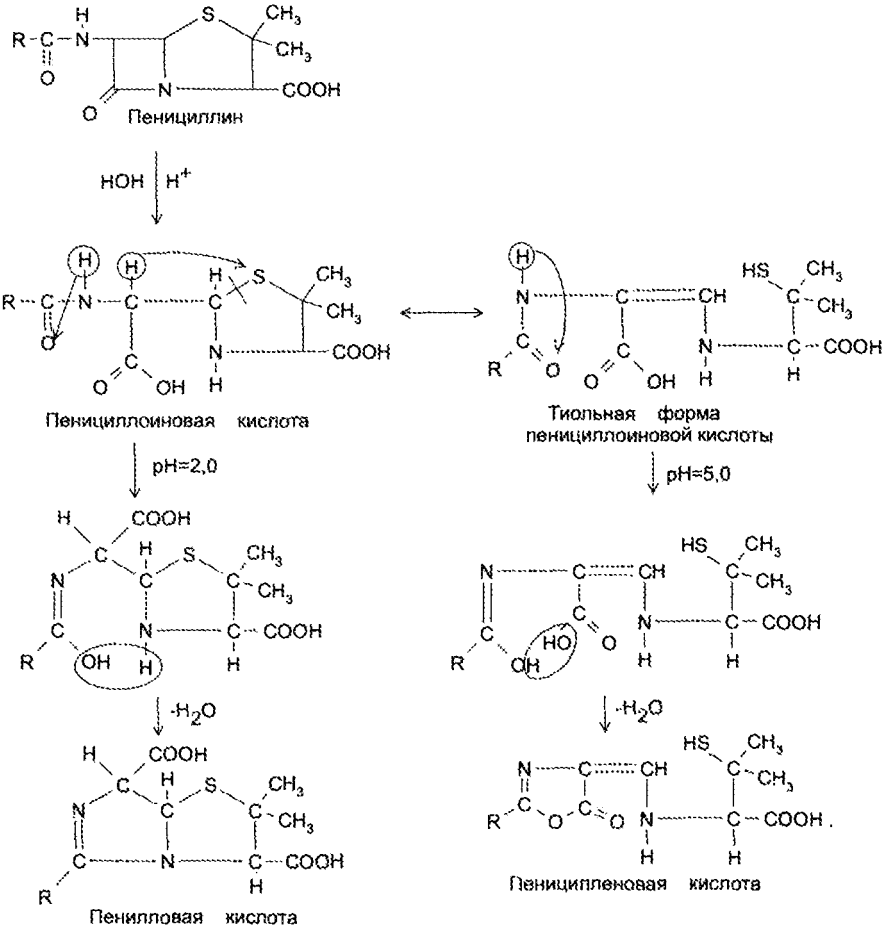
Реакции используются для идентификации и количественного спектрофотометрического в видимой области спектра или для ФЭК-определения (гидроксамат меди — после растворения в подходящем растворителе) пенициллинов.

Образование пенилловой и пеницилленовой кислот, их использование в анализе

Под действием кислот пенициллины инактивируются с образованием пенилловой и пеницилленовой кислот, которые являются продуктами изомеризации пенициллина. Пенилловая кислота образуется при pH~2,0, а пеницилленовая — при pH~5,0.

В обоих случаях на 1-м этапе расщепляется β-лактамный цикл с образованием пенициллоиновой кислоты. Затем происходит конденсация карбоксильной группы (пеницилленовая кислота) или амидной группы (пенилловая кислота) с гидроксильной группой ацильного радикала.

Образование пеницилленовой и пенилловой кислот происходит следующим образом:

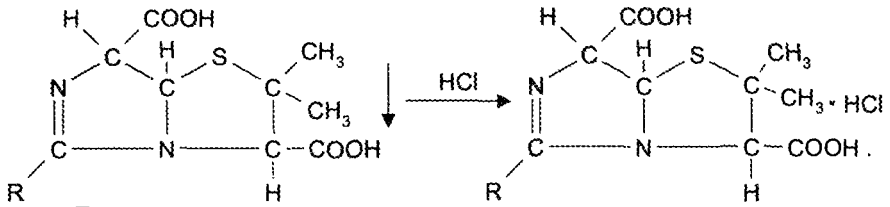


На образовании пенниловой кислоты основана одна из реакций подлинности на растворимые соли пенициллинов.

При взаимодействии растворимых солей пенициллина (натриевых, калиевых) с 25% хлороводородной кислотой выделяется белый осадок кислотной формы пенициллина, который растворяется при добавлении избытка реактива.

Кислотная форма пенициллина при взаимодействии с избытком хлороводородной кислоты подвергается гидролитическому расщеплению и изомеризации до пенилловой кислоты, которая является

амфолитом и за счет основных свойств атомов азота образует с хлороводородной кислотой растворимую соль – гидрохлорид:



Образование солей пенициллиновой кислоты с солями ртути (II) и меди (II) используется в спектрофотометрическом количественном определении ряда пенициллинов (ампициллина натриевой соли, амоксициллина и др.).

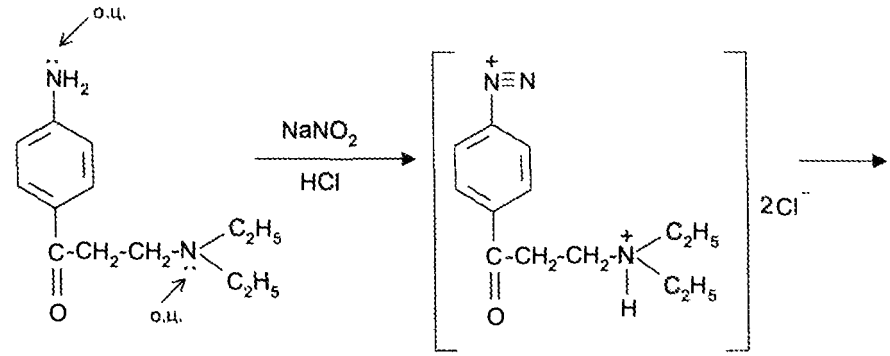
Реакции на катионы солей пенициллинов

Реакция на калий: около 0,1 г препарата сжигают в тигле. Остаток дает характерную реакцию А на калий – с виннокаменной кислотой.

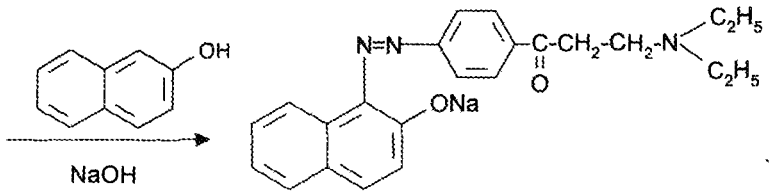
Реакция на натрий: препарат дает характерную реакцию Б на натрий – по окраске пламени.

Реакции на новокаин-основание в новокаиновой соли бензилпенициллина:

а) Реакция образования азокрасителя на первичную ароматическую аминогруппу:



Новокаин-основание



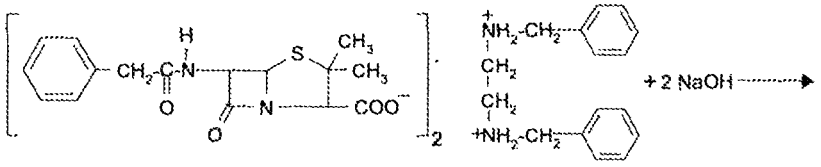
Азокраситель красного цвета

б) Реакции на азотистое основание.

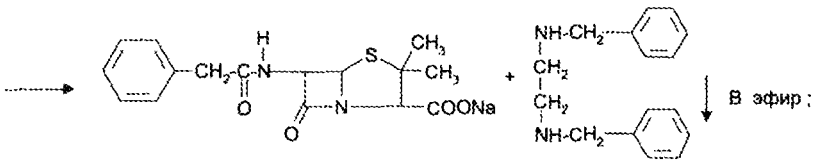
Поскольку в молекуле новокаина содержится 2 основных центра (более сильный — алифатическая диэтиламиногруппа и более слабый — первичная ароматическая аминогруппа), он дает осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами. При добавлении к насыщенному раствору бензилпенициллина новокаиновой соли реактива Люголя выпадает бурый осадок, а с реактивом Майера образуется белый осадок.

Реакция на дибензилэтилендиамин в бензатине бензилпенициллина (бициллине-1).

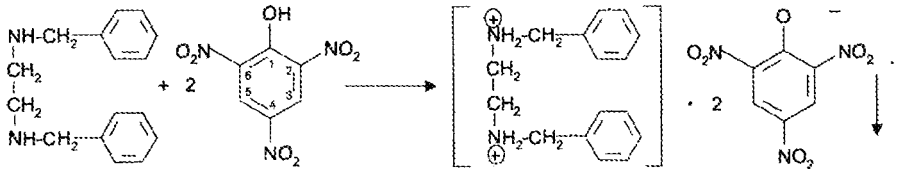
Из щелочного раствора препарата извлекают в эфир дибензилэтилендиамин. После выпаривания эфира остаток растворяют в этаноле и прибавляют раствор пикриновой кислоты. Образуется желтый осадок пикрата дибензилэтилендиамина. Реакция протекает за счет основных свойств дибензилэтилендиамина. Осадок перекристаллизовывают после растворения в горячем этаноле. $T_{пл}$ полученного пикрата ~ 214°С.



Бензатина бензилпенициллин



Бензилпенициллина натриевая соль N,N'-дибензилэтилендиамин



Реакция с хромотроповой кислотой

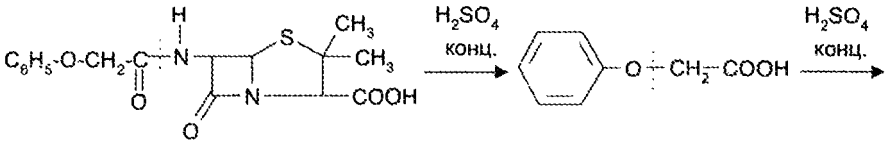
Международная фармакопея и некоторые зарубежные фармакопеи для отличия пенициллинов друг от друга рекомендуют применять реакцию с хромотроповой кислотой. Для этого пробирку с 2 мг препарата, 2 мг натриевой соли хромотроповой кислоты и 2 мл концентрированной серной кислоты помещают в баню с температурой 150 °С (масляную или глицериновую) и отмечают секундомером время погружения. Пробирку встряхивают каждые 30 с и отмечают окраску (табл. 17).

Таблица 17. Реакция некоторых пенициллинов с хромотроповой кислотой

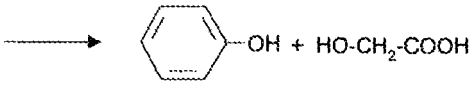
Время, мин	Бензилпенициллин	Феноксиметилпенициллин	Оксациллин	Ампициллин
0	Бесцветная	Бесцветная	Бесцветная	Бесцветная
0,5	—»—	—»—	Зеленовато-желтая	—»—
1	—»—	—»—	Оливково-зеленая	—»—
1,5	Светло-желтая	Светло-розовая	Зеленая	Пурпурная
2	—»—	Пурпурная	Зеленовато-пурпурная	Темно-пурпурная
2,5	Желто-зеленая	Фиолетовая	Пурпурная	Фиолетовая
3	Желто-коричневая	Сине-фиолетовая	—»—	—»—
3,5	Обугливание	Темно-синяя	—»—	Обугливание
4		—»—	—»—	
4,5		—»—	—»—	
5		—»—	Обугливание	

Наиболее специфичной и самой изученной является реакция феноксиметилпенициллина с хромотроповой кислотой.

Феноксиметилпенициллин с концентрированной серной кислотой образует феноксиуксусную кислоту. При дальнейшем гидролизе феноксиуксусная кислота образует фенол и гликолевую кислоту:

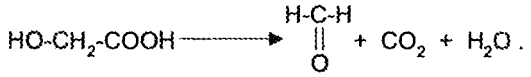


Феноксиметилпенициллин Феноксиуксусная кислота

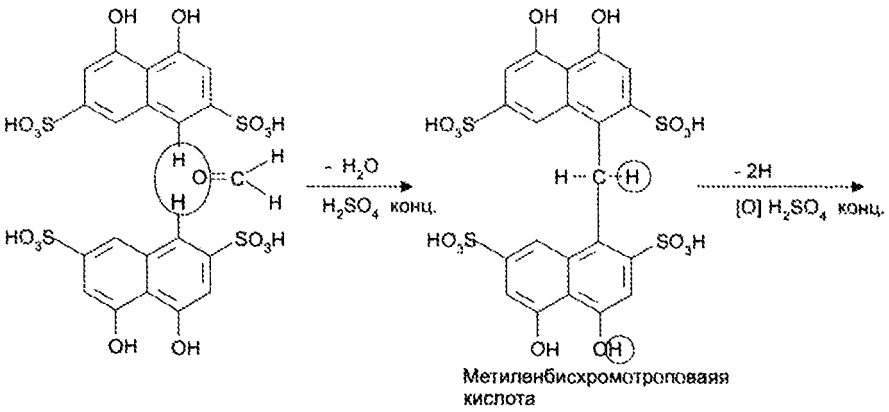


Фенол Гликолевая кислота

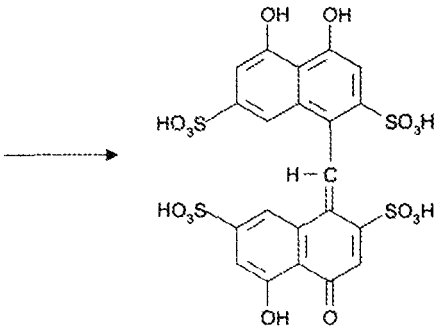
Гликолевая кислота окисляется до формальдегида:



Далее формальдегид с хромотроповой кислотой образует ауриновый краситель фиолетового цвета:



Метиленбисхромотроповая кислота



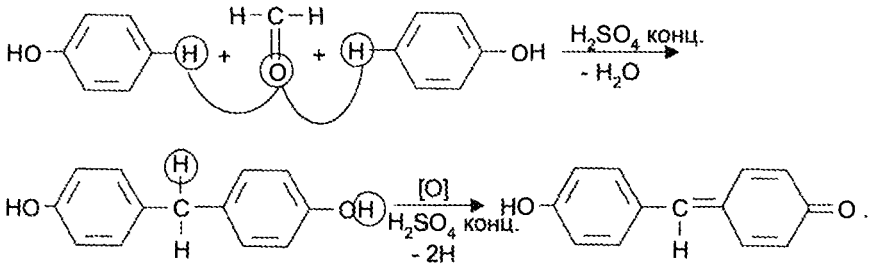
Ауриновый краситель фиолетового цвета

Реакция с реактивом Марки

Пенициллины с реактивом Марки (раствор формалина в концентрированной серной кислоте) образуют окрашенные продукты.

Наиболее характерной эта реакция является для феноксиметилпенициллина (красное окрашивание при комнатной температуре и углубление окраски при нагревании). Реакция протекает за счет феноксиуксусной кислоты, которая образуется из феноксиметилпенициллина при действии концентрированной серной кислоты.

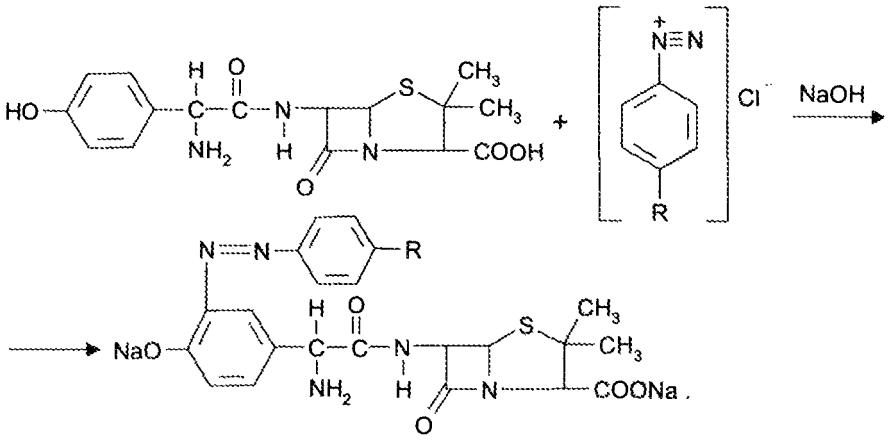
Фенол (см. выше) с реактивом Марки образует ауриновый краситель красного цвета.



Ампициллин и амоксициллин за счет остатка аминокислоты в ацильной части молекулы дают реакцию с нингидрином и солями меди (II) (с реактивом Фелинга или раствором меди сульфата).

Реакция образования азокрасителя на амоксициллин

Амоксициллин, в отличие от ампициллина, содержит в молекуле фенольный гидроксил и поэтому с солью диазония образует азокраситель:



Азокраситель красного цвета

Реакции окисления

Пенициллины за счет гетероатома серы обладают восстанавливающими свойствами и способны восстанавливать серебро из аммиачного раствора серебра нитрата, оксид меди (I) из реактива Фелинга, ртуть – из реактива Несслера, йод из калия йодата и др.

Действие окислителей приводит к образованию неактивных продуктов окисления; как правило, окислительный распад протекает с раскрытием тиазолидинового ядра и образованием сульфоксида.

Испытания на чистоту

Пенициллины могут легко изменяться под влиянием внешних воздействий, поэтому для них обязательным является испытание на прозрачность и цветность. Растворы натриевых и калиевых солей бензилпенициллина должны быть бесцветными и прозрачными.

Все препараты оптически активны (правовращающие); в НД представлены значения удельного вращения.

УФ-спектрофотометрия используется для определения посторонних примесей. Поглощение при 320 нм обусловлено образованием тиольной формы пенициллоиновой кислоты. В ФС регламентируется значение pH растворов (или суспензий) препаратов данной группы.

В табл. 18 представлены значения pH водных растворов (или водных суспензий) некоторых пенициллинов.

Таблица 18. Значения pH растворов некоторых пенициллинов

Препарат	Значение pH
Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль	5,5–7,5
Бензилпенициллина новокаиновая соль	5,0–7,5
Бензатина бензилпенициллин (бициллин-1)	5,0–7,5
Феноксиметилпенициллин	2,4–4,0
Оксациллина натриевая соль	4,5–7,5
Ампициллин, ампициллина тригидрат	3,5–6,0
Ампициллина натриевая соль	8,0–9,5
Карбенициллина динатриевая соль	6,0–8,0

Из табл. 18 следует, что нейтральные соли пенициллина устойчивы в нейтральной и слабокислой средах; феноксиметилпенициллин как кислота устойчив в слабокислой среде. Динатриевая соль карбенициллина устойчива в слабощелочной среде; ампициллин — амфолит, его натриевая соль устойчива в слабощелочной среде. Все пенициллины в щелочной среде гидролизуются, а в кислой — гидролизуются и подвергаются изомеризации с потерей активности.

В препаратах пенициллина регламентируется содержание воды. Определение проводится путем высушивания в сушильном шкафу (для некоторых препаратов — в вакуум-сушильном) либо титрованием по методу К.Фишера. Допустимое содержание воды в некоторых пенициллинах представлено в табл. 19.

Таблица 19. Допустимое содержание воды в некоторых пенициллинах

Препарат	Допустимое содержание воды
Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль	Не более 1,0%
Бензилпенициллина новокаиновая соль	Не более 4,2% (по К. Фишеру)
Бензатина бензилпенициллин (бициллин-1)	Не менее 5,0% и не более 8,0% (по К. Фишеру)
Феноксиметилпенициллин	Не более 1,5% (в вакуум-сушильном шкафу)

Таблица 19. Окончание

Оксациллина натриевая соль	Не менее 3,5% и не более 5,0% (по К. Фишеру)
Амоциллин	Не более 1,5% (по К. Фишеру)
Амоциллина тригидрат	Не менее 12,0% и не более 15,0% (по К. Фишеру)
Ампициллина натриевая соль	Не более 2,5% (по К. Фишеру)
Карбенициллина динатриевая соль	Не более 5,5% (по К. Фишеру)

Определение йодсорбирующих примесей основано на том, что сами пенициллины йодом не окисляются. Окисление йодом пенициллинов проводится только после щелочного гидролиза и добавления ацетатного буфера при pH 4,5. Если же окисление йодом проводить в тех же условиях, но без предварительного щелочного гидролиза, то окисляться будут только возможные продукты расщепления (йодсорбирующие примеси).

Методика определения йодсорбирующих примесей в ампициллине. Около 0,25 г испытуемого препарата (точная навеска) растворяют в 50 мл 1/15 М фосфатного буфера (pH 7,0) в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор А).

10 мл раствора А вносят в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл 0,8 М раствора ацетатного буфера (pH 4,7 ± 0,05), 25 мл 0,01н. раствора йода с калия йодидом, перемешивают и оставляют на 20 мин в темном месте.

Избыток йода оттитровывают 0,01 н. раствором натрия тиосульфата до слабо-желтого окрашивания, затем прибавляют 0,2 мл раствора крахмала и титруют до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт. Содержание йодсорбирующих примесей в процентах (X), в пересчете на сухое вещество, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot Э \cdot 100}{a \cdot 10} \cdot 100,$$

где V — разность в объемах 0,01 н. раствора натрия тиосульфата между контрольным и основным титрованием, мл;

K — поправочный коэффициент к титру 0,01 н. раствора натрия тиосульфата;

а — навеска препарата в пересчете на сухое вещество, г;

Э — количество $C_{16}H_{19}N_3S$ (ампициллина), эквивалентное 1 мл 0,01 н. раствора йода, г (Э = 0,0004359).

Содержание йодсорбирующих примесей в препарате, в пересчете на сухое вещество, должно быть не более 3,5%.

Все препараты пенициллина испытываются на токсичность биологическим методом.

Возможность наличия токсичных примесей обусловлена методом получения пенициллинов (микробиологический синтез природных пенициллинов, а также микробиологический синтез 6-АПК или ферментативный гидролиз бензилпенициллина амидазой для получения 6-АПК — исходного вещества для полусинтетических пенициллинов).

В НД регламентируется количество посторонних пенициллинов в каждом из препаратов. Так, содержание бензилпенициллина в калиевой и натриевой солях должно быть не менее 90,0%, а сумма пенициллинов — не менее 96,0%. Таким образом, в препаратах допускается содержание 6,0% других пенициллинов. Препараты пенициллина для парентерального введения испытываются на пирогенность и стерильность.

Методы количественного определения

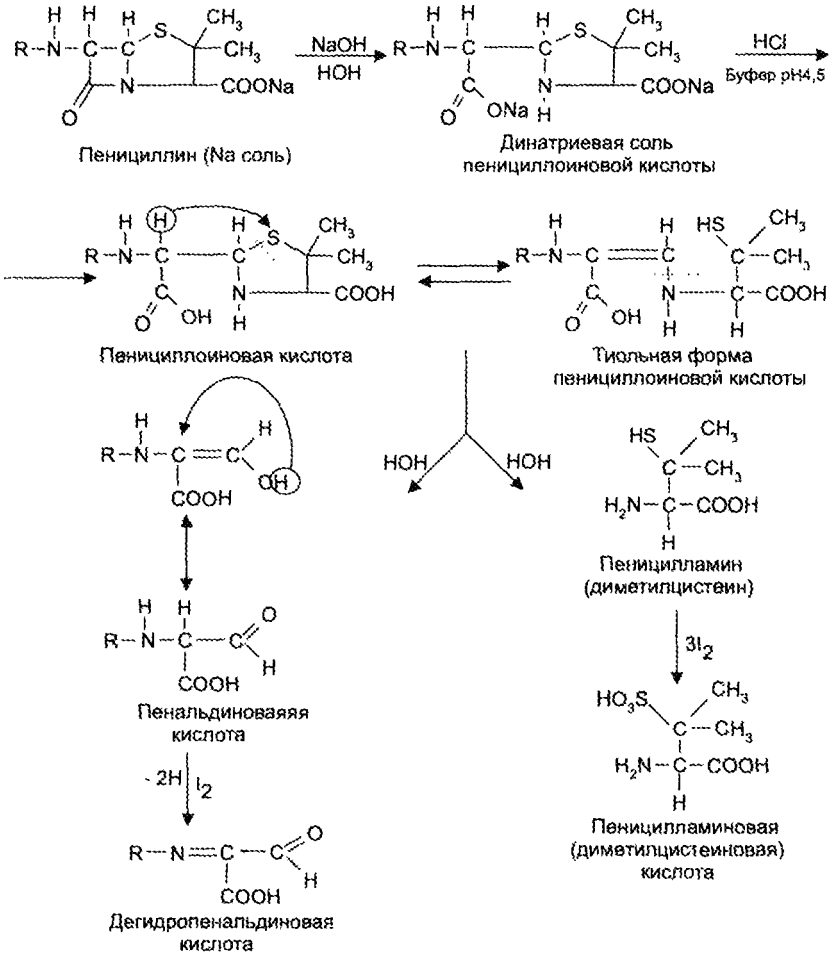
Поскольку пенициллины являются гетерогенными соединениями, по НД требуется найти сумму пенициллинов и определяемого пенициллина. Сумму пенициллинов в солях бензилпенициллина и феноксиметилпенициллине определяют йодометрическим методом.

Натриевую и калиевую соли бензилпенициллина растворяют в воде, а феноксиметилпенициллин — в фосфатном буфере с pH 7,0. Затем добавляют раствор гидроксида натрия и оставляют на 20 мин. После щелочного гидролиза к смеси прибавляют соляную кислоту, раствор ацетатного буфера (pH 4,5 $\pm$ 0,05) и избыток 0,01 н. раствора йода. Оставляют на 20 мин в темном месте и титруют избыток 0,01 н. раствора йода 0,01 н. раствором натрия тиосульфата. Параллельно проводят контрольный опыт с таким же количеством препарата, но без щелочного гидролиза.

При щелочном гидролизе происходит раскрытие β-лактамного кольца с образованием пенициллоиновой кислоты в открытой тиольной форме.

Пенициллоиновая кислота при pH 4,5 гидролизуется в присутствии окислителя (йод) до пенальдиновой кислоты и пенициллa-

мина, которые окисляются раствором йода соответственно до дегидропенальдиновой и пеницилламиновой (диметилцистеиновой) кислоты:



$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата. На окисление расходуется 8 эквивалентов йода.

Разность в объемах между титрованиями соответствует содержанию суммы пенициллинов в препарате.

Содержание суммы пенициллинов в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot Э \cdot 100 \cdot C}{a \cdot 5} \cdot 100,$$

где V — разность в объемах 0,01 н. раствора йода между опытным и контрольным титрованием (или разность в объемах 0,01 н. раствора натрия тиосульфата между контрольным и опытным титрованием), мл;

K — поправка 0,01 н. раствора натрия тиосульфата;

Э — величина эквивалента 1 мл 0,01 н. раствора йода в граммах стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина или в граммах стандартного образца феноксиметилпенициллина (с пересчетом на химически чистое вещество);

C — коэффициент пересчета стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина на исследуемый пенициллин, указанный в соответствующей статье;

a — навеска препарата, г.

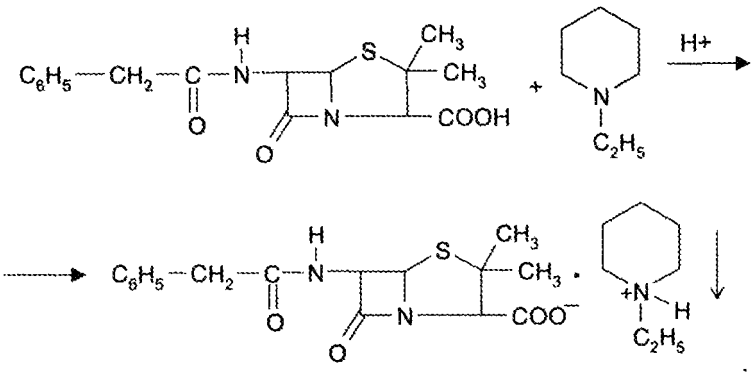
Таким образом, йодометрический метод количественного определения суммы пенициллинов состоит из нескольких стадий.

1. Получение пенициллоиновой кислоты (щелочной гидролиз или действие пенициллиназы).
2. Превращение пенициллоиновой кислоты в пенальдиновую и пенициламин (pH4,5 в присутствии йода).
3. Окисление йодом пенициламина и пенальдиновой кислоты до пенициламиновой и дегидропенальдиновой кислоты соответственно.
4. Титрование избытка йода раствором натрия тиосульфата.

Аналогичным образом проводят количественное определение полусинтетических цефалоспоринов — цефалексина и цефалотина.

При йодометрическом определении β-лактамидов (пенициллинов и цефалоспоринов) используют стандартные образцы, так как реакция взаимодействия йода с продуктами щелочного разрушения пенициллинов не протекает строго стехиометрически. Этим же целям стандартизации служит поддержание определенного значения pH среды и времени анализа.

Определение бензилпенициллина в его солях проводится гравиметрическим методом, основанным на образовании N-этилпиперидиновой соли бензилпенициллина, которая нерастворима в смеси амилацетата и ацетона. Соли других пенициллинов растворимы в этой смеси и осадка не образуют:

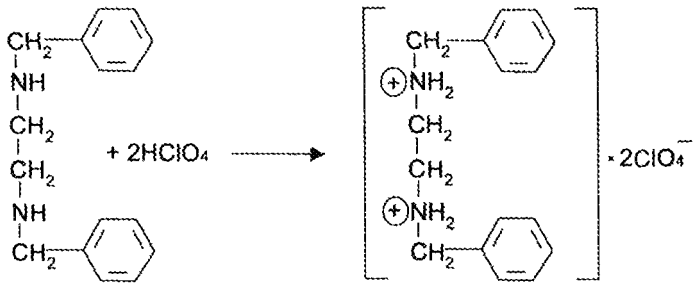


N-этилпиперидиновая соль
бензилпенициллина

Феноксиметилпенициллин определяют методом УФ-спектрофотометрии в 5% растворе гидрокарбоната натрия при длине волны 268 нм.

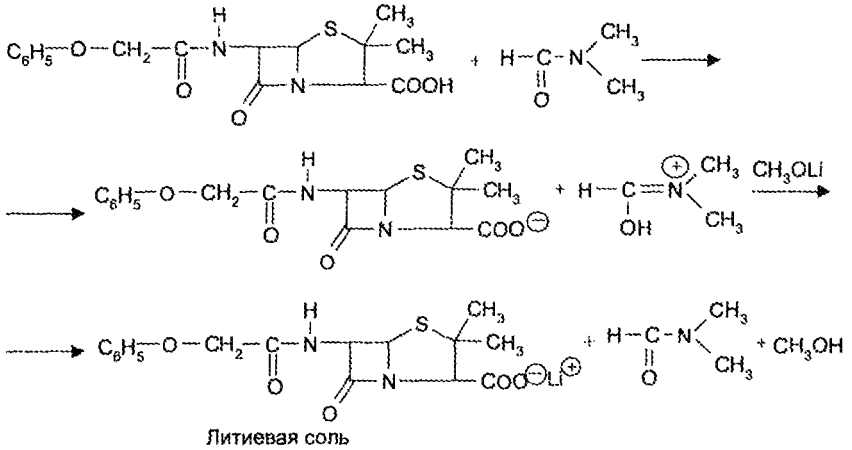
Количественное определение суммы пенициллинов в бензатина бензилпенициллине проводится йодометрическим методом.

Количественное определение дибензилэтилендиамина в бензатина бензилпенициллине проводится методом кислотно-основного титрования в неводной среде после экстрагирования эфиром из щелочного раствора препарата. Эфирный слой выпаривают до малого объема, добавляют 2 мл безводного этанола и выпаривают досуха. К остатку добавляют ледяной уксусной кислоты и титруют хлорной кислотой:



Диперхлорат
дибензилэтилендиамина

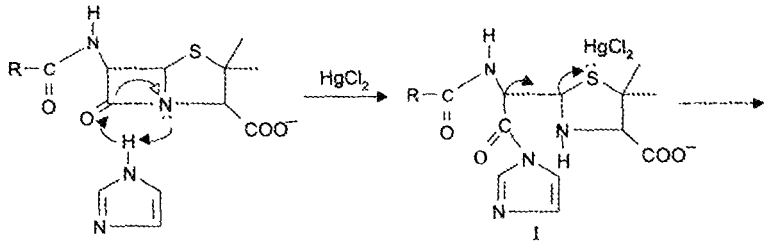
В литературе описан метод кислотно-основного титрования феноксиметилпенициллина в неводной среде за счет кислотных свойств. Препарат растворяют в диметилформамиде и титруют раствором метоксида натрия (лития, калия):



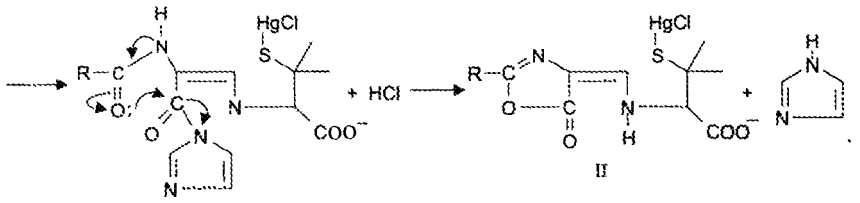
Литиевая соль феноксиметилпенициллина

Количественное определение природных и полусинтетических пенициллинов спектрофотометрическим методом.

Методы основаны на образовании комплексных соединений пенициллановой кислоты с солями ртути (II) или меди (II) (λ_{max} соответственно 325 и 320 нм). По международной и некоторым зарубежным фармакопеям для количественного определения пенициллинов спектрофотометрическим методом применяется реакция с раствором имидазола ртути (II) хлоридом, которая протекает следующим образом. Имидазол атакует β-лактамное кольцо с образованием промежуточного продукта N-пенициллоилимидазола (I), на атом серы которого действует ртути (II) хлорид, образуя устойчивый комплекс ртути (II) пенициллановой кислоты (II):



I

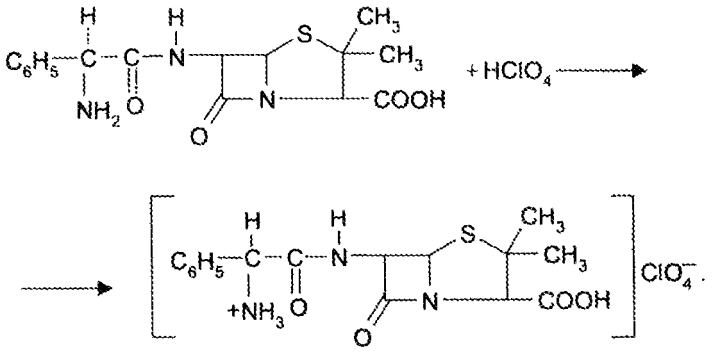


II

Этот продукт довольно устойчив и имеет максимум поглощения при 325 нм. Если соединение имеет первичную аминогруппу в α-положении к карбонильной группе амида (например, ампициллин), то при взаимодействии с имидазолом и ртутью (II) образуются менее устойчивые продукты с максимумом поглощения при длине волны 311 нм. Влияние аминогруппы устраняется ее ацетилированием: в этом случае образуется продукт с максимумом поглощения при 325 нм. Методика количественного определения бензилпенициллина калия с имидазолом и ртути (II) хлоридом приведена в МФ III, т. II.

Для ампициллина применяется метод УФ-спектрофотометрии, основанный на образовании комплекса пенициленовой кислоты с медью (II) в буферном растворе при длине волны 320 нм.

Ампициллин определяют методом кислотно-основного титрования в неводной среде по основному центру — алифатической аминогруппе. Препарат растворяют в ледяной уксусной кислоте и титруют хлорной кислотой:

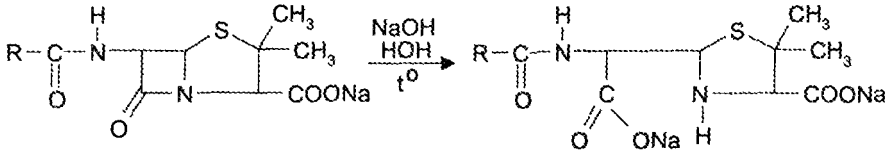


Перхлорат ампициллина

Сумма пенициллинов в полусинтетических пенициллинах по ГФ и другим НД определяется методом нейтрализации после щелоч-

ного гидролиза препаратов избытком титрованного раствора гидроксида натрия при нагревании. Титрование проводят по фенолфталеину, поэтому воду для растворения препарата, а также раствор препарата в воде до гидролиза нейтрализуют 0,01 н. раствором гидроксида натрия до розового окрашивания.

При охлаждении раствора его предохраняют от поглощения углекислого газа из воздуха (натронной известью). Избыток щелочи после охлаждения раствора титруют 0,1 н. раствором соляной кислоты:



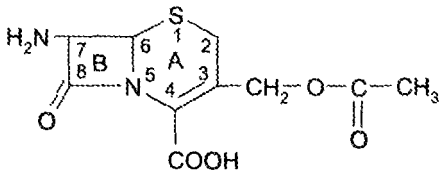
$$NaOH_{изб.} + HCl \longrightarrow NaCl + H_2O.$$

По Европейской фармакопее пенициллины определяют методом жидкостной хроматографии.

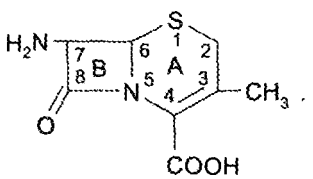
2. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Химическое строение, физические и физико-химические свойства, применение

В основе строения цефалоспоринов и полусинтетических цефалоспоринов лежат 7-аминоцефалоспорановая кислота (7-АЦК) и 7-аминодезацетоксицефалоспорановая кислота (7-АДЦК), которые состоят из 2 конденсированных колец: β-лактамного (В) и метадигидротиазинового (А):



7-АЦК



7-АДЦК

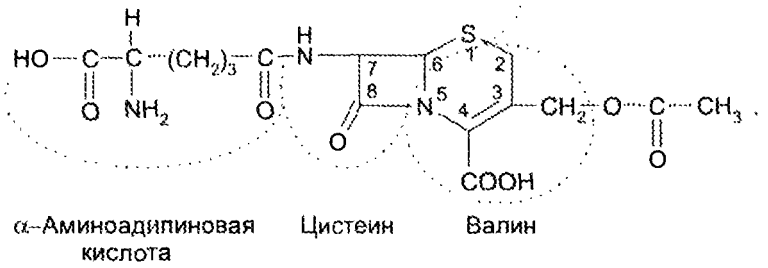
Цефалоспорины являются ацильными производными 7-АЦК или 7-АДЦК.

Первые сведения о цефалоспоринах относятся к 1945 г., когда итальянский микробиолог Brotzu при исследовании флоры морской воды близ берегов Сардинии обнаружил микроорганизмы с выраженной антибактериальной активностью. Развиваясь в питательной среде, эти организмы продуцируют вещество, ингибирующее развитие многих бактерий.

В 1948 г. было установлено, что изолированная Brotzu культура относится к виду Cephalosporium salmosynnematum и что она продуцирует 7 различных антибиотиков, одним из которых является цефалоспорин С.

Структура ядра цефалоспорина С сходна с таковой пенициллинов. Как оказалось, биогенез ядер этих типов антибиотиков идентичен; единственное исключение составляет способ замыкания серосодержащего кольца. У цефалоспорина С атом углерода, соответствующий одной из 2 метильных групп у C_2-молекулы пенициллина, входит в состав шестичленного дигидротиазинового кольца.

Цефалоспорин С является трипептидом (состоит из валина, цистеина и α-аминоадипиновой кислоты):



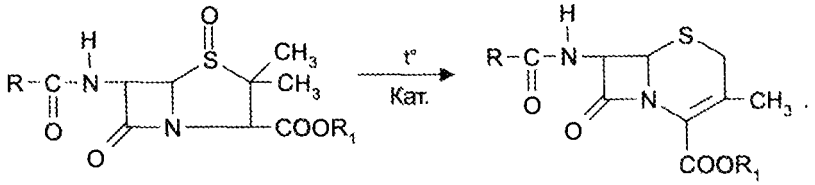
Цефалоспорин С

Сам цефалоспорин С не нашел широкого применения в качестве антибактериального средства. Однако его можно подвергнуть тем же модификациям, что и пенициллин. Ферментативное удаление боковой цепи (α-аминоадипиновой кислоты) приводит к образованию 7-АЦК, из которой путем химического ацилирования хлорангидридами кислот (по аналогии с полусинтетическими пенициллинами) можно получить различные полусинтетические цефалоспорины, примером которых является цефалотин (1962).

При отщеплении ацетоксигруппы в 3-м положении молекулы цефалоспорина С образуется 3-дезацетоксицефалоспорин С (имеет 20% активности цефалоспорина С). При удалении из 3-дезацетоксицефалоспорина С остатка α-аминоадипиновой кислоты образуется 7-АДЦК. Она может быть получена и из 7-АЦК при удалении ацетоксигруппы из 3-го положения.

На основе 7-АДЦК также получен ряд полусинтетических препаратов, например цефалексин.

В США в 1963 г. обнаружена химическая трансформация пенициллинсульфоксидов в дезацетоксицефалоспорановые производные (при нагревании в присутствии катализаторов):

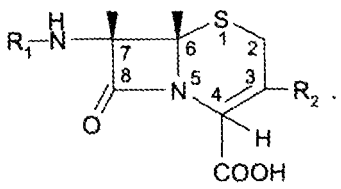


Пенициллинсульфоксид — Производное 7-АДЦК

Рентгеноструктурный анализ позволил установить идентичность пространственной структуры β-лактамных колец в пенициллинах и цефалоспоринах. Различие — в расположении экзоциклических карбоксильных групп. Поэтому разную активность и устойчивость пенициллинов и цефалоспоринов можно объяснить только различием стереоспецифичности карбоксильных групп, а также геометрии конденсированных циклических систем.

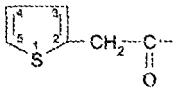
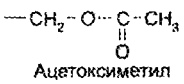
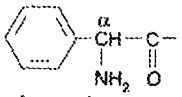
Кроме того, микробиологическая активность отдельных цефалоспориновых антибиотиков, полученных путем химической модификации природной молекулы, определяется типом дополнительно введенных заместителей.

Общая формула цефалоспоринов:



Структура радикалов некоторых цефалоспоринов представлена в табл. 20.

Таблица 20. Структура радикалов некоторых цефалоспоринов

Антибиотик	R_1	R_2	*Примечание*
Цефалотин	 Тиенил-2-ацетил	 Ацетоксиметил	Производное 7-АЦК
Цефалексин	 α-Амино-фенилацетил	метил	Производное 7-АДЦК

Химическая структура, названия, описание и применение некоторых цефалоспоринов представлены в табл. 21.

Таблица 21. Структурные формулы, названия, описание и применение некоторых цефалоспоринов

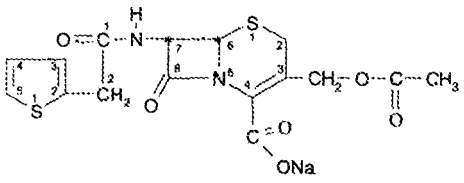
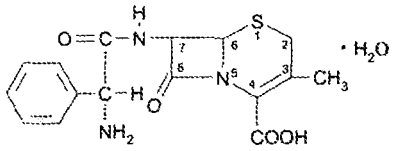
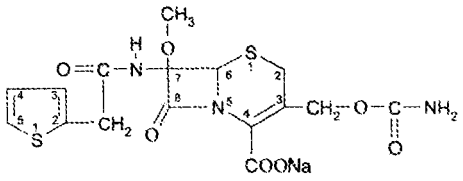
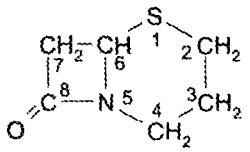
Структурная формула	Описание
	**Цефалотина натриевая соль – Cephalotinum-natrium.** (7R)-7-(2-Тиенилацетамидо)-цефалоспорановой кислоты натриевая соль. Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, 0,9% растворе хлорида натрия, 5% растворе глюкозы. Антибиотик широкого спектра действия. Неустойчив в кислой среде, устойчив к пенициллиназе. Назначают внутримышечно или внутривенно. Форма выпуска – в герметически укупоренных флаконах по 0,5; 1,0 и 2,0 г

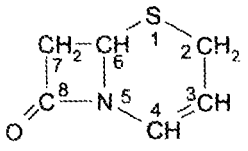
Таблица 21. Окончание

	**Цефалексин – Cefalexinum.** Полусинтетический цефалоспорин 7-(D-α-аминофенилацетамидо)-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты моногидрат. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Трудно и медленно растворим в воде, практически нерастворим в спирте, эфире, хлороформе. Антибиотик широкого спектра действия. Устойчив в кислой среде и к пенициллиназе. Назначают внутрь в виде капсул – по 0,25 г; таблеток – по 0,5 г
	**Цефокситина натриевая соль – Cefoxitinum natrium.** (7S)-3-[(Карбамоилокси)-метил]-7-метокси-7-(2-тиенилацетамидо)-3-цефем-4-карбоновой кислоты натриевая соль. Белый или слегка желтоватый порошок. Легко растворим в воде. Антибиотик широкого спектра действия 3-го поколения. Устойчив к пенициллиназе, неустойчив к кислотам. Назначают внутримышечно или внутривенно. Форма выпуска – лиофилизированный порошок во флаконах по 1 и 2 г

Для наименования цефалоспоринов удобно использовать номенклатурную систему «цефам»:



"Цефам"



"Цефем-3"

Ядро «цефам» представляет собой конденсированную β-лактамтетрагидрометадиазиновую систему. Если в цефалоспориновом ядре имеется двойная связь, окончание «ам» заменяется на «ем», при этом указывается местоположение двойной связи.

Как следует из табл. 21, эти препараты представляют собой порошок белый или белый со слегка желтоватым оттенком (за счет возможного окисления метадигидротиазинового кольца). Кислотные формы трудно и мало растворимы в воде, натриевые соли — легко растворимы. Препараты оптически активны (асимметрические атомы углерода в 6-м и 7-м положении), правовращающие. В НД нормируется значение удельного вращения.

Водные растворы цефалоспоринов дают в УФ-области характерную полосу поглощения с максимумом при длине волны около 260 нм, что обусловлено колебанием связи $O{=}C{-}N{-}C{=}C$ при возможном участии серы ядра. У цефалексина, кроме того, имеется дополнительный хромофор — фенильный радикал в ацильной части молекулы. В УФ-спектре цефалотина имеется один максимум при длине волны 237 нм и плечо при 265 нм. Поглощение при длине волны 237 нм обусловлено главным образом присутствием тиенильной группировки, а при 265 нм — кольцевой системы 7-АЦК.

По НД требуется определять оптическую плотность 0,002% водных растворов цефалоспоринов для идентификации и характеристики степени чистоты препаратов (табл. 22).

Таблица 22. Оптическая плотность 0,002% растворов некоторых цефалоспоринов

Препарат	λ, нм	Оптическая плотность
Цефалексин	260 ± 1	0,44–0,49
Цефалотин	237	0,65–0,72

Химические свойства. Реакции подлинности. Методы количественного определения. Испытания на чистоту.

Цефалоспорины являются кислотами (за счет карбоксильной группы в 4-м положении); некоторые из них применяются в виде натриевых солей (цефалотин). Цефалексин обладает амфотерными свойствами: кроме карбоксильной группы в 4-м положении, содержит основную группу — алифатическую аминогруппу в остатке D-α-аминофенилуксусной кислоты.

Значения pK_S структурных элементов цефалексина и цефалотина представлены в табл. 23.

Таблица 23. Значения pK_S структурных элементов цефалотина и цефалексина

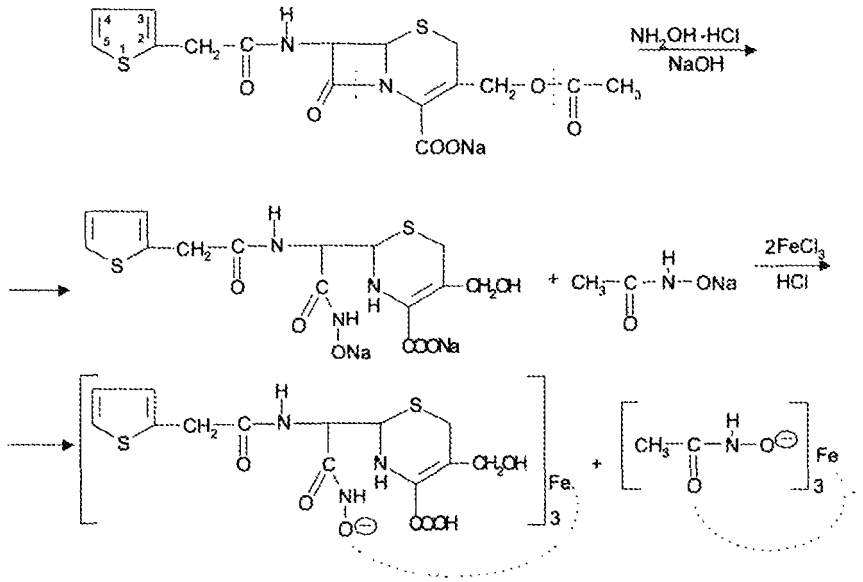
Препарат	pK_S (COOH)	pK_S (NH_2)
Цефалексин	5,3	7,1
Цефалотин	2,5	–

Значение pH 0,5% водного раствора цефалексина составляет 3,5–5,5; цефалотина – 4,5–7,5.

Общие химические свойства цефалексина и цефалотина обусловлены наличием в их составе молекул атома серы в дигидротиазиновом кольце (способность к окислению) и β-лактамного кольца (гидроксамовая реакция).

Реакцию окисления проводят 80% раствором H_2SO_4, содержащей 1% азотной кислоты. Цефалексин образует желтое окрашивание, цефалотина натриевая соль – оливково-зеленое, переходящее в красновато-коричневое.

Гидроксамовая реакция на β-лактамное кольцо проводится по методике для пенициллинов. Цефалотин, кроме того, дает гидроксамовую реакцию и на сложно-эфирную группу:



Гидроксаматы железа (III) красно-фиолетового цвета

Цефалексин (как и ампициллин, амоксициллин) содержит в ацильной части молекулы остаток α-фениламиноуксусной кислоты и поэтому дает реакцию с нингидрином (вишневое окрашивание) и сульфатом меди после нейтрализации раствором гидроксида натрия (оливково-зеленое окрашивание).

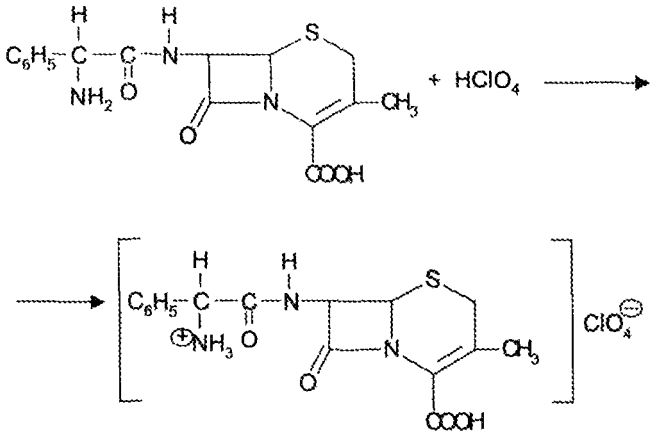
Цефалотина натриевая соль дает реакцию на натрий (окрашивание бесцветного пламени горелки в желтый цвет).

Для количественного определения цефалоспоринов используют следующие методы.

1. **Определение активности** проводят микробиологическим методом диффузии в агар с тест-культурой Bacillus subtilis в сравнении со стандартными образцами препаратов.

2. **Йодометрический метод** проводится так же, как для солей бензилпенициллина, с применением ацетатного буфера pH 4,7 ± 0,05. Содержание цефалексина и цефалотина должно быть не менее 95,0% в пересчете на сухое вещество.

3. **Для цефалексина-стандарта** рекомендуется метод кислотно-основного титрования в неводной среде: растворяют вещество в муравьиной кислоте, затем добавляют ледяную уксусную кислоту и титруют потенциометрически раствором хлорной кислоты:



Перхлорат цефалексина

4. **Цефалоспорины** по Европейской фармакопее определяют методом жидкостной хроматографии.

В испытаниях на чистоту регламентируются значение pH, удельное вращение, оптическая плотность растворов, вода (для цефало-

тина натриевой соли – не более 1,5%, для цефалексина кристаллогидрата – не менее 4,0% и не более 8,0%). Поскольку препараты полусинтетические (7-АДЦК и 7-АЦК получают из природных цефалоспоринов), необходимо испытание на токсичность (как и для пенициллинов). Посторонние примеси определяют методом ТСХ.

3. АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Группа аминогликозидов объединяет родственные по химическому строению и антимикробному спектру антибиотики олигосахаридной природы – стрептомицины, гентамицины, неомицины, канамицины, мономицины и др., а также полусинтетический аминогликозид – амикацин.

Общее название «аминогликозиды» принято для этой группы антибиотиков в связи с тем, что в составе их молекул содержатся аминосахара, связанные гликозидной связью с агликоном.

По механизму действия аминогликозиды являются ингибиторами синтеза белка. Аминогликозиды характеризуются широким спектром антимикробного действия.

Первый антибиотик этой группы – стрептомицин – был открыт С.Ваксманом (США) в 1942 г.; применяется в медицинской практике с 1946 г.

В 1955 г. японскими учеными был выделен канамицин. Мономицин выделен в нашей стране Г.Ф.Гаузе в 1962 г. Гентамицин выделен и описан в США в 1962 г.; в нашей стране в медицинской практике применяется с 1976 г.

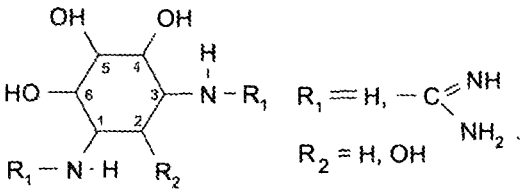
Аминогликозиды получают методом микробиологического синтеза. Продуцентом стрептомицина является Streptomyces globisporus streptomycini; канамицина – Streptomyces kanamyceticus; гентамицина – Microspora purpurea. Амикацин получают полусинтетическим способом.

Многие аминогликозиды обладают ото- и нефротоксичностью.

Химическое строение, физические и физико-химические свойства

По химическому строению антибиотики-аминогликозиды являются гликозидами, состоящими из агликона и сахаров, большинство из которых является аминосахарами.

Агликон аминогликозидов представляет собой циклогексановое кольцо с основными группами при C_1 и C_3 и гидроксильными группами при C_4, C_5 и C_6:



По характеру агликона аминогликозиды делят на 2 группы: стрептидинсодержащие и дезоксистрептаминосодержащие. К 1-й группе относятся стрептомицин, дигидрострептомицин, агликоном у которых является стрептидин; ко 2-й группе – канамицины, гентамицины, неомицины, мономицины, амикацин; агликоном у них является 2-дезоксистрептамин, который отличается от стрептидина наличием аминогрупп вместо остатков гуанидина и отсутствием окситруппы при C_2.

Аминогликозиды применяются в медицинской практике в виде солей – сульфатов.

Стрептомицина сульфат

Стрептомицин содержит в качестве агликона стрептидин – (1,3-дигуанидино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан), который связан гликозидной связью с дисахаридом стрептобиозамином. Стрептобиозамин состоит из N-метил-L-глюкозамина (2-дезокси-2-метиламино-L-глюкозы) и L-стрептозы, которая, в отличие от других сахаров, содержит 2 альдегидные группы (при C_1 и при C_3). Таким образом, в 3-м положении остатка L-стрептозы молекулы стрептомицина содержится свободная альдегидная группа.

Стрептомицин представляет собой сильное трехкислотное основание (за счет 2 гуанидиновых групп стрептидина и N-метильной группы N-метил-L-глюкозамина). Фармакопейным препаратом является стрептомицина сульфат $(стрептомицин)_2 \cdot 3H_2SO_4$.

Канамицина моносульфат

Канамицина моносульфат – соль органического основания. Основание представляет собой аминогликозид, агликоном которого является 2-дезоксистрептамин (1,3-диамино-4,5,6-тригидроксициклогексан). С агликоном связаны 2 сахара: через гидроксил в 4-м положении агликона присоединяется 6-глюкозамин (6-дезокси-6-амино-D-глюкоза), а через гидроксил в 6-м положении – 3-глюкозамин (3-дезокси-3-амино-D-глюкоза).

Фармакопейный препарат состоит в основном из канамицина А. Однако в качестве примеси в препарате может быть более токсичный канамицин В, который отличается от канамицина А тем, что в остатке 6-глюкозамина во 2-м положении вместо гидроксила находится аминогруппа. Примесь канамицина В в канамицина моносульфате определяется микробиологическим методом после кислотного гидролиза.

Основание канамицина содержит 4 основных центра (две аминогруппы в агликоне 2-дезоксистрептамина, а также аминогруппы в 3-глюкозамине и 6-глюкозамине). Поэтому формула канамицина моносульфата (основная соль): канамицин·H_2SO_4, а канамицина сульфата (средняя соль) — канамицин·$2H_2SO_4$.

Гентамицина сульфат

Агликоном гентамицина является 2-дезоксистрептамин, который связан с 2 сахарами: по 4-му положению — с гарозамином, а по 6-му положению — с пурпурозамином. Основание гентамицина состоит из трех веществ, которые различаются по строению пурпурозамина.

Основание гентамицина содержит 5 основных центров: 2 аминогруппы в агликоне (2-дезоксистрептамине), 2 аминогруппы в пурпурозамине и 1 метиламиногруппа в гарозамине. Поэтому формула гентамицина сульфата: (гентамицин)$_2$·$5H_2SO_4$.

Амикацин

Полусинтетический аминогликозид амикацин по химической структуре близок к канамицину, но отличается от него структурой агликона: в аминогруппе (1-е положение) 2-дезоксистрептамина атом водорода замещен на остаток 4-амино-2-гидроксимасляной кислоты.

С агликоном связаны 2 сахара: через гидроксил в 4-м положении агликона присоединяется 6-глюкозамин, а через гидроксил в 6-м положении — 3-глюкозамин.

Основание амикацина содержит 4 основных центра: 2 — в остатке агликона (в 3-м и в 4-м положении гидроксибутирильного остатка) и по 1 аминогруппе — в остатках сахаров (3-глюкозамина и 6-глюкозамина). Поэтому формула амикацина: (амикацин-основание)·$2H_2SO_4$.

Химическая структура, описание, растворимость, применение и лекарственные формы аминогликозидов представлены в табл. 24.

Лекарственные вещества данной группы оптически активны, так как содержат остатки D- или L-сахаров.

В НД нормируется значение удельного вращения этих лекарственных веществ (табл. 25).

Таблица 24. Свойства аминогликозидов

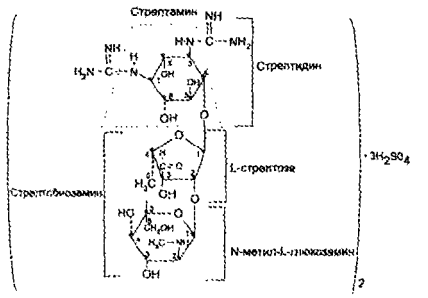
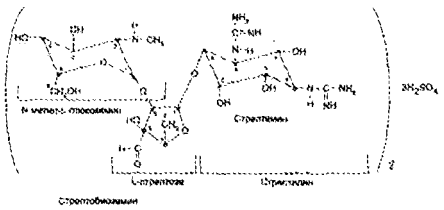
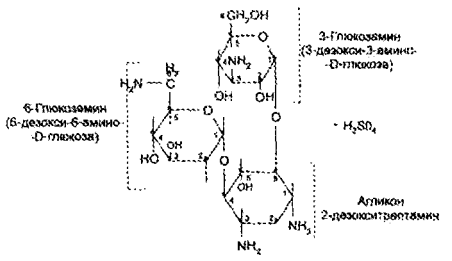
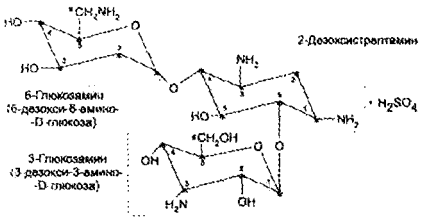
Химическая структура	Описание
 или 	**Стрептомицина сульфат – Streptomycini sulfas.** Порошок белого или почти белого цвета, без запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в этиловом и метиловом спиртах, хлороформе и эфире. Гигроскопичен. Выпускают во флаконах, герметически закрытых резиновыми пробками с обжатыми алюминиевыми колпачками по 0,25; 0,5 и 1,0 г активного вещества в пересчете на стрептомицин-основание. Антибиотик широкого спектра действия.
 или 	**Канамицина моносульфат – Kanamycini monosulfas.** Белый кристаллический порошок без запаха и вкуса. Устойчив к воздействию воздуха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, хлороформе и эфире. Антибиотик широкого спектра действия. Выпускается в виде 2 солей: канамицина моносульфата для приема внутрь и канамицина сульфата для парентерального применения.

Таблица 24. Окончание

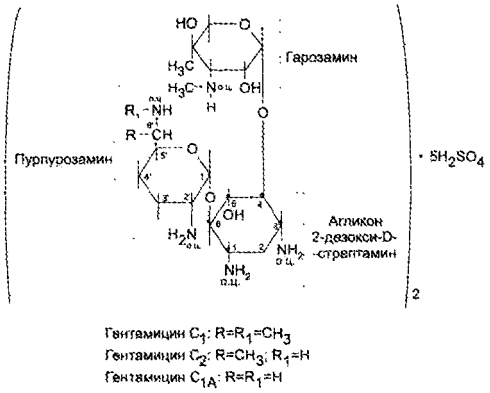
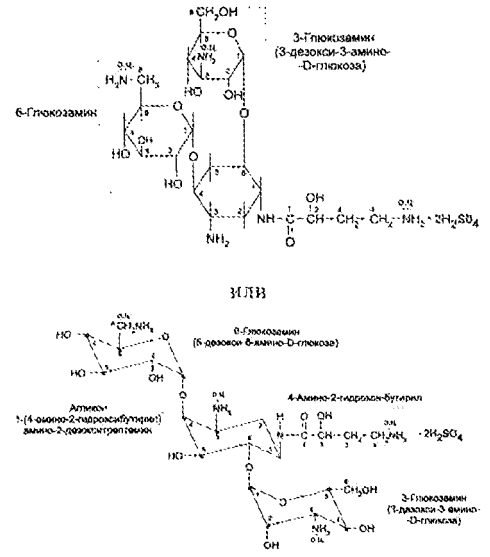
 Гентамицин C_1: $R=R_1=CH_3$ Гентамицин C_2: $R=CH_3$; $R_1=H$ Гентамицин C_{1A}: $R=R_1=H$	**Гентамицина сульфат – Gentamycini sulfas.** Представляет собой смесь сульфатов гентамицинов C_1, C_2, C_{1A}. Белый порошок или пористая масса с кремоватым оттенком. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, хлороформе и эфире. Гигроскопичен. Антибиотик широкого спектра действия. Формы выпуска: порошок (пористая масса); раствор для инъекций; мазь; глазные капли.
 или 	**Амикацина сульфат – Amicacini sulfas.** Аморфный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Легко растворим в воде. Гигроскопичен. Полусинтетический аминогликозид широкого спектра действия. Применяют внутримышечно и внутривенно. Форма выпуска: по 0,1; 0,25 и 0,5 г в герметически укупоренных стеклянных флаконах (в виде пористой массы белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета).

Таблица 25. Значения удельного вращения некоторых аминогликозидов

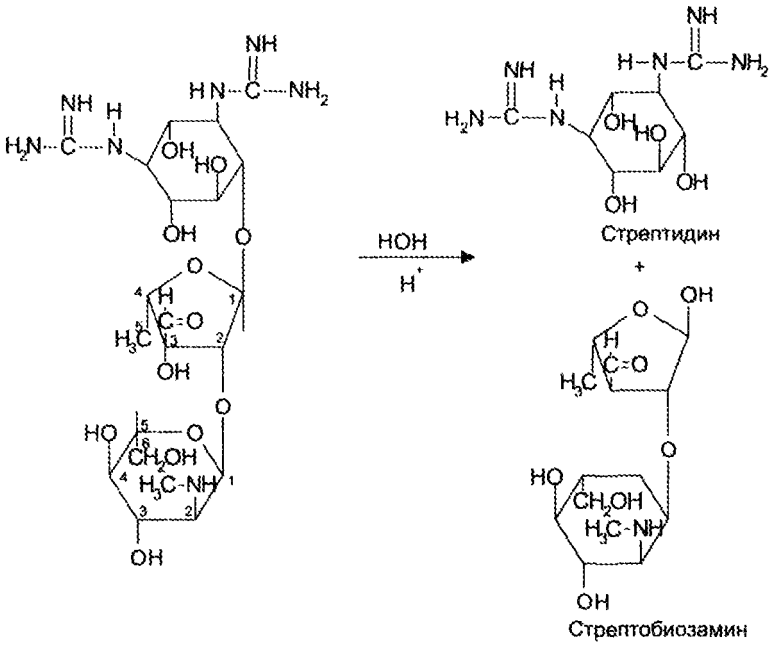
Лекарственное вещество	Удельное вращение (растворитель)
Стрептомицина сульфат	От –78 до –83° (3% водный раствор)
Канамицина моносульфат	От +112 до +123° (5% водный раствор)
Гентамицина сульфат	От +107 до +121° (1% водный раствор)
Амикацина сульфат	От +76 до +84° (5% водный раствор)

Аминогликозиды не имеют характерных максимумов поглощения в УФ-области спектра от 200 до 400 нм.

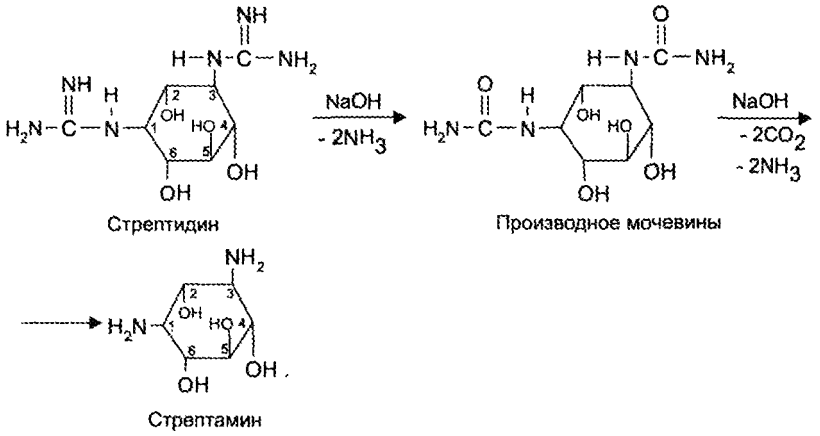
Для испытания на подлинность канамицина и гентамицина используют ИК-спектроскопию и спектроскопию протонного магнитного резонанса (ПМР-спектроскопию). ИК- и ПМР-спектры испытуемых и стандартных образцов должны быть идентичными.

Химические свойства. Реакции подлинности

Все лекарственные вещества данной группы как гликозиды подвергаются гидролитическому расщеплению в кислой среде с образованием агликона и сахаров. Так, при кислотном гидролизе стрептомицина образуются агликон стрептидин и сахарная часть в виде биозы — стрептобиозамина:



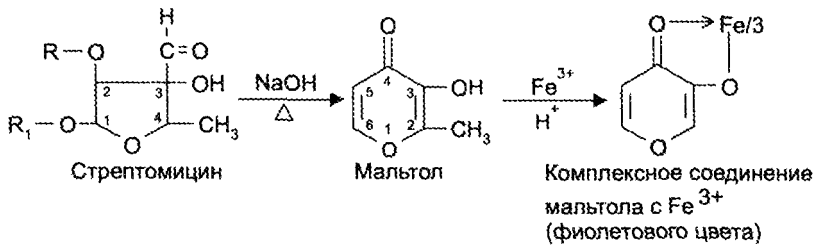
Стрептидин представляет собой двухосновное соединение; при действии щелочью он превращается сначала в производное мочевины, а затем — в стрептамин:



Стрептомицина сульфат

Стрептомицин, в отличие от других аминогликозидов, подвергается гидролитическому расщеплению не только в кислой, но и в щелочной среде. При щелочном гидролизе стрептомицина при нагревании из остатка L-стрептозы образуется мальтол, который открывается по получению окрашенного в фиолетовый цвет комплекса с солями железа (III). Эта реакция используется для идентификации и количественного определения препарата спектрофотометрическим или ФЭК-методом. Кроме того, при щелочном гидролизе из остатков гуанидина выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

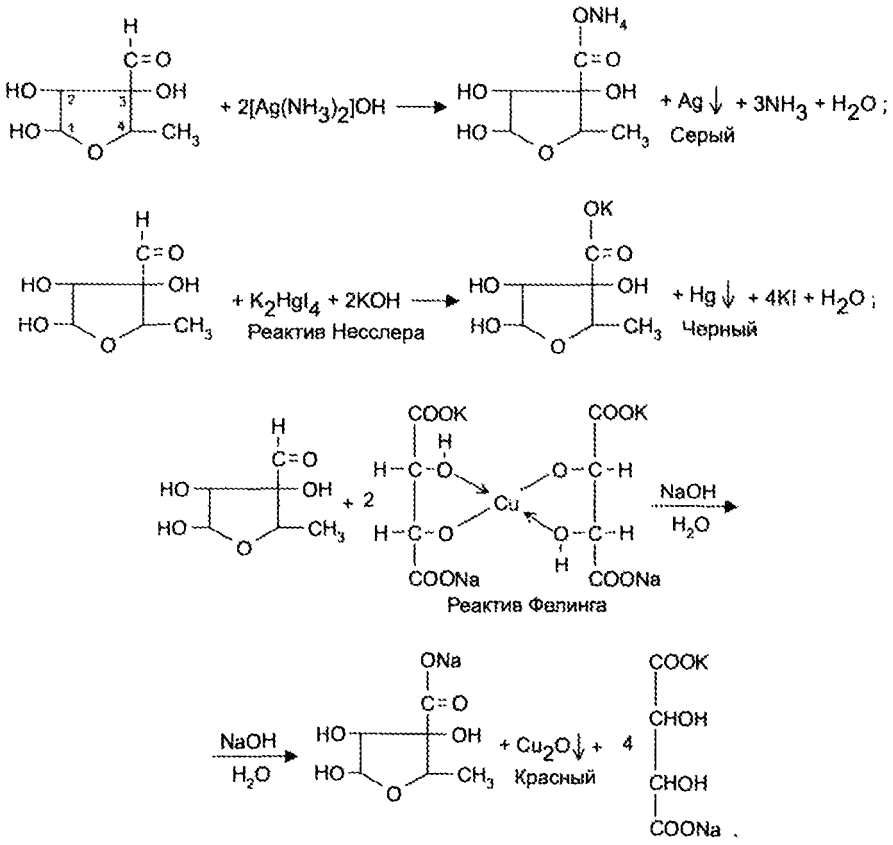
Реакция образования мальтола специфична для обнаружения стрептомицина. В основе реакции лежит превращение остатка L-стрептозы молекулы стрептомицина под действием гидроксида натрия в производное пирана – мальтол. Наличие в молекуле мальтола енольного гидроксила (C_3) и карбонильной группы (C_4) позволяет получать окрашенные комплексы с солями железа (III):



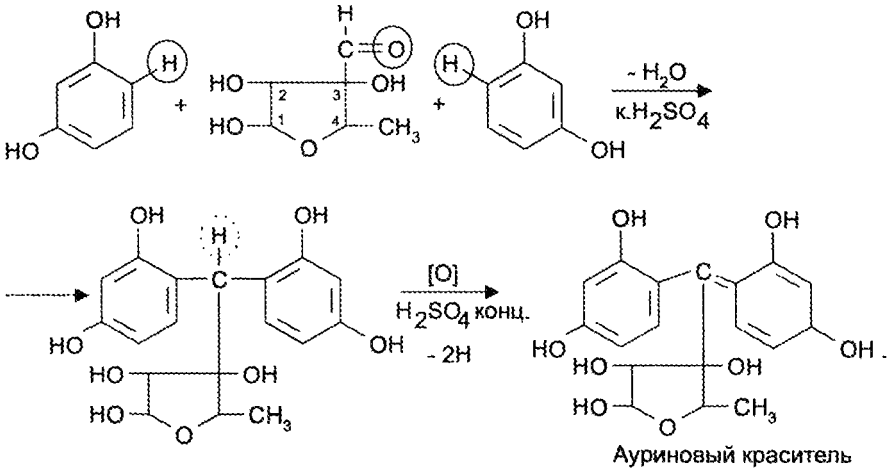
Дигидрострептомицин, который вместо альдегидной группы в остатке L-стрептозы содержит оксиметильную группу, не образует мальтола, что отличает его от стрептомицина.

Наличие свободной альдегидной группы в остатке L-стрептозы молекулы стрептомицина обусловливает ряд характерных реакций: окисления – за счет восстанавливающих свойств альдегидной группы (с реактивом Фелинга, аммиачным раствором серебра нитрата, с реактивом Несслера); конденсации с фенолами и др.

С реактивом Фелинга образуется красный осадок оксида меди (I), с аммиачным раствором серебра нитрата – «серебряное зеркало» на стенках пробирки; с реактивом Несслера – темный осадок металлической ртути:



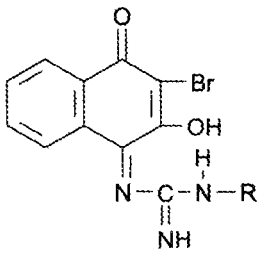
При взаимодействии с фенолами, например с резорцином, в присутствии концентрированной H_2SO_4 образуется ауриновый краситель вишнево-красного цвета:



Ауриновый краситель вишнево-красного цвета

Остатки гуанидина в молекуле стрептомицина сульфата можно открыть с помощью реакции Сакагучи и реакции с окисленным нитропруссидом натрия (реактив Вебера).

В реакции Сакагучи реактивами на остатки гуанидина являются α-нафтол в щелочной среде и натрия гипобромит. Происходит окисление и бромирование α-нафтола, а затем— образование окрашенного в малиновый цвет нафтохинонимина:



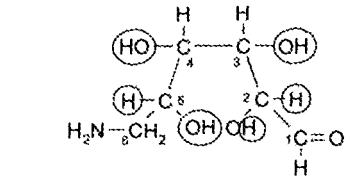
Нафтохинонимин

С окисленным нитропруссидом натрия: $Na[Fe(CN)_5NO]$ + + $K_3[Fe(CN)_6]$ + NaOH (реактив Вебера) появляется красное окрашивание.

Канамицина моносульфат

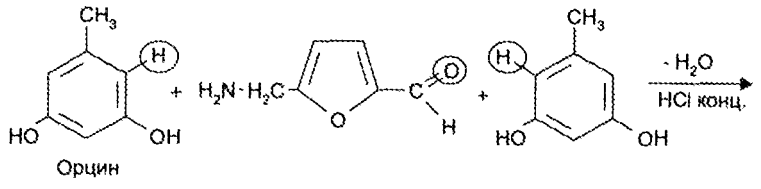
Канамицина моносульфат как гликозид способен гидролизоваться в кислой среде; при кипячении с кислотами он подвергается гидролитическому расщеплению с полной потерей активности. В отличие от стрептомицина, канамицин устойчив в растворах щелочей. После кислотного гидролиза канамицин дает реакции на сахара (с реактивами Фелинга, Несслера, аммиачным раствором серебра нитрата).

При взаимодействии сахарных компонентов канамицина (например, 6-глюкозамина) с концентрированной соляной кислотой образуется 5-аминофурфурол, который можно обнаружить с орцином в присутствии железа (III) хлорида. Предполагают, что реакция протекает следующим образом:

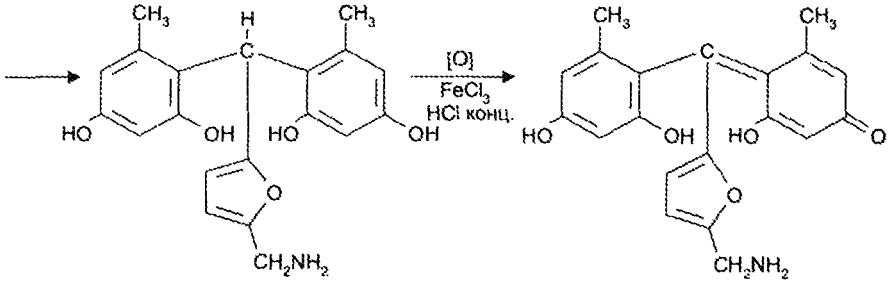


6-Дезокси-6-амино-D-глюкоза

5-Аминометилфурфурол



Орцин



Зеленое окрашивание

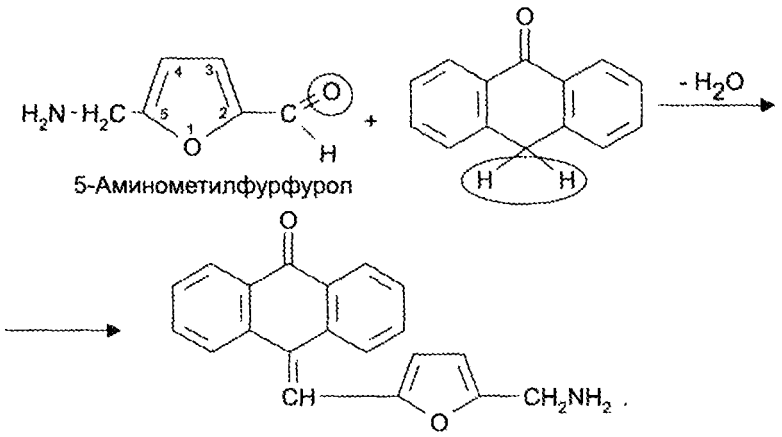
Гентамицина сульфат

Для определения подлинности гентамицина сульфата, который представляет собой смесь сульфатов гентамицина C_1, C_2 и C_1a, применяют метод ТСХ на стеклянных пластинках с закрепленным слоем силикагеля КСК N 2,5. Определение проводят параллельно с использованием стандартного образца гентамицина сульфата.

Три основных пятна на хроматограмме, полученные с испытуемым препаратом, должны соответствовать 3 пятнам на хроматограмме, полученным со стандартным образцом.

Амикацина сульфат

Амикацина сульфат как гликозид подвергается гидролитическому расщеплению с полной потерей активности. После кислотного гидролиза амикацин дает реакции на сахара (с реактивами Фелинга, Несслера, аммиачным раствором серебра нитрата и др.). Как и канамицина сульфат, амикацин при нагревании с концентрированными минеральными кислотами образует из сахаров 5-аминометилфурфурол, который открывают по цветной реакции с антроном:



5-Аминометилфурфурол

Продукт реакции голубого цвета

В отличие от канамицина, амикацин за счет амидной группы образует окрашенные комплексы с солями тяжелых металлов. Для идентификации амикацина применяется реакция с кобальта нит-

ратом после нейтрализации раствором натрия гидроксида (фиолетовое окрашивание).

Испытания на чистоту

Поскольку аминогликозиды могут окисляться с образованием окрашенных и нерастворимых продуктов, в НД рекомендуется определение прозрачности и цветности. Раствор стрептомицина сульфата должен быть прозрачным и бесцветным в течение 24 ч. Растворы канамицина моносульфата и гентамицина сульфата должны быть прозрачными, допускается окраска, которая не должна быть интенсивнее определенного эталона цветности.

В НД приводятся значения pH водных растворов аминогликозидов (табл. 26).

Таблица 26. Значения pH растворов аминогликозидов

Препарат	pH (концентрация водного раствора, %)
Стрептомицина сульфат	4,5–7,5 (28)
Канамицина моносульфат	7,5–8,5 (1)
Гентамицина сульфат	3,5–5,5 (4)
Амикацина сульфат	2,0–4,0 (1)

Аминогликозиды гигроскопичны, поэтому в НД нормируется потеря массы при высушивании в вакуум-сушильном шкафу (для стрептомицина сульфата она не должна превышать 5,0%, для канамицина моносульфата – 4,0%, гентамицина сульфата – 18,0%, амикацина – не более 13,0%).

Аминогликозиды получают методом биосинтеза, поэтому в них определяют токсичность, а у стрептомицина, кроме того,– содержание веществ гистаминоподобного действия. Для лекарственных форм, предназначенных для парентерального применения, определяют стерильность и пирогенность.

В канамицина моносульфате регламентируется содержание более токсичного канамицина В – не выше 5,0%. Определение проводится микробиологическим методом после кислотного гидролиза. В процессе кислотного гидролиза канамицин А (лекарственное вещество) разрушается полностью, а канамицин В – на 4/5. После нейтрализации раствора щелочью до pH 8,0–8,8 и добавления ацетатного буфера определяют активность в нейтрализованном гидролизате.

Кроме того, в гентамицина сульфате выявляют специфические примеси и сульфаты. Определение специфических примесей проводится методом УФ-спектрофотометрии после нагревания препарата с 40% раствором серной кислоты. Оптическая плотность полученного раствора в УФ-области спектра при длине волны 280 нм должна быть не более 0,15.

Количество сульфатов определяют гравиметрическим методом после реакции с бария хлоридом; гравиметрическая форма — бария сульфат. Содержание сульфатов в препарате должно быть от 31,0 до 34,0%.

Методы количественного определения

Количественное определение аминогликозидных антибиотиков проводится микробиологическим методом диффузии в агар с определенным тест-микробом по соответствующему стандарту.

Для стрептомицина сульфата описаны также спектрофотометрические методы в видимой области спектра, основанные на цветных реакциях (мальтольной, с нингидрином и др.). Канамицин можно определять по цветной реакции с орцином.

Для этих же препаратов разработаны методы ГЖХ, жидкостной хроматографии, полярографический метод и др.

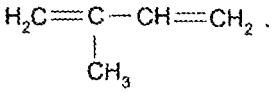
Тема 8

АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕРПЕНОВ И ЦИКЛОПЕНТАН-ПЕРГИДРОФЕНАНТРЕНА

I. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ГРУППЫ ТЕРПЕНОВ

Терпенами называют углеводороды, скелет которых построен из звеньев изопрена. Кислородсодержащие производные терпенов (спирты, альдегиды, кетоны) – называют терпеноидами. Терпенами богаты эфирные масла многих растений – мяты, розы, лимона, лаванды и многих др., смола хвойных деревьев.

Молекулы терпенов могут содержать различное количество связанных между собой остатков изопрена (C_5H_8):



2-Метил-бутадиен-1,3

Общая суммарная формула терпенов: $(C_5H_8)_n$. Изопреновые звенья в молекулах терпенов связаны между собой по типу «голова» к «хвосту». Молекулы терпенов могут быть ациклическими, моноциклическими, бициклическими и т.д.

В зависимости от количества изопреновых остатков в молекуле выделяют следующие группы: терпены – $C_{10}H_{16}$, сесквитерпены – $C_{15}H_{24}$ (полуторакратные), дитерпены – $C_{20}H_{32}$, тритерпены – $C_{30}H_{48}$, политерпены – $(C_5H_8)n$.

Терпены получили широкое применение в различных отраслях промышленности (парфюмерной, химической) и в медицине.

Лекарственные препараты из группы терпенов классифицируют по количеству циклов на моноциклические (ментол, валидол и терпингидрат); бициклические – (камфора, бромкамфора, сульфокамфорная кислота и ее новокаиновая соль – (сульфокамфокаин); 3-я группа препаратов представлена моноциклическим дитерпеном – ретинола ацетатом (витамин А) (табл. 27).

Таблица 27. Свойства лекарственных веществ группы терпенов

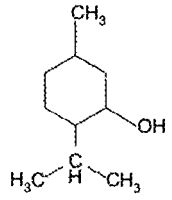
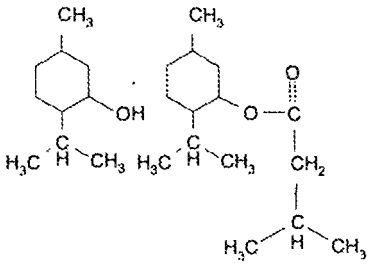
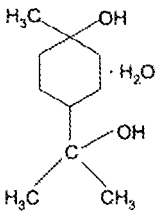
Химическая структура	Описание
Производные моноциклических терпенов	
	**Ментол – Mentholum.** 1,2-изопропил-5-метилциклогексан-ол-1. Бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и холодящим вкусом. Очень мало растворим в воде. Очень легко растворим в спирте, эфире, жирных маслах. Летуч при комнатной температуре. Лекарственные формы: спиртовые и масляные растворы. Применяют наружно как болеутоляющее, антисептическое средство
	**Валидол – Validolum.** Раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Прозрачная маслянистая бесцветная жидкость с запахом ментола. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, капсулы (под язык– при стенокардии) как спазмолитическое средство
	**Терпингидрат – Terpinum hydratum.** П-Ментандиол-1,8. Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Мало растворим воде, растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Отхаркивающее средство

Таблица 27. Продолжение

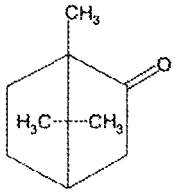
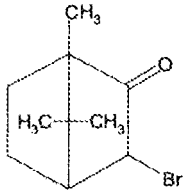
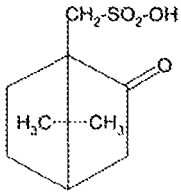
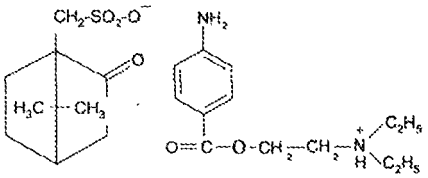
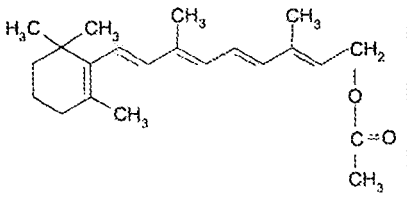
Производные бициклических терпенов	
	**Камфора – Camphora.** Белые кристаллические куски, или бесцветный кристаллический порошок, или прессованные плитки с кристаллическим строением, слипающиеся в комки. Мало растворима в воде, легко растворима в спирте, эфире, жирных маслах. Лекарственная форма: раствор камфоры в масле для инъекций. Стимулятор ЦНС, кардиотоническое средство
	**Бромкамфора – Bromcamphora.** Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок камфорного запаха и вкуса. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире и жирных маслах. Лекарственная форма: таблетки. Успокаивающее средство
	**Кислота сульфокамфорная – Acidum sulfocamphoratum.** Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Очень легко растворима в воде и спирте, мало растворима в эфире. Применяют для приготовления сульфокамфокаина
	**Сульфокамфокаин** 10% для инъекций – **Sulfocamphocainum**. Бесцветная или слегка желтоватая жидкость. Стимулятор ЦНС, кардиотоническое средство

Таблица 27. Окончание

Производные дитерпенов	
	**Ретинола ацетат – Retinoli acetas.** Транс-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонатетраен-7,9,11,13-ола-15 ацетат. Белые или бледно-желтые кристаллы со слабым запахом. Практически нерастворим в воде, растворим в органических растворителях и жирных маслах. Лекарственные формы: масляные растворы, драже. Витамин А

Физические и физико-химические свойства

Как правило, все терпены – это легко летучие соединения с характерным запахом (воздействуют на дыхательный центр). Таким свойством обладают ментол, валидол, камфора, в меньшей степени – ретинол. Терпингидрат запаха не имеет. Ментол летуч, $T_{пл}$ 41–44 °С. У камфоры $T_{пл}$ 174–180 °С, но она легко возгоняется при комнатной температуре. Поэтому ментол и камфору хранят в отдельном шкафу, в плотно закрытых банках.

Ретинола ацетат имеет $T_{пл}$ 51–57 °С, очень легко окисляется на воздухе, поэтому его хранят в запаянных в токе азота ампулах, в холодильнике.

Ментол и камфора образуют друг с другом и с различными фенолами эвтектические смеси, что используется в стоматологии.

ЛС этой группы не растворимы в воде, но растворимы в органических растворителях и жирных маслах. Это обусловливает выбор соответствующих лекарственных форм: ментол применяют в виде спиртовых и масляных растворов, мазей и аэрозолей; камфору и ретинола ацетат – в виде масляных растворов; водорастворимое производное камфоры сульфокамфокаин – в виде 10% водного раствора для инъекций, что исключает осложнения в виде олеом, возможные при инъекциях масляных растворов камфоры.

Все терпены имеют в своей структуре центры хиральности, являются оптически активными соединениями. Это свойство используется как характеристика подлинности и доброкачественности препаратов (удельное вращение). Фармакологической активностью

обладают не все изомеры препаратов. У ментола активен только λ-ментол, у терпингидрата в медицинской практике применяется только цис-изомер в виде гидратной формы, транс-изомер не образует гидратной формы и фармакологической активностью не обладает. У камфоры применяются и право-, и левовращающий изомеры, а для наружных целей допускается применение рацемата.

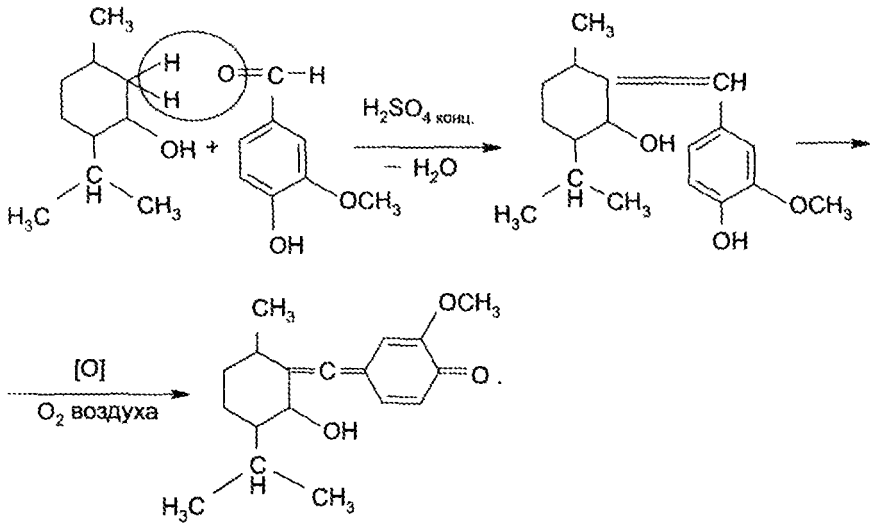
Характерным свойством терпенов является их легкая изомеризация под действием света, температуры, pH среды, катализаторов, что обусловливает их многообразные взаимопревращения. Это свойство используется при получении ЛС данной группы, но может отмечаться и в процессе хранения.

Некоторые терпены поглощают свет в УФ-области спектра: камфора и ее производные — благодаря наличию кето-группы в структуре молекулы, ретинол — благодаря наличию сопряженных двойных связей.

Химические свойства и анализ качества

Общая реакция для моно- и бициклических терпенов

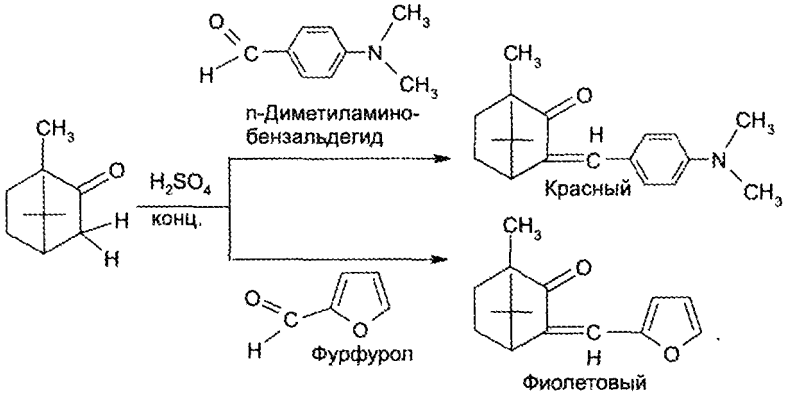
Это реакция конденсации с ароматическими альдегидами (например, с ванилином) в присутствии концентрированной H_2SO_4. Она характерна для ментола, валидола и камфоры, имеющих свободное α-положение в цикле по отношению к спиртовому гидроксилу или кето-группе:



Продукт реакции окрашен в малиновый цвет за счет наличия в структуре системы сопряженных двойных связей.

При конденсации камфоры с ванилином в присутствии концентрированной H_2SO_4 образуется продукт реакции аналогичного строения.

При конденсации камфоры с другими альдегидами, например с пара-диметиламинобензальдегидом, образуется продукт конденсации, окрашенный в красный цвет, с фурфуролом — в фиолетовый:



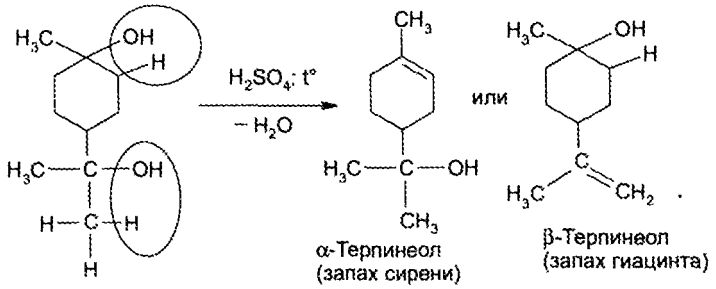
Реакции, характерные для моноциклических терпенов

1) Образование сложных эфиров.

Общим свойством спиртов является их способность образовывать сложные эфиры с кислотами. Это свойство используется при получении валидола, который является 25% раствором ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты.

Реакция этерификациии ментола уксусным ангидридом используется в количественном анализе ментола методом ацетилирования.

2) Реакция дегидратации в присутствии концентрированной H_2SO_4 включена в ГФ как реакция подлинности на терпингидрат:



Реакции окисления

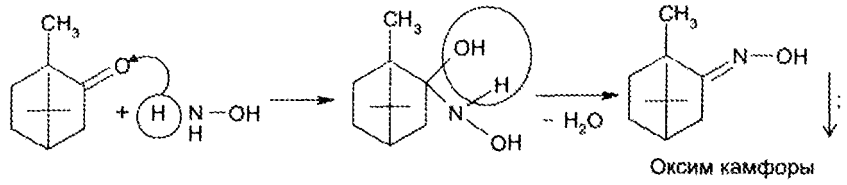
Ментол как вторичный спирт может окисляться до кетона-ментона, который, как и ментол, является компонентом мятного масла.

Терпингидрат при взаимодействии со спиртовым раствором хлорида окисного железа в процессе выпаривания образует карминно-красное, фиолетовое и зеленое окрашивание в различных местах чашки, переходящее в синий цвет при добавлении бензола. Вероятно, происходит окисление терпингидрата с извлечением продуктов окисления бензолом.

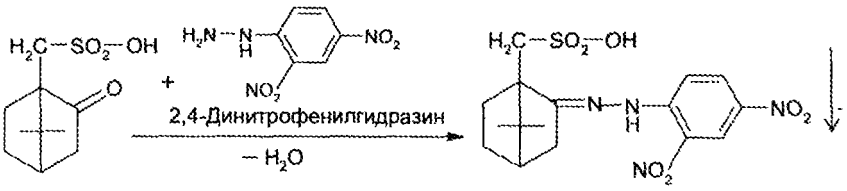
Реакции, характерные для бициклических терпенов

Реакции присоединения-отщепления на кето-группу.

При взаимодействии кетогруппы с гидроксиламином образуются оксимы, а с производными гидразина — гидразоны. Образующиеся продукты — кристаллические вещества, характеризующиеся четкой $T_{пл}$, что можно использовать для характеристики подлинности или при количественном анализе ЛС:



Оксим камфоры



2,4-Динитрофенилгидразон камфоры (оранжево-желтый)

Анализ качества индивидуальных лекарственных веществ

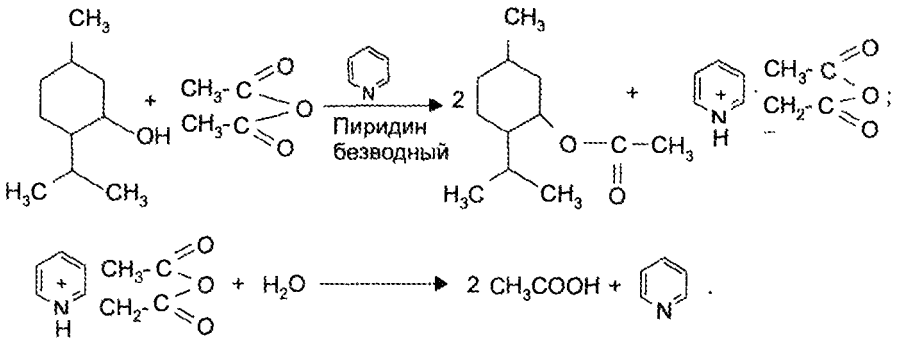
Ментол

Для определения подлинности ментола ГФХ рекомендует реакцию с ванилином в среде концентрированной H_2SO_4: появляется

желтое окрашивание, переходящее в малиново-красное при добавлении 1 мл воды.

Для характеристики подлинности и чистоты препарата в ГФ включены также и физико-химические константы: его $T_{пл}$ (41–44 °С) и удельное вращение. Лекарственное вещество - это левовращающий изомер ментола – 1-ментол, получаемый из мятного масла.

Количественное определение ментола по ГФ проводят методом ацетилирования, нагревая препарат на песчаной бане в течение 2 ч с раствором ангидрида уксусного в безводном пиридине (применяя обратный холодильник):



На 2-й стадии избыток уксусного ангидрида добавлением воды переводят в уксусную кислоту и титруют ее 0,5 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин):

$$CH_3COOH + NaOH \rightarrow CH_3COONa + H_2O.$$

Параллельно проводят контрольный опыт при комнатной температуре.

Валидол

Это прозрачная маслянистая жидкость с запахом ментола, представляющая собой раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты.

Подлинность препарата определяют по реакции на ментол.

Количественное определение валидола по ГФ проводят по содержанию ментилового эфира изовалериановой кислоты. Препарат подвергают омылению 1 М спиртовым раствором гидроксида

калия (кипятят 5 ч с обратным холодильником). Избыток гидроксида калия оттитровывают 0,5М раствором кислоты хлороводородной (индикатор — фенолфталеин).

Терпингидрат

Для определения подлинности терпингидрата ГФ предлагает 2 реакции:

1) реакция дегидратации с концентрированной H_2SO_4 — раствор мутнеет и приобретает ароматный запах терпинеола;

2) после выпаривания препарата со спиртовым раствором хлорида окисного железа образуются окрашенные продукты, которые при извлечении в бензол дают синее окрашивание.

Количественное определение терпингидрата в ГФ не приводится, но его можно определить методом ФЭК по реакции с фосфорно-молибденовой кислотой, которая за счет восстановительных свойств препарата переходит в молибденовый синий. Реакция не специфична, ее можно использовать для многих соединений, способных к окислению.

В таблетках терпингидрат определяют гравиметрическим методом.

Камфора

Для подтверждения подлинности камфоры в ГФ включена реакция с ванилином в среде концентрированной H_2SO_4. Кроме того, физические свойства камфоры и физико-химические константы ($T_{пл}$, удельное вращение) также являются важными характеристиками подлинности и доброкачественности препарата.

Количественное определение камфоры в ГФ не приводится. Для этой цели можно предложить методы, основанные на взаимодействии камфоры по кето-группе с гидроксиламином или с производными гидразина. Нерастворимый продукт реакции (оксим) можно определить гравиметрическим методом или оттитровать выделившееся эквивалентное количество кислоты хлороводородной стандартным раствором натрия гидроксида.

Бромкамфора

Испытание подлинности для бромкамфоры основано на доказательстве ковалентно-связанного галогена в молекуле. Лекарственное вещество подвергают минерализации путем нагревания

с цинковой пылью в щелочной среде. Далее в фильтрате обнаруживают бромид-ионы по реакции с хлорамином в присутствии хлороформа.

Количественное определение проводят на основе той же реакции, используя аргентометрическое титрование для определения образовавшегося эквивалентного количества бромид-иона (индикатор — квасцы железоаммониевые в смеси с аммония тиоцианатом; при этом образуется окрашенный в красный цвет железа (III) тиоцианат). На 1-й стадии титрования серебра нитрат взаимодействует с бромид-ионом:

$$Ag^+ + Br^- \rightarrow AgBr\downarrow.$$

Затем титрант реагирует с железа (III) тиоцианатом, обесцвечивая последний:

$$3AgNO_3 + Fe(SCN)_3 \rightarrow 3AgSCN\downarrow_{\text{Белый}} + Fe(NO_3)_3.$$

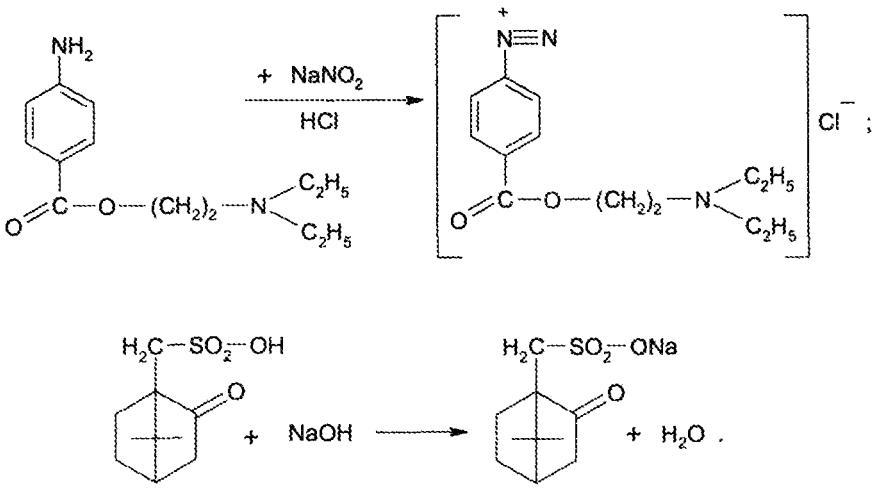
Поэтому из общего объема раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование, вычитают объем добавленного ранее раствора аммония тиоцианата.

Сульфокамфокаин 10% для инъекций

Это водорастворимое производное камфоры, представляющее собой соль органической кислоты (сульфокамфорной) и органического основания (новокаина). При определении подлинности препарата доказывают наличие в структуре кето-группы по реакции образования 2,4,-динитрофенилгидразона. Наличие сульфогруппы в органической части молекулы — по реакции с бария хлоридом после минерализации препарата путем сплавления с натрия карбонатом и натрия нитратом.

Новокаин открывают после экстрагирования его в хлороформ. Далее хлороформ отгоняют и новокаин обнаруживают по реакции образования азокрасителя (ароматическая аминогруппа).

Количественное определение включает определение содержания новокаина в препарате методом нитритометрии (индикатор тропеолин 00 плюс метиленовый синий) и кислоты сульфокамфорной алкалиметрическим методом в присутствии смеси из спирта и хлороформа, предварительно нейтрализованной по фенолфталеину (для экстрагирования новокаина):



В процессе титрования выделяется основание новокаина, которое экстрагируется в спирто-хлороформный слой.

Ретинола ацетат

Содержит в своей структуре систему сопряженных двойных связей. Крайне неустойчив к действию света и кислорода воздуха. Препарат хранят в запаянных в токе азота ампулах.

Для идентификации препарата используют реакцию с хлоридом сурьмы в хлороформе — образуется продукт присоединения синего цвета.

Препарат в процессе хранения легко окисляется и изомеризуется. Поэтому ГФ регламентирует содержание поглощающих примесей (спектрофотометрия в УФ-области при λ_{max} 300; 311,5; 326; 337 и 360 нм).

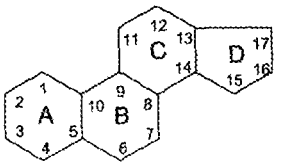
Количественное определение: ГФ предлагает спектрофотометрическое определение в УФ-области спектра при λ_{max} 326 нм.

Возможно ФЭК-определение на основе реакции с хлоридом сурьмы (для лекарственных форм).

II. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНПЕРГИДРОФЕНАНТРЕНА

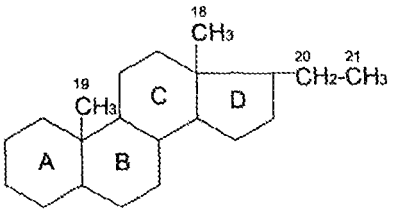
К производным циклопентанпергидрофенантрена относятся карденолиды, стероидные гормоны (кортикостероиды, анаболики, гес-

тагены, андрогены, эстратены), витамины группы D и некоторые другие соединения, которые легко подвергаются изменениям и имеют сложную химическую структуру, в основе которой лежит циклопентанпергидрофенантрен, состоящий из 4 циклов (A, B, C, D):



Классификация

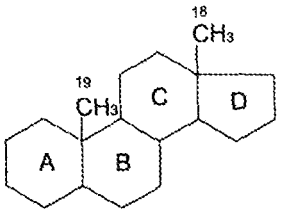
1. Производные прегнана:



C = 21 .

- Гестагенные гормоны (гормоны желтого тела) и их синтетические аналоги: прогестерон, прегнин, норэтистерон (норколут), медроксипрогестерона ацетат (депо-провера).
- Кортикостероиды: дезоксикортона ацетат (дезоксикортикостерона ацетат), кортизона ацетат, гидрокортизон, преднизолон, фторзамещенные вещества (дексаметазон и др.).

2. Производные андростана:

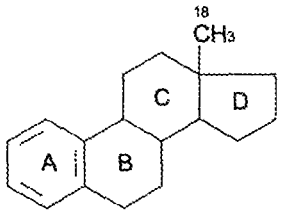


C = 19 .

- Андрогенные гормоны и полусинтетические производные, оказывающие анаболическое действие (анаболические стероиды): тестостерона пропионат, метилтестостерон, метандиенон (метан-

дростенолон), метандриол (метиландростендиол), нандролона фенилпропионат (феноболин), нандролона деканоат (ретаболил), ципротерона ацетат (андрокур), пипекурония бромид.

3. Производные эстрана:



C = 18 .

- Эстрогенные гормоны: этинилэстрадиол, эфиры эстрадиола.

4. Сердечные гликозиды:

- Карденолиды (сердечные гликозиды): вещества рядов дигитоксигенина (дигитоксин, ацетилдигитоксин, дигоксин) и строфантидина (строфантин К), гликозиды ландыша (коргликон).

5. Витамины группы D:

- Циклогексанолэтиленгидриндановые соединения: кальциферолы (витамины группы D): эргокальциферол (витамин D_2), холекальциферол (витамин D_3). Общая характеристика ЛС рассматриваемой группы представлена в табл. 28.

Таблица 28. Свойства лекарственных веществ группы циклопентанпергидрофенантрена

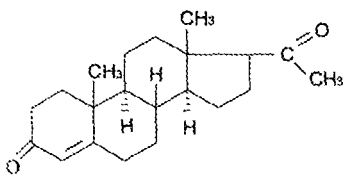
Химическая структура	Описание
Производные гестагенных гормонов и их полусинтетических аналогов	
	**Прогестерон – Progesteronum.** Прегнен-4-дион-3,20. Белый кристаллический порошок. $T_{пл}$ 127–131 °С. Удельное вращение от +190 до +200 °С (0,5% раствор в спирте)

Таблица 28. Продолжение

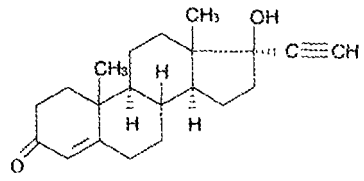
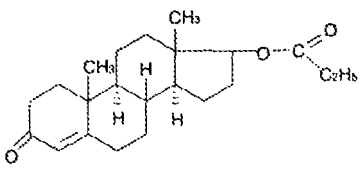
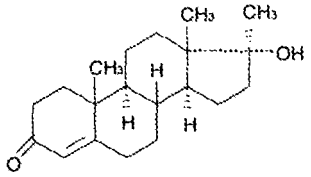
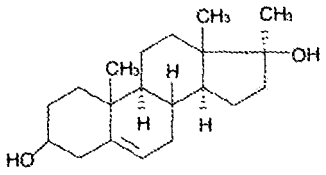
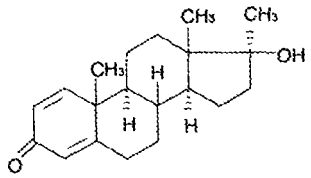
	**Прегнин – Praegninum.** Прегнен-4-ин-20-ол-17β-он-3 или 17α-этинилтестостерон. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 270–276 °С. Удельное вращение от + 28 до + 32° (0,5% раствор в смеси равных объемов спирта и хлороформа)
Производные андрогенных гормонов и синтетических анаболиков	
	***Тестостерона пропионат – Testosteroni propionas.*** Андростен-4-ол-17β-она-3-пропионат. Белый кристаллический порошок. $T_{пл}$ 118–123 °С. Удельное вращение от + 87 до + 90° (1% раствор в спирте)
	**Метилтестостерон – Methyltestosteronum.** 17α-Метиландростен-4-ол-17β-он-3. Белый кристаллический порошок без запаха. Слегка гигроскопичен $T_{пл}$ 162–168 °С. Удельное вращение от + 82 до + 85° (1% раствор в спирте)
	**Метиландростендиол (Метандриол) – Methylandrostendiolum.** 17α-Метиландростен-5-диол-3β, 17β. Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 199–206 °С. Удельное вращение от - 70 до - 77° (1% раствор в спирте)
	**Метандростенолон (Метандиенон) – Methandrostenolonum.** 17α-Метиландростендиен-1,4-ол-17β-он-3. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. $T_{пл}$ 162–170 °С. Удельное вращение от 0 до ± 5° (1% раствор в хлороформе)

Таблица 28. Продолжение

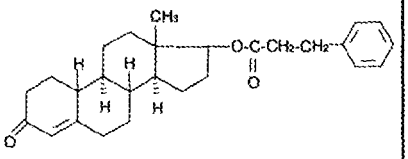
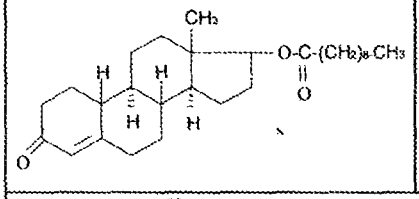
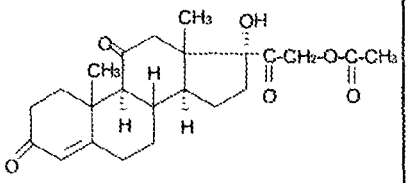
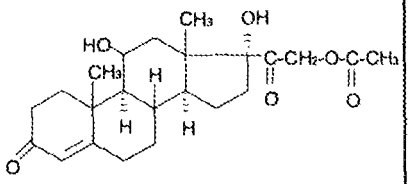
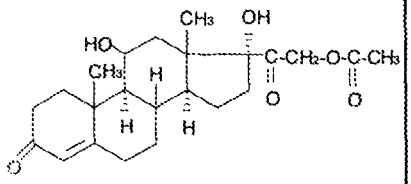
 	**Феноболин – Phenobolinum.** 17β-Окси-19-нор-4-андростен-3-он-17β-фенилпропионат, или фенилпропионат 19-нортестостерона. Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок. Трудно растворим в спирте, практически нерастворим в воде **Ретаболил – Retabolil (Нандролона деканоат).** 19-Нор-тестостерон-17β-деканоат
Кортикостероиды и их синтетические аналоги	
	**Дезоксикортикостерона ацетат – Desoxycorticosteroni acetas.** Прегнен-4-ол-21-диона-3,20-ацетат. Белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок. $T_{пл}$ 155–160 °С. Удельное вращение от + 176 до + 184° (1 % раствор в хлороформе)
	**Кортизона ацетат – Cortisoni acetas.** Прегнен-4-диоя-17α,21-триона-3,11,20-ацетат. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. $T_{пл}$ 238–243 °С (с разложением). Удельное вращение от + 178 до + 194° (0,5 % раствор в ацетоне)
	**Гидрокортизона ацетат – Hydrocortisoni acetas.** Прегнен-4-триол-11β,17α,21-трионa-3,20,21-ацетат. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 217–221 °С. Удельное вращение от + 157 до + 167° (1 % раствор в диоксане)

Таблица 28. Продолжение

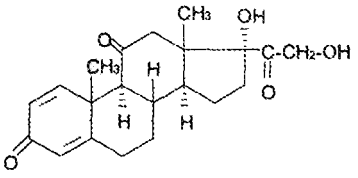
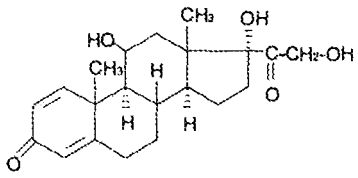
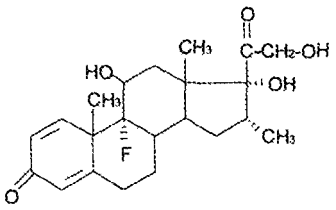
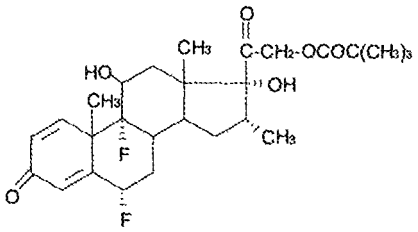
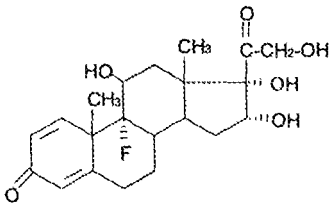
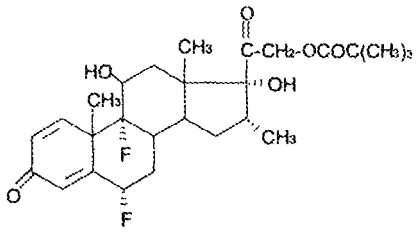
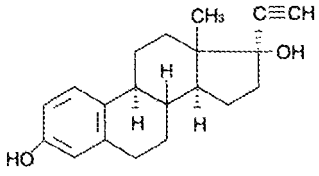
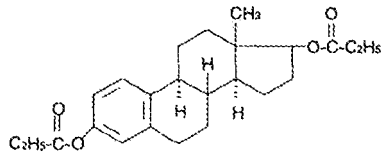
	**Преднизон – Prednisonum.** **ГФ X, стр. 558.** Прегнадиен-1,4-диол-17α,21-трион-3,11,20. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 223–228 °С (с разложением). Удельное вращение от + 168 до + 176° (0,5 % раствор в диоксане)
	**Преднизолон – Prednisolonum.** Прегнадиен-1,4-триол-11β,17α,21-дион-3,20. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 227–230 °С. Удельное вращение от + 96 до + 104° (1 % раствор в диоксане)
 **Дексаметазон** (16α-Метил-9α-фторпреднизолон)	 **Флюметазона пивалат** (6α,9α-Дифтор-16α-метилпреднизолон-21-триметилацетат)
 **Триамцинолон** (9α-Фтор-16α-оксипреднизолон)	 **Флюоцинолона ацетонид** (6α,9α-Дифтор-16α-оксипреднизолон-16,17-ацетонид)

Таблица 28. Продолжение

Производные эстрадиола	
	**Этинилэстрадиол – Aethinyloestradiolum.** 17α-Этинилэстратриен-1,3,5(10)-диол-3,17β. Белый или кремовато-белый мелкокристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 181–186 °С. Удельное вращение от 0 до + 3° (1 % раствор в диоксане)
	**Эстрадиола дипропионат – Oestradioli dipropionas.** Эстратриен-1,3,5(10)-диола-3,17β-дипропионат. Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 104–108 °С. Удельное вращение от + 37 до + 41° (1 % раствор в диоксане)

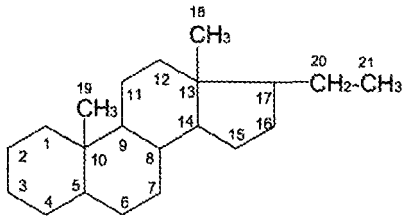
Фторпроизводные преднизолона

Фторпроизводные преднизолона отличаются более активным противовоспалительным, антиаллергическим действием. Они высокоэффективны при местном применении. К фторпроизводным преднизолона относятся: дексаметазон, флюаметазона пивалат, триалицинолон, флюоцинолола ацетонид.

Дексаметазон в 7 раз активнее преднизона и в 35 раз активнее кортизона. Дексаметазон назначают внутрь до 0,002–0,003 г, триамцинолон – до 0,01–0,02 г/сут. Флуметазона пивалат и флюоцинолона ацетонид применяют в виде 0,02–0,025% мазей, кремов, эмульсий.

1. ГЕСТАГЕННЫЕ (ЛУТОИДНЫЕ) ГОРМОНЫ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

В основе химического строения лежит углеводород прегнан (С = 21):



В ГФ включены препараты естественного гормона прогестерона и его полусинтетического аналога прегнина. Прогестерон может быть получен из гормонов желтого тела свиней и полусинтетическим способом из саласодина как промежуточный продукт синтеза кортизона.

Физические свойства

Прогестерон и прегнин— белые с желтоватым оттенком мелкокристаллические порошки, практичееки нерастворимые в воде, растворимы в маслах и хлороформе.

Оба вещества имеют общий хромофор: карбонильная группа в 3-м положении и двойная связь в 4—5-м положении. За счет этого хромофора они поглощают свет в УФ-области спектра и имеют $\lambda_{max} = 240 \pm 2$ нм.

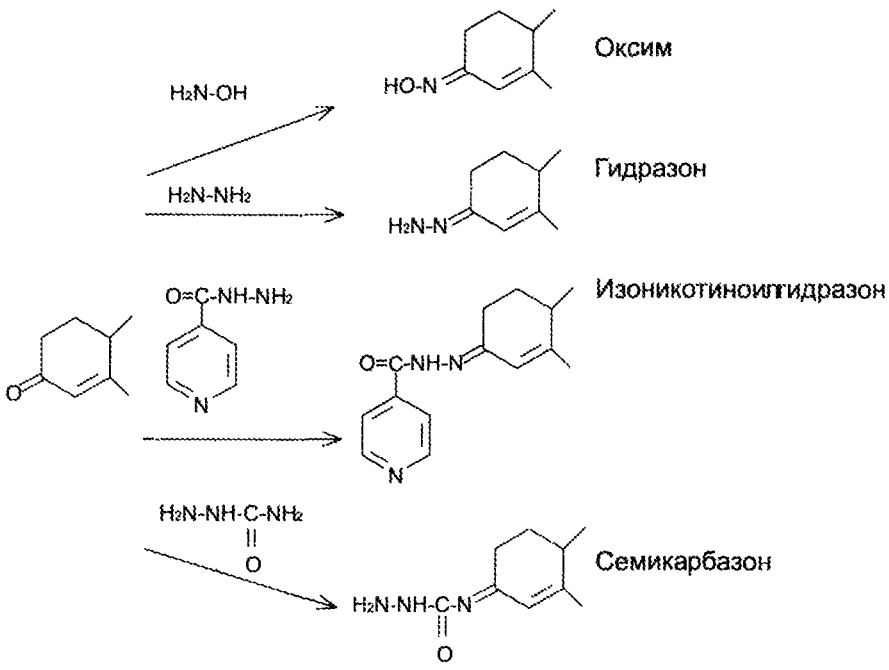
Метод УФ-спектрофотометрии применяется для оценки качества лекарственных веществ по величине удельного показателя поглощения ($E^{1\%}_{1см}$), в частности для количественного определения веществ относительно стандартных образцов.

Прогестерон и прегнин обладают оптической активностью, так как содержат центры хиральности. В оценке качества предусмотрено определение удельного вращения.

Химические свойства и методы анализа

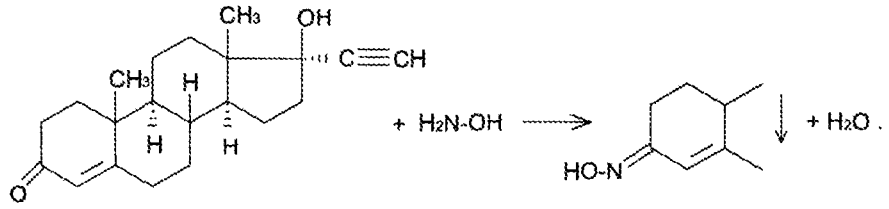
1. Концентрированная H_2SO_4 является общим внутригрупповым специфическим реактивом, подтверждающим наличие стероидного цикла. При взаимодействии с ней образуются окрашенные в желтый (прогестерон) или малиновый (прегнин) цвет флюоресцирующие растворы. Специфичность данной реакции низкая. Для более надежной идентификации веществ применяют ИК-спектроскопию.

2. Гестагенные гормоны содержат в 3-м положении карбонильную группу, поэтому способны к взаимодействию с аминопроизводными, образуя окрашенные продукты или продукты с характерной $T_{пл}$ (подлинность).



Эти продукты могут служить гравиметрической формой для количественного определения (прогестерон в масляном растворе).

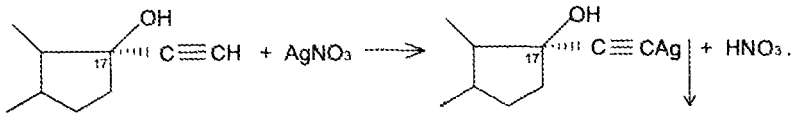
Реакция образования оксима рекомендуется для испытания подлинности прегнина ($T_{пл}$ 226–232 °С):



Прегнин Оксим прегнина

Прогестерон и прегнин различаются по заместителям в 17-м положении. Прогестерон содержит ацетильный фрагмент. При нагревании с иодом в щелочной среде образуется желтый осадок с характерным запахом – иодоформ (CHI_3).

Для прегнина отличительной особенностью строения является наличие этинильной группы– остаток ацетилена, который сохраняет кислотные свойства и взаимодействует с серебра нитратом:



Белый осадок
(ацетиленид серебра)

Кислота азотная выделяется в количестве, эквивалентном прегнину, что может использоваться для количественного алкалиметрического определения:

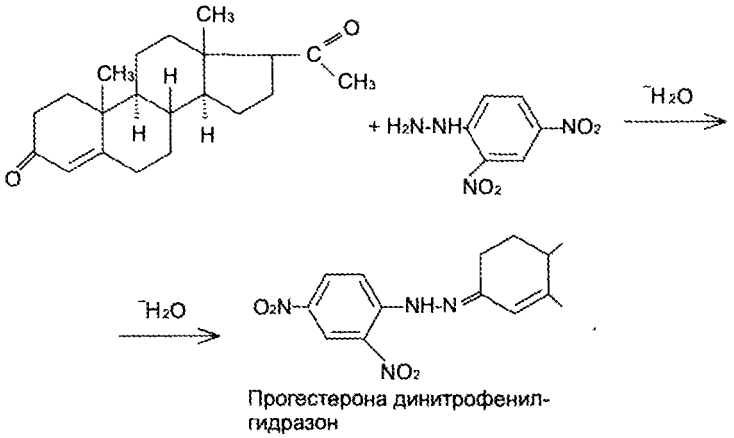
$$HNO_3 + NaOH \rightarrow NaNO_3 + H_2O.$$

Методы количественного определения

1. Прегнин в порошке и таблетках определяют спектрофотометрически при длине волны 241 нм (по отношению к 0,001 % раствору стандартного образца прегнина):

$$X = \frac{D_1 \cdot C_0 \cdot 100}{D_0 \cdot C_1}.$$

2. Реакцию образования 2,4-динитрофенилгидразона используют по ГФ для количественного определения прогестерона (весовой метод):



Прогестерона динитрофенилгидразон

Хранение и применение

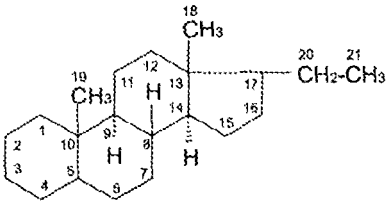
Лекарственные вещества светочувствительны, поэтому их хранят в темном месте, в хорошо укупоренной таре, по списку Б.

Прогестерон и прегнин применяют в качестве гестагенных препаратов при нарушениях функции яичников, связанных с недостаточностью желтого тела.

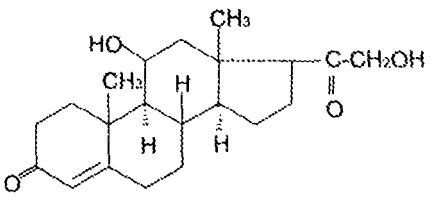
Прогестерон назначают в виде 1% или 2,5% растворах в масле для инъекций. Прегнин в 5-6 раз менее активен, чем прогестерон, но в отличие от него сохраняет активность при пероральном введении (особенно при применении под язык).

2. КОРТИКОСТЕРОИДЫ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

Гормоны коркового слоя надпочечных желез (кортикостероиды) являются производными кортикостерона, структура которого включает стероидный цикл – прегнан:



Прегнан



Кортикостерон
(Прегнен-4-диол11,21-дион-3,20)

По действию на организм кортикостероиды условно делят на 2 группы: минералокортикостероиды и глюкокортикостероиды.

Минералокортикостероиды активно регулируют минеральный обмен и слабо влияют на углеводный и белковый обмен.

Глюкокортикостероиды активно регулируют углеводный и белковый обмен и слабо влияют на минеральный.

ЛС – производные глюкокортикостероидов – по своей активности превосходят природные соединения, могут применяться внутрь и реже дают побочные реакции.

Источниками для получения кортикостероидов служат надпочечные железы убойного скота либо природные вещества стероидной структуры, в частности холестерин, который считают предшественником кортикостероидов в организме.

Физические и химические свойства препаратов кортикостероидов и их полусинтетических аналогов сходны, что обусловлено общностью химической структуры. Являясь производными прегнана, все они имеют карбонильную (кетонную) группу в 3-м положении, гидроксильную или кетонную группу в 11-м положении. В 17-м положении все кортикостероиды содержат лабильную а-кетольную группировку, отличающуюся высокой восстановительной способностью. Спиртовая группа в 21-м положении позволяет получать сложные эфиры кортикостероидов.

Физические свойства

Препараты гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов представляют собой белое кристаллическое вещество, с желтоватым или кремовым оттенком, без запаха. Они практически нерастворимы в воде, трудно или мало растворимы в большинстве органических растворителей.

Препараты кортикостероидов и их аналоги являются правовращающими оптическими изомерами. Они поглощают излучение в УФ-спектре за счет хромофора в кольце А (λ_{max} = 238–244 нм).

Химические свойства и методы анализа

1) Стероидный цикл

Вещества идентифицируются общегрупповой цветной реакцией с концентрированной H_2SO_4.

Реакция проводится с кристаллическими веществами, образуются окрашенные, а иногда и флюоресцирующие в УФ-свете продукты. Например, дезоксикортикостерон дает вишневое окрашивание с зелено-коричневой флюоресценцией, кортизон – желтое окрашивание, гидрокортизон – желтое окрашивание с зеленой флюоресценцией, преднизон – зеленовато-желтое, преднизолон – красное окрашивание.

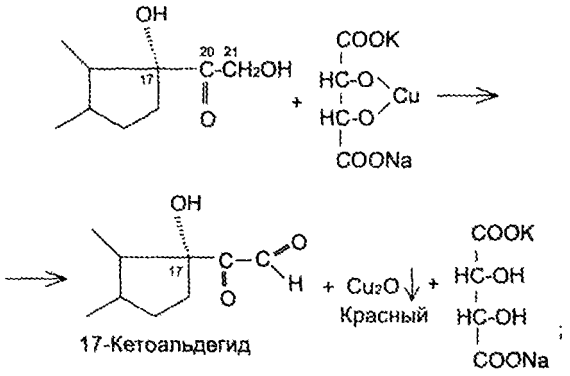
2) α-Кетольная группа

Все кортикостероиды благодаря наличию α-кетольной (20-кето-21-гидрокси-)группы обладают восстановительными свойствами.

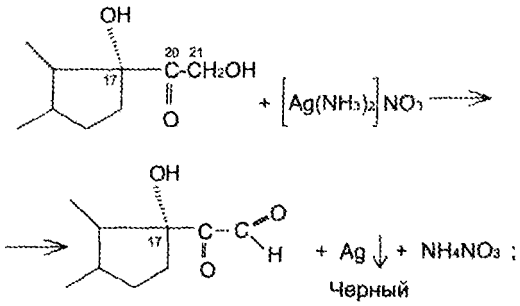
Кортикостероиды очень легко окисляются, причем под действием разной силы окислителей образуются различные продукты. Реакции могут использоваться в определении подлинности веществ и для их количественного определения в лекарственных формах (методом ФЭК).

Так, под действием слабых окислителей образуется 17-кетоальдегид. В качестве таких окислителей могут быть использованы:

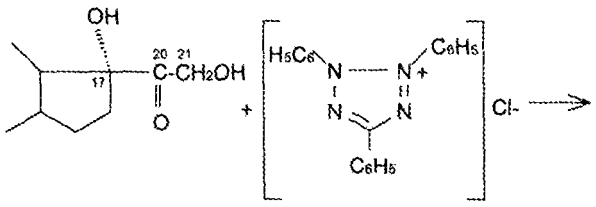
а) реактив Фелинга:

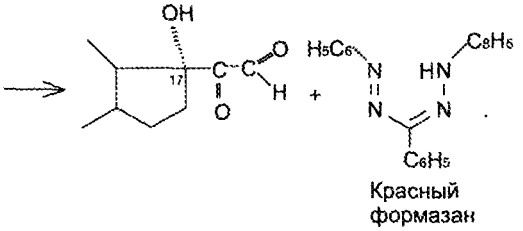


б) аммиачный раствор серебра нитрата:

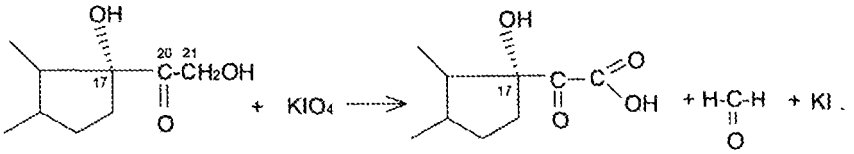


в) раствор хлорида 2,3,5-трифенилтетразолия (специфичная реакция Гёрёга). Соль тетразолия восстанавливается до красного формазана и происходит раскрытие цикла. Данную реакцию используют все зарубежные фармакопеи для количественного определения кортикостероидов (ФЭК при l_{max} = 590 нм):

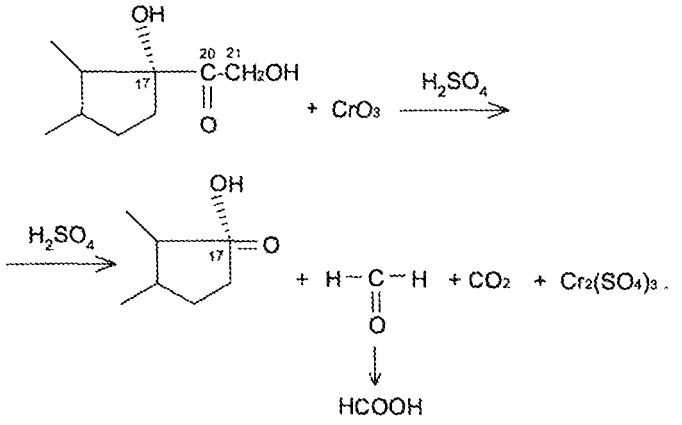




Под действием перйодата калия, хлорной кислоты или фосфорно-молибденовой кислоты образуется 17-карбоновая кислота, выделяется формальдегид, который можно связывать хромотроповой кислотой (получение ауринового красителя фиолетового цвета):



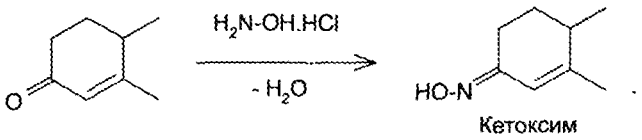
В жестких условиях, с сильными окислителями (хромовым ангидридом), происходит окисление кортикостероида до 17-кетостероида, декарбоксилирование и выделение формальдегида, который легко окисляется до муравьиной кислоты:



3) Карбонильная группа в 3-м положении

Реакции присоединения с элиминированием воды приводят к образованию окрашенных продуктов или веществ, имеющих определенную $T_{пл}$.

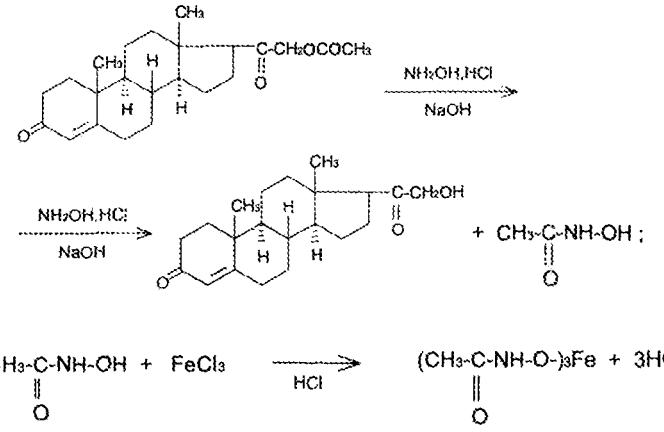
Эти реакции применяются для подтверждения подлинности лекарственных веществ и их количественной оценки:



Кетоксим

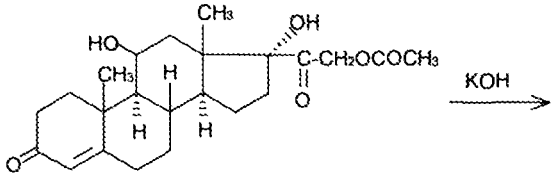
4) Сложно-эфирная группа

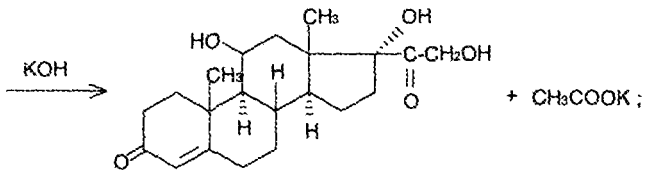
Для идентификации ЛС, представляющих собой сложные эфиры, используется реакция получения ацетгидроксамовой кислоты (гидролиз сложно-эфирной связи в щелочной среде и взаимодействие с NH_2OH), которая затем с солями железа (III) образует соединения, окрашенные в красно-коричневый (дезоксикортикостерона ацетат) или темно-вишневый (кортизона ацетат) цвет:



5) Гидролитическое расщепление

Ацетильную группу можно обнаружить после гидролиза ацетатов в спиртовом растворе гидроксида калия. Последующее прибавление концентрированной H_2SO_4 приводит к образованию этилацетата, с характерным запахом. Эта реакция рекомендована для испытания на подлинность гидрокортизона ацетата:





$$2\ CH_3COOK + H_2SO_4 + 2\ C_2H_5OH \rightarrow$$
$$\rightarrow 2\ CH_3COOC_2H_5 + K_2SO_4 + 2\ H_2O.$$

6) Доказательство наличия ковалентно-связанного фтора

Во фторсодержащих ЛС (дексаметазон и др.) присутствие фтора доказывается после минерализации (сжигание в колбе с кислородом) по реакции с цирконий-ализариновым комплексом.

Методы количественного определения

Спектрофотометрическое определение в УФ-области (кортизона ацетат, преднизон).

Чистота

Из примесных соединений во всех препаратах этой группы определяются посторонние стероиды. Используется ВЭЖХ или ТСХ.

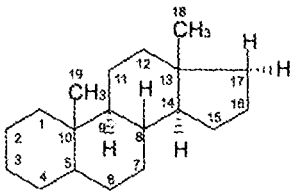
Хранение

Список Б. В защищенном от света месте.

3. АНДРОГЕННЫЕ ГОРМОНЫ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Андрогенные гормоны вырабатываются мужскими половыми железами (тестикулами) в период половой зрелости.

В химическом отношении эти вещества являются производными андростана:



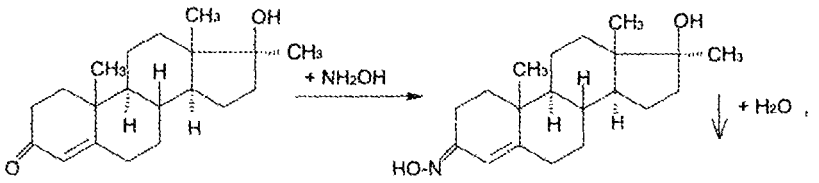
Физические свойства

Белые с желтоватым оттенком мелкокристаллические порошки, нерастворимые в воде, растворимы в спирте, хлороформе и маслах.

Химические свойства и методы анализа

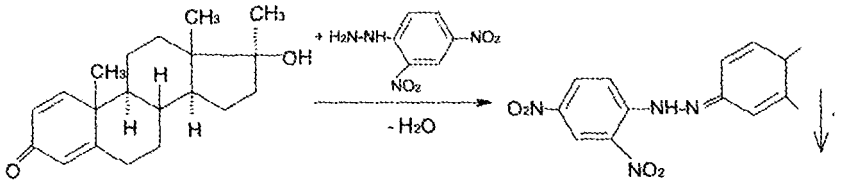
1. Для идентификации веществ используют общегрупповую реакцию на стероидный цикл с концентрированной H_2SO_4: метилтестостерон и метиландростендиол образуют желто-оранжевое окрашивание с характерной флюоресценцией, метандростенолон – красное окрашивание.

2. Для обнаружения кетогруппы в 3-м положении (тестостерона пропионат, метилтестостерон, метандростенолон) проводят общие реакции образования оксимов, гидразонов, изоникотиноилгидразонов, фенилгидразонов:



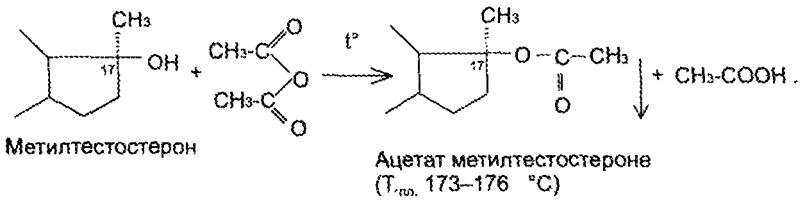
Метилтестостерон

Оксим метилтестостерона ($т_{пл}$. 210–216 °С)



Динитрофенилгидразон метандростенолона

3. Спиртовые группы (тестостерона в 17b-положении, метилтестостерона в 17β-положении, метандростендиола в 3β–17β-положении, метандростенолона в 17β-положении) обусловливают реакции образования сложных эфиров с характерной $T_{пл}$:

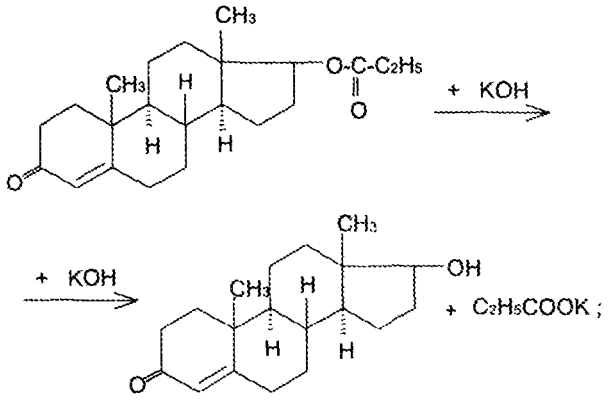


Метилтестостерон

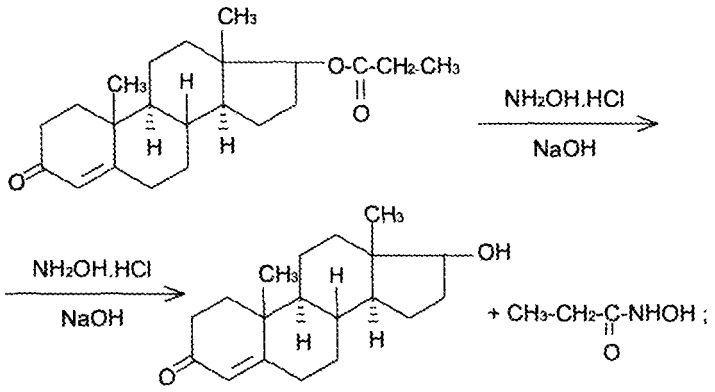
Ацетат метилтестостероне
($T_{пл.}$ 173–176 °C)

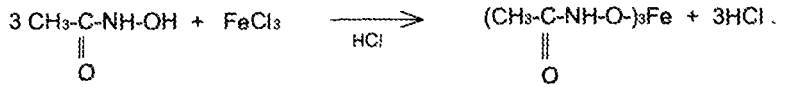
4. Тестостерона пропионат можно идентифицировать по сложно-эфирной группировке:

а) по реакции гидролиза с последующей проверкой $T_{пл}$ выделяющегося тестостерона (150—156 °C):



б) по гидроксамовой реакции:





Количественное определение

1) Перечисленные реакции лежат в основе методов количественного определения (гравиметрия оксимов, гидразонов; ФЭК гидроксаматов).

2) Метод УФ-спектрофотометрии.

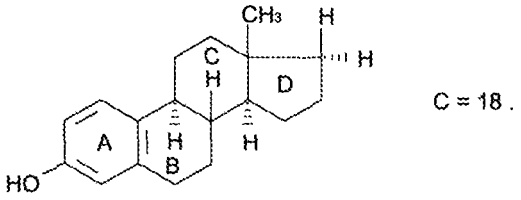
3) Фотоколориметрия (1 и 5 % масляные растворы тестостерона пропионата определяют по окраске изоникотиноилгидразона тестостерона пропионата).

Хранение

Андрогенные и анаболические стероидные препараты хранят по списку Б, в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги.

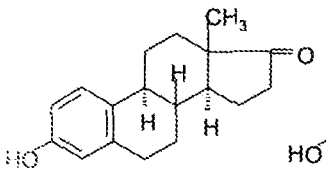
4. ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕННЫХ ГОРМОНОВ

Эстрогенные гормоны вырабатываются в фолликулах. Они являются производными эстрана (кольцо А — ароматическое):

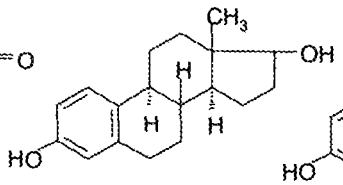


C = 18.

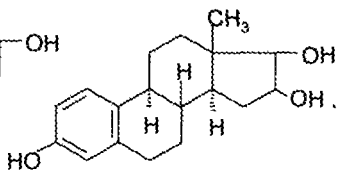
Известны 3 природных эстрогенных гормона:



Эстрон



Эстрадиол



Эстриол

Одним из основных эстрогенов является эстрадиол. Он имеет 2 гидроксила: в 3-м положении — фенольный и в 17-м — спиртовой. В качества ЛС применяется эстрадиола дипропионат. В этой форме вещество более устойчиво и оказывает пролонгированное действие.

Наряду с этим препаратом применяется синтетический аналог с этинильной группой (не гормон, но обладает эстрогенной активностью) — этинилэстрадиол. Выпускается в таблетках по 0,00001 и 0,00005 г. Применяется при гипофункции яичников как средство заместительной терапии, а также входит в состав оральных контрацептивных средств (вместе с гестагенами).

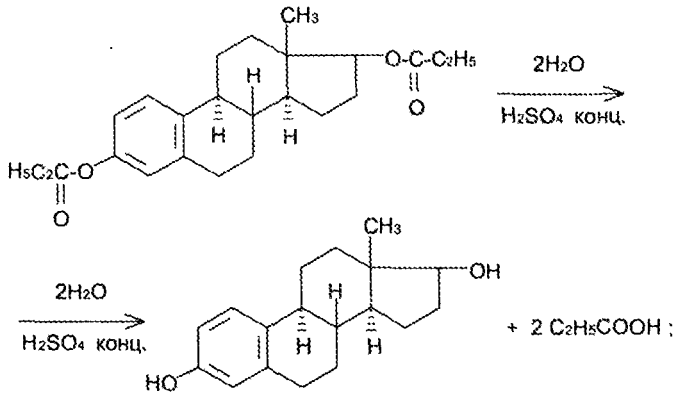
Физические свойства

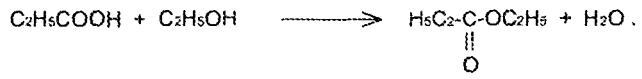
Белые, слегка желтоватого цвета мелкокристаллические порошки, очень мало растворимые в воде, растворимы в спирте и щелочах, так как являются фенолами. За счет ароматического кольца А поглощают свет в УФ-области спектра (λ_{max} = 280 нм).

Химические свойства и методы анализа

Подлинность вещества устанавливается общей цветной реакцией на стероидный цикл с концентрированной H_2SO_4: этинилэстрадиол дает оранжево-красную окраску, местранол — кроваво-красное окрашивание с желтовато-зеленой флюоресценцией (в том и другом случае).

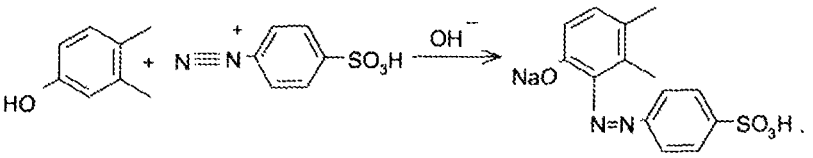
Эстрадиола дипропионат под действием концентрированной H_2SO_4 гидролизуется с образованием пропионовой кислоты. Последующее нагревание в присутствии этанола ведет к образованию этилового эфира пропионовой кислоты, имеющего характерный запах:





Ароматическое кольцо А в стероидном цикле имеет фенольный гидроксил, и его можно идентифицировать по реакциям:

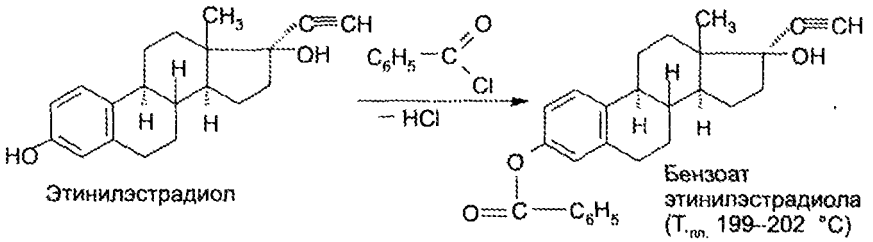
а) электрофильного замещения (бромирование, нитрование, образование азокрасителя, ауринового красителя). Например, азокраситель получают путем сочетания фенола с солью диазония (из сульфаниловой кислоты) в щелочной среде. Образуется раствор темно-красного цвета. Эта реакция применяется для количественного определения этинилэстрадиола в таблетках:



С реактивом Марки (формальдегид в концентрированной H_2SO_4) образуется ауриновый краситель, окрашенный в малиновый или фиолетовый цвет;

б) соле- и комплексообразования с солями тяжелых металлов (например, с $FeCl_3$);

в) образования сложных эфиров (например, с бензоилхлоридом), которые имеют характерную $T_{пл}$:



Эстрадиола дипропионат идентифицируют по образованию эстрадиола ($T_{пл}$ 173–179 °С) после щелочного гидролиза с последующей очисткой его от примесей.

Для идентификации используют ИК- и УФ-спектры лекарственных веществ стероидной природы.

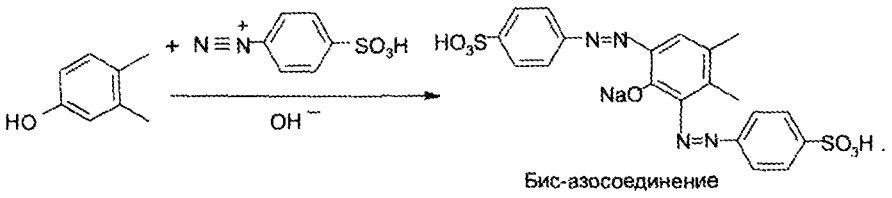
Для доказательства присутствия этинильной группы в структуре этинилэстрадиола применяется реакция с $AgNO_3$. Этинилэстради-

ол количественно определяют методом косвенной нейтрализации (как и прегнин).

Методы количественного определения

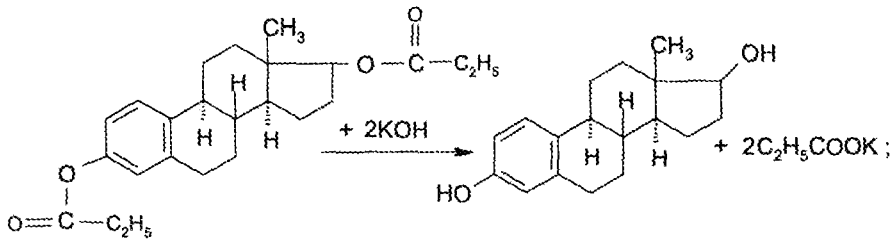
1. ФЭК.

Этинилэстрадиол (таблетки) определяют по окраске азокрасителя:



Бис-азосоединение

2. Для количественного определения эстрадиола дипропионата используют реакцию омыления точно отмеренным количеством 0,1 М спиртового раствора гидроксида калия, избыток которого титруют 0,1 М раствором соляной кислоты (индикатор – фенолфталеин):



$$KOH + HCl \rightarrow KCl + H_2O.$$

Хранение

Список Б. Этинилэстрадиол хранят в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, а эстрадиола дипропионат – в сухом, защищенном от света месте.

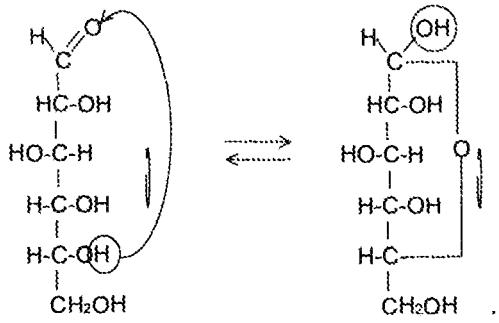
5. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Гликозиды — это группа физиологически активных веществ природного происхождения, оказывающих специфическое действие на сердечную мышцу, при этом их действие проявляется в весьма малых дозах.

Препараты сердечных гликозидов находят применение для компенсации недостаточности сердечной деятельности, многие из них оказывают и диуретический эффект.

Большинство гликозидов сердечного действия относятся к списку А.

По своему строению гликозиды являются эфирами циклических форм сахаров (циклические ацетали), где сахарная часть и несахарная (агликон) соединены через полуацетальный гидроксил сахарной части. Циклические формы сахаров, как известно, носят название полуацетальных форм, так как они действительно представляют собой внутренние полуацетали, образовавшиеся в результате реакции альдегидной и спиртовой групп в пределах одной и той же молекулы.



Образовавшийся из альдегидной или кетонной группы гидроксил отличается большой реакционной способностью.

Несахарная часть гликозидов называется агликоном; агликоны стероидной природы (в сердечных гликозидах) носят также название генины.

Сахарная часть может быть моносахаридом, дисахаридом, трисахаридом и т.д.

Гликозиды как циклические ацетали под действием кислот и ферментов легко расщепляются на составные части.

Ферменты (или энзимы) действуют избирательно и позволяют осуществлять ступенчатое отщепление сахаров. Ферменты часто

находятся в тех же объектах, что и сами гликозиды, поэтому необходимо соблюдать осторожность при выделении гликозидов из сырья.

Сырье сушат при 40—60 °С или помещают в сосуд с парами спирта, хлороформа — это способствует инактивации ферментов, а гликозиды остаются нерасщепленными.

В отличие от сахаров, гликозиды (за некоторым исключением) не обладают восстановительной активностью, поскольку полуацетальный гидроксил блокирован. Исключение составляют гликозиды с восстановительными группами (альдегидная группа). После разложения можно доказать восстановительные свойства сахаров, например с реактивом Фелинга (свободный сахар).

Строение сердечных гликозидов

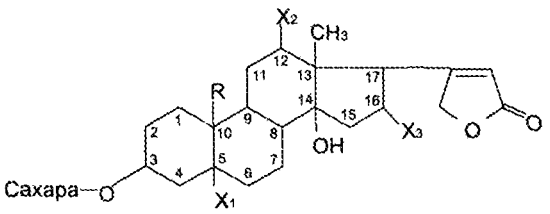
Различают естественные гликозиды (первичные, генинные) и вторичные, образовавшиеся из первичных и содержащие на 1 или 2 молекулы сахара меньше, чем первичные.

Установление строения сердечных гликозидов карденолидов сводилось к установлению строения агликона.

Агликоны сердечных гликозидов содержат 23 или 24 углеродных атома и различаются между собой по степени окисленности. Они содержат не менее 2 гидроксильных групп, некоторые — альдегидную группу. Все агликоны содержат ненасыщенное лактонное кольцо.

Некоторые гликозиды содержат в 10-м положении не метильную ангулярную группу, а альдегидную (гликозиды строфанта, ландыша).

Исходя из многочисленных исследований было установлено, что в основе строения всех сердечных гликозидов лежит ядро циклопентанпергидрофенантрена, к которому в 17-м положении присоединяется ненасыщенное лактонное кольцо с двойной связью в β,α-положении, а в 3-м положении через атом кислорода — остаток сахара:



Общая формула карденолидов

Обязательными элементами проявления кардиотонической активности является, кроме β,α-ненасыщенного γ-лактонного кольца при C_{17}, наличие третичной β-ориентированной ОН-группы при C_{14} и углеводного фрагмента при C_3, а также (в отличие от других природных стероидов), цис-сочленение колец С и D. Агликоны различаются конфигурацией и количеством заместителей. Пространственная конфигурация определяется сочленением колец A,B,C,D, а также расположением заместителей при C_{10}, C_{12}, C_{13}, C_{14}. Кроме упомянутого для кардиостероидов цис-сочленения колец С и D, для них характерно цис- или транс-сочленение колец А и В и транс-сочленение колец В и С.

Сердечные гликозиды по характеру заместителя в 10-м положении можно разделить на 2 группы:

1) подгруппа наперстянки – в положении C_{10} содержит $-CH_3$ группу;

2) подгруппа строфанта – в положении C_{10} содержит альдегидную группу.

Таблица 29. Химический состав первичных гликозидов наперстянки

Вид наперстянки	Первичные гликозиды	Продукты гидролиза	Вторичные гликозиды
Пурпурная Шерстистая	Пурпуреогликозид А Пурпуреогликозид В *Дигиланид А* *Дигиланид В* *Дигиланид С*	*Глюкоза* Глюкоза CH_3COOH + глюкоза CH_3COOH + глюкоза CH_3COOH + глюкоза	*Дигитоксин* Гитоксин Дигитоксин Гитоксин Дигоксин

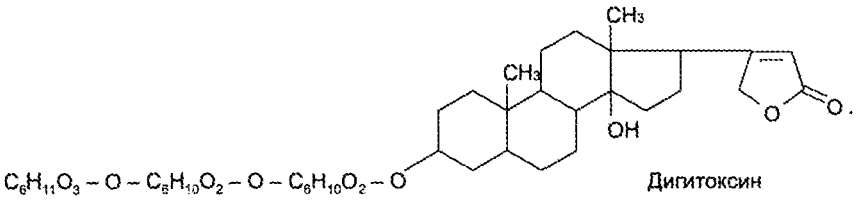
Вторичные гликозиды наперстянок состоят из агликонов и сахарной части одинаковой у всех 3 вторичных гликозидов.

Таблица 30. Химический состав вторичных гликозидов наперстянки

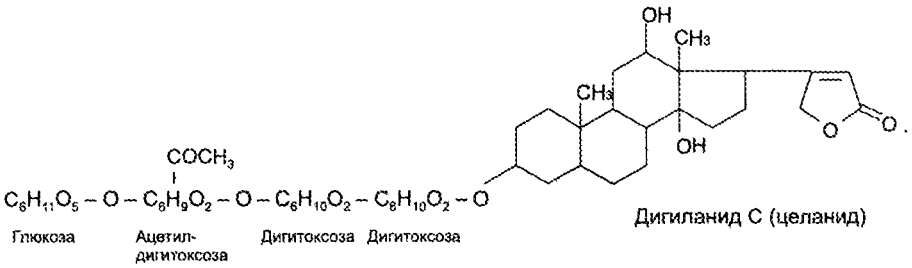
Вторичный гликозид	Агликон	Сахарная часть
Дигитоксин	Дигитоксигенин	3 молекулы дигитоксозы
Гитоксин	Гитоксигенин	то же
Дигитоксин	Дигоксигенин	то же

На основе данных табл. 29 и 30, а также сведений о химическом составе агликонов можно вывести формулы первичных и вторичных гликозидов наперстянок.

Формула дигитоксина:



Формула дигиланида С (целанида):



Первичный гликозид наперстянки шерстистой — дигиланид С под названием целанид (Celanidum) и вторичный гликозид наперстянки пурпурной — дигитоксин (Digitoxinum) включены в ГФ.

В ГФ включен также препарат строфантин К (Strophanthinum K). Его получают из семян строфанта Комбе. Препарат содержит в основном 2 гликозида, состав которых приведен в табл. 31.

Таблица 31. Химический состав гликозидов строфантина К

Гликозид	Агликон	Сахарная часть
К-строфантин-β	Строфантидин	Глюкоза, цимароза
К-строфантозид	Строфантидин	2 молекулы глюкозы, цимароза

К-строфантин-β можно рассматривать как вторичный гликозид К-строфатозида. Последний, теряя молекулу глюкозы, превращается в К-строфантин-β. Формула К-строфантозида:

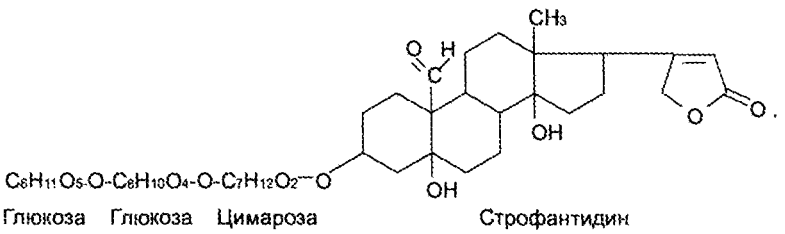


Таблица 32. Свойства препаратов сердечных гликозидов

Препарат	Описание
Целанид – Celanidum	Бесцветный или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе поглощает до 7,5% влаги. Гигроскопичен
Дигитоксин – Digitoxinum	Белый кристаллический порошок
Дигоксин – Digoxinum	Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, очень мало – в этаноле
Строфантин К – Strophanthinum K	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок

Сахарная часть гликозидов

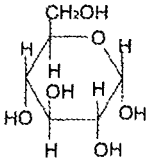
Как отмечалось ранее, сахарный компонент может быть моно- и ди-, и три-сахаридом и т.д. У сахаров различают α и β-формы; D- и L-ряды и оптическую активность (+ или -). D-ряд — это моносахариды, у которых конфигурация атомных групп у последнего ассиметрического атома углерода такая же, как у правовращающего — глицеринового альдегида, L-ряд — соответственно как у L-глицеринового альдегида.

α-Форма — это форма сахара, у которого полуацетальный гидроксил направлен в ту же сторону, что и гидроксил у последнего ассиметрического атома углерода; в β-форме — они направлены в противоположные стороны.

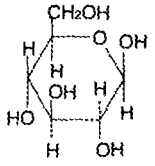
Оптическая активность сахаров зависит от конфигурации атомных групп у всех ассиметрических атомов углерода.

Сердечные гликозиды могут содержать:

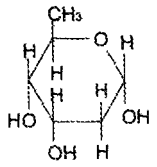
D-глюкозу



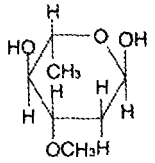
L-глюкозу



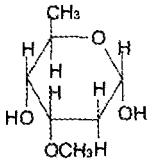
D-дигитоксозу



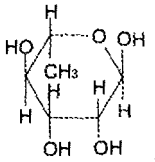
L-олеандрозу



D-цимарозу (метиловый эфир дигитоксозы)



L-рамнозу



Дигитоксоза, цимароза и олеандроза являются 2,6-дезоксисахарами. Агликоны сердечных гликозидов практически нерастворимы в воде. Сахарный компонент сам по себе неактивный, способствует улучшению растворимости сердечного гликозида, повышает его проницаемость через клеточные мембраны, тем самым усиливая действие агликона.

Методы выделения сердечных гликозидов из растительного сырья

Сердечные гликозиды находятся в растениях в небольших количествах – от 0,001 до 0,2 %.

Растительное сырье экстрагируют эфиром для удаления жиров и смол, а затем – спиртом или смесью спирта и хлороформа. При этом происходит инактивация энзимов, так как они представляют собой вещества белковой природы.

Полученный экстракт выпаривают в вакууме до густой консистенции и экстрагируют теплой водой. Сапонины, которые часто сопровождают сердечные гликозиды, осаждают ацетатом свинца, а избыток ацетата свинца удаляют добавлением серной кислоты; при этом образуется нерастворимый сульфат свинца.

При стоянии из водного раствора выпадает смесь неочищенных гликозидов. Для очистки суммы гликозидов, а также выделения каждого из них отдельно применяют методы фракционной кристаллизации. В последнее время широко используются адсорбционные методы на различных носителях (силикагеле, кизельгеле и др.).

Физические свойства сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды – это твердые вещества, кристаллические, плохо растворимы в воде, оптически активные.

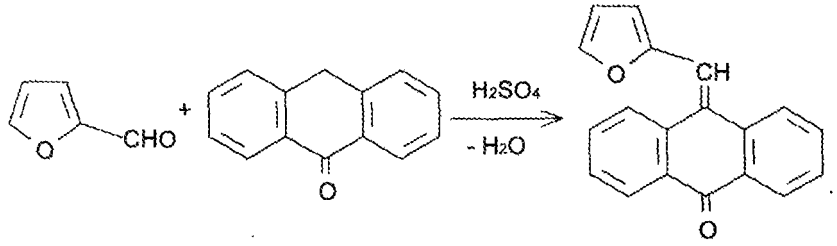
Методы идентификации

1. Анализ сахаров

Сахара, входящие в состав сердечных гликозидов, дают все цветные реакции, свойственные углеводам: восстанавливают реактив Фелинга, аммиачный раствор нитрата серебра (после гидролиза), образуют окрашенные соединения с ксантгидролом, *п*-диметиламино-бензальдегидом. Специфическими сахарами сердечных гликозидов являются 2,6-дезоксисахара, для обнаружения которых применяют тест Келлера–Киллиани. Наиболее распространенным реактивом для открытия сердечных гликозидов по углеводному фрагменту является ксантгидрол (реакция Пезеца).

При нагревании смеси ксантгидрола (дибензо-γ-пиранола) с испытуемым гликозидом в присутствии ледяной CH_3COOH и последующем прибавлении нескольких капель серной или фосфорной кислоты появляется красное окрашивание.

Аналогичную цветную реакцию дает антрон. Методика основана на образовании фурфурола или его производных из сахарных компонентов под действием концентрированной H_2SO_4. Фурфурол с антроном затем дает продукт конденсации, окрашенный в зеленый или сине-зеленый цвет:



Антрон 10-Фурфурилиденантрон

2. Анализ стероидного цикла

Реакции стероидного цикла основаны на цветных реакциях, проходящих при взаимодействии с реактивами, вызывающими дегидратацию гидроксильных групп (особенно при C_5 и C_{10}) стероидно-

го скелета с образованием ангидропроизводных. Обычно эти реакции осуществляются в среде концентрированных кислот или под влиянием катализаторов Фриделя–Крафтса. При нагревании до 100°С раствора гликозиды в уксусном ангидриде с 20–25 % раствором треххлористой сурьмы появляется лиловое окрашивание.

Тест Либермана–Бурхарда. Раствор испытуемого вещества в уксусной кислоте смешивают с 2 мл смеси, состоящей из 50 частей уксусного ангидрида и 1 части концентрированной H_2SO_4; при этом развивается розовое окрашивание, постепенно переходящее в зеленое или синее. Окраска определяется строением генина: строфантин и его гликозиды в этих условиях окрашиваются в оливково-зеленый цвет, переходящий в желтый.

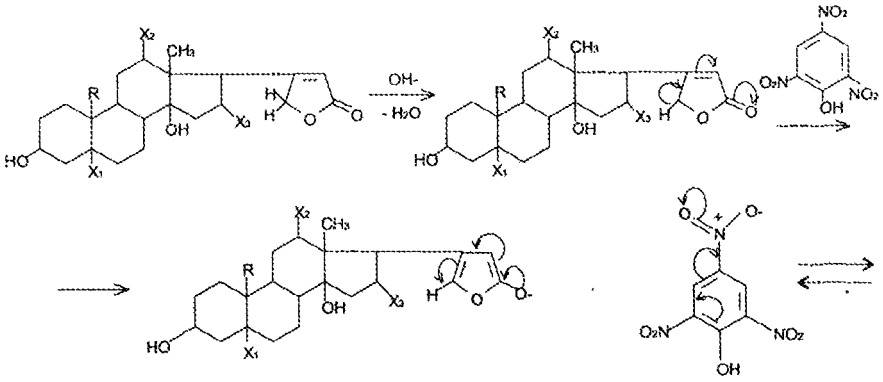
Для сердечных гликозидов характерно явление галохромии: образование окрашенных соединений с концентрированными минеральными кислотами; наибольшее распространение получили цветные реакции с серной кислотой.

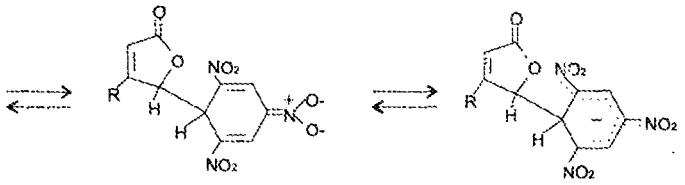
Тест Рейхштейна. Несколько кристаллов гликозида смачивают 2 каплями 84 % H_2SO_4 и отмечают изменение окраски во времени. Лабильность окраски специфична и используется для первичной идентификации сердечных гликозидов. Для идентификации карденолидов также используется их способность флюоресцировать в УФ-свете в виде пятен различной окраски при взаимодействии, например с фосфорной кислотой.

3. Реакции на β,α-ненасыщенное лактонное кольцо

К этой группе относятся реакции, в результате которых при взаимодействии сердечного гликозида с некоторыми полинитропроизводными в щелочной среде образуется окрашивание.

1. Сердечные гликозиды в присутствии щелочи дают с пикриновой кислотой (тринитрофенолом) оранжевую окраску (реакция Балье):





2. Пятичленный лактонный цикл можно также обнаружить по образованию окрашенных в красно-фиолетовый цвет продуктов взаимодействия в щелочной среде с *м*-динитробензолом (реакция Раймонда).

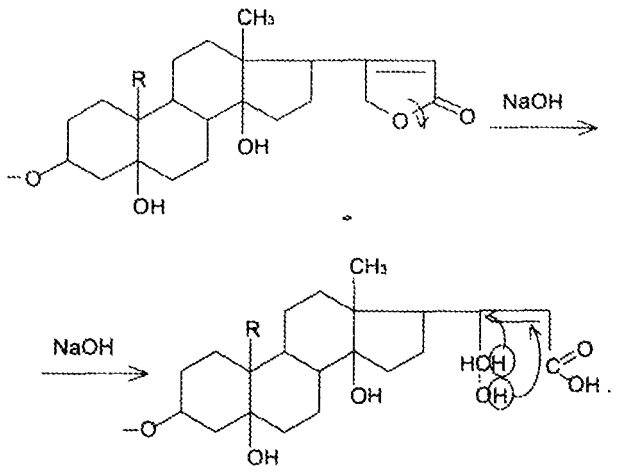
Несовместимость сердечных гликозидов

1. Карденолиды несовместимы с кислотами и соединениями, которые дают кислую реакцию среды. В данном случае происходит гидролиз по гликозидной связи (отщепление сахаров). Реакция проходит без видимых внешних изменений (с аскорбиновой кислотой и другими витаминами кислой реакции среды).

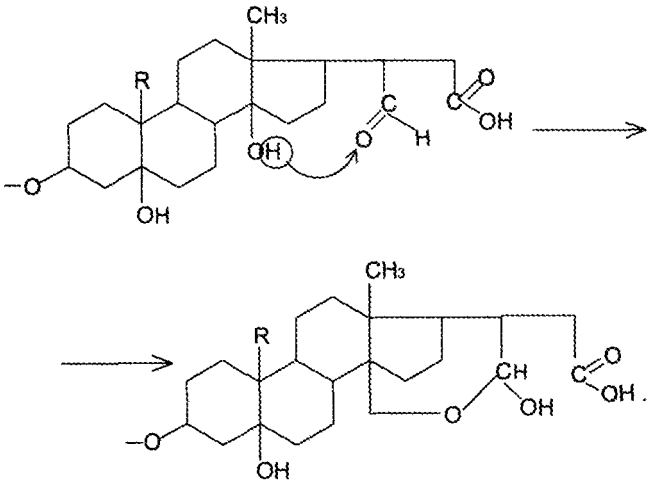
2. Сердечные гликозиды несовместимы со щелочами и соединениями, которые дают щелочную реакцию среды ($NaHCO_3$, барбитал-натрия и др.).

В щелочной среде не происходит гидролиза гликозидной связи, а идет алломеризация с образованием неактивного гликозида (расщепляется лактонное кольцо).

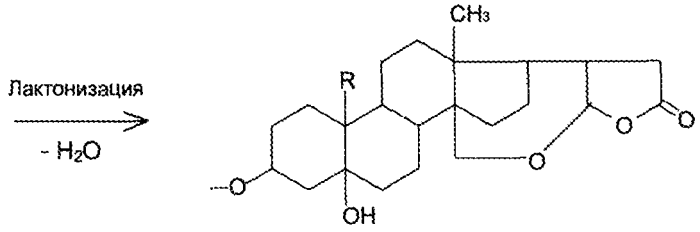
На 1-й стадии происходит расщепление β,α-ненасыщенного лактонного кольца с образованием соответствующей оксикислоты:



Затем происходит образование полуацеталя:



Далее γ-кислота способна образовывать внутренний сложный эфир (лактон), что приводит к созданию новой циклической системы (лактонизация). Образовавшийся неактивный изоагликон имеет УФ-спектр, который резко отличается от такового нативного гликозида (возможность оценки чистоты методом УФ-спектрометрии).



3. Соли тяжелых металлов осаждают сердечные гликозиды из растворов.

4. Гликозиды несовместимы с дубильными веществами (отвар толокнянки и др.), препаратами валерианы (уменьшение фармакологической активности сердечных гликозидов), производными барбитуровой кислоты (уменьшение амплитуды сердечных сокращений), с диуретиками (усиление действия сердечных гликозидов, гипокалиемия).

5. Карденолиды разлагаются при нагревании.

Методы количественного определения кардиоактивных стероидов

Кардиоактивные стероиды являются терапевтически важной группой веществ. Для понимания роли этих соединений в жизни растений проводились исследования их метаболизма в живом организме. Результаты данных исследований позволили успешно применять указанные стероиды в медицине (налажен промышленный выпуск сердечных гликозидов). Однако для безопасного использования этих веществ необходимо проводить стандартизацию не только самих ЛС, но и природных источников всевозможными методами количественного определения.

До настоящего времени количественная оценка кардиоактивных стероидов проводится в основном с помощью биологических тестов на животных. Биологические методы трудоемки, длительны, плохо воспроизводимы, мало достоверны (ошибки в пределах 10—20%).Результаты биологического анализа зависят от индивидуальных особенностей животных и не позволяют получить объективную качественную и количественную информацию о действующем веществе.

Стандартизация сердечных гликозидов с помощью биологического метода основана на способности карденолидов вызывать в токсических дозах остановку сердца животных в стадию систолы. Их активность оценивают по сравнению с активностью стандартных препаратов и выражают в единицах действия (ЕД) — кошачих (КЕД), лягушачих (ЛЕД), голубиных (ГЕД).

Известно значительное число методов, в основе которых лежит титриметрическое, фотометрическое, флюориметрическое и полярографическое определение кардиостероидов.

Химические методы

Кислотно-основное титрование в неводной среде (подгруппа строфанта).

И.А. Казаринов и Н.П. Дзюба предложили объемный метод, основанный на способности альдегидной группы при C_{10} (агликон строфантидина) образовывать оксим при взаимодействии с гидроксиламином в среде диэтиламина. Диэтиламин связывает соляную кислоту, образующуюся при оксимировании; избыток оттитровывают хлорной кислотой. Ошибка метода составляет 0,7—2,6%. Несмотря на то, что метод быстр в исполнении, он не получил распространения, так как пригоден только для анализа стандартных

образцов и требует тщательной очистки реактивов от соединений, содержащих карбонильные группы.

Физико-химические методы

1. УФ-спектрофотометрический (используется при анализе сырья и стандартного вещества при 217–219 нм).
2. Фотометрический метод:
   а) целанид – с ксантгидроловым реактивом;
   б) реактив Татье – 2,4-динитрофенилсульфон – рекомендуется для анализа сырья, лекарственных веществ и лекарственных препаратов (ГФ XI) (реакция на пятичленное лактонное кольцо).
3. Хроматографические методы (ВЭЖХ, ГЖХ).
4. Флюориметрические методы анализа.

Основаны на способности сердечных гликозидов флюоресцировать под действием сильных кислот и окислительных агентов после кратковременного облучения УФ-светом.

Под действием сильных кислот или окислительных агентов происходит дегидратация гликозидов с образованием ангидропроизводных.

Так, при действии на гитоксин фосфорной кислоты образуется диангидрогитоксин, который под влиянием УФ-света флюоресцирует. При этом интенсивность флюоресценции пропорциональна концентрации гликозида, что позволяет проводить количественную оценку. Необходимо сопоставление химических и физико-химических методов с результатами биологических методов.

Испытание на чистоту

Чистота характеризуется различными физико-химическими параметрами (удельное вращение, ИК- и УФ-спектры, $T_{пл}$). Кроме того, регламентируется содержание влаги (способствует гидролизу полуацетальной связи), сульфатной золы и тяжелых металлов (факторы, катализирующие окисление препаратов). Для оценки доброкачественности инъекционных растворов дополнительно оценивают их прозрачность и цветность.

Особое внимание обращают на наличие примесей посторонних гликозидов. Это относится прежде всего к ЛС, полученным из растений, содержащих несколько сходных по структуре сердечных гликозидов. Примесь посторонних стероидов обнаруживают с помощью бумажной хроматографии по величине R_f и флюоресценции пятен.

Хранение

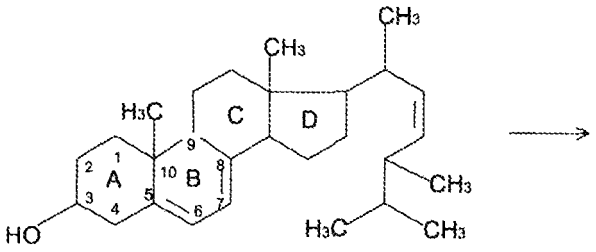
Список А. В хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, в сухом, защищенном от света месте.

6. ЦИКЛОГЕКСАНОЛЭТИЛЕНГИДРИНДАНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (ВИТАМИНЫ ГРУППЫ D)

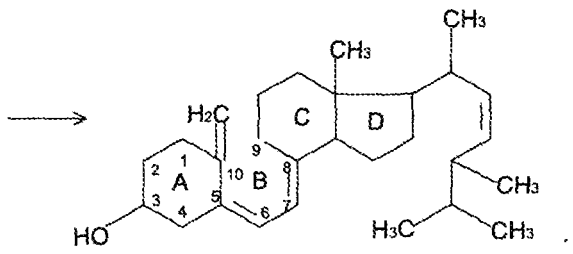
Витамин D (кальциферол; специфическое средство против рахита) существует в виде нескольких соединений, различающихся по химическому строению и биологической активности. Для человека и животных активными препаратами считаются витамины D_2 и D_3, хотя известны и другие витамины этой группы, например витамин D_4 (дигидроэргокальциферол). В природных продуктах содержатся преимущественно провитамины D_2 и D_3,— соответственно эргостерин и холестерин.

В 1924 г. А.Гесс и М.Вейншток и независимо от них Г.Стинбок из растительных масел и продуктов питания после воздействия УФ-излучением с длиной волны 280—310 нм получили активный препарат, предотвращающий развитие рахита у детей. Оказалось, что это действие производит эргостерин (витамин D_1). В 1932 г. А.Виндаус выделил эргостерин из дрожжей и показал, что истинным витамином D является не эргостерин, а продукт его превращения, образующийся при УФ-облучении, который был обозначен как витамин D_2, или кальциферол. В 1956 г. Международная комиссия по химической номенклатуре предложила для витамина D_2 новое название — эргокальциферол.

Эргостерин представляет собой одноатомный ненасыщенный циклический спирт, в основе структуры которого лежит конденсированная кольцевая система циклопентанпергидрофенантрена; под действием УФ-излучения эргостерин через ряд промежуточных продуктов (люмистерин, тахистерин) превращается в витамин D_2:



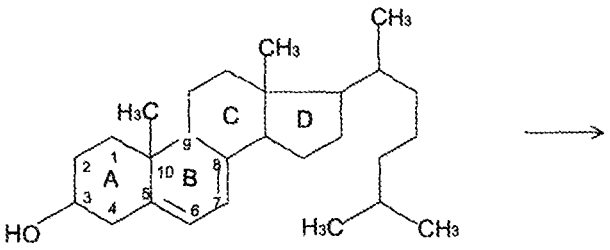
Эргостерин



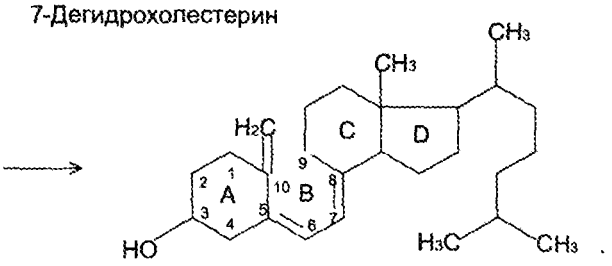
Витамин D_2(эргокальциферол)

Как видно, витамин D_2 образуется из эргостерина в результате разрыва между 9-м и 10-м углеродными атомами кольца В под действием УФ-излучения.

В 1936 г. в лаборатории А.Виндауса был выделен активный в отношении рахита препарат из рыбьего жира и назван витамином D_3. Предшественником витамина D_3 является 7-дегидрохолестерин, который при УФ-облучении превращается в активный витамин D_3:



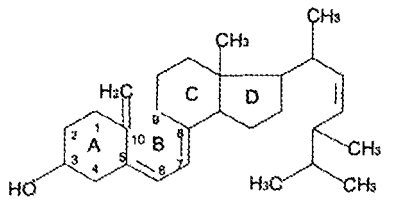
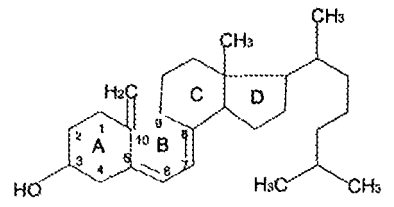
7-Дегидрохолестерин



Витамин D_3 (холекальциферол)

Отмечено, что благодаря наличию холестерина и 7-дегидрохолестерина в составе липидов кожи человека имеется возможность

Таблица 33. Свойства витаминов группы D

Химическая структура	Описание
	**Эргокальциферол (витамин D_2)** Секо-9.10-эргостатетраен-5,7,10(19),22-ол-3β-(5Z,7E,22E). Бесцветные или слегка желтоватые кристаллы без запаха или почти без запаха. Практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле, хлороформе, ацетоне и эфире. Удельное вращение от + 103 до + 107°
	**Холекальциферол (витамин D_3)** Секо-9,10-холестатриен-5.7,10(19)-ол-3 β-(5Z,7E). Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле, хлороформе и эфире. Удельное вращение от + 105 до + 112°

синтеза витамина D_3 при солнечном облучении или облучении лампой УФ-излучения поверхности тела. Этим приемом широко пользуются при лечении рахита у детей.

Физические свойства

Витамины D_2 и D_3 представляют собой бесцветные кристаллы с $T_{пл}$ 115–117 °С, нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в жирах, хлороформе, эфире.

Вещества характеризуются специфическими ИК-спектрами с поглощением в УФ-свете (λ_{max} = 265 нм), обладают оптической активностью.

Метод УФ-спектрофотометрии применим для оценки чистоты препаратов и количественного определения (холекальциферола) с использованием стандартного образца.

Методы анализа качества

Оценка подлинности основана на подтверждении наличия специфических функциональных групп. Так, стероидная часть моле-

кулы обусловливает реакцию Либермана. Вещества растворяют в хлороформе, добавляют уксусный ангидрид, содержащий небольшое количество серной кислоты. После энергичного встряхивания образуется ярко-красное окрашивание, которое быстро сменяется фиолетовым, затем синим и, наконец, зеленым. Эти изменения связаны с процессами окисления и дегидратации молекул.

Специфическое испытание на холекальциферол проводится при растворении препарата в дихлорэтане – появляется желто-оранжевое окрашивание. В отличие от витамина D_3, эргокальциферол в среде этанола при добавлении концентрированной H_2SO_4 дает красное окрашивание.

Кроме того, эргокальциферол дает различные цветные реакции. С треххлористой сурьмой в хлороформе появляется оранжевое окрашивание, которое постепенно становится розовым. Эта реакция специфична и в присутствии витамина А, который с этим же реактивом дает синее окрашивание. Известны и другие нефармакопейные реакции, например с пирогалловой и трихлоруксусной кислотой, сахарозой, ароматическими альдегидами и др. Все эти реакции могут использоваться как для качественного, так и для количественного определения (ФЭК).

Витамины группы D за счет наличия спиртового гидроксила в 3-м положении стероидного цикла образуют сложные эфиры (ацетаты, бензоаты и др.), которые характеризуются определенной $T_{пл}$.

Хранение

В герметически укупоренной таре, предохраняющей от действия света в инертной атмосфере (азот), не содержащей кислород воздуха, в прохладном месте. Даже в отсутствие света постепенно разрушается во влажной атмосфере, разрушение ускоряется при повышении температуры. Хранят при температуре 2–8 °С.

Тема 9

АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛОВ, ХИНОНОВ, АРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ, ФЕНОЛОКИСЛОТ, АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ГРУППЫ ФЕНОЛОВ

Фенолы можно рассматривать как ароматические спирты, у которых одна или несколько гидроксильных групп связаны непосредственно с ароматическим ядром. Этим обусловлены главные отличия фенолов от алифатических спиртов.

Простые фенолы, т.е. вещества, не содержащие в молекуле никаких функциональных групп, кроме ароматического ядра и одного или более фенольных гидроксилов (оксибензол, резорцин, тимол), применяют в качестве антисептических средств. Среди лекарственных веществ гомологом фенола (оксибензола) является тимол. К производным фенолов (по химической классификации) можно отнести синтетические аналоги эстрогенов нестероидной структуры — гексэстрол (синэстрол), диэтилстильбэстрол. Один или несколько фенольных гидроксилов содержатся в лекарственных веществах как природного, так и синтетического происхождения с различным фармакологическим действием (морфина гидрохлорид, рутозид, синэстрол, пиридоксина гидрохлорид и др.).

Общие свойства лекарственных веществ группы фенолов приведены в табл. 34.

Таблица 34. Свойства лекарственных веществ группы фенолов

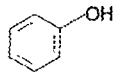
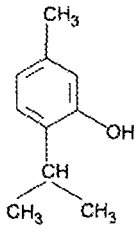
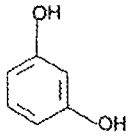
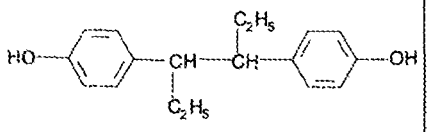
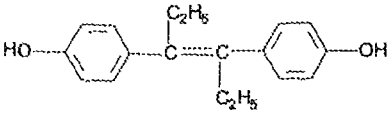
Структурная формула	Описание
	**Фенол – Phenolum purum.** Оксибензол Бесцветные, слабо-розовые или желтоватые кристаллы или кристаллическая масса со своеобразным запахом. Гигроскопичен. Растворим в воде; легко растворим в спирте, глицерине, метиленхлориде. Лекарственные формы: растворы в глицерине, мазь. Антисептическое средство
	**Тимол – Thymolum.** 2-изопропил-5-метилфенол. Крупные бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом. Летуч с водяным паром. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, эфире, жирных маслах и кислоте уксусной ледяной. Лекарственная форма: порошок. Противогнилостное средство
	**Резорцин – Resorcinum.** м-Диоксибензол. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Под влиянием света и воздуха постепенно окрашивается в розовый цвет. Очень легко растворим в воде и 95 % спирте, легко растворим в эфире, мало растворим в хлороформе. Лекарственные формы: мази, спиртовые растворы. Антисептическое средство

Таблица 34. Окончание

	**Синэстрол – Synoestrolum. Мезо-3,4-ди-(*п*-оксифенил)-гексан.** Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в 95 % спирте, эфире, мало растворим в хлороформе, трудно растворим в персиковом масле. Лекарственные формы: порошок, раствор синэстрола в масле 2 % для инъекций, таблетки синэстрола по 0,001 г. Эстрогенное средство
	**Диэтилстильбэстрол – Diaethylstylboestrolum.** Транс-3,4-ди-(*п*-оксифенил)-гексен-3. Белый кристаллический порошок. Растворим в 95 % спирте, эфире, мало растворим в хлороформе. Лекарственная форма: таблетки. Эстрогенное средство

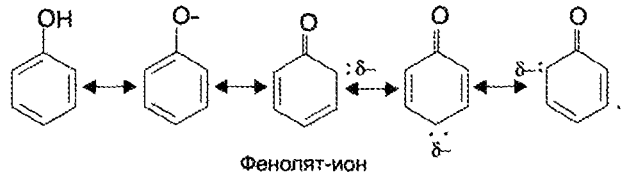
Химические свойства и анализ качества

Кислотные свойства

Фенолы проявляют значительно большую кислотность, чем спирты и вода, однако они слабее угольной и карбоновых кислот, не окрашивают лакмус.

Значения pKa следующие: фенол – 9,89, уксусная кислота – 4,76, угольная кислота – 6,12.

Кислотность определяется наличием в структуре фенольного гидроксила и образованием соответствующего аниона:



Фенолят-ион

Чем стабильнее анион, тем сильнее кислота.

Внутри данной группы кислотность различна и зависит от заместителей, количества гидроксильных групп.

Фенолы хорошо растворяются в водных растворах щелочей с образованием фенолятов, однако данную реакцию нельзя использовать для количественного определения из-за гидролиза образующейся соли.

Фенолы не взаимодействуют с гидрокарбонатами щелочных металлов, потому что слабее угольной кислоты и не могут вытеснять ее. По реакции взаимодействия с гидрокарбонатами щелочных металлов различаются фенолы и карбоновые кислоты.

Характерной качественной реакцией на фенолы является образование окрашенных комплексов $[Fe(OR)_6]^{3-}$ с солями трехвалентного железа. Окраска зависит от количества гидроксильных групп, их расположения, наличия других функциональных групп (табл. 35).

Таблица 35. Окраска комплексов производных фенола и железа (III) хлорида

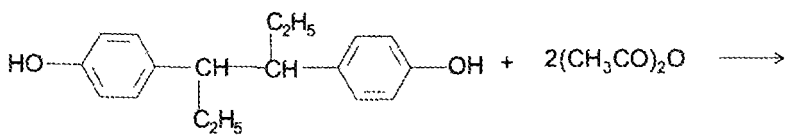
Лекарственное вещество	Окраска
Фенол	Фиолетовая
Резорцин	Сине-фиолетовая
Тимол (спиртовой раствор)	Красно-фиолетовая
Синэстрол	Зеленая

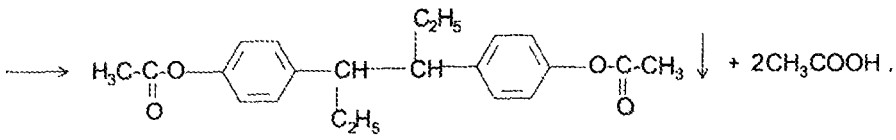
Комплекс неустойчив, разрушается при действии на него органических и минеральных кислот.

Реакция используется, кроме определения подлинности, и при анализе чистоты. Так, примесь пирокатехина в резорцине определяется по реакции осаждения с ацетатом свинца, а примесь фенола в тимоле — по окраске с железа (III) хлоридом.

Образование сложных эфиров

При фармацевтическом качественном и количественном анализе часто используются реакции ацетилирования. Образующийся сложный эфир идентифицируется по характерной $T_{пл}$:





$$T_{пл} = 137–139\ ^{\circ}C$$

Количественное определение синэстрола и диэтилстильбэстрола проводится методом ацетилирования.

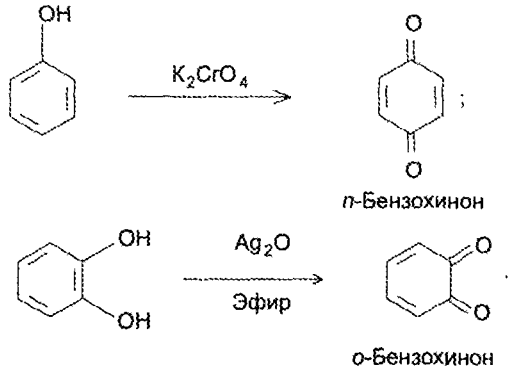
Восстановительные свойства

Фенолы легко окисляются даже кислородом воздуха, поэтому при их хранении возможно появление оттенков (розового, желтого, бурого).

Двухатомные фенолы окисляются быстрее, чем одноатомные. Скорость окисления зависит также от pH среды. В щелочной среде окисление идет быстрее. Вследствие легкости окисления фармакопея вводит показатель: цветность.

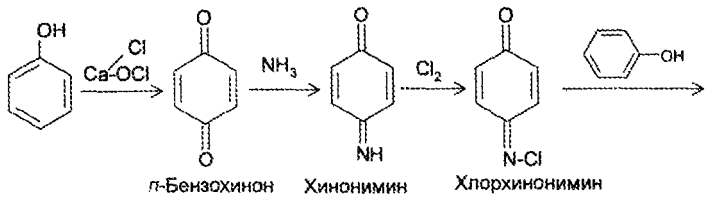
Реакция окисления фенолов протекает сложно, и характер продуктов во многом зависит от природы заместителей.

Схему окисления фенола можно представить таким образом:

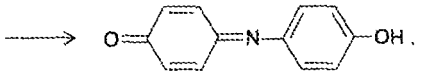


Резорцин окисляется с образованием сложной смеси продуктов, но без м-хинонов.

На способности препаратов окисляться основана такая реакция подлинности, как индофеноловая проба. В качестве окислителя используют хлорную известь, хлорамин, бромную воду:



n-Бензохинон Хинонимин Хлорхинонимин



Индофенол

Образующийся индофенол амфотерного характера и может образовывать хорошо диссоциируемые соли как с кислотами, так и с основаниями. Соли имеют различную окраску (табл. 36):

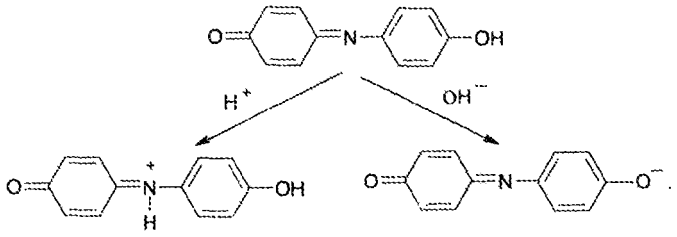


Таблица 36. Окраска индофенолов

Лекарственное вещество	Без добавления кислот	При добавлении кислот
Фенол	Сине-зеленая	Красная
Тимол	Слабо-розовая	Желтая
Резорцин	Буровато-желтая	Красная

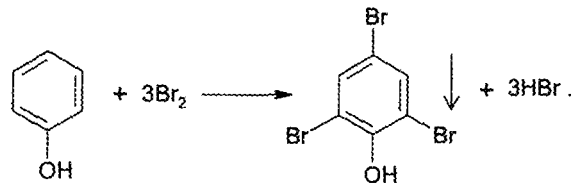
Реакции идут легко, если *о*- и *п*-положения не заняты.

Реакции электрофильного замещения

Гидроксильная группа, связанная с ароматическим ядром, в щелочном растворе — сильнейший орто- и пара-ориентант. В связи с этим для фенолов легко проходят реакции галогенирования, нитрозирования, нитрования и др.

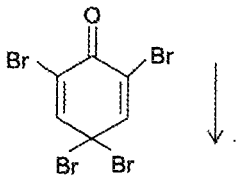
Галогенирование

Бромирование и йодирование широко применяются при анализе фенолов. Образование трибромфенола в виде осадка используется для подтверждения подлинности фенола:

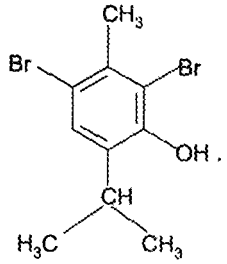


Белый

При избытке бромной воды образуется желтого цвета 2,4,4,6-тетра-бромциклогексадиен-2,5-он:



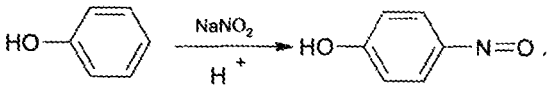
Наиболее легко идет галогенирование фенолов в щелочной среде, но в сильнощелочной среде происходит окисление фенола. Резорцин бромируется в кислой среде, образуя трибромрезорцин, который в воде растворим. Если одно из положений занято (как у тимола), образуется дибромпроизводное:



Реакции галогенирования используются также для количественного определения фенолов.

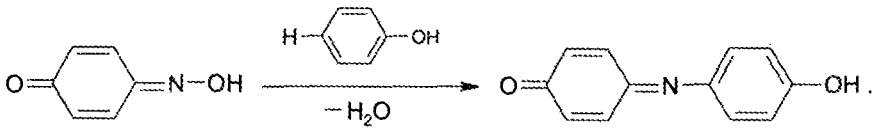
Нитрозирование (нитрозореакция Либермана)

Реакция нитрозирования является разновидностью индофеноловой реакции:



п-Нитрозофенол (зеленого цвета)

Нитрозогруппа усиливает подвижность водорода у фенольного гидроксила, происходит изомеризация. Образующийся хиноноксим конденсируется с фенолом:



Хиноноксим Индофенол

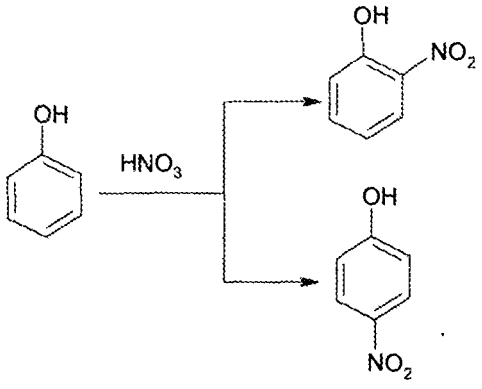
Данные об окраске образующихся при нитрозореакции Либермана индофенолов представлены в табл. 37.

Таблица 37. Окраска индофенолов (полученных при нитрозировании)

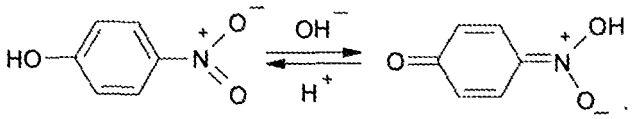
Лекарственное вещество	Без добавления щелочи	После добавления щелочи
Фенол	Темно-зеленая	Вишнево-красная
Тимол	Сине-зеленая	Фиолетовая
Резорцин	Фиолетово-черная	То же
Синэстрол	Красно-фиолетовая	Вишневая

Нитрование

Фенолы нитруются кислотой азотной, разбавленной при комнатной температуре, с образованием *о-* и *п*-нитрофенола:

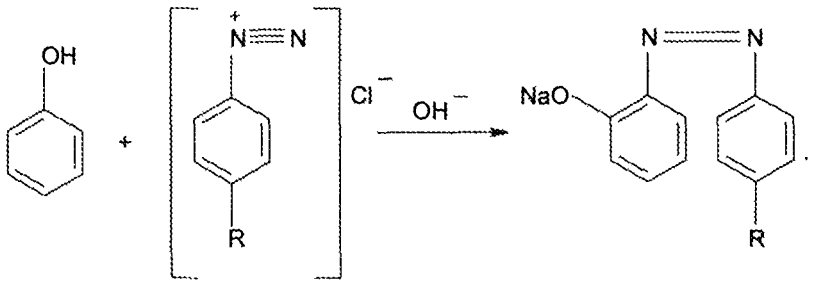


Добавление раствора натрия гидроксида усиливает окраску вследствие образования хорошо диссоциируемой соли:



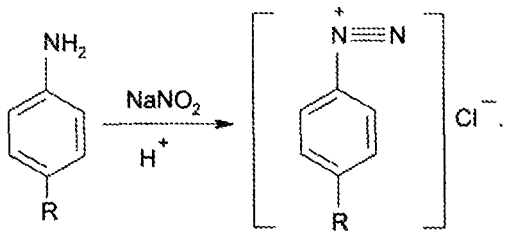
Реакция сочетания фенолов с солью диазония в щелочной среде

Фенолы легко вступают в реакцию замещения с солями диазония в щелочной среде с образованием азокрасителей, имеющих в указанной среде окраску от оранжевой до вишнево-красной:

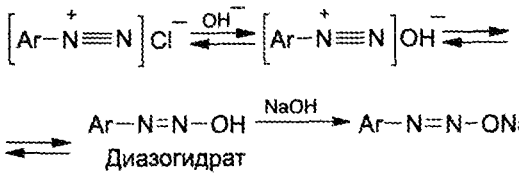


Это общая реакция на фенолы, не имеющие заместителей в орто- и пара-положении. Легче сочетание происходит в пара-положении из-за образования длинной цепи сопряженных связей.

Соль диазония из-за нестойкости готовят непосредственно перед проведением реакции, используя соединения с первичной ароматической аминогруппой:



При образовании азокрасителя pH среды не должна быть выше 9,0—10,0, так как в сильнощелочной среде соль диазония образует не способный к азосочетанию диазогидрат:



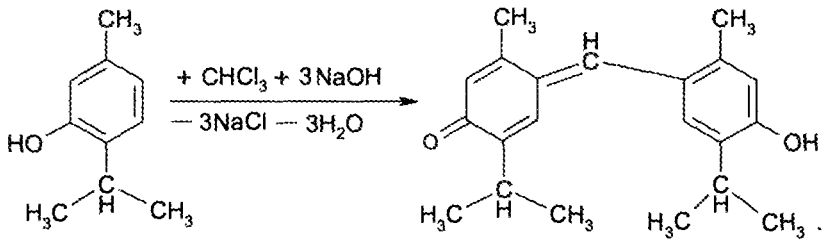
Реакции окисления и конденсации

Эти реакции широко используются в анализе для подтверждения подлинности как открытого, так и заблокированного фенольного гидроксила.

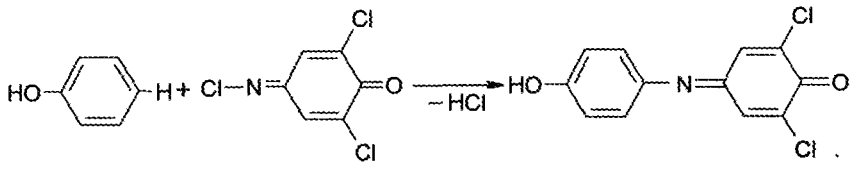
Образование арилметановых красителей происходит при конденсации фенолов с альдегидами, ангидридами кислот, кетонами:

Арилметановый краситель (красного цвета)

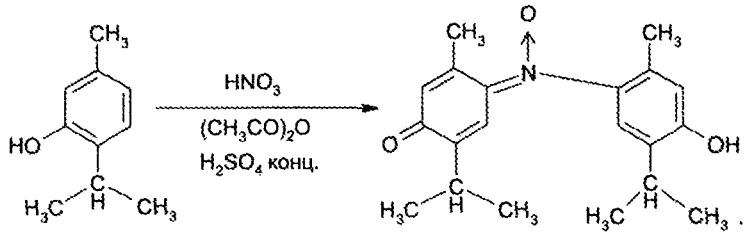
Для тимола предлагается реакция конденсации с хлороформом в щелочной среде. Продукт реакции окрашен в красно-фиолетовый цвет:



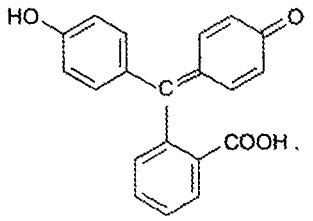
Для фенолов со свободным п-положением характерна реакция конденсации с 2,6-дихлорхинонхлоримидом, при этом образуется индофенол:



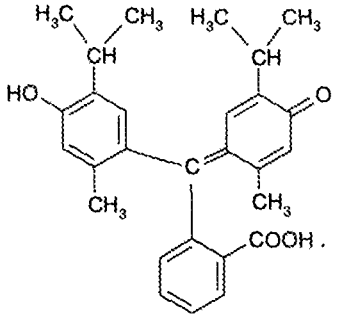
Образование производного индофенола возможно при нитровании тимола в среде уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты:



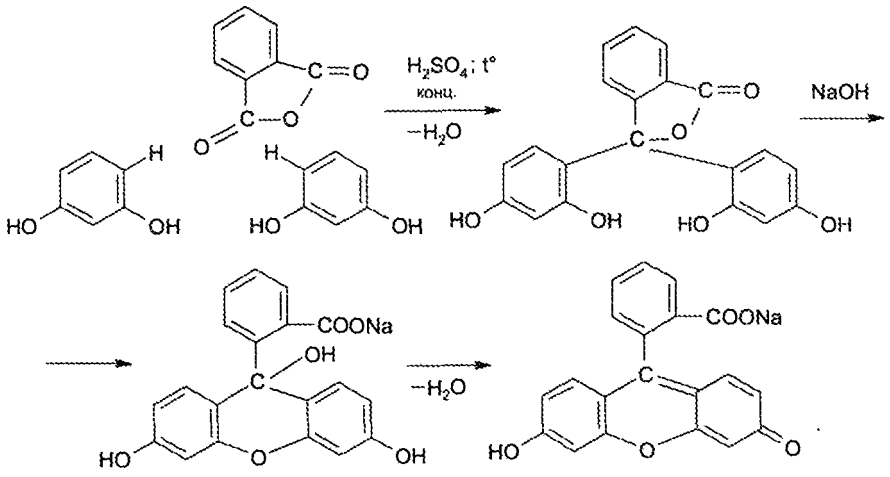
Часто используются реакции конденсации фенолов с лактонами (фталевый ангидрид). С фенолом продукт конденсации называется фенолфталеином и используется как индикатор, имеющий в щелочной среде малиновую окраску:



С тимолом образуется тимолфталеин — индикатор, окрашенный в щелочной среде в синий цвет:



Резорцин сплавляют в фарфоровом тигле с избытком фталевого ангидрида в присутствии нескольких капель концентрированной H_2SO_4. Полученный плав желто-красного цвета после охлаждения выливают в разбавленный раствор щелочи. Появляется интенсивно-зеленая флюоресценция образующегося в результате реакции флюоресцеина:



Анализ чистоты

В *резорцине* определяют примесь *пирокатехина* по реакции с аммония молибдатом. При наличии примеси появляется окраска, интенсивность которой сравнивают с эталонной.

Другая примесь в препарате резорцина — *фенол*. Примесь фенола определяют по запаху, для этого препарат с небольшим количеством воды нагревают на водяной бане при температуре 40—50 °С.

В *тимоле* определяют примесь *фенола* по реакции с железа (III) хлоридом. По условию методики ГФ концентрация тимола вследствие малой его растворимости составляет 0,085 %. Окраска комплекса тимола с железа хлоридом при такой концентрации не воспринимается, а при наличии примеси фенола появляется фиолетовая окраска. Примесь фенола в препарате недопустима.

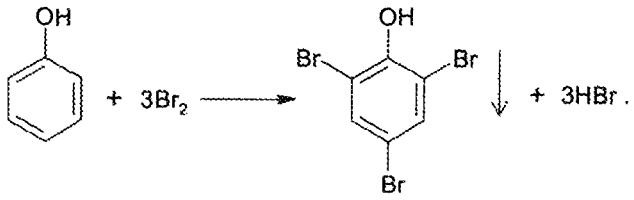
Количественное определение

Для количественного определения фенолов используется броматометрия: как прямой (тимол), так и обратный (фенол, резор-

нин, синэстрол) способ. В склянку с притертой пробкой помещают препарат, избыток титрованного раствора калия бромата и калия бромида. Подкисляют серной кислотой:

$$KBrO_3 + 5KBr + 3H_2SO_4 \rightarrow 3Br_2 + 3K_2SO_4 + 3H_2O.$$

Выделившийся в результате реакции бром идет на галогенирование фенола:



Реакция протекает в течение 10—15 мин; на это время склянку оставляют в темном месте. Затем к смеси прибавляют раствор калия йодида и оставляют еще на 5 мин:

$$Br_2 + 2KI \rightarrow I_2 + 2KBr.$$

Прямое титрование принято ГФ для количественного определения тимола. В прямом титровании избыточная капля йода изменяет окраску индикаторов (метилового оранжевого, метилового красного). В обратном титровании выделившийся йод оттитровывают раствором тиосульфата натрия. Индикатор — крахмал.

Следует помнить, что на процесс бромирования влияют условия определения: длительность реакции, концентрация кислоты.

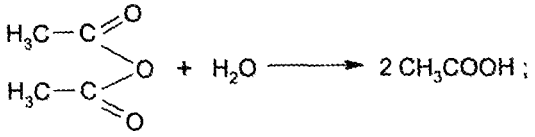
Молярная масса эквивалентов, обозначаемая как M(1/z) следующая:

фенол	—1/6,
резорцин	—1/6,
тимол	—1/4,
синэстрол	—1/8 молярной массы (М) препарата.

В обратном способе обязательно проводят контрольный опыт.

Ацетилирование применяется для количественного определения синэстрола и диэтилстильбэстрола. Навеску препарата помещают в колбу с избытком уксусного ангидрида и нагревают в течение

45 мин в присутствии пиридина (реакцию – см. выше). Затем в реакционную среду добавляют воду, непрореагировавший уксусный ангидрид гидролизуется. Уксусную кислоту оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида:



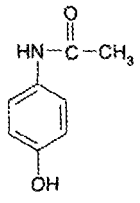
$$CH_3COOH + NaOH \longrightarrow CH_3COONa + H_2O.$$

Проводят контрольный опыт. M(1/z)= 1/2 M препарата.

2. ПРОИЗВОДНЫЕ *п*-АМИНОФЕНОЛА

К данной группе относится лекарственное вещество парацетамол (табл. 38). Парацетамол – многофункциональное соединение, так как его молекула, наряду с фенольным гидроксилом, содержит блокированную остатком уксусной кислоты первичную ароматическую аминогруппу (которую можно рассматривать и как карбамидную группу). С учетом этого анализ качества лекарственного вещества базируется на свойствах каждой из функциональных групп и их сочетания.

Таблица 38. Общие свойства парацетамола

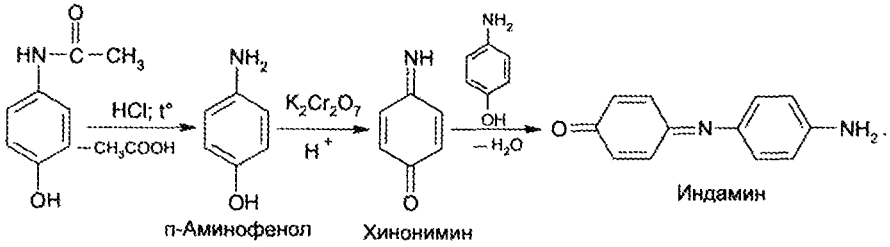
Структурная формула	Описание
	**Парацетамол – Paracetamolum.** *п*-Ацетаминофенол. Белый или белый с кремоватым или розоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Трудно растворим в воде, легко растворим в 95 % спирте, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Жаропонижающее, болеутоляющее средство

Кислотные свойства

За счет фенольного гидроксила препарат образует со щелочами и солями тяжелых металлов феноляты. Соль парацетамола с железа (III) хлоридом окрашена в сине-фиолетовый цвет.

Реакция окисления

При кипячении с кислотой хлороводородной разведенной парацетамол подвергается гидролитическому расщеплению с образованием кислоты уксусной и *п*-аминофенола. Последний окисляется калия дихроматом в хинонимин, который вступает во взаимодействие с непрореагировавшим *п*-аминофенолом. В результате реакции образуется индаминовый краситель (по свойствам родственный индофенолу) фиолетового цвета:



Образование азокрасителя

Наличием в молекуле парацетамола фенольного гидроксила обусловлена реакция образования азокрасителя. Препарат растворяют в щелочи и добавляют 1–2 капли свежеприготовленной соли диазония. Появляется красное окрашивание.

Азокраситель можно получить также после гидролиза карбамидной группы и получения соли диазония по аминогруппе *п*-аминофенола. В качестве азосоставляющей можно использовать какой-либо фенол (например, β-нафтол).

Анализ чистоты

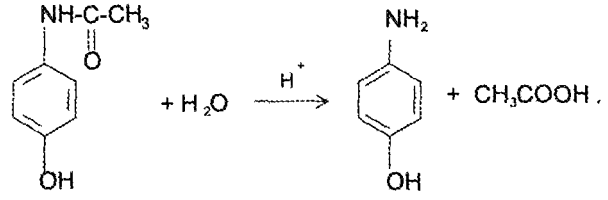
В *парацетамоле* регламентируется примесь *п-аминофенола* (не более 0,01 % в препарате) и *п-хлорацетанилид* (не более 0,001 %). Для идентификации *п-аминофенола* препарат растворяют в спирте

метиловом, добавляют раствор натрия нитропруссида и раствор натрия карбоната, через 30 мин сравнивают окраску с таковой в растворе сравнения.

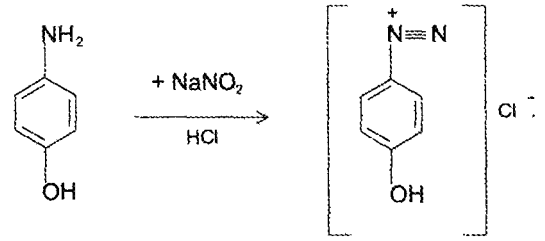
Примесь *п-хлорацетанилида* определяют методом ТСХ.

Количественное определение

Количественное определение парацетамола проводят с помощью метода нитритометрии. Сначала лекарственное вещество подвергают кислотному гидролизу:



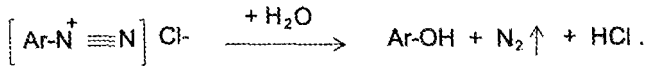
Затем титруют натрия нитритом, используя в качестве индикатора йодкрахмальную бумагу:



В точке эквивалентности натрия нитрит реагирует с калия йодидом, выделившийся йод окрашивает крахмал в синий цвет:

$$NaNO_2 + 2KI + 2HCl \rightarrow I_2 + NO + 2KCl + H_2O.$$

Реакция образования соли диазония идет во времени, поэтому особенностью нитритометрии является медленное титрование. Кроме того, соль диазония из-за неустойчивости необходимо стабилизировать:

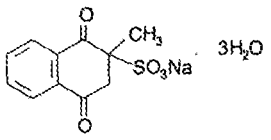


Для этого в реакционную среду добавляют калия бромид, а титрование проводят при температуре 18–20 °С.

3. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОНА

В данной группе рассматривается лишь синтетический препарат Викасол (Vikasolum) – водорастворимый витамин К (табл. 39).

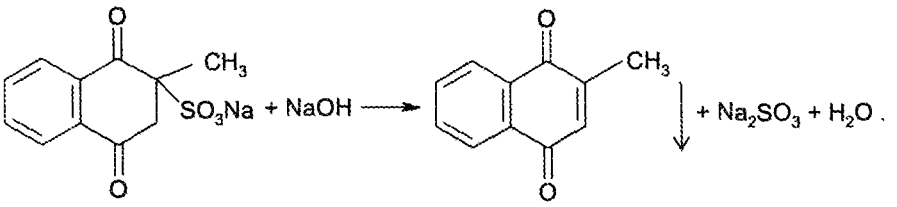
Таблица 39. Общие свойства викасола

Структурная формула	Описание
	**Викасол – Vikasolum.** 2,3-Дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия тригидрат. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Легко растворим воде, трудно растворим в 95 % спирте, очень мало растворим в эфире. Лекарственные формы: раствор для инъекций, таблетки. Препарат группы витамина К

Анализ препарата основан на его лабильности в растворах щелочей и кислот.

Взаимодействие со щелочами

Сущность реакции заключается в том, что при действии щелочи натрия бисульфит, производным которого является викасол, переходит в натрия сульфит, с которым 2-метил-1,4-нафтохинон уже не образует растворимое соединение. В результате выпадает осадок 2-метил-1,4-нафтохинона. С помощью данной реакции подтверждается подлинность викасола. Образовавшийся в результате реакции осадок извлекают хлороформом, очищают от примесей и устанавливают $T_{пл}$ полученного 2-метил-1,4-нафтохинона (104–107 °С):



2-Метил-1,4-нафтохинон
(желтый кристаллический осадок)

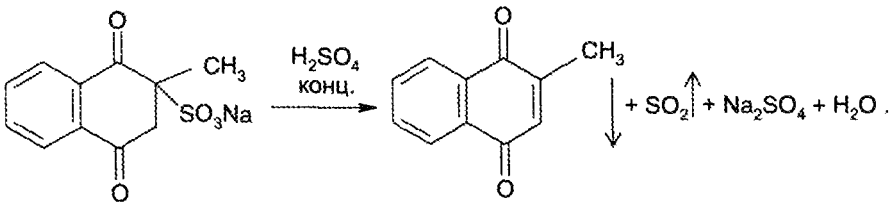
Сульфит натрия определяют после удаления избытка щелочи раствором йода по реакции обесцвечивания йода. Сам препарат с йодом не взаимодействует.

$$Na_2SO_3 + I_2 + H_2O \rightarrow Na_2SO_4 + 2HI.$$

Неустойчивость викасола в щелочной среде определяет требование ГФ к прозрачности и цветности при испытании на чистоту. Реакция используется и для количественного анализа примеси натрия бисульфита йодометрическим методом.

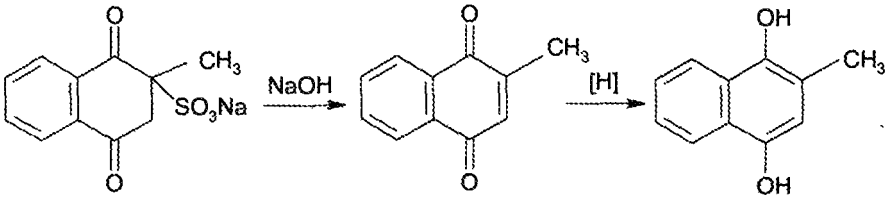
Определение остатка сульфоната натрия

К навеске викасола добавляют концентрированную H_2SO_4, при этом ощущается запах сернистого газа:



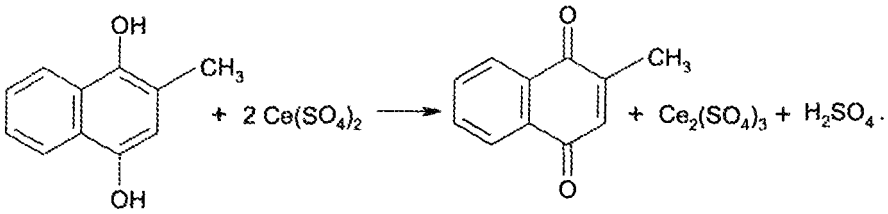
Количественное определение

Цериметрический метод. Предварительно на препарат действуют щелочью, 2-метил-1,4-нафтохинон извлекают хлороформом и восстанавливают водородом (образуется при действии кислоты хлороводородной на цинковую пыль) в 2-метил-1,4-нафтогидрохинон:



2-Метил-1,4-нафтогидрохинон

Гидрохинон оттитровывают церия (IV) сульфатом по индикатору ферроину:



В индикатор входит Fe^{+2}, при действии на индикатор избыточной капли титранта происходит окисление до Fe^{+3}, окраска индикатора меняется:

$$Fe^{+2} + 2Ce(SO_4)_2 \rightarrow Fe^{+3} + Ce_2(SO_4)_3.$$

4. ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Группа тетрациклинов включает ряд природных антибиотиков, к которым относятся тетрациклин, окситетрациклин, а также полусинтетические тетрациклины — метациклин, доксициклин (табл. 40).

По химической структуре тетрацикликлины принадлежат к ряду частично гидрированных производных нафтацена, содержащих несколько функциональных групп (фенольный, енольные и спиртовые гидроксилы, карбамидную группу, алифатическую аминогруппу, оксогруппу).

Тетрациклины рассматриваемой группы окрашены в желтый цвет. Окраска обусловлена наличием хромофоров в структуре препаратов. Это обстоятельство обусловливает способность тетрациклинов к поглощению как в УФ-, так и в видимой областях спектра (см. табл. 40).

Таблица 40. Свойства тетрациклинов

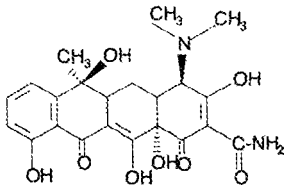
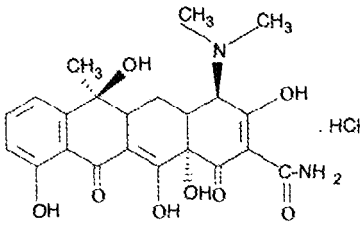
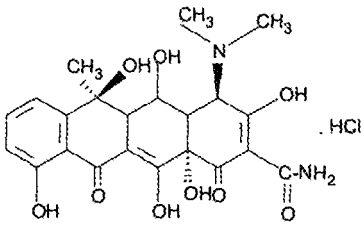
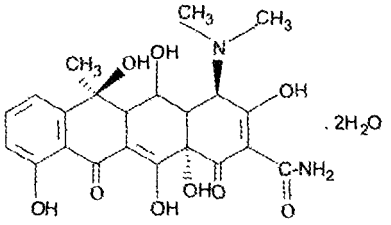
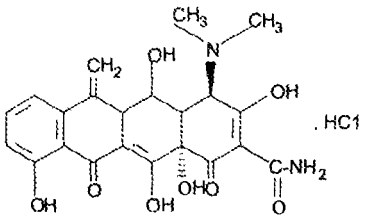
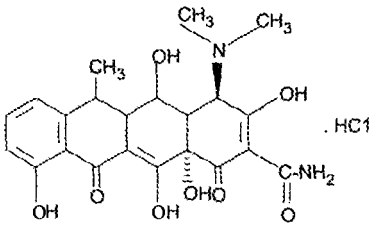
Структурная формула	Описание
	**Тетрациклин – Tetracyclinum.** 4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид. Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. При хранении на свету темнеет. Очень мало растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте. Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой. Антибиотик
	**Тетрациклина гидрохлорид – Tetracyclini hydrochloridum.** 4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамида гидрохлорид. Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Водные растворы становятся мутными при стоянии, вследствие осаждения основания тетрациклина. Растворим в 10 частях воды и 100 частях 95 % спирта. Лекарственные формы: во флаконах по 0,1 г (100 000 ЕД); таблетки; таблетки, покрытые оболочкой красного цвета; капсулы; мазь и глазная мазь. Антибиотик
	**Окситетрациклина гидрохлорид – Oxytetracyclini hydrochloridum.** 4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,6,10,12,12а-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамида гидрохлорид. Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Раствор при стоянии мутнеет. При хранении на свету темнеет. Растворим в 3 частях воды и трудно растворим в 95 % спирте. Лекарственные формы: мазь; аэрозоль

Таблица 40. Окончание

	**Окситетрациклина дигидрат – Oxytetracyclini dihydras.** 4-Диметиламино-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидро-3,5,6,10,12,12a-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамида дигидрат. Светло-желтый кристаллический порошок без запаха. При хранении на свету темнеет. Мало растворим в воде, легко растворим в разбавленных кислотах и щелочах. Лекарственные формы: таблетки; глазная мазь
	**Метациклина гидрохлорид – Methacyclini hydrochloridum.** 6-Дезокси-6-дезметил-6-метилен-5-окситетрациклина гидрохлорид. Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Медленно растворим в воде (1:80). Лекарственные формы: капсулы
	**Доксициклина гидрохлорид – Doxycyclini hydrochloridum.** 6-Дезокси-5-окситетрациклина гидрохлорид. Желтый кристаллический порошок. Медленно растворим в 3 частях воды. Лекарственные формы: желатиновые капсулы

Исследуемые соединения имеют характерные спектры в УФ-области света, что используется в анализе. Наличие в спектре определенных полос поглощения может указывать на определенные группы в структуре этого вещества. Характер спектра у производных фенола может изменяться в зависимости от значения pH раствора.

Таблица 41. Спектральные характеристики некоторых лекарственных средств (фенолов и тетрациклина)

Лекарственное вещество	Растворитель	Концентрация, %	λ_{max}, нм
Фенол	Водно-спиртовой раствор (1:2)	0,003	270 ± 2
Резорцин	То же	0,003	275 ± 2
Синэстрол	0,1М раствор NaOH	0,0006	240 ± 2
Тетрациклин	0,1М раствор HCl	0,01	220 ± 2 265 ± 2 335 ± 2
Ацетилсалициловая кислота	0,1 М раствор H_2SO_4	0,001	228 ± 2 276 ± 2

Кислотно-основные свойства тетрациклинов

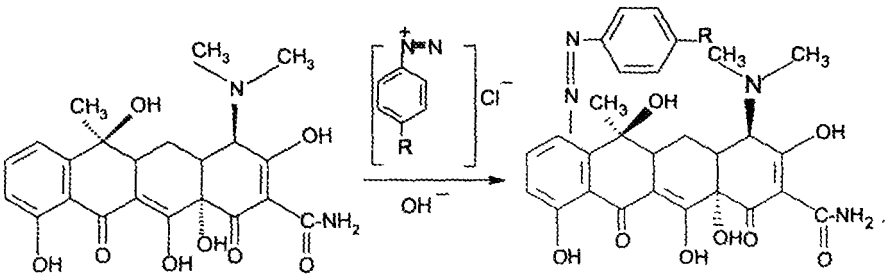
Тетрациклины являются амфотерными соединениями. Диметиламиногруппа обладает основными свойствами, поэтому тетрациклины образуют соли с органическими и неорганическими кислотами. Реакция используется при количественном определении — кислотно-основное титрование в неводных средах.

За счет енольных и фенольных гидроксилов тетрациклины проявляют кислотные свойства и могут образовывать растворимые соли с гидроксидами щелочных металлов. Они также образуют нерастворимые окрашенные хелатные комплексы с поливалентными катионами. Для идентификации тетрациклинов применяются реакции образования окрашенных солей с железа (III) хлоридом.

Кроме того, можно провести ряд реакций на фенольный гидроксил, например реакцию образования азокрасителя.

Образование азокрасителя

Тетрациклин растворяют в растворе гидроксида натрия и добавляют 1—2 капли соли диазония. Соль диазония из-за нестойкости готовят непосредственно перед проведением испытания, при этом используют соединения с первичной ароматической аминогруппой:

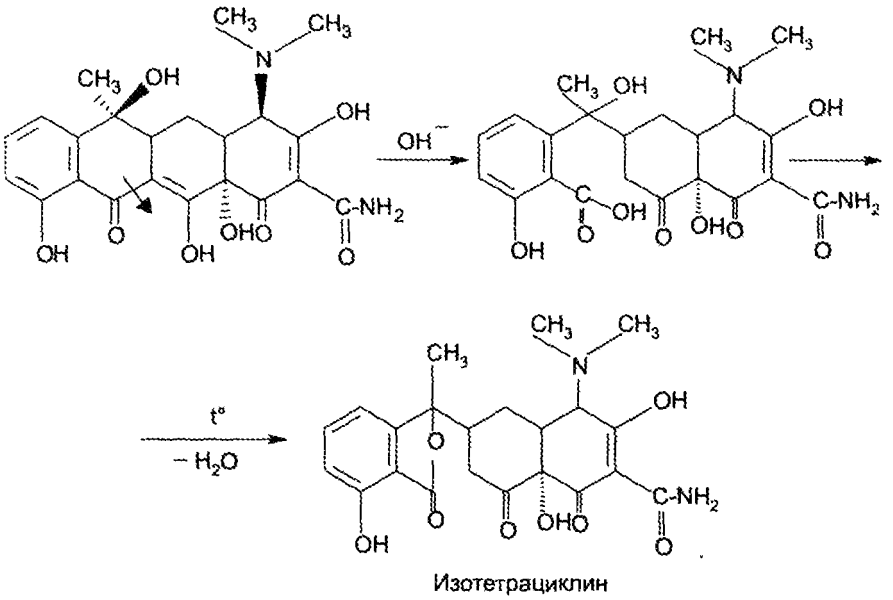


Красное окрашивание

Данная реакция применяется для качественного и количественного анализа (метод ФЭК).

Реакция изомеризации под действием щелочи

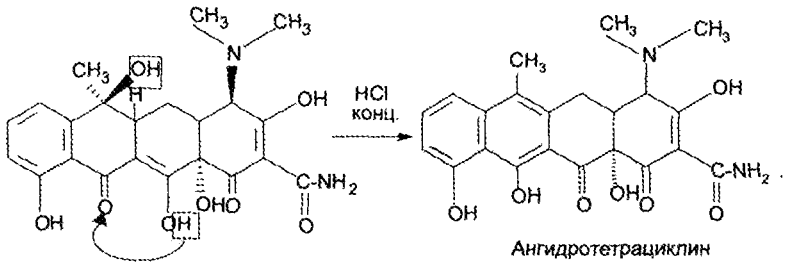
В щелочной среде протекает изомеризация тетрациклинов с образованием окрашенных в желтый цвет флюоресцирующих продуктов. Эта реакция используется для идентификации и спектрофотометрического количественного определения тетрациклинов (λ_{max} = 380 нм):



Изотетрациклин

Образование ангидротетрациклина

В сильнокислой среде (например, при действии кислоты хлороводородной концентрированной) тетрациклины превращаются в ангидротетрациклины, которые имеют темно-желтую окраску (λ_{max} = 437 нм) и желтую флюоресценцию в УФ-свете:



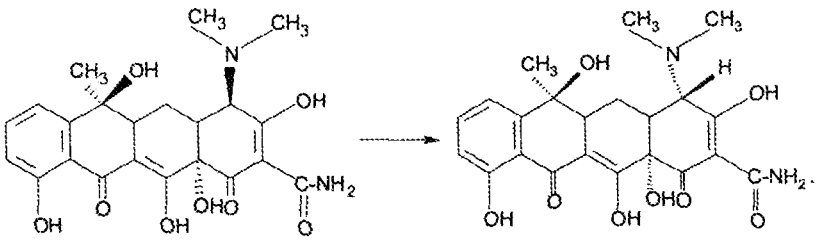
Тетрациклин Ангидротетрациклин

Реакция отличия тетрациклина от окситетрациклина

Для отличия тетрациклина от окситетрациклина используют концентрированную H_2SO_4. На 1-й стадии образуется ангидротетрациклин, а затем проходит реакция окисления с образованием окрашенных в различный цвет продуктов: тетрациклины — фиолетовое окрашивание, окситетрациклины — вишнево-красное.

Анализ чистоты

Тетрациклины вследствие наличия ациклической структуры колец A, B, C, их молекул, а также фенольного гидроксила неустойчивы и в процессе хранения могут образовывать неактивные или токсичные продукты: 4-эпитетрациклины, которые необходимо учитывать при оценке качества. Эти примеси можно обнаружить методом ТСХ с применением соответствующих стандартных образцов:



Тетрациклин 4-Эпитетрациклин

Количественное определение

Фармакопейным методом количественного определения тетрациклинов является метод диффузии в агар с тест-микробами.

5. АРОМАТИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ И АМИНОКИСЛОТЫ

К данной группе ЛС относятся кислота бензойная и ее натриевая соль, кислота салициловая и ее натриевая соль, сложные эфиры кислоты салициловой – фенилсалицилат, кислота ацетилсалициловая; амиды кислоты салициловой – салициламид, оксафенамид; производные кислоты пара-аминосалициловой – натрия пара-аминосалицилат; производные орто- замещенного амина – кислота мефенамовая и натрия диклофенак.

Среди них ЛС природного происхождения (кислоты бензойная, салициловая, ацетилсалициловая), а также синтетические соединения.

Перечисленные ЛС оказывают разнообразное фармакологическое действие: антисептическое (кислота бензойная, натрия салицилат, фенилсалицилат), противовоспалительное (кислота ацетилсалициловая, кислота мефенамовая, натрия диклофенак), желчегонное (оксафенамид), местноанестезирующее (анестезин, новокаин).

Свойства лекарственных веществ данной группы представлены в табл. 42.

Таблица 42. Свойства лекарственных веществ группы ароматических кислот, ароматических аминокислот и их производных

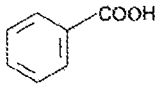
Структурная формула	Описание
Производные ароматических кислот	
	**Кислота бензойная – Acidum benzoicum.** Бесцветные игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок. При нагревании возгоняется. Мало растворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в спирте, хлороформе, растворима в жирных маслах. Лекарственные формы: порошок, мази. Антисептическое средство

Таблица 42. Продолжение

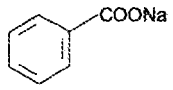
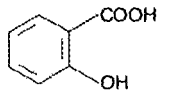
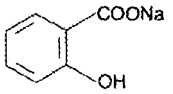
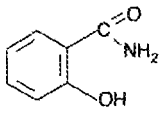
	**Натрия бензоат – Natrii benzoas.** Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, раствор для внутривенного введения, микстуры. Отхаркивающее средство
	**Кислота салициловая – Acidum salicylicum.** Белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок без запаха. Летуча с водяным паром. При осторожном нагревании возгоняется. Мало растворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в спирте, эфире, трудно растворима в хлороформе. Лекарственные формы: присыпки, мази, пасты, спиртовые растворы. Антисептическое, кератолитическое средство
	**Натрия салицилат – Natrii salicylas.** Белый кристаллический порошок или мелкие чешуйки. Легко растворим в воде, глицерине, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор в ампулах. Противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее средство
Амиды салициловой кислоты	
	**Салициламид – Salicylamidum.** Белый кристаллический порошок без запаха. При нагревании возгоняется. Очень мало растворим в воде, растворим в 95 % спирте, эфире, мало растворим в хлороформе. Лекарственные формы: порошок и таблетки по 0,25 и 0,5 г. Противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее средство

Таблица 42. Продолжение

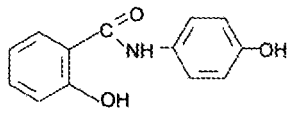
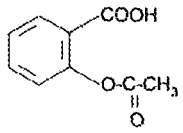
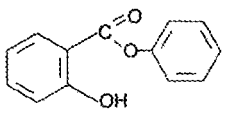
	**Оксафенамид – Oxaphenamidum.** *п*-Оксифенилсалициламид. Белый или белый с лиловато-серым оттенком порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, легко растворим в 95 % спирте и растворах щелочей, трудно растворим в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Желчегонное средство
Сложные эфиры салициловой кислоты	
	**Кислота ацетилсалициловая – Acidum acetylsalicylicum.** Салициловый эфир уксусной кислоты. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Во влажном воздухе постепенно гидролизуется с образованием уксусной и салициловой кислот. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе, эфире, в растворах едких и углекислых щелочей. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Действие аналогично таковому натрия салицилату, но поскольку фенольный гидроксил заблокирован, раздражающий эффект меньше
	**Фенилсалицилат – Phenylii salicylas.** Фениловый эфир салициловой кислоты. Белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте и растворах едких щелочей, легко растворим в хлороформе, очень легко – в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки по 0,25 и 0,5 г. Антисептическое средство, применяется внутрь при заболеваниях кишечника и мочевых путей

Таблица 42. Продолжение

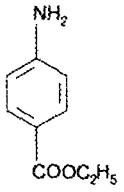
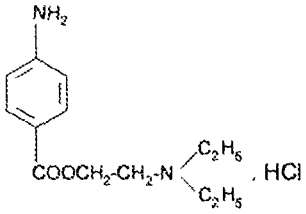
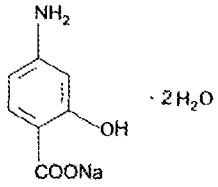
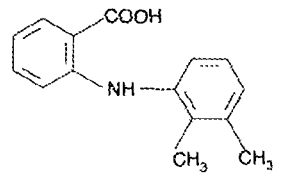
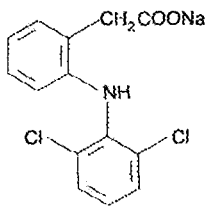
Производные ароматических аминокислот	
	**Анестезин – Anaesthesinum.** Этиловый эфир *п*-аминобензойной кислоты. Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе, трудно растворим в жирных маслах и разведенной соляной кислоте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, мазь. Местноанестезирующее средство
	**Новокаин – Novocainum.** β-Диэтиламиноэтилового эфира *п*-аминобензойной кислоты гидрохлорид. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, мало – в хлороформе. Лекарственные формы: порошок, растворы для инъекций. Местноанестезирующее средство
	**Натрия пара-аминосалицилат – Natrii para-aminosalicylas.** Натриевая соль *п*-аминосалициловой кислоты дигидрат. Белый или белый со слегка желтоватым или слегка розоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Водные растворы при стоянии темнеют. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор во флаконах. Противотуберкулезное средство

Таблица 42. Окончание

	**Кислота мефенамовая – Acidum mefenamicum.** N-(2,3-Диметилфенил)-антраниловая кислота. Кристаллический порошок серовато-белого цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственные формы: порошки, таблетки. Анальгезирующее средство
	**Натрия диклофенак – Diclofenac-Natrium.** Натриевая соль о-[(2,6-дихлорфенил)амино] - фенилуксусной кислоты. Белый кристаллический порошок. Трудно растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Противовоспалительное, анальгезирующее средство

Исследуемые лекарственные препараты имеют характерные спектры поглощения в УФ-области. Например, 0,007% раствор кислоты ацетилсалициловой в хлороформе имеет максимум при длине волны 278 нм; 0,02% раствор кислоты мефенамовой в смеси метанола и кислоты хлороводородной — при 279 и 350 нм.

Растворимость

Нерастворимы в воде кислоты (бензойная, салициловая), их эфиры (фенилсалицилат, кислота ацетилсалициловая, анестезин) и амиды.

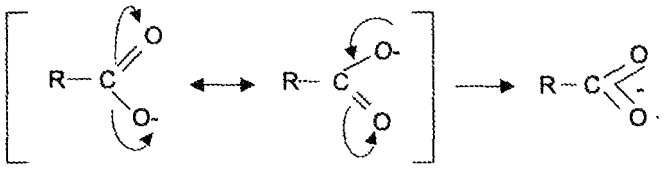
Растворимы в воде соли щелочных металлов (натрия бензоат, натрия салицилат, натрия *п*-аминосалицилат), соль органического основания и минеральной кислоты (новокаин). Исключение — натрия диклофенак, который, являясь солью, трудно растворим в воде.

Ароматические кислоты и их производные

Кислотные свойства

Кислотные свойства ароматических кислот более выражены, чем у кислот жирного ряда и угольной кислоты. Это объясняется влия-

нием ароматического ядра. Кислотные свойства обусловлены подвижностью протона водорода к карбоксильной группе, при этом образуется резонансный стабилизированный анион, у которого отрицательный заряд распределяется поровну между электроотрицательными атомами кислорода:



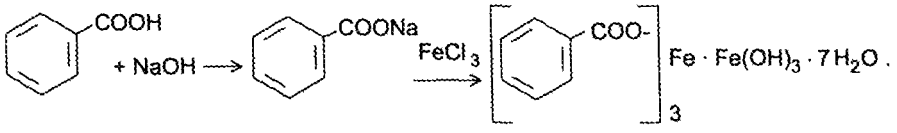
Значение pK_a кислот следующее: угольная – 6,12, уксусная – 4,76, бензойная – 4,18, салициловая – 3,00.

Ароматические кислоты взаимодействуют со щелочами, а также (в отличие от фенолов) – с гидрокарбонатами щелочных металлов. В медицине применяются натриевые соли бензойной и салициловой кислот.

Если на соль подействовать кислотой азотной, происходит вытеснение ароматической кислоты и выпадение ее в осадок. ГФ рекомендует определять их $T_{пл}$:

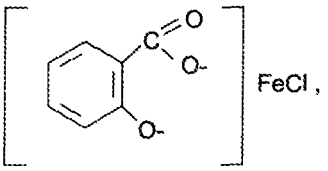
$T_{пл}$ = 120–124,5°.

С солями тяжелых металлов изучаемые вещества образуют окрашенные осадки или окрашенные комплексы различного состава. Кислотные формы предварительно переводят в хорошо диссоциируемую соль путем добавления эквивалентного количества щелочи. Необходимо избегать избытка реактива, так как гидроксид тяжелого металла маскирует окраску комплекса:



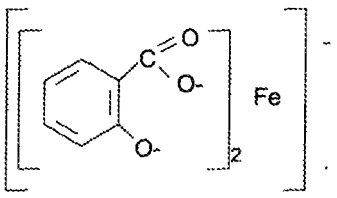
Часто окраска и состав комплекса зависят от соотношения реактива и препарата, а также от pH среды.

При pH 2,0–3,0 образуется окрашенный в фиолетовый цвет моносалицилат

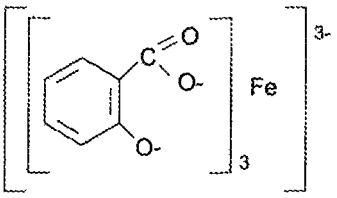


который разрушается при добавлении кислоты хлороводородной; при добавлении кислоты уксусной окраска сохраняется.

При pH 3,0–8,0 образуется дисалицилат красного цвета:



При pH 8,0–10,0 образуется трисалицилат желтого цвета:



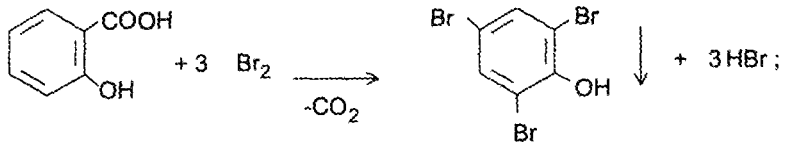
Реакции используются и для открытия примеси кислоты салициловой, натрия салицилата и фенола в фенилсалицилате. Последний практически нерастворим в воде, поэтому указанные примеси открываются в водной вытяжке, полученной из препарата.

Примесь свободной кислоты салициловой в кислоте ацетилсалициловой определяется по образованию окрашенного комплекса с ионами железа (III).

Реакции электрофильного замещения

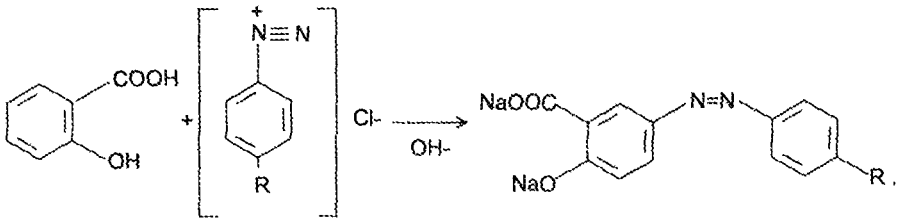
Кислота салициловая, являясь полифункциональным соединением, вступает в реакции, которые характерны для фенолов:

– бромирование:



Белый осадок

– образование азокрасителя с солями диазония:

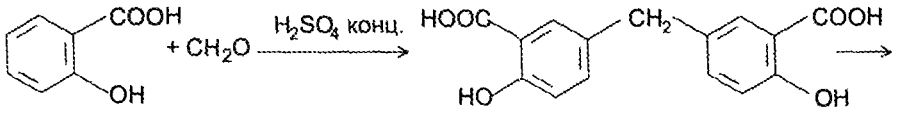


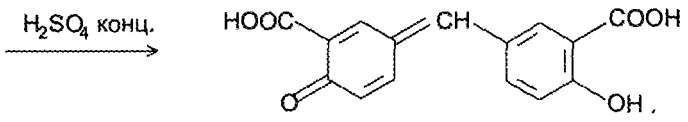
Образование азокрасителя сопровождается чаще всего появлением красного окрашивания или красного осадка. У кислоты салициловой и ее соли наблюдается желтое окрашивание, переходящее в розовое.

Соль диазония из-за нестойкости готовят непосредственно перед проведением реакции, используя соединения, содержащие первичную ароматическую аминогруппу.

Реакции конденсации и окисления

Образование арилметанового красителя происходит в присутствии реактива Марки, при этом концентрированная H_2SO_4 на 1-й стадии является водоотнимающим агентом, а на 2-й — окислителем:





Красное окрашивание

Анализ чистоты

В *кислоте бензойной* определяется примесь *фталевой кислоты*. Препарат растворяют в бензоле. Появление мути доказывает наличие нерастворимой в бензоле фталевой кислоты.

На наличие примеси *фенола и оксидифенила* проверяется *кислота салициловая*. Определение *фенола* проводят по цвету сухого остатка, полученного после испарения спирта из раствора препарата в данном растворителе.

Примеси *оксидифенила* не должно быть больше 0,1%. Препарат переводят в натриевую соль, для этого его помещают в раствор натрия карбоната. Оксидифенил, являясь производным фенола, не взаимодействует с натрия карбонатом. Затем примесь извлекают эфиром, эфир выпаривают, сухой остаток оксидифенила взвешивают.

Количественное определение

Количественное определение ароматических кислот проводят методом алкалиметрии с индикатором фенолфталеином. В результате реакции образуется соль сильного основания и слабой органической кислоты. Такая соль легко гидролизуется, поэтому окраска индикатора может измениться до наступления точки эквивалентности. Для подавления гидролиза в анализе используют спирт.

Количественный анализ бензоата и салицилата натрия проводят ацидиметрически по метиловому оранжевому:

Титрование проводят в присутствии эфира для удаления из реакционной среды кислот, с pH 2,5–3,0, которые могут изменить окраску индикатора до наступления точки эквивалентности.

Амиды салициловой кислоты

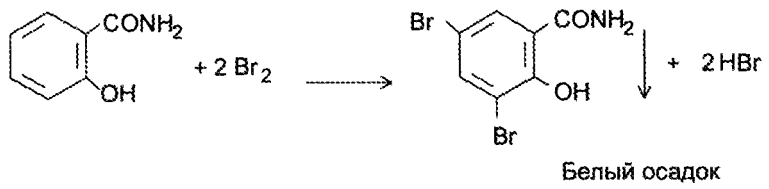
Кислотные свойства

Салициламид и оксафенамид образуют соли со щелочами и солями тяжелых металлов. Препараты плохо растворимы в воде, поэтому их встряхивают в колбе в воде (салициламид) или растворяют в водно-спиртовом растворе (оксафенамид), затем добавляют раствор железа (III) хлорида.

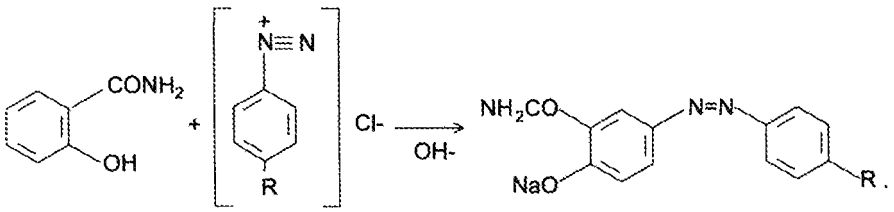
Реакции электрофильного замещения

Являясь производными фенола, данные соединения вступают в реакции электрофильного замещения:

– бромирование:



– образование азокрасителя:

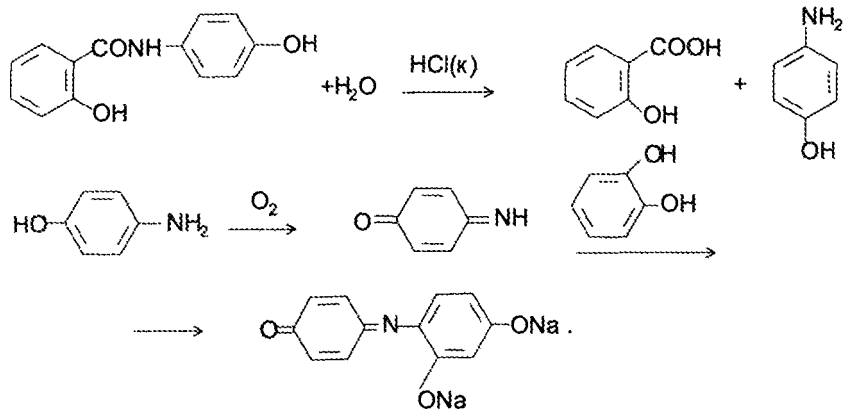


Гидролитическое расщепление

Амиды неустойчивы в кислой и щелочной среде – гидролизуются. При нагревании салициламида с 30 % раствором натрия гидроксида выделяется аммиак, который обнаруживают по изменению цвета красной лакмусовой бумаги.

Гидролиз оксафенамида проводят в среде кислоты хлороводородной концентрированной, продукт гидролиза *п*-аминофенол легко

окисляется кислородом воздуха в щелочной среде до хинонимина. Продукт конденсации хинонимина с резорцином (индофенол) окрашен в красно-фиолетовый цвет:

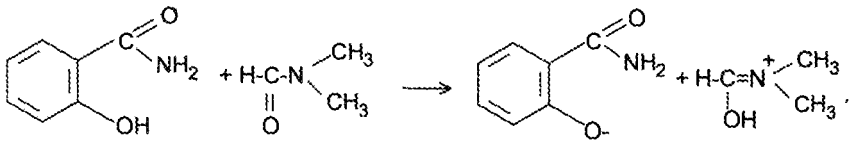


Анализ чистоты

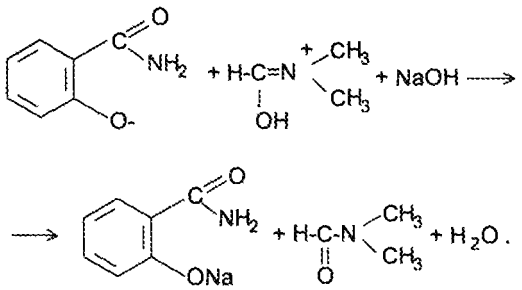
В *оксафенамиде* не должно быть примеси *п-аминофенола*, который обнаруживается по фиолетовой окраске индофенола. Предварительно примесь отделяют от препарата, который также образует индофенол. Примесь (в отличие от оксафенамида) растворяется в воде, в щелочной среде окисляется кислородом воздуха и при добавлении резорцина образует индофенол.

Количественное определение

Салициламид: кислотно-основное титрование в неводной среде (диметилформамид) с индикатором ализариновым желтым. В среде диметилформамида происходит депротонирование препарата:



Затем ионная пара взаимодействует с титрантом:



Для количественного определения оксафенамида используют метод Кьельдаля. Препарат сжигают в течение 3 ч с концентрированной H_2SO_4, азот препарата переходит в сульфат аммония, затем его вытесняют щелочью и улавливают кислотой борной. Аммонийную соль борной кислоты оттитровывают кислотой хлороводородной:

$$(NH_4)_2SO_4 + NaOH \rightarrow Na_2SO_4 + NH_3\uparrow + H_2O;$$
$$NH_3 + H_2O + H_3BO_3 \rightarrow NH_4[B(OH)_4];$$
$$NH_4[B(OH)_4] + HCl \rightarrow NH_4Cl + H_3BO_3.$$

Индикатор – метиловый оранжевый.

Оксафенамид в таблетках определяют спектрофотометрически по реакции с железа (III) хлоридом.

Эфиры кислоты салициловой

Кислотные свойства

Фенилсалицилат и кислота ацетилсалициловая образуют соли со щелочами. Кроме того, кислота ацетилсалициловая (в отличие от фенилсалицилата) взаимодействует с натрия гидрокарбонатом за счет наличия в ее структуре свободной карбоксильной группы, но не образует комплекс с железа (III) хлоридом.

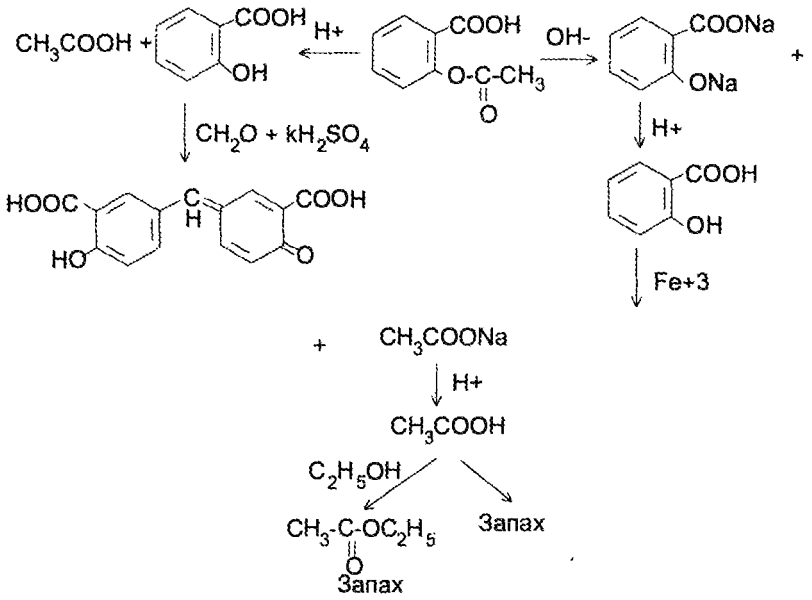
Фенилсалицилат плохо растворим в воде, поэтому его растворяют в водно-спиртовом растворе, а затем добавляют раствор железа (III) хлорида. Комплекс окрашен в фиолетовый цвет.

Гидролитическое разложение

Известно, что данные соединения легко подвергаются гидролизу под действием кислот, щелочей и воды. Образующиеся пос-

ле гидролиза вещества открываются соответствующими реакциями.

Например, обнаружение кислоты салициловой осуществляют после гидролиза по образованию комплекса фиолетового цвета с железа (III) хлоридом и аридметанового красителя (красного цвета):



Наиболее лабильна сложноэфирная группа у кислоты ацетилсалициловой, поэтому необходимы особые предосторожности как при количественном определении, так и при хранении.

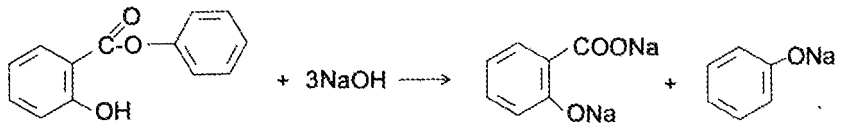
Анализ чистоты

В фенилсалицилате не должно быть примеси *кислоты салициловой, натрия салицилата, фенола.* Препарат встряхивают с водой, примеси растворяются в воде и при добавлении раствора железа (III) хлорида раствор окрашивается в фиолетовый цвет.

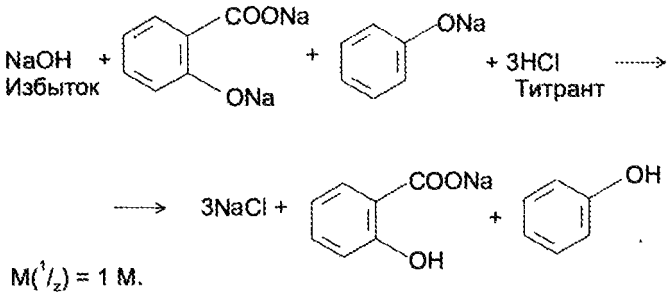
Регламентируется содержание *кислоты салициловой* в *кислоте ацетилсалициловой.* Препарат растворяют в спирте (для предотвращения гидролиза сложноэфирной группы), добавляют железо-аммонийные квасцы и измеряют оптическую плотность при длине волны $\lambda = 520$ нм. Содержание примесей не должно превышать 0,05%.

Количественное определение

Общий метод для анализа фенилсалицилата и кислоты ацетилсалициловой — метод нейтрализации (обратный способ). В течение 1,5 ч проводят щелочной гидролиз сложного эфира:

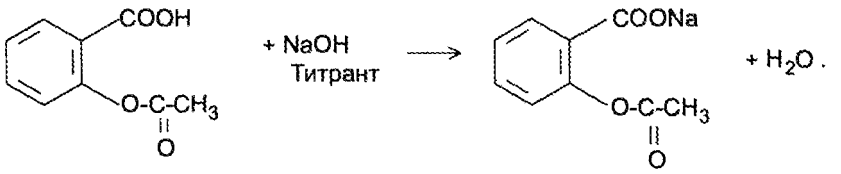


Избыток титрованного раствора щелочи, натрия фенолята, динатриевой соли салициловой кислоты оттитровывают кислотой хлороводородной по индикатору брокрезоловому пурпурному. Изменение окраски индикатора происходит при переходе динатриевой соли салицилата в мононатриевую соль (pH — нейтральная):



$M(^1/_z) = 1$ М.

Для кислоты ацетилсалициловой ГФ предлагает прямой способ метода нейтрализации. Предотвращая гидролиз, препарат растворяют в спирте, определение проводят при 8–10 °С:

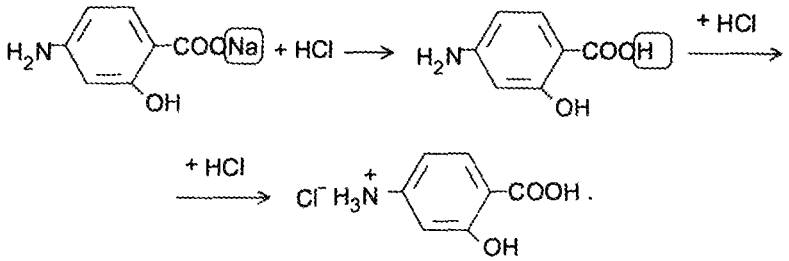


$M(^1/_z) = 1$ М. Индикатор – фенолфталеин.

Ароматические аминокислоты

Кислотно-основные свойства

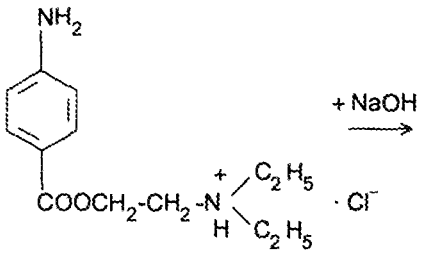
Натрия пара-аминосалицилат — амфотерное соединение, поскольку не только характеризуется кислотными функциями, но и имеет первичную ароматическую аминогруппу, которая обладает основными свойствами:

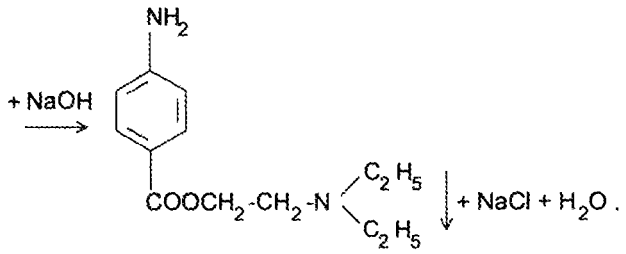


Препарат образует комплекс красно-фиолетового цвета с железа (III) хлоридом.

Эта реакция используется для открытия токсичной примеси 5-аминосалициловой кислоты. Примесь также образует комплекс красно-фиолетового цвета, но при стоянии выпадает в осадок.

Анестезин и новокаин проявляют лишь основные свойства за счет первичной ароматической аминогруппы. Основные свойства новокаина выражены сильнее вследствие наличия третичной алифатической аминогруппы. Соль новокаина-основания и кислоты хлороводородной выпускается промышленностью. Реакция среды раствора такой соли кислая, а при действии щелочи выделяется органическое основание новокаина, нерастворимое в воде (бесцветные маслянистые капли):

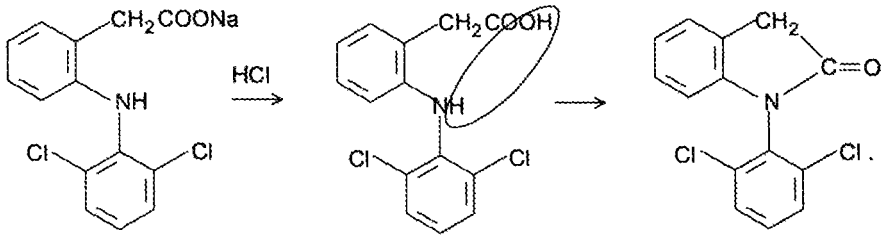




Новокаин образует соли и с общеалкалоидными осадительными реактивами: кислота пикриновая, кислота фосфорно-вольфрамовая.

У кислоты мефенамовой, диклофенака натрия выраженные кислотные свойства, поэтому препараты образуют соли со щелочами и с тяжелыми металлами.

Диклофенак с натрия гидроксидом образует устойчивую соль. При добавлении к раствору соли минеральной кислоты выпадает осадок кислотной формы диклофенака и индолинона:



Вольтарен (ортофен) — о-[2,6-(Дихлорфенил)-амино] Фенилуксусная кислота — Индолинон

Окислительно-восстановительные свойства

Лекарственные соединения, содержащие первичную ароматическую аминогруппу, относительно легко окисляются. В структуре натрия *п*-аминосалицилата, кроме аминогруппы, имеется фенольный гидроксил, поэтому он особенно легко окисляется как кислородом воздуха, так и окислителями.

Устойчивая окраска образуется при окислении анестезина хлорамином, продукты окисления в эфире окрашены в оранжевый цвет.

Обесцвечивание раствора калия перманганата происходит при действии его на раствор новокаина.

В структуре кислоты мефенамовой, натрия диклофенака имеется остаток дифениламина, за счет которого происходит окисление в жестких условиях (калия дихроматом в кислоте серной концентрированной H_2SO_4; натрия нитритом в той же кислоте).

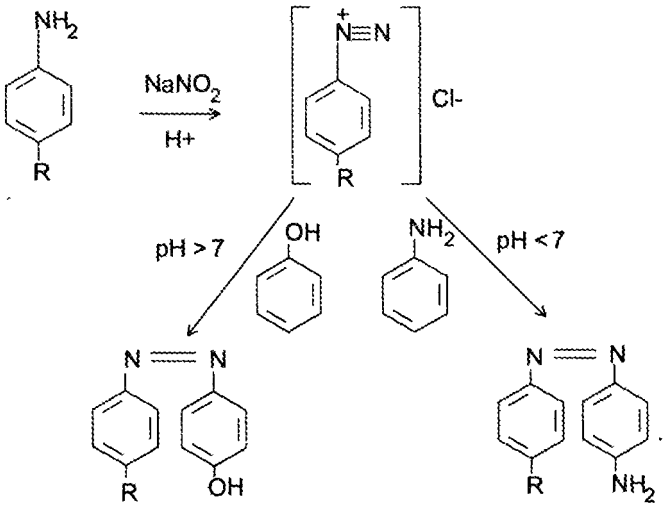
Реакция образования азокрасителя

При действии на анестезин и новокаин натрия нитритом в кислой среде образуется соль диазония, которая вступает в реакцию с азосоставляющей с образованием азокрасителя.

В качестве азосоставляющей могут быть:

1) фенолы (в щелочной среде);

2) ароматические амины (в кислой среде):



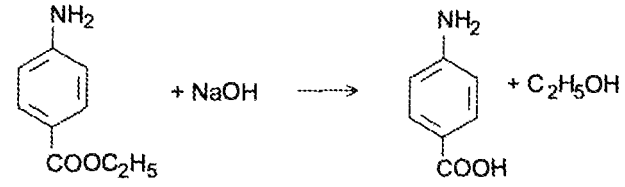
Образование азокрасителя определяется по появлению красного окрашивания или красного осадка. Реакция используется для установления подлинности препаратов и количественного определения.

Токсичную примесь *м*-аминофенола в натрия *п*-аминосалицилате выявляют также по этой реакции. Поскольку препарат образует азокраситель (следовательно, мешает определению примеси), проводят разделение. Для этого препарат растворяют в метаноле, затем

добавляют эфир. Раствор оставляют до выпадения осадка, в котором остается примесь.

Реакции гидролитического расщепления

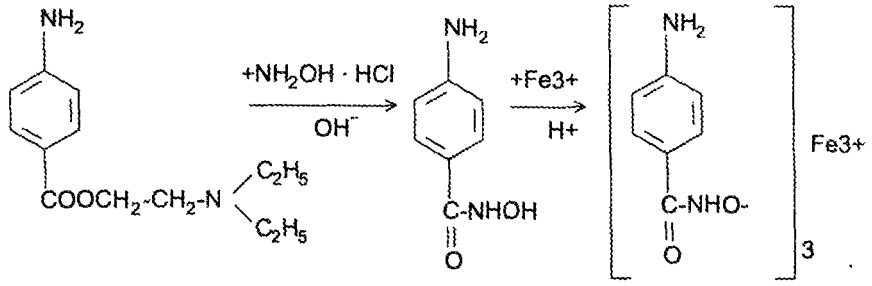
Анестезин и новокаин – эфиры *п*-аминобензойной кислоты, легко гидролизуются в кислой и щелочной среде. Образующиеся после гидролиза вещества открывают соответствующими реакциями. Например, этиловый спирт – по реакции образования йодоформа (анестезин):



$$C_2H_5OH + 6NaOH + 4I_2 \longrightarrow CHI_3 + HCOONa + 5NaI + 5H_2O.$$

Запах, желтое окрашивание

Гидроксамовая проба используется при анализе качества анестезина, новокаина:



Вишневое окрашивание

Количественное определение

Количественное определение новокаина, анестезина, натрия пара-аминосалицилата проводят по первичной ароматической аминогруппе методом нитритометрии.

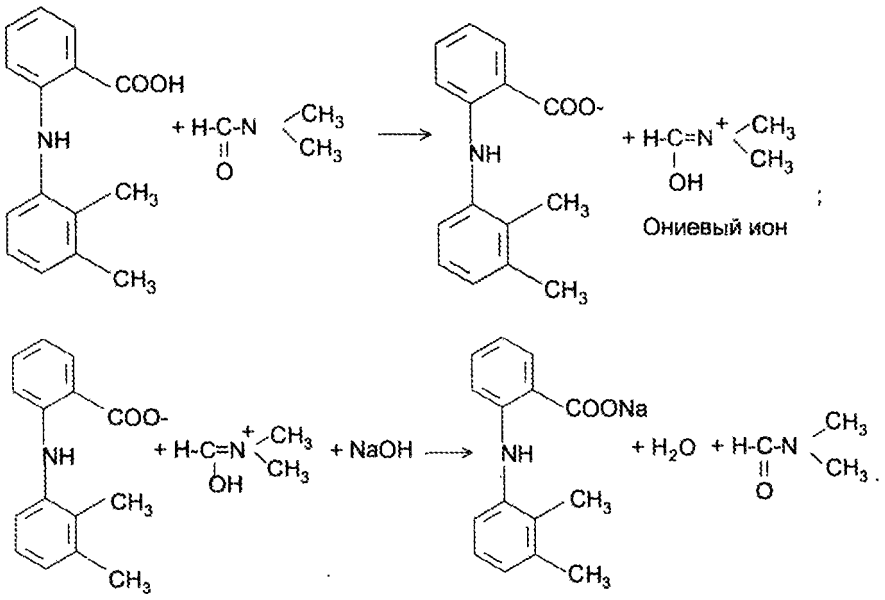
Титрование натрия нитритом проводят медленно, так как образование соли диазония идет во времени. В реакционную среду для стабилизации соли добавляют калия бромид; рекомендуемая температура — ниже комнатной.

В качестве индикатора используют тропеолин ОО (внутренний) или йодкрахмальную бумагу (внешний).

В точке эквивалентности на йодкрахмальной бумаге выделяется йод, который окрашивает крахмал в синий цвет:

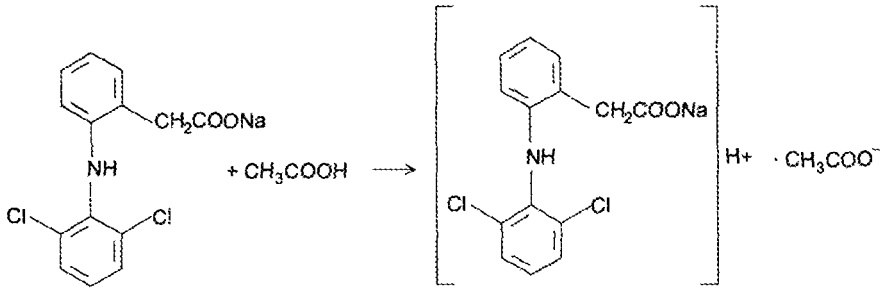
$$2KI + 2NaNO_2 + 2H_2SO_4 \rightarrow I_2 + 2NO + K_2SO_4 + Na_2SO_4 + 2H_2O.$$

Содержание кислоты мефенамовой определяется кислотно-основным титрованием в неводной среде (диметилформамида). Мефенамовая кислота обладает слабыми кислотными свойствами, которые усиливают путем ее растворения в протофильном растворителе. Препарат в среде диметилформамида депротонируется. Титрантом служит раствор натрия гидроксида в смеси бензола и метанола. Индикатор — тимоловый синий:



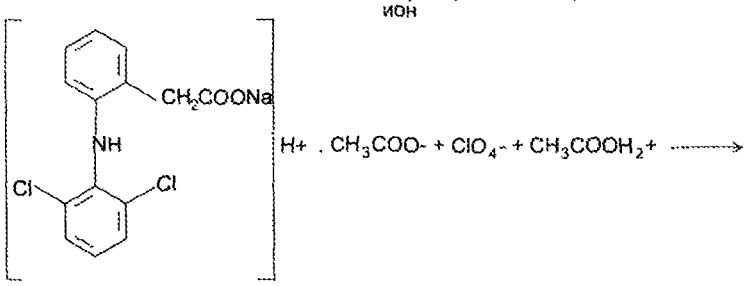
Натрия диклофенак определяется неводным титрованием с использование протогенного растворителя — кислоты уксусной ледя-

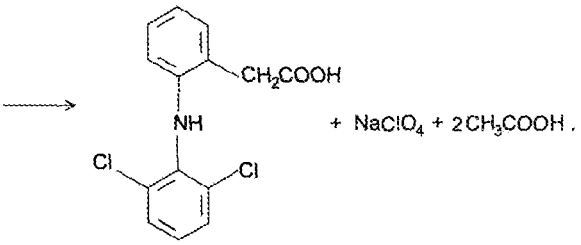
ной. Титруют раствором кислоты хлорной, индикатор — кристаллический фиолетовый:



$HClO_4 + CH_3COOH \longrightarrow ClO_4^- + CH_3COOH_2^+$

Перхлорат ион — Ион ацетония

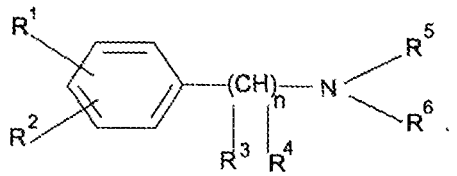




Тема 10

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ АРИЛАЛКИЛАМИНОВ

К производным арилалкиламинов относится большая группа лекарственных веществ природного и синтетического происхождения, оказывающих разнообразное фармакологическое действие и имеющих общую формулу:



По **фармакологическому эффекту** препараты арилалкиламинов делятся на:

- **адреномиметические** (норадреналина гидротартрат, адреналина гидротартрат, эфедрина гидрохлорид, изадрин и др.);
- β-**адреноблокаторы** (анаприлин, атенолол, тимолол);
- **антибиотики** (левомицетин и его производные);
- **дофаминергические** (дофамин);
- **противопаркинсонические** (леводопа, карбидопа);
- **антигипертензивные** (метилдофа);
- **гормоны** (трийодтиронин, адреналин);
- **психомоторные стимуляторы** (амфетамин и его производные).

Арилалкиламинами являются и некоторые другие ЛС, например рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества.

По **химическому строению** ЛС данной группы можно разделить на:

1. Производные **фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов** (амфетамин и его производные, дофамин, эфедрина гидрохлорид, дэ-

федрин, норадреналина гидротатртрат, адреналина гидротатртрат и гидрохлорид, изадрин, фенотерол, сальбутамол, верапамил).

2. Производные **арилоксипропаноламинов** (анаприлин, атенолол, тимолол, флуоксетин).

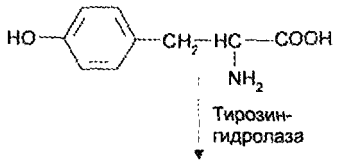
3. Производные **оксифенилалифатических аминокислот** (леводопа, метилдофа).

4. **Йодсодержащие арилалифатические аминокислоты** (тиреоидин, трийодтиронин).

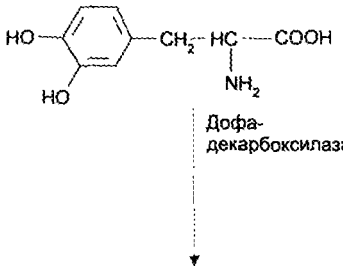
5. Производные **нитрофенилалкиламинов** (левомицетин, левомицетина стеарат и левомицетина сукцинат растворимый).

6. **Аминодибромфенилалкиламины** (бромгексина гидрохлорид, амброксол).

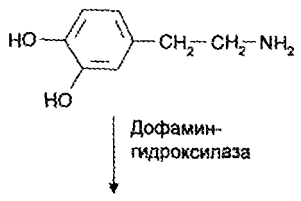
Многие ЛС группы арилалкиламинов были созданы на основе молекул природных соединений, играющих важную роль в биохимических процессах. Особенно это заметно на примере биосинтеза адреналина:



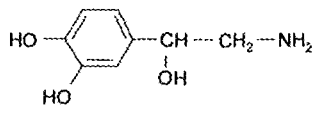
Тирозин



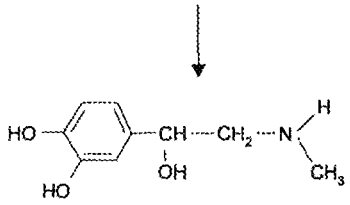
Диоксифенилаланин (ДОФА) – предшественник нейромедиатора дофамина. Дофаминергическое ЛС «Леводопа».



Дофамин – нейромедиатор, влияющий на деятельность ЦНС. Кардиостимулирующее ЛС «Дофамин».



Норадреналин – нейромедиатор адренергической системы. ЛС «Норадреналина гидротартарат» – гипертензивное и кардиотропное средство.



Адреналин – нейромедиатор адренергической системы; влияет на углеводный обмен. ЛС «Адреналина гидротартрат» – симпатомиметическое средство.

Приведенные данные показывают, что арилалкиламины следует рассматривать не только как известные и прочно вошедшие в практику препараты (табл. 43), но и как перспективные соединения для создания новых лекарств.

Таблица 43. Свойства лекарственных веществ группы арилалкиламинов

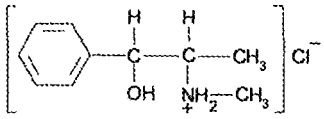
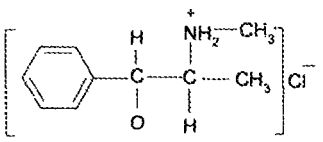
Химическая структура	Описание
Производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов	
	**Эфедрина гидрохлорид – Ephedrini hydrochloridum.** L-эритро-2-метиламино-1-фенилпропанола-1 гидрохлорид. Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций, капли в нос. Адреномиметик
	**Дэфедрин – Dephedrinum.** D-трео-2-метиламино-1-фенилпропанола-1 гидрохлорид. Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде, растворим в спирте. Адреномиметик

Таблица 43. Продолжение

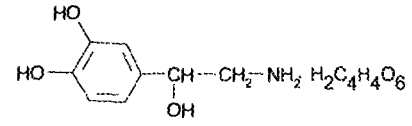
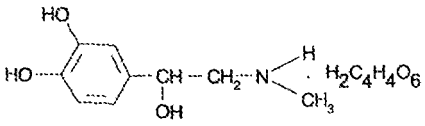
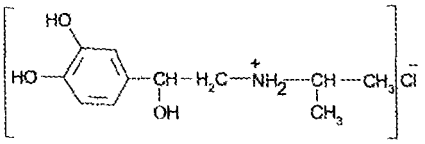
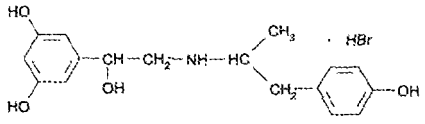
	**Норадреналина гидротартрат – Noradrenalini hydrotartras.** L-1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-аминоэтанола гидротартрат. Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, мало – в спирте. Лекарственная форма: раствор 0,2% для инъекций. Адреномиметик
	**Адреналина гидротартрат – Adrenalini hydrotartras.** L-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-метиламиноэтанола гидротартрат. Белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, мало – в спирте. Лекарственные формы: растворы для наружного применения и для инъекций. Адреномиметик
	**Изадрин – Isadrinum.** 1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-изопропиламиноэтанола гидрохлорид. Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, таблетки, растворы для ингаляций. Адреномиметик
	**Фенотерол – Fenoterolum.** 1-(3,5-Диоксифенил)-2-(*n*-окси-α-метилфенетиламино)-этанола гидробромид. Лекарственная форма: аэрозольный баллон. Адреномиметик

Таблица 43. Продолжение

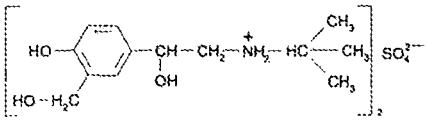
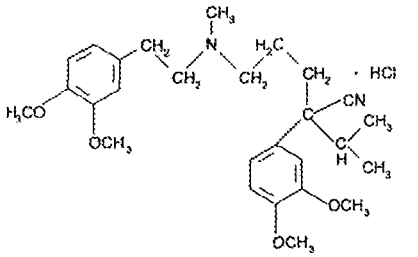
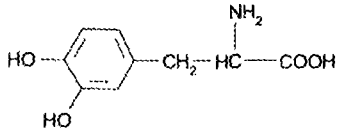
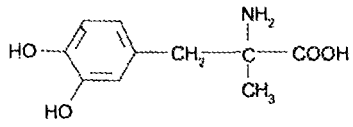
	**Сальбутамол – Salbutamolum.** **2-трет-Бутиламино-1-(4-окси-3-оксиметилфенил)-этанола сульфат.** Лекарственные формы: порошки для ингаляций в ротадисках, таблетки, сироп, баллоны аэрозольные, раствор для ингаляций. Адреномиметик
	**Верапамил – Verapamilum.** α-{3-[2-(3',4'-Диметоксифенил)этил]метиламино]пропил}-3,4-диметокси-α-(1-метилэтил) бензол-ацетонитрила гидрохлорид. Белый кристаллический порошок, растворим в воде, хлороформе, метаноле. Лекарственные формы: таблетки, драже, раствор для инъекций. Антиангинальное средство
Производные оксифенилалифатических аминокислот	
	**Леводопа – Levodopum.** L-3-(3',4'-Двоксифенил)-2-аминопропионовая кислота. Белый или *почти* белый порошок без запаха. Мало растворим в воде, нерастворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, капсулы. Противопаркинсоновое средство
	**Метилдофа – Methyldopum.** L-3-(3,4-Дигидроксифенил)-2-метил-2-аминопропионовая кислота. Белый или желтовато-белый мелкий порошок или кусочки, без запаха. Лекарственная форма: таблетки. Гипотензивное средство

Таблица 43. Продолжение

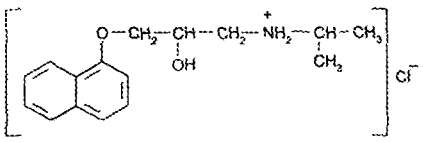
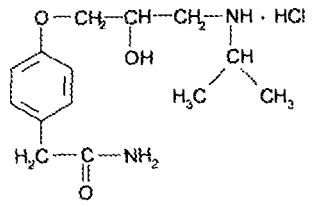
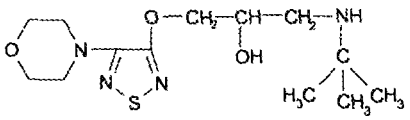
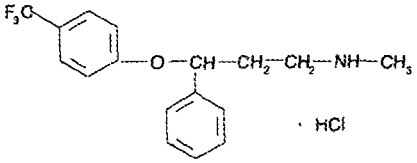
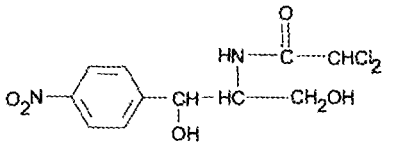
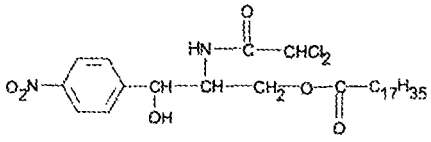
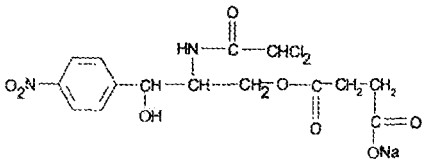
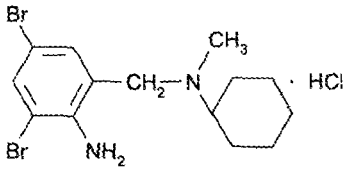
Производные арилоксипропаноламинов	
	**Анаприлин – Anaprilinum.** (±)-1-Изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид. Белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде и спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. β–Адреноблокатор
	**Атенолол – Atenolol.** 4-{2-Гидрокси-3-[(1-метилэтил) амино]пропокси}бензолацетамида гидрохлорид. Белый кристаллический порошок. Гидрофилен. Растворим в воде, легко растворим в разбавленных кислотах, мало растворим в хлороформе. Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой. Селективный β-адреноблокатор длительного действия
 В виде полугидрата или малеата	**Тимолол – Timolol.** (S)-1-(трет-Бутиламино)-3-[(4-морфолино-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси]-2-пропанол. Белый кристаллический порошок без запаха. В форме полугидрата мало растворим в воде, легко растворим в спирте. В виде малеата растворим в воде, метаноле, этаноле. Лекарственная форма: глазные капли. Неселективный β-адреноблокатор
	**Флуоксетин – Fluoxetine.** (±)-N-Метил-γ-[4-(трифторметил) фенокси] бензолпропанамина гидрохлорид. Белый или почти белый кристаллический порошок. Растворим в воде. Лекарственная форма: капсулы. Антидепрессант

Таблица 43. Окончание

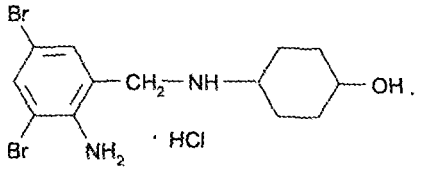
Производные нитрофенилалкиламинов	
	**Левомицетин – Laevomycetinum.** D-(-)-трео-1-*п*-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол -1,3. Белый или белый со слабым желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, легко – в спирте. Лекарственные формы: таблетки, капсулы, глазные капли, мази. Антибиотик
	**Левомицетина стеарат – Laevomycetini stearas.** D-(-)-трео-1-*п*-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиола-1,3; 3-стеарат. Белый с желтоватым оттенком порошок без запаха. Практически не растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Антибиотик
	**Левомицетина сукцинат растворимый – Laevomycetini succinas solubile.** D-(-)-трео-1-*п*-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиола-1,3; 3-сукцинат натрия. Сухая пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета, со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, мало – в спирте. Лекарственная форма: порошок во флаконах для приготовления раствора для инъекций. Антибиотик

Аминодибромфенилалкиламины

ЛС группы аминодибромфенилалкиламинов - **бромгексин** — N-(2-амино-3,5-дибромбензил)-N-метилцикло-гексиламина гидрохлорид и **амброксол** — транс-4-{[(2-амино-3,5-дибромфенил)метил] амино}циклогксанола гидрохлорид — оказывают муколитическое действие:



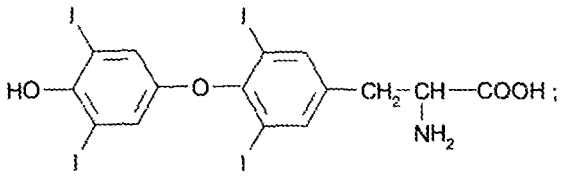
Бромгексин



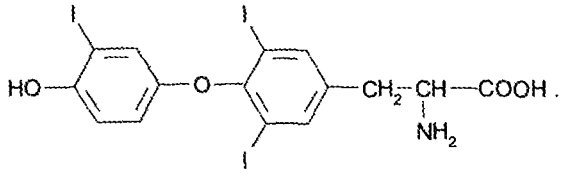
Амброксол

ЙОДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

К данной группе лекарственных веществ относятся препараты гормонов щитовидной железы, содержащих тироксин и трийодтиронин: **тиреоидин** (получаемый из высушенных обезжиренных щитовидных желез убойного скота), а также **трийодтиронин**, **L-тироксин** и некоторые другие:



L-тироксин



Трийодтиронин

Тиреоидин (Thyreoidinum) — порошок желто-серого цвета со слабым запахом, характерным для высушенных животных тканей. Нерастворим в воде, спирте и других растворителях. Содержание связанного йода в препарате составляет 0,17—0,23%.

Общие химические свойства

Несмотря на принадлежность к одной химической группе, препараты арилалкиламинов обладают различно выраженными кислотно-основными и окислительно-восстановительными свойствами, а также способностью к гидролитическому расщеплению.

Кислотно-основные свойства

Наиболее выраженными основными свойствами обладают препараты группы фенилалкиламинов — амфетамин (pK_a −10,31) и эфедрина гидрохлорид (pK_a основания — 9,63). Для сравнения: pK_a фенилэтиламина составляет 9,78. Значения pK_a препаратов группы оксифенил- и диоксифенилалкиламинов находятся в пределах 8,55—8,90.

Основные свойства арилалкиламинов используют для создания лекарственных веществ в виде солей с минеральными или органическими кислотами.

Как азотистые основания лекарственные вещества этой группы взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами. Количественное определение большинства из них проводят методом кислотно-основного титрования.

Являясь α-аминоспиртами, эфедрин и его производные (дэфедрин, норпсевдоэфедрин, метилэфедрин), левомицетин и его производные образуют комплексные соединения с солями двухвалентной меди в щелочной среде. Производные α-аминокислот (леводопа, метилдофа, трийодтиронин и др.) также образуют окрашенные комплексные соединения с солями двухвалентной меди.

Препараты группы оксифенилалкиламинов содержат 1 или 2 фенольных гидроксила. При этом основность соединений понижается. Так, значение pK_a норадреналина составляет 8,58, а адреналина (способного образовывать цвиттер-ион) - 8,55. Эти препараты (особенно производные аминокислот — леводопа, метилдофа и др.) проявляют амфотерные свойства.

Как фенольные производные указанные препараты образуют окрашенные феноляты железа.

Окислительно-восстановительные свойства

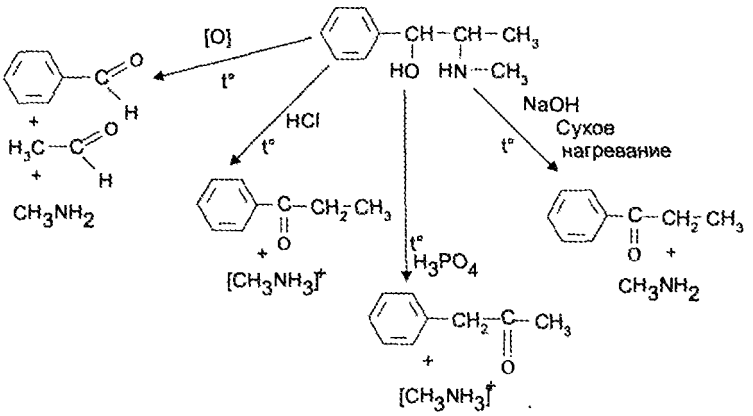
Восстановительные свойства препаратов группы гидроксифенилалкиламинов (норадреналина гидротартрат, адреналина гидротартрат, изадрин) резко возрастают вследствие наличия фенольных гидроксилов. Однако способность к окислению зависит от сопутствующих факторов: расположения фенольных гидроксилов, ионизации молекулы и др.

Препараты, являющиеся по структуре *о*-дифенолами, окисляются до окрашенных продуктов хиноидной структуры (например, адреналин окисляется раствором йода до адренохрома). Реакция окисления йодом включена в ГФ для подтверждения подлинности адреналина гидротартрата, нор-адреналина гидротартрата и изопреналина гидрохлорида.

Лекарственные вещества, содержащие вторичный спиртовый гидроксил (норадреналина гидротартрат, адреналина гидртартрат, эфедрина гидрохлорид и др.), окисляются до кетонов. Образующиеся кетоны можно обнаружить по реакциям конденсации с гидроксиламином, гидразинами, семикарбазидами с целью получения оксимов, гидразонов, семикарбазонов с определенными аналитическими свойствами.

Гидраминное расщепление

Препараты группы арилалкиламинов подвергаются гидролизу в щелочной или кислой среде с отщеплением соответствующего амина. Производные α-аминоспиртов (например, эфедрин) подвергаются различным видам гидраминного расщепления в зависимости от условий проведения реакции:



Другие типы реакций

ЛС, являющиеся аминокислотами, вступают в окислительно-восстановительную реакцию с нингидрином.

Для некоторых препаратов арилалкиламинов, имеющих характерные функциональные группы, применяют специальные методики анализа. Так, у левомицетина нитрогруппу восстанавливают до первичной ароматической и далее проводят диазотирование и азосочетание. В дийодтирозине и тиреоидине определяют ковалентно-связанный йод.

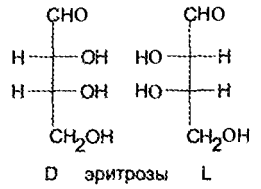
АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

1. Производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов

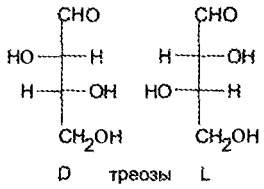
Эфедрина гидрохлорид и дэфедрин

В молекуле эфедрина имеется 2 смежных ассимметрических атома углерода, поэтому он может существовать в виде 2 диастереомеров: *эритро-* и *трео-*. Каждый из них является рацематом 2 оптических изомеров.

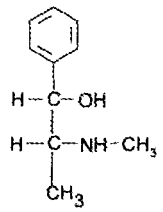
Стереоизомеры с относительным расположением заместителей, сходным с таковым у эритрозы, относятся к *эритро*-форме. К *трео*-форме принадлежат стереоизомеры с расположением заместителей, аналогичным таковому у треозы:



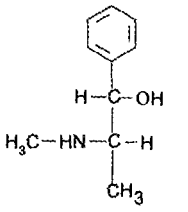
D эритрозы L



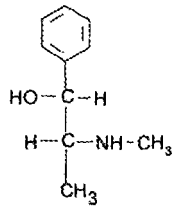
D треозы L



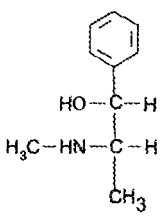
D-эфедрин (эритро-форма)



L-эфедрин (эритро-форма)



D-псевдоэфедрин (трео-форма)

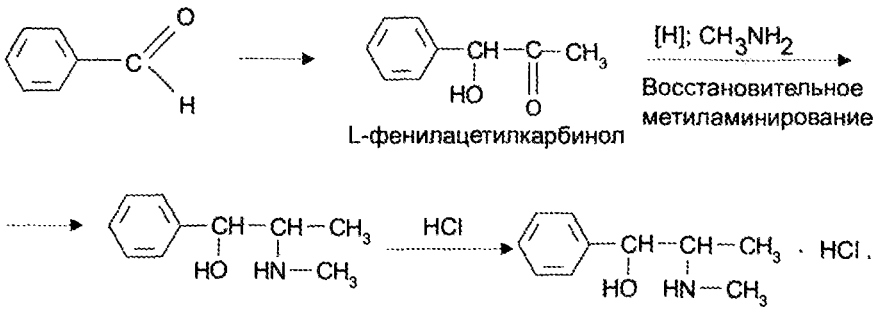


L-псевдоэфедрин (трео-форма)

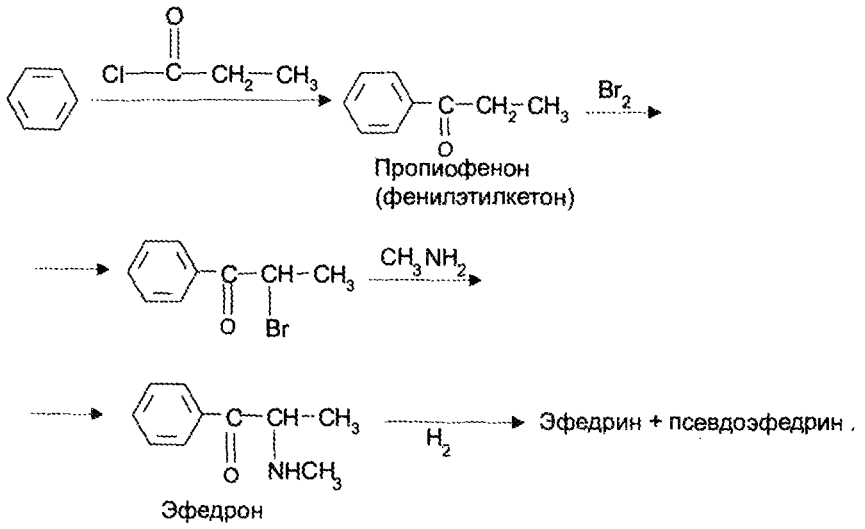
Эфедрина гидрохлорид является производным алкалоида *эритро*-L-эфедрина (содержащегося в эфедре забайкальской), а **дэфедрин** — алкалоида *трео*-D-псевдоэфедрина (содержащегося в эфедре хвощевой).

В настоящее время эфедрин получают путем синтеза и биосинтеза.

1. Биосинтез основан на сбраживании патоки дрожжами в присутствии бензальдегида:



2. Синтез из бензола и хлорангидрида кислоты пропионовой:

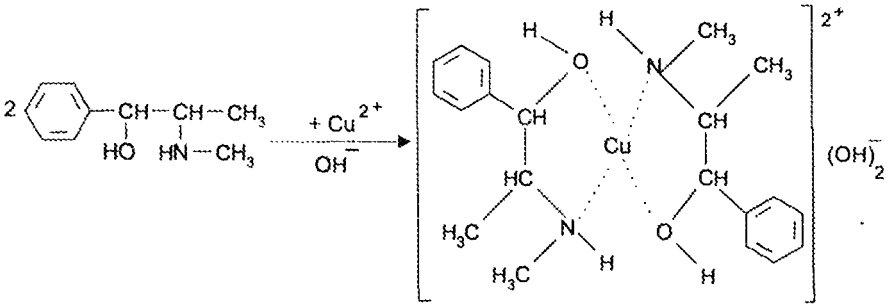


Далее псевдоэфедрин изомеризуют в эфедрин кипячением в кислоте хлороводородной разведенной. Образовавшийся рацемат эфедрина разделяют на оптические изомеры путем перекристаллизации оксалатов из спирта.

Химические свойства и реакции подлинности

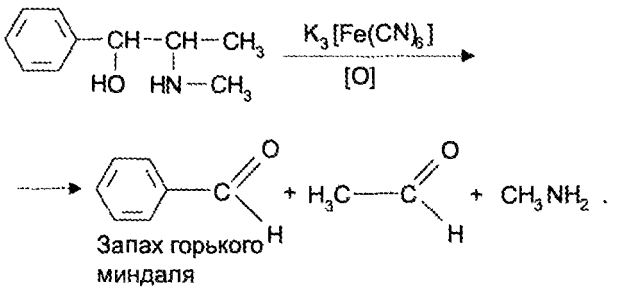
Кислотно-основные свойства. Препараты эфедрина и псевдоэфедрина являются солями (гидрохлоридами) природных оснований. Указанные алкалоиды в отличие от других, растворяются в воде. При этом эфедрин (как *эритро*-изомер) лучше растворим в воде из-за большей подвижности атома водорода спиртового гидроксила, связанной с соседством атома азота.

Как и другие соли азотистых оснований, эфедрина гидрохлорид и дэфедрин взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами. Являясь α-аминоспиртами, указанные препараты обладают слабо выраженными кислотными свойствами. Соседнее положение спиртового гидроксила и аминогруппы позволяет провести реакцию комплексообразования с солями меди:



Окислительно-восстановительные свойства и гидраминное расщепление. Как вторичный α-аминоспирт эфедрин довольно легко окисляется до кетона (эфедрона), что следует учитывать при хранении.

Окисление эфедрина гидрохлорида калия гексацианоферратом (III) с одновременным гидраминным расщеплением регламентируется в качестве одного из испытаний подлинности:

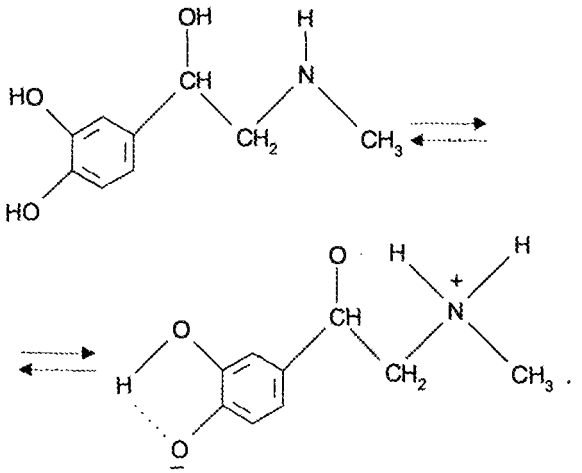


Для количественного определения эфедрина гидрохлорида и дэфедрина используются методики кислотно-основного титрования в среде муравьиной кислоты с добавлением уксусного ангидрида (титрант - 0,1 М раствор кислоты хлорной).

Известны и такие методики количественного определения эфедрина гидрохлорида, как кислотно-основное титрование в водной среде, аргентометрия, УФ-спектрофотометрия, ФЭК.

Адреналина гидротартрат и норадреналина гидротартрат

Адреналин – L-1-(3,4- дигидроксифенил)-2-метиламиноэтанол – является производным β-этаноламина и пирокатехина. Имеет хиральный центр при C_1. Природному адреналину присуще левое вращение плоскости поляризованного света. Удельное вращение основания – от -48° до -54°. Несмотря на наличие нескольких гидрофильных групп в молекуле, адреналин в воде практически нерастворим из-за образования бетаиновой системы (внутренней соли, цвиттер-иона):

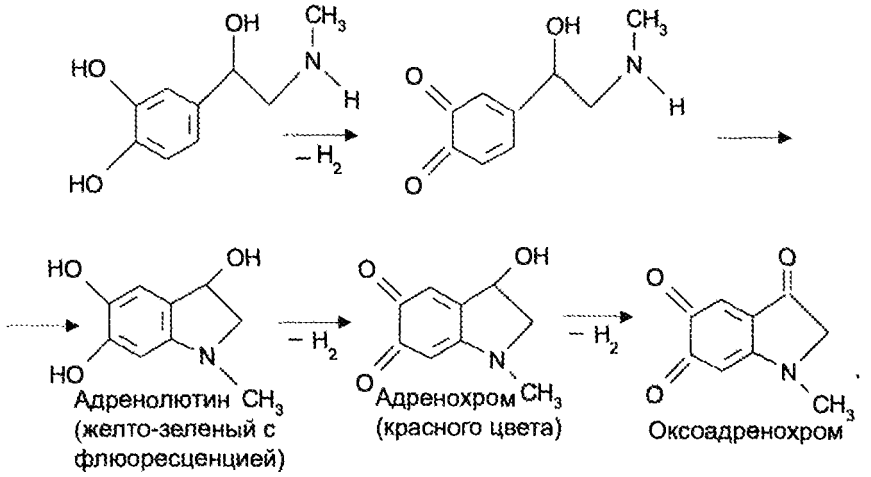


Лекарственными веществами адреналина являются его соли – гидротартрат или гидрохлорид, а норадреналина – гидротартрат.

Из водных растворов солей, например адреналина гидротартрата, можно осадить основание адреналина действием водного раствора аммиака, далее отфильтровать, высушить его и использовать для определения удельного вращения.

За счет наличия в структуре 2 фенольных гидроксилов адреналин и норадреналин при взаимодействии с катионами Fe^{3+} образуют окрашенные в изумрудно-зеленый цвет феноляты. Если в пробирку добавить 1 каплю раствора аммиака, окрашивание переходит в вишнево-красное (сходное с окрашиванием продуктов окисления адреналина и норадреналина). Это испытание включено в ФС на определение адреналина и норадреналина гидротартратов, а также других ЛС, являющихся по структуре орто-дифенолами (леводопа, метилдофа и др.).

Препараты адреналина и норадреналина легко изменяются под действием света и кислорода воздуха. Разложение адреналина (и норадреналина) приводит к образованию нескольких продуктов:



Адреналин окисляется легче норадреналина, так как метильная группа адреналина создает большую электронную плотность. Вследствие этого адреналин образует легко окисляемый цвиттер-ион (см. выше), а норадреналин – труднее окисляемый нейтральный хелат.

Норадреналин

Различная способность к окислению используется не только для определения подлинности, но и для отличия адреналина от норадреналина. Так, адреналина гидротартрат окисляется 0,1 М раствором йода до адренохрома при значениях pH 3,56 и 6,5, так как ионизирует и в слабо кислой, и в нейтральной среде. Норадреналина гидротартрат образует окрашенный норадренохром только при pH 6,5, где ионизирует лучше по фенольному гидроксилу.

Подлинность указанных препаратов подтверждается более достоверно с помощью физико-химических методов (ИК- и УФ-спектроскопия).

Чистота. Специфической примесью в адреналине является кетон адреналон (в норадреналине — норадреналон). Определяют адреналон спектрофотометрически в УФ-области спектра при λ_{max} = 310 нм. Окисление вторичного спиртового гидроксила до кетогруппы приводит к образованию нового хромофора с максимумом поглощения при 310 нм.

Примесь норадреналина в адреналине определяют с помощью хроматографии в тонком слое сорбента с использованием в качестве вещества-свидетеля норадреналина гидротартрата.

Количественное определение индивидуальных веществ адреналина гидротартрата и норадреналина гидротартрата проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Другие методики — спектрофотометрические и ФЭК.

Количественное определение адреналина гидротартрата и норадреналина гидротартрата в растворах для инъекций проводят спектрофотометрическим методом или с помощью ФЭК на основе реакции образования окрашенных комплексных солей с катионами железа (II). Для повышения устойчивости комплексов используют железо-цитратный реактив и буферную смесь на основе кислоты аминоуксусной.

Стабилизация лекарственных форм. Адреналин и норадреналин неустойчивы при хранении. Инъекционные водные растворы их солей — гидротартратов — стабилизируют добавлением в качестве антиоксиданта метабисульфита натрия.

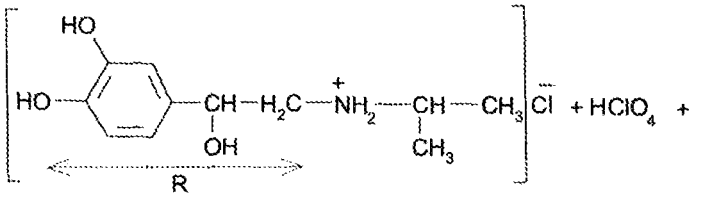
Водный раствор адреналина гидрохлорида для инъекций нельзя стерилизовать, поэтому готовят раствор в асептических условиях и добавляют консервант — хлорбутанола гидрат.

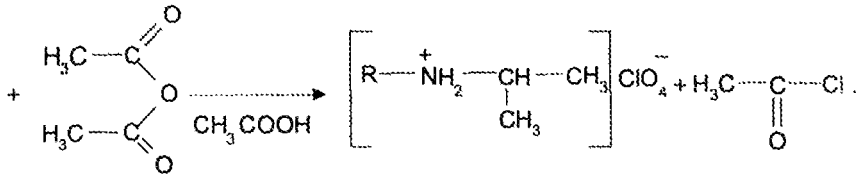
Изадрин является синтетическим адреномиметиком, созданным на основе молекул природных нейромедиаторов — норадреналина и адреналина. Изадрин окисляется легче других препаратов группы оксифенилалкиламинов, что связано с электронодонорным эффек-

том изопропильной группы. При окислении препарата раствором йода образуется окрашенный в розовый цвет изопропиладренохром даже в среде кислоты хлороводородной, где диссоциация фенольных гидроксилов подавлена (при pH 3,5 появляется красное окрашивание, при pH 6,5 — красно-фиолетовое).

Адреналин, норадреналин, изадрин взаимодействуют также с аммиачным раствором нитрата серебра, реактивом Фелинга и другими окислителями.

Количественное определение изадрина проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде — ледяной уксусной кислоте с добавлением уксусного ангидрида. Присутствие последнего необходимо при количественном определении лекарственных веществ, являющихся солями галогеноводородных кислот. Это обусловлено тем, что галогенид-ионы в среде ледяной уксусной кислоты являются слабыми сопряженными основаниями, и поэтому их невозможно точно оттитровать. Чтобы избежать ошибки, галогенид-ионы переводят с помощью уксусного ангидрида (или ртути (II) ацетата — по ГФ) в неионогенное состояние:





2. Производные оксифенилалифатических аминокислот (леводопа и метилдофа)

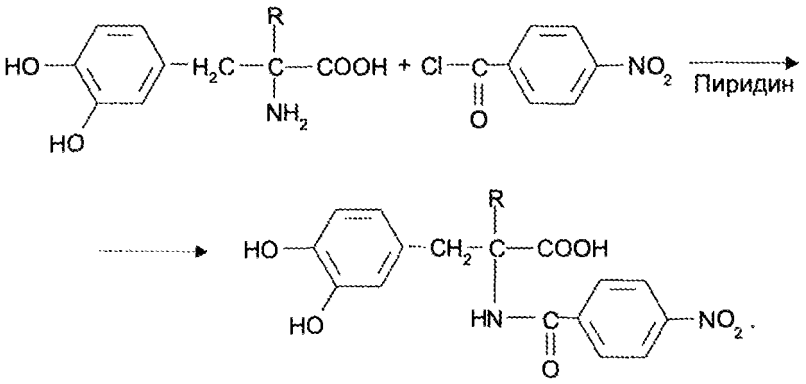
По внешнему виду оба препарата являются белыми кристаллическими веществами, мало растворимыми в воде и спирте. Плохая растворимость указанных лекарственных веществ, относящихся к классу α-аминокислот, обусловлена способностью образовывать прочные внутренние соли.

Наличием в молекулах препаратов асимметрических атомов углерода объясняется их оптическая активность. Леводопа и метилдофа являются левовращающими изомерами.

Как и другие α-аминокислоты, данные препараты относятся к амфолитам. Вступают в биуретовую и нингидриновую реакции.

Являясь производными двухатомного фенола пирокатехина, леводопа и метилдофа вступают во все реакции, характерные для фенолов: с железа (III) хлоридом, индофенольная проба и др.

Подлинность препаратов проводят с применением ИК- и УФ-спектроскопии, а также по реакции замещения с 4-нитробензоилхлоридом:



Данная реакция является групповой для производных арилалкиламинов. При взаимодействии с 4-нитробеноилхлоридом леводопы появляется фиолетовое окрашивание, метилдофы - оранжевое. Цвета и оттенки могут меняться в зависимости от условий проведения реакции (нагревание, добавление карбоната натрия и др.).

Количественное определение леводопы и метилдофы проводят методом кислотно-основного титрования в среде безводных протогенных растворителей.

Нефармакопейными методиками являются определение азота по Кьельдалю и формольное титрование.

3. Производные арилоксипропаноламинов

Представителем данного класса является **анаприлин** — (±)-1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид.

Определение подлинности препарата осуществляют с помощью ИК- и УФ-спектрофотометрии. Определяют также $T_{пл}$ основания, полу-

ченного при подщелачивании водного раствора препарата и дальнейшем извлечении основания эфиром.

Для препарата возможны также реакции гидраминного расщепления, образование осадков с общеалкалоидными реактивами, окисление вторичного спиртового гидроксила, S_E-реакции.

Количественное определение анаприлина проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением уксусного ангидрида, так как препарат является солью галогеноводородной кислоты.

4. Производные нитрофенилалкиламинов

Наиболее известными препаратами этой группы являются **левомицетин, левомицетина стеарат** и **левомицетина сукцинат растворимый**.

Левомицетин (хлорамфеникол) — антибиотик, выделенный из актиномицетов в 1947 г. Это первое из нитросоединений, найденных в природе. И в то же время это первый из синтетических антибиотиков.

Лекарственным веществом с наибольшей антибактериальной активностью является левовращающий D-*трео*-изомер. Другие изомеры (D- и L-*эритро*) токсичны, а L-(+)-*трео* — неактивен. **Синтомицин** — смесь D-(-)-*трео*- и L- (+)-*трео*-изомеров — используется как лекарство для наружного применения.

Химические свойства и анализ качества

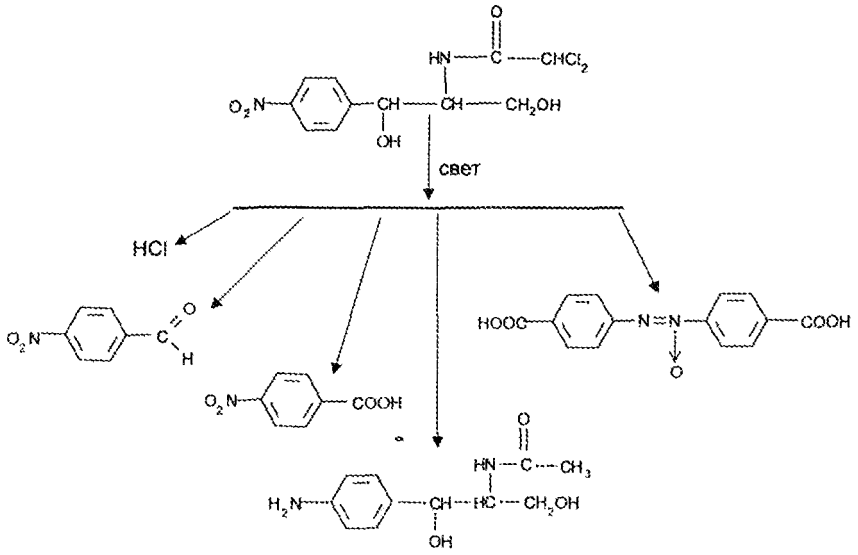
Кислотно-основные свойства

Амидная группа в сочетании с 2 спиртовыми гидроксилами придает левомицетину слабые кислотные свойства. Подобно эфедрину и другим α-аминоспиртам, левомицетин образует экстрагируемый в бутанол комплекс с солями меди (II), окрашенный в фиолетовый цвет.

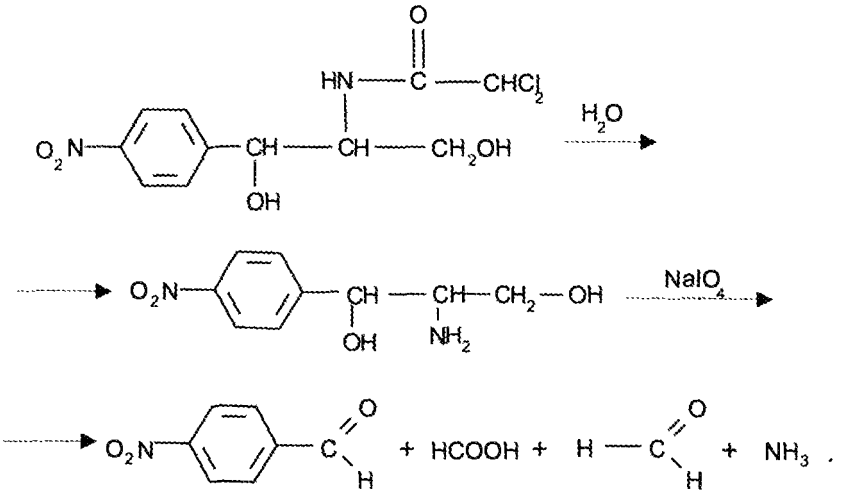
Окислительно-восстановительные свойства

Препараты левомицетина легко окисляются с образованием окрашенных продуктов. Свет, температура, влага, примеси тяжелых металлов ускоряют окисление. Одновременно с окислением происходит деструкция препарата. Под воздействием солнечного

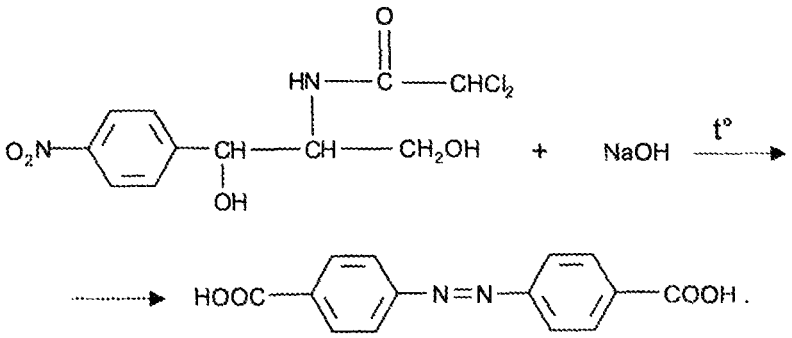
света образуются продукты превращения левомицетина (водный раствор препарата).



Как и другие фенилалкиламины, левомицетин подвергается гидраминному расщеплению в различных условиях. Так, гидролиз с последующим окислением перйодатом натрия приводит к образованию 4-нитробензальдегида, муравьиной кислоты, формальдегида и аммиака:



Левомицетин нагревают с раствором натрия гидроксида. Появляется желтое окрашивание, переходящее в оранжевое. При дальнейшем нагревании выпадает кирпично-красный осадок:



Азобензойная кислота красно-оранжевого цвета + NaCl + NH_3

Образование азосоединений можно объяснить диспропорционированием левомицетина. При этом спиртовые группы окисляются, а нитрогруппа восстанавливается.

После фильтрования осадка в фильтрате можно открыть хлорид-ион.

Другим испытанием подлинности левомицетина является регистрация спектра раствора препарата в УФ- области спектра.

Левомицетина стеарат и сукцинат гидролизуются по сложной эфирной группе. Образующаяся при кислотном гидролизе левомицетина стеарата стеариновая кислота всплывает в виде масляных капель, застывающих при охлаждении. Остаток янтарной кислоты сукцината определяют при нагревании препарата с резорцином в присутствии концентрированной H_2SO_4. Образуется раствор желтого цвета, флюоресцирующий в УФ-свете. Все препараты левомицетина вступают в реакцию гидроксамовой пробы.

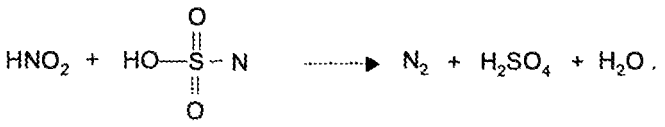
Количественное определение

Левомицетин количественно определяют нитритометрически (с применением внешнего индикатора) после восстановления нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы.

Другими методиками являются аргентометрия (после минерализации органически связанных атомов хлора), куприметрия, физико-химические методы (УФ-спектрометрии, ФЭК).

5. Йодированные производные арилалифатических аминокислот

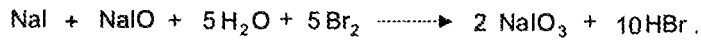
Применение тиреодина (действующими веществами которого являются тироксин и трийодтиронин) и других препаратов этой группы предусматривает определение в них органически связанного йода. Йод в тиреоидине качественно и количественно определяют методом сжигания в колбе с кислородом. В качестве поглощающей жидкости используют раствор крахмала с добавлением сульфаминовой кислоты. Последняя связывает нитриты, образующиеся при горении белковой части молекулы:



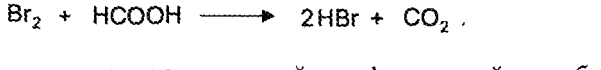
Выделяющийся при горении препарата йод окрашивает крахмал в характерный синий цвет.

При количественном определении тиреоидина образующийся после сжигания препарата в кислороде йод поглощают раствором гидроксида натрия.

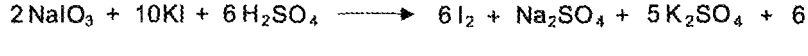
Далее в реакционную среду добавляют кислоту уксусную ледяную, содержащую определенное количество брома, – для окисления йодида и гипойодита до йодата:



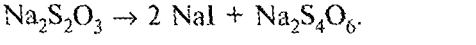
Затем избыток брома удаляют муравьиной кислотой:



После связывания нитритов кислотой сульфаминовой в колбу добавляют разбавленый раствор кислоты серной и избыток калия йодида:



Выделившийся йод титруют раствором натрия тиосульфата:



Наряду с методом сжигания в колбе с кислородом существуют и другие способы минерализации органически связанного йода. По одному из них (восстановительному) навеску препарата кипятят в растворе щелочи с добавлением цинка. Образующийся при этом йодид далее количественно определяют аргентометрически.

При окислительной минерализации навеску препарата кипятят с калия перманганатом в присутствии кислоты серной. Йод при этом окисляется до йодата:

$$\textbf{Препарат} + KMnO_4 \rightarrow KIO_3 + \ldots .$$

Избыток калия перманганата удаляют добавлением по каплям раствора натрия нитрита:

$$2KMnO_4 + 5NaNO_2 + 3H_2SO_4 \rightarrow 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 5\ NaNO_3 + 3H_2O.$$

Образующийся при этом небольшой избыток натрия нитрита удаляют мочевиной или кислотой сульфаминовой:

$$2NaNO_2 + H_2N{-}CO{-}NH_2 + H_2SO_4 \rightarrow 2N_2 + CO_2 + Na_2SO_4 + 3H_2O.$$

После этого в реакционную среду добавляют калия йодид, в результате чего образуется йод:

$$KIO_3 + 5\ KI + 3\ H_2SO_4 \rightarrow 3\ I_2 + 3\ K_2SO_4 + 3\ H_2O.$$

Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:

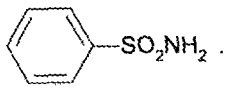
$$I_2 + Na_2S_2O_3 \rightarrow 2\ NaI + Na_2S_4O_6.$$

Тема 11

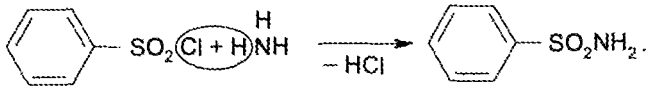
АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛАМИДОВ

К производным бензолсульфониламидов относится большая группа лекарственных веществ, обладающих различной фармакологической активностью: антисептической, антибактериальной, гипогликемической, диуретической.

В основе их химической структуры лежит бензолсульфониламид:



Образование его можно представить как результат взаимодействия хлорангидрида бензолсульфоновой кислоты и аммиака:



По химическому строению ЛС этой группы делятся на производные бензолсульфохлорамида, сульфаниламида, бензолсульфонилмочевины, производные амида хлорбензолсульфоновой кислоты (табл. 44).

Сходство в химическом строении обуславливает общность в свойствах и возможность применения общих методов анализа для этой группы лекарственных веществ.

Таблица 44. Свойства лекарственных веществ группы бензолсульфониламидов

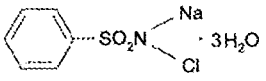
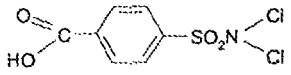
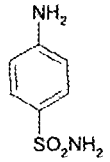
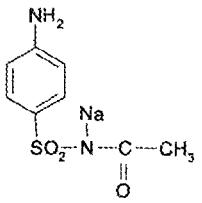
Химическая структура	Описание
Производные бензолсульфохлорамида	
	**Хлорамин Б – Chloraminum B.** Бензолсульфохлорамид-натрий. Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок со слабым запахом хлора. Растворим в воде, легче – в горячей. Растворим в спирте. Лекарственная форма: порошок. Антисептик
	**Пантоцид – Pantocidum.** N-дихлор-*п*-карбоксибензол-сульфамид. Белый порошок со слабым запахом хлора. Очень мало растворим в воде и разведенных кислотах, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов. Лекарственная форма: таблетки, содержащие 0,0082 г пантоцида, 0,0036 г безводного натрия карбоната и 0,1082 г натрия хлорида. Антисептик
Производные сульфаниламида	
	**Стрептоцид – Streptocidum. Сульфаниламид.** *п*-Аминобензолсульфамид. Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, легко – в кипящей. Растворим в разведенной соляной кислоте, растворах щелочей и ацетоне. Лекарственные формы: порошок, таблетки, мазь 5 % линимент. Антибактериальное средство
	**Сульфацил-натрий – Sulfacylum-natrium.** *п*-Аминобензолсульфонилацетамид-натрий. Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, глазные капли, глазные мази. Антибактериальное средство

Таблица 44. Продолжение

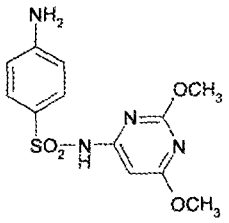
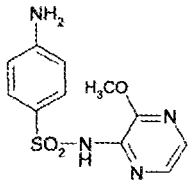
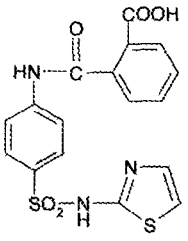
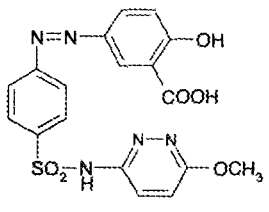
	**Сульфадиметоксин – Sulfadimetoxinum.** 4-(*n*-Аминобензолсульфамидо-)-2,6-диметоксипиримидин. Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разбавленных растворах кислот и щелочей. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Антибактериальное средство длительного действия
	**Сульфален – Sulfalenum.** 2-(*n*-Аминобензолсульфамидо-)-3-метоксипиразин. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Антибактериальное средство длительного действия
	**Фталазол – Phthalazolum.** 2-(*n*-Фталиламинобензолсульфамидо)-тиазол. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в спирте. Растворим в растворах щелочей, легко растворим в водном растворе едкого натрия. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Антибактериальное средство
	**Салазопиридазин – Salazopyridazinum.** 5-(*n*-[N-(3-Метоксипиридазинил-6) - сульфамидо] фенилазо) салициловая кислота. Мелкокристаллический порошок оранжевого цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, растворим в растворе едкого натра. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Антибактериальное средство

Таблица 44. Продолжение

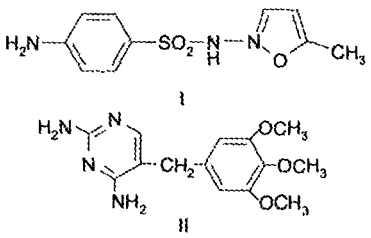
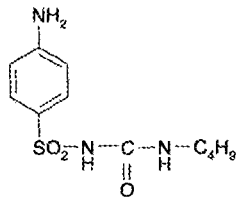
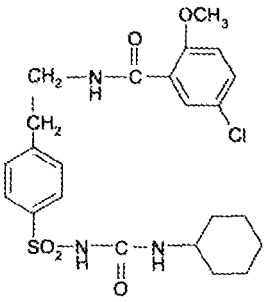
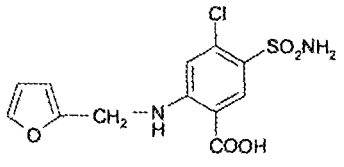
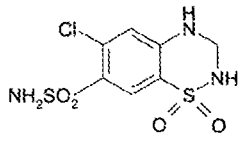
 I II	**Бактрим – Bactrim.** Комбинированный препарат, содержащий сульфаметоксазол (I) и триметоприм (II). Лекарственные формы: таблетки для взрослых: 400 мг I + 80 мг II; таблетки для детей: 100 мг I + 20 мг II. Антибактериальное средство
Производные бензолсульфонилмочевины	
	**Букарбан – Bucarbanum.** N-(*п*-Аминобензолсульфонил)-N'-*н*-бутилмочевина. Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде. Растворим в спирте, легко растворим в ацетоне и хлороформе. Лекарственная форма: таблетки. Антидиабетическое средство
	**Глибенкламид – Glibenclamidum.** N-{4-[2-(5-Хлор-2-метоксибензамидо)-этил]-фенилсульфонил}-N'-циклогексил-мочевина. Белый или белый с кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки
Производные амида кислоты хлорбензолсульфоновой	
	**Фуросемид – Furosemidum.** 4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамоилантраниловая кислота. Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, мало растворим в эфире. Лекарственные формы: таблетки; раствор для инъекций. Диуретическое средство

Таблица 44. Окончание

	**Дихлотиазид – Dichlothiazidum.** 6-Хлор-7-сульфамоил-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид. *Белый или белый с желтоватым оттенком* кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, мало – в спирте, легко – в растворах щелочей. Лекарственная форма: таблетки. Диуретическое средство

ОБЩИЕ ФИЗИЧЕСКИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛАМИДОВ

Лекарственные вещества данной группы – белые или желтоватые порошки. Салазопиридазин – азокраситель по строению – вещество красно-оранжевого цвета. Большинство из них мало растворимы в воде, растворимы в полярных растворителях (например, ацетоне), мало или плохо растворимы в липофильных растворителях: хлороформе и эфире.

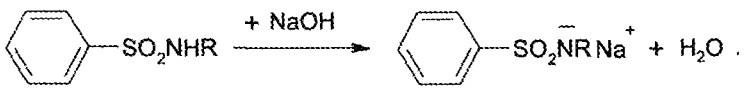
Натриевые соли: сульфацил-натрий, хлорамин Б растворимы в воде.

Наличие хромофорных систем, главным образом ароматического кольца, обусловливает основную полосу поглощения в области 270–280 нм. Это позволяет использовать метод УФ-спектрофотометрии для стандартизации лекарственных средств.

Все бензолсульфониламиды имеют характерные спектры поглощения в ИК-области. ИК-спектросокопия с использованием стандартных образцов или спектров сравнения применяется для идентификации лекарственных веществ.

Кислотно-основные свойства

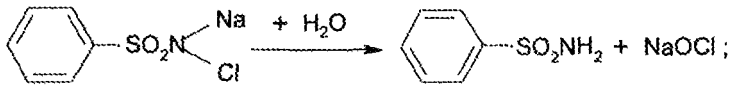
Из-за отрицательного индуктивного эффекта SO_2-группы бензолсульфониламиды обладают NH-кислотностью и растворяются в щелочах с образованием солей:



Ацилирование сульфамидной группы приводит к образованию имидов, характеризующихся более выраженной NH-кислотностью по сравнению с амидами. Такие бензолсульфониламиды растворяются не только в щелочах, но и в карбонатах. В карбонатах растворим фталазол.

Солевые формы бензолсульфониламидов хорошо растворяются в воде и применяются в виде инъекционных растворов и глазных капель (сульфацил-натрий). Водные растворы таких лекарственных веществ вследствие гидролиза имеют щелочную реакцию среды.

Гидролиз хлорамина в водном растворе с образованием натрия гидроксида и гипохлорита объясняет характерное изменение красной лакмусовой бумаги: сначала — посинение, затем — обесцвечивание:



$$NaOCl + H_2O \longrightarrow NaOH + HOCl.$$

В натриевых солях сульфаниламидов регламентируется предел щелочности как примесь, связанная со способом их получения, а также образующаяся при хранении растворов вследствие гидролиза.

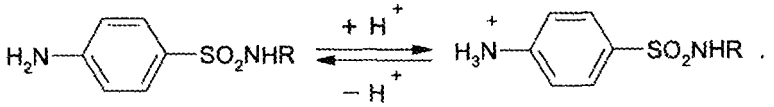
Такие лекарственные средства могут быть определены количественно методом ацидиметрии.

Производные сульфаниламида, наряду с NH-кислотным центром, имеют центр основности — первичную ароматическую аминогруппу. Это, как и другие производные анилина, слабые основания.

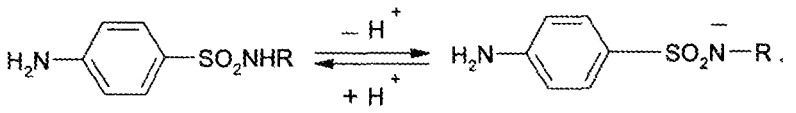
Вследствие индуктивного эффекта сульфогруппы основность ароматической аминогруппы еще более ослаблена. Величина pK_s по аминогруппе колеблется в интервале 2,0—2,75. Сульфаниламиды растворяются в кислотах, однако устойчивых солей не образуют.

Таким образом, сульфаниламиды — это амфолиты с преобладанием кислотных свойств.

Протонирование этих веществ приводит к образованию катиона:



Депротонирование — к образованию аниона:



Растворимость лекарственных веществ данной группы, а также pH их растворов, кислотность и щелочность являются важными характеристиками их качества.

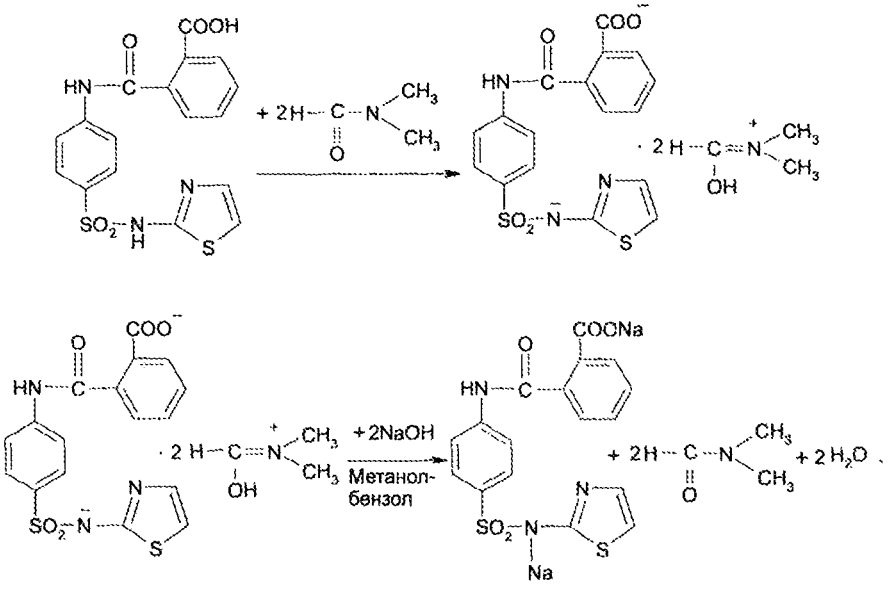
Кислотно-основные свойства производных бензолсульфониламидов необходимо учитывать при решении вопросов химической несовместимости в лекарственных формах сложного состава. Натриевые соли сульфаниламидов несовместимы в растворах с веществами кислой реакции среды: кислотами аскорбиновой и никотиновой, многими солями азотсодержащих оснований, так как при взаимодействии ингредиентов возможно образование нерастворимой в воде кислотной формы сульфаниламида. Это явление может иметь место в лекарственной форме состава:

раствора сульфацил-натрия 30 %	—	10,0,
кислоты аскорбиновой	—	0,15.

Как кислоты бензолсульфониламиды могут быть количественно определены методом нейтрализации в растворителях основного характера и ацетоне.

Лучшим растворителем для титрования производных бензолсульфониламидов, величина pKa которых не превышает 10,5—11, является диметилформамид, так как у него высокая диэлектрическая проницаемость, он доступен, дешев, мало летуч. Этот растворитель содержит примеси кислотного характера, поэтому его непосредственно перед титрованием нейтрализуют. Титрант — раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола. Такая слабая кислота, как стрептоцид, не может быть оттитрована в диметилформамиде, но титруется в среде *н*-бутиламина растворами метилата натрия или гидроксида тетрабутиламмония (индикатор - азафиолетовый).

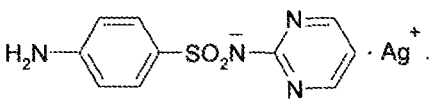
Метод кислотно-основного титрования в диметилформамиде рекомендуется для оценки качества фталазола, который титруется как двухосновная кислота:



Образование комплексных солей

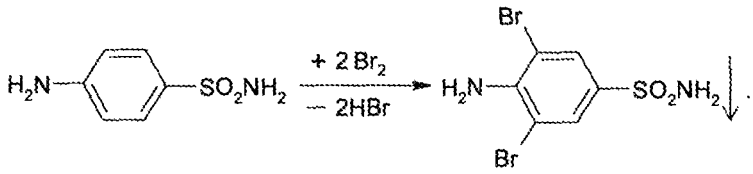
За счет кислотных свойств бензолсульфониламиды и их производные взаимодействуют с солями тяжелых металлов: меди, серебра, железа, кобальта. В результате реакции образуются комплексные соединения, как правило, нерастворимые в воде, с характерной окраской. Взаимодействие с меди (II) сульфатом имеет дифференцирующее значение и применяется для подтверждения подлинности лекарственных веществ данной группы. Реакция проводится в умеренно-щелочной среде, при этом бензолсульфониламиды нейтрализуют 0,1 н. раствором щелочи по тимоловому синему.

С солями серебра лекарственные вещества данной группы образуют соединения в виде белого осадка. Реакция протекает количественно. Известны серебряные соли бензолсульфониламидов, которые применяются как ЛС. Например, сульфадиазин серебра входит в состав мази «Дермазин»:



Реакции ароматического цикла

Наиболее характерным свойством ароматических соединений является их способность к электрофильному замещению. Заместители оказывают значительное влияние на реакционную способность бензольного ядра. Электронодонорные заместители увеличивают скорость электрофильного замещения. Большинство сульфаниламидов из подкисленных растворов при действии бромной воды выделяют белый или желтоватый осадок дибромпроизводного:

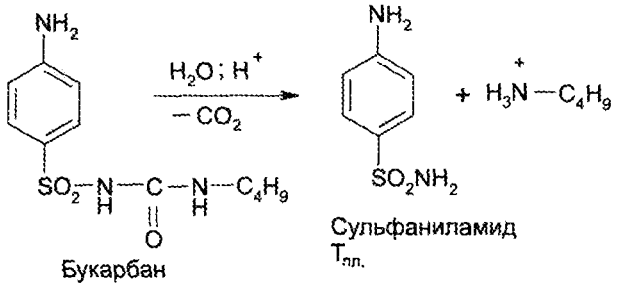


Реакция протекает количественно и используется для броматометрического определения лекарственных веществ данной группы при внутриаптечном контроле.

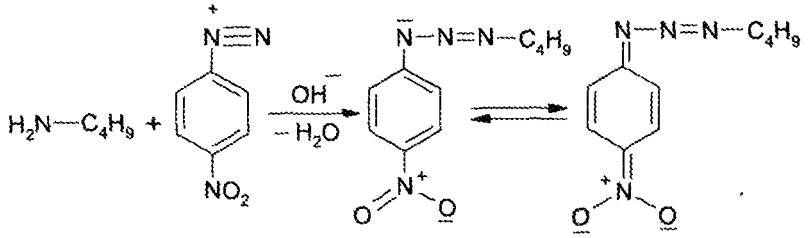
Сульфирование ароматического ядра является основой получения бензолсульфониламидов.

Гидролитическое расщепление

Гидролитическое расщепление — одна из характерных реакций, подтверждающих структуру бензолсульфониламидов. В результате гидролиза образуются продукты, которые могут быть легко охарактеризованы по особенностям химического строения. Это имеет важное значение для характеристики качества ЛС. Следует подчеркнуть, что гидролитическое разложение легче происходит в кислой среде. Щелочной гидролиз затруднен вследствие образования аниона, препятствующего атаке гидроксид-иона. Например:

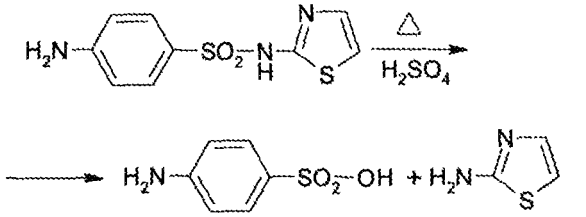


Бутиламин при добавлении щелочи всплывает на поверхность реакционной смеси в виде маслянистых капель с характерным запахом. Его можно перегнать с водяным паром и провести реакцию с диазотированным *п*-нитроанилином:



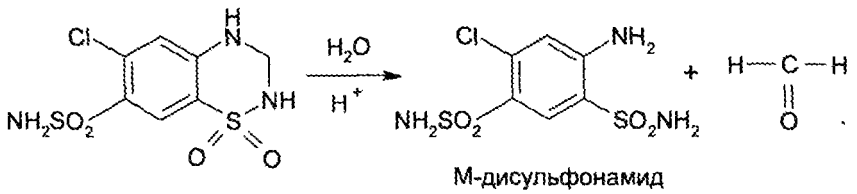
Триазен (красный)

При кислотном гидролизе норсульфазола образуется 2-аминотиазол, имеющий определенную $T_{пл}$:



2-Аминотиазол; $T_{пл.}$

Гидролиз дихлотиазида в кислой среде приводит к образованию мета-дисульфонамида и формальдегида:



М-дисульфонамид

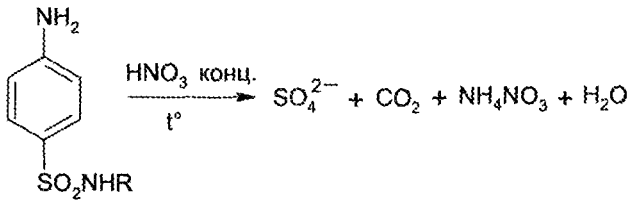
М-дисульфонамид идентифицируется по $T_{пл}$ (260–263 °С), а также по реакции диазотирования и азосочетания с β-нафтолом.

Для доказательства наличия формальдегида применяют реакцию конденсации с динатриевой солью кислоты хромотроповой (образуется краситель пурпурного цвета).

Реакцию можно использовать для количественного определения дихлотиазида с помощью метода ФЭК.

Определение сульфамидной серы

Для обнаружения сульфамидной серы вещество подвергают минерализации кипячением с кислотой азотной концентрированной:



$$SO_4^{2-} + Ba^{2+} \rightarrow BaSO_4\downarrow .$$

Сульфат бария может служить весовой формой для гравиметрического определения лекарственных веществ.

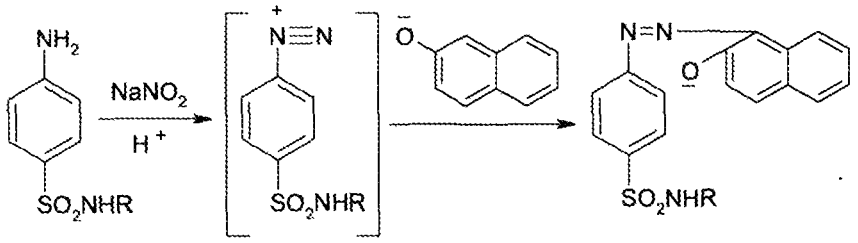
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЧАСТНЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛАМИДОВ

Производные амида сульфаниловой кислоты

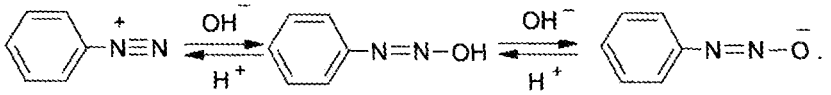
Для производных сульфаниламида характерен ряд химических превращений, связанных с наличием в их структуре первичной ароматической аминогруппы. Из-за неподеленной пары электронов на азоте амины ведут себя как нуклеофилы.

Диазотирование и азосочетание

Образование соли диазония происходит в кислой среде. Азосочетание требует оптимального значения pH раствора. Сочетание с β-нафтолом проводят в слабощелочной среде:



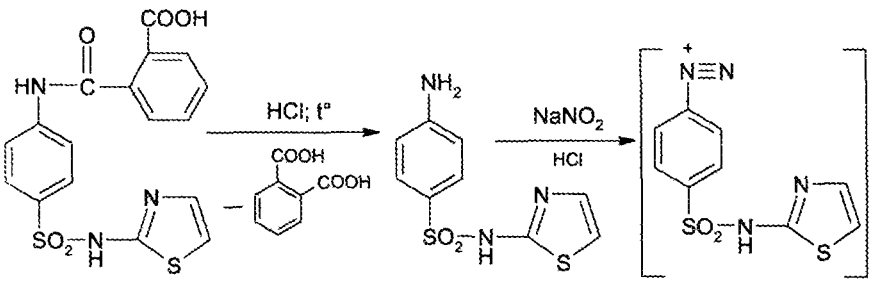
Сочетание с первичными аминами наиболее легко протекает в слабокислой среде. В сильнокислой среде (pH ~ 1—3) образуется соль амина, которая препятствует азосочетанию. В щелочной среде при pH ~ 10 преобладает свободный амин, соль диазония инактивируется вследствие образования диазотат-иона:



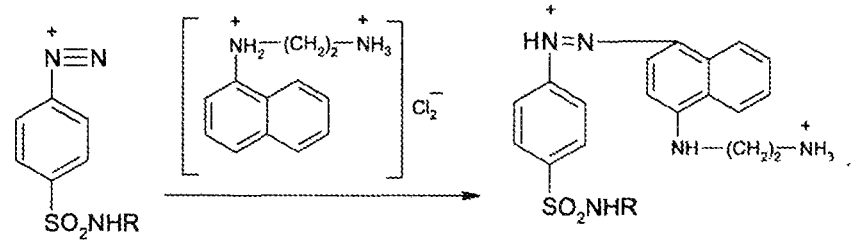
В связи с этим оптимальным условием азосочетания с фенолами является pH 9—10. Следует подчеркнуть, что β-нафтол с солью диазония сочетается в 10-м положении, а не в другом *о*-положении.

Реакция диазотирования и азосочетания с щелочным раствором β-нафтола в присутствии ацетата натрия рекомендована ГФ как общегрупповое испытание на подлинность лекарственных веществ, содержащих первичную ароматическую аминогруппу. При этом конечный продукт реакции представляет собой окрашенный осадок. Взаимодействие с нитритом натрия в кислой среде лежит в основе нитритометрического определения сульфаниламидов.

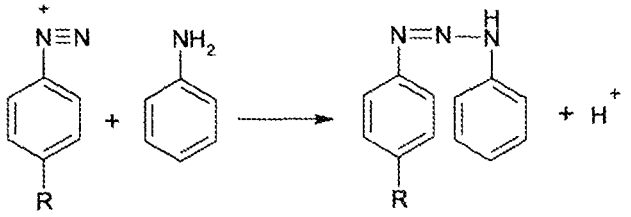
Лекарственные вещества с ацилированной аминогруппой (например, фталазол), вступают в реакцию диазотирования после кислотного гидролиза:



В качестве азосоставляющей может выступать амин, который в оптимальной области pH5–7 образует с солью диазония азокраситель основного характера. Наиболее широкое применение в качестве реагента нашел дихлорид N-(1-нафтил)-этилендиамина – реагент Браттона–Маршала:

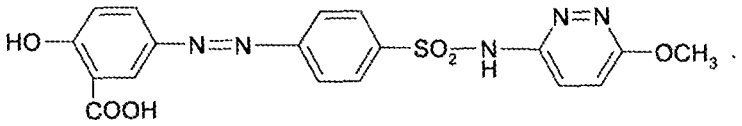


Азосочетание с первичными и вторичными аминами в нейтральной или слабощелочной среде (pH7–8) приводит к образованию диазоаминопроизводных (триазенов) за счет атаки электрофила – соли диазония – по азоту, а не по углероду кольца:



Триазен

К группе азокрасителей относится салазопиридазин, полученный на основе салициловой кислоты и сульфапиридазина:

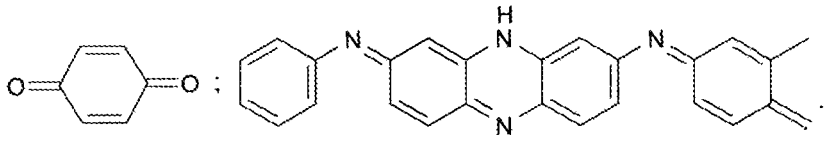


Окисление

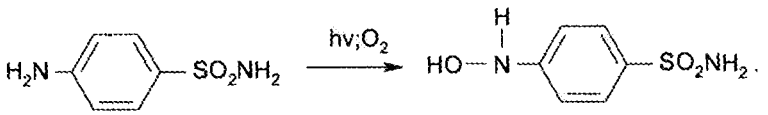
Сульфаниламиды легко окисляются даже под действием кислорода воздуха, что приводит к изменению их внешнего вида при хранении. Наиболее легко их окисление происходит в водных ра-

створах (пожелтение глазных капель сульфацил-натрия). Это определяет необходимость стабилизации растворов данных веществ антиоксидантами: сульфитом (метабисульфитом) натрия. Контроль их качества предусматривает определение цветности растворов.

При окислении веществ с первичной ароматической аминогруппой образуются различные структуры, содержащие системы сопряженных связей. Характер продуктов окисления зависит от природы окислителя. Установлено, что это могут быть:



Доказано, что одним из основных продуктов окисления сульфаниламида и норсульфазола кислородом воздуха и при участии света является гидроксиаминопроизводное:



Поскольку реакцию окисления катализируют соли тяжелых металлов, при испытании на чистоту лекарственных веществ этой группы (по ГФ) требуется определение примеси тяжелых металлов.

Взаимодействие сульфаниламидов с окислителями (калия бромат, хлорамин, калия дихромат и др.) является их общим свойством. Образование окрашенных продуктов, характерных часто только для одного из них, позволяет выбрать реактив для надежного определения соответствующего лекарственного вещества. Так, все сульфаниламиды реагируют с водорода пероксидом в присутствии железа (III) хлорида. Однако только стрептоцид дает при этом пурпурное окрашивание, вследствие чего данная реакция широко применяется для определения стрептоцида в различных лекарственных формах. Для уросульфана характерна реакция окисления нитритом натрия при нагревании с образованием продуктов красного цвета.

При окислении сульфаниламидов хлорамином в щелочной среде и сочетании с фенолами образуются индофеноловые красители. Эта реакция применяется для количественного ФЭК-определения лекарственных веществ этой группы.

Способность веществ данной группы к окислению проявляется при пиролизе; в результате образуются окрашенные плавы и газообразные продукты, по которым можно идентифицировать лекарственное вещество. Так, стрептоцид при пиролизе образует плав сине-фиолетового цвета, при этом выделяются анилин и аммиак. Если в структуре соединения имеется гетероатом серы, при пиролизе образуется сероводород.

Знание общих свойств бензолсульфаниламидов и их проявление в конкретном лекарственном веществе в соответствии с особенностями его строения позволяет выбрать методы анализа при решении любой профессиональной задачи.

Тема 12

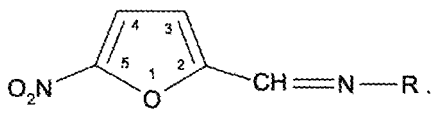
АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА, БЕНЗОПИРАНА, ПИРРОЛА, ПИРАЗОЛА, ИМИДАЗОЛА И ИНДОЛА

На основе гетероциклических систем создано множество современных ЛС. Получение многих из них стало возможным вследствие изучения биологической активности гетероциклических природных соединений. В свою очередь, изучение их синтетических аналогов служит основой для дальнейшего развития синтеза новых лекарств. В последнее время довольно широко применяется программа компьютерного моделирования лекарств.

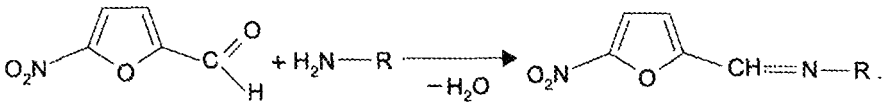
ЛС, относящиеся к данной группе, представляют собой разнообразные химические соединения, в которых проявляются закономерности, присущие другим классам и группам химических соединений.

1. ПРОИЗВОДНЫЕ 5-НИТРОФУРАНА

Фуран — пятичленный гетероцикл с гетероатомом кислорода; ему, как и бензолу, присуш ароматический характер. Лекарственные вещества данной группы используют как антибактериальные средства. Строение большинства из них можно представить общей формулой:



По строению эти вещества можно рассматривать как продукт конденсации альдегида 5-нитрофурфурола с соответствующим аминопроизводным:



Таким образом, лекарственные вещества данной группы построены по типу оснований Шиффа и содержат азометиновую связь — CH = N — (табл. 45).

Таблица 45. Производные 5-нитрофурана

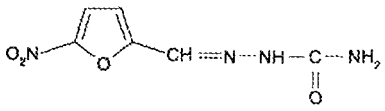
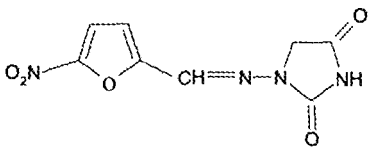
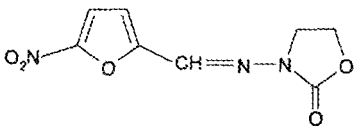
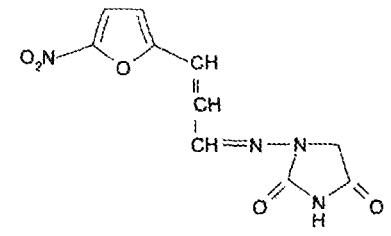
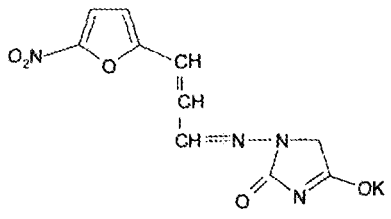
Химическая структура	Описание
	**Фурацилин – Furacilinum.** 5-Нитрофурфурола семикарбазон. Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире, растворим в щелочах. Лекарственные формы: таблетки, мазь. Антибактериальное средство
	**Фурадонин – Furadonin.** N-(5-Нитро-2-фурфурилиден)-1-аминогидантоин. Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде и 95% спирте, мало растворим в ацетоне. Антибактериальное средство. Лекарственная форма: таблетки
	**Фуразолидон – Furazolidonum.** N-(5-Нитро-2-фурфурилиден)-3-аминооксазолидон-2. Желтый или зеленовато-желтый порошок, практически нерастворим в воде и эфире, очень мало растворим в 95% спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антибактериальное и антипротозойное средство

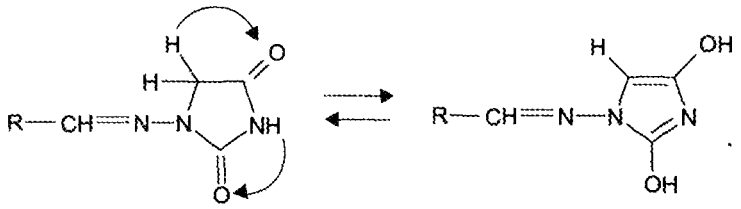
Таблица 45. Окончание

	**Фурагин – Furaginum.** N-(5-Нитро-2-фурил)-аллилиденаминогидантоин. Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и 95% спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антибактериальное средство
	**Фурагин растворимый – Furaginum solubile.** (Солафур). Калиевая соль фурагина. Лекарственные формы: таблетки, капсулы, смесь для приготовления раствора местного применения (содержит 10% фурагина растворимого и 90% натрия хлорида)

Кислотно-основные свойства

Производные 5-нитрофурана являются веществами кислотного характера. У фурацилина кислотные свойства обусловлены подвижным атомом водорода амидной группы в остатке семикарбазида.

Фурадонин проявляет кислотные свойства за счет кето-енольной и лактим-лактамной таутомерии в гидантоиновом фрагменте:

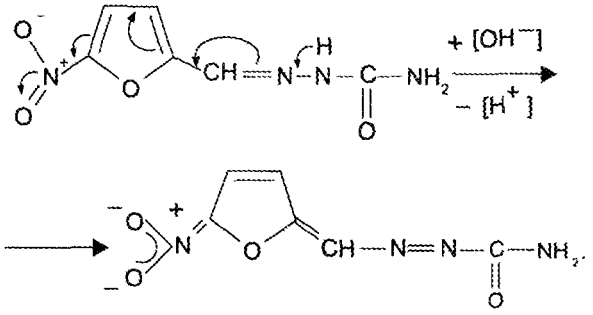


Лактим-лактамная таутомерия обусловливает также возможность существования фурагина в 2 формах – кислотной (лактамной) и солевой (лактимной).

У фуразолидона кислотные свойства выражены слабее, чем у других лекарственных веществ данной группы.

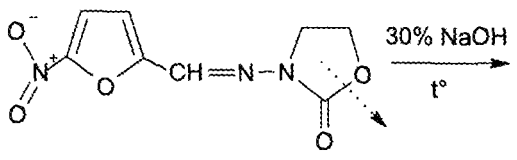
Кислотные свойства лекарственных веществ группы 5-нитрофурана проявляются в следующих видах взаимодействия:
– с водными растворами щелочей;
– с протофильными растворителями (пиридин, диметилформамид);
– с ионами тяжелых металлов.

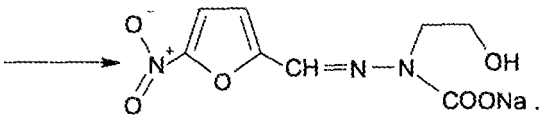
Все лекарственные вещества данной группы реагируют с раствором натрия гидроксида, при этом окраска становится более интенсивной. Поэтому реакция со щелочью является общегрупповой для данных веществ. Фурацилин при растворении в 10% растворе натрия гидроксида дает оранжево-красное окрашивание. Происходящее при этом депротонирование NH-кислотного центра вызывает перераспределение электронной плотности, что приводит к ионизации вещества и образованию новой сопряженной системы двойных связей с интенсификацией в результате указанных факторов окраски:



Темно-красное окрашивание при действии раствора натрия гидроксида на фурадонин обусловлено таутомерными превращениями в ядре гидантоина (см. выше), что также приводит к образованию дополнительных двойных связей и ионизации.

Фуразолидон дает бурое окрашивание с 30% раствором щелочи при нагревании, что связано с расщеплением лактонного цикла (ядро оксазолидона) и получением ионизированной соли:





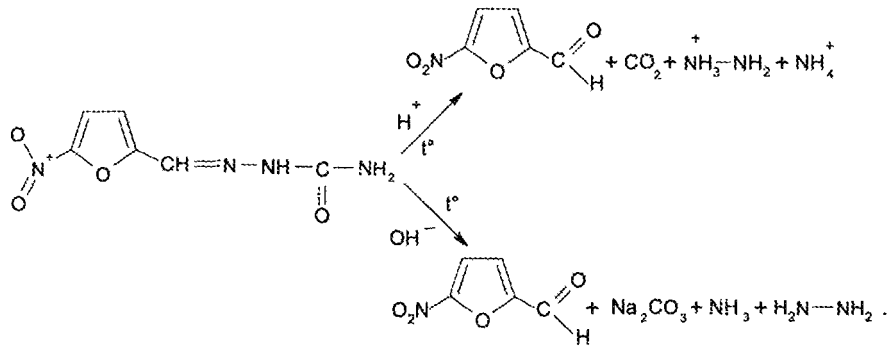
Реакция с групповым реагентом — раствором натрия гидроксида — лежит также в основе количественного фотометрического определения лекарственных веществ группы 5-нитрофурана и их препаратов.

За счет кислотных свойств производные 5-нитрофурана растворяются в протофильных растворителях (пиридин, диметилформамид) с образованием окрашенных анионов, которые с катионами щелочных металлов образуют соли разного цвета, что позволяет дифференцировать данные вещества.

Кислотный характер производных 5-нитрофурана дает возможность проводить реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов (Cu^{2+}, Co^{2+}, Ag^{+}). Эти реакции неспецифичны.

Гидролитическое расщепление

Данное свойство связано с наличием в структуре производных 5-нитрофурана азометиновой, амидной и сложноэфирной групп. Оно используется для отличия фурацилина от других веществ этого ряда. Являясь семикарбазоном, фурацилин подвергается гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде при нагревании с образованием соответствующих продуктов:



Методы количественного анализа

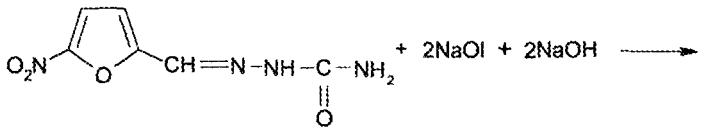
1) Кислотно-основное титрование в неводной среде. Как вещества кислотного характера производные 5-нитрофурана можно тит-

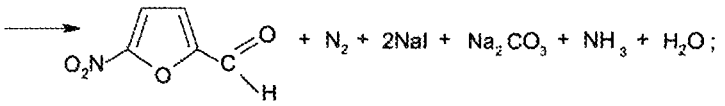
ровать в среде протофильных растворителей (диметилформамид, пиридин, бутиламин) стандартыми растворами метоксидов натрия или лития. Так, МФ (3 изд., т. III) рекомендует этот метод для фурадонина (среда — диметилформамид, титрант — 0,1 н. раствор лития метоксида), который титруется как одноосновная кислота.

2) Метод фотометрии основан на измерении поглощения света в видимой области спектра растворов производных 5-нитрофурана в протофильных растворителях (как окрашенных соединений, имеющих собственные хромофорные группы). Иногда для лучшей ионизации добавляют спиртовые или водные растворы щелочей.

3) Йодометрическое определение. Метод обратной йодометрии используется для количественного определения фурацилина, которое основано на окислении остатка гидразина йодом в щелочной среде. Щелочь необходима для гидролиза фурацилина и освобождения остатка гидразина. При этом образуется натрия гипойодит, который и окисляет фурацилин:

$$I_2 + 2NaOH \rightarrow NaI + NaOI + H_2O;$$





$$C_6H_6N_4O_4^{\circ} + 6OH^- - 4e \longrightarrow C_5H_3NO_4^{\circ} + CO_3^{2-} + N_2^{\circ} + NH_3^{\circ} + 3H_2O^{\circ} \quad | \ 1$$

$$OI^- + H_2O^{\circ} + 2e \longrightarrow I^- + 2OH^- \quad | \ 2$$

$$C_6H_6N_4O_4^{\circ} + 2OH^- + 2OI^- \longrightarrow C_5H_3NO_4^{\circ} + CO_3^{2-} + N_2^{\circ} + NH_3^{\circ} + H_2O^{\circ} + 2I^-$$

При дальнейшем добавлении кислоты серной идет реакция:

$$NaOI_{\text{(остаток)}} + NaI + H_2SO_4 \rightarrow I_2 + Na_2SO_4 + H_2O.$$

Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6.$$

При расчете M(1/z) фурацилина по данной методике z = 4.

Условия проведения методики (малое количество щелочи и короткое время действия реактива – 1–2 мин) должны обеспечить окисление только гидразина, но не альдегида фурфурола.

2. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОПИРАНА

Данная группа включает ЛС различного фармакологического действия: **производные кумарина** (антикоагулянты), **хромановые и фенилхромановые соединения** (витамины).

Производные кумарина

Эта группа включает этилбискумацетат (неодикумарин), фепромарон, аценокумарол (синкумар) (табл. 46).

Таблица 46. Производные кумарина

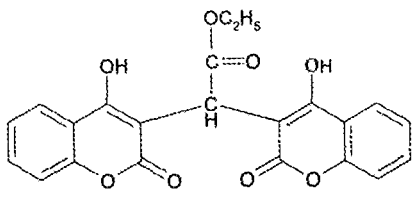
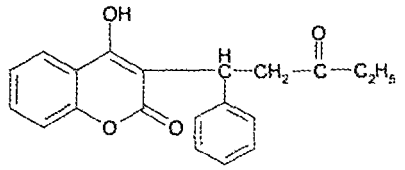
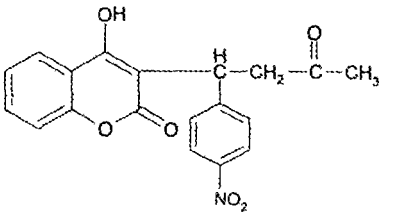
Химическая структура	Описание
	**Этилбискумацетат – Ethylbiscoumacetate.** (Неодикумарин). Этиловый эфир 4-гидрокси-α-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-1- бензопиран-3-ил)-2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-уксусной кислоты. Белый или со слегка кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, трудно – в ацетоне, мало растворим в 95% спирте и эфире. Лекарственная форма: таблетки. Антикоагулянт

Таблица 46. Окончание

	**Фепромарон – Fepromaron.** 3-α-Фенил-β-пропионил-3-этил-4-оксикумарин. Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, мало растворим в 95% спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антикоагулянт
	**Аценокумарол – Acenocumarol.** (Синкумар). 3-[α-(4-Нитрофенил)-β- ацетил-этил]-4-оксикумарин. Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Нерастворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антикоагулянт

В основе молекулы этилбискумацетата лежит ядро кумарина — лактона *о*-оксикоричной кислоты. С другой стороны, лекарственное вещество является сложным эфиром (этиловым) замещенной кислоты уксусной и содержит 2 енольных гидроксила. Эти структурные фрагменты обусловливают химические свойства и методы анализа этилбискумацетата и близких к нему по строению фепромарона и аценокумарола.

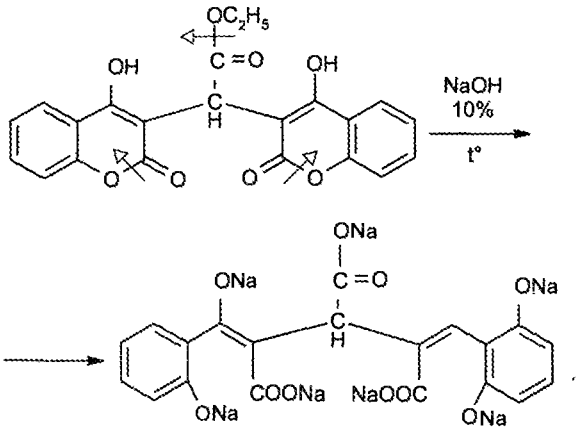
Кислотные свойства

Как енол этилбискумацетат относится к ОН-кислотам. Поэтому он реагирует с раствором натрия гидроксида (эту реакцию применяют при количественном определении), а также дает окрашенную комплексную соль с железа (III) хлоридом (реакция подлинности).

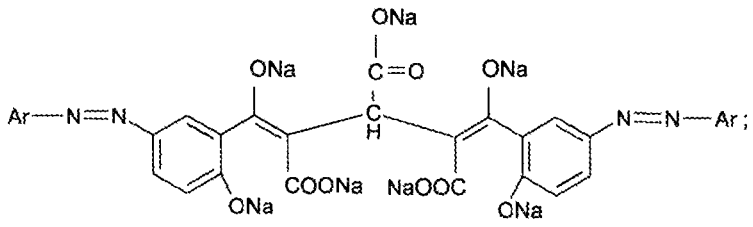
Гидролитическое разложение

Как лактон и сложный эфир неодикумарин подвергается гидролитическому разложению. Характер продуктов реакции зависит от условий ее проведения.

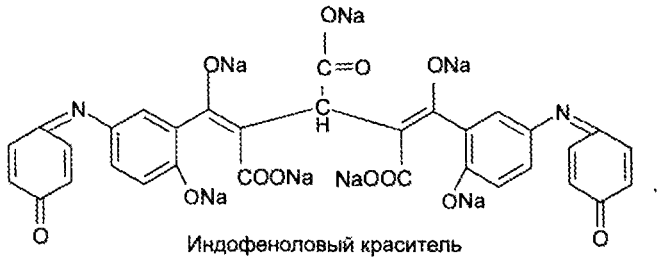
Так, при нагревании с 10% раствором натрия гидроксида идет раскрытие лактонного цикла с образованием фенолокислоты:



Продукт реакции (уже как фенол) можно идентифицировать с помощью реакций электрофильного замещения – образования азокрасителя (путем сочетания с солями диазония) и индофенолового красителя (с хинонимином):

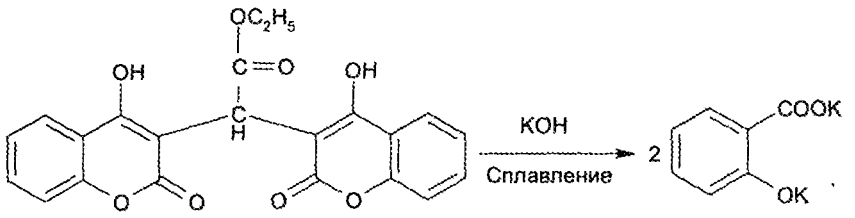


Азокраситель (вишнево-красного цвета)



Индофеноловый краситель
(синего цвета)

При гидролизе в жестких условиях (сплавление с кристаллическим натрия гидроксидом) происходит деструкция молекулы с образованием натриевой соли кислоты салициловой, которую идентифицируют с железа (III) хлоридом:



Гидроксамовая реакция

За счет лактонного цикла и сложно-эфирной группы неодикумарин вступает в гидроксамовую реакцию, что используют для его качественной и количественной оценки. Реакция не является специфичной, так как ее дают и другие сложные эфиры, лактоны, амиды, лактамы.

Для проведения реакции лекарственное вещество нагревают со щелочным раствором гидроксиламина. При этом образование гидроксамовой кислоты идет по 3 фрагментам молекулы: сложно-эфирной группы и 2 лактонным циклам. Затем получают окрашенную соль – гидроксамат железа (III) или гидроксамат меди (II).

Реакция ацетилирования

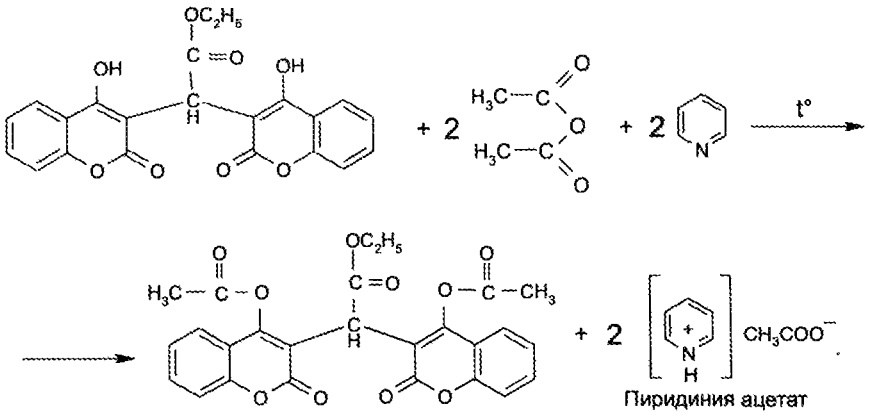
Енольные гидроксилы обусловливают способность неодикумарина давать сложные эфиры: при действии ангидрида уксусного идет реакция ацетилирования с образованием диацетата, который идентифицируют по $T_{пл}$. Данная реакция используется также для количественного определения (см. ниже).

Методы количественного определения

1) Алкалиметрия. За счет кислотных свойств неодикумарин после растворения в ацетоне титруют водным раствором натрия гидроксида. В этих условиях этилбискумацетат ведет себя как одноосновная кислота, образуя однозамещенную соль (енолят). $M_{(1/z)}$ в данном случае равна М лекарственного вещества.

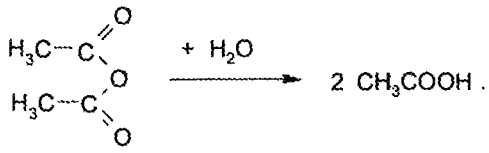
2) Кислотно-основное титрование в неводной среде. Навеску этилбискумацетата растворяют в протофильном растворителе (бутиламине) и титруют стандартным раствором лития гидроксида. Здесь лекарственное вещество ведет себя как двухосновная кислота и $M_{(1/z)}$ равна 1/2 М этилбискумацетата.

3) Ацетилирование. Метод основан на реакции этерификации. На 1-й стадии неодикумарин нагревают с ангидридом уксусным в присутствии пиридина. При этом образуется диацетат и выделяется кислота уксусная, связываемая пиридином:



Пиридиния ацетат

На 2-й стадии избыток ангидрида уксусного подвергают гидролизу, в результате чего образуется кислота уксусная:



На 3-й стадии выделившуюся кислоту уксусную оттитровывают стандартным 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание этилбискумацетата (в %) определяют по формуле:

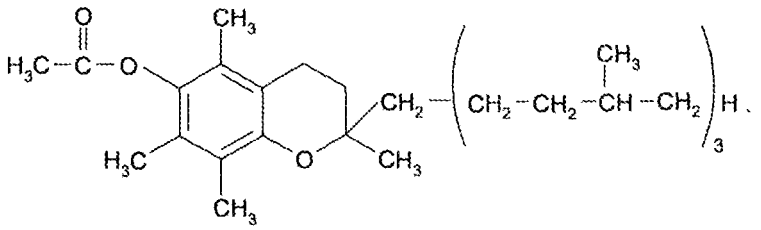
$$C = \frac{(V_{к.о} - V_{о.о}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a},$$

где $V_{к.о.} - V_{о.о}$ — разница объемов (0,1 М раствора натрия гидроксида,

пошедшего на титрование в контрольном и основном опытах), мл;
k — коэффициент поправки к титрованному раствору;
T — титриметрический фактор пересчета;
a — навеска, г.

Хромановые соединения
(Токоферола ацетат, витамин Е)

Токоферола ацетат — 6-ацетокси-2,5,7,8-тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-хроман:



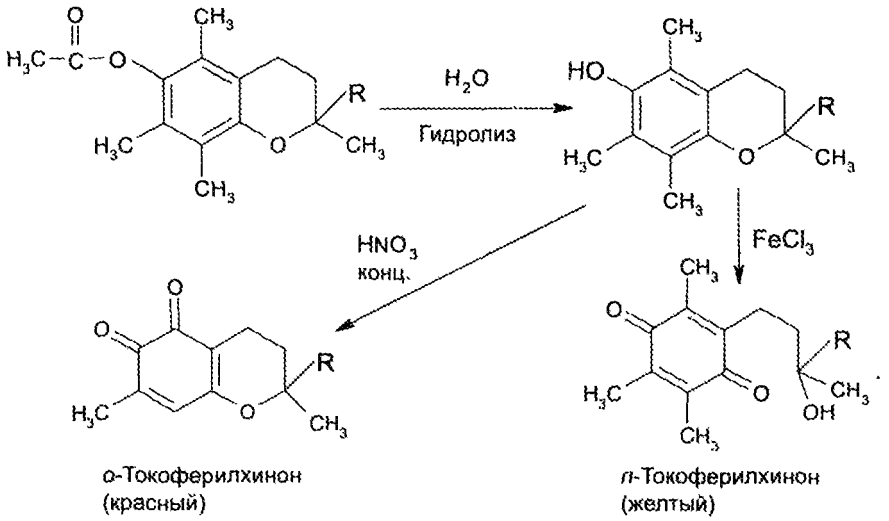
Светло-желтая прозрачная вязкая маслянистая жидкость со слабым запахом. На свету окисляется и темнеет. Практически нерастворим в воде, растворим в 95% спирте, очень легко в эфире, хлороформе и растительных маслах.

В основе молекулы токоферола лежит ядро хромана (бензодигидропирана). Применяется в виде сложного эфира (ацетата), который более устойчив.

Токоферол имеет характерное поглощение в УФ-области спектра с максимумом при 285 нм в абсолютном спирте.

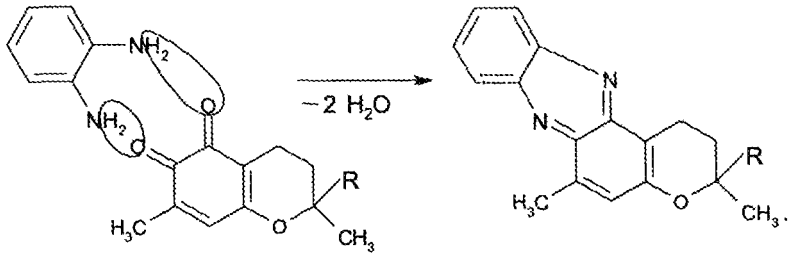
Восстановительные свойства

Характерным свойством токоферола ацетата является способность к окислению из-за наличия в молекуле лекарственного вещества фенольного гидроксила. Химическая структура продуктов окисления и их окраска зависят от характера окислителя. При действии хлорида железа (III), церия сульфата (IV) образуется *п*-токоферилхинон желтого цвета. Взаимодействие токоферола с сильными окислителями (например, с кислотой азотной концентрированной) приводит к образованию красного цвета *о*-токоферилхинона:



Слабые окислители действуют на токоферола ацетат только после гидролиза. При взаимодействии лекарственного вещества с железа (III) хлоридом ион Fe^{3+} восстанавливается до иона Fe^{2+}, который с *о*-фенантролином или α,α-дипиридилом образует хелатные комплексы оранжево-красного цвета.

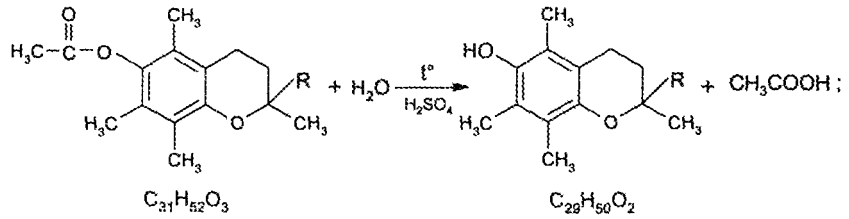
При конденсации продукта окисления токоферола кислотой азотной – *о*-токоферилхинона – с *о*-фенилендиамином образуется феназиновый краситель красно-оранжевого цвета с желто-зеленой флюоресценцией:

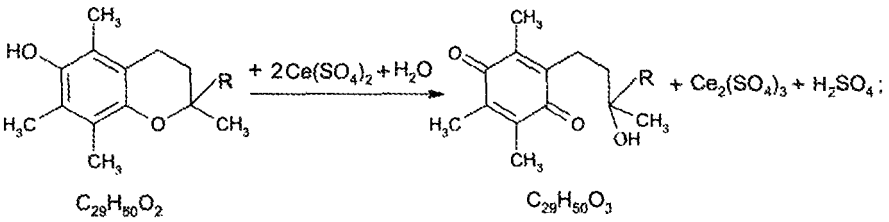


Количественное определение

Токоферола ацетат количественно определяют цериметрически, используя выраженные восстановительные свойства лекарственно-

го вещества. После предварительного гидролиза токоферола ацетата (нагревание с раствором кислоты серной) образовавшийся токоферол титруют стандартным раствором церия (IV) сульфата. При этом токоферол окисляется до *n*-токоферилхинона:

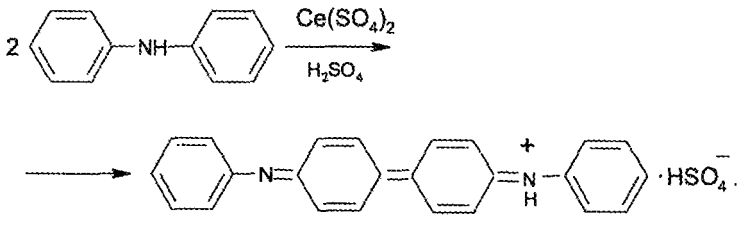




$$C_{29}H_{50}O_2^{0} + H_2O\ ^{0} - 2e = C_{29}H_{50}O_3^{0} + 2H^{+} \quad \Big|1$$
$$2\ Ce^{4+} \qquad\qquad + 2e = 2\ Ce^{3+} \quad \Big|1\ .$$

Как видно из уравнения реакции, $M_{(1/2)}$ равна 1/2 М токоферола ацетата.

В качестве индикатора применяют дифениламин (бесцветный), который в точке эквивалентности окисляется избыточной каплей титранта до окрашенного в синий цвет дифенилдифенохинондиимина сульфата:



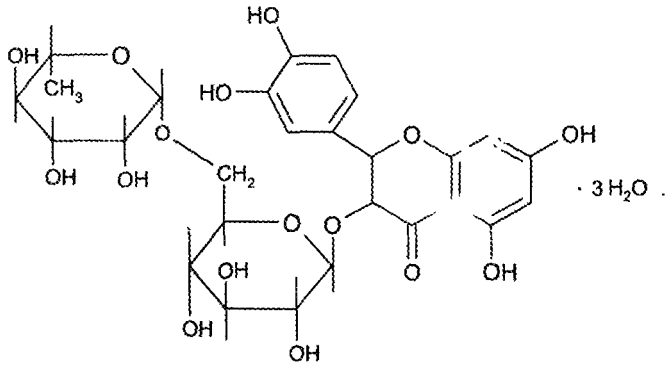
Дифенилдифенохинондиимина гидросульфат (синего цвета)

Легкая окисляемость токоферола ацетата, особенно на свету, является причиной его нестабильности при хранении.

Фенилхромановые соединения

К данной группе лекарственных веществ относятся флавоноиды (витамины группы Р) – рутозид (рутин), кверцетин и дигидрокверцетин.

Рутозид (Rutosidum) – 3-рутинозид кверцетина или 3-рамногликозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлавон:



Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в 95% спирте, практически нерастворим в растворах кислот, эфире, хлороформе, ацетоне и бензоле, растворим в разбавленных растворах едких щелочей.

По химическому строению рутозид является гликозидом. Сахарная часть (дисахарид рутиноза) включает D-глюкозу и L-рамнозу. Агликон – кверцетин, относится к флаваноидам, содержащим ядро хромана (дигидробензпирана).

Для рутозида характерно поглощение в УФ-области спектра при 2 максимумах – 259 и 362,5 нм. Это свойство используется для определения подлинности, доброкачественности (при идентификации примеси кверцетина) и количественного анализа.

Кислотные свойства

Наличие фенольных гидроксилов придает соединению кислотные свойства и, как следствие, способность растворяться в разбавленных щелочах с углублением окрашивания до желто-оранжевого цвета.

Образование азокрасителей

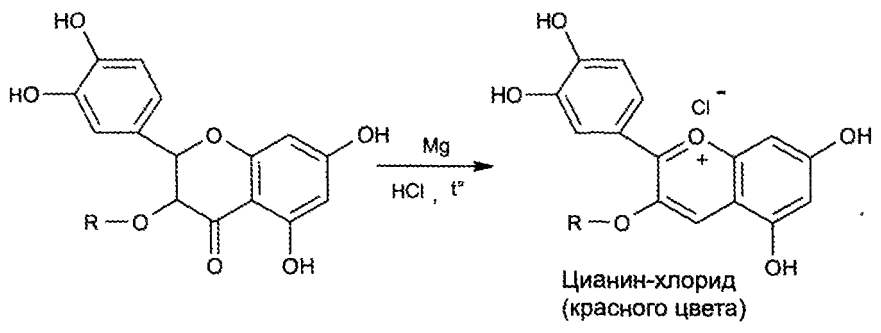
Как фенол рутозид способен вступать в реакцию азосочетания с образованием азокрасителя. Для этого необходимо сначала получить соль диазония и добавить ее к щелочному раствору рутина. При этом появляется темно-красное окрашивание.

Реакции на сахарный компонент

Являясь гликозидом, рутозид дает положительную реакцию на сахарный компонент с реактивом Фелинга, что позволяет отличить его от кверцетина (агликона). Для этого рутозид предварительно подвергают кислотному гидролизу при нагревании, в результате чего разрушается гликозидная связь и освобождаются сахара, обладающие восстановительными свойствами. Далее при кипячении с реактивом Фелинга образуется красный осадок меди (I) оксида.

Образование пирилиевых солей (цианидиновая проба)

Специфической реакцией подлинности на рутозид и кверцетин является цианидиновая проба. Она основана на образовании окрашенных пирилиевых солей при восстановлении водородом флавоноидного фрагмента. Для этого на спиртовой раствор рутозида действуют кислотой хлороводородной концентрированной и порошком магния. Появляется красное окрашивание, присущее цианин-хлориду, — соли бензопирилия или бензопироксония:



Цианин-хлорид
(красного цвета)

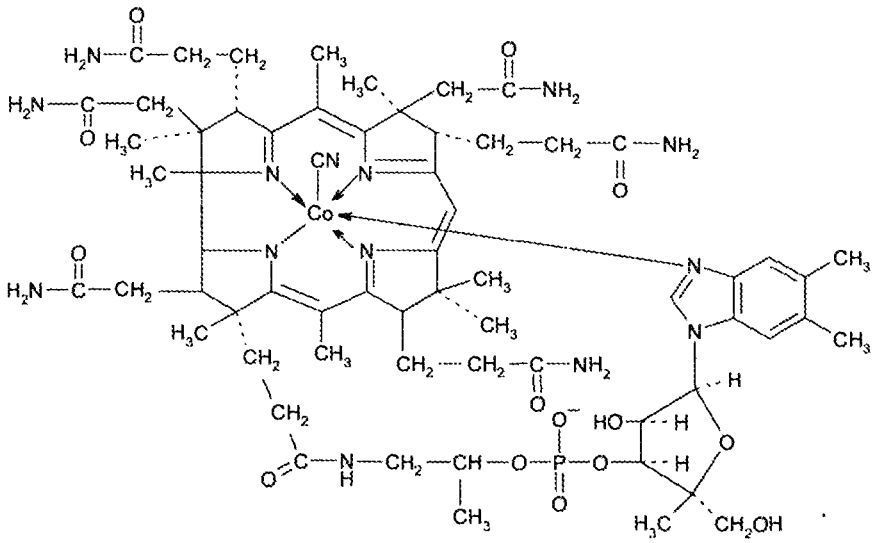
Количественное определение

За счет ароматичности системы и наличия сопряженных двойных связей в сочетании с карбонильной группой для рутозида характерно поглощение в УФ-области спектра. Измеряют оптическую плотность спиртового раствора лекарственного вещества при определенной длине волны.

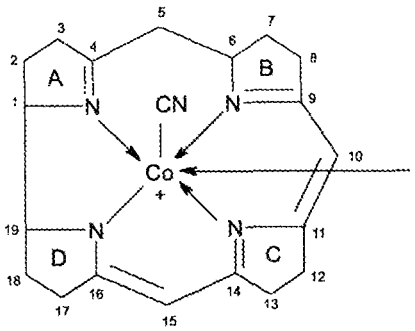
3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛА

Витамины группы B_{12}

К ЛС данной группы относятся цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид. По своей структуре витамин B_{12} — это кобальтовый комплекс нуклеотида бензимидазола и макроциклической корриновой системы:



Нуклеотидная часть молекулы включает нуклеиновое основание (5,6-диметилбензимидазол), углеводный фрагмент (рибоза) и остаток фосфорной кислоты. Корриновая система состоит из 3 пирролиновых циклов (A, B, C) и 1 пирролидинового (цикл D):



В центре этой системы находится атом кобальта, который соединен координационными связями с гетероатомами азота 3 пирролиновых циклов и 4-й ковалентной связью — с атомом азота пирролидинового кольца D.

Кроме того, кобальт соединен ковалентной связью с цианогруппой и координационной связью с гетероатомом азота 5,6-диметилбензимидазола нуклеотидной части молекулы. Связь кобальта с остатком кислоты фосфорной является электровалентной, т.е. положительный заряд кобальта частично нейтрализован отрицательным зарядом кислоты фосфорной. Таким образом, цианокобаламин представляет собой одновременно и хелат, и внутреннюю соль, где катионом является корриновый фрагмент, а анионом - нуклеотидная часть.

В корриновой части имеются 3 ацетамидные группы (в положениях 2, 7, 18) и 4 пропионамидные (во положениях 3, 8, 13, 17), а также 8 метильных групп. Причем в 17-м положении амидная группа замещена остатком аминоспирта.

Таким образом, нуклеотидная и корриновая части молекулы соединены между собой:

1) пептидной и сложной эфирной связью (через 1-аминопропанол-2, этерифицированный кислотой фосфорной). Поскольку последняя этерифицирована также рибозой, витамин B_{12} можно рассматривать и как диэфир;

2) координационной связью атома кобальта с гетероатомом азота бензимидазола;

3) электровалентной связью между остатком фосфорной кислоты и атомом кобальта.

В молекуле цианокобаламина имеется несколько ассиметрических атомов углерода, поэтому лекарственные вещества этой группы оптически активны (левовращающие).

Оксикобаламин отличается от цианокобаламина тем, что атом кобальта связан не с CN-группой, а с оксигруппой. Кроме того, он является солью (гидрохлоридом).

В кобамамиде атом кобальта соединен ковалентной связью не с CN-группой, а с β-5'-дезоксиаденозильным остатком.

Физические и физико-химические свойства

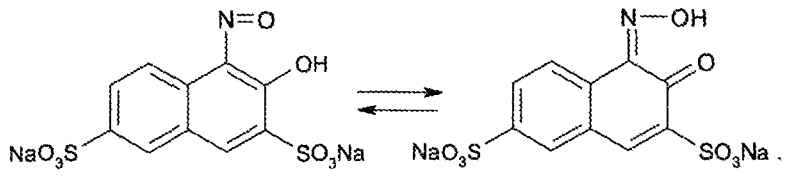
По внешнему виду цианокобаламин, оксикобаламин и кобамамид — кристаллические порошки темно-красного цвета. Цианокобаламин умеренно и медленно растворим в воде, растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне. Кобамамид трудно растворим в воде; оксикобаламин растворим в воде.

Все указанные лекарственные вещества поглощают свет в УФ- и видимой областях спектра. Поэтому спектрофотометрия широко используется в их анализе: для идентификации, количественной оценки, определения поглощающих примесей. Спектр поглощения цианокобаламина характеризуется 3 полосами поглощения с максимумами при 278, 361 и 550 нм. Поглощение при 278 нм обусловлено наличием фрагмента 5,6-диметилбензимидазола, при 361 нм — корриновой системой с 6 сопряженными двойными связями, при 550 нм — наличием атома кобальта.

Методы анализа

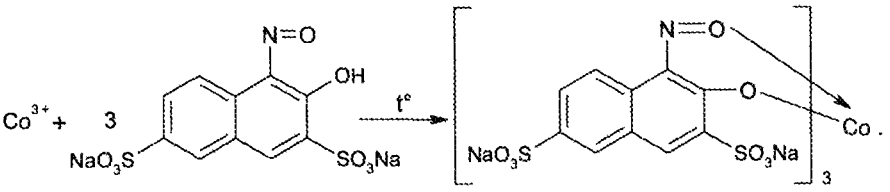
Кроме определения спектральных характеристик, при испытании на подлинность проводят реакции на кобальт и цианогруппу.

Определение кобальта. Предварительно кобальт переводят в ионогенное состояние, для чего лекарственное вещество сплавляют с калия гидросульфатом. Затем плав нейтрализуют щелочью; добавляют кислоту уксусную и натрия ацетат (буферная смесь), а затем раствор нитрозо-R-соли (1-нитрозо-2-нафтол-3,6-дисульфонат натрия):



Нитрозо-R-соль (в 2 таутомерных формах)

Появляется красное окрашивание, сохраняющееся после прибавления кислоты хлороводородной и кипячения. Последнее указывает на прочность комплекса, образованного трехвалентным кобальтом с реактивом:



Определение цианогруппы. Навеску цианокобаламина нагревают в пробирке с кислотой щавелевой, под действием которой выделяется кислота циановодородная. Последнюю обнаруживают с помощью фильтровальной бумаги, смоченной раствором бензидина и меди (II) ацетата, в результате чего образуется окрашенное в синий цвет комплексное соединение.

Цианокобаламин (а также оксикобаламин и кобамид) **количественно** определяют спектрофотометрически с применением стандартного образца лекарственного вещества.

Стабильность и хранение

Цианокобаламин неустойчив в кислой и щелочной средах, так как при этом идет его инактивация как витамина. Наибольшая устойчивость цианокобаламина наблюдается при pH 4,0–6,0. Оксикобаламин и кобамамид устойчивы в слабокислых буферных средах.

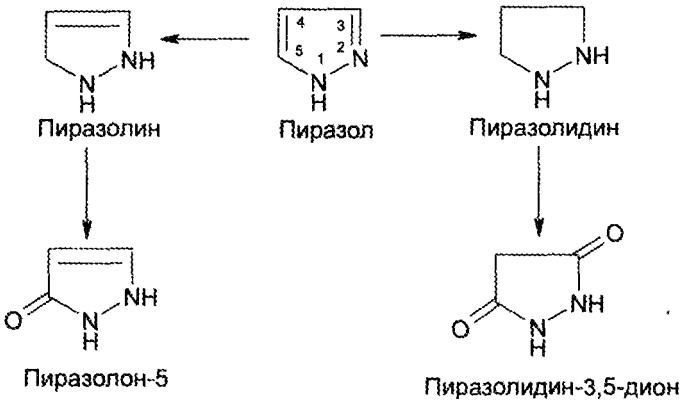
Микрофлора поглощает витамины B_{12}, поэтому необходимо предусмотреть хранение в асептических условиях. Окислители, восстановители, соли тяжелых металлов также инактивируют эти вещества.

Цианокобаламин хранят в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре; кобамамид - при температуре не выше 5 °С, а оксикобаламин – при температуре не выше 10 °С (последние два лекарственных вещества являются термолабильными).

4. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА

Пиразол – пятичленный гетероцикл ароматического характера с 2 гетероатомами азота в 1-м и 2-м положении. В медицине приме-

няются производные пиразолина (частично гидрированной системы); окисленная его форма — пиразолон-5:



К этой группе относятся антипирин, анальгин и пропифеназон; другое лекарственное вещество — бутадион является производным пиразолидин-3,5-диона (табл. 47). Препараты этого ряда относятся к группе анальгетиков-антипиретиков.

Таблица 47. Производные пиразола

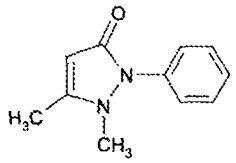
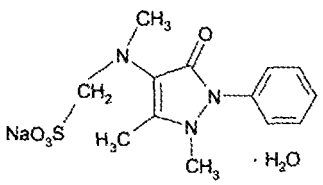
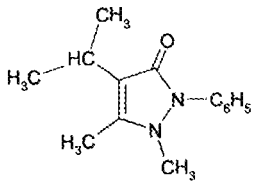
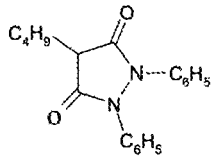
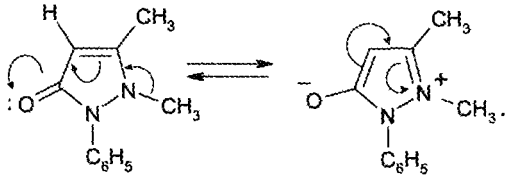
Химическая структура	Описание
	**Феназон** (антипирин) – **Phenazonum** (antipyrinum). 1-Фенил-2,3-диметилпиразолон-5. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, трудно растворим в эфире. Лекарственная форма: таблетки
	**Метамизол-натрий** (анальгин) – **Metamizolum natrium** (analginum). 1-Фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия. Белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок. В присутствии влаги быстро

Таблица 47. Окончание

	разлагается. Растворим в 1,5 частях воды, 160 частях 95% спирта, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций
	**Пропифеназон – Propyphenazonum.** 1-Фенил-2,3-диметил-4-изопропил-пиразолон-5. Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, метиленхлориде, хлороформе и эфире.
	**Фенилбутазон** (бутадион) – **Phenylbutazonum** (butadionum). 1,2-Дифенил-4-бутилпиразолидин-дион-3,5 Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко растворим в хлороформе, эфире, ацетоне и растворе натрия гидроксида, практически нерастворим в разведенных кислотах

Антипирин и анальгин растворимы в воде, что связано с особенностями их химического строения. Анальгин является натриевой солью замещенной серной кислоты. Растворимость антипирина в воде обусловлена его способностью образовывать при растворении в воде внутреннюю соль (цвиттер-ион) или бетаиновую структуру, которая хорошо сольватируется водой:



Цвиттер-ион (бетаин)

Для производных пиразолона характерно поглощение в ИК- и УФ-областях спектра. УФ-спектры имеют 2 максимума: в интервалах 243—245 нм и 265—275 нм. Данное свойство используется как для идентификации, так и для количественной оценки препаратов в лекарственных формах.

Химические свойства и методы анализа

Кислотно-основные свойства

Производные пиразолона имеют слабо выраженный основный центр — гетероатом азота во 2-м положении. Атом азота в 1-м положении практически не проявляет основных свойств из-за влияния атома кислорода карбонильной группы и фенильного радикала.

Таким образом, антипирин является слабым однокислотным основанием. Водный раствор его нейтрален (pH 6,0—7,5).

Анальгин — натриевая соль довольно сильной замещенной сульфокислоты, поэтому его водные растворы имеют нейтральную реакцию среды (pH 6,0—7,5).

Как азотсодержащие органические основания лекарственные вещества группы пиразолона образуют с общеалкалоидными реактивами осадки комплексных солей. Следует отметить особенность проведения реакции с реактивом Люголя (раствор йода в калия йодиде). Антипирин с раствором йода сначала образует бесцветный йодопирин, поэтому при добавлении первых капель реактива наблюдается обесцвечивание йода, а затем (при избытке реактива) выпадает бурый осадок комплексной соли — перйодида.

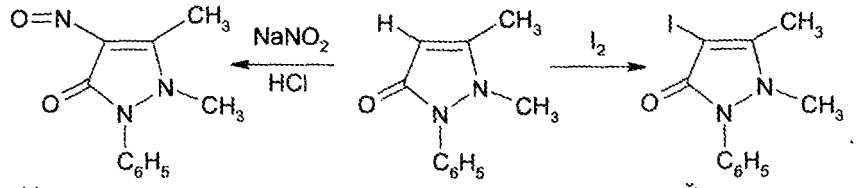
При действии на анальгин первых капель реактива идет окисление лекарственного вещества с образованием окрашенных продуктов, а при добавлении избытка реактива образуется осадок перйодида (или полийодида) анальгина.

Частные реакции

Антипирин

1) Реакция комплексообразования. За счет способности давать в водном растворе цвиттер-ион антипирин образует с железа (III) хлоридом комплексную соль красного цвета, обесцвечивающуюся при добавлении минеральных кислот.

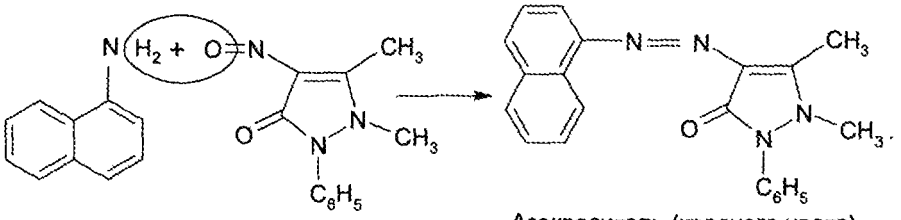
2) Реакции электрофильного замещения. Вследствие образования бетаиновой структуры и ее ароматического характера антипирин вступает в S_E-реакции по 4-му положению. Электрофилами являются нитрозо- и нитропроизводные, а также галогены. Поэтому в отличие от анальгина антипирин не окисляется растворами йода и натрия нитрита в кислой среде, а образует продукты замещения:



Нитрозоантипирин (зеленый) Йодопирин (бесцветный)

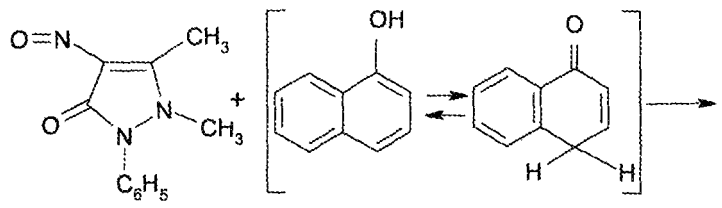
Реакция образования нитрозоантипирина применяется для идентификации антипирина и для его количественного определения методом ФЭК. Эта реакция может быть использована также для открытия нитрит-иона.

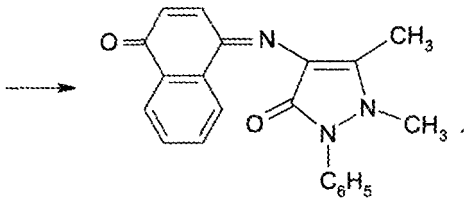
На основе нитрозоантипирина можно получить азокраситель при взаимодействии с 1-нафтиламином:



Азокраситель (красного цвета)

Индофеноловый краситель образуется при сочетании нитрозоантипирина с 1-нафтолом (в кето-форме):





Индофеноловый (полиметиновый) краситель

Реакция взаимодействия с йодом лежит в основе количественного определения антипирина йодометрическим методом. При действии на антипирин избытка титрованного раствора йода образуется йодопирин (см. выше) и выделяется кислота йодоводородная, которую связывают натрия ацетатом, чтобы предотвратить обратную реакцию. Поскольку йодопирин может адсорбировать йод, для его извлечения добавляют хлороформ. Избыток йода титруют натрия тиосульфатом – до обесцвечивания хлороформного слоя. Параллельно проводят контрольный опыт.

Анальгин

1) Реакции окисления. Анальгин проявляет выраженные восстановительные свойства, которые обусловлены наличием неустойчивой, частично гидрированной системы пиразолина и гидразиновой группировки. Кроме того, его реакционная способность усилена радикалом при C_4. Способность к окислению определяет реакции идентификации, метод количественного анализа и особенности хранения.

В качестве окислителей для идентификации анальгина используют: железа (III) хлорид, серебра нитрат, натрия нитрит, калия йодат и др.

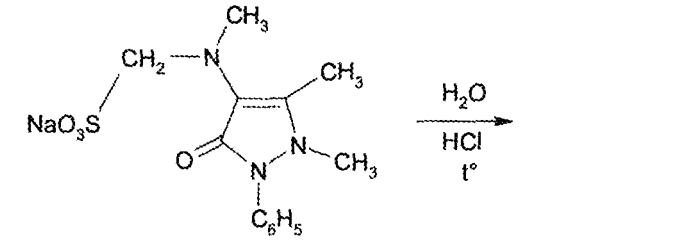
Анальгин с раствором серебра нитрата сначала дает белый осадок соли серебра, затем окрашенный продукт окисления с выделением осадка металлического серебра.

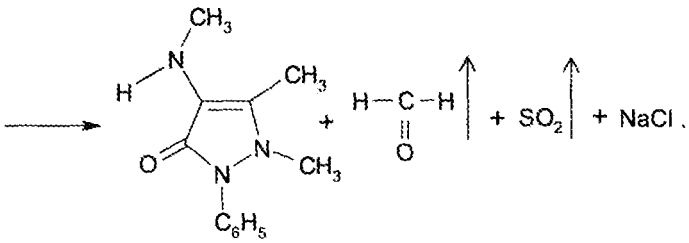
При взаимодействии анальгина с калия йодатом в кислой среде сначала наблюдается малиновое окрашивание (продукты окисления анальгина), затем, вследствие восстановления йодата калия до йода, – образование бурого осадка перйодида.

Анальгин дает также реакцию образования берлинской лазури.

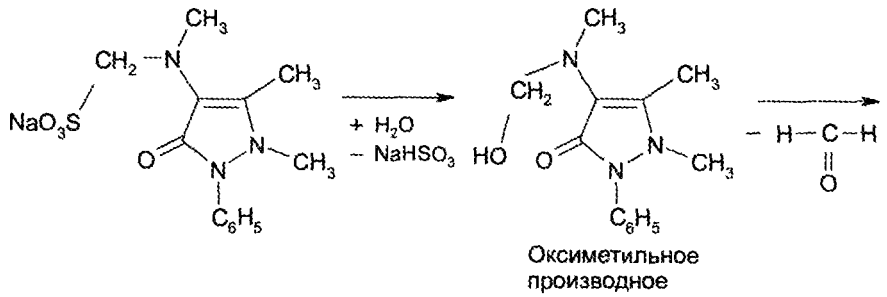
2) Реакции гидролитичекого расщепления. Анальгин подвергается гидролитическому расщеплению в кислой, нейтральной и щелоч-

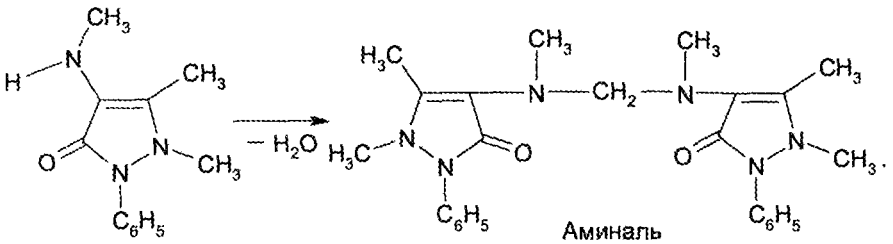
ной среде, особенно при нагревании. Реакция кислотного гидролиза используется для идентификации анальгина: серы (IV) оксид и формальдегид обнаруживают по запаху. Кроме того, наличие формальдегида можно подтвердить реакцией образования ауринового красителя с кислотой хромотроповой или кислотой салициловой:





3) Стабильность анальгина связана с его способностью к гидролитическому разложению и окислению. В водном растворе анальгин образует равновесную систему, включающую непосредственно лекарственное вещество и продукты его разложения — оксиметильное производное, натрия гидросульфит, формальдегид, метиламиноантипирин и образующийся при взаимодействии 2 последних веществ аминаль:





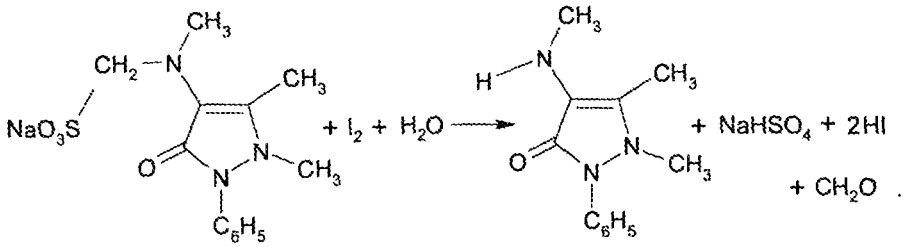
Метиламиноантипирин Аминаль

Под действием света и кислорода воздуха может происходить окисление анальгина. Поэтому ГФ нормирует прозрачность, а вследствие возможного гидролиза — кислотность и щелочность.

При испытании на чистоту определяется также потеря массы при высушивании, так как анальгин является кристаллогидратом.

4) Количественное определение. На способности анальгина к окислению основано его количественное определение йодометрическим методом. При этом идет окисление сульфитной серы до сульфатной. Во избежание преждевременного гидролиза лекарственного вещества навеску растворяют в спирте (колба сухая!), прибавляют 0,01 н. раствор кислоты хлороводородной для разложения анальгина и титруют 0,1 н. раствором йода до желтого окрашивания. Кислота необходима для гидролиза остатка натрия метиленсульфоната и предотвращения окисления выделяющегося формальдегида (альдегиды окисляются в щелочной среде).

Суммарное химическое уравнение методики выглядит следующим образом:



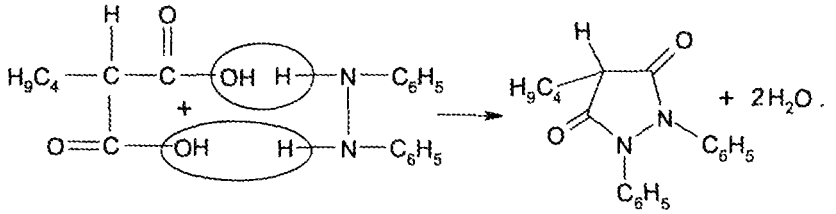
Пропифеназон

В отличие от антипирина пропифеназон проявляет выраженные восстановительные свойства. Это связано с его принадлежностью к

производным частично гидрированного пиразолина и наличием алкильного радикала при C_4, препятствующего S_E-реакциям, характерным для антипирина. Пропифеназон (подобно анальгину) окисляется даже слабыми окислителями. Так, при действии на водно-спиртовой раствор пропифеназона нескольких капель раствора железа (III) хлорида возникает красно-коричневое окрашивание, переходящее после добавления кислоты хлороводородной в желтое.

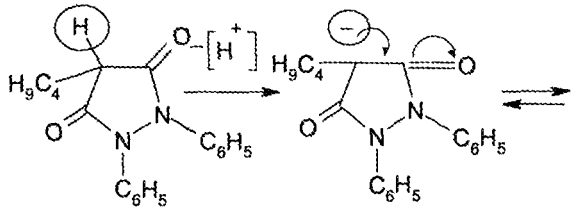
Фенилбутазон

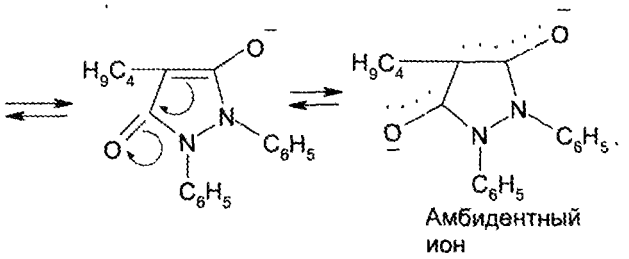
По химическому строению является циклическим гидразидом бутилмалоновой кислоты и 1,2-дифенилгидразина:



Фенилбутазон поглощает свет в УФ- и ИК- областях спектра, что используется для его идентификации. УФ-спектры имеют одну полосу поглощения с максимумом при 240 нм в нейтральной и кислой средах и при 264 нм – в щелочной среде.

1) Кислотно-основные свойства. Фенилбутазон (как СН-кислота) проявляет кислотные свойства за счет подвижного атома водорода у C_4, стоящего рядом с электроотрицательными карбонильными группами и, как следствие, способности к кето-енольной таутомерии. В щелочной среде идут депротонирование СН-кислотного центра и образование мезомерно-стабилизированных ионов:

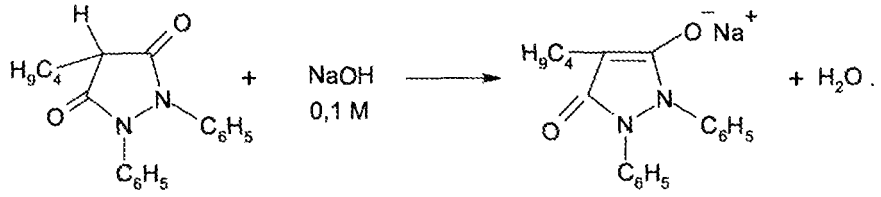




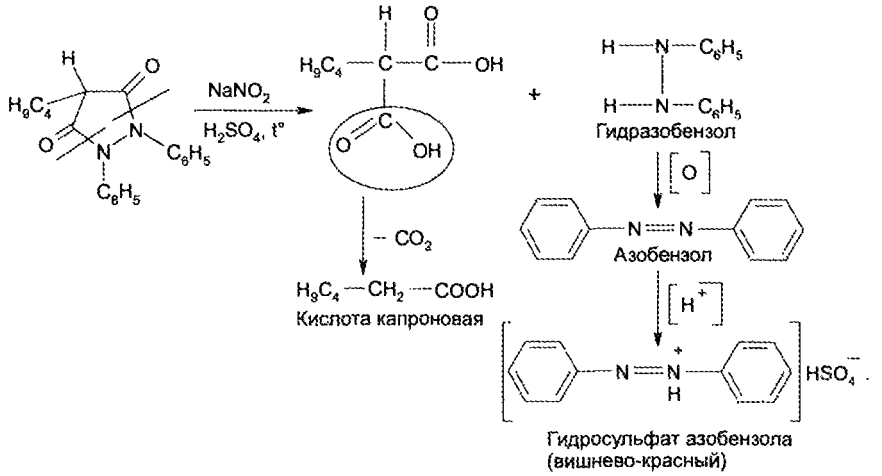
Таким образом, в растворах щелочей фенилбутазон находится в виде амбидентного иона.

За счет выраженных кислотных свойств фенилбутазон образует нерастворимые окрашенные комплексные соли с ионами тяжелых металлов. Так, реакция с раствором меди (II) сульфата используется для определения подлинности фенилбутазона (образуется осадок серо-голубого цвета).

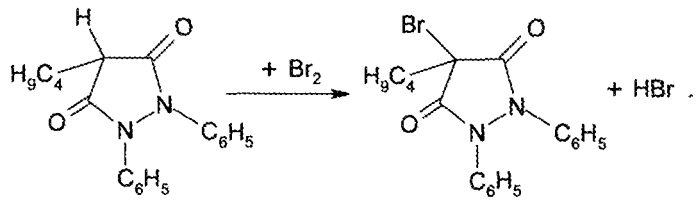
Кислотные свойства фенилбутазона лежат в основе его количественного определения методом алкалиметрии. При этом навеску фенилбутазона титруют 0,1 М стандартным раствором натрия гидроксида в среде ацетона, который растворяет лекарственное вещество и препятствует гидролизу образующейся натриевой соли:



2) Реакции окисления. Фенилбутазон как производное полностью гидрированной системы довольно устойчив к окислению. Поэтому он окисляется только в жестких условиях, например при действии кристаллического натрия нитрита в присутствии концентрированной H_2SO_4 при нагревании. В данной реакции фенилбутазон как циклический гидразид подвергается гидролитическому расщеплению с образованием кислоты бутилмалоновой и гидразобензола. Кислота бутилмалоновая декарбоксилируется (наблюдается выделение пузырьков CO_2), а гидразобензол окисляется до азобензола с вишнево-красным окрашиванием:



3) Реакции электрофильного замещения. Атом водорода при C_4 может замещаться на электрофилы (например, Br^+). При действии бромной воды образуется бромзамещенное вещество, имеющее определенную $T_{пл}$:

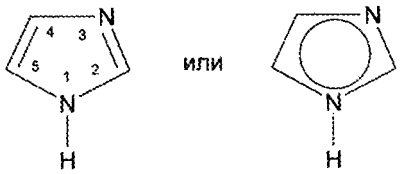


Данная реакция может быть использована для количественного определения фенилбутазона броматометрическим методом (титрант — 0,1 н. раствор калия бромата в присутствии калия бромида в сернокислой среде).

5. ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

У имидазола — 1,3-диазола — гетероатомы азота неравноценны по своим свойствам. Азот в 1-м положении — «пиррольный». Его пара электронов находится в сопряжении с двойными связями при образовании ароматического цикла. Отсюда атом водорода в 1-м положении приобретает некоторую подвижность, обусловливая сла-

бые кислотные свойства. Гетероатом азота в 3-м положении — «пиридиновый». Это центр основности, так как пара электронов локализована на гетероатоме N_3:



К этой группе относятся лекарственные вещества, различные по химическому строению и медицинскому применению (табл. 48).

Таблица 48. Производные имидазола

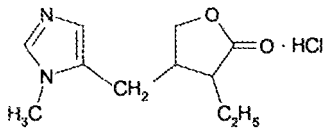
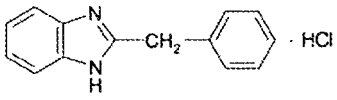
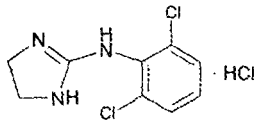
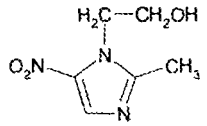
Химическая структура	Описание
	**Пилокарпина гидрохлорид – Pilocarpini hydrochloridum.** (3S,4R)-3-Этил-4-[1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]дигидро-3H-фуран-2-она гидрохлорид или (3-этил-4,5-дигидрофуранон-2)-метилен-1-метилимидазола гидрохлорид. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Лекарственные формы: глазные капли, глазные пленки, глазная мазь
	**Бендазола гидрохлорид** (дибазол) – **Bendazoli hydrochloridum** (dibazolum). 2-Бензилбензимидазола гидрохлорид или 2-(фенилметил)-1H-бенз-имидазола гидрохлорид. Белый или белый со слегка серовatым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен. Трудно растворим в воде и хлороформе, легко растворим в спирте, мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций

Таблица 48. Окончание

	**Клонидина гидрохлорид** (клофелин) – **Clonidini hydrochloridum** (clophelinum). 2-(2,6-Дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид. Белый кристаллический порошок. Растворим в воде, трудно – в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций, глазные капли.
	**Метронидазол – Metronidazolum.** 1-(β-Оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол. Белый или слегка зеленоватый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, трудно – в спирте. Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций и инфузий, гель, крем

Пилокарпина гидрохлорид

Молекула включает 2 цикла: имидазола и 4,5-дигидрофуранона (лактона), у которого в 3-м и 4-м положении имеется 2 центра хиральности. Пилокарпин – соединение природного происхождения, алкалоид. Бендазола гидрохлорид (дибазол), метронидазол и клонидина гидрохлорид (клофелин) являются ЛС синтетического происхождения.

Пилокарпин применяют как холиномиметическое (миотическое) средство, дибазол – как спазмолитическое и гипотензивное, клонидина гидрохлорид – гипотензивное, метронидазол – противомикробное и противопаразитарное средство.

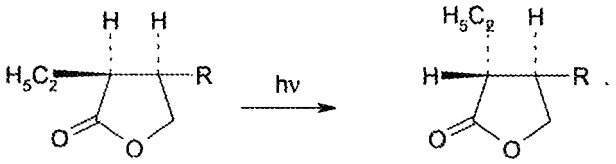
Физико-химические свойства

По внешнему виду лекарственные вещества данной группы представляют собой белые кристаллические порошки. Для бендазола гидрохлорида допускается сероватый, для метронидазола – зеленоватый оттенок. Пилокарпина гидрохлорид и клонидина гидрохлорид легко растворимы в воде, дибазол и метронидазол – мало.

Все лекарственные вещества данной группы имеют характерные спектры поглощения в ИК- и УФ-областях спектра. Пилокарпина

гидрохлорид как оптически активное соединение характеризуется величиной удельного вращения.

Пилокарпин и метронидазол — фотолабильны. Пилокарпин на свету изомеризуется и превращается в изопилокарпин, что приводит к потере фармакологической активности:



Изопилокарпин

Кислотно-основные свойства

Производные имидазола — слабые однокислотные основания. Их соли с минеральной кислотой хлороводородной подвергаются гидролизу с образованием кислой среды раствора. Поэтому при оценке качества нормируется предел кислотности или значение pH.

За счет основных свойств лекарственные вещества данной группы образуют с общеалкалоидными реактивами нерастворимые комплексные соли. Для бендазола гидрохлорида характерна реакция с раствором йода в кислой среде; при этом образуется полийодид в виде осадка красновато-серебристого цвета с перламутровым блеском. Эту реакцию используют в качестве испытания подлинности бендазола гидрохлорида.

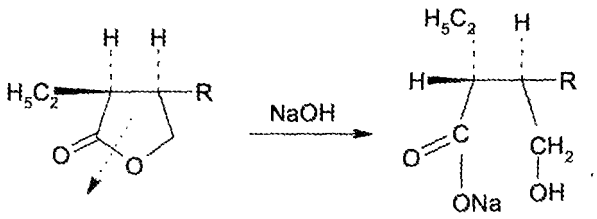
Бендазола гидрохлорид и клонидина гидрохлорид имеют NH-кислотный центр, за счет чего могут образовывать соли с ионами Ag^+ и Co^{2+}.

Способность основания бендазола гидрохлорида образовывать соль с ионами серебра (осадок белого цвета) учитывают при определении хлорид-иона в остатке кислоты хлороводородной. Основание предварительно осаждают раствором аммиака, осадок отфильтровывают, в фильтрате, подкисленном кислотой азотной, открывают хлорид-ион раствором серебра нитрата.

Гидролитическое разложение

Это свойство в первую очередь характерно для пилокарпина гидрохлорида и обусловлено наличием лактонного цикла. В щелочной

среде идет его раскрытие с одновременной изомеризацией вещества, что приводит к потере активности:



За счет лактонного цикла пилокарпин дает гидроксамовую пробу.

У клонидина гидрохлорида в щелочной среде идет разрыв кольца имидазола.

Специфические реакции

Пилокарпина гидрохлорид вступает в реакцию, называемую пробой Хелча. Она основана на образовании комплексной соли основания пилокарпина с хромпероксидом (CrO_5). К раствору пилокарпина гидрохлорида добавляют реактивы: кислоту серную, калия дихромат, водорода пероксид и хлороформ. При этом образуются надхромовые кислоты и хромпероксид, который с основанием пилокарпина образует окрашенную в сине-фиолетовый цвет комплексную соль, растворимую в хлороформе. Такую реакцию дают и другие органические основания, растворимые в воде и неспособные к окислению хромпероксидом (эфедрин, антипирин).

Для метронидазола характерна реакция образования азокрасителя после предварительного восстановления нитрогруппы в аминогруппу, имеющую ароматический характер.

Количественное определение

1) Кислотно-основное титрование в неводной среде (для субстанций). Среда - кислота уксусная безводная (или муравьиная), титрант – 0,1М раствор кислоты хлорной. Для связывания хлорид-иона добавляют ртути (II) ацетат или ангидрид уксусный. Все вещества титруются как однокислотные основания.

2) Алкалиметрия (при внутриаптечном контроле). Титруют щелочью по остатку кислоты хлороводородной. С учетом нестабильности пилокарпина гидрохлорида и клонидина гидрохлорида выде-

ляющиеся в процессе титрования органические основания извлекают в хлороформ.

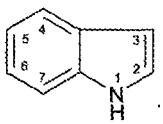
Присутствие хлороформа необходимо также при титровании дибазола, так как его основание за счет NH-кислотного центра может частично реагировать с раствором натрия гидроксида, что завышает результаты титрования.

3) Физико-химические методы:
– УФ-спектрофотометрия;
– ФЭК для пилокарпина гидрохлорида на основе гидроксамовой реакции.

6. ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

К производным индола относятся ЛС природного и синтетического происхождения с различным фармакологическим действием:
– резерпин (алкалоид раувольфии змеиной – антигипертензивное и нейролептическое средство);
– индометацин (синтетическое противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое средство);
– триптофан (природная аминокислота, метаболит);
– серотонина адипинат (медиатор);
– суматриптана сукцинат (серотонинергическое средство);
– ондансетрон, трописетрон (блокаторы серотонина);
– арбидол (противовирусное средство);
– винпоцетин (вазодилатор);
– производные эрголина (алкалоиды спорыньи и их производные: дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, ницерголин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин, бромокриптин).

Индол (бензопиррол) – конденсированная система, состоящая из 2 циклов – бензола и пиррола:



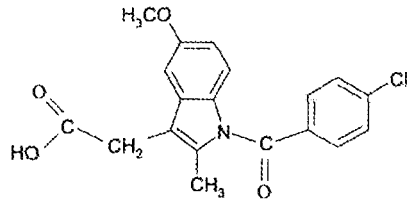
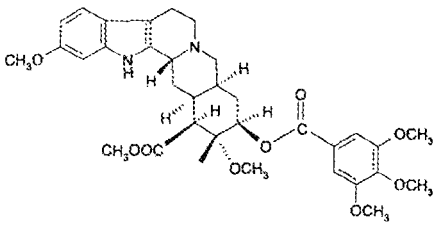
Индол

Для индола характерна ароматичность, что проявляется в способности к реакциям электрофильного замещения в положениях 2, 3 и 6-м, причем наиболее реакционноспособным является 3-е положение с максимальной электронной плотностью.

Гетероатом азота – «пиррольный», поэтому группа –NH проявляет слабые кислотные свойства.

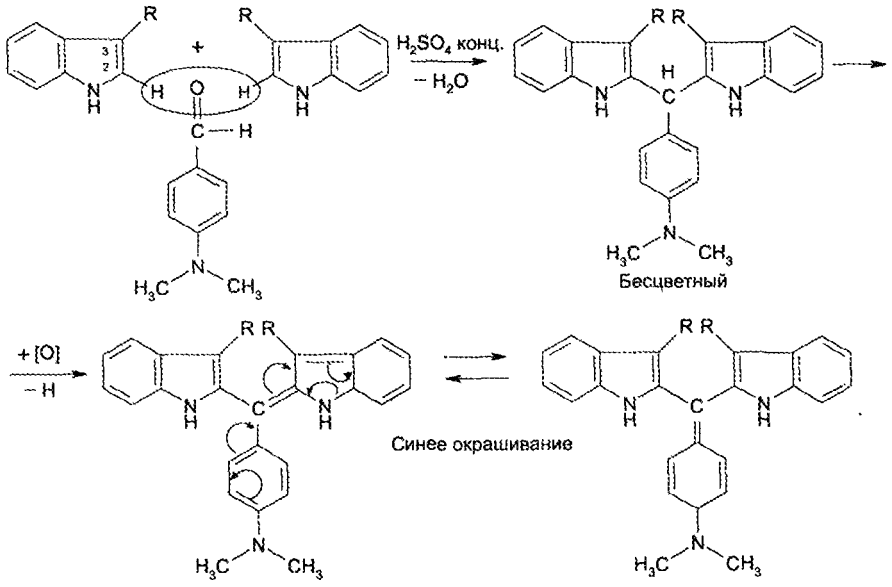
Описание некоторых лекарственных веществ производных индола приводится в табл. 49.

Таблица 49. Производные индола

Химическая структура	Описание
	**Индометацин – Indometacinum.** 1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусная кислота Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок со слабым запахом. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте и эфире, растворим в метаноле и диметилформамиде. Лекарственные формы: таблетки, драже, капсулы, мазь, суппозитории, гель
	**Резерпин – Reserpinum.** Метиловый эфир (3β,16β,17α,18β.20α)-11,17-диметокси-18-[(3,4,5-триметоксибензоил)окси]йохимбан-16-карбоновой кислоты. Белый или желтоватый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, 95% спирте и эфире, легко растворим в хлороформе и кислоте уксусной. Лекарственная форма: таблетки

Групповая реакция на производные индола – реакция Ван-Урка

В основе данной реакции лежит процесс электрофильного замещения. Реагентом является 4-диметиламинобензальдегид. Испытание проводится в присутствии концентрированной H_2SO_4 и железа (III) хлорида в качестве окислителя:



В эту реакцию вступают производные индола, имеющие свободные 2-е и 3-е положения. Поэтому для индометацина она отрицательна. Резерпин дает ее за счет раскрытия кольца С в присутствии кислот, в результате чего освобождается 2-е положение.

Продукт реакции может существовать в 2 формах. Цвет продукта реакции зависит от химической структуры исходных веществ и условий проведения реакции. Ее можно проводить и с другими альдегидами. Так, для резерпина используют раствор ванилина в кислоте хлороводородной.

Индометацин

Химические свойства и методы анализа индометацина связаны с наличием в его молекуле карбоксильной, амидной и метоксидной функциональных групп.

Кислотно-основные свойства. Индометацин из-за наличия карбоксильной группы относится к —ОН кислотам (pK_a — 4,5, т.е. слабее уксусной — с pK_a 4,2). Он растворим в растворах щелочей и аммиака с образованием солей.

При растворении индометацина в метаноле и последующем добавлении щелочи возникает желтое окрашивание вследствие ионизации и перераспределения электронной плотности.

За счет кислотных свойств индометацин также вступает в реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов (Cu^{2+} и Fe^{3+}) с образованием нерастворимых окрашенных осадков.

Гидроксамовая реакция обусловлена наличием амидной группы (химизм – см. с. 186).

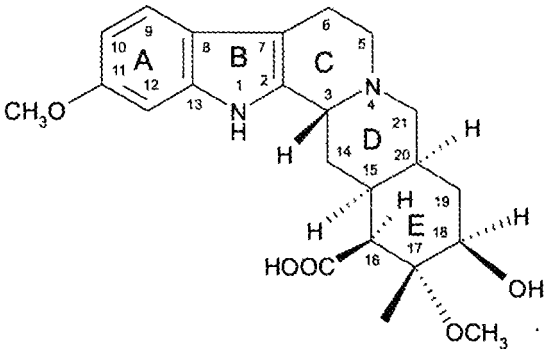
Образование арилметанового красителя с реактивом Марки возможно за счет метокси-группы в 5-м положении (химизм – см. с. 11).

Кислотные свойства индометацина позволяют проводить количественное определение лекарственного вещества методом алкалиметрии. Растворитель – ацетон или метанол, которые предварительно освобождают от углерода оксида (IV) путем пропускания азота. Титруют по фенолфталеину 0,1 М раствором натрия гидроксида в токе азота.

Резерпин

По химическому строению – это дважды сложный эфир резерпиновой кислоты (оксикислота), у которой карбоксильная группа этерифицирована метанолом, а спиртовой гидроксил – 3,4,5-триметоксибензойной кислотой. В основе кислоты резерпиновой лежит пентациклическая система иохимбана, включающая следующие циклы:

A + B – индол; C + D – хинолизидин; E – циклогексан:



Резерпин содержит 6 асимметрических атомов углерода, поэтому оптически активен, имеет левое вращение. Для характеристики его качества используют величину удельного вращения.

Резерпин поглощает свет в ИК- и УФ-областях спектра. Хромофорные группы – индол и кислота триметоксибензойная обуслов-

ливают характерный УФ-спектр, имеющий 2 полосы поглощения с максимумами при 268 и 295 нм. Эти данные также используют для идентификации и оценки чистоты лекарственного вещества.

Кислотно-основные свойства. Резерпин — слабое однокислотное основание. Центром основности является атом азота в 4-м положении хинолизидинового цикла, имеющего локализованную пару электронов. Группа NH, где атом азота пиррольный, является центром кислотности.

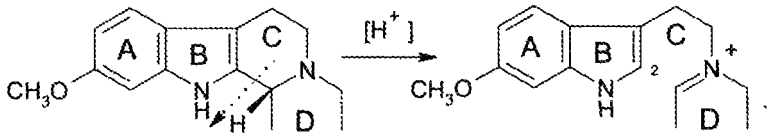
Как азотсодержащее органическое основание резерпин дает осадки комплексных солей с общеалкалоидными реактивами, например комплексную соль с аммония рейнекатом, которую идентифицируют по характерной $T_{пл}$.

За счет основности он также образует ионы-ассоциаты с веществами кислотного характера (например, с индикаторами), что используют для количественного экстракционно-фотометрического анализа.

Гидролитическое разложение. Как сложный эфир резерпин гидролизуется с образованием 3 соединений: кислоты резерпиновой, спирта метанола и кислоты триметоксибензойной. Указанные продукты разложения подтверждают химическую структуру резерпина.

Гидроксамовая проба. Данная реакция обусловлена наличием сложно-эфирных групп.

Электрофильное замещение (реакция Ван-Урка). Сам резерпин непосредственно не вступает в S_E-реакции, но в присутствии кислот происходит раскрытие кольца С и освобождается реакционноспособное 2-е положение, по которому происходит взаимодействие с ароматическим альдегидом:

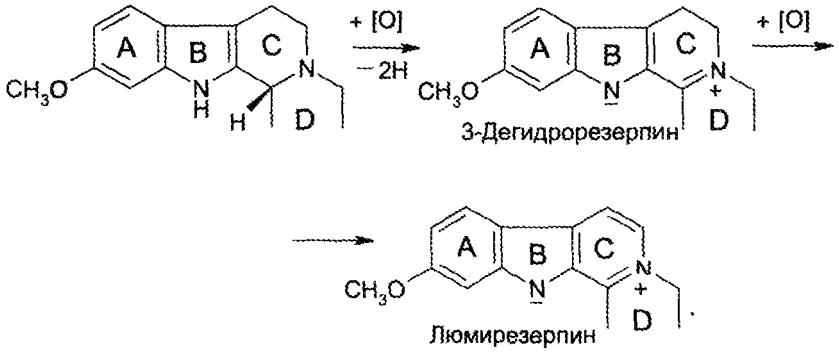


ГФ для определения подлинности резерпина предлагает в качестве электрофила альдегид ванилин; в присутствии кислоты хлороводородной возникает розовое окрашивание.

Окисление и эпимеризация. Резерпин — лабильное соединение, которое изменяется под действием кислорода и УФ-излучения.

Эпимеризация происходит под действием УФ-излучения. При этом изменяется конфигурация при C_3, — атом водорода переходит в α-положение, в результате чего образуется неактивный 3-изорезерпин.

Окисление обусловлено действием кислорода воздуха или других окислителей:



Данное свойство используют для определения подлинности резерпина. ГФ рекомендует окисление лекарственного вещества раствором натрия нитрита в кислой среде; наблюдается зеленая флюоресценция.

Неустойчивость резерпина по отношению к кислороду воздуха и свету необходимо учитывать при его хранении.

Количественное определение

Проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Растворитель — кислота уксусная безводная; титрант — 0,1 М раствор кислоты хлорной.

Тема 13

АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА И ТРОПАНА

1. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

К этой группе относятся ЛС как природного, так и синтетического происхождения, обладающие различным фармакологическим эффектом. По химическому строению их можно разделить на 4 подгруппы: производные **пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты** (табл. 50); производные **пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты** (табл. 51); производные **пиридинметанола и оксипиридина** (табл. 52); производные **дигидропиридина** (табл. 53).

Таблица 50. Производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты

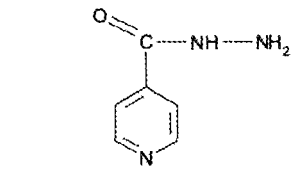
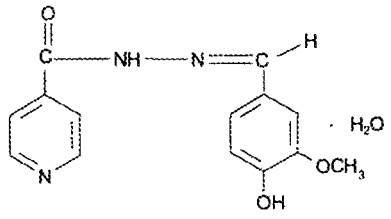
Химическая структура	Описание
	**Изониазид – Isoniazidum.** Гидразид изоникотиновой кислоты. Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, кислотах и щелочах, трудно – в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Противотуберкулезное средство
	**Фтивазид – Phthivazidum.** 3-Метокси-4-оксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты. Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина. Очень мало растворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей с усилением окрашивания. Лекарственная форма: таблетки

Таблица 50. Окончание

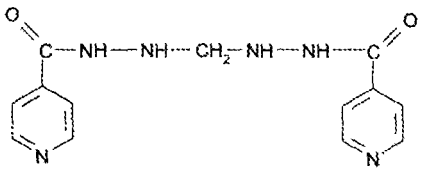
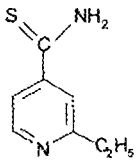
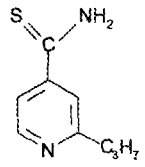
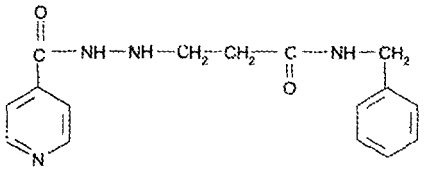
	**Метазид – Methazidum.** 2,2-Метилен-*бис*-гидразид кислоты изоникотиновой. Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, спирте и хлороформе, легко растворим в разведенных неорганических кислотах. Лекарственная форма: таблетки. Противотуберкулезное средство
	**Этионамид – Ethionamidum.** 2-Этилпиридин-4-карботиоамид или 2-этил-4-тиокарбамоил-4-пиридин. Желтый кристаллический или мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в этаноле, очень мало растворим в эфире. Лекарственная форма: драже. Противотуберкулезное средство
	**Протионамид – Protionamidum.** 2-Пропил-4-пиридинкарботиоамид. Желтый кристаллический или мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в этаноле, очень мало растворим в эфире. Лекарственная форма: драже. Противотуберкулезное средство
	**Ниаламид – Nialamidum.** 2-(2[1]-Бензилкарбамоил)-этилгидразид изоникотиновой кислоты. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Мало растворим в воде, трудно – в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Антидепрессант

Таблица 51. Производные пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты.

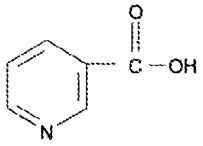
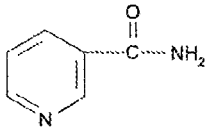
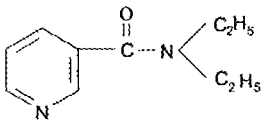
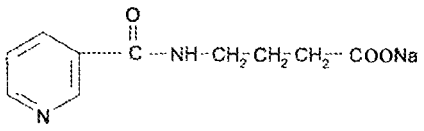
Химическая структура	Описание
	**Кислота никотиновая – Acidum nicotinicum.** Пиридин-3-карбоновая кислота. Белый кристаллический порошок. Трудно растворима в холодной воде, растворима в горячей воде, растворах кислот и щелочей. Формы выпуска: порошок, таблетки, раствор для инъекций. Витамин PP
	**Никотинамид – Nicotinamidum.** Амид кислоты никотиновой. Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, спирте, растворах кислот и щелочей. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Витамин PP
	**Диэтиламид никотиновой кислоты – Diaethylamidum acidi nicotinici.** Маслянистая жидкость желтого цвета со своеобразным запахом. Смешивается с водой и спиртом. Лекарственная форма: 25% раствор под названием «Кордиамин». Аналептик
	**Пикамилон – Picamilonum.** Натриевая соль N-никотиноил-4-аминомасляной кислоты. Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте, практически не растворим в хлороформе. Лекарственная форма: таблетки. Ноотропное средство

Таблица 52. Производные пиридинметанола и оксипиридина

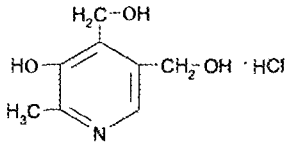
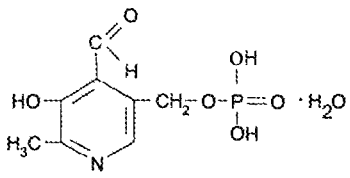
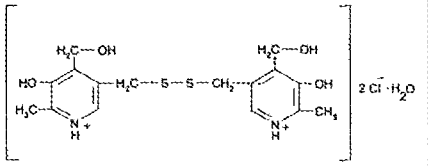
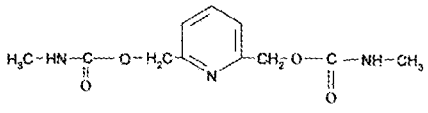
Химическая структура	Описание
	**Пиридоксина гидрохлорид – Pyridoxini hydrochloridum.** 2-Метил-3-окси-4,5-диоксиметилпиридина гидрохлорид. Белый мелкокристаллический порошок. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, растворы для инъекций. Витамин B_6
	**Пиридоксальфосфат – Pyridoxalphosphatum.** 5-(2-Метил-3-окси-4-формилпиридил)-метилфосфорная кислота. Светло-желтый кристаллический порошок. Неустойчив на свету. Мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Лекарственная форма: лиофилизированный порошок в ампулах. Витамин B_6
	**Пиридитол – Pyriditolum.** Бис- (2-Метил-3-окси-4-оксиметил-5-метилпиридил)-дисульфида дигидрохлорид, гидрат. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Ноотропное средство
	**Пармидин – Parmidinum.** Бис-N-Метилкарбаминовый эфир 2,6-бис-оксиметилпиридина. Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, трудно – в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Ангиопротектор

Таблица 52. Окончание

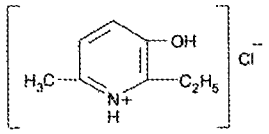
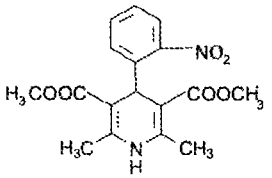
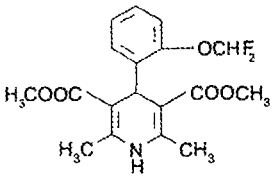
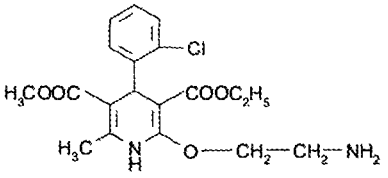
	**Эмоксипин – Emoxypinum.** 3-Окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид. Белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Лекарственная форма: раствор для инъекций. Антиоксидант, ангиопротектор, антикоагулянт

Таблица 53. Производные дигидропиридина

	**Нифедипин – Nifedipinum.** 2,6-Диметил-4-(2'-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты диметиловый эфир или 1,4-Дигидро-2,6-диметил-4-(2-витро- фенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты диметиловый эфир. Желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде. Лекарственная форма: таблетки (драже). Антиангинальное, гипотензивное средство
	**Форидон – Foridonum.** Диметиловый эфир 2,6-диметил-4-[2-(дифторметокси)фенил]-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты. Белый флюоресцирующий, с зеленоватым оттенком, кристаллическийй порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в эфире, растворим в спирте, легко растворим в хлороформе. Лекарственная форма: таблетки. Антиангинальное и гипотензивное средство
	**Амлодипин – Amlodipinum.** 2-[(2-Аминоэтокси)метил]-4-(2- хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты 3-этил-5-метиловый эфир. Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, растворим в этаноле. Лекарственная форма: таблетки

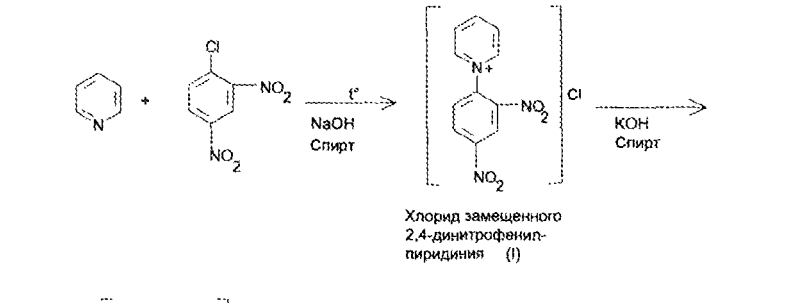
Химические свойства и анализ качества

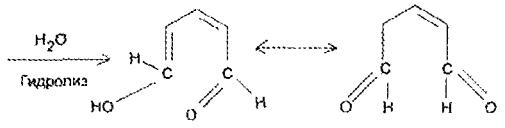
Общие реакции на незамещенный цикл пиридина

1. Пиролиз. При нагревании кристаллических веществ, производных пиридина с карбонатом натрия, образуется пиридин, обнаруживаемый по характерному неприятному запаху.

2. Цветная реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом. При нагревании препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом возникает вишневое окрашивание.

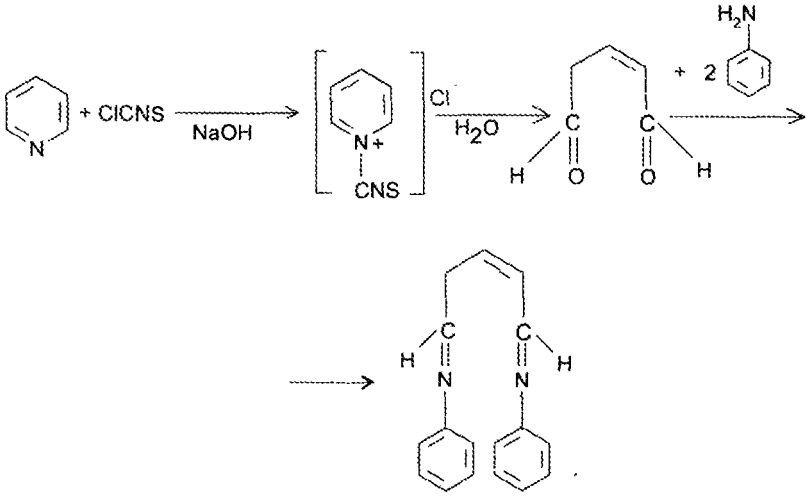
3. Образование полиметиновых красителей производных глутаконового альдегида (реакция Цинке). Данная реакция характерна для производных пиридина, имеющих свободные 2-е и 6-е положения относительно гетероатома азота. Суть реакции заключается в расщеплении пиридинового цикла при действии 2,4-динитрохлорбензола в щелочной среде с образованием производного глутаконового альдегида. Сначала происходит образование соли пиридиния (I) , которая под действием гидроксида натрия после размыкания пиридинового цикла превращается в производное глутаконового альдегида (II), окрашенное в бурый или красный цвет. Производные глутаконового альдегида – малоустойчивые соединения, в результате гидролиза превращающиеся в глутаконовый альдегид (III), существующий в 2 таутомерных формах. Натриевая соль енольной формы глутаконового альдегида имеет желтую окраску:





Таутомерная форма глутаконового альдегида (III)

В качестве расщепляющего агента вместо 2,4-динитрохлорбензола можно использовать другие соединения, например хлорродан (получаемый из роданида аммония и хлорамина Б) или бромродан. При этом также образуется глутаконовый альдегид, который далее конденсируют с анилином для получения окрашенного соединения:



Дианилглутаконовый альдегид

Реакции кислотно-основного типа

ЛС группы пиридина в основном имеют амфотерный характер, обусловленный соответствующими структурными элементами их молекул.

Как азотсодержащие органические основания препараты этой группы образуют комплексные соединения с общеалкалоидными осадительными реактивами (реактивами Люголя, Драгендорфа, Майера, растворами фосфорно-молибденовой, кремневольфрамовой кислот, танином и др.).

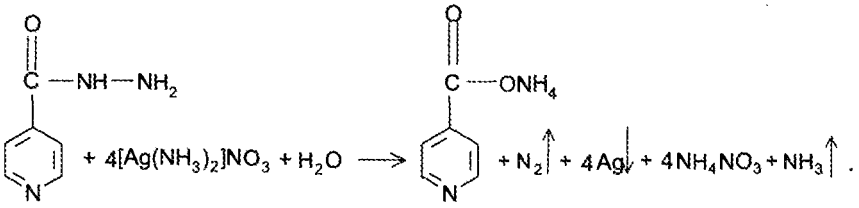
Лекарственные вещества данной группы, содержащие функциональные группы кислотного характера (карбоксильную, амидную, фенольную и др.), вступают во взаимодействие с солями тяжелых металлов с образованием солей (чаще комплексных), имеющих характерный внешний вид.

Анализ качества индивидуальных лекарственных веществ

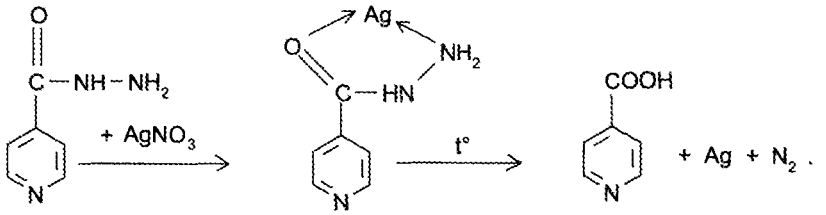
Изониазид

Кислотно-основные свойства. Препарат является амфолитом. Основные свойства связаны с наличием пиридинового атома азота и аминогруппы в гидразиновом фрагменте, кислотные – с наличием амидной группы.

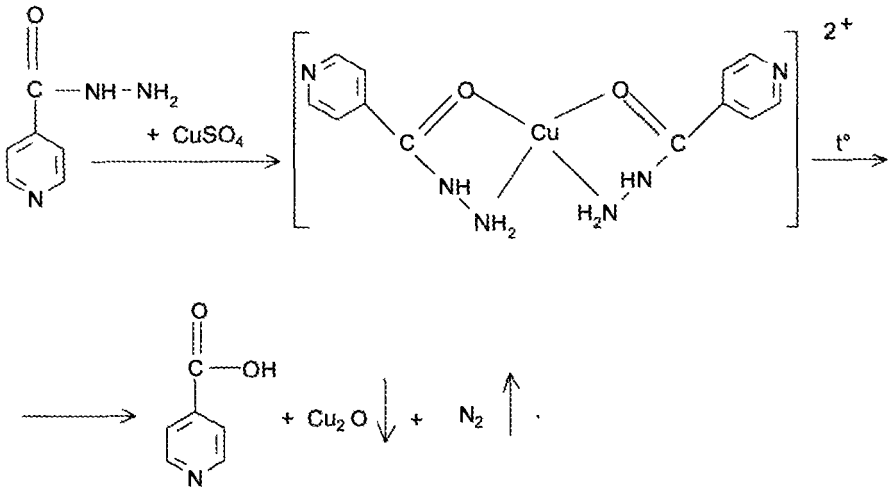
Восстановительные свойства. Восстановительные свойства изониазида обусловлены присутствием остатка гидразина. ГФ для идентификации препарата предлагает реакции окисления изониазида аммиачным раствором серебра нитрата и меди сульфата:



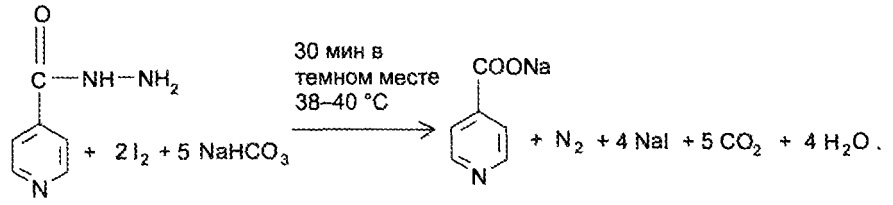
Если реакцию проводить в нейтральной среде, сначала происходит образование комплексной соли, а затем (при нагревании) процесс переходит в окислительно-восстановительный с выделением металлического серебра:



Реакция с меди сульфатом также проходит в 2 стадии. За счет кислотных свойств изониазида сначала образуется комплексная соль голубого цвета. При последующем нагревании происходит окисление препарата (как гидразида) с получением желто-зеленого, а затем грязно-желтого окрашивания с одновременным выделением пузырьков газа:



Методики количественного определения. ГФ регламентирует методику обратной йодометрии в присутствии небольшого количества щелочи и натрия гидрокапроната (для нейтрализации образующейся кислоты йодоводородной). Суммарное уравнение реакции:

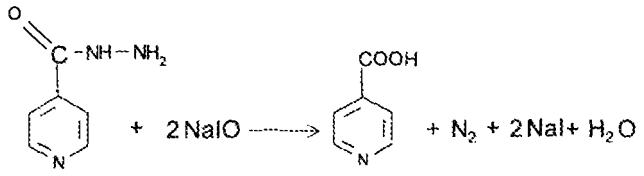


Избыток стандартного раствора йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата:

$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 = 2\ NaI + Na_2S_4O_6.$$

Постадийно процесс можно выразить следующим образом:

$$I_2 + 2NaHCO_3 \longrightarrow NaI + NaIO + 2CO_2 + H_2O$$



$$2N^{-2} - 4e \longrightarrow N_2^{0} \quad | \; 1$$

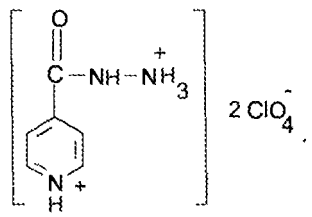
$$I^{+} + 2e \longrightarrow I^{-} \quad | \; 2$$

$$NaIO + NaI + 2\,HCl \rightarrow I_2 + 2\,NaCl + H_2O.$$

$$M\,(1/z) = 1/4\,M \text{ изониазида.}$$

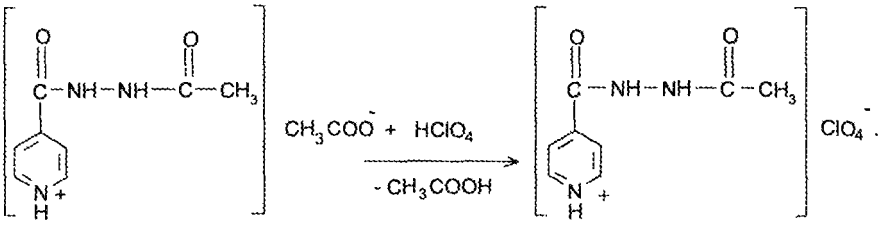
В МФ приведен броматометрический метод количественного определения изониазида.

Как вещество основного характера изониазид можно количественно определять и методом кислотно-основного титрования в неводной среде. В среде кислоты уксусной ледяной при добавлении кислоты хлорной образуется диперхлорат изониазида:



Диперхлорат изониазида

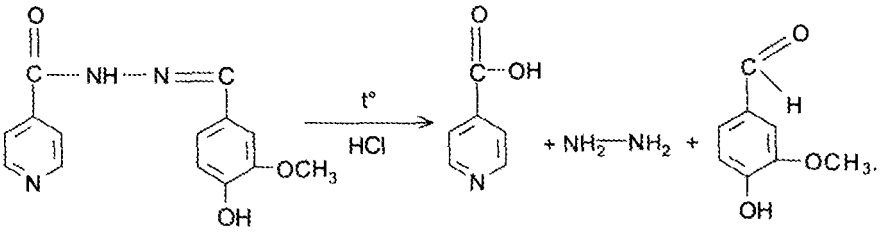
Но поскольку ледяная уксусная кислота содержит некоторое количество уксусного ангидрида, изониазид частично ацетилируется по аминогруппе гидразинового фрагмента. Поэтому в колбу для титрования вместе с ледяной уксусной кислотой добавляют 20–25% уксусного ангидрида и образовавшийся ацетилизониазид титруют как однокислотное основание хлорной кислотой:



Фтивазид

Кислотно-основные свойства. Препарат является амфолитом, и это свойство ГФ использует при испытании подлинности. При добавлении к спиртовому растовору фтивазида нескольких капель раствора щелочи светло-желтое окрашивание переходит в ярко-желтое (образование фенолята). Последующее постепенное прибавление раствора соляной кислоты приводит сначала к ослаблению окрашивания (молекулярная форма), затем — вновь к усилению до ярко-желтого (солевая форма по основному центру).

Как гидразон фтивазид подвергается гидролитическому расщеплению по амидной и азометиновой группам с образованием изоникотиновой кислоты, гидразина и ванилина (обнаруживается по характерному запаху). Эта реакция также принята ГФ в качестве испытания подлинности:



Восстановительные свойства фтивазида проявляются после гидролиза.

Фтивазид может также вступать в различные реакции, характерные для присутствующих в его молекуле фрагментов и функциональных групп (например, в реакцию Цинке по пиридиновому фрагменту; окислению гидразина после гидролиза реактивом Фелинга, реакциям на фенольный гидроксил и др.).

Количественное определение фтивазида проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (тит-

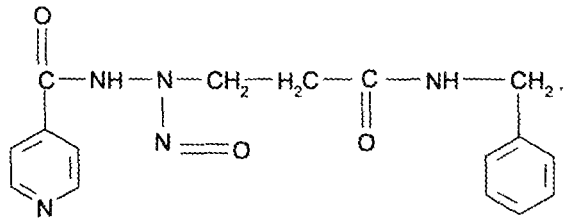
рант – 0,1 н. раствор хлорной кислоты) или с помощью окислительно-восстановительных методов, например йодатометрии. Препарат сначала подвергают кислотному гидролизу кипячением с раствором соляной кислоты. По окончании гидролиза добавляют хлороформ и титруют образовавшийся свободный гидразин 0,1 н. раствором KIO_3 до обесцвечивания хлороформного слоя:

$$5\ NH_2{-}NH_2 + 4\ KIO_3 + 4\ HCl = 5\ N_2 + 2\ I_2 + 4\ KCl + 12\ H_2O;$$
$$KIO_3 + 2\ I_2 + 6\ HCl = 5\ ICl + KCl + 3H_2O.$$

Ниаламид

Подлинность препарата определяют по наличию пиридинового фрагмента нагреванием с уксусным ангидридом и лимонной кислотой (появляется вишневое окрашивание), а также взаимодействием с реактивом Фелинга на остаток гидразина (сначала появляются пузырьки газа, затем выпадает красный осадок Cu_2O).

Количественно ниаламид определяют нитритометрически. Методика основана на образовании нитрозопроизводного при титровании раствора препарата в присутствии кислоты хлороводородной 0,1 М стандартным раствором натрия нитрита:



В качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим. Возможно применение внешнего индикатора (йод-крахмальная бумага).

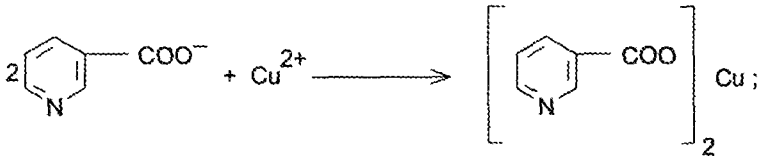
Кислота никотиновая

Наличие в молекуле пиридинового атома азота (центр основности) и карбоксильной группы (центр кислотности) обусловливает ***амфотерный*** характер препарата. В качестве испытания подлинности предусмотрено применение ИК- и УФ-спектроскопии, а также реакции на пиридиновый цикл (нагревание порошка препарата с

безводным карбонатом натрия, при этом появляется характерный неприятный запах пиридина), и на карбоксильную группу (образование нерастворимой, окрашенной в синий цвет комплексной соли с ацетатом меди).

Поскольку препарат проявляет достаточно выраженные кислотные свойства и хорошо растворяется в воде, его количественное определение проводят методом кислотно-основного титрования в водной среде (титрант — 0,1 М раствор едкого натра).

Лекарственная форма кислоты никотиновой (1% раствор для инъекций) содержит, кроме действующего вещества, гидрокарбонат натрия. Поэтому применение кислотно-основного титрования невозможно. Данную лекарственную форму количественно определяют куприметрически. При этом к раствору препарата добавляют раствор сульфата меди, выпавший осадок отфильтровывают и в фильтрате определяют избыток реактива:



$$2\ CuSO_4 + 4\ KI = Cu_2I_2 + I_2 + 2\ K_2SO_4;$$

Избыток

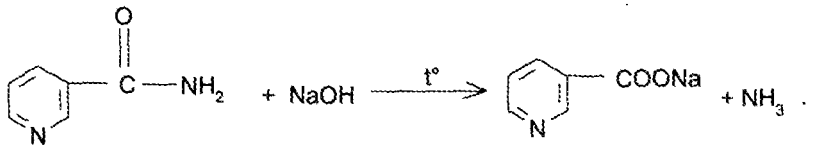
$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 = 2\ NaI + Na_2S_4O_6.$$

Так как меди сульфат в данной методике не является титрованным раствором, обязательно проведение контрольного опыта.

Никотинамид

Свойства никотинамида и никотиновой кислоты во многом схожи. Испытание подлинности препарата, отличающее его от кислоты никотиновой, заключается в образовании аммиака при щелочном гидролизе никотинамида.

Эта же реакция лежит в основе неофицинального количественного определения препарата модифицированным методом Кьельдаля. Навеску препарата кипятят в растворе щелочи в аппарате Кьельдаля и выделяющийся аммиак перегоняют с водяным паром в раствор борной кислоты:



Борная кислота в водном растворе частично существует в виде гидратной формы, которая улавливает аммиак.

$$B(OH)_3 + H_2O = HB(OH)_4;$$
$$NH_3 + HB(OH)_4 = (NH)_4B(OH)_4.$$

Образовавшийся борат аммония титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной:

$$(NH)_4B(OH)_4 + HCl = NH_4Cl + H_3BO_3.$$

Параллельно проводят контрольный опыт.

Количественное определение никотинамида по ГФ X проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты).

Диэтиламид кислоты никотиновой

Препарат отличается от предыдущих агрегатным состоянием (маслянистая жидкость).

Подлинность препарата определяют физико-химическими методами (ИК- и УФ-спектроскопия), а также реакциями щелочного гидролиза (выделяется диэтиламин с характерным запахом) и комплексообразования (образование синего комплекса с сульфатом меди, а при последующем добавлении раствора роданида аммония — двойного нерастворимого комплексного соединения ярко-зеленого цвета).

Количественное определение — метод кислотно-основного титрования в среде уксусного ангидрида (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты). Лекарственную форму препарата (25% водный раствор) количественно определяют рефрактометрически.

Пикамилон

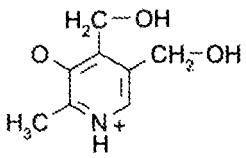
Испытания подлинности включают регистрацию УФ-спектра поглощения, а также проведение реакции на пиридиновый цикл и

аминокислотный фрагмент препарата. Наличие цикла пиридина подтверждают реакцией с уксусным ангидридом и лимонной кислотой при нагревании (появляется интенсивное фиолетово-красное окрашивание). Нингидриновую пробу аминокислотной части выполняют после предварительного гидролиза амидной группы.

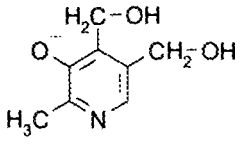
Количественное определение проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде (смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида; титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты).

Пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат и пиридитол

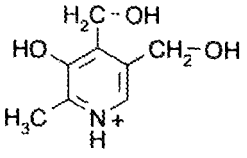
Указанные лекарственные вещества являются амфотерными соединениями, при этом характер спектров их поглощения в УФ-области зависит от значения pH среды:



Цвиттер-ион
pH нейтральный
max_1 = 253 нм
max_2 = 324 нм

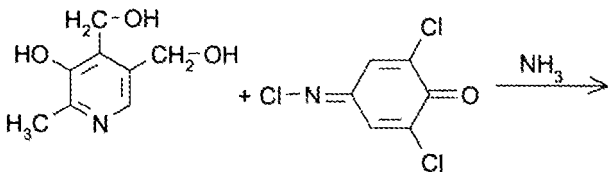


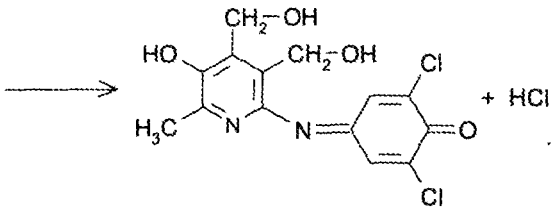
Фенолят
pH> 7
max_1 = 245 нм
max_2 = 349 нм



Соль по пиридиновому атому азота, pH< 7
max_1 = 232 нм
max_2 = 290 нм

Реакции на характерные функциональные группы. Фенольный гидроксил открывают взаимодействием с раствором хлорида железа (III), образованием ауринового красителя с реактивом Марки, азокрасителей и индофенолов. Индофенольная реакция с 2,6-дихлорхинонхлоримидом является одной из реакций подлинности на пиридоксин гидрохлорид, принятых ГФ:





Получившийся индофеноловый краситель извлекают в слой бутанола, который окрашивается в голубой цвет.

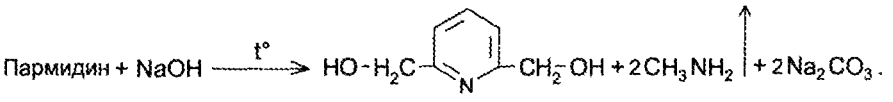
Наличие альдегидной группы в пиридоксальфосфате обнаруживают реакцией образования основания Шиффа с фенилгидразином (выпадает желтый хлопьевидный осадок).

Дисульфидную группу в пиридитоле идентифицируют после нагревания препарата с цинковой пылью на водяной бане. Получившийся в результате реакции сульфид цинка взаимодействует с фосфорно-молибденовой кислотой в присутствии концентрированного раствора аммиака с образованием продукта синего цвета.

Количественное определение индивидуальных пиридоксина гидрохлорида, пиридоксальфосфата и пиридитола проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде (ледяная уксусная кислота и титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты). Пиридоксина гидрохлорид можно количественно определять алкалиметрически.

Пармидин

Испытание подлинности пармидина связано в первую очередь с тем, что по химическому строению препарат является уретаном. Наличие уретановых фрагментов подтверждают щелочным гидролитическим расщеплением при нагревании:



Пиридиновый цикл определяют реакцией препарата с лимонной кислотой и уксусным ангидридом при нагревании (появляется желтое окрашивание, переходящее в красное).

Количественное определение – метод кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты).

Нифедипин

Подлинность препарата подтверждают физико-химическими методами (ИК- и УФ-спектроскопия).

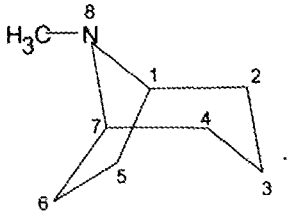
Наличие нитро-группы, обладающей электроноакцепторными свойствами, обусловливает более интенсивное окрашивание при взаимодействии нифедипина в среде диметилформамида с 0,1 М спиртовым раствором гидроксида калия.

Как сложный эфир препарат вступает в реакции гидролитического расщепления и гидроксамовую пробу.

Количественное определение проводят с помощью УФ-спектрофотометрии с применением стандартного образца лекарственного вещества.

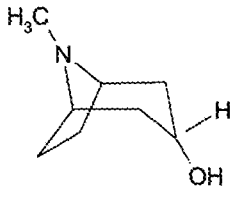
2. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА

К данной группе лекарственных веществ относятся алкалоиды и их синтетические аналоги, в основе которых лежит структура тропана — 8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]октана. Тропан — бициклическая конденсированная система, образованная пирролидином и пиперидином:

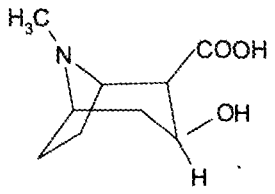


Тропан

Алкалоиды группы тропана разделяют на 2 подгруппы: 1) производные аминоспирта тропина (атропин, гиосциамин, скополамин) и 2) производные оксиаминокислоты экгонина (кокаин):



Тропин



Экгонин

В тропине спиртовая группа находится в аксиальном положении, в экгонине - в экваториальном. Пространственное строение лекарственных веществ группы тропана имеет прямую связь с фармакологическим эффектом. Так, производные тропина оказывают антихолинергическое действие, а кокаин (производный экгонина) обладает местноанестезирующим и наркотическим эффектами. По химическому строению лекарственные вещества группы тропана являются сложными эфирами с различными органическими кислотами (троповой, миндальной, бензойной и др.).

ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПИНА

Лекарственные вещества этой группы, преимущественно являющиеся *м*-холиноблокаторами, подразделяются на 3 подгруппы: природного происхождения (табл. 54), синтетические и полусинтетические, модифицированные по кислотному фрагменту (табл. 55), синтетические, модифицированные по спиртовому и кислотному фрагментам (табл. 56).

Таблица 54. Холиноблокаторы природного происхождения

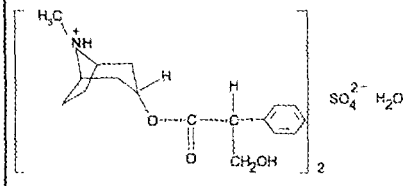
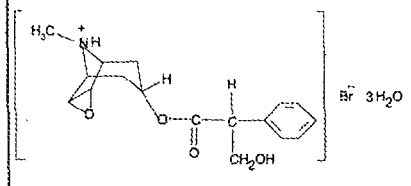
Химическая структура	Описание
	**Атропина сульфат – Atropini sulfas.** Тропинового эфира-d,l-троповой кислоты сульфат моногидрат или (R,S)-3-тропоилокситропана сульфат моногидрат. Белый кристаллический или зернистый порошок без запаха. Легко растворим в воде и спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор 0,1% для инъекций, глазная мазь, глазные пленки. Список А
	**Скополамина гидробромид – Scopolamini hydrobromidum.** Скопинового эфира l-троповой кислоты гидробромид тригидрат. Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллическеий порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, раствор 0,05% для инъекций. Список А

Таблица 55. Синтетические и полусинтетические холиноблокаторы, модифицированные по кислотному фрагменту

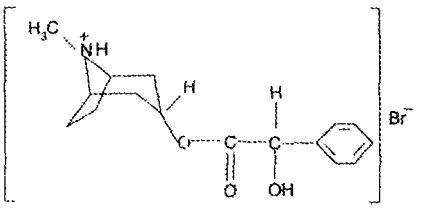
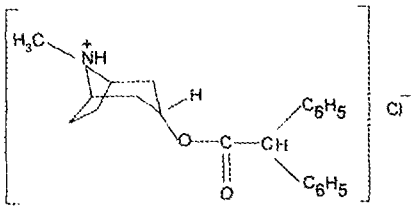
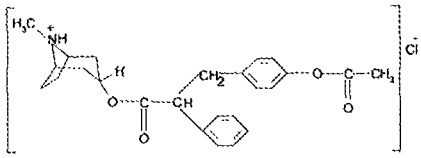
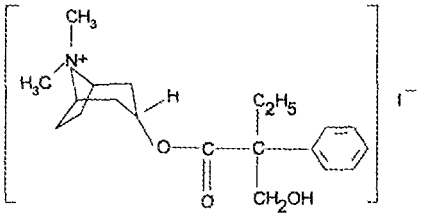
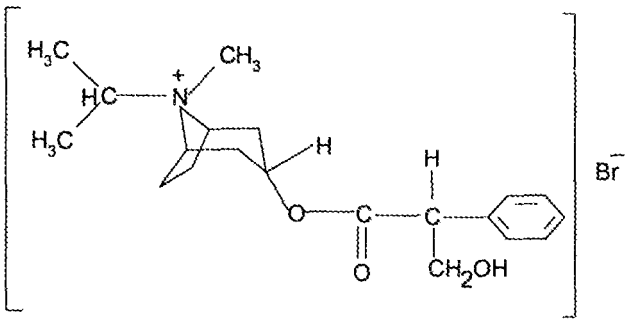
Химическая структура	Описание
	**Гоматропина гидробромид – Homatropini hydrobromidum.** Тропинового эфира d,l-миндальной кислоты гидробромид. Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, трудно – в спирте. Лекарственные формы: порошок, раствор 0,25%. Список А
	**Тропацин – Tropacinum.** Тропинового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид. Белый или белый со слабым кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте. Лекарственная форма: таблетки. Список А
	**Тропафен – Tropaphenum.** Тропинового эфира α-фенил-β-(пара-ацетоксифенил)-пропионовой кислоты гидрохлорид. Белый или белый со слабым серовато-кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте. Лекарственные формы: порошок и лиофилизированный порошок для инъекций (в ампулах по 0,02 тропафена в каждой). Выраженный α-адреноблокатор; слабый холинолитик

Таблица 56. Синтетические холиноблокаторы, модифицированные по спиртовому и кислотному фрагментам

Химическая структура	Описание
	**Тровентол – Troventolum.** Лекарственная форма: тропинового эфира-d,l-(2-гидроксиметил-2-фенил)масляной кислоты йодметилат. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Мало растворим в воде, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Аэрозольные баллончики с дозатором. Бронхорасширяющее средство

Наряду с тровентолом в качестве бронхорасширяющих средств применяются и другие четвертичные производные тропана, например, атровент:



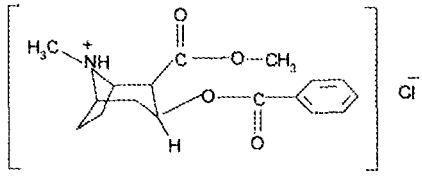
Атровент

Лекарственная форма индивидуального препарата и комплексного (в сочетании с β-адреностимулятором под названием «Бародуал») — аэрозольный баллончик с дозатором.

ПРОИЗВОДНЫЕ ЭКГОНИНА

В производящем растении *(Erythroxylon coca)* содержится несколько алкалоидов, являющихся сложными эфирами экгонина, но в качестве ЛС применяют только солянокислую соль кокаина (табл. 57).

Таблица 57. Производные экгонина

Химическая структура	Описание
	**Кокаина гидрохлорид – Cocaini hydrochloridum.** Метилового эфира бензоилэкгонина гидрохлорид. Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте. Лекарственная форма: порошок. Список А

Химические свойства и анализ качества

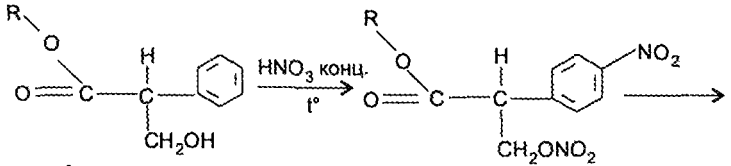
Все приведенные выше лекарственные вещества группы тропина и экгонина являются солями третичных или четвертичных аммониевых оснований, поэтому для всех характерно взаимодействие с *общеалкалоидными осадительными реактивами*.

Выделение нерастворимых оснований из водных растворов лекарственных веществ группы тропана (являющихся солями) проводят при добавлении раствора аммиака. Применение для осаждения оснований водных растворов щелочей нежелательно, так как при этом будет проходить гидролиз препаратов как сложных эфиров.

Как сложные эфиры указанные препараты вступают в реакцию гидроксамовой пробы, гидролитического расщепления и переэтерификации.

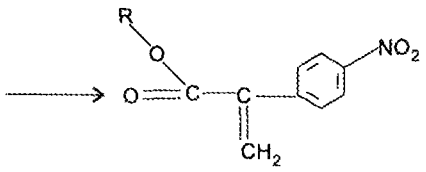
Реакция Витали—Морена характерна для сложных эфиров некоторых ароматических кислот. Рассмотрим ее механизм на примере атропина.

К нескольким кристаллам вещества в выпарительной чашке добавляют 3—4 капли кислоты азотной концентрированной и упаривают досуха. Остаток смачивают несколькими каплями спиртового раствора гидроксида калия и ацетона; возникает фиолетовое окрашивание:



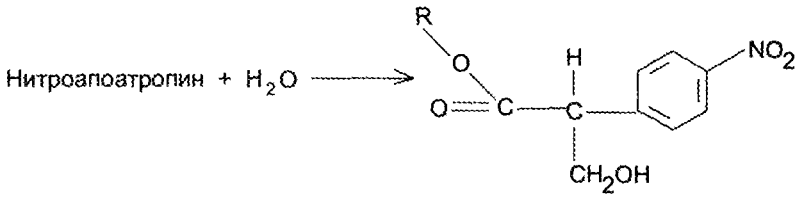
Атропин
R - остаток тропина

Динитроатропин

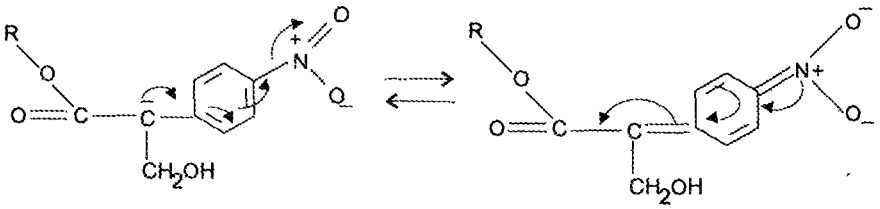


Нитроапоатропин

При нагревании препарата с дымящей азотной кислотой происходит нитрование ароматического кольца в 4-м положении и одновременно – этерификация спиртового гидроксила. От образовавшегося динитроатропина в жестких условиях легко отщепляется молекула воды и образуется нитроапоатропин, который в щелочной среде вновь присоединяет воду, превращаясь в нитроатропин:



Нитроатропин в щелочной среде образует мезомерно стабилизированный краситель азаоксанолового типа:



Реакция открыта Витали в 1881 г., позднее модифицирована Мореном. Без добавления ацетона реакция мало чувствительна, но более специфична. Следует отметить, что в реакцию вступают именно *сложные эфиры*, но не кислоты (троповая, миндальная и др.).

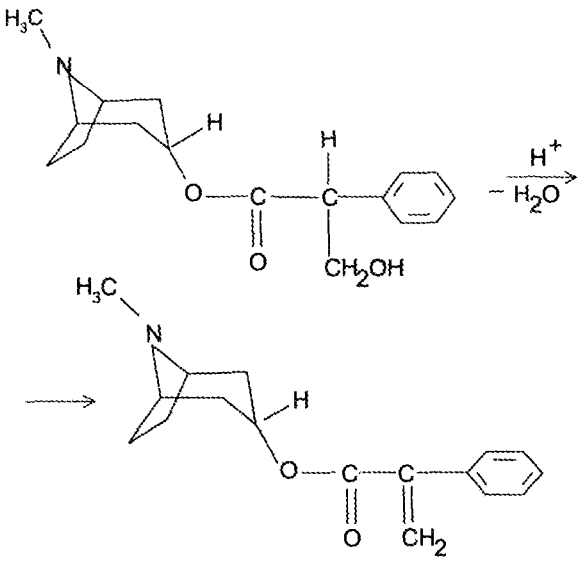
Анализ качества индивидуальных лекарственных веществ

Атропин

Атропин является рацемической формой природного левовращающего алкалоида **гиосциамина**. Степень и скорость рацемизации зависят от значения pH, характера растворителей, температуры и других условий. Так, повышение значения pH и температуры в присутствии полярных растворителей приводят к быстрой рацемизации.

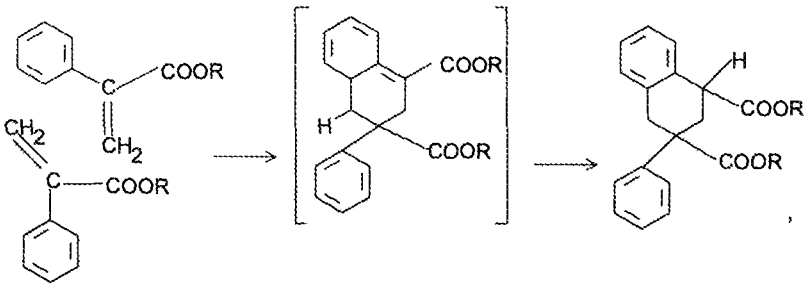
Оптимальные значения pH, при которых атропин стабилен как сложный эфир, находятся в пределах 3,0–4,0.

В определенных условиях атропин подвергается дегидратации с образованием апоатропина:



Апоатропин

Далее апоатропин может довольно легко димеризоваться до белладонина и изатроповой кислоты:



где R – остаток тропина.

ГФ регламентирует определение в атропине апоатропина как специфической примеси.

Количественное определение атропина по ГФ проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты). Особенность методики заключается в том, что сульфаты в среде ледяной уксусной кислоты титруются только по 1-й ступени. Это объясняется тем, что двухосновная серная кислота в среде протогенного растворителя только по 1-й ступени диссоциирует как сильная:

$$(\text{атропин})_2^{+}SO_4^{2-} + HClO_4 \rightarrow$$
$$\rightarrow (\text{атропин})^{+}HSO_4 + (\text{атропин})^{+}ClO_4.$$

Скополамина гидробромид

Скополамин является сложным эфиром аминоспирта ***скопина*** и l-троповой кислоты. Скопин отличается от тропина наличием эпокси-мостика между 6-м и 7-м атомами углерода. Скополамин оптически активен, поэтому регламентируется определение удельного вращения. Кроме этого, ГФ включает в качестве испытания подлинности реакцию Витали–Морена.

Количественное определение – метод кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ацетата ртути (II).

Гоматропина гидробромид

Это полусинтетическое лекарственное вещество, являющееся сложным эфиром тропина и d,l-миндальной кислоты.

В отличие от атропина и скополамина гоматропин не вступает в реакцию Витали–Морена в обычных условиях. Это связано с тем, что спиртовый гидроксил миндальной кислоты чувствителен к окислению и под действием азотной кислоты окисляется до кетона. Вследствие этого нитрование ароматического кольца по 4-му положению затрудняется, и дальнейшее образование оксанолового красителя становится невозможным. Для положительного проведения реакции Витали–Морена с гоматропином препарат предварительно ацетилируют уксусным ангидридом, блокируя спиртовую группу.

Отличие гоматропина (как сложного эфира миндальной кислоты) заключается также в проявлении кислотных свойств. К раствору препарата добавляют раствор гидроксида калия и наблюдают выпадение осадка основания, растворяющегося в избытке реактива.

Кроме взаимодействия с раствором гидроксида калия, в качестве испытания подлинности гоматропина включены неспецифические реакции с раствором йода (общеалкалоидный осадительный реактив) и с раствором дихлорида ртути.

Количественное определение гоматропина проводится методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ацетата ртути (II).

Тропацин и тропафен

Это синтетические лекарственные вещества, являющиеся сложными эфирами соответственно дифенилуксусной и α-фенил-β-(параацетоксифенил)пропионовой кислот.

Оба препарата вступают в реакцию Витали–Морена. Тропафен в отличие от тропацина легче подвергается гидролизу по 2 сложноэфирным группам. Один из продуктов гидролиза (уксусную кислоту) подвергают этерификации с этиловым спиртом; образующийся этилацетат определяют по характерному запаху.

Оба препарата количественно определяют методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты.

Тровентол

Тровентол – соль четвертичного производного тропана.

Испытания подлинности включают реакции Витали–Морена, с реактивом Драгендорфа и на йодид-ион.

Количественно препарат можно определить с помощью физико-химических методов.

Кокаина гидрохлорид

Препарат является сложным эфиром аминооксикислоты экгонина. Изучение строения алкалоида и вычленение в нем анестезиофорной группы привело к направленному синтезу местных анестетиков (новокаина, дикаина, тримекаина и др.).

Для определения подлинности кокаина ГФ включает реакции переэтерификации и образования характерных кристаллов препарата с перманганатом калия. Для 1-го испытания кокаин нагревают с концентрированной H_2SO_4, что приводит к образованию метилбензоата с характерным запахом. По 2-му испытанию препарат взаимодействует с раствором перманаганата калия в определенных условиях, в результате чего получаются кристаллы характерной формы. Эта реакция позволяет отличить кокаин от синтетических анестетиков.

Количественное определение кокаина гидрохлорида проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ацетата ртути (II).

Тема 14

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ ХИНОЛИНА И ИЗОХИНОЛИНА

1. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

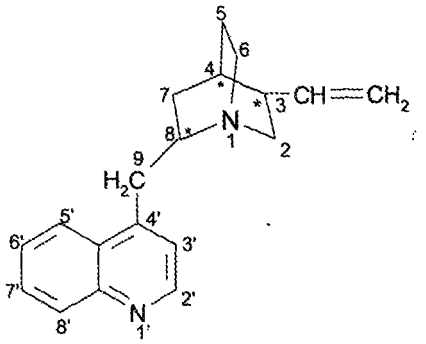
Хинолин - бенз[b]пиридин — содержится (наряду с хинуклидином) в молекуле алкалода хинного дерева хинина. В коре хинного дерева, кроме хинина, есть еще около 30 алкалоидов.

В 1792 г. А. Фуркруа и в 1809 г. Л. Воклен ввели в медицинскую практику препарат «хина», являющийся суммой неочищенных алкалоидов коры хинного дерева. В 1842 г. Ш. Жерар получил хинолин при гидролизе хинина. Истинную структуру хинина установили Кениг и З. Скраup в 1880 г. После установления структуры хинина был проведен ряд целенаправленных синтезов противомалярийных, антибактериальных и других ЛС.

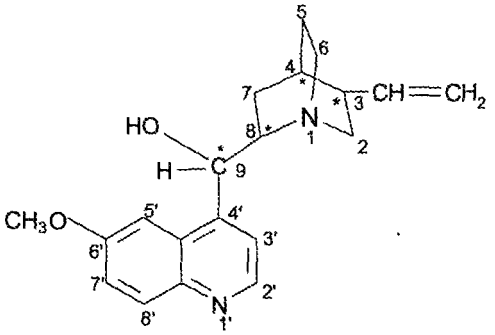
Большинство производных хинолина можно разделить на 4 группы: производные **цинхонана**, **8-оксихинолина**, **4-аминохинолина** и **4-хинолона**.

Производные цинхонана

Гетероциклическая система цинхонана лежит в основе химического строения хинина и его оптического изомера хинидина. Цинхонан состоит из хинолинового ядра, связанного через метиленовый мостик с хинуклидиновым ядром, имеющим винильную группу. Хинуклидиновый фрагмент содержит 3 асимметрических углеродных атома:



Хинин (и его правовращающий изомер хинидин) является 9-Окси-6'-метоксицинхонаном. У хинина появляется 4-й асимметричный атом углерода. Хинин является двукислотным основанием и поэтому может образовывать одно- и двузамещенные соли. Более выраженным центром основности является ядро хинуклидина, где неподеленная пара электронов локализована на гетероатоме азота:



Препараты хинина применяются в качестве антималярийных, антипиретических ЛС. Хинин также является стимулятором мускулатуры матки.

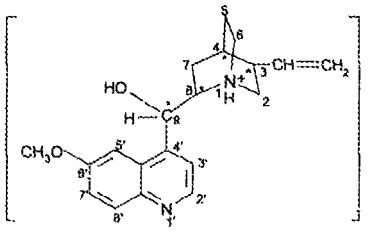
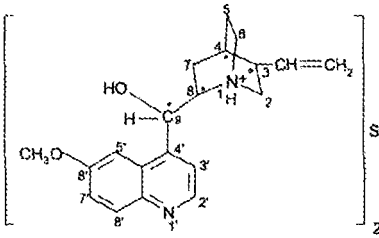
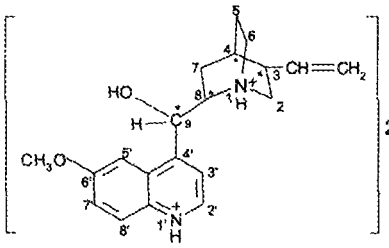
Хинидин – антиаритмическое средство.

В ГФ включены следующие лекарственные вещества: хинина гидрохлорид, хинина сульфат и хинина дигидрохлорид.

Химические свойства и анализ качества

Как соли азотистых оснований препараты хинина взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами.

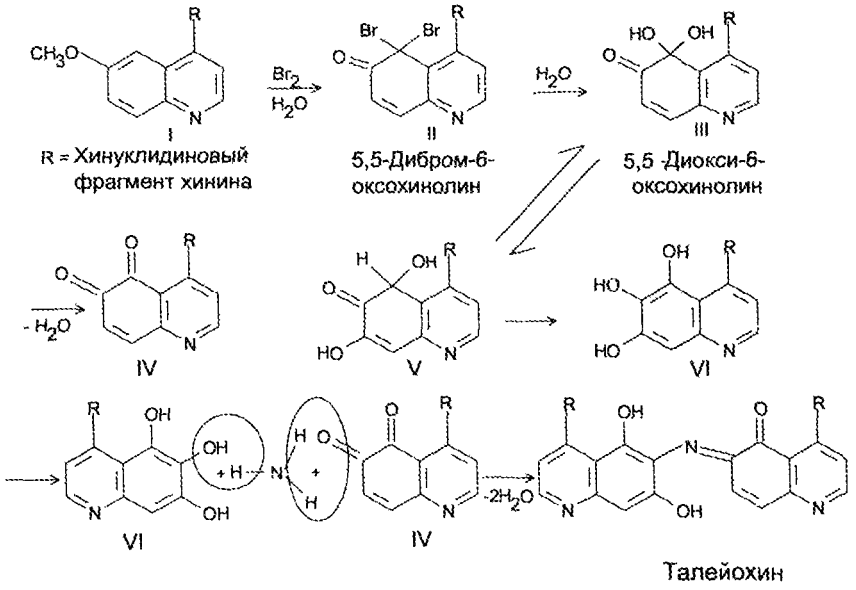
Таблица 58. Свойства производных цинхонана

	**Хинина гидрохлорид – Chinini hydrochloridum.** Гидрохлорид 9-окси-6'-метоксицинхонана дигидрат или 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола гидрохлорид, дигидрат. Однозамещенная соль хинина. Белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Растворим в воде, pH водного раствора 6,0–7,0. Лекарственные формы: порошок, таблетки
	**Хинина сульфат – Chinini sulfas.** 9-Окси-6'-метоксицинхонана сульфат, дигидрат или 6'-метокси-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола сульфат, дигидрат. Белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Мало растворим в воде, pH суспензии 5,7–6,6. Однозамещенная соль хинина. Лекарственные формы: порошок, таблетки
	**Хинина дигидрохлорид – Chinini dihydrochloridum.** 9-Окси-6'-метокси-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола дигидрохлорид. Белый кристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Очень легкорастворим в воде, pH водного раствора 4,0–6,4. Лекарственная форма: раствор 50% для инъекций

Общегрупповой реакцией алкалоидов группы 6'-метоксицинхонана является талейохинная проба. Другие алкалоиды хинной корки, не имеющие заместителей в 6'-положении, в эту реакцию не вступают. Для проведения реакции к водному раствору соли хини-

на добавляют хлорную или бромную воду, а затем разбавленный раствор аммиака; появляется зеленое окрашивание.

Механизм реакции заключается в окислении и галогенировании хинолинового фрагмента с образованием 5,5-дибром-6-оксохинолинпроизводного, его дальнейшей гидратации, изомеризации, конденсации с амммиаком, в результате чего получается оксоноловый краситель зеленого цвета:



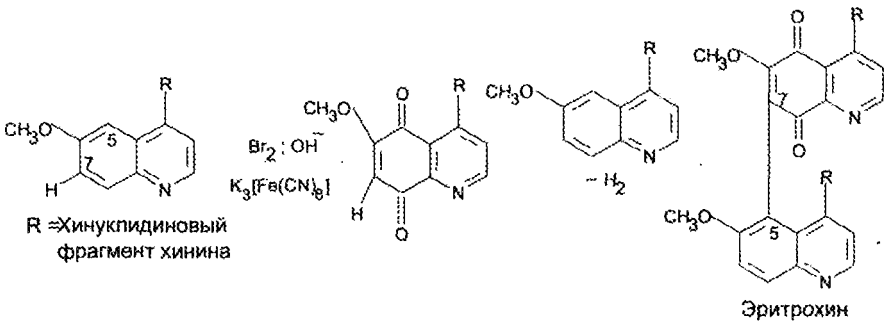
Наряду с приведенной структурой талейохина, образуются и другие талейохины подобного строения, в которых возможны связи аммиака с 5,5 и 5,6 углеродными атомами. Талейохинная проба принята в качестве испытания подлинности препаратов хинина.

Фармакопейным испытанием подлинности является также флюоресценция хинина в растворах кислородсодержащих кислот (серной, уксусной и др.). Это испытание отрицательно для цинхонина и других алкалоидов хинной коры, не имеющих метоксигруппы в 6'-положении.

ГФ регламентирует также определение удельного вращения препаратов хинина в растворе соляной кислоты.

Известными неофицинальными реакциями хинина являются эритрохинная проба и образование герапатита.

Эритрохинная реакция протекает под действием бромной воды и калия гексацианоферрата (III) в щелочной среде на раствор хинина; появляется красное окрашивание. Эта реакция в 10 раз чувствительнее талейохинной, но окрашивание сохраняется короткое время. Механизм реакции связан с окислением хинина до производного 5,8-хинолинхинона, который далее взаимодействует с не прореагировавшим хинином через 5-й и 7-й углеродные атомы с образованием эритрохина:

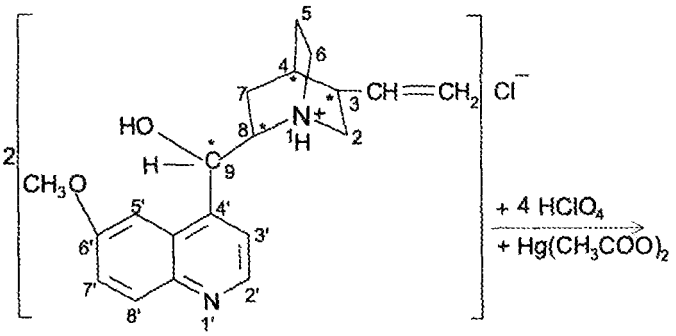


Герапатит ($4C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot 3H_2SO_4 \cdot 2HI \cdot I_4 \cdot 6H_2O$) — кристаллы темно-зеленого цвета в форме листочков, образующиеся при взаимодействии сернокислого раствора хинина со спиртовым раствором йода.

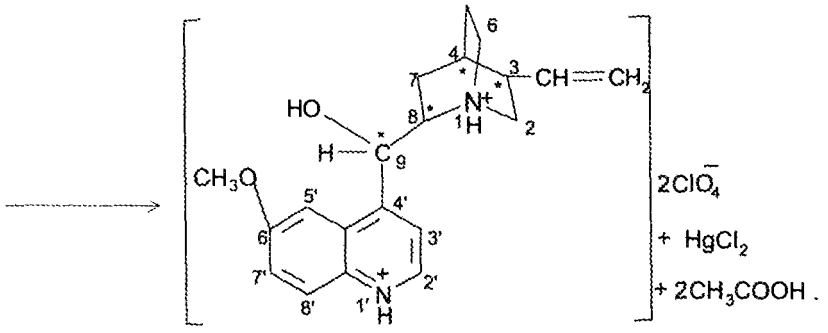
Количественное определение индивидуальных солей хинина по ГФ проводят гравиметрически по основанию, выделяемому из раствора соли при добавлении раствора натрия гидроксида. Выделяющееся основание экстрагируют хлороформом (который затем отгоняют), высушивают и взвешивают.

Таблетки хинина гидрохлорида и хинина сульфата определяют методом кислотно-основного титрования по остатку минеральных кислот.

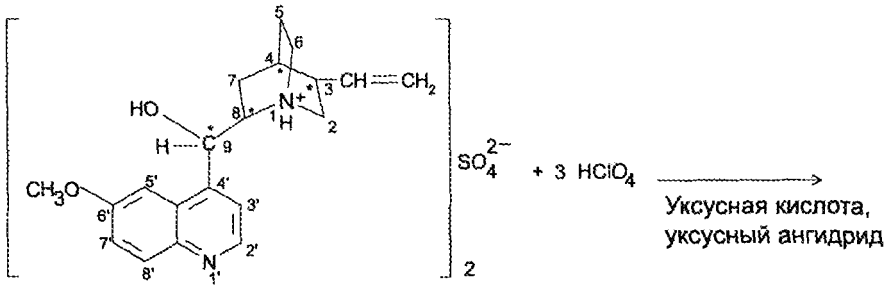
Известны неофицинальные методики количественного определения препаратов хинина в неводной среде и броматометрические. Определение хинина гидрохлорида и дигидрохлорида проводят в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ангидрида уксусного и ртути (II) ацетата:

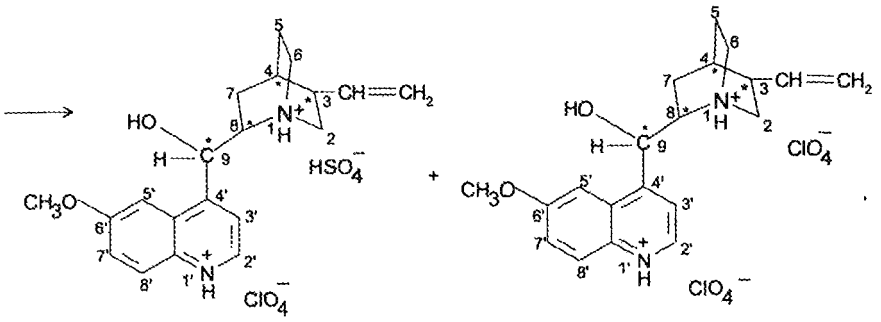


Хинина хлорид



В аналогичных условиях проводят количественное определение хинина сульфата:





Броматометрическое количественное определение хинина основано на бромировании винильного радикала в хинуклидиновом фрагменте алкалоида.

МФ регламентирует одновременное определение препаратов хинина 2 методиками: кислотно-основным титрованием в неводной среде и броматометрически. С помощью 1-й методики определяется хинин в сумме с возможной примесью — дигидрохинином (имеет в хинуклидиновом фрагменте предельный этильный радикал), а 2-й — только хинин. Разница в результатах, полученных по 2 методикам, показывает содержание примеси дигидрохинина в препарате.

Производные 8-оксихинолина

К производным 8-оксихинолина относится довольно многочисленная группа лекарственных веществ, представителями которой являются хинозол, энтеросептол, нитроксолин, хлорхинальдол (табл. 59).

Таблица 59. Производные 8-оксихинолина

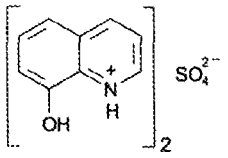
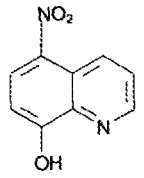
Химическая структура	Описание
	**Хинозол – Chinosolum.** 8-Оксихинолина сульфат. Мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: растворы, присыпки, мази, суппозиторин. Антисептик

Таблица 59. Окончание

	**Нитроксолин – Nitroxolinum.** 5-Нитро-8-оксихинолин. Мелкокристаллический порошок желто-зеленого цвета. Практически нерастворим в воде. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. Антибактериальное средство

Общие химические свойства и реакции подлинности

Приведенные лекарственные вещества по кислотно-основным свойствам относятся к амфолитам. Однако их кислотные свойства выражены сильнее, чем у простых фенолов, из-за влияния на подвижность атома водорода фенольного гидроксила гетероатома азота. Поэтому 8-оксихинолин растворяется в карбонатах. Наличие электроноакцепторных атомов в молекулах нитроксолина и хлорхинальдола приводит к еще большему усилению кислотных свойств.

Одним из испытаний подлинности хинозола является взаимодействие раствора препарата с водным раствором натрия карбоната. Выпадает осадок (8-оксихинолин), растворяющийся при добавлении избытка реактива.

Амфотерные свойства лекарственных веществ группы 8-оксихинолина обусловливают их различную диссоциацию, а также специфику спектров поглощения в УФ-области в растворах кислот и щелочей. Так, ФС на хлорхинальдол предусматривает определение УФ-спектров поглощения препарата в 0,5 М растворе соляной кислоты (максимумы поглощения при 330 и 357 нм) и в 0,5 М растворе натрия гидроксида (максимум поглощения при 263 нм).

Другая особенность указанных лекарственных веществ как производных 8-оксихинолина — образование хелатных комплексных соединений с ионами металлов (Mg^{2+}, Fe^{3+}, Cu^{2+} и др.). При этом прочность некоторых комплексов такова, что они не разрушаются разбавленными минеральными кислотами. Реакции комплексообразования приводятся в качестве испытания подлинности на хинозол, хлорхинальдол и нитроксолин.

Частные химические свойства и реакции подлинности

Ароматическую нитрогруппу в нитроксолине восстанавливают до первичной ароматической аминогруппы и далее проводят диазотирование (добавлением раствора нитрита натрия с образованием соли диазония) и азосочетание со щелочным раствором β-нафтола с образованием азокрасителя красно-оранжевого цвета.

Хинозол и нитроксолин способны также вступать в реакции Марки и индофенольную, галогенирования.

Методики количественного определения

Общегрупповыми методиками количественного определения препаратов рассматриваемой группы являются:

1) кислотно-основное титрование в водной и неводной средах;

2) комплексонометрия;

3) гравиметрия (при образовании нерастворимых комплексных соединений).

Хинозол количественно определяют по остатку серной кислоты алкалиметрически (титрант — 0,1 М раствор натрия гидроксида).

Нитроксолин определяют в среде протофильного растворителя — диметилформамида. При этом усиливаются кислотные свойства препарата. Титрант — 0,1 М раствор натрия метилата.

Хлорхинальдол по ФС количественно определяют в среде уксусного ангидрида (титрант — 0,1 М раствор кислоты хлорной).

Производные 4-аминохинолина

Представителями этой группы являются **хлорохин** и **гидроксихлорохина сульфат** — соответственно ЛС хингамин (главным образом для лечения малярии) и трихомонацид (для лечения трихомоноза и других протозойных инфекций; табл. 60).

Подлинность хлорохина и гидроксихлорохина сульфата определяют по общегрупповым реакциям, характерным для солей азотистых оснований, и с помощью физико-химических методов. У хлорохина определяют $T_{пл}$ его пикрата и регистрируют спектр поглощения солянокислого раствора в УФ-области, имеющий максимумы при 257, 329 и 343 нм.

Количественное определение хлорохина фосфата и гидроксихлорохина сульфата проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант — 0,1 М раствор кислоты хлорной). Фосфаты при этом титруются только по 1-й ступени:

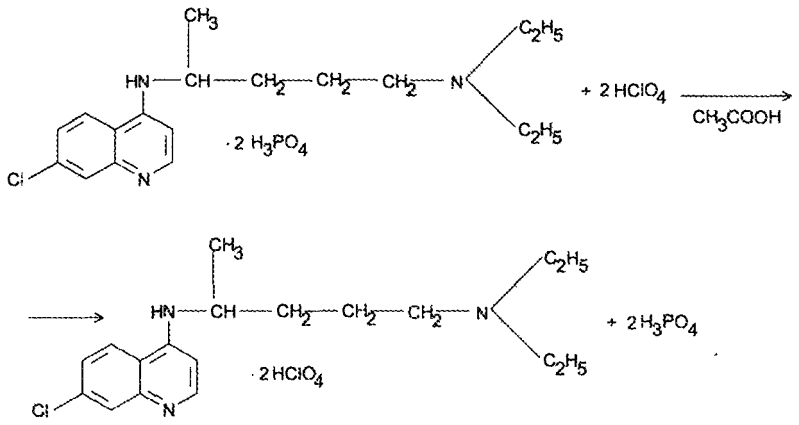
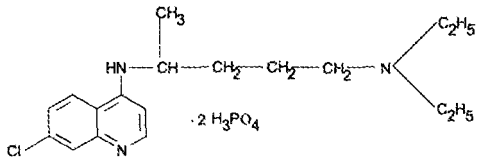
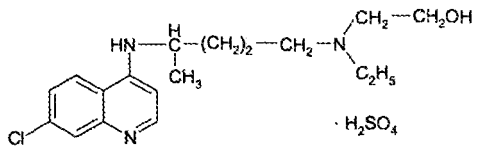
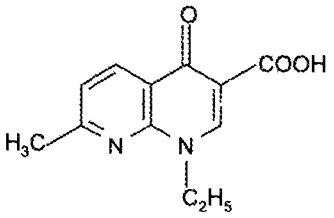


Таблица 60. Производные 4-аминохинолина

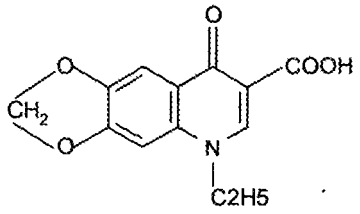
Химическая структура	Описание
	**Хлорохина фосфат – Chlorochinum.** 4-(1'-Метил-4'-диэтиламино-бутиламино)-7-хлорхинолина дифосфат. Белый или белый с легким кремоватым оттенком кристаллический порошок горького вкуса. Легко растворим в воде, очень мало – в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций. Противомалярийное средство
	**Гидроксихлорохина сульфат – Hydroxychlorochinum.** 4-(1-Метил-4-этил-4оксиэтиламино-бутиламино)-7-хлорхинолина сульфат. Белый или почти белый кристаллический порошок. Без запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе, этаноле и эфире. Лекарственная форма: таблетки. Антипротозойное и противомалярийное средство

Производные 4-хинолона

ЛС этой группы являются синтетическими химическими веществами с широким антибактериальным спектром действия; они применяются для лечения инфекционных заболеваний различной природы и локализации. К препаратам 1-го поколения относятся кислота налидиксовая (относится к нафтиридинам) и кислота оксолиниевая (относится к хинолонам):

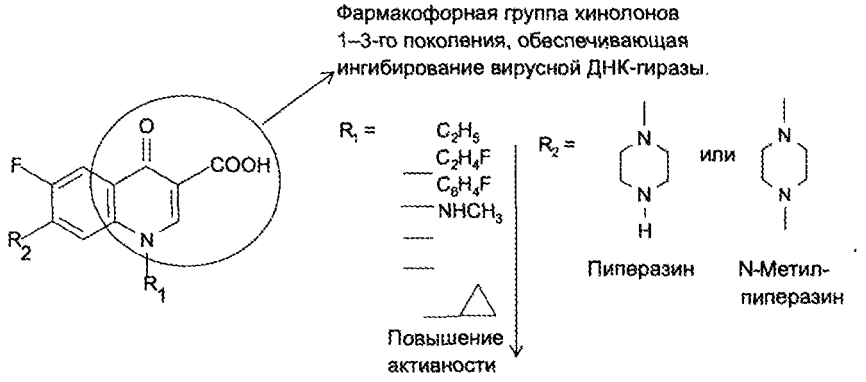


Кислота налидиксовая



Кислота оксолиниевая

В настоящее время широкое применение в медицине получили препараты 3-го поколения — такие, как **офлоксацин**, **норфлоксацин**, **ципрофлоксацин** (ципробай) и др., называемые фторхинолонами с общей структурной формулой:

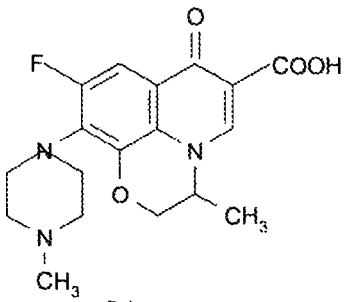


В настоящее время установлена взаимосвязь структуры хинолонов с фармакологическим действием, обусловленная следующим:

- наличие фармакофорной группы, отвечающей за ингибирование вирусной ДНК-гиразы;
- введение атома F расширяет антибактериальный спектр;

- пиперазиновый или N-метилпиперазиновый циклы повышают антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов и облигатных анаэробов, придают соединению липофильные свойства;
- оксазиновое кольцо повышает устойчивость к метаболизму, уменьшает токсичность, придает соединению гидрофильные свойства;
- сочетание оксазина с N-метилпиперазином обеспечивает амфотерность, улучшает всасывание и распределение в тканях и различных очагах инфекции.

Офлоксацин — белый с желтым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Очень мало растворим в воде, метаноле; трудно растворим в хлороформе; легко растворим в ледяной уксусной кислоте. Обладает амфотерными свойствами.

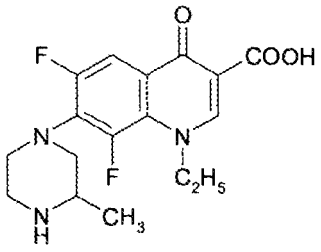


Офлоксацин

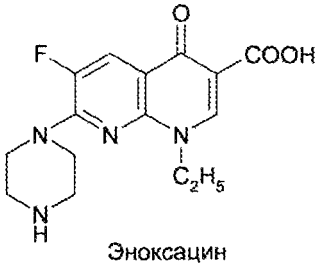
Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин (выпускается в виде гидрохлорида или лактата) — белый кристаллический порошок без запаха, растворим в воде, мало растворим в спирте, нерастворим в хлороформе.

Кроме офлоксацина и ципрофлоксацина, к хинолонам 3-го поколения относятся еще около 10 ЛС. Среди них ломефлоксацин (содержит 2 атома фтора) и эноксацин (производный нафтиридина):



Ломефлоксацин

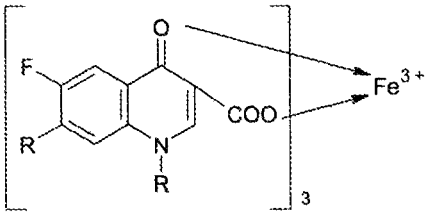


Эноксацин

Подлинность лекарственных веществ группы 4-хинолона подтверждают с помощью физико-химических методов (ИК- и УФ-спектроскопия, ВЭЖХ).

Органически связанный фтор определяют после минерализации в виде фторида по реакции с раствором хлорида кальция (появляется белый осадок фторида кальция - CaF_2).

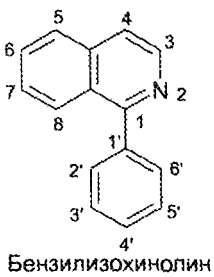
Препараты группы 4-хинолона образуют хелатные комплексы с ионами Fe^{3+} темно-красного цвета:



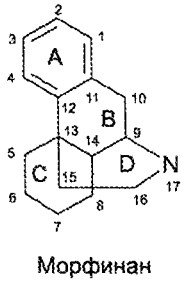
Количественное определение индивидуальных препаратов группы 4-хинолона, а также их лекарственных форм проводят с помощью физико-химических методов и методом кислотно-основного титрования в неводных средах.

2. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

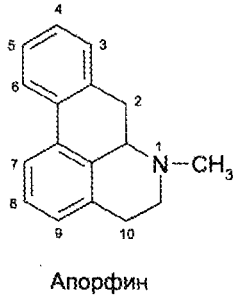
Широкое применение в медицине производных изохинолина связано с изучением алкалоидов мака снотворного. В млечном соке зеленых коробочек мака содержится около 25 алкалоидов: морфин, кодеин, тебаин, наркотин, папаверин и др. Алкалоиды группы изохинолина (и лекарственные вещества, созданные на их основе) относятся главным образом к производным бензилизохинолина, морфинана и апорфина. Морфинан и апорфин относятся к группе фенантренизохинолина:



Бензилизохинолин



Морфинан



Апорфин

Производные бензилизохинолина

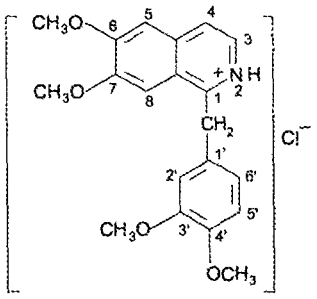
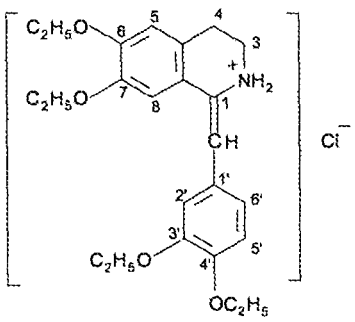
К данной группе относятся папаверина гидрохлорид и дротаверина гидрохлорид (являющийся производным 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина) (табл. 61).

Папаверина гидрохлорид – соль слабого азотистого основания, не растворимого в уксусной кислоте. Поэтому при добавлении к раствору препарата раствора ацетата натрия выделяется осадок основания. Это испытание позволяет отличить папаверина гидрохлорид от солей более сильных оснований.

Папаверин взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами.

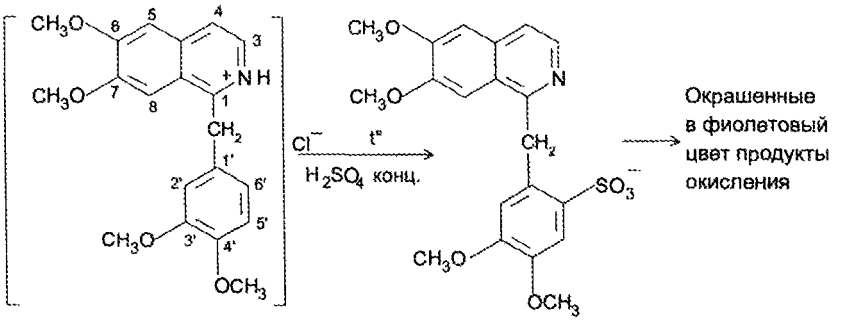
Восстановительные свойства папаверина гидрохлорида объясняются наличием в структуре 2 ароматических фрагментов, связан-

Таблица 61. Производные бензилизохинолина

Химическая структура	Описание
	**Папаверина гидрохлорид – Papaverini hydrochloridum.** 6,7-Диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)- изохинолина гидрохлорид. Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций. Спазмолитик. Список Б
	**Дротаверина гидрохлорид (No-шпа) – Drotaverini hydrochloridum (No-spanum).** 1-(3',4'-Диэтоксибензилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизихинолина гидрохлорид. Зеленовато-желтый кристаллический порошок со слабым запахом. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Спазмолитик. Список Б

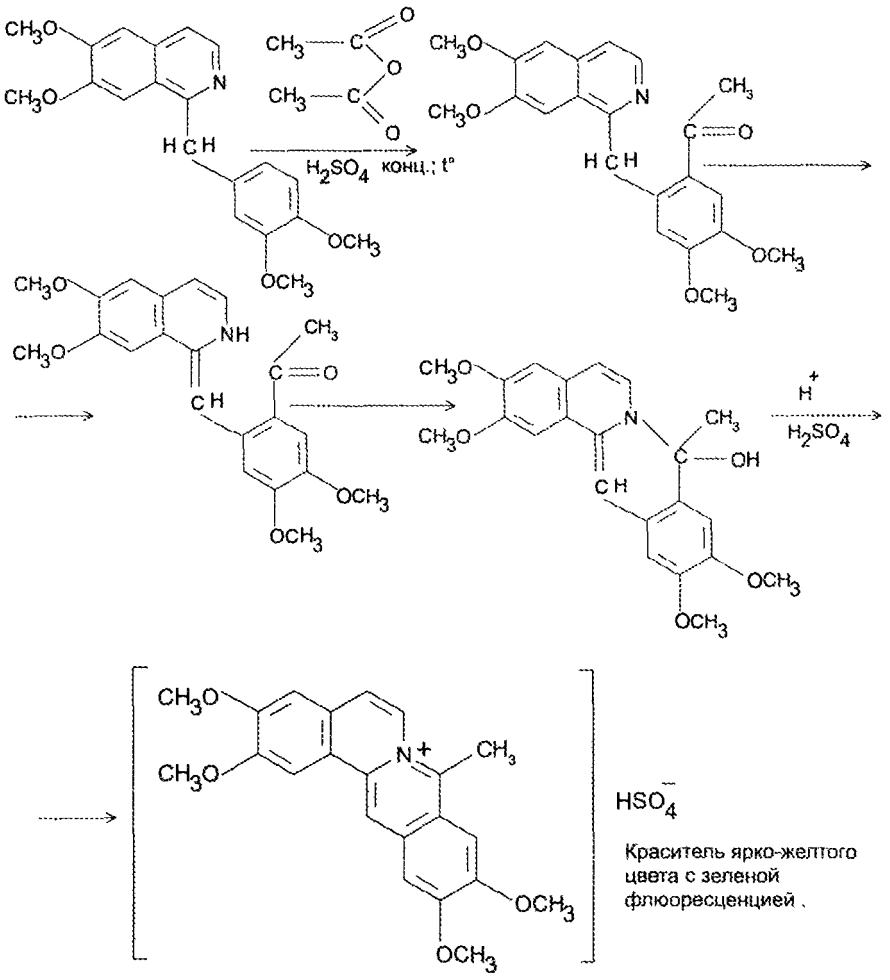
ных метиленовой группой, а также 4 метоксидных групп. Лекарственное вещество легко окисляется на свету и в присутствии примеси ионов тяжелых металлов. Первыми продуктами окисления являются спирт папаверинол и кетон папаверальдин (окисление происходит по метиленовому фрагменту).

При добавлении к папаверину гидрохлориду сильных окислителей и последующем нагревании образуются различно окрашенные продукты. Так, взаимодействие с кислотой азотной концентрированной приводит к появлению желтого окрашивания, переходящего в оранжево-красное при нагревании. Нагревание с концентрированной H_2SO_4 приводит к образованию продукта, окрашенного в фиолетовый цвет:



Известны и другие реакции окисления папаверина. При взаимодействии с реактивом Марки возникает желтое окрашивание, переходящее в оранжевое. Дальнейшее добавление бромной воды и раствора аммиака приводит к образованию грязно-фиолетового осадка, растворяющегося в этаноле с образованием раствора, окрашенного в фиолетовый или красно-фиолетовый цвет (реакция О.Н. Соболевой).

Одной из наиболее известных реакций на папаверин, включенной в некоторые национальные фармакопеи, является каролиновая проба: к порошку папаверина гидрохлорида добавляют концентрированную H_2SO_4, уксусный ангидрид и нагревают. Возникает ярко-желтое окрашивание с зеленой флюоресценцией:



Количественное определение папаверина гидрохлорида проводят в среде уксусного ангидрида и муравьиной кислоты; титрант - 0,1 М раствор кислоты хлорной.

Дротаверина гидрохлорид является синтетическим спазмолитиком, близким по химическому строению к папаверину, но с более выраженными спазмолитическими свойствами. Молекулу дротаверина можно рассматривать как продукт конденсации 6,7-диэтокситетрагидроизохинолина и 3,4-диэтоксибензальдегида. Препарат имеет характерный спектр поглощения в УФ-области.

Дротаверин проявляет более выраженные основные свойства, чем папаверин, поэтому для выделения основания из раствора препарата следует добавить раствор щелочи.

Как и папаверин, дротаверин обладает выраженными восстановительными свойствами. При добавлении к навеске препарата концентрированной H_2SO_4 с дальнейшим добавлением капли разведенной азотной кислоты возникает темно-коричневое окрашивание.

Количественное определение дротаверина гидрохлорида проводят так же, как и папаверина гидрохлорида.

Производные фенантренизохинолина

Большинство лекарственных веществ этой группы относится к подгруппе морфинана (табл. 62). К подгруппе апорфина относится апоморфина гидрохлорид.

Таблица 62. Производные морфинана

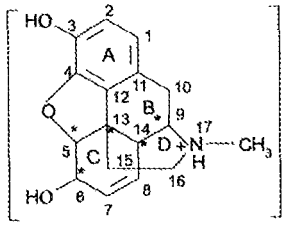
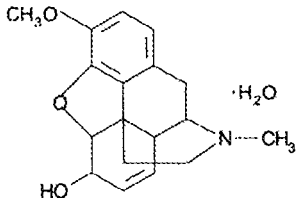
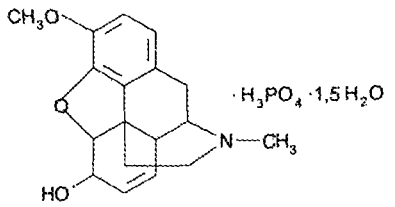
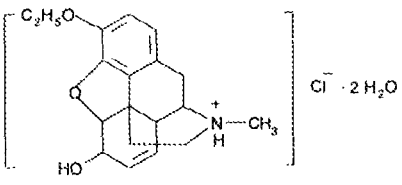
Химическая структура	Описание
	**Морфина гидрохлорид – Morphini hydrochloridum.** 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси-17-метилморфинан-3,6α-диола гидрохлорид, тригидрат. Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, желтеющий при хранении. Медленно растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций. Опиоидный анальгетик. Список А
	**Кодеин – Codeinum.** 7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ола гидрат. Белый кристаллический порошок без запаха. Медленно и мало растворим в воде, растворим в горячей воде, легко растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Опиоидный анальгетик. Список Б

Таблица 62. Окончание

	**Кодеина фосфат – Codeini phosphas.** 7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ола фосфат, 1,5-гидрат. Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, мало – в спирте. Лекарственные формы: порошок. Опиоидный анальгетик. Список Б
	**Этилморфина гидрохлорид – Aethylmorphini hydrochloridum.** 7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-3-этокси-17-метилморфинан-6-ола гидрохлорид, дигидрат. Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде и спирте, мало растворим в хлороформе, очень мало – в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Опиоидный анальгетик. Список А

Производные морфинана

Морфинан является частично гидрированным октагидрофенантренизохинолином. Сочетание циклов A,B,C образует частично гидрированный фенантрен; C,D – гидрированный изохинолин; цикл D – пиперидин.

У морфина появляется еще один цикл, образованный эпоксигруппой и соседними атомами углерода. Наличие 5 асимметрических атомов углерода (5,6,9,13,14) придает соединению оптическую активность.

Кислотно-основные свойства морфина объясняются наличием третичного атома азота (центр основности) и фенольного гидроксила (центр кислотности). Основные свойства морфина выражены слабее, чем у аммиака, а кислотные - несколько сильнее, чем у фенола.

ГФ регламентирует как одно из испытаний подлинности морфина гидрохлорида взаимодействие его раствора с раствором аммиака (выпадает белый осадок основания). Дальнейшее прибавле-

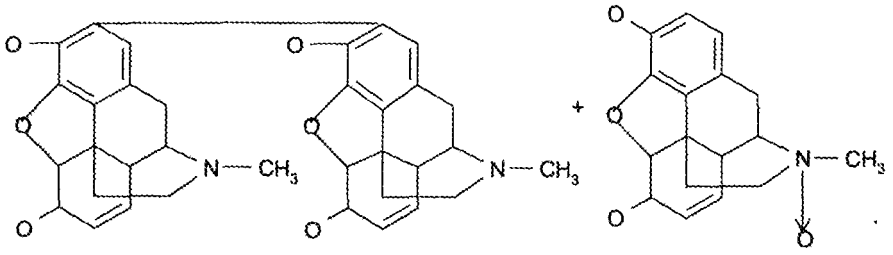
ние раствора натрия гидроксида приводит к растворению осадка (образование фенолята).

Как и соли других оснований, морфина гидрохлорид взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Выраженные восстановительные свойства обусловлены принадлежностью морфина к частично гидрированной системе фенантрена, а также наличием фенольного гидроксила и вторичной спиртовой группы.

Растворы морфина гидрохлорида очень легко окисляются, особенно на свету и в щелочной среде. Наибольшая устойчивость растворов препарата наблюдается при pH 2,5.

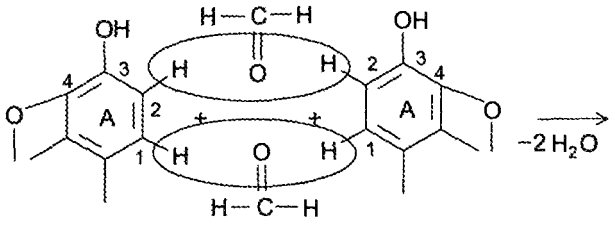
При свободном окислении морфина гидрохлорида образуются дегидродиморфин (псевдоморфин) и N-оксид морфина в соотношении 9:1.

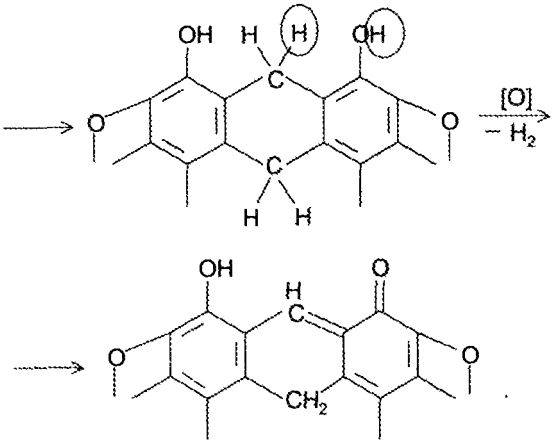


Дегидродиморфин (90%) N-Оксид морфина (10%)

Взаимодействие морфина гидрохлорида и других препаратов группы морфинана с сильными окислителями приводит к образованию различно окрашенных продуктов окисления.

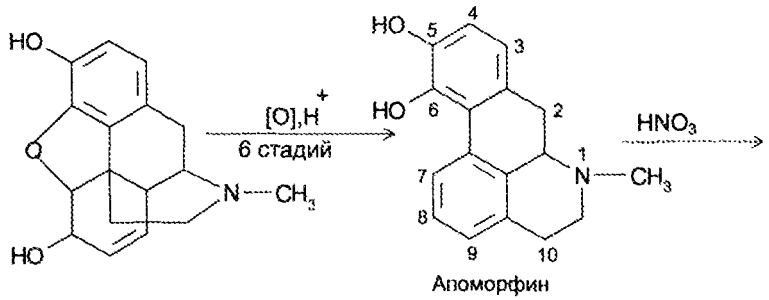
ГФ в качестве испытаний подлинности морфина гидрохлорида приводит реакции препарата с реактивом Марки и с раствором молибдата аммония в концентрированной H_2SO_4 (реактив Фреде). При взаимодействии морфина с реактивом Марки образуется пурпурное окрашивание, переходящее в фиолетовое:



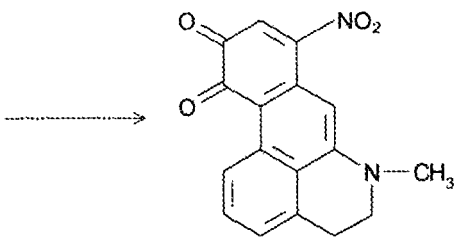


В результате взаимодействия препарата с реактивом Фреде появляется фиолетовое окрашивание, переходящее в синее и (при стоянии) в зеленое.

Известны и другие (неофицинальные) реакции морфина гидрохлорида с различными окислителями. Так, при взаимодействии с реактивом Эрдмана (смесь концентрированных серной и азотной кислот) образуется продукт красного цвета:

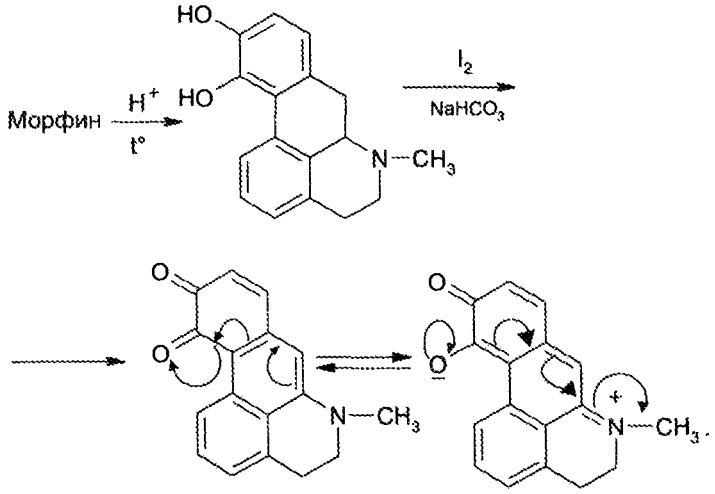


Апоморфин

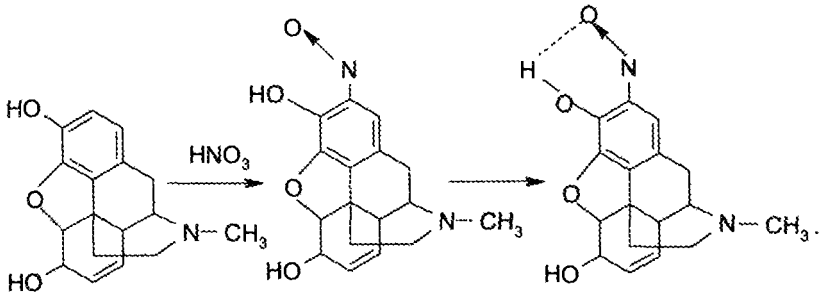


Окисление морфина реактивом Манделина (раствор ванадата аммония в концентрированной H_2SO_4) приводит к образованию продукта фиолетового цвета.

Окисление морфина раствором йода (реакция Пеллагри) проходит в 2 стадии. На 1-й морфин переводят в апоморфин нагреванием с концентрированной H_2SO_4. Затем кислоту нейтрализуют и добавляют раствор йода и натрия гидрокарбонат. В результате образуется мезомерно стабилизированный красного цвета *о*-хинон:



Реакция морфина с кислотой азотной концентрированной приводит к образованию оранжево-красного внутримолекулярного хелата:



При добавлении к раствору препарата раствора калия гексацианоферрата (III) образуются псевдоморфин и калия гексацианоферрат (II):

$$4\text{Морфин} + 4K_3[Fe(CN)_6] \rightarrow$$
$$\rightarrow 2\text{псевдоморфин} + 3K_4[Fe(CN)_6] + H_4[Fe(CN)_6].$$

Дальнейшее прибавление раствора железа (III) хлорида приводит к образованию берлинской лазури синего цвета:

$$3\ K_4[Fe(CN)_6] + 4\ FeCl_3 \rightarrow Fe_4[Fe(CN)_6 + 12\ KCl.$$

Известны реакции морфина гидрохлорида и другими окислителями.

Наличием в молекуле морфина фенольного и вторичного спиртового гидроксилов обусловлены характерные для этих функциональных групп реакции. Так, при взаимодействии раствора препарата с раствором железа (III) хлорида появляется сине-фиолетовое окрашивание (образование комплексного соединения по фенольному гидроксилу), быстро исчезающее из-за окисления морфина реактивом.

Как и другие фенолы, морфин вступает в S_E-реакции (галогенирование, азосочетание с солями диазония и др.).

Возможно окисление вторичного спиртового гидроксила до кетона с последующим образованием оксимов, гидразонов, семикарбазонов.

Морфин легко этерифицируется и по фенольному, и по вторичному спиртовому гидроксилам.

ГФ регламентирует также определение величины удельного вращения морфина гидрохлорида.

Количественное определение морфина гидрохлорида проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ртути (II) ацетата.

Содержание кодеина в опии невелико, поэтому препарат получают полусинтетически – метилированием морфина. Особенностью кодеина, отличающей его от других алкалоидов и синтетических оснований, является растворимость в воде, с чем связаны выраженные основные свойства препарата.

Структурным сходством кодеина с морфином можно объяснить взаимодействие препаратов с одинаковыми окислителями. Но различие в окрашивании получающихся продуктов реакций позволяет различать эти препараты.

Реакция кодеина с реактивом Марки приводит к образованию сине-фиолетового окрашивания, усиливающегося при стоянии.

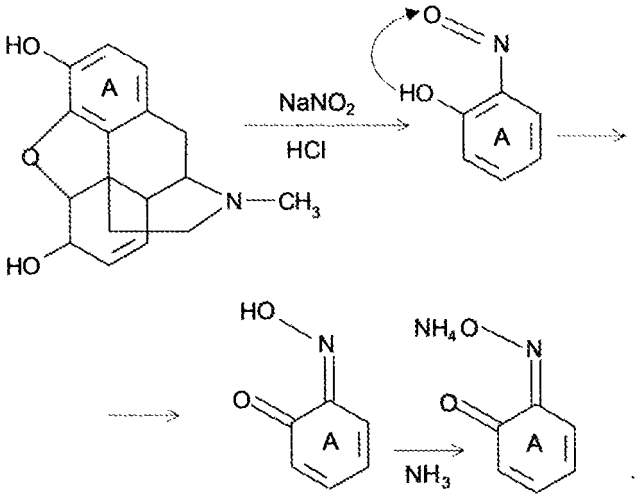
С концентрированной H_2SO_4 в присутствии железа (III) хлорида как катализатора получается продукт синего цвета, переходящий после добавления небольшого количества разведенной азотной кислоты в красный.

При реакции кодеина с концентрированной азотной кислотой возникает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое.

С реактивом Фреде кодеин реагирует с образованием фиолетового окрашивания, а с реактивом Эрдмана – красного.

Как и морфин, кодеин легко этерифицируется по вторичному спиртовому гидроксилу.

Специфической примесью в кодеине (по ГФ – до 0,0001%) является морфин. Его примесь определяется в определенной навеске кодеина по реакции с раствором натрия нитрита в кислой среде и при последующем добавлении раствора аммиака. Интенсивность возникшего при реакции окрашивания сравнивают с окрашиванием эталонного раствора морфина после взаимодействия с теми же реактивами:



Кодеин, являющийся метиловым эфиром морфина по фенольному гидроксилу, в реакцию с натрия нитритом не вступает.

Количественное определение кодеина – ацидиметрия. Кодеин отличается от многих алкалоидов и синтетических оснований не

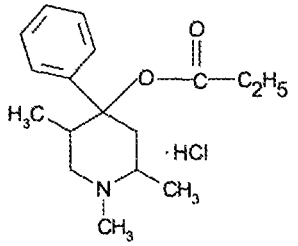
только растворимостью в воде, но и силой основности. Значение pH водного раствора препарата находится в пределах 9,0. Это позволяет определять количественно кодеин методом кислотно-основного титрования в водной среде. Титрант – 0,1 М раствор кислоты хлороводородной, индикатор – метиловый красный.

Кодеина фосфат количественно определяют методом кислотно-основного титрования в неводной среде (растворитель – кислота уксусная ледяная; титрант – 0,1 М кислоты хлорной).

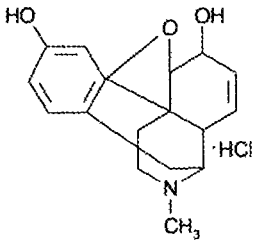
Этилморфина гидрохлорид анализируется в тех же условиях, что и морфина гидрохлорид и кодеин. При взаимодействии препарата с концентрированной H_2SO_4 в присутствии железа (III) хлорида как катализатора возникает зеленое окрашивание, переходящее в фиолетово-синее, а при добавлении 1 капли кислоты азотной разведенной – в красное.

Синтетические аналоги морфина по фармакологическому действию

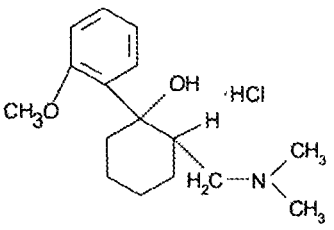
С учетом степени социального зла, связанного с опиоидными анальгетиками, во многих лабораториях мира проводится большая работа по созданию синтетических аналогов морфина по фармакологическому действию. Одним из первых в этом ряду был синтезирован промедол, а сравнительно недавно – трамал:



Промедол
1,2,5-Триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид



Морфина гидрохлорид



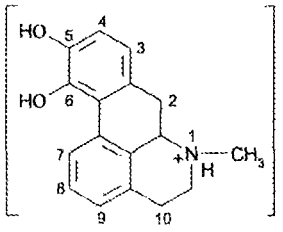
Трамал
(±)-Транс-2-[(диметиламино)-метил]-1-(*м*-метоксифенил)-циклогексанола гидрохлорид

Сравнение приведенных структур показывает сходство химического строения промедола и трамала с таковым предшественни-

ка — морфина, хотя трамал не является даже гетероциклическим соединением. Следует, однако, отметить, что промедол и трамал действуют, по-видимому, на те же центры коры головного мозга, что и морфин. Поэтому их длительное применение также вызывает привыкание.

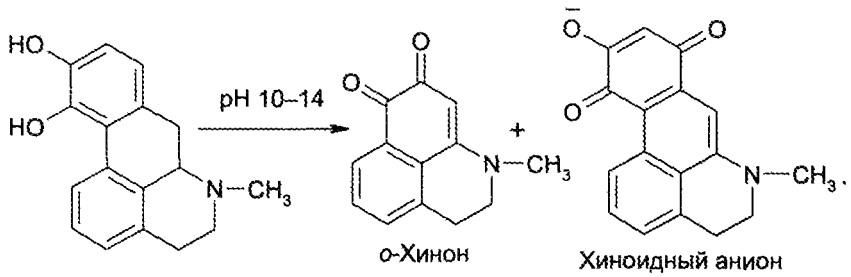
Производные апорфина

Таблица 63. Общие свойства производных апорфина

Химическая структура	Описание
	**Апоморфина гидрохлорид – Apomorphini hydrochloridum.** 5,6-Диоксиапорфина гидрохлорид. Белый, слегка сероватый или слегка желтоватый кристаллический порошок. На воздухе и на свету зеленеет. Трудно растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, раствор для инъекций. Рвотное средство. Список А

Апоморфин следует рассматривать как продукт промежуточного окисления морфина, с учетом внешнего вида и химических свойств препарата. Апоморфина гидрохлорид неустойчив при хранении, особенно на свету, и легко окисляется как в нейтральной, так и в кислой и щелочной среде.

Окисление в кислой и нейтральной среде (pH 2–7) приводит к образованию дикетона (реакция Пеллагри — см. выше), а в щелочной — к ортохинону (10%) и хиноидному аниону (70%):



Подлинность апоморфина гидрохлорида определяют взаимодействием препарата с азотной кислотой (см. Химизм нитрования морфина) и реакцией Пеллагри.

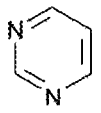
Другие реакции апоморфина связаны с его амфотерным характером и наличием в его молекуле 2 фенольных гидроксилов.

Количественное определение апоморфина гидрохлорида — кислотно-основное титрование в неводной среде.

Тема 15

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ ПИРИМИДИНА

Лекарственные вещества данного класса являются производными гетероцикла пиримидина – 1,3-диазина:



Пиримидин

Пиримидин – слабое основание, растворим в воде; $T_{пл}$ 22,5 °С, температура кипения 124 °С. В медицине самостоятельного применения не имеет.

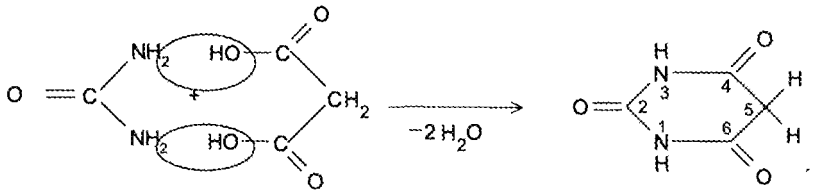
Фрагмент пиримидина является составной частью некоторых жизненно необходимых биологически активных веществ, например нуклеотидов, витаминов группы B_1. К веществам класса пиримидина относятся и многие синтетические лекарства, не являющиеся копиями природных соединений, а производных барбитуровой кислоты в природе вообще нет.

Большинство синтетических ЛС производных пиримидина можно разделить на 4 подгруппы: производные **(1Н,3Н,5Н)пиримидин-2,4,6-триона** (барбитураты), **пиримидин-4,6-диона**, **пиримидин-2,4-диона** (урацила) и **пиримидин-2-она** (цитозина).

1. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОНА

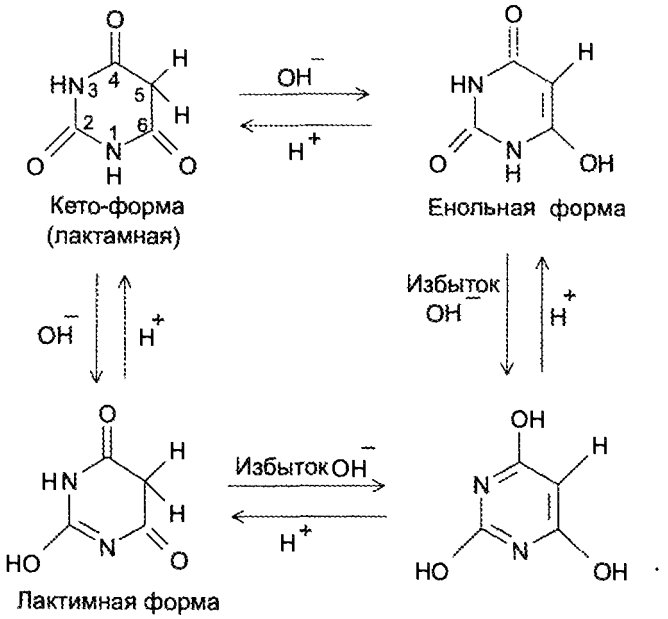
По фармакологическому эффекту барбитураты разделяются на *снотворные* (барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал); *наркозные* (гексенал, тиопентал-натрий); *противосудорожные* (бензонал, фенобарбитал).

В основе структуры данных ЛС лежит барбитуровая кислота, являющаяся продуктом конденсации мочевины и малоновой кислоты:



Барбитуровая кислота; (1H,3H,5H)пиримидин-2,4,6-трион

Барбитуровая кислота является циклическим уреидом, для которого возможны 2 типа изомерии: 1) кето-енольная и 2) лактим-лактамная:



Кето-форма (лактамная)

Енольная форма

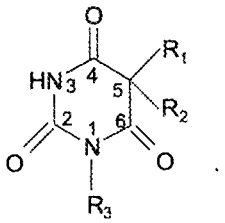
Лактимная форма

ЛС, производные кислоты барбитуровой, представляют собой ее 5,5-дизамещенные формы, способные к лактим-лактамной таутомерии. Эта способность позволяет иметь 2 типа лекарственных веществ данной группы:

1) в кислотной форме — лактамной;
2) в солевой форме — лактимной, водорастворимой.

Производные лактамной формы барбитуровой кислоты

Лекарственные вещества, относящиеся к этой подгруппе, имеют общую формулу:



Общие свойства лекарственных веществ лактамной формы кислоты барбитуровой представлены в табл. 64.

Таблица 64. Производные лактамной формы кислоты барбитуровой

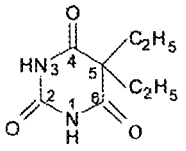
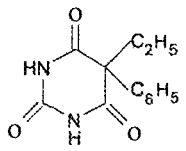
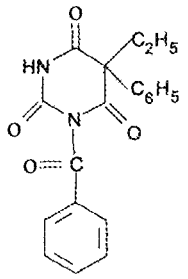
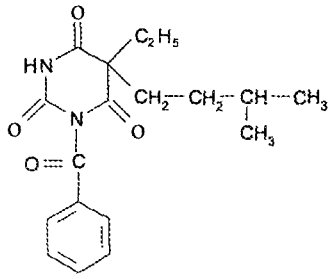
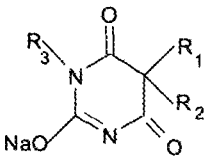
Химическая структура	Описание
	**Барбитал – Barbitalum.** 5,5-диэтилбарбитуровая кислота или 5,5-диэтил-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)пиримидинтрион. Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей, трудно растворим в эфире и хлороформе. Лекарственная форма: порошки. Снотворное средство **Фенобарбитал – Phenobarbitalum.** 5-Этил-5-фенилбарбитуровая кислота или 5-этил-5-фенил-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)пиримидинтрион. Белый кристаллический порошок без

Таблица 64. Окончание

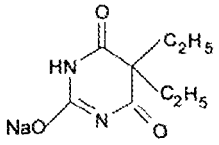
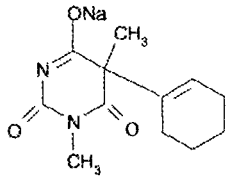
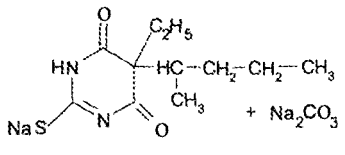
	запаха, слабо горького вкуса. Очень мало растворим в холодной воде, трудно растворим в кипящей воде и хлороформе, легко растворим в 95 % спирте и в растворах щелочей, растворим в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Снотворное, противосудорожное средство
	**Бензонал – Benzonalum.** 1-Бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота. Белый кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, легко растворим в хлороформе, растворим в эфире, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки Противоэпилептическое средство
	**Бензобамил – Benzobamilum.** 1-Бензоил-5-этил-5-изоамилбарбитуровая кислота. Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки. Противоэпилептическое средство

Препараты лактимной (водорастворимой) формы барбитуратов имеют общую формулу:



Общие их свойства приведены в табл. 65.

Таблица 65. Общие свойства лекарственных веществ лактимной формы барбитуратов

Химическая структура	Описание
	**Барбитал-натрий – Barbitalum-natrium.** 5,5-Диэтилбарбитурат натрия или 5,5-диэтил-2,4,6(1H,3H,5H)пиримидинтриона мононатриевая соль. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Водный раствор имеет щелочную реакцию по фенолфталеину. Легко растворим в воде, мало растворим в 95 % спирте, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Снотворное средство
	**Гексенал – Hexenalum.** 1,5-Диметил-5-(циклогексен-1-ил)- барбитурат натрия или 1,5-Диметил-5-(циклогексен-1-ил)- 2,4,6 (1H,3H,5H)пиримидинтриона мононатриевая соль. Белая пенообразная масса. На воздухе под влиянием углекислоты разлагается. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде и 95 % спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Лекарственная форма: порошок в герметически закрытых флаконах. Средство для внутривенного наркоза
	**Тиопентал-натрий – Thiopentalum-natrium.** Смесь натриевой соли 5-этил-5-(1-метилбутил)-2-тиобарбитуровой кислоты с безводным карбонатом натрия. Сухая пористая масса желтоватого или желтовато-зеленого цвета со своеобразным запахом. Гигроскопичен. Водный раствор имеет щелочную реакцию. Легко растворим в воде, практически нерастворим в бензоле и эфире. Лекарственная форма: порошок в герметически закрытых флаконах. Средство для внутривенного наркоза

Физико-химические свойства

Барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал и бензонал — белые кристаллические порошки; гексенал — белая пенообразная масса; тиопентал-натрий — пенообразная масса или порошок желтого или зеленоватого цвета.

Препараты кислотной (лактамной) формы очень мало растворимы или практически нерастворимы в воде; растворимы в спирте, эфире, хлороформе; легко растворимы в разбавленных растворах щелочей и карбонатов.

Лекарства солевой (лактимной) формы легко растворимы в воде.

Препараты кислотной формы характеризуются четкой $T_{пл}$.

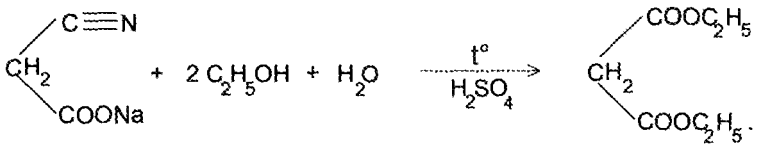
Все барбитураты имеют характерные спектры поглощения в УФ- и ИК-областях.

Общая схема синтеза

Синтез барбитуратов включает несколько стадий.

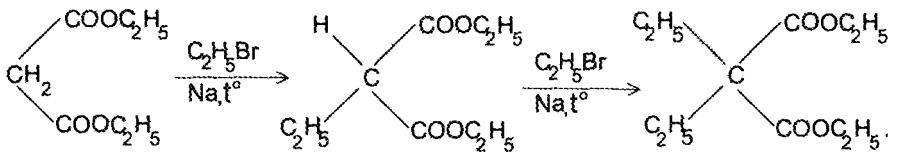
1. *Получение диэтилового эфира малоновой кислоты.*

Малоновая кислота легко декарбоксилируется, поэтому на 1-й стадии получают ее диэтиловый эфир из натриевой соли циануксусной кислоты при действии на нее этиловым спиртом в кислой среде:



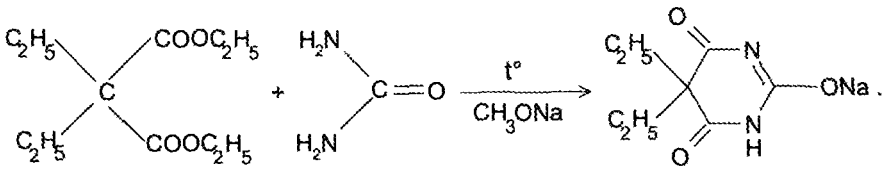
2. *Введение соответствующих заместителей в метиленовую группу.*

Существует несколько способов получения замещенных малоновой кислоты. Согласно одному из них, соответствующие алкил- (или арил-) бромиды нагревают с полученным на 1-й стадии диэтиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии натрия. Так, для получения барбитала действуют этилбромидом:



Образующаяся на этой стадии часть моноэтилзамещенной малоновой кислоты может далее конденсироваться с мочевиной с образованием моноэтилбарбитуровой кислоты, наличие которой проверяется в барбитале в соответствии с требованиями НД.

3. *Конденсация с мочевиной:*



Реакция проводится в присутствии метилата натрия, поэтому препарат может содержать в качестве примеси метиловый спирт.

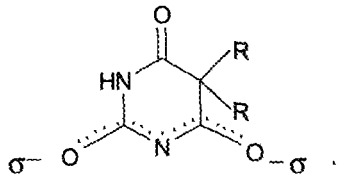
Далее на натриевую соль барбитала действуют разбавленной кислотой серной, переводя его в кислотную форму.

При получении солевой формы препарата на барбитал действуют разбавленным раствором натрия гидроксида. Поэтому в барбитал-натрии и других препаратах лактимной формы в качестве примеси определяют свободную щелочь.

Химические свойства и характерные типы реакций

Кислотные свойства

Вследствие лактам-лактимной таутомерии барбитураты являются слабыми кислотами или солями слабых кислот. При образовании солевой формы отрицательный заряд делокализуется с образованием амбидентного иона, так как образующаяся система более выгодна энергетически:



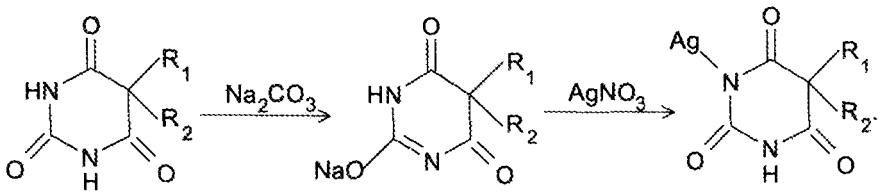
Катион металла может присоединяться как к атому кислорода, так и к атому азота. В соответствии с теорией Пирсона, жесткие кислоты (Na^+, K^+, Mg^{2+}), являющиеся акцепторами пары электронов, соединяются с жесткими основаниями (OH^-, RO^-), а мягкие кислоты (Ag^+, Cu^{2+}, Hg^{2+}), — с мягкими основаниями (атом азота

в пиридине или в аминогруппе). Поэтому натриевые соли барбитуратов следует писать связанными через атом кислорода (в солях серебра или меди атомы металла связаны с атомом азота).

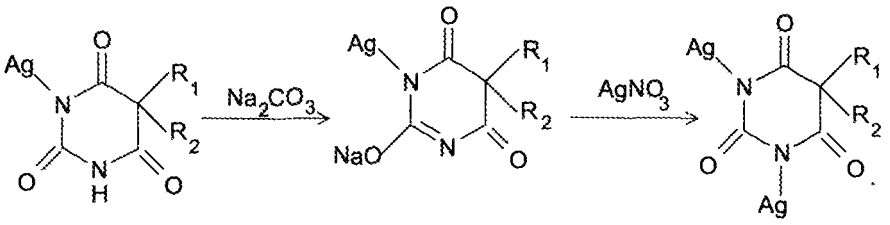
Барбитураты, обладая свойствами NH-кислот, вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов (Co^{2+}, Cu^{2+}, Ag^{2+}). Реакцию с солями кобальта ГФ использует для установления подлинности всех барбитуратов, кроме тиопентал-натрия. Испытание проводят в спиртовой среде (для предотвращения гидролиза комплексной соли) с добавлением хлорида кальция, способствующего образованию более устойчивого комплекса. Препараты лактамной (кислотной) формы предварительно переводят в лактимную (солевую) форму добавлением эквивалентного количества (без избытка!) 0,1 М раствора натрия гидроксида. Данная реакция является общегрупповой, так как все барбитураты образуют одинаково окрашенные в сине-фиолетовый цвет комплексные соли.

Взаимодействие барбитуратов с сульфатом меди приводит к различно окрашенным комплексным соединениям, что делает испытание более специфичным. ГФ регламентирует коплексообразование с сульфатом меди для определения подлинности всех лекарственных препаратов группы барбитуратов. Успешное проведение реакций (как при получении комплексов с солями кобальта) зависит от тщательного соблюдения условий конкретных методик.

С солями серебра барбитураты образуют нерастворимые соли белого цвета. Барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал реагируют с нитратом серебра в 2 стадии: 1) образование монозамещенной серебряной соли, растворимой в избытке карбоната натрия; 2) получение нерастворимой дизамещенной соли при добавлении избытка реактива:



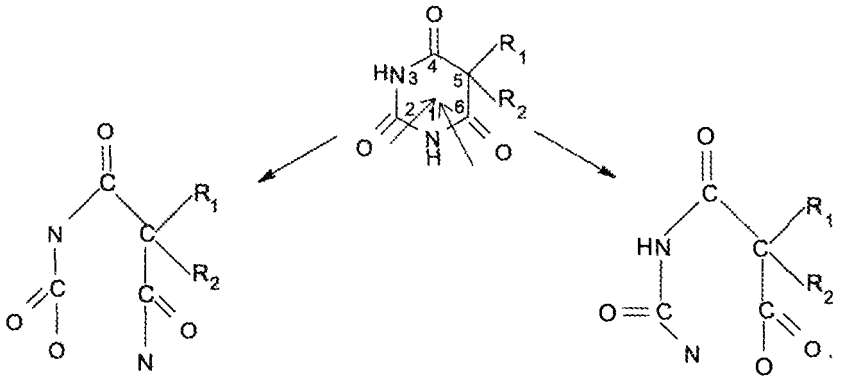
Постепенное прибавление по каплям раствора нитрата серебра приводит к помутнению, исчезающему при встряхивании. Дальнейшее добавление реактива приводит к образованию белого осадка двузамещенной соли:



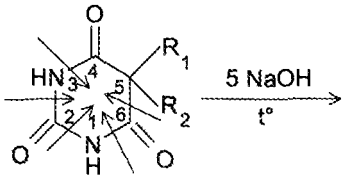
Бензонал и гексенал образуют монозамещенные нерастворимые серебряные соли белого цвета.

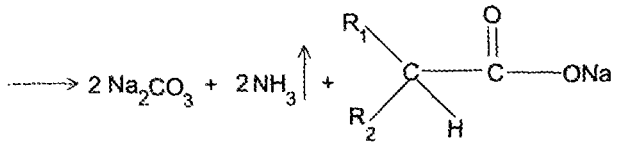
Гидролитическое расщепление

Общим свойством барбитуратов как циклических уреидов является их способность к гидролитическому расщеплению в различных условиях. Так, в относительно мягких условиях (например, при длительном хранении в присутствии влаги и при повышенной температуре), возможен разрыв амидных связей в 1—2-м и 1—6-м положениях с образованием уровых кислот:



В жестких условиях (например, при сплавлении барбитурата с кристаллической щелочью) происходит более полная деструкция молекулы:



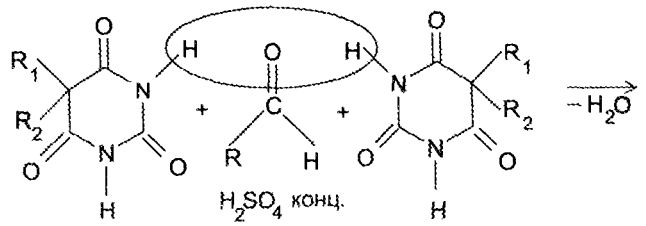


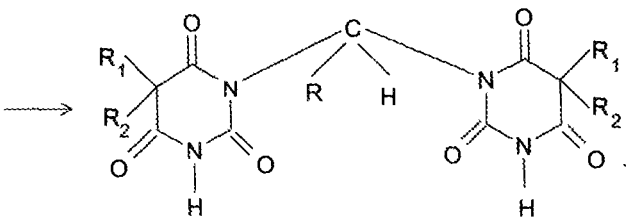
Натриевая соль дизамещенной уксусной кислоты

Добавление к продуктам реакции избытка соляной кислоты приводит к образованию углекислого газа и дизамещенной уксусной кислоты с характерным запахом.

Конденсация с ароматическими альдегидами

Барбитураты способны к конденсации с альдегидами в присутствии концентрированной H_2SO_4 как водоотнимающего и окислительного реагента. При выборе соответствующего альдегида и условий можно получить специфически окрашенные продукты, позволяющие идентифицировать отдельные лекарственные вещества:



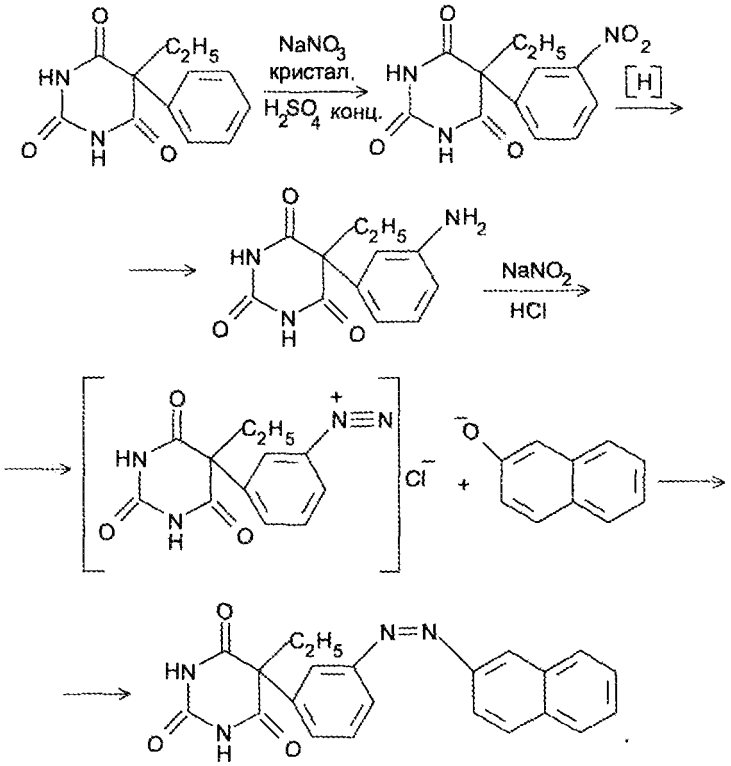


С формальдегидом фенобарбитал образует продукт розового цвета, а барбитал — желтого. В качестве реагента используют также различные ароматические альдегиды, например, *п*-диметиламинобензальдегид.

Частные реакции

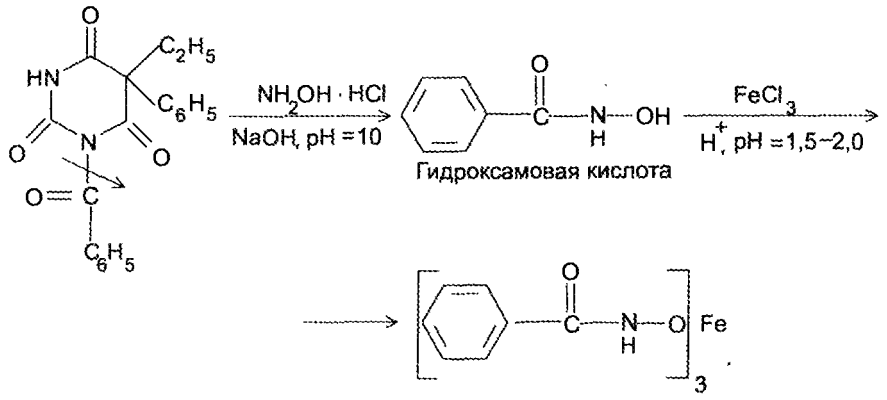
Частные реакции обусловлены особенностями химического строения отдельных лекарственных веществ группы барбитуратов, главным образом наличием заместителей в 1-м и 5-м положениях.

Фенобарбитал имеет в 5-м положении фенильный радикал, по которому возможны S_E-реакции, например нитрование с последующим восстановлением нитрогруппы, диазотированием и азосочетанием:



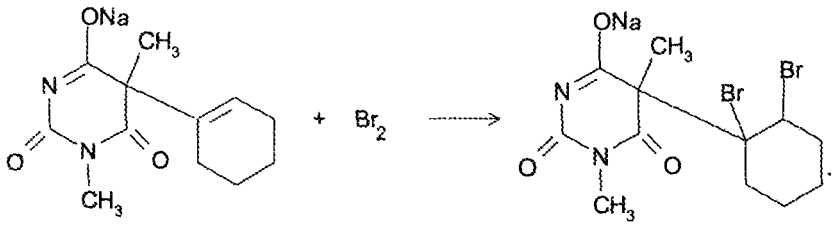
Азокраситель вишнево-красного цвета

Фрагмент бензойной кислоты в бензонале открывают после гидролиза взаимодействием с солями трехвалентного железа (появляется осадок оранжево-желтого цвета). По амидной группе препарат вступает в реакцию гидроксамовой пробы:



Гидроксаматы железа представляют собой растворы красно-фиолетового цвета, а гидроксаматы Cu^{2+} – осадок бирюзового цвета.

Гексенал с фрагментом циклогексена в молекуле способен к реакциям присоединения и поэтому обесцвечивает бромную воду:



В **тиопентал-натрии** атом сульфидной серы можно обнаружить по черному осадку, образующемуся при взаимодействии препарата с солями тяжелых металлов.

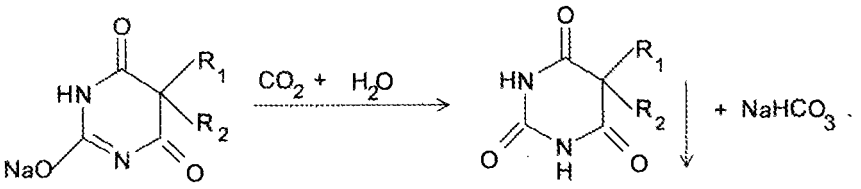
У препаратов лактимной (солевой) формы определяют ионы натрия и $T_{пл}$ кислотных форм после осаждения последних раствором соляной кислоты.

Контроль чистоты

Испытания на чистоту препаратов группы барбитуратов обусловлены их химическими свойствами и способами синтеза. Определение прозрачности проводят как для солевых, так и для кислотных форм барбитуратов. При испытании прозрачности кислотных форм

используют их растворимость в карбонате натрия. Некоторые полупродукты синтеза и сопутствующие вещества не растворяются в карбонатах.

Изменение этого показателя для солевых форм обусловлено их возможным взаимодействием с оксидом углерода (IV) и влагой воздуха с образованием при этом нерастворимой кислотной формы:



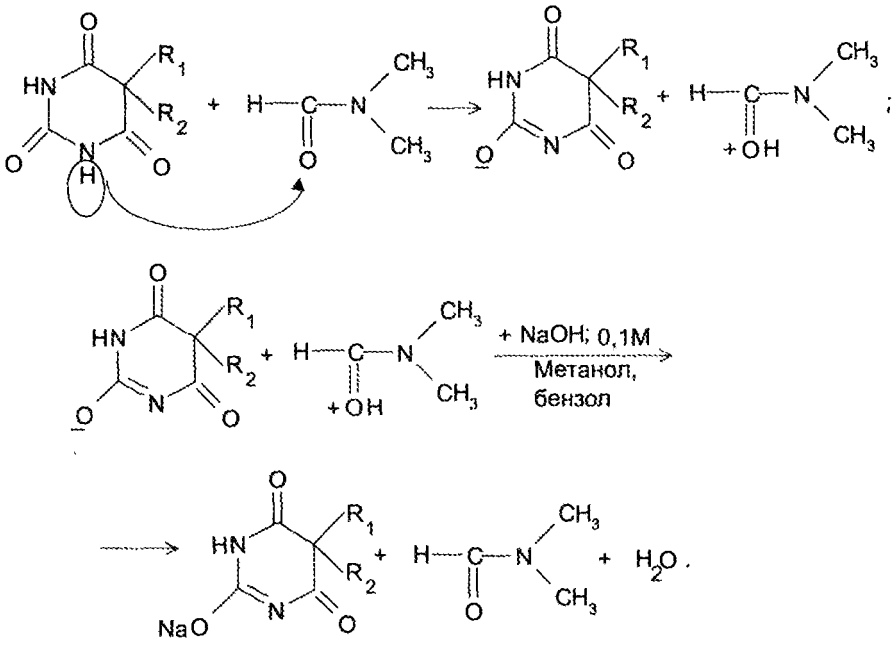
У барбитала и фенобарбитала проверяют наличие моноалкилзамещенных производных барбитуровой кислоты (соответственно, этилбарбитуровой и фенилбарбитуровой). При наличии этих примесей с более выраженными кислотными свойствами, чем у лекарственных веществ группы барбитуратов, изменяются значения pH.

Возможную (допустимую до регламентированной ГФ) примесь свободной щелочи определяют титрованием в определенных условиях у препаратов солевой формы.

В гексенале и тиопентал-натрии определяют допустимую до определенного предела примесь метанола. Последний попадает в препарат при синтезе на стадии конденсации мочевины с дизамещенной малоновой кислотой, где в качестве катализатора используют метилат натрия. При определении примеси метанол окисляют перманганатом калия до формальдегида, который далее конденсируют с кислотой хромотроповой. Сравнивают интенсивность окраски образовавшегося продукта с эталонным раствором.

Методы количественного определения

Препараты лактамной (кислотной) формы количественно определяют методом кислотно-основного титрования. В качестве протофильного растворителя используют диметилформамид. Титрант — 0,1 М раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола; индикатор — тимоловый синий:



При количественном определении фенобарбитала лекарственное вещество растворяют в ацетоне или спирте, прибавляют необходимое количество воды и титруют 0,1М раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора тимолфталеина. Применение данной методики показывает, что фенобарбитал обладает достаточно выраженными кислотными свойствами и может достоверно количественно определяться и в водной среде. Ацетон (или спирт) препятствуют гидролизу образующейся при титровании соли.

Препараты солевой формы количественно определяют ацидиметрически. Навеску препарата растворяют в свежепрокипяченной воде (для удаления следов углекислоты) и титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты в присутствии индикатора метилового оранжевого до розового окрашивания. При наличии в препарате свободной щелочи (определяемой при испытании на чистоту) из найденного процентного содержания вычитают процентное содержание свободной щелочи, умноженное на соответствующий для каждого препарата коэффициент.

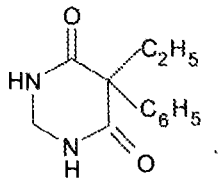
Другими методами количественного определения барбитуратов являются аргентометрия (в прямом и обратном вариантах) и гра-

виметрия. Гексенал можно определить количественно броматометрически по фрагменту циклогексена.

Для количественного определения индивидуальных препаратов группы барбитуратов и особенно для их лекарственных форм применяют физико-химические методы анализа (ВЭЖХ, спектрофотметрия).

2. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-4,6-ДИОНА

К данной группе лекарственных веществ относится препарат гексамидин — Hexamidinum, являющийся 5-этил-5-фенилгексагидро-пиримидиндионом-4,6:



Гексамидин

По химической структуре гексамидин близок к фенобарбиталу, но не является барбитуратом, так как в его молекуле отсутствует фрагмент мочевины. Модификация молекулы привела к созданию препарата с выраженным противосудорожным действием и меньшим, чем у фенобарбитала, снотворным эффектом. Лекарственная форма — таблетки.

Физико-химические свойства. По внешнему виду гексамидин представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, эфире и бензоле, мало растворим в спирте и ацетоне.

Химические свойства и реакции подлинности. Обладая амидными группами, гексамидин проявляет *кислотные свойства*. Однако выражены они слабее, чем у фенобарбитала, являющегося имидом. Гексамидин растворяется в щелочах, но образующиеся соли неустойчивы. Из-за слабо выраженных кислотных свойств препарат не образует характерных комплексных соединений с солями тяжелых металлов.

Гидролитическое расщепление. Как и другие амиды, гексамидин подвержен гидролитическому расщеплению, которому способствуют повышение температуры и щелочная среда. Испытание под-

линности по ГФХ проводят при нагревании порошка препарата с кристаллическим гидроксидом натрия. Выделяющийся при реакции аммиак окрашивает влажную лакмусовую бумагу в синий цвет.

Другим продуктом гидролиза является формальдегид, образующийся из метиленовой группы. При нагревании навески порошка препарата с раствором динатриевой соли хромотроповой кислоты в присутствии серной кислоты появляется сиреневое окрашивание. Аналогично выделяют формальдегид при гидролизе: гексаметилентетрамин, стрептоцид растворимый, дихлотиазид.

Количественное определение. Кислотные свойства гексамидина выражены в значительно меньшей степени, чем у фенобарбитала, поэтому применение кислотно-основного титрования для количественного определения препарата некорректоно. Гексамидин количественно определяют по содержанию азота методом Кьельдаля.

3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-2,4-ДИОНА (УРАЦИЛА)

Урацил и его гомолог тимин являются нуклеиновыми основаниями, входящими в состав нуклеиновых кислот в виде нуклеозидов и нуклеотидов. На основе урацила и тимина путем модификации их структуры синтезирован ряд лекарственных веществ, являющихся метаболитами (метилурацил) и антиметаболитами (фторурацил, фторафур, цитарабин) нуклеиновых оснований. Препараты-антиметаболиты ингибируют синтез ДНК и применяются как противоопухолевые средства.

Физико-химические свойства

Метилурацил, фторафур, цитарабин и азидотимидин — белые порошки; для фторурацила допускается желтоватый оттенок.

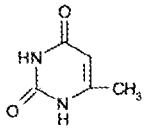
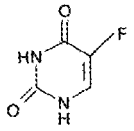
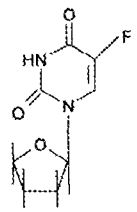
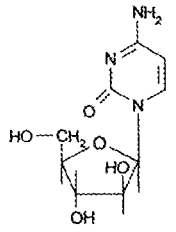
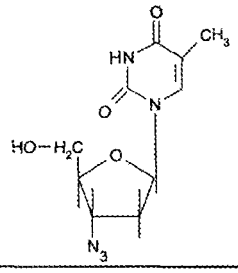
В лактамной (кислотной) форме препараты мало растворимы в воде, а в виде натриевых солей — легко растворимы.

Все указанные препараты имеют четкие интервалы температуры плавления (в лактамной форме), харктерные ИК- и УФ-спектры поглощения (табл. 66).

Кислотно-основные свойства

Как и другие имиды, лекарственные вещества группы пиримидин-2,4-диона являются NH-кислотами. В кислотной форме ука-

Таблица 66. Производные пиримидин-2,4-диона

Химическая структура	Описание
	**Метилурацил – Methyluracilum.** 2,4-Диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин. Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде. Лекарственная форма: таблетки. Стимулятор лейкопоэза, ранозаживляющее и противовоспалительное средство
	**Фторурацил – Phtoruracilum.** 2,4-Диоксо-5-фторпиримидин или 5-фторурацил. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Мало растворим в воде, очень мало – в спирте. Противоопухолевое средство
	**Фторафур – Phthorafurum.** N¹ - (2-Фуранидил)-5-фторурацил Белый кристаллический порошок без запаха. Трудно растворим в воде и спирте. Натриевая соль растворима в воде. Лекарственные формы: капсулы и раствор для инъекций. Противоопухолевое средство
	**Цитарбин – Cytarabinum.** 4-Амино-1-(β-D-арабинофуранозил)-1,2-дигидропиримидин. Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, практически нерастворим в спирте и хлороформе. Лекарственная форма: лиофилизированный порошок во флаконах. Противоопухолевое средство
	**Азидотимидин – Azidothymidinum.** (ретровир, зидовудин, тимазид) 3'- Азидотимидин. Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, нерастворим в спирте и хлороформе. Лекарственные формы: капсулы, раствор для инфузий, сироп. Средство для лечения ВИЧ, СПИДа

занные препараты применяют в пероральных лекарственных формах, а в солевой — в растворах для инъекций и инфузиях.

Подобно другим NH- кислотам (например, барбитуратам) лекарственные вещества группы урацила взаимодействуют с солями Cu^{2+} и Co^{2+} с образованием окрашенных осадков, а с солями Ag^{+} — белого осадка.

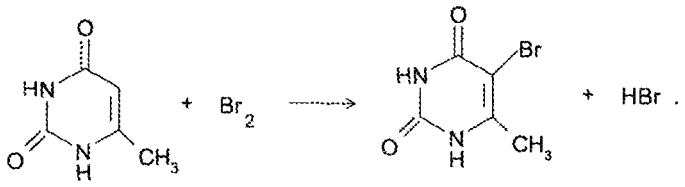
Однако по силе кислотных свойств препараты группы урацила уступают угольной. Поэтому соприкосновение растворов натриевых солей препаратов группы урацила с оксидом углерода (IV) может привести к образованию нерастворимых кислотных форм и, следовательно, к нарушению прозрачности растворов.

Реакции гидролитического расщепления

Как и барбитураты, препараты группы урацила подвержены разложению с разрывом амидных связей. Процесс ускоряется при повышении температуры и в присутствии щелочей. Нагревание препаратов с концетрированным раствором натрия гидроксида (в результате чего образуется аммиак, обнаруживаемый по посинению влажной лакмусовой бумаги) можно использовать для определения подлинности и количественного определения указанной группы препаратов методом Кьельдаля.

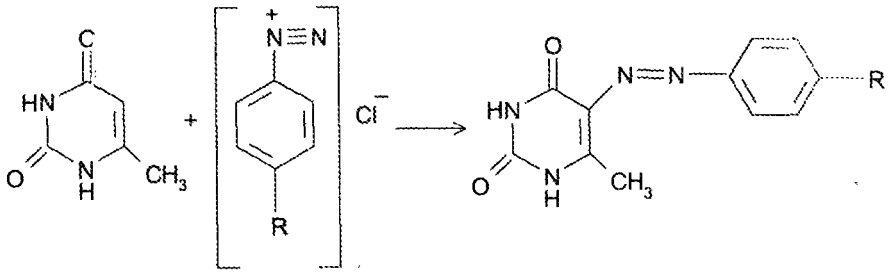
Реакции электрофильного замещения

Препараты группы урацила взаимодействуют с бромом с образованием соответсвующих бромпроизводных. Реакцию применяют для определения подлинности индивидуального метилурацила в порошке и в мази.



Данную реакцию можно использовать и для количественного броматометрического количественного определения метилурацила и других препаратов группы урацила.

К S_E-реакциям относится и образование азокрасителей с солями диазония:



Данной реакцией определяют подлинность метилурацила в мази.

Частные реакции

У фторурацила и фторафура подтверждают наличие связанного фтора после минерализации. При сухой минерализации навеску препарата прокаливают со смесью для спекания, содержащую карбонат натрия и нитрат калия (1:1), остаток растворяют в воде и добавляют раствор хлорида кальция. Выпадает белый осадок кальция фторида:

$$Ca^{2+} + 2\ F^- = CaF_2\downarrow.$$

После сжигания в атмосфере кислорода фторид-ионы, поглощенные раствором пероксида водорода, обесцвечивают красного цвета раствор железа (III) тиоцианата:

$$Fe(SCN)_3 + 6\ F^- = [FeF_6]^{3-} + 3\ SCN^-.$$

Часто наличие фторид-ионов доказывают с помощью цирконий-ализаринового реактива. При этом красный цвет цирконий-ализаринового комплекса переходит в желтый (ализарин).

Чистота

Примесь урацила и близких по строению веществ определяют с помощью ВЭЖХ и ТСХ.

Примесь свободных фторидов обнаруживают на ион-селективных электродах.

Контролируют также прозрачность и цветность растворов препаратов группы урацила.

Количественное определение

Общими методами количественного определения препаратов группы урацила являются:

1) кислотно-основное титрование в неводных средах;
2) косвенный метод нейтрализации;
3) аргентометрия;
4) броматометрия;
5) физико-химические методы (спектрофотометрия, ФЭК, ВЭЖХ и др.).

Тема 16

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ГРУППЫ ПУРИНА

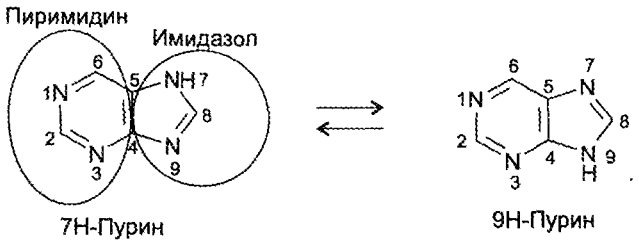
В природе производные пурина имеют большое биологическое значение. Соединения группы пурина содержатся в растениях и тканях животных в свободном виде, а также входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Кофеин содержится в листьях чая (до 5%) и зернах кофе (до 1,5%). Впервые кофеин выделен и описан Ф. Рунге (1819); строение этого алкалоида доказано Э. Фишером в 1882 г. В листьях чая содержится также теофиллин, а в бобах какао – теобромин.

Нуклеиновые кислоты присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют важнейшие функции по хранению и передаче генетической информации.

К производным пурина относится большая группа лекарственных веществ, обладающих различной фармакологической активностью – бронхолитической, диуретической, кардиотонической, противоопухолевой, действием на ЦНС.

В основе химической структуры указанных лекарств лежит бициклическая система пурина, существующая в виде 2 изомеров:



ЛС – производные пурина по химическому строению разделяются на следующие группы: **производные ксантина**; **нуклеозиды и**

нуклеотиды пурина (рибоксин, АТФ, динатриевая соль аденозинтрифосфорной кислоты); **синтетические производные пурина и близкие по строению** (табл. 67).

Таблица 67. Свойства лекарственных веществ группы пурина

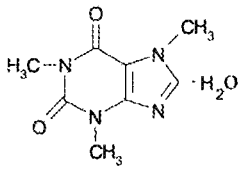
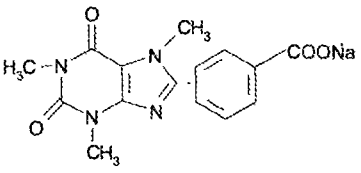
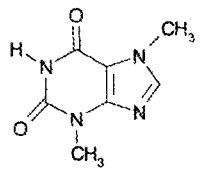
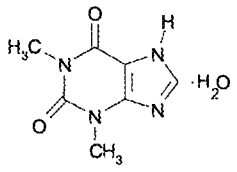
Химическая структура	Описание
Производные ксантина (7 Н - пурина)	
	**Кофеин – Coffeinum.** 1,3,7-Триметилксантин. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется. Медленно растворим в воде (1:60), легко растворим в горячей воде и хлороформе, трудно растворим в спирте. Стимулятор ЦНС
	**Кофеин-бензоат натрия – Coffeinum-natrii benzoas.** Комплексная соль кофеина с бензоатом натрия с содержанием 40% кофеина. Белый порошок без запаха. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций
	**Теобромин – Theobrominum.** 3,7-Диметилксантин. Белый кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, эфире, хлороформе, легко растворим в разведенных щелочах и кислотах. Лекарственная форма: таблетки. Спазмолитик и диуретик
	**Теофиллин – Theophyllinum.** 1,3-Диметилксантин. Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, спирте, эфире и хлороформе. Легко растворим в горячей воде и горячем спирте, растворим в растворах кислот и щелочей. Лекарственные формы: порошок, суппозитории. Спазмолитик и диуретик

Таблица 67. Продолжение

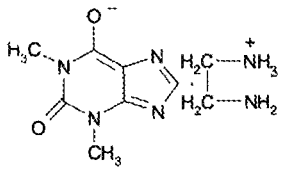
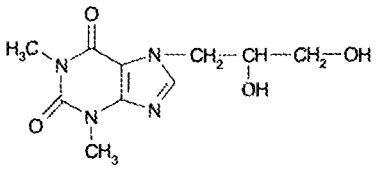
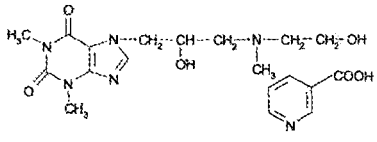
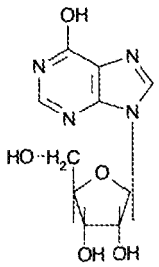
	**Эуфиллин – Euphillinum.** Соль теофиллина с этилендиамином. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом. На воздухе поглощает углекислоту, при этом растворимость уменьшается. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций. Спазмолитик и диуретик
	**Дипрофиллин – Diprophyllinum.** 7-(2,3-Диоксипропил)-теофиллин. Белый мелкокристаллический порошок. Медленно растворим в воде (1:10), растворим при кипячении в спирте, практически нерастворим в ацетоне, хлороформе. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций, суппозитории. Спазмолитик
	**Ксантинола никотинат – Xantinoli nicotinas.** 7-[2-Окси-3-(N-метил-β-оксиэтиламино)-пропил]-теофиллина никотинат. Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, мало – в спирте. Лекарственные формы: драже, раствор для инъекций. Улучшает периферическое и церебральное кровообращение
Нуклеозиды и нуклеотиды пурина (9 Н - пурина)	
	**Рибоксин – Riboxinum.** 9-β-D-рибофуранозилгипоксантин. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Медленно и трудно растворим в воде, очень мало растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки покрытые оболочкой, растворы для инъекций. Метаболит

Таблица 67. Продолжение

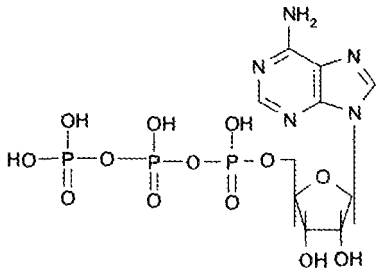
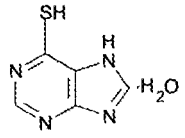
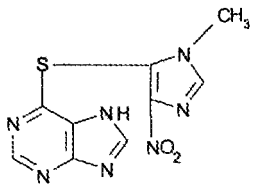
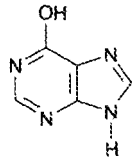
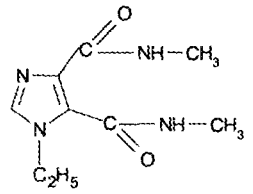
	**Кислота аденозинтрифосфорная – Acidum adenosintriphosphoricum.** Аденозин-5'-трифосфорная кислота. Белый кристаллический гигроскопический порошок. Применяется для приготовления натрия аденозинтрифосфата 1% для инъекций. Метаболит
Синтетические производные пурина и близкие по строению	
	**Меркаптопурин – Mercaptopurinum. 6-Меркаптопурин.** Желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, растворим в горячей воде, в растворах щелочей. Лекарственная форма: таблетки. Антилейкемическое средство. Список А
	**Азатиоприн – Azathioprinum.** 6-(1-Метил-4-нитроимидазолил-5)-меркаптопурин. Светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей. Лекарственная форма: таблетки. Иммунодепрессант. Список А
	**Аллопуринол – Allopurinolum.** 4-Оксипиразоло[3,4-d]пиримидин или 8-азагипоксантин. Белый или белый с кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте. Лекарственная форма: таблетки. Средство для лечения гиперурекемических состояний и подагры

Таблица 67. Окончание

	**Этимизол – Aethimizolum.** Бис-(метиламид)-1-этилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты. Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций. Аналептик

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И АНАЛИЗ КАЧЕСТВА

Физические свойства

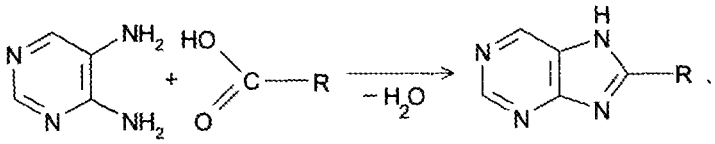
Все соединения группы пурина – кристаллические порошки белого цвета с характерными $T_{пл}$ и спектрами поглощения в УФ- и ИК-областях.

Способы получения

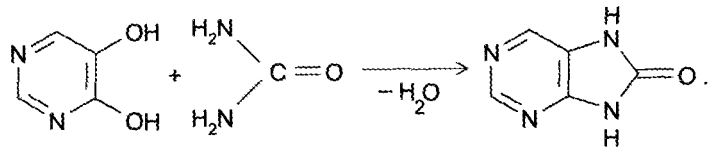
Вещества группы пурина можно получать из природных источников и синтетически. Пуриновые алкалоиды (кофеин, теофиллин, теобромин) – растительного происхождения.

С конца XIX в. успешно развиваются различные методы синтеза пурина и его производных. Впервые пурин был синтезирован Э. Фишером в 1899 г. при восстановлении 2,6,8-трихлорпурина. В настоящее время наибольшее практическое значение имеют 4 способа синтеза пуринов:

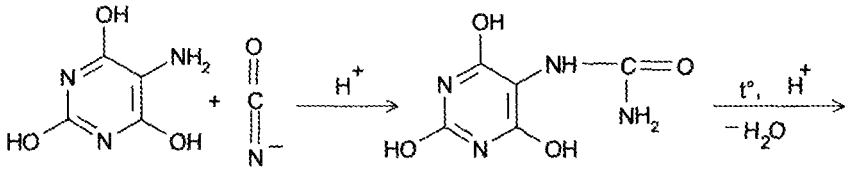
1. Конденсация 4,5-диаминопиримидинов с карбоновыми кислотами (синтез Траубе, 1910). Этот способ в дальнейшем многократно модифицировался и до сих пор не утратил своего значения:



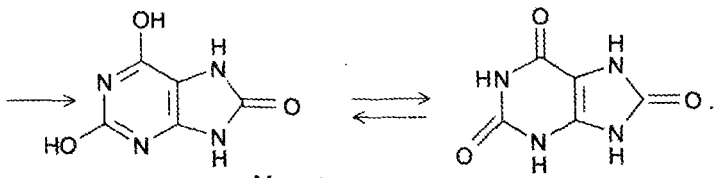
2. Конденсация 4,5-диоксипиримидинов с мочевиной (Беренд, Розен, 1888):



3. Присоединение цианатов или изотиоцианатов к 5-амино-2,4,6-триоксиоксипиримидину с последующей циклизацией образующегося карбамида при нагревании в кислой среде (Э. Фишер, Аш, 1895):

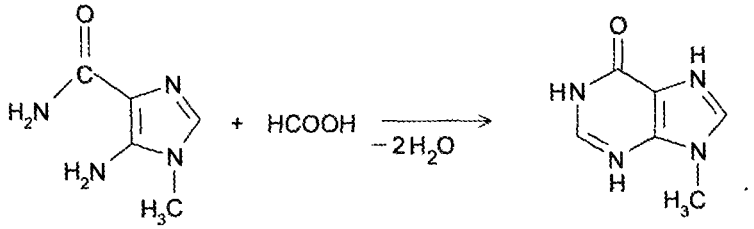


Псевдомочевая кислота



Мочевая кислота

4. Конденсация амида 5-амино-1-метилимидазол-4-карбоновой кислоты с муравьиной кислотой:



Кислотно-основные свойства

Пурин – ароматическая система с сильной делокализацией π-электронов, которые играют большую роль в образовании различ-

ных молекулярных комплексов. Он обладает электронодонорными свойствами и представляет собой растворимое в воде слабое основание (pK_a= 2,4), образующее с кислотами непрочные соли. В то же время благодаря наличию подвижного атома водорода в NH-группе пурин проявляет слабые кислотные свойства (pK_a = 8,9) и образует соли с металлами.

Лекарственные вещества группы пурина – слабые основания, образующие с кислотами неустойчивые соли при протонировании гетероатома азота в 9-м положении.

Как правило, производные ксантина с трудом растворяются в воде (лучше – в горячей). Для получения хорошо растворимых лекарственных препаратов используется их способность к комплексообразованию. Данные о растворимости различных веществ группы пурина представлены в табл. 68:

Таблица 68. Растворимость в воде представленной группы пурина

Вещества	Растворимость в воде
Пурин	1 : 2
Ксантин	1 : 1500
Кофеин	1 : 60
Теофиллин	1 : 120
Теобромин	1 : 300

Хорошая растворимость пурина объясняется тем, что он образует водородные мостики с молекулами воды. Особенно мала растворимость ксантина. При метилировании атомов азота она значительно улучшается, как видно на примере кофеина, теофиллина, теобромина. Различия в растворимости объясняются разной межмолекулярной ассоциацией.

У кофеина 3 гетероатома азота метилированы. Вещество является мономером (не образует ассоциатов через водородные мостики), что объясняет его лучшую растворимость и низкую $T_{пл}$. Растворимость кофеина увеличивается в горячей воде, а также в присутствии солей органических кислот (за счет образования комплексов).

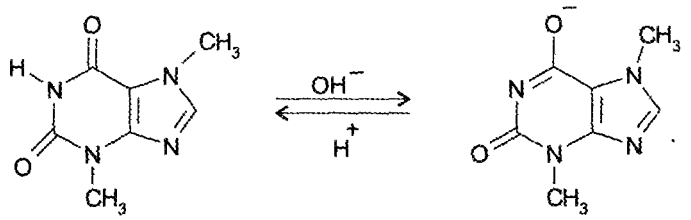
В теофиллине имеется одна свободная, но мало активная NH-группа, способная образовывать слабые межмолекулярные водородные мостики. Как в твердом состоянии, так и в растворе предполагается димеризация. Это подтверждается меньшей, чем у кофеина, растворимостью и более высокой $T_{пл}$.

Теобромин в твердом состоянии образует еще большие межмолекулярные агрегаты, основанные на активной NH-группе и выгодных в пространственном отношении карбонильных группах. Плохую растворимость и высокую $T_{пл}$ можно также объяснить этой стабильной ассоциацией, что доказано ИК-спектроскопией.

Тенденция ксантинов к «самокомплексообразованию» противостоит их предрасположенности к образованию комплексов с солями органических кислот (бензойной, салициловой, 4-аминобензойной, ацетилсалициловой и др.).

Кофеин — слабое органическое основание (pK_a= 0,61). Растворим в минеральных кислотах, но устойчивых солей не образует. Взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами. Но с раствором йода реагирует только при подкислении (что характерно для такого слабого основания) с образованием осадка перйодида (Coff · HI · I_4). С танином кофеин образует осадок, растворимый в избытке реактива. В отличие от многих других оснований кофеин не осаждается реактивом Майера, что используется при определении чистоты препарата.

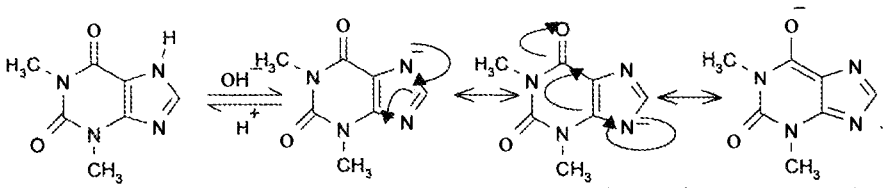
Теобромин и теофиллин являются амфотерными соединениями. Их основные свойства обусловлены наличием неподеленной пары электронов атома азота в 9-м положении. Кислотные свойства теобромина (pK_a= 9,9) связаны с подвижностью атома водорода имидной группы, а теофиллина (pK_a= 8,8) — с подвижностью атома водорода при гетероатоме азота в 7-м положении. Кислотные свойства у теофиллина выражены сильнее, чем у теобромина. Это связано с тем, что теобромин в растворах щелочей образует только лактимную форму, а теофиллин — мезомерно стабилизированный анион:



Лактамная форма теобромина

Лактимная форма теобромина

Обладая более выраженными, чем у теобромина, кислотными свойствами, теофиллин растворяется не только в щелочах, но и в растворе аммиака:

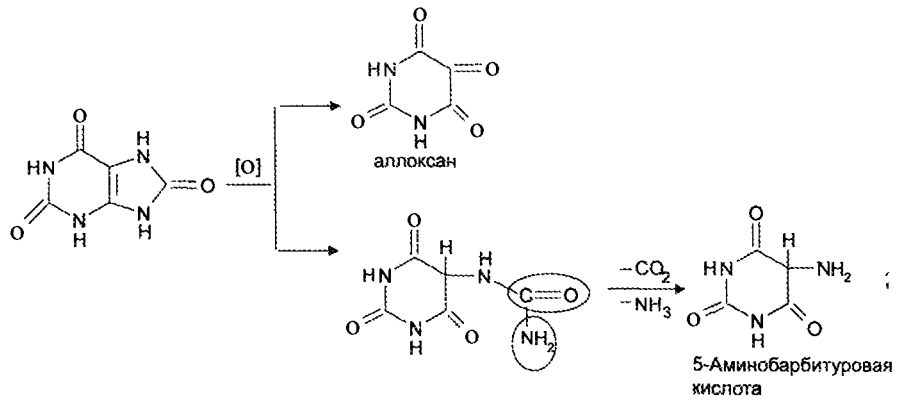


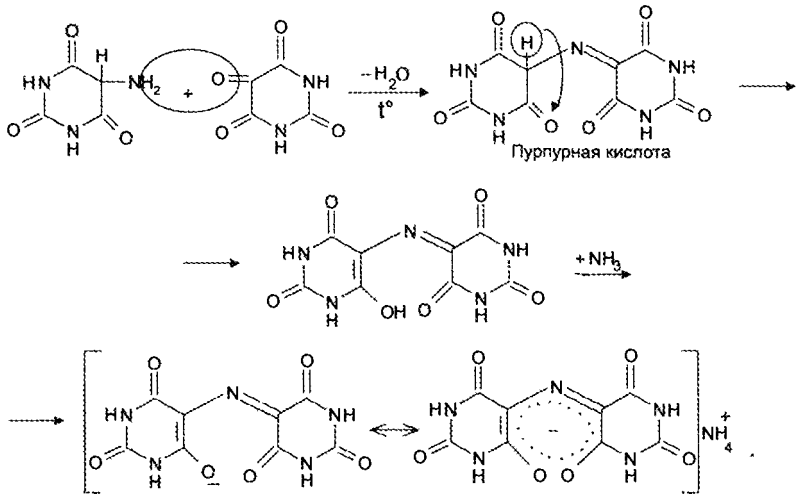
За счет кислотных свойств теофиллин и теобромин образуют растворимые соли не только со щелочами, но и с органическими основаниями. С солями тяжелых металлов (Ag^+, Co^{2+}, Cu^{2+}) получаются нерастворимые соединения.

Мурексидная проба (общегрупповая реакция)

Реакция основана на окислительно-гидролитическом разложении веществ группы ксантина до производных пиримидина, в которых 1 или 2 аминогруппы конденсируются друг с другом до образования пурпурной кислоты, имеющей в виде аммонийной соли красно-фиолетовое окрашивание. Для проведения реакции препарат нагревают на водяной бане до полного упаривания с окислителем (H_2O_2, Br_2, HNO_3) в кислой среде. Затем добавляют раствор аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

Химизм (на примере мочевой кислоты):





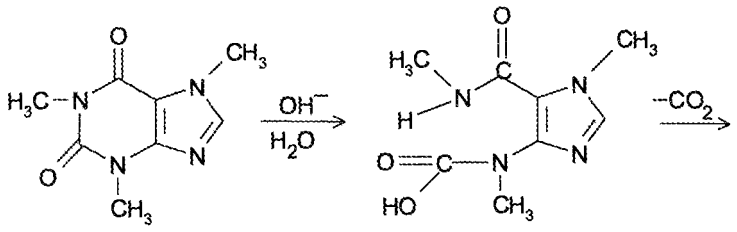
Мурексид (аммонийная соль пурпуровой кислоты)

Для мочевой кислоты нагревание производят с кислотой азотной концентрированной, которая окислительно разлагает вещество до аллоксана и 5-аминобарбитуровой кислоты. Затем продукт окисления (как карбонильное соединение) конденсируется с продуктом гидролиза до пурпурной кислоты, которая в присутствии аммиака переходит в мезостабилизированный анион, называемый мурексидом.

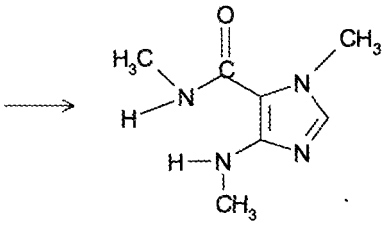
В случае метилированных производных ксантина вместо азотной кислоты применяют раствор пероксида водорода в солянокислой среде и затем добавляют аммиак (в случае, если он не образуется при гидролизе препарата).

Реакции электрофильного замещения после щелочного гидролиза

Кофеин, обладающий слабоосновными свойствами, неустойчив в щелочной среде. При pH > 9 происходит разложение кофеина до кофеидинкарбоновой кислоты, которая разлагается с образованием кофеидина и соответствующего карбоната. Причем кофеидин является антагонистом кофеина по фармакологическому действию, что может привести к нежелательным последствиям при применении разложившегося препарата.

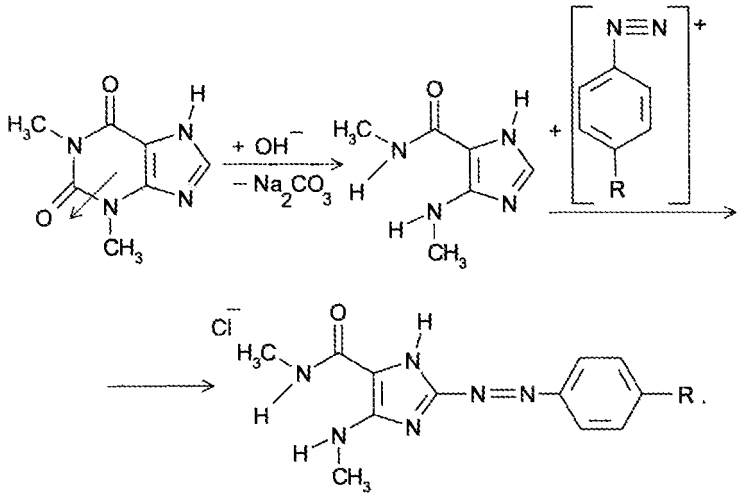


Кофеидинкарбоновая кислота



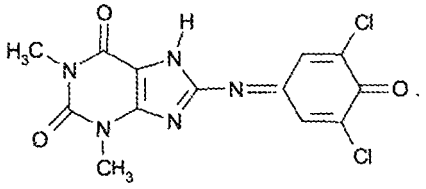
Кофеидин

В сернокислой среде кофеин может разложиться до муравьиной кислоты. Аналогично разлагается теофиллин до теофиллидина, который далее может быть идентифицирован по реакции азосочетания с солью диазония с образованием азокрасителя:

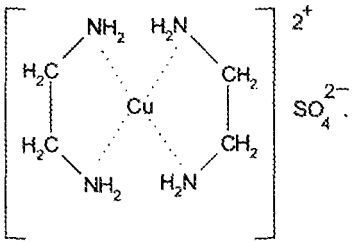


Другие реакции

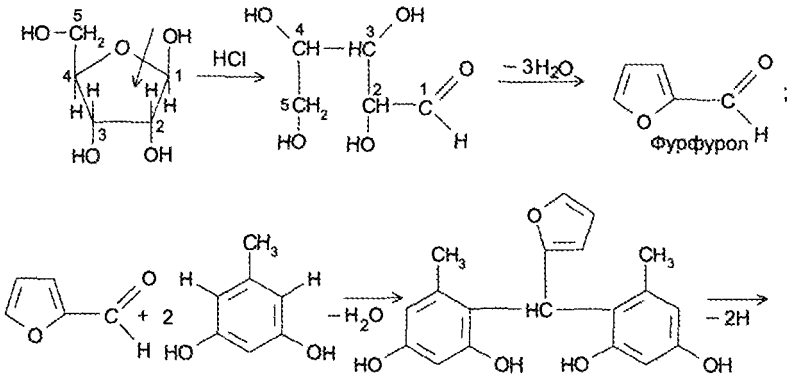
Теофиллин образует с 2,6-дихлорхинонхлоримидом в боратном буферном растворе (pH 8,5) мероцианиновый краситель интенсивно-голубого цвета:



Эуфиллин реагирует с раствором сульфата меди с образованием комплексного соединения красно-фиолетового цвета (реакция на остаток этилендиамина):



Аденозинтрифосфорная кислота (и натриевая соль) за счет остатка рибозы взаимодействует с орцином в присутствии небольшого количества хлорида железа (III) с образованием продукта конденсации сине-зеленого цвета:



Сине-зеленое окрашивание

В *азатиоприне* нитро-группу восстанавливают до первичной ароматической амино-группы и далее проводят диазотирование и азосочетание с фенолом (образование азокрасителя).

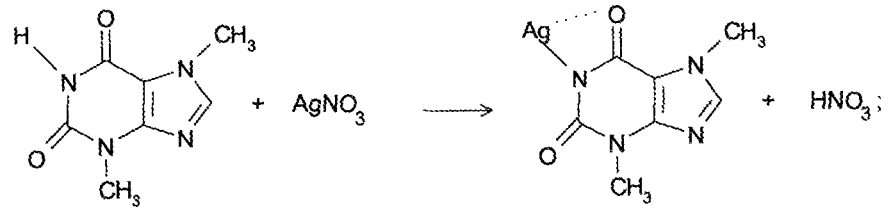
Остаток бензойной кислоты в *кофеин-бензоате натрия* открывают качественной реакцией с хлоридом железа (III) – образуется осадок телесного цвета.

Методы количественного определения

1. Кислотно-основное титрование в неводной среде. Препараты-основания и соли оснований определяют в среде уксусного ангидрида (кофеин) или смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (ксантинола никотинат). Титрант – 0,1М раствор хлорной кислоты.

Обладающие кислотными центрами теобромин, теофиллин растворяют в протофильных растворителях (диметилформамид, пиридин, бутиламин) и титруют растворами метилатов натрия или калия.

2. Косвенный метод нейтрализации. При взаимодействии теобромина и теофиллина с раствором нитрата серебра образуется эквивалентное препаратам количество азотной кислоты, которую титруют стандартным раствором гидроксида натрия:



$$HNO_3 + NaOH \longrightarrow NaNO_3 + H_2O.$$

3. Кислотно-основное титрование в водной среде. Кофеин-бензоат натрия определяют по остатку бензоата натрия титрованием

стандартным раствором хлороводородной кислоты в присутствии эфира.

Эуфиллин за счет остатка этилендиамина количественно определяют титрованием стандартным раствором хлороводородной кислоты.

4. Аргентометрия (обратный способ). К раствору теофиллина или теобромина добавляют аммиак и фиксированный избыток титрованного раствора нитрата серебра; образуется нерастворимая серебряная соль. Осадок отфильтровывают и в фильтрате определяют избыток нитрата серебра титрованием со стандартным раствором роданида аммония (индикатор – железоаммониевые квасцы).

5. Йодометрия. Применяется для определения кофеина в кофеин-бензоате натрия. Метод основан на образовании осадка периодида кофеина в кислой среде ($coff \cdot HI \cdot I_4$), который отфильтровывают и в фильтрате определяют избыток йода.

6. Метод Кьельдаля (определение азота в органических веществах).

Данным методом определяют дипрофиллин.

7. Весовой метод. Метод иногда используют для определения кофеина в лекарственных формах заводского производства (кофеин извлекают из смеси в щелочной среде хлороформом; далее хлороформ отгоняют, остаток высушивают и взвешивают).

8. Физико-химические методы (УФ-спектрофотометрия, ГЖХ и ВЭЖХ) применяют для количественного определения препаратов группы пурина в лекарственных формах заводского производства. Метод рефрактометрии применяют для анализа растворов кофеин-бензоата натрия в условиях аптеки.

Тема 17

АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНО-ТИАЗОЛА, ПТЕРИДИНА, ИЗОАЛЛОКСАЗИНА, ФЕНОТИАЗИНА И БЕНЗОДИАЗЕПИНА

ЛС, производные изучаемых групп гетероциклических соединений, широко применяются в медицине. Среди них лекарства природного происхождения (витамины) и синтетические (производные фенотиазина и бензодиазепина).

Производные фенотиазина применяются в качестве нейролептических, антигистаминных, коронарорасширяющих и антиаритмических средств, а производные бензодиазепина – в качестве седативных.

1. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНО-ТИАЗОЛА

Термин *«витамин»* (буквально «амин жизни») предложен Функом, выделившим фракцию из водного экстракта рисовых отрубей, обладающую выраженными основными свойствами (1911–1912). В 1934 г. Вильямс из 1 т рисовых отрубей выделил несколько граммов витамина $\mathbf{B_1}$, а в 1936 г. доказал его строение.

Организм животных и человека нуждается в поступлении витамина $\mathbf{B_1}$ (тиамина) извне с продуктами питания. Тиамин содержится в отрубях хлебных злаков (особенно в рисовых отрубях), дрожжах.

Тиамин, всасываясь из кишечника, фосфорилируется и превращается в тиамин-пирофосфат (дифосфат). В этой форме он является коферментом декарбоксилаз, участвующих в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, α-кетоглугаторовой).

Недостаток тиамина ведет к нарушению углеводного обмена, а затем и к другим нарушениям метаболизма (в мышечных тканях накапливаются пировиноградная и молочная кислота), функции нервной системы (проявляются полиневритом и мышечной слабостью), к заболеванию бери-бери, парезам, параличам, кожной патологии.

Применяют препараты тиамина при невритах, невралгиях, радикулите, кожных заболеваниях, а также для профилактики и лечения авитаминоза $\mathbf{B_1}$.

Потребность человека в тиамине составляет примерно 1 мг в день.

Препараты витамина $\mathbf{B_1}$: тиамина бромид (хлорид) и его коферментные формы — кокарбоксилазы гидрохлорид, фосфотиамин и бенфотиамин (табл. 69).

В настоящее время препараты тиамина получают синтетически.

Таблица 69. Лекарственные вещества группы пиримидино-тиазола

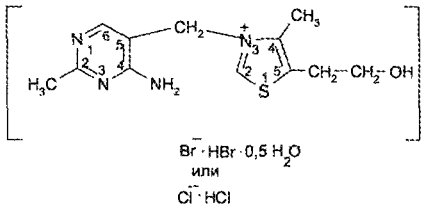
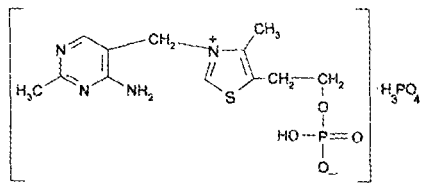
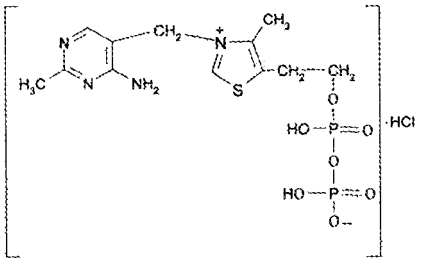
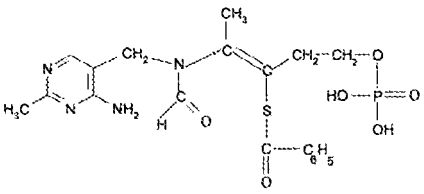
Химическая структура	Описание
	**Тиамина бромид** (или **хлорид**) – **Thiamini bromidum** (seu **chloridum**). 3-[(4-Амино-2-метил-5-пиримидинил) метил]-5-(2-оксиэтил)-4-метил-тиазолий бромид гидробромид (или хлорид гидрохлорид). Тиамина бромид – белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок с характерным запахом. Тиамина хлорид – белый кристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен. Легко растворимы в воде, трудно растворимы в этиловом спирте, практически нерастворимы в эфире. Лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекций
	**Фосфотиамин – Phosphothiaminum.** Монофосфорный эфир 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолия фосфат. Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Лекарственная форма: таблетки

Таблица 69. Окончание

	**Кокарбоксилазы гидрохлорид – Cocarboxylasi hydrochloridum.** Дифосфорный эфир 4-метил-5β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолия гидрохлорида. Лиофилизированная сухая пористая масса белого цвета со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен. Легко растворим в воде (2,5% водный раствор pH 1,2–1,9). Форма выпуска – в ампулах в сухом виде по 0,05 г вместе с ампулами растворителя
	**Бенфотиамин – Benphothiaminum.** 2-Метил-4-амино-5-(1'-фосфат-3'-бензоилтио-4'-метилбут-3'-ен-4'-формамидометил)-пиримидин. Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Практически нерастворим в воде и спирте. Лекарственная форма: таблетки

Химические свойства и анализ качества

Общие физико-химические свойства

Тиамин является двукислотным основанием и поэтому образует 2 рода солей – хлориды и гидрохлориды (бромиды и гидробромиды). Фосфотиамин и кокарбоксилаза – сложные эфиры тиамина и фосфорной кислоты, т.е. коферменты.

Эти препараты – белые порошки с характерным запахом, хорошо растворимы в воде, имеют кислую реакцию среды (как соли слабых органических оснований с сильными минеральными кислотами).

Бенфотиамин – синтетический лекарственный препарат, близкий по строению к тиамину и его коферментным формам. В отличие от препаратов-предшественников практически нерастворим в воде.

Стабильность

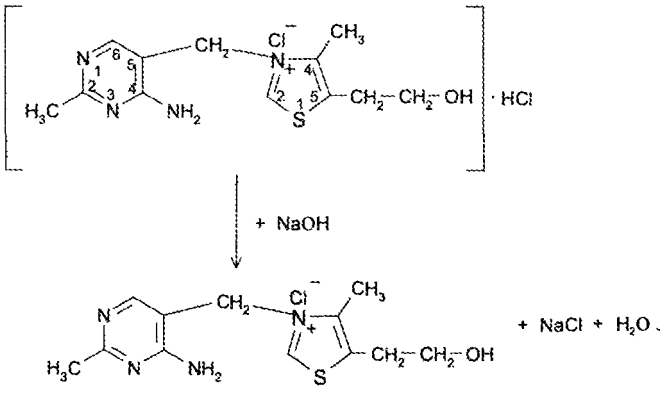
Тиамин и его производные принадлежат к очень неустойчивым соединениям витаминов. Так, тиамин под действием кислорода воздуха превращается в тиохром и тиаминдисульфид.

Разрушение тиамина вызывают также восстановители, сильно кислая или щелочная среда, свет (особенно УФ-лучи), повышение температуры. В растворах тиамина значение pH не должно превышать 4. За пределами оптимальной области pH повышение температуры больше способствует разложению препарата, чем присутствие кислорода.

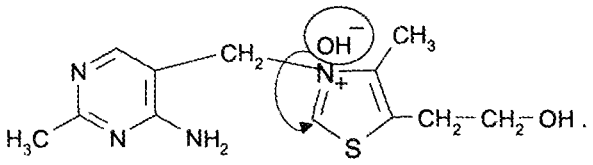
Реакции подлинности

Специфическая общегрупповая реакция подлинности тиамина и его препаратов – образование тиохрома. Сущность испытания заключается в постепенном окислении тиамина в щелочной среде (всего затрачивается 3 эквивалента щелочи) с образованием трициклического производного тиамина (тиохрома), способного давать синюю флюоресценцию в среде бутанола или изоамилового спирта при УФ-облучении.

Реакция идет в несколько стадий. На 1-й стадии происходит частичная нейтрализация препарата как соли галогеноводородной кислоты (1-й эквивалент щелочи):

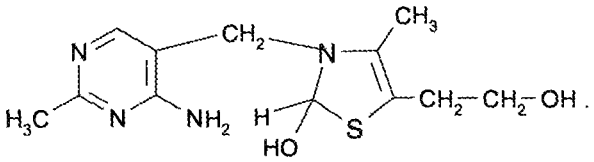


На 2-й стадии образовавшийся тиамина хлорид нейтрализуется (2-м эквивалентом щелочи) как соль четвертичного аммониевого основания до тиамина гидроксида:



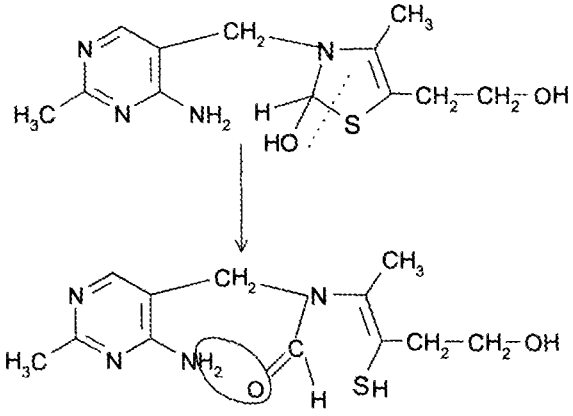
Тиамина гидроксид

Образовавшийся тиамина гидроксид изомеризуется в псевдооснование тиамина:

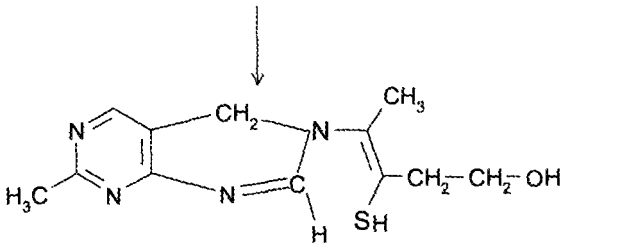


Псевдооснование тиамина

При действии 3-го эквивалента щелочи происходит раскрытие тиазолового кольца с образованием тиольной формы тиамина, которая при дегидратации превращается в циклическую форму тиаминтиола. Окисление последнего приводит к образованию тиохрома:

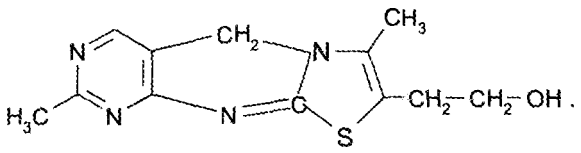


Тиольная форма тиамина



Циклическая форма тиаминтиола

$K_3Fe(CN)_6$
Окисление



Тиохром

Тиохром образуют также фосфотиамин и кокарбоксилаза, но не бенфотиамин.

Как соли азотистых оснований препараты тиамина взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами (реактивы Вагнера, Драгендорфа, Майера, гетерополикислотами – кремневольфрамовой, пикриновой, танином и др.) с образованием характерно окрашенных осадков.

Методы количественного определения

Химическая структура лекарственных веществ, производных витамина $\mathbf{B_1}$, позволяет применить различные методы их химического и физико-химического количественного определения:

1) кислотно-основное титрование (в водной и неводной средах);

2) осадительное титрование (аргентометрия);

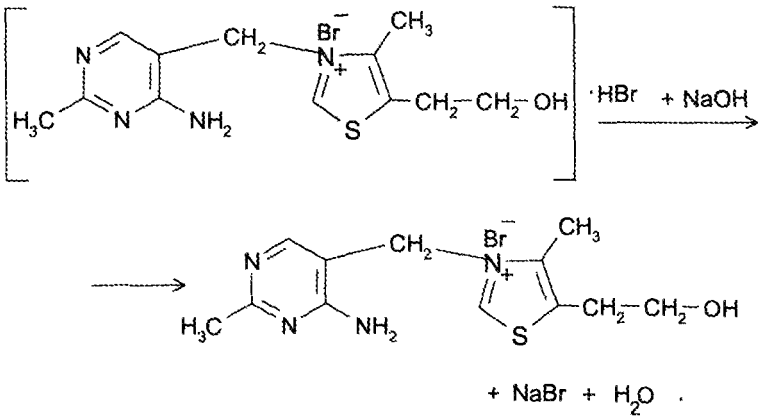
3) физико-химические методики (спектрофотометрические, ФЭК, нефелометрические);

4) гравиметрия.

Тиамина бромид количественно определяют гравиметрически в виде комплекса препарата с кремневольфрамовой кислотой.

Для количественного определения тиамина бромида применяют также аргентометрическую методику. Определение проводят в 4 ста-

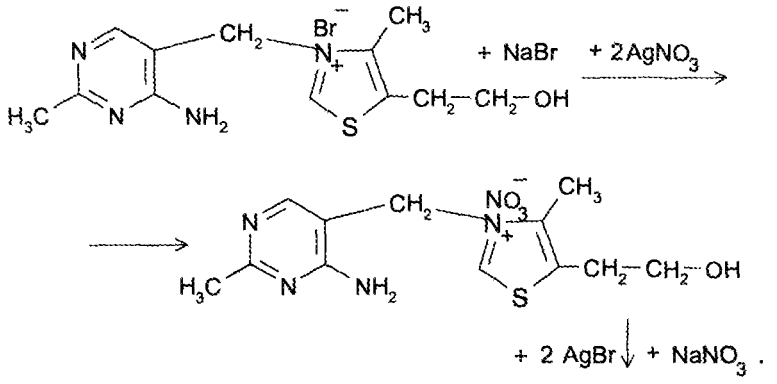
дии. На 1-й стадии осуществляют нейтрализацию тиамина бромида как NH- кислоты 0,1 М раствором натрия гидроксида:



Далее (2-я стадия) готовят индикатор — железа (III) тиоцианат. Для этого к определенному объему 0,1М раствора аммония тиоцианата добавляют раствор железоаммониевых квасцов:

$$3\ NH_4SCN + NH_4Fe(SO_4)_2 \rightarrow \underset{\text{красный}}{Fe(SCN)_3} + 2\ (NH_4)_2SO_4.$$

На 3-й стадии сумму бромидов оттитровывают 0,1М раствором серебра нитрата:

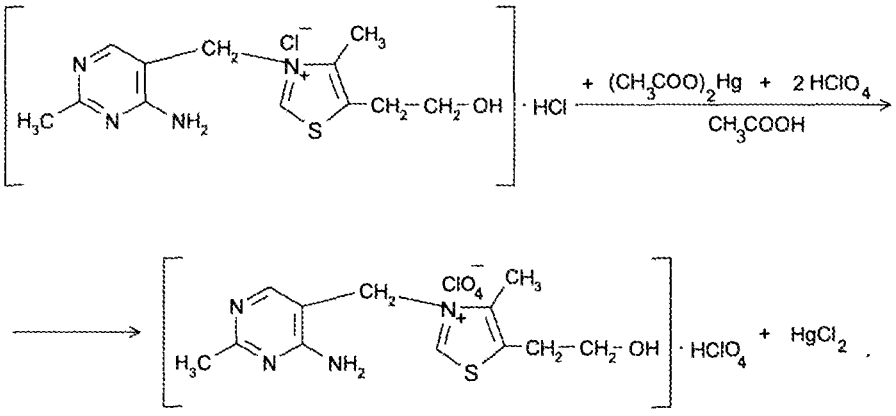


На заключительной, 4-й стадии оттитровывают полученный на 2-й стадии железа (III) тиоцианат 0,1 М раствором серебра нитрата:

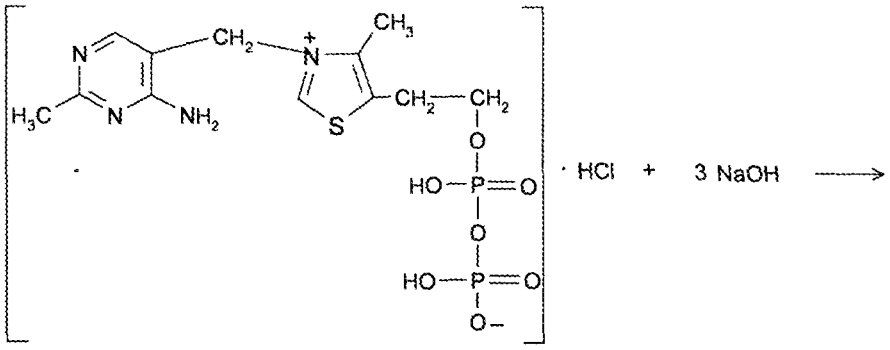
$$Fe(SCN)_{3\ красный} + 3\ AgNO_3 \rightarrow 3\ AgSCN\downarrow_{белый} + Fe(NO_3)_3.$$

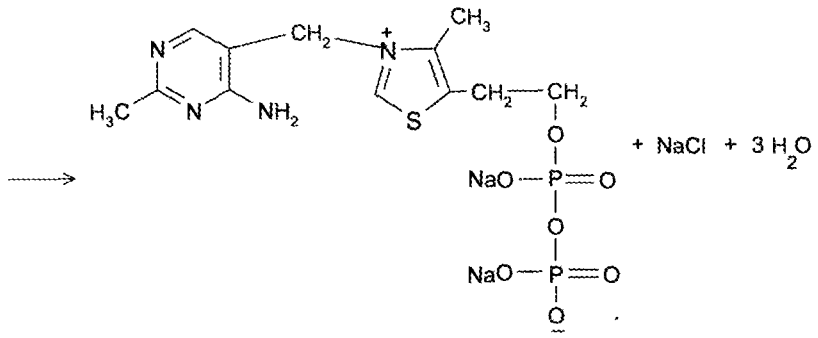
Объем 0,1 М раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование непосредственно тиамина бромида, рассчитывают по разнице между общим объемом титранта и объемами растворов натрия гидроксида и аммония тиоцианата.

Количественное определение тиамина хлорида проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (как соли двукислотного основания). Для связывания галогенид-иона добавляют ртути (II) ацетат:



Кокарбоксилазы гидрохлорид количественно определяют алкалиметрически (титрант – 0,1 М раствор натрия гидроксида):

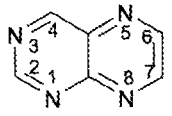




2. ПРОИЗВОДНЫЕ ПТЕРИДИНА

Производными птеридина являются витамины группы фолиевой кислоты и синтетические антивитамины (аминоптерин, аметоптерин, метотрексат). В основе химической структуры данных соединений лежит птеридиновое ядро, представляющее собой бициклическую конденсированную систему пиримидинового и пиразинового колец.

Птеридин – светло-желтый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и органических растворителях. Введение гидроксильных или аминогрупп резко понижает растворимость из-за наличия внутри- и межмолекулярных водородных связей, возникающих между атомами водорода функциональных групп и гетероатомами азота:

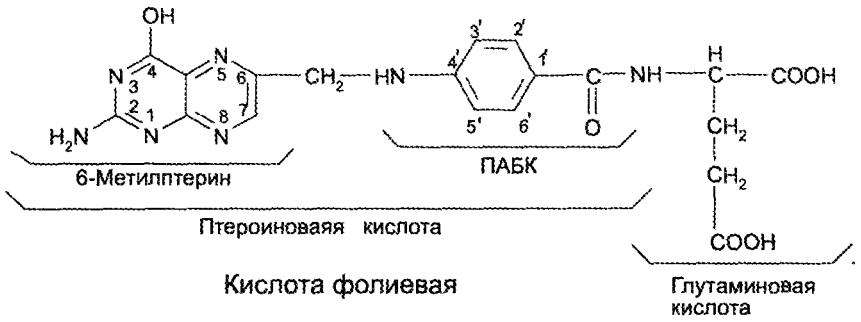


Птеридин
(пиразинопиримидин)

Большинство природных птеридиновых соединений являются производными 2-амино-4-оксиптеридина или птерина.

Птеридины широко распространены в природе. Их наличием обусловлена окраска крыльев и глаз у насекомых, а также окраска кожи амфибий.

К этой же химической группе принадлежат и птериновые витамины, главным представителем которых является кислота фолиевая:

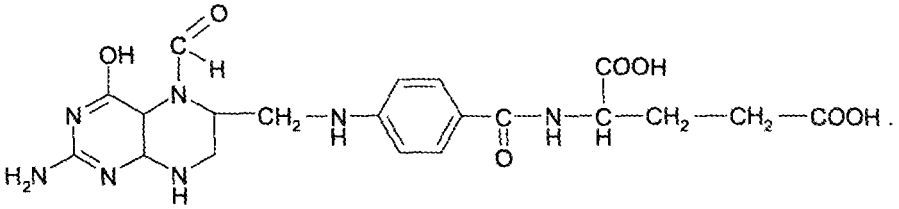


Кислота фолиевая

Кислота фолиевая – N-{*n*-[(2-амино-4-гидроксиокси-6-птеридинил)метил]-амино}бензоил-L глутаминовая кислота – содержит фрагменты птеридина, *n*-аминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты. К птероильной части молекулы может быть присоединено несколько остатков глутаминовой кислоты (до 7). Наиболее активны коферментные формы:

1) 5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота;

2) фолиновая кислота – 5-формил-5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота:



Недостаток фолиевой кислоты приводит к тяжелым нарушениям функций кроветворения, анемии.

Потребность организма взрослого человека в фолиевой кислоте составляет 500–700 мкг/сут. Основные естественные источники фолиевой кислоты такие же, как и других витаминов группы **B** (дрожжи, печень, капуста, морковь, шпинат и др.).

Физико-химические свойства и анализ качества

Физические свойства

Кислота фолиевая – кристаллический порошок желтого или желто-оранжевого цвета (за счет птеридиновой системы), без запаха. На

свету разлагается, гигроскопична. Практически нерастворима в воде. Мало растворима в разведенной хлороводородной кислоте, легко растворима в растворах щелочей, аммиака, карбонатов. Разрушается под действием кислот, окислителей, восстановителей, света.

Имеет характерные спектры поглощения в УФ-, видимой и ИК-областях. В качестве одного из испытаний подлинности кислоты фолиевой ГФ регламентирует регистрацию спектра поглощения 0,001% раствора препарата в 0,1 М растворе натрия гидроксида в УФ-области (максимумы поглощения при 256, 283, 365 нм).

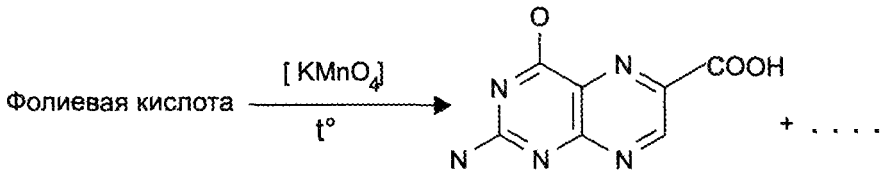
Плавится при температуре 360 °С с разложением.

Кислотно-основные свойства

Кислота фолиевая является амфолитом с преобладанием кислотных свойств. Обладая несколькими кислотными центрами, кислота фолиевая образует моно-, ди- и тризамещенные растворимые соли со щелочами, карбонатами, гидрокарбонатами и аммиаком, а также нерастворимые комплексные соединения с солями тяжелых металлов.

Гидролитическое расщепление и окисление

Кислота фолиевая легко гидролизуется и окисляется. Эти процессы могут идти одновременно. По методике ГФ, навеску препарата растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида, добавляют эквивалентное количество 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, определенное количество раствора калия перманганата и нагревают. После охлаждения добавляют раствор водорода пероксида и фильтруют.



Образовавшаяся в результате гидролиза и окисления птерин-6-карбоновая кислота имеет голубую флюоресценцию в УФ-лучах.

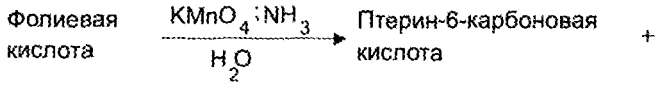
Кислота фолиевая способна также в определенных условиях к реакции образования азокрасителя. Одна из методик лежит в основе ФЭК-количественного определения вещества.

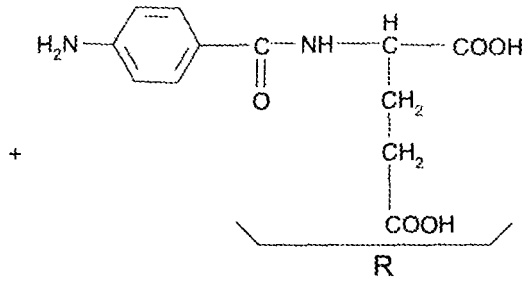
Методы количественного определения

ГФ X приводит 2 методики количественного определения:
1) ФЭК;
2) полярографическую.

ФЭК-определение.

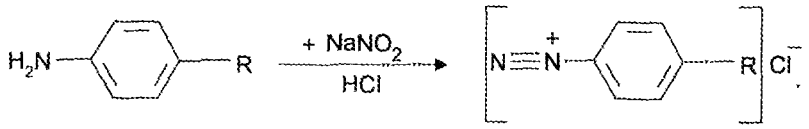
На 1-й стадии навеску лекарственного вещества в растворе аммиака концентрированного обрабатывают раствором калия перманганата для окислительного гидролиза с образованием птерин-6-карбоновой кислоты и *п*-аминобензоилглутаминовой кислоты:





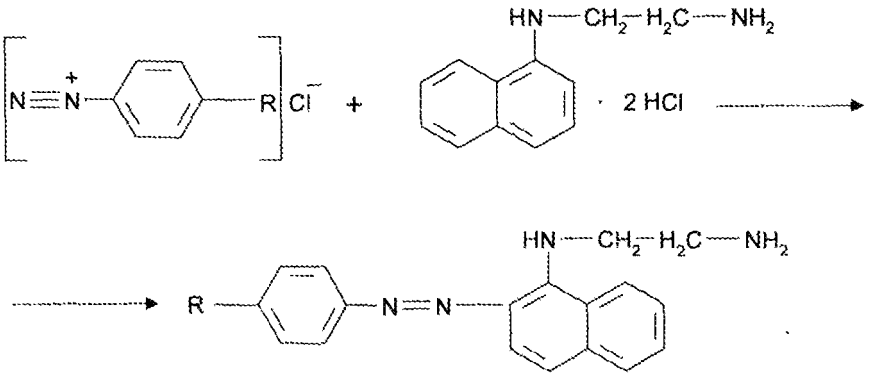
п-Аминобензоилглутаминовая кислота

Затем добавляют 1% раствор натрия нитрита для образования соли диазония:



Образовавшийся избыток азотистой кислоты удаляют сульфаматом аммония:

Далее соль диазония сочетают с N-(1-нафтил)-этилендиамином и измеряют оптическую плотность образовавшегося азокрасителя:



Для количественного определения применяют алкалиметрию, УФ-спектрофотометрию, флуориметрию.

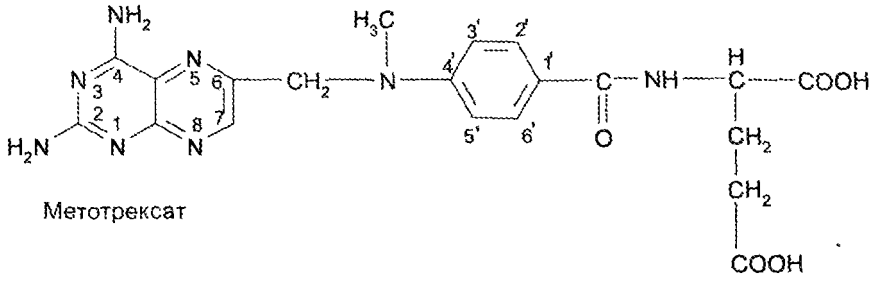
Лекарственная форма кислоты фолиевой — таблетки по 0,001 г.

Антивитамины кислоты фолиевой

Химическая структура кислоты фолиевой специфична для проявления антианемического биологического действия. Незначительные изменения в структуре приводят к исчезновению витаминной активности или приобретению антивитаминного эффекта.

Один из метаболитов кислоты фолиевой — метотрексат — применяют в качестве противоопухолевого средства.

Препарат представляет собой смесь 4-дезокси-4-амино-N^{10}-метилфолиевой кислоты и простых птериновых соединений:



Метотрексат

Физико-химические свойства и анализ качества

Метотрексат – желтый или желто-оранжевый порошок. Практически нерастворим в воде, 95% спирте, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов.

По химическим свойствам близок к кислоте фолиевой.

В качестве первого испытания подлинности регламентирована регистрация спектра поглощения в УФ-области 0,001% раствора препарата в 0,1 М растворе натрия гидроксида (l_{max} при 258; 303 и 370 нм).

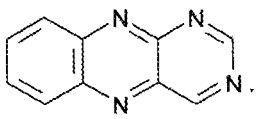
Второе испытание подлинности проводят с помощью метода хроматографии на бумаге, используя в качестве вещества-свидетеля фолиевую кислоту (R_s метотрексата по отношению к фолиевой кислоте находится в пределах 1,8–2,1).

Количественное определение метотрексата проводят методом хроматоспектрофотометрии. Сначала проводят хроматографию препарата на бумаге, используя в качестве подвижной фазы фосфатный буферный раствор. Затем зоны с метотрексатом и фолиевой кислотой, детектированные с помощью УФ-облучения хроматограммы, вырезают, экстрагируют 0,1М раствором натрия гидроксида и измеряют оптическую плотность фолиевой кислоты при 256 нм и метотрексата при 258 нм. Содержание метотрексата должно быть не менее 85%.

Лекарственные формы метотрексата: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,0025 г, ампулы с лиофилизированным порошком по 0,005 г.

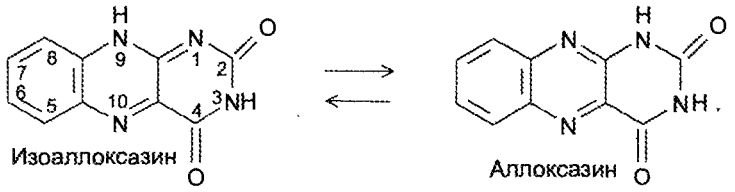
3. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОАЛЛОКСАЗИНА

К данной группе относятся вещества природного происхождения с B_2-витаминной активностью. В основе их химической структуры лежит конденсированная гетероциклическая система бензптеридина:

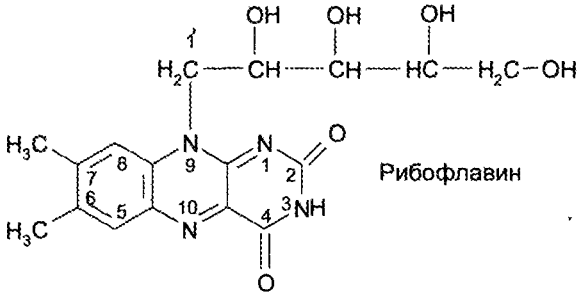


Бензптеридин

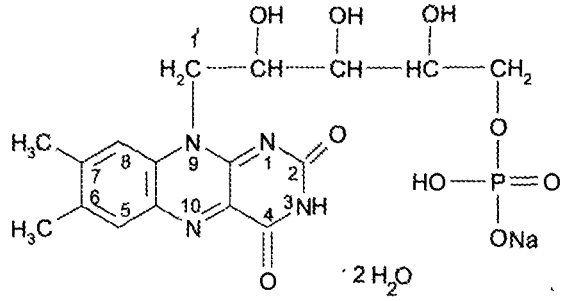
Аллоксазин и изоаллоксазин являются таутомерами кислородсодержащих производных бензптеридина:



Витамин B_2 (рибофлавин) представляет собой 6,7-диметил-9-(D-1'-рибитил)-изоаллоксазин:



Кроме рибофлавина, в медицинской практике применяют его коферментную форму – рибофлавина мононуклеотид: 7,8-диметил-10-(1-D-рибитил)-изоаллоксазин-5'-фосфат натрия, или рибофлавин-5'-монофосфат натрия:



Рибофлавина мононуклеотид

Физические свойства

Рибофлавин и рибофлавина мононуклеотид – желто-оранжевые кристаллические порошки со слабым специфическим запахом. Мало

растворимы в воде, практически нерастворимы в спирте, эфире, хлороформе, растворимы в растворах щелочей. Водные растворы препаратов имеют желтовато-оранжевый цвет с интенсивной флюоресценцией в УФ-свете.

Являются лабильными химическими веществами, легко разлагаются на свету.

Рибофлавин и его производные обладают характерными спектрами поглощения в УФ-области и оптической активностью в щелочной или слабо щелочной среде (в кислой и нейтральной средах оптически неактивен). При определении оптической активности рибофлавина в присутствии 0,1 М спиртового раствора калия гидроксида величина удельного вращения регламентируется в пределах от -110° до -130°. В среде 0,1 М раствора натрия гидроксида величина удельного вращения составляет -170°. Если к щелочному раствору препарата добавить раствор кислоты борной в количестве, необходимом для нейтрализации щелочи, поменяется направление оптической активности, а величина удельного вращения возрастет до +370°.

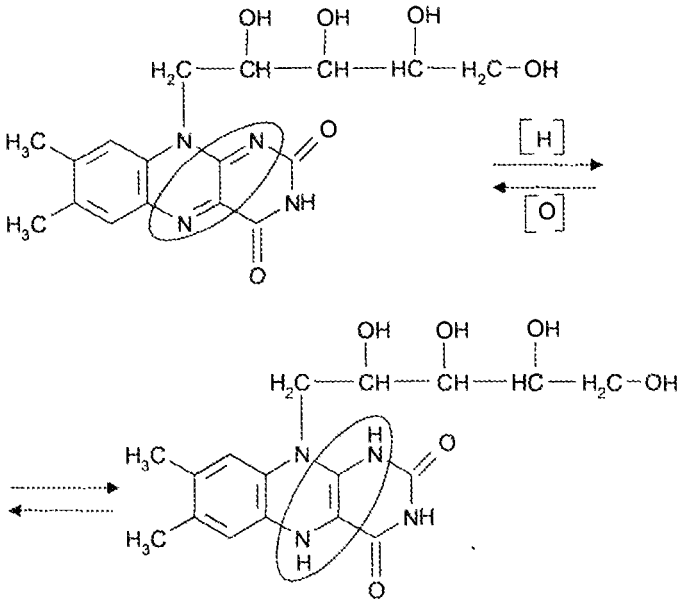
Химические свойства и анализ качества

Рибофлавин и его производные как полифункциональные вещества обладают определенными кислотно-основными и восстановительными свойствами, а также способностью к гидролитическому расщеплению.

Рибофлавин и его производные – амфотерные соединения. Кислотные свойства связаны главным образом с наличием имидной группы. Очень слабыми кислотными свойствами обладают и спиртовые гидроксильные группы рибитильного остатка. За счет амидного фрагмента молекулы рибофлавина образуют комплексные нерастворимые соединения с солями Ag^+, Co^{2+}, Hg^{2+} и с солями других тяжелых металлов.

Основные свойства у рибофлавина выражены слабее кислотных, так как электронные пары у атомов N_9 и N_{10} делокализованы. Как основание рибофлавин растворяется в ледяной уксусной кислоте и минеральных кислотах, образует осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Окислительно-восстановительные свойства рибофлавина и его производных связаны с наличием сопряженной изоаллоксазиновой системы. Восстановление рибофлавина приводит к образованию бесцветного лейкорибофлавина, который может окисляться до характерно окрашенного рибофлавина:

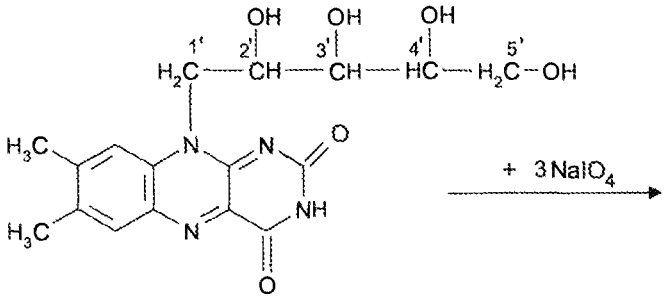


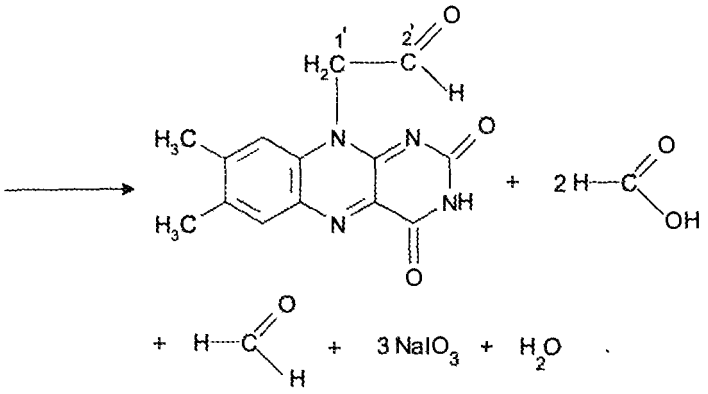
Лейкорибофлавин (бесцветный)

Химичекое строение рибофлавина обусловливает различные типы окисления в зависимости от условий проведения процесса. Рибофлавин окисляется при действии различных окислителей (калия перманганат, калия дихромат и др.).

При окислении препарата концентрированной H_2SO_4 образуется продукт красного цвета.

При действии на препарат раствора периодата натрия окисляется рибитильный фрагмент молекулы (реакция Малапрада). Данная реакция лежит в основе одной из методик количественного определения лекарственного вещества:





Выделившуюся в результате реакции кислоту муравьиную оттитровывают (потенциометрически или в присутствии индикатора) стандартным раствором натрия гидроксида.

По другой методике после действия периодатом к раствору прибавляют натрия йодид и кислоту серную:

$$5\ NaI + NaIO_3 + 3\ H_2SO_4 \rightarrow 3\ I_2 + 3\ Na_2SO_4 + 3\ H_2O.$$

Выделившийся в результате реакции иод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.

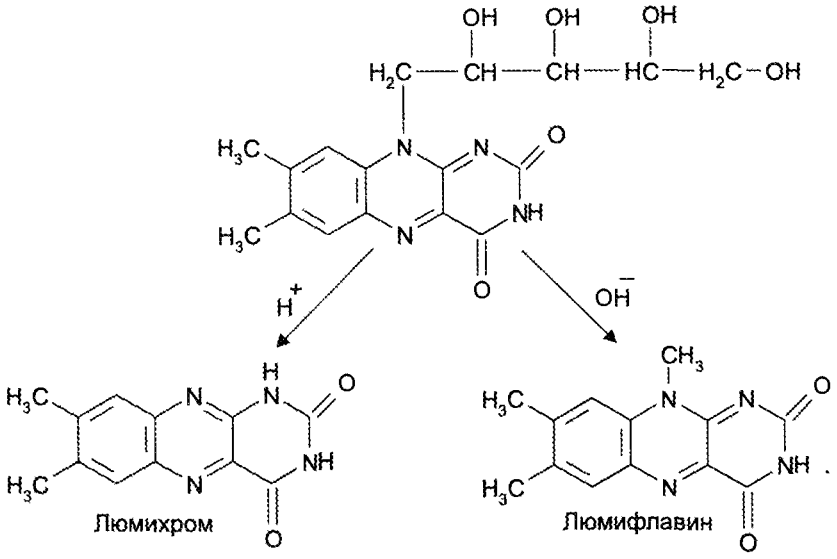
Другие свойства

Флюоресценция.

Разбавленный раствор рибофлавина в воде имеет яркую зеленую флюоресценцию при подсвечивании в УФ-свете, исчезающую при добавлении как раствора кислоты, так и раствора щелочи.

Добавление гидросульфита натрия приводит к исчезновению и флюоресценции, и окрашивания.

При действии кислоты и УФ-света образуется люмихром (производное изоаллоксазина), а при действии щелочи — люмифлавин (производное изоаллоксазина):



Количественное определение

Химическая структура рибофлавина позволяет применять для его количественного определения различные методики химического и физико-химического анализа:

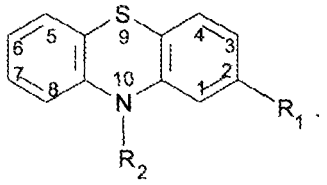
1) УФ-спектрофотометрию (λ_{max} = 267 нм);
2) спектрофотометрию в видимой области (λ_{max} = 444 нм);
3) флуориметрические методики;
4) периодатное окисление (реакция Малапрада);
5) метод ацетилирования.

4. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

В основе химического строения лекарственных веществ данной группы лежит гетероциклическая система фенотиазина (дибензтиазина), включающая гетероатомы азота и серы.

По фармакологическому действию препараты группы фенотиазина делят на антипсихотические, или нейролептики (к ним относятся 10-алкилпроизводные), и антиаритмические (10-ацилпроизводные).

Лекарственные вещества данной группы соответствуют общей формуле:



Антипсихотические средства

Лекарственные вещества фенотиазинового ряда, обладающие антипсихотическим (нейролептическим) эффектом, применяют в клинике около 50 лет для лечения шизофрении, психозов и других ажиотированных состояний. Фармакологический эффект производных фенотиазина связан с блокадой дофаминовых рецепторов.

По структуре заместителя при N_{10} нейролептики ряда фенотиазина подразделяют на содержащие:

- алифатический радикал (аминазин, пропазин, тизерцин и др.);
- пиперидиновый фрагмент (неулептил, сонапакс и др.);
- пиперазиновый фрагмент (трифтазин, фторфеназин, этаперазин и др.).

Характер заместителя при N_{10} влияет и на фармакологический эффект.

В мировой медицинской практике применяют около 40 нейролептиков ряда фенотиазина из синтезированных более 5000 соединений. Поиск новых лекарств этого ряда продолжается.

Свойства лекарственных веществ группы N_{10}-алкилпроизводных фенотиазина представлены в табл. 70.

Таблица 70. Свойства N_{10}-алкилпроизводных фенотиазина

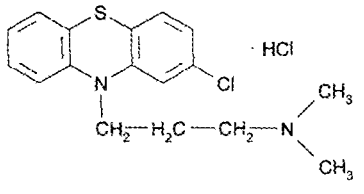
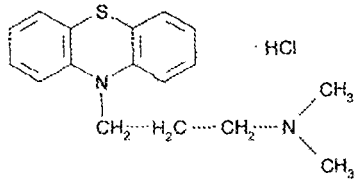
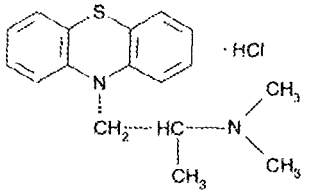
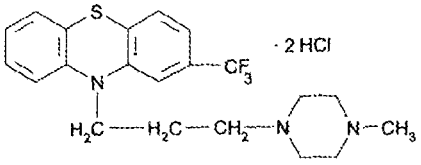
Химическая структура	Описание
	**Аминазин – Aminazinum.** 2-Хлор-10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид. Белый или белый со слабым кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Слегка гигроскопичен, темнеет на свету. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе.

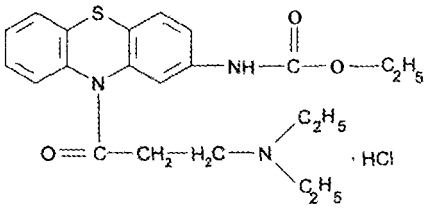
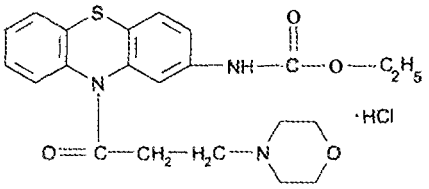
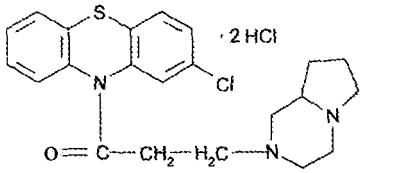
Таблица 70. Окончание

	практически нерастворим в эфире и бензоле. Лекарственные формы: драже, растворы для инъекций **Пропазин – Propazinum.** 10-(3-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. При стоянии на свету препарат и его растворы приобретают синевато-зеленую окраску. Гигроскопичен. Лекарственные формы: драже, таблетки, растворы для инъекций
	**Диразин – Diprazinum.** 10-(2-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид. Белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире. Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой, раствор для инъекций
	**Трифтазин – Triphthazinum.** 2-Трифторметил-10-[3-(1-метилпипера-зинил-4)-пропил]-фенотиазина дигидрохлорид. Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и бензоле. На свету темнеет. Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой, раствор для инъекций

Антиаритмические средства

Антиаритмические ЛС группы фенотиазина (этмозин, этацизин, нонахлазин) являются N_{10}-ацилпроизводными. Этмозин и этацизин содержат также карбамидную (в составе уретановой) группу (табл. 71).

Таблица 71. Свойства лекарственных веществ производных 10-ацилфенотиазина

Химическая структура	Описание
	**Этацизин – Aethacizinum.** 10-(3-Диэтиламинопропионил)-2-(этоксикарбониламино)фенотиазина гидрохлорид. Белый кристаллический порошок. Медленно растворим в воде, растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций
	**Этмозин – Aethmozinum.** 2-Карбоэтоксиамино-10-(3-морфолилпропионил)фенотиазина гидрохлорид. Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок. Растворим в воде, трудно растворим в спирте. На свету темнеет. Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой, раствор для инъекций
	**Нонахлазин – Nonachlazinum.** 2-Хлор-10-[β-(1,4-диазабицикло(4,3,0) нонанил-4)пропионил]-фенотиазина гидрохлорид. Серовато-желтоватый кристаллический порошок. Хорошо растворим в воде. Лекарственные формы: таблетки, капли

Связь между химическим строением и фармакологическим действием

Наряду с психотропным и антиаритмическим фармакологическим эффектом, лекарственные препараты группы фенотиазина об-

ладают и другими видами активности: антигистаминной, холинолитической, гипотермальной и др.

Фармакологический эффект зависит главным образом от строения радикала при N_{10}. Так, нейролептики (аминазин, пропазин, трифтазин и др.) содержат 3 углеродных атома в главной цепи алифатического фрагмента; оказывающий антигистаминное действие дипразин — 2 углеродных атома; у антиаритмических препаратов (этмозин, этацизин, нонахлазин) при N_{10} находится карбамидная группа. Радикалы при C_2 потенцируют фармакологическую активность.

Общие физические свойства

По внешнему виду препараты ряда фенотиазина представляют собой белые кристаллические порошки с оттенками, без запаха. Растворимы в воде, некоторые препараты растворимы и в хлороформе; значения pH водных растворов находятся в пределах 3—4 (алкилпроизводные) и 4—6 (ацилпроизводные).

Характерную $T_{пл}$ имеют сами препараты (большинство из них — гидрохлориды), их основания и пикраты оснований.

Все препараты группы фенотиазина имеют определенные УФ- и ИК-спектры поглощения. В анализе препаратов данной группы используют и другие физико-химические методы (ЯМР-спектроскопия, ВЭЖХ, ТСХ и др.).

Химические свойства и анализ качества

Кислотно-основные свойства

Большинство лекарственных веществ группы фенотиазина являются солями сильных минеральных кислот и органических азотистых оснований. Основания выделяются из растворов препаратов действием разбавленных растворов щелочей, карбонатов, аммиака.

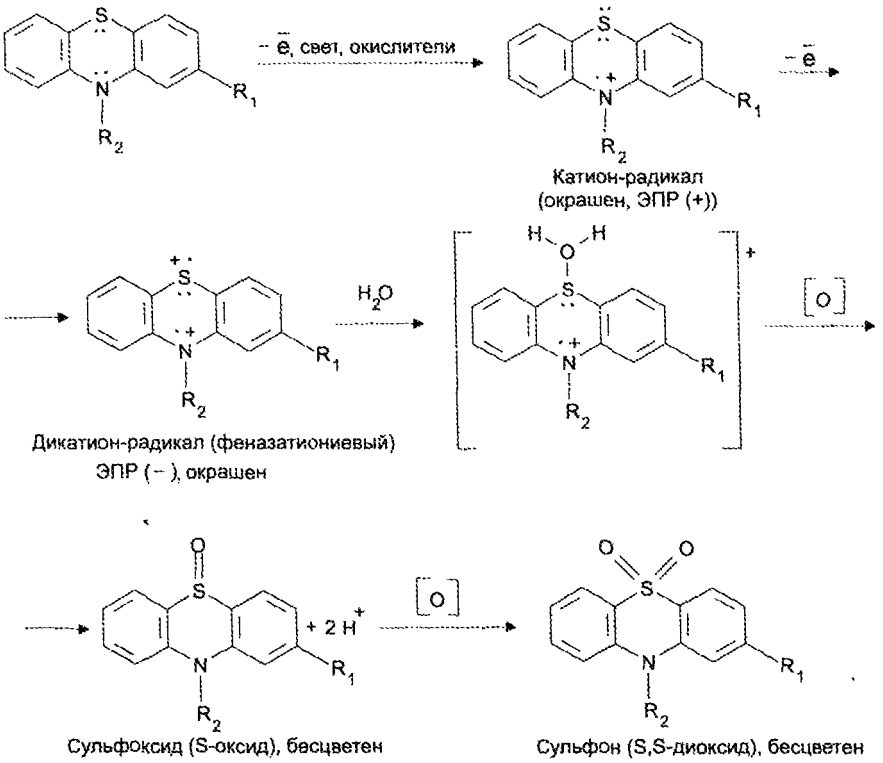
Как соли азотистых оснований они взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами (Майера, Драгендорфа, Бушарда, Вагнера, танином, пикриновой кислотой и др.). Некоторые из осадков хорошо кристаллизуются и имеют определенную $T_{пл}$. Поскольку основания препаратов группы фенотиазина не кристаллические, а аморфные или маслообразные, определение $T_{пл}$ комплексов с общеалкалоидными реактивами значимо в анализе их качества. ГФ рекомендует определение $T_{пл}$ пикрата трифтазина.

Некоторые комплексные соединения препаратов данной группы с реактивом Драгендорфа имеют характерную форму кристаллов, что используют в токсикологической химии.

С палладия хлоридом (II) изучаемые препараты образуют комплексы синего цвета, используемые и для количественного определения лекарственных форм методом ФЭК.

Восстановительные свойства

Наиболее важным свойством препаратов группы фенотиазина, определяющим анализ их качества, является чрезвычайно легкая способность к окислению. Процессы окисления сложны. Протекают *in vitro* и *in vivo* по следующей схеме:



Окрашивание зависит от характера радикала при C_2 и не зависит от характера окислителя. В качестве окислителей национальными

фармакопеями используются различные реактивы: бромная вода, раствор калия бромата в кислой среде (ФС), серная кислота концентрированная (Британская фармакопея), железа (III) хлорид в кислой среде и церия (IV) сульфат (Японская фармакопея) и др.

Другие реакции

В препаратах, являющихся гидрохлоридами, определяют хлорид-ион. При этом на раствор препарата действуют раствором щелочи для осаждения основания, а в фильтрате, подкисленном азотной кислотой, определяют хлорид-ион реакцией с серебра нитратом. Непосредственно на препарат действовать серебра нитратом нельзя, так как последний будет окислять систему фенотиазина, и некоторые нитраты (например, аминазина) нерастворимы в воде.

Этмозин и этацизин, содержащие уретановую группировку, подвергаются гидролитическому разложению. По этанольному остатку уретана можно провести йодоформную пробу. Амидная группировка этих же препаратов при N_{10} позволяет провести гидроксамовую пробу, а также гидролиз с последующим определением его продуктов.

Методы количественного определения

Нормативным методом количественного определения индивидуальных препаратов является кислотно-основное титрование в неводной среде.

Возможны и другие способы количественного определения:

1) алкалиметрия по остатку связанной соляной кислоты;

2) гравиметрия (весовой формой может быть основание препарата, или продукт взаимодействия с общеалкалоидными осадительными реактивами);

3) метод Кьельдаля;

4) нефелометрия (по взаимодействию с общеалкалоидными осадительными реактивами);

5) экстракционная фотометрия (по взаимодействию препаратов как слабых оснований с кислотными индикаторами, например метиловым оранжевым, бромтимоловым синим, бромфеноловым синим и др.);

6) другие физико-химические методы (спектрофотометрия, ВЭЖХ).

Количественное определение препаратов в лекарственных формах (драже, таблетках, растворах для инъекций) осуществляют с помощью различных физико-химических методов (УФ-спектрофотометрии, ФЭК), а также методом Кьельдаля и цериметрически.

Стабильность

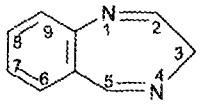
Чувствительностью препаратов группы фенотиазина к окислению обусловлена необходимость их хранения в герметично закрытых склянках темного стекла, в защищенном от света сухом месте.

Растворы для инъекций стабилизируют добавлением антиоксидантов (смесь натрия сульфита, натрия метабисульфита, кислоты аскорбиновой).

5. ПРОИЗВОДНЫЕ *1,4*-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

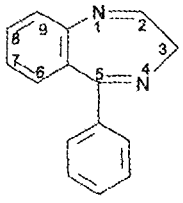
По фармакологическому действию препараты этой группы относятся к седативным средствам, т.е. обладают успокаивающим эффектом при минимальном воздействии на двигательные и мыслительные функции. В отличие от нейролептиков они не характеризуются антипсихотической активностью. В медицинской практике бензодиазепины применяются с начала 60-х годов.

В основе их химического строения лежит бициклическая система 1,4-бензодиазепина:

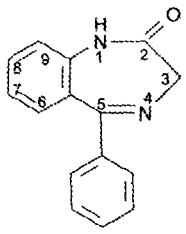


3Н-1,4-Бензодиазепин

Лекарственные вещества этой группы содержат фенильный радикал при C_5 и являются производными 5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепина (хлозепид) и 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (сибазон, нитразепам, нозепам, феназепам и др.):



5-Фенил-3Н-1,4-бензодиазепин



1,2-Дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он

Общие физико-химические свойства лекарственных веществ группы бензодиазепина представлены в табл. 72.

Таблица 72. Производные бензодиазепина

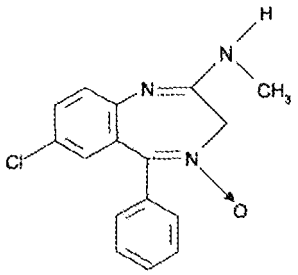
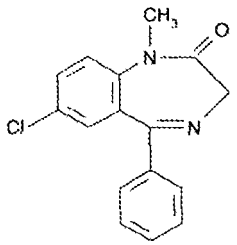
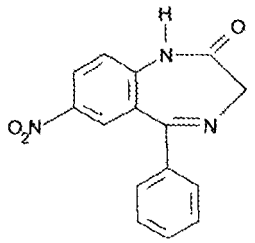
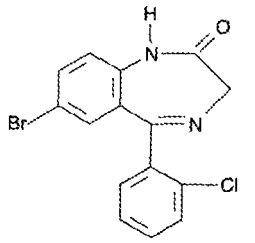
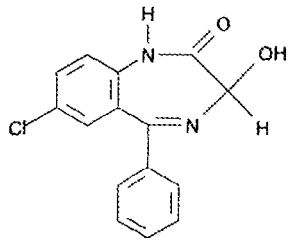
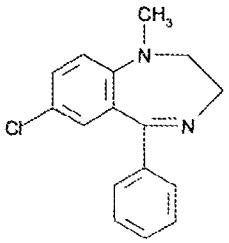
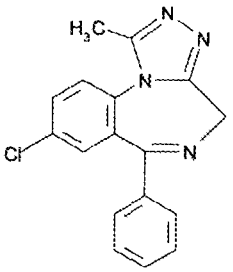
Химическая структура	Описание
	**Хлозепид – Chlozepidum .** 2-Метиламино-5-фенил-7-хлор-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксид. Белый или светло-желтый мелкокристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, драже
	**Сибазон – Sibazonum.** 7-Хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в эфире, спирте, легко растворим в хлороформе. Лекарственные формы: драже, таблетки, раствор для инъекций
	**Нитразепам – Nitrazepamum.** 1,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он. Светло-желтый или светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте и эфире, умеренно растворим в хлороформе. Лекарственная форма: таблетки
	**Феназепам – Phenazepamum.** 7-Бром-5-(*орто*-хлорфенил)-2,3-дигидро-1-Н-1,4-бензодиазепин-2-он. Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Нерастворим в воде, мало растворим в спирте. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций в специальном растворителе

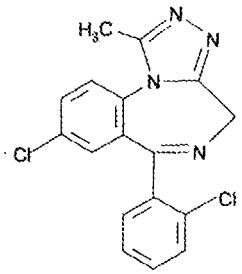
Таблица 72. Окончание

	**Нозепам – Nozepamum** (Тазепам). 7-Хлор-2,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил -2Н-1,4-бензодиазепин-2-он. Кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, хлороформе, эфире. Лекарственная форма: таблетки
	**Мезапам – Mezapamum** (Рудотель). 7-Хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин. Свет ло-желтый или светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте, эфире и хлороформе. Лекарственная форма: таблетки

В мировой медицинской практике применяют около 20 препаратов группы 1,4-бензодиазепина, незначительно различающихся по структуре и фармакологическому действию. Продолжаются поиск и внедрение новых лекарств этой группы. Примером могут служить 2 сравнительно новых препарата – алпрозалам и триазолам, имеющие трициклическую структуру, включающую бензодиазепиновый фрагмент:



Алпрозалам
8-Хлор-1-метил-6-фенил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3а]-1,4-бензодиазепин



Триазолам
8-Хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3а]-1,4-бензодиазепин

Общие физические свойства

Все препараты данной группы имеют окрашивание от слабого желтого до лимонно-желтого. Все они плохо растворимы или практически нерастворимы в воде. Это связано с тем, что бензодиазепины, в молекуле которых содержится азометиновый фрагмент, являются внутренними основаниями Шиффа, для которых характерна гидрофобность.

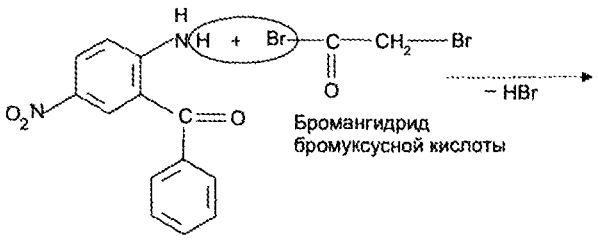
Все препараты имеют определенную $T_{пл}$.

Общий бензодиазепиновый цикл в сочетании с фенильным радикалом, карбонильной группой и заместителями обусловливает характерность поглощения света в ИК- и УФ-областях спектра.

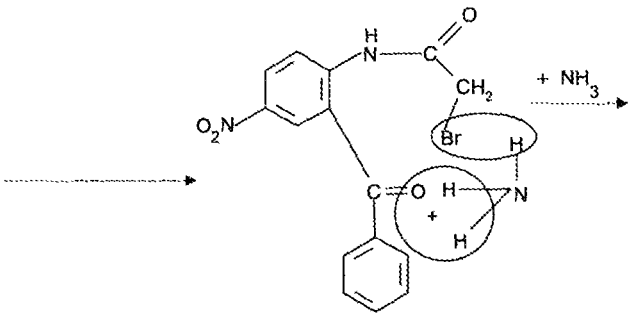
Указанные выше свойства используют для определения подлинности препаратов группы бензодиазепина.

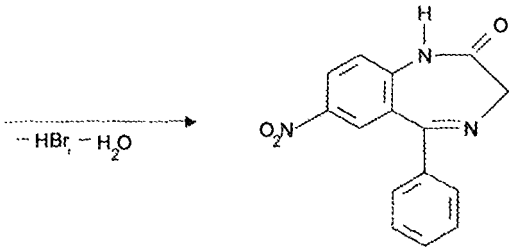
Получение

Методы синтеза препаратов группы 1,4-бензодиазепина разнообразны. Более простой и часто используемый метод – применение в качестве исходных веществ соответствующих аминобензофенонов. Примером может служить синтез нитразепама:



2-Амино-5-нитробензофенон





Химические свойства и анализ качества

Особенности химического строения лекарственных веществ группы 1,4-бензодиазепина позволяют классифицировать их свойства и реакции следующим образом:

1) кислотно-основные свойства;
2) реакции окисления;
3) гидролитическое расщепление с последующим определением продуктов гидролиза;
4) доказательство ковалентно связанного атома галогена;
5) частные реакции.

Кислотно-основные свойства

Хлозепид и мезапам обладают выраженными основными свойствами. Нитразепам, феназепам, нозепам являются амфолитами. Основные свойства им придает азометиновый фрагмент, а кислотные — способность к лактим-лактамной и кето-енольной таутомерии, обусловленной подвижностью атома водорода метиленовой группы. Кислотные свойства данных препаратов обусловливают возможность их растворения в щелочах и образования нерастворимых комплексных соединений с солями тяжелых металлов (например, Co^{2+}).

Благодаря азометиновой группе (как центру основности) все препараты группы бензодиазепина растворяются в разбавленных кислотах, образуют осадки с общеалкалоидными реактивами. Некоторые осадки (например, с реактивами Драгендорфа и Майера) имеют характерные формы кристаллов.

Реакции окисления

Частично гидрированный бензодиазепиновый цикл молекул препаратов данной группы объясняет их легкую способность к окисле-

нию в различных условиях. В качестве окислителей используют реактив Марки, калия перманганат и другие реактивы.

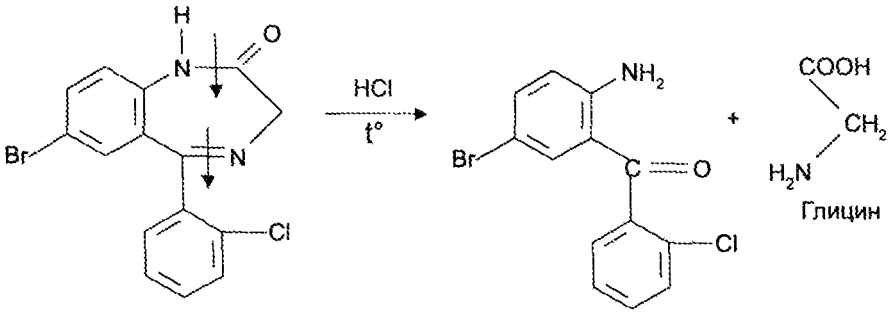
Феназепам при нагревании с раствором кислоты хлорной образует продукт окисления желто-зеленого цвета с зеленой флюоресценцией. Аккуратное плавление феназепама приводит образованию окрашенного в красно-фиолетовый цвет плава.

Гидролитическое расщепление

Реакции гидролитического расщепления и определение продуктов гидролиза используют для определения подлинности и количественного определения препаратов группы бензодиазепина.

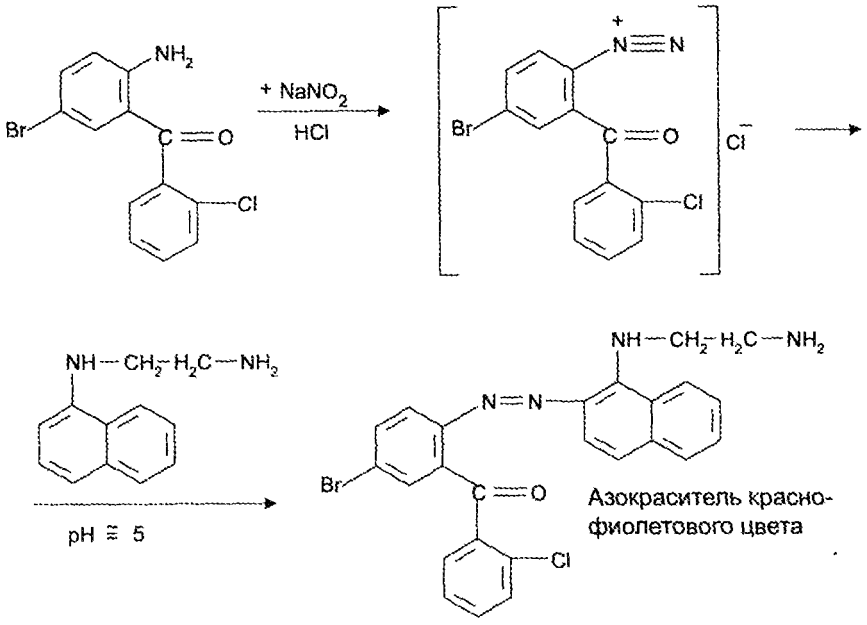
Жесткое расщепление препаратов при нагревании с кристаллическим гидроксидом натрия в открытом тигле приводит к выделению аммиака (или соответствующего амина). Некоторые препараты (нозепам, феназепам) образуют при таком взаимодействии со щелочью окрашенные плавы из-за проходящего параллельно расщеплению окисления.

При кислотном гидролизе разрыву подвергаются и амидная, и азометиновая группы. Образующиеся при этом производные бензофенона окрашены в желтоватый цвет, лучше поглощают свет в УФ-области спектра. При гидролизе деблокируется первичная ароматическая аминогруппа, и далее можно проводить реакцию образования азокрасителя (испытание подлинности или ФЭК) или нитритометрическое количественное определение:



Феназепам Производное бензофенона

Далее проводят диазотирование раствором натрия нитрита в среде кислоты хлороводородной и азосочетание с β-нафтолом в щелочной среде или N-(1-нафтил)этилендиамином в умеренно кислой среде с образованием азокрасителя:



Нитразепам способен также к образованию азокрасителя после восстановления нитрогруппы (подобно левомицетину, нитроксолину).

Определение ковалентно-связанных атомов галогенов

Определение органически связанных атомов галогенов проводят после минерализации в виде галогенид-ионов реакцией с серебра нитратом. Минерализацию проводят различными способами:

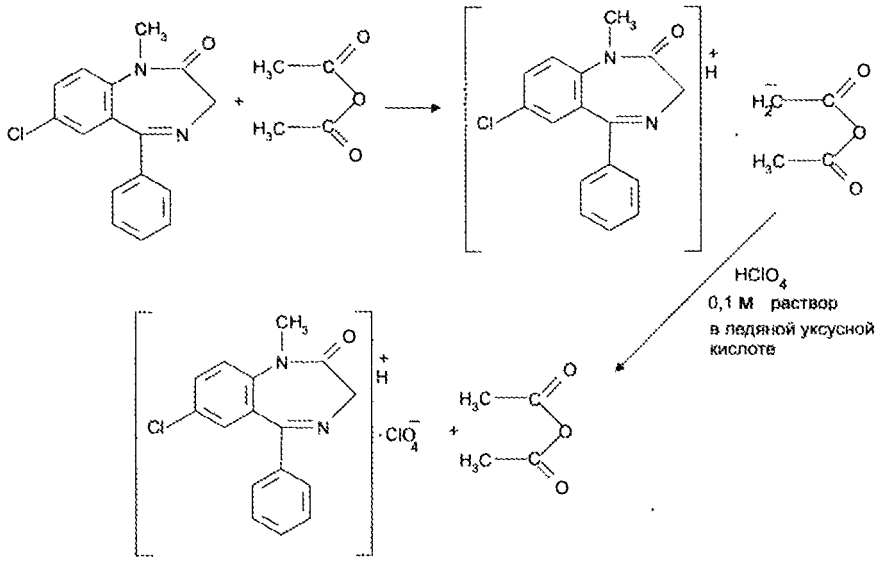
1) сжигание в колбе с кислородом;
2) нагревание с растворами щелочей в присутствии цинка;
3) другие методики.

Открыть ковалентно связанный атом галогена можно и пробой Бельштейна. При этом несколько кристалликов препарата на медной проволоке вносят в пламя, которое при этом окрашивается в яркий светло-зеленый цвет.

Методы количественного определения

Индивидуальные лекарственные вещества группы бензодиазепина количественно определяют методом кислотно-основного тит-

рования в среде уксусного ангидрида или ледяной уксусной кислоты (как однокислотные основания):



Количественное определение препаратов группы бензодиазепина можно провести методами нитритометрии, Кьельдаля, аргентометрии после минерализации атомов галогенов и сжиганием в колбе с кислородом. Однако перечисленные способы по точности и трудоемкости уступают кислотно-основному титрованию и потому применяются редко.

Количественное определение препаратов данной группы в лекарственных формах проводят с помощью различных физико-химических методов (УФ-спектрофотометрия, ФЭК, флуориметрия, ВЭЖХ).

Чистота

Специфическими примесями препаратов группы бензодиазепина являются соответствующие аминобензофеноны как исходные вещества при синтезе или продукты разложения. Определяют их с помощью ТСХ, УФ-спектрофотометрии и других физико-химических методов.

Тема 18

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ В УСЛОВИЯХ АПТЕК

Лекарственная форма – сложная динамическая система. В ее состав входят лекарственные вещества, различающиеся химическим строением. Разнообразие химических и физических свойств лекарственных веществ позволяет, с одной стороны, использовать для их определения многочисленные реакции на катионы и анионы, на определенные функциональные группы и элементы структуры. С другой стороны, взаимовлияние функциональных групп лекарственных веществ при анализе их в смесях (без разделения) бывает значительным вследствие побочных или индуцированных реакций. Иногда анализ затрудняется тем, что лекарственное вещество в смеси содержится в малом количестве, в связи с чем для его определения невозможно применить общепринятые (например, титриметрические) методы.

Поэтому при исследовании многокомпонентной смеси необходимо всесторонне учитывать физические и химические свойства всех входящих в нее (а не только анализируемых) ингредиентов. В этой связи различают 2 методологических подхода к анализу ингредиентов многокомпонентных лекарственных смесей:

1) если лекарственные вещества, входящие в состав смеси, характеризуются сходными физическими и химическими свойствами (кислотно-основными, окислительно-восстановительными и др.), необходимо разделение смеси на составляющие компоненты в нейтральной, кислой или щелочной среде (классический аналитический метод);

2) если лекарственные вещества, входящие в состав смеси, не обладают близкими физическими и химическими свойствами, воз-

можен их анализ без разделения смеси на составляющие компоненты.

Для разделения смесей на отдельные компоненты используют несколько принципиальных схем, в основе которых лежат различия в кислотно-основных свойствах веществ, а также их растворимости в воде и органических растворителях.

Анализ лекарственных смесей без разделения составляющих их ингредиентов предпочтительнее, поскольку при этом сокращаются потери анализируемых веществ, уменьшаются число операций, время анализа и расход реагентов.

В связи с тем, что номенклатура фармацевтических препаратов чрезвычайно многообразна и постоянно пополняется новыми лекарственными веществами, при разработке схемы анализа и ее практическом выполнении необходимо всесторонне учитывать особенности поведения каждого ингредиента данной прописи.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЯХ

Обнаружение лекарственных веществ неорганической природы

Многие лекарственные вещества неорганического происхождения являются электролитами, поэтому анализ их водных растворов сводится не к идентификации растворенного вещества в целом, а к определению ионов (катионов или анионов, на которые оно диссоциирует).

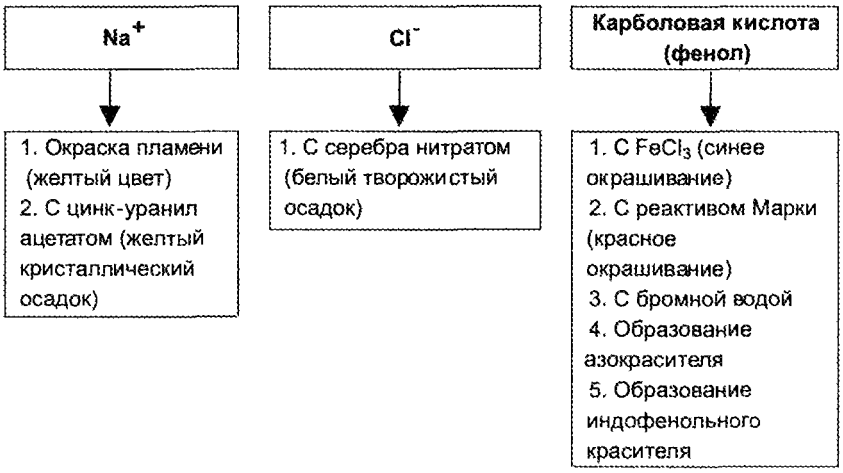
Идентификация ингредиентов, не обладающих близкими физическими и химическими свойствами

Пропись 1. *Кислоты карболовой 0,05*
Натрия хлорида 0,18
Воды для инъекций до 20 мл.

При разработке схемы анализа смеси целесообразно привести реакции подлинности на каждый ингредиент в отдельности (схема 2).

После этого надо выбрать для анализа конкретного лекарственного вещества или иона те реакции, в которые не вступают другие компоненты анализируемой смеси. В данном примере ингредиен-

Схема 2. Анализ смеси на каждый ингредиент



ты смеси открывают независимыми реакциями, так как одни вещества не мешают идентификации других.

Подлинность. *Натрия хлорид.* 1) Графитовую палочку смачивают анализируемым раствором и вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

2) К 5 каплям раствора прибавляют 5 капель разведенной уксусной кислоты и 6–8 капель раствора цинк-уранил ацетата. Постепенно образуется желтый кристаллический осадок.

3) К 2 мл раствора прибавляют по 3 капли воды, кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок.

Кислота карболовая (фенол). К 3–5 каплям раствора прибавляют 1–2 капли раствора железа (III) хлорида. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Для идентификации фенола можно применить и другие реакции, приведенные в схеме 2.

Идентификация ингредиентов многокомпонентных смесей с близкими физическими и химическими свойствами

Многие лекарственные смеси содержат вещества со сходными физическими и химическими свойствами. Примером может служить жидкость Полосухина (пропись 2).

Пропись 2. *Натрия хлорида 25*
Натрия тиосульфата 0,5
Кальция хлорида 1,5
Воды дистиллированной до 500 мл.

Определение катионов Na^+ и Ca^{2+} при совместном присутствии затруднено, поэтому возможны 2 варианта анализа. По 1-му сначала определяют Ca^{2+} по реакции с аммония оксалатом (образуется белый осадок), а затем в фильтрате открывают Na^+ по окраске пламени. По 2-му варианту вначале определяют Na^+ по реакции с цинкуранил ацетатом (выпадает желтый кристаллический осадок), а затем в фильтрате открывают Ca^{2+} по окраске пламени.

Поскольку анионы Cl^- и $S_2O_3^{2-}$ образуют осадки с раствором серебра нитрата, в одной навеске $S_2O_3^{2-}$ открывают реакцией с раствором кислоты хлороводородной (при этом ощущается запах SO_2 и образуется муть вследствие выпадения мелкодисперсной серы), а в другой навеске открывают Cl^- с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной.

Подлинность. *Кальций-ион.* К 1 мл раствора прибавляют 0,5 мл кислоты уксусной разведенной и 3—5 капель раствора аммония оксалата. Образуется белый осадок, нерастворимый в растворе аммиака, но растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Натрий-ион. Графитовую палочку опускают в надосадочную жидкость и вносят в бесцветное пламя. Пламя окрашивается в желтый цвет.

Тиосульфат-ион. К 2 мл раствора прибавляют 10 капель раствора кислоты хлороводордной разведенной. Образуется муть и ощущается запах оксида серы (IV).

Хлорид-ион. См. пропись 1.

Пропись 3. *Калия хлорида*
Аммония хлорида по 4
Кальция хлорида 2
Воды очищенной по 200 мл.

Идентификация иона калия в присутствии солей аммония основана на способности последних разлагаться при прокаливании. Поэтому перед определением часть лекарственной смеси помещают в тигель и прокаливают, затем определяют ион калия.

При обнаружении иона калия, в присутствии катионов кальция или магния нельзя использовать реакцию образования осадка с

кислотой виннокаменной, так как соли кальция (магния) также образуют осадок с реактивом.

Нецелесообразно открытие катионов кальция и калия при совместном их присутствии на пламени горелки из-за наложения цветов, образуемых каждым катионом. Поэтому на калий-ион следует провести реакцию образования двойной соли гексанитрокобальтата (III) калия-натрия с раствором натрия гексанитрокобальтата (III).

Подлинность. *Аммоний-ион.* К 0,5 мл раствора прибавляют 1–2 мл раствора натрия гидроксида и нагревают. Ощущается запах аммиака; смоченная водой красная лакмусовая бумага окрашивается в синий цвет.

Калий-ион. В фарфоровой чашечке прокаливают 10–15 капель раствора, охлаждают, к остатку прибавляют 0,5 мл воды и по 2–3 капли кислоты уксусной разведенной и раствора натрия гексанитрокобальтата (III); появляется золотисто-желтый осадок.

Кальций-ион. См. пропись 2 (с аммония оксалатом).

Хлорид-ион. См. пропись 1.

Обнаружение лекарственных веществ органической природы

Большинство лекарственных веществ органической природы не электролиты, поэтому для их анализа не применимы реакции ионного типа. Химические свойства этих соединений в основном определяются наличием функциональных групп.

При анализе лекарственных веществ в смесях используют специфические реакции обнаружения, позволяющие открыть один ингредиент в присутствии другого, или разделяют вещества и далее анализируют каждое из них в отдельности.

Чтобы ингредиенты смеси не мешали обнаружению каждого из них, при идентификации большинства лекарственных веществ подбирают реакции на те или иные функциональные группы или структурный элемент, исключающие влияние сопутствующих ингредиентов. Например, анальгин не следует обнаруживать по реакции с железа (III) хлоридом в присутствии натрия салицилата. Его следует открывать с помощью серебра нитрата или натрия нитрита, а натрия салицилат — реакцией образования ауринового красителя.

При совместном присутствии 2 производных фенолов — кислоты салициловой и резорцина — реакция на фенольный гидроксил с железа (III) хлоридом характерна для обоих лекарственных веществ. Поэтому в данном сочетании кислоту салициловую следует

обнаруживать по реакции с солями меди (возникает зеленое окрашивание), а резорцин – по реакции образования ауринового красителя, но не с формальдегидом, а с хлороформом; в этом случае резорцин дает продукт ярко-красного цвета. Продукт же взаимодействия кислоты салициловой с хлороформом имеет зеленовато-синюю окраску и практически не мешает определению.

Если ингредиенты смеси мешают идентификации анализируемого лекарственного вещества, используют различные приемы. Так, при обнаружении алкалоидов в многокомпонентных смесях не рекомендуется (за редким исключением) применять общеалкалоидные осадительные реактивы. Подобные реакции могут давать и другие вещества (не алкалоиды), проявляющие основные свойства.

Из общеалкалоидных осадочных реакций при обнаружении дибазола в смесях используют реакцию образования полийодида красно-бурого цвета с характерным перламутровым блеском. Многие другие соединения также образуют полийодиды, поэтому их предварительно экстрагируют раствором кислоты хлороводородной разведенной (антипирин, димедрол, новокаин и др.) или сам дибазол изолируют от сопутствующих веществ путем его экстракции хлороформом. В экспресс-анализе допускается идентификация дибазола по полийодиду без его отделения, поскольку он имеет отличительное характерное окрашивание.

Способность альдегидов окисляться до кислот и восстанавливать соли тяжелых металлов используют для определения их в смесях. Но если в лекарственной форме присутствуют вещества, также способные легко окисляться данными реактивами (кислота аскорбиновая, бензилпенициллина калиевая или натриевая соли, изониазид, хлоралгидрат и др.), идентификация затрудняется. Поэтому глюкозу в присутствии кислоты аскорбиновой определяют по реакции конденсации с тимолом. С реактивом Фелинга ее можно определить лишь после окисления кислоты аскорбиновой раствором водорода пероксида.

При анализе барбитуратов в лекарственных смесях в большинстве случаев определение следует проводить лишь после извлечения лекарственного вещества эфиром из подкисленного раствора. Экстракция барбитуратов особенно необходима, если лекарственная форма представляет собой настой либо содержит галеновые препараты (экстракт боярышника, настойки валерианы, ландыша, пустырника и др.) или вещества, образующие осадки с солями кобальта (эуфиллин, норсульфазол и др.).

Разделение смеси следует проводить в случае, когда она содержит вещества, дающие одинаковые реакции. Например, амидопирин не мешает обнаружению анальгина по реакции его взаимодействия с раствором кислоты хлороводородной (анальгин разлагается с выделением оксида серы (IV) и формальдегида). Но анальгин, являясь, как и амидопирин, производным пиразолона, легко окисляется и дает продукты, по цвету сходные с продуктами окисления амидопирина. Поэтому при обнаружении амидопирина используют его способность растворяться в эфире или хлороформе и извлекаться из водных или подщелоченных растворов этими растворителями.

При анализе жидких лекарственных форм, содержащих растительные препараты, алкалоиды, как правило, извлекают хлороформом из щелочного раствора. Для подщелачивания применяют растворы натрия гидроксида или аммиака. Но если основание алкалоида содержит сложную эфирную группу (атропин, кокаин, скополамин) или фенольный гидроксил (морфин), нельзя применять растворы щелочей (следует использовать раствор аммиака).

При проведении мурексидной пробы на производные пурина (кофеин, теобромин, теофиллин, эуфиллин) в присутствии различных восстановителей (производные пиразолона, йодиды, кислота аскорбиновая и др.) алкалоиды лучше предварительно извлечь. Если же продукты окисления летучи или не имеют окраски, можно проводить реакцию образования мурексида без разделения смеси.

Иногда сопутствующие вещества могут вступать в реакцию с реактивом, не образуя при этом окрашенные соединения. Например, обнаружению антипирина по реакции с натрия нитритом в кислой среде не мешают производные первичных ароматических аминов, так как они образуют соли диазония, имеющие бледно-желтую или бесцветную окраску (в большинстве случаев).

При одновременном присутствии дибазола и кислоты аскорбиновой полийодид дибазола не образуется до тех пор, пока полностью не окислится кислота аскорбиновая, что требует избыточного количества прибавляемого реактива.

Для идентификации некоторых лекарственных веществ в смесях можно использовать реакции с одними и теми же реактивами, если учесть все особенности их проведения. Например, и левомицетин, и глицерин образуют с меди сульфатом в щелочной среде комплекс интенсивного синего цвета. Но окраску такого комплекса с левомицетином можно обнаружить лишь после отделения осадка меди гидроксида, который образуется как побочный продукт, тогда

как глицерин взаимодействует именно с меди гидроксидом с образованием растворимого комплексного соединения.

Обнаружение нескольких лекарственных веществ в одной пробе

В целях экономного расходования реактивов, лекарственной формы и сокращения времени проведения исследования в экспресс-анализе смесей известного состава можно использовать приемы, позволяющие в одной пробе открывать 2—3 вещества. При выборе способов идентификации учитывают особенности протекания химических реакций, что можно проиллюстрировать примерами использования реактивов, которые одновременно открывают 2 — 3 лекарственных вещества, давая с ними различные видимые изменения.

Сочетание гидрокарбонат-иона и лекарственного вещества, содержащего открытый или блокированный (в виде простого или сложного эфира) фенольный гидроксил, целесообразно открывать с помощью реактива Марки. При добавлении реактива Марки (раствор формальдегида в концентрированной H_2SO_4) к пробе, взятой для анализа, сначала наблюдается бурное выделение пузырьков оксида углерода (IV; гидрокарбонат-ион), а затем образуется сине-фиолетовое окрашивание за счет фенольного фрагмента (см. пропись 4).

Пропись 4. *Кодеина фосфата 0,015*
Натрия гидрокарбоната 0,3.

Так как содержание фосфат-иона в данной смеси незначительно, его открывают по реакции образования «бензидиновой сини».

При взаимодействии аммония молибдата с каким-либо фосфатом образуется аммония фосфоромолибдат, обладающий более высоким окислительным потенциалом, чем аммония молибдат, вследствие чего происходит окисление бензидина (сам аммония молибдат бензидин не окисляет). Синее окрашивание связано с появлением продуктов окисления бензидина («бензидиновая синь») и восстановления молибдена («молибденовая синь»).

При достаточном содержании фосфат-иона можно провести реакцию с серебра нитратом.

Подлинность. *Натрий-ион.* См. пропись 1.

Гидрокарбонат-ион и кодеин. К 0,01 г порошка прибавляют 2—3 капли реактива Марки; выделяются пузырьки газа (гидрокарбонат-ион), появляется сине-фиолетовое окрашивание (кодеин).

Фосфат-ион. На фильтровальную бумагу наносят по 1 капле растворов лекарственной смеси, аммония молибдата, бензидина и насыщенного раствора натрия ацетата. Появляется синее окрашивание.

Пропись 5 является примером смеси, где находится лекарственное вещество, содержащее фенольный гидроксил (натрия салицилат), и соединение, образующее при кислотном гидролизе формальдегид (гексаметилентетрамин). Такое сочетание позволяет открыть оба вещества одним реактивом (серная кислота концентрированная) по реакции образования *ауринового красителя.*

Пропись 5. *Гексаметилентетрамина*
Натрия салицилата по 2
Воды очищенной 100 мл.

Подлинность. *Натрий-ион.* См. пропись 1.

Гексаметилентерамин и натрия салицилат. 2—3 капли микстуры выпаривают досуха, прибавляют 3—4 капли концентрированной H_2SO_4 и слегка нагревают; появляется малиново-красное окрашивание.

Если в прописи одновременно содержатся лекарственные вещества из групп ароматических аминов и фенолов, их определение возможно по реакции образования *азокрасителя.*

Пропись 6. *Новокаина 0,05*
Резорцина 0,1
Кислоты борной 0,2
Воды для инъекций до 10 мл.

Подлинность. *Новокаин и резорцин.* К 5 каплям раствора прибавляют по 2—3 капли кислоты хлороводородной разведенной и 1% раствора натрия нитрита, а затем 10 капель раствора натрия гидроксида. Появляется вишнево-красное окрашивание.

Кислота борная. 1) Выпаривают 5—6 капель раствора на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 1—2 мл спирта этилового 95% и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.

2) К 2—5 каплям раствора прибавляют 1—2 капли раствора фенолфталеина и 4—6 капель 0,1 М раствора натрия гидроксида. Появляется ярко-розовое окрашивание, исчезающее после добавления 0,5—1 мл глицерина.

Хлорид-ион. См. пропись 1

Проводя реакцию с натрия нитритом, одновременно с первичными ароматическими аминами можно открыть также анальгин (быстро исчезающее сине-фиолетовое окрашивание) и антипирин (зеленое окрашивание).

Пропись 7. *Дибазола 0,03*
Анальгина
Анестезина по 0,3.

Подлинность. *Анальгин и анестезин.* К 0,01 г смеси прибавляют по 0,5 мл воды, раствора кислоты хлороводородной разведенной и 2—3 капли 1% раствора натрия нитрита. Появляется быстро исчезающее синее окрашивание (анальгин). Затем 0,1 мл полученной смеси вливают в 1 мл щелочного раствора β-нафтола. Появляется красно-оранжевое окрашивание (анестезин).

Дибазол. 0,01 г смеси растворяют в 2—3 мл буферного раствора (pH 6,5), прибавляют 2—3 мл хлороформа, взбалтывают в течение 2—3 мин и хлороформное извлечение, содержащее анестезин и анальгин, отбрасывают (повторяют дважды), а к водному остатку добавляют 2—3 капли раствора кислоты хлороводородной разведенной, 3—5 капель раствора йода и взбалтывают. Образуется красно-бурый осадок с характерным перламутровым блеском.

Лекарственные вещества группы ароматических аминов можно определять также по реакции образования *оснований Шиффа.* При взаимодействии в кислой среде с алифатическими или ароматическими альдегидами (*п*-диметиламинобензальдегид, ванилин и др.) первичные ароматические амины образуют окрашенные в желтый цвет основания Шиффа (азометины). Ингредиенты прописи 8 иллюстрируют этот пример.

Пропись 8. *Стрептоцида*
Гексаметилентетрамина по 0,25.

Подлинность. *Стрептоцид и гексаметилентетрамин.* К 0,01 г смеси прибавляют 2—3 капли раствора разведенной H_2SO_4 и нагревают. Появляется желто-оранжевое окрашивание.

В прописи 9 новокаин взаимодействует с альдегидными группами углеводов, составляющих лигнин бумаги. При этом также образуется окрашенное основание Шиффа.

Пропись 9. *Раствор новокаина 2%*
Состав: *Новокаина 2*
Раствора кислоты хлороводородной разведенной 0,9 мл
Воды для инъекций до 100 мл.

Подлинность. *Новокаин.* 2—3 капли раствора помещают на бумажную капсулу (из простой бумаги) или полоску газетной бумаги и прибавляют 1—2 капли раствора кислоты хлороводородной разведенной. Появляется пятно желто-оранжевого цвета.

Кислота хлороводородная. К 1 мл раствора прибавляют 1 каплю раствора метилового красного. Раствор окрашивается в красный цвет.

Некоторые лекарственные смеси содержат *бромиды* и вещества ароматического ряда, включающие заместители I рода (фенолы, ароматические амины) с незамещенными орто- или пара-положениями. В подобных случаях невозможно проводить идентификацию бромид-иона по реакции окисления до свободного брома, окрашивающего хлороформный слой в желто-бурый цвет, так как идет бромирование ароматического ядра и бром в хлороформном слое практически не обнаруживается. Бромид ион в таких смесях следует открывать по реакции образования бурого осадка меди (I) бромида в присутствии кислоты серной концентрированной H_2SO_4.

Пропись 10. *Кофеина-бензоата натрия*
Гексаметилентетрамина
Натрия салицилата по 1
Натрия бромида 0,5
Воды очищенной до 100 мл.

Подлинность. *Натрий-ион.* См. пропись 1.

Бромид-ион. К 2 каплям раствора прибавляют 1 каплю раствора меди (II) сульфата и 3—4 капли концентрированной H_2SO_4. Появляется бурый осадок.

Гексаметилентетрамин и натрия салицилат. См. пропись 5.

Салицилат-ион и бензоат-ион. См. пропись 11.

Пропись 11 иллюстрирует пример обнаружения лекарственных веществ с использованием различной растворимости продуктов реакции в воде и органических растворителях.

Для обнаружения анионов кислот используют реакцию образования медных солей, которые отличаются по цвету и растворимости в различных растворителях.

Пропись 11. *Натрия салицилата*
Натрия бензоата по 2
Воды очищенной 100 мл.

Подлинность. *Натрий-ион.* См. пропись 1.

Салицилат-ион и бензоат-ион. В пробирку вносят 1—2 мл смеси, прибавляют 3—4 капли раствора меди (II) сульфата, 1 мл хлороформа или эфира и встряхивают. Водный слой окрашивается в зеленый цвет (салицилат-ион), а слой органического растворителя — в голубой (бензоат-ион).

Салицилат- и бензоат-ионы при совместном присутствии можно определить и на импрегнированной фильтровальной бумаге. На фильтровальную бумагу наносят каплю раствора железа (III) хлорида, после чего в центр полученного пятна помещают каплю анализируемой смеси. Образуется пятно розовато-желтого цвета (бензоат-ион), окаймленное кольцом фиолетового цвета (салицилат-ион).

На принципе различной растворимости комплексных соединений с меди (II) сульфатом в различных растворителях основано также обнаружение эфедрина и эуфиллина в смеси.

Пропись 12. *Димедрола 0,005*
Эфедрина гидрохлорида 0,002
Эуфиллина 0,005
Глюкозы 0,1.

Подлинность. *Эфедрин и теофиллин.* 0,05 г порошка растворяют в 1 мл воды при нагревании, охлаждают, прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, 2 мл 0,01 М (0,25%) раствора меди (II) сульфата, 2 мл хлороформа и встряхивают. После разделения слоев наблюдают зеленоватое окрашивание хлороформного слоя (эфедрин и теофиллин) и фиолетовое окрашивание водного слоя (этилендиамин).

Димедрол. К 0,01 г порошка прибавляют 5—6 капель концентрированной H_2SO_4. Появляется ярко-желтое окрашивание, переходящее в кирпично-красное (оксониевая соль димедрола), исчезающее при добавлении нескольких капель воды (разрушение оксониевой соли).

Глюкоза. К 0,02 г порошка прибавляют по 1 мл воды, реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок.

Для определения *хлоридов* в присутствии *бромидов* возможно использование различной растворимости их серебряных солей в растворе аммиака.

Пропись 13. *Натрия хлорида*
Натрия бромида по 3
Воды очищенной 200 мл.

Подлинность. *Натрий-ион.* См. пропись 1.

Хлорид- и бромид-ионы. К 1—2 каплям раствора прибавляют 1-2 капли раствора серебра нитрата. Образуется бело-желтый осадок (хлорид- и бромид-ионы). Затем добавляют 1—2 капли раствора аммиака и осадок отфильтровывают (в осадке — серебра бромид). К прозрачному фильтрату добавляют 2—3 капли раствора кислоты азотной разведенной; образуется белый осадок серебра хлорида.

Обнаружение лекарственных веществ возможно и с использованием их различий в *окислительных* или *восстановительных* свойствах.

Пропись 14. *Кальция хлорида 5*
Калия йодида
Калия бромида по 2
Воды очищенной до 100 мл.

Для обнаружения хлоридов, бромидов и йодидов при совместном их присутствии целесообразно использовать их способность окисляться до свободных галогенов.

Чтобы определить каждый из перечисленных галогенидов, реакцию необходимо проводить поэтапно, поскольку у них разные величины окислительно-восстановительных потенциалов ($E^0_{Cl_2/2Cl^-}$=1,359 V; $E^0_{Br_2/2Br^-}$ = 1,087 V; $E^0_{I_2/2I^-}$ = 0,536 V).

В качестве окислителя используют калия перманганат (строго определенное количество), который в среде кислоты серной в первую очередь вступает в реакцию с йодидом (наиболее сильным восстановителем среди галогенидов) и окисляет его до свободного йода, окрашивающего хлороформный слой в красно-фиолетовый цвет:

$$10\ KI + 2\ KMnO_4 + 8\ H_2SO_4 = 5\ I_2 + 2\ MnSO_4 + 6\ K_2SO_4 + 8\ H_2O.$$

При дальнейшем прибавлении калия перманганата идет более глубокое окисление йода до бесцветного йодат-иона:

$$I_2 + 2\ KMnO_4 + 3\ H_2SO_4 = 2\ HIO_3 + K_2SO_4 + 2\ MnSO_4 + 2\ H_2O.$$

Затем в реакцию вступает бромид-ион, и вследствие образования молекулярного брома хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет:

$$10\ KBr + 2\ KMnO_4 + 8\ H_2SO_4 = 5\ Br_2 + 2\ MnSO_4 + 6\ K_2SO_4 + 8\ H_2O.$$

После полного окисления бромидов избыток калия перманганата разрушают прибавлением по каплям раствора водорода пероксида:

$$2\ KMnO_4 + 5\ H_2O_2 + 3\ H_2SO_4 = 2\ MnSO_4 + K_2SO_4 + 8\ H_2O + 5\ O_2.$$

Хлорид-ион как самый слабый восстановитель в ряду анализируемых галогенидов в данных условиях не взаимодействует (или не полностью взаимодействует) с калия пермаганатом и может быть обнаружен в водном слое по реакции с серебра нитратом.

Подлинность. *Хлорид-, бромид- и йодид-ионы.* К 2 каплям раствора прибавляют по 10 капель воды и кислоты серной разведенной, 1 каплю 0,1% раствора калия перманганата и встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет (йодиды). Затем продолжают прибавлять раствор калия перманганата (при встряхивании) до перехода фиолетового окрашивания хлороформного слоя в желто-бурое (бромиды).

После окрашивания водного слоя в устойчивый розовый цвет его сливают в другую пробирку и прибавляют к нему 10 капель хлороформа. Последний не должен окрашиваться. Если же хлороформный слой окрашивается в желтый цвет, добавляют по каплям раствор калия перманганата. После полного окисления бромидов избыток калия перманганата разрушают прибавлением по каплям раствора водорода пероксида и далее прибавляют 2 капли раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок (хлориды), растворимый при добавлении раствора аммиака.

Сочетание глюкозы и кислоты аскорбиновой относится к часто встречающимся прописям в экстемпоральной рецептуре. Однако обнаружение глюкозы в присутствии аскорбиновой кислоты затруднительно, так как оба вещества проявляют восстановительные свойства. Кислота аскорбиновая является более сильным восстановителем, чем глюкоза, поэтому обнаружение последней возможно только после полного окисления кислоты аскорбиновой в мягких условиях. Кислоту аскорбиновую окисляют раствором водорода пероксида в присутствии раствора аммиака при нагрева-

нии, а затем проводят обнаружение глюкозы с реактивом Фелинга или аммиачным раствором серебра нитрата.

Пропись 15. *Кислоты аскорбиновой 0,1*
Глюкозы 0,5.

Подлинность. *Кислота аскорбиновая.* 0,05—0,1 г смеси растворяют в 1—2 мл воды, прибавляют 1—2 капли аммиачного раствора серебра нитрата. Выпадает темный осадок.

Глюкоза. 0,05—0,1 г смеси растворяют в 1—2 мл воды, прибавляют по 2—3 капли пергидроля и раствора аммиака и кипятят 2—3 мин. После охлаждения добавляют 1 мл реактива Фелинга и снова нагревают. Образуется кирпично-красный осадок.

2. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В СМЕСЯХ

В экспресс-анализе для количественного определения ингредиентов смесей применяются титриметрические и физико-химические методы.

Из титриметрических методов для указанных целей применяется большинство известных способов титрования (см. табл. 1). Из физико-химических методов наиболее часто используется рефрактометрия, реже — спектрофотометрия в УФ- и видимой областях.

Несмотря на большое разнообразие в химическом строении лекарственных веществ, многие соединения, имеющие одинаковые функциональные группы или элементы структуры, можно определить одними и теми же методами.

При количественном анализе нужно не только выбрать наиболее точный и удобный метод, исходя из индивидуальных свойств анализируемого вещества, но и учесть вид лекарственной формы, установить, позволят ли сопутствующие ингредиенты обеспечить необходимую точность, учесть реакцию среды, наличие электролитов, веществ, анализируемых аналогично, и т.д. Поэтому знание альтернативных вариантов определения различными титриметрическими методами, особенностей взаимодействия индикаторов, титрованных растворов при анализе смесей приобретает особое значение.

При анализе многокомпонентных лекарственных форм используют различные варианты титрования: прямое, обратное, заместительное, с контрольным опытом и др. (табл. 73).

Таблица 73. Титриметрические методы, наиболее часто используемые при анализе ингредиентов в лекарственных смесях

Метод	Анализируемые соединения	Титранты
Кислотно-основное титрование		
Ацидиметрия	Основные оксиды, соли слабых неорганических и органических кислот и сильных оснований, основания,	0,1 н. и 0,02 н. раствор HCl; 0,1 н., 0,02 н. раствор H_2SO_4
Алкалиметрия	Неорганические кислоты, карбоновые кислоты, еноды, NH-кислоты	1 н., 0,5 н., 0,1 н. и 0,02 н. раствор NaOH
Окислительно-восстановительные методы (перманганатометрия, йодометрия, бромато-метрия, йодатометрия, йодхлорметрия)	Лекарственные вещества с восстановительными свойствами; ароматические вещества, способные к реакциям электрофильного замещения	0,1 н. раствор $KMnO_4$, 0,1 н. раствор $KBrO_3$, 0,1 н., 0,01н. и 0,02 н. растворы I_2; 0,1 н., 0,01 н. и 0,02 н. растворы $Na_2S_2O_3$; 0,1 н. раствор KIO_3; 0,1 н. и 0,01 н. растворы ICl
Методы осаждения (аргентометрия, меркуриметрия)	Неорганические галогениды, соли органических оснований и галогеноводородных кислот	0,1 н. и 0,02 н. растворы $AgNO_3$; 0,1 н. и 0,02 н. растворы NH_4CNS; 0,1 н. раствор $Hg(NO_3)_2$
Комплексиметрия	Соли двух- и трехвалентных металлов	0,05 М и 0,01 М растворы ЭДТА
Нитритометрия	Ароматические амины	0,1 М и 0,02 М растворы $NaNO_2$

Для самостоятельного составления схемы количественного анализа, а также в целях обеспечения точности определения и экономного расходования реактивов провизору-аналитику нужно уметь производить предварительные расчеты массы (объема) лекарственной формы, необходимой для анализа, величины разведения, сред-

него ориентировочного титра, коэффициентов пересчета, теоретического объема титранта, оценивать результаты анализа и делать выводы.

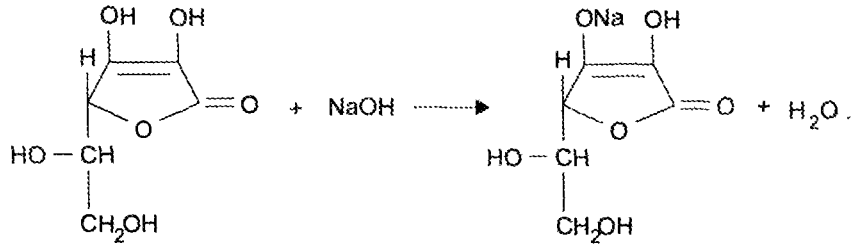
Способы расчета концентраций определяемого ингредиента зависят от вида лекарственной формы, величин эквивалентов (особенно при определении по разности) и т.д.

Если при титровании разными методами *эквиваленты анализируемых веществ меняются*, важно правильно рассчитать количества титрантов (пропись 16).

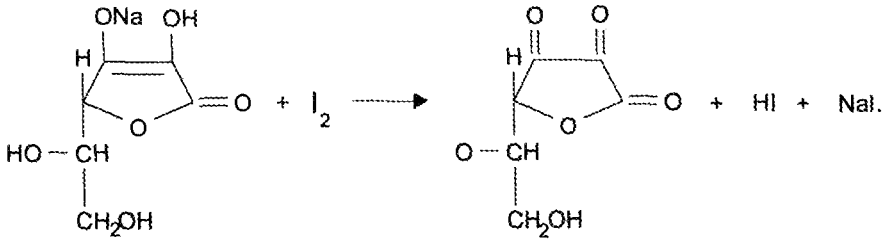
Пропись 16. *Раствора кислоты*
хлористоводородной 1% – 200,0 мл
Кислоты аскорбиновой 1,0.

Вначале определяют сумму кислот титрованием 0,1 н. раствора натрия гидроксида. При этом значение величины z при расчете молярной массы эквивалента M (1/z) для каждого вещества равно 1:

$$HCl + NaOH = NaCl + H_2O;$$



Количество натрия гидроксида эквивалентно сумме кислот хлористоводородной и аскорбиновой. Далее для определения кислоты аскорбиновой полученный аскорбинат натрия титруют 0,1 н. раствором йода:



При титровании кислоты аскорбиновой 0,1 н. раствором йода значение величины z при расчете М (1/z) равно 2, а это означает, что на одну и ту же аликвотную долю смеси будет расходоваться 0,1 н. раствора йода в 2 раза больше, чем 0,1 н. раствора натрия гидроксида. Поэтому при расчете количества раствора, пошедшего на титрование кислоты хлористоводородной, из общего объема 0,1 н. раствора гидроксида натрия следует вычесть 1/2 объема 0,1 н. раствора йода, израсходованного на титрование кислоты аскорбиновой:

$$C_{\substack{\text{к-ты}\\ \text{хлористовод., \%}}} = \frac{(V_{NaOH} \cdot K_{NaOH} - \frac{V_{I_2}}{2} \cdot k_{I_2}) \cdot T_{NaOH/HCl} \cdot 100\%}{V_{аликв.}};$$

$$X_{\substack{\text{к-ты}\\ \text{аскорб., г}}} = \frac{V_{I_2} \cdot k_{I_2} \cdot T_{I_2/\text{к-та аскорб.}} \cdot V_{\text{пек. формы}}}{V_{аликв.}}.$$

Содержание в лекарственных смесях веществ, близких по химическому строению и свойствам (соли галогеноводородных кислот, сульфаниламиды и др.), затрудняет их раздельное определение общепринятыми титриметрическими методами.

Как исключение в подобных случаях допускается применять *средний ориентировочный титр* (СОТ) для определения суммы веществ. СОТ — это масса смеси определяемых веществ в граммах, соответствующая 1 мл титранта. Его величина зависит от значений титриметрических факторов пересчета ингредиентов смеси и соотношения этих веществ в лекарственной смеси.

Существует несколько способов расчета СОТ:

1. Упрощенный вариант:

$$СОТ = \frac{C_1 \cdot T_1 + C_2 \cdot T_2 + \ldots C_n \cdot T_n}{C_1 + C_2 + \ldots C_n},$$

где C_1, C_2 ...C_n — концентрации веществ, входящих в лекарственную смесь;

T_1, T_2 ... T_n — титриметрические факторы пересчета (титры по определяемому веществу) веществ.

2. При более точных определениях, а также при расчете СОТ для лекарственных смесей по авторским прописям:

$$СОТ = \frac{T_1 \cdot T_2 (C_1 + C_2)}{C_1 \cdot T_2 + C_2 \cdot T_1},$$

или

$$СОТ = \frac{M_1(\frac{1}{Z}) \cdot M_2(\frac{1}{Z}) \cdot (C_1 + C_2) \cdot C_N}{(C_1 \cdot M_2(\frac{1}{Z}) + C_2 \cdot M_1(\frac{1}{Z})) \cdot 1000},$$

где C_N — концентрация титрованного раствора, используемого для титрования суммы ингредиентов.

3. С учетом прописанной массы ингредиентов:

$$СОТ = \frac{a \cdot T_1 + b \cdot T_2}{a + b},$$

где T_1 — титр по определяемому веществу 1-го ингредиента;
T_2 — титр по определяемому веществу 2-го ингредиента;
a — прописанная масса 1-го ингредиента, г;
b — прописанная масса 2-го ингредиента, г.

4. С учетом различных количеств ингредиентов:

$$СОТ = \frac{a + b}{\frac{a}{T_1} + \frac{b}{T_2}},$$

обозначения — см. выше.

Использование в расчетах среднего ориентировочного титра рассматривается на примере раствора Рингера (пропись 17).

Пропись 17. *Раствор Рингера:*
Состав:
Натрия хлорида 0,9
Калия хлорида 0,02
Кальция хлорида 0,02
Натрия гидрокарбоната 0,02
Воды для инъекций до 100,0 мл.

Натрия и калия хлориды раздельно определить в данной прописи методиками, принятыми в экспресс-анализе, невозможно (кальция хлорид определяют комплексиметрически). Сумму хлоридов натрия и калия рассчитывают по формуле:

$$X_{NaCl+KCl,\,г} = \frac{\left(V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3} - \frac{V_{Тр.Б}}{2} \cdot k_{Тр.Б}\right) \cdot COT_{AgNO_3/NaCl+KCl} \cdot V_{лек.\,формы}}{V_{аликв.}},$$

где V_{AgNO_3} — объем 0,1 н. раствора серебра нитрата, пошедший на титрование суммы хлоридов натрия, калия и кальция;
$V_{Тр.Б}$ — объем трилона Б, пошедший на титрование кальция хлорида;
$COT_{AgNO_3/NaCl+KCl}$ — средний ориентировочный титр при титровании натрия и калия хлоридов 0,1 н. раствором серебра нитрата.

Значение СОТ 0,1 н. раствора серебра нитрата для суммы натрия и калия хлоридов рассчитывают следующим образом:

$$COT_{AgNO_3/NaCl+KCl} = \frac{0,9 + 0,02}{\frac{0,9}{0,005844} + \frac{0,02}{0,007456}} = 0,005872\ г/мл.$$

Условный титр. Некоторые лекарственные вещества представляют собой комплексные соединения, состоящие из 2 веществ (кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, темисал и др.). Такие соединения в лекарственных смесях можно определять по входящим в них компонентам, содержание которых, согласно требованиям ГФ и других НД, должно быть в строго определенных пределах. Например, кофеин-бензоат натрия в экспресс-анализе чаще анализируют по бензоату натрия, которого в препарате должно быть 58—62%. Если пользоваться титром 0,01441 г/мл, исходя из М натрия бензоата (144,1 г/моль) и титрантом — 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной, то в результате получим содержание натрия бензоата в лекарственной форме. Для пересчета на кофеин-бензоат натрия полученный результат нужно дополнительно поделить на фактическое содержание (массовую долю) натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия.

Чтобы не делать громоздких расчетов, можно использовать так называемый условный титр, пересчитанный на препарат. Для кофеин-бензоата натрия его определяют по формуле:

$$T_{\substack{усл. \\ коф.\text{-}бенз.натрия}} = \frac{0,01441 \cdot 100\%}{a},$$

где а — содержание натрия бензоата в данном образце кофеина-бензоата натрия, в %;
0,01441 — масса натрия бензоата, в г, соответствующая 1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной.

Величина $T_{усл.}$ может значительно колебаться. При содержании в кофеин-бензоате натрия 58% натрия бензоата $T_{усл.} = 0{,}02484$, а при 62% – $T_{усл.} = 0{,}02324$. Поэтому для определения $T_{усл.}$ необходимо знать содержание натрия бензоата в препарате.

Если таких данных нет, расчет следует вести по среднему пределу содержания данного компонента в препарате. Так, при титровании 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной эуфиллина по этилендиамину (содержание которого в комплексе находится в пределах 14–18%) $T_{усл.}$ равен:

$$T_{\substack{усл. \\ эуфилл.}} = \frac{0{,}003005 \cdot 100\%}{16\ \%} = 0{,}01878\ г/мл,$$

где 0,003005 – масса этилендиамина, в г, соответствующая 1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной.

Коэффициент пересчета. При анализе комплексных соединений, состоящих из 2 веществ, чаще пользуются коэффициентом пересчета на определяемое вещество. Коэффициент пересчета – частное от деления массы (или 100%) всего комплексного соединения на массу (или массовую долю) определяемого вещества, являющегося компонентом комплекса. Например, если определять эуфиллин титрованием по теофиллину (содержание в препарате – 80–85%), то коэффициент пересчета составит 1,212 (100 : 82,5). При расчете количественного содержания эуфиллина в лекарственной смеси полученный результат нужно умножить на данный коэффициент, а при количественном определении препарата по этилендиамину коэффициент пересчета на эуфиллин (при содержании этилендиамина 16%) составит 6,25 (100 : 16).

Анализ смесей лекарственных веществ без разделения компонентов

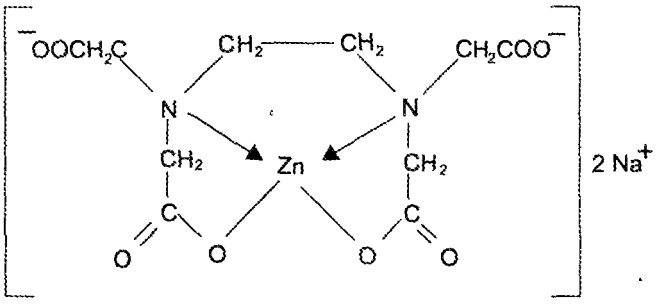
Если в состав смеси входят лекарственные вещества, близкие по химическим свойствам или растворимости, их можно анализировать без предварительного разделения, используя различные дополнительные приемы.

В случае анализа жидких лекарственных форм, содержащих соли неорганических соединений, протекают реакции гидролиза, мешающие кислотно-основному титрованию других компонентов смеси. Для получения точных результатов соль неорганической природы удаляют из реакционной среды путем осаждения. Этот прием

лежит в основе количественного определения кислоты борной в сочетании с цинка сульфатом (пропись 18).

Пропись 18. *Раствора цинка сульфата 0,25% — 10,0 мл*
Кислоты борной 0,2.

Для количественного определения цинка сульфата используют метод комплексонометрии. Ионы Zn^{2+} с комплексоном — трилоном Б — образуют 3 хелатных цикла:



Кислоту борную определяют методом алкалиметрии. Однако в результате гидролиза цинка сульфата реакция среды становится кислой, что мешает определению кислоты борной. Поэтому цинка сульфат предварительно осаждают калия гексацианоферратом (II):

$$3\ ZnSO_4 + 2\ K_4[Fe(CN)_6] = K_2Zn_3[Fe(CN)_6]_2\downarrow + 3\ K_2SO_4.$$

Затем кислоту борную титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида в присутствии глицерина (химизм — см. пропись 25).

Методика. Цинка сульфат. К 1 мл раствора прибавляют 5 мл раствора аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикаторной смеси кислотного хром-черного специального и титруют 0,01 М раствором трилона Б до синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора трилона Б соответствует 0,002876 г $ZnSO_4$.

$$C_{ZnSO_4} = \frac{(V_{Тр.Б\ о.о.} - V_{Тр.Б\ к.о.}) \cdot k_{Тр.Б} \cdot T_{Тр.Б/ZnSO_4} \cdot 100\%}{1,0}.$$

Кислота борная. К 0,5 мл раствора прибавляют 2 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, 8 капель раствора калия гексацианоферрата (II), 5—6 мл нейтрализованного по фенолфта-

леину глицерина и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

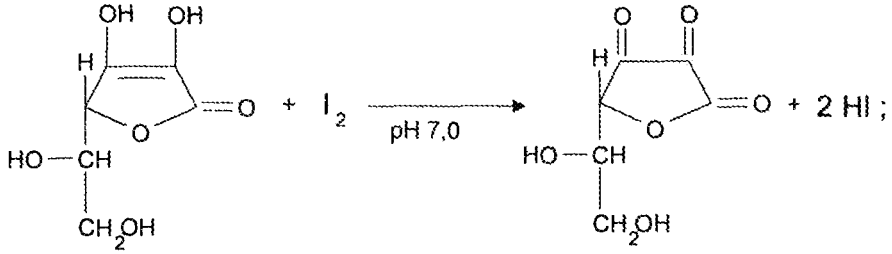
1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,006183 г H_3BO_3.

$$X_{H_3BO_3,\,г} = \frac{V_{NaOH} \cdot k_{NaOH} \cdot T_{NaOH/H_3BO_3} \cdot 10{,}0}{0{,}5}.$$

Пропись 15 содержит лекарственные вещества, проявляющие восстановительные свойства (аскорбиновая кислота — 0,1 г, глюкоза — 0,5 г), определяемые титрованием стандартным раствором йода. Однако изменение pH среды делает возможным их последовательное определение в одной навеске.

Кислота аскорбиновая как более сильный восстановитель окисляется йодом в нейтральной среде до кислоты дегидроаскорбиновой.

Оттитрованную жидкость используют для дальнейшего определения глюкозы методом обратной йодометрии. В полученный раствор добавляют щелочь и избыток стандартного раствора йода:



$$I_2 + 2\ NaOH = NaOI + NaI + H_2O.$$

Образовавшийся натрия гипойодит окисляет глюкозу до натриевой соли кислоты глюконовой:

$$C_6H_{12}O_6 + NaOI + NaOH = C_6H_{11}O_7Na + NaI + H_2O.$$

После добавления избытка раствора кислоты серной выделяется йод.

$$NaOI + NaI + H_2SO_4 = I_2 + Na_2SO_4 + H_2O.$$

Следует учесть, что в данной реакции участвуют и йодид-ионы, полученные ранее при окислении кислоты аскорбиновой в эквивалентном ей количестве. Это обстоятельство находит отражение в формуле последующего расчета содержания глюкозы.

Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:

$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 = 2\ NaI + Na_2S_4O_6.$$

Методика. Кислота аскорбиновая. Растворяют 0,2 г порошка в 3–5 мл воды и титруют 0,1 н. раствором йода до появления неисчезающего желтого окрашивания (раствор сохраняют для дальнейшего определения глюкозы).

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,008806 г кислоты аскорбиновой.

$$X_{\text{к-ты аскорбиновой, г}} = \frac{V_{I_2} \cdot k_{I_2} \cdot T_{I_2/\text{к-та аскорб.}} \cdot 0{,}6}{0{,}2},$$

где 0,6 – масса одного порошка по прописи, г;
0,2 – навеска порошка, г.

Глюкоза. Оттитрованную жидкость количественно переносят в мерную колбу емкостью 25 мл, обмывая колбу для титрования водой. Объем доводят водой до метки и перемешивают. В склянку с притертой пробкой вносят 5 мл полученного раствора, 10 мл 0,1 н. раствора йода, 10 капель раствора натрия гидроксида. Склянку закрывают пробкой, перемешивают и ставят в темное место. Через 5 мин прибавляют 5 мл кислоты серной разведенной и выделившийся йод титруют 0,1 н. раствором натрия тиосульфата до исчезновения синего окрашивания (индикатор – крахмал).

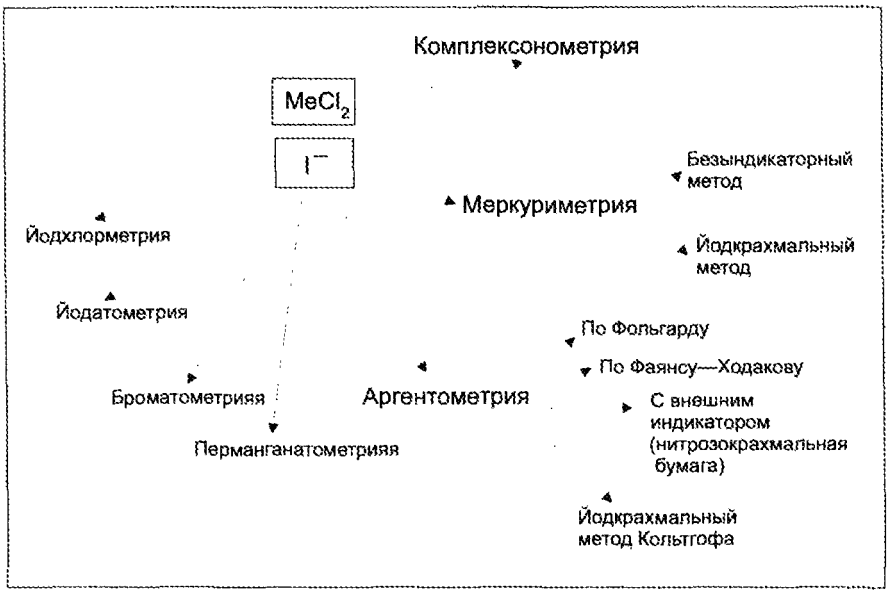
$$X_{\text{глюкоза, г}} = \frac{(10 - V_{Na_2S_2O_3} \cdot k_{Na_2S_2O_3} - \frac{5 \cdot V_{I_2}}{25} \cdot k_{I_2}) \cdot T_{I_2/\text{глюкоза}} \cdot 25 \cdot 0{,}6}{0{,}2 \cdot 5},$$

где 10 – объем 0,1 н. раствора йода, взятого в избытке, мл;
$V_{Na_2S_2O_3}$ – объем 0,1 н. раствора натрия тиосульфата, пошедшего на титрование избытка раствора йода, мл;
$5 \cdot V_{I_2} / 25$ – объем 0,1 н. раствора йода, пошедшего на титрование кислоты аскорбиновой с учетом разбавления, мл;
T_{I_2}/глюкоза – титр 0,1 н. раствора йода по глюкозе, равный 0,009909 г/мл;
25 – объем мерной колбы, мл;
5 – объем аликвотной доли, мл.

Определение галогенидов при совместном их присутствии

Для определения йодидов в присутствии хлоридов (если хлориды находятся в виде соли с двухвалентным металлом, например кальция хлорид) можно использовать 3 способа титрования в различных комбинациях. Это комплексонометрия, методы осаждения и окислительно-восстановительного титрования. На схеме 3 представлены различные варианты количественного определения йодидов в присутствии хлоридов кальция или других двухвалентных металлов.

Схема 3. Способы определения хлоридов и йодидов при совместном их присутствии



Расчет содержания лекарственных веществ проводят по разности (в случае суммарного титрования йодидов и хлоридов) или по формуле прямого титрования (если йодиды и хлориды определяют отдельно).

В экспресс-анализе для количественного определения йодидов и хлоридов часто используют сочетание приведенных титриметрических методов с рефрактометрией.

Рассмотрим приведенную схему титрования на примере прописи 19.

Пропись 19. *Кальция хлорида 3,0*
Калия йодида 2,0
Воды очищенной 100,0 мл.

Вариант I. Кальция хлорид определяют трилонометрически, а калия йодид — по методу Фаянса с индикатором натрия эозинатом (хлорид-ионы не мешают титрованию с индикатором натрия эозинатом).

Методика. Кальция хлорид. К 2 мл микстуры прибавляют 4—5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси или 5—7 капель раствора кислотного хром-темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01095 г $CaCl_2 \cdot 6H_2O$:

$$X_{CaCl_2 \cdot 6H_2O,\ г} = \frac{V_{Тр.Б} \cdot k_{Тр\ Б} \cdot T_{Тр.Б/CaCl_2 \cdot 6H_2O} \cdot 100}{2,0}.$$

Калия йодид. К 2 мл микстуры прибавляют 1 мл разведенной кислоты уксусной, 3—5 капель раствора натрия эозината и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,01660 г KI:

$$X_{KI,\ г} = \frac{V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3} \cdot T_{AgNO_3/KI} \cdot 100}{2,0}.$$

Аргентометрическое титрование йодидов можно проводить с применением внешнего индикатора – нитрозо-крахмальной бумаги.

Вариант II. Кальция хлорид определяют трилонометрически, а калия йодид — методом аргетометрии с применением внешнего индикатора. Определение конечной точки титрования основано на реакции йодидов с нитритом натрия в кислой среде:

$$2\ NaNO_2 + 2\ NaI + 2\ H_2SO_4 = I_2 + 2\ NO + 2\ Na_2SO_4 + 2\ H_2O.$$

Титрование стандартным 0,1 н. раствором серебра нитрата проводят до тех пор, пока капля реакционной среды, нанесенная на нитрозо-крахмальную бумагу, не будет вызывать ее посинения вследствие выделения йода.

Для получения более точных результатов необходимо предварительно рассчитать объем 0,1 н. титрованного раствора серебра нит-

рата, который должен пойти на титрование взятой навески. Можно также провести вначале ориентировочное титрование.

В данном случае $V_{теор.}$ 0,1 н. раствора серебра нитрата, необходимый для титрования 1 мл микстуры с содержанием 0,02 г калия йодида, рассчитывают по формуле:

$$V_{\substack{теор. \\ AgNO_3}} = \frac{m_{KI}}{T_{AgNO_3/KI}} = \frac{0{,}02}{0{,}01660} = 1{,}20 \text{ мл}.$$

Следует отметить, что определению йодидов по реакции с натрия нитритом не мешают хлориды и бромиды.

Кроме приведенных вариантов аргентометрического титрования, возможно определять сумму калия йодида и кальция хлорида по методу Фольгарда или Фаянса (с индикатором бромфеноловым синим), а затем содержание калия йодида рассчитывать по разности между объемом титрованного раствора, израсходованным на титрование суммы галогенидов, и объемом трилона Б, пошедшим на титрование кальция хлорида:

$$KI + AgNO_3 = AgI\downarrow + KNO_3;$$

$$CaCl_2 + 2\ AgNO_3 = 2\ AgCl\downarrow + Ca(NO_3)_2;$$

$$AgNO_3 + NH_4CNS = AgCNS\downarrow + NH_4NO_3;$$

(избыток)

$$3\ NH_4CNS + NH_4Fe(SO_4)_2 = Fe(CNS)_3 + 2\ (NH_4)_2SO_4;$$

$$X_{KI,\,г} = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3} - V_{NH_4CNS} \cdot k_{NH_4CNS} - \frac{V_{Тр\,Б} \cdot k_{Тр\,Б}}{2}) \cdot T_{AgNO_3} \cdot V_{лек.\,формы}}{V_{аликв.}}.$$

Определение $CaCl_2 \cdot 6\ H_2O$ проводят трилонометрически (расчет — см. вариант I).

Вариант III. Йодкрахмальный метод Кольтгофа используют для определения йодидов в присутствии хлоридов и бромидов. В реакционную смесь, содержащую йодиды, прибавляют 1 каплю 0,1 н. раствора калия йодата, раствор крахмала и раствор серной кислоты разведенной. В результате реакции образуется йод, окрашивающий крахмал в синий цвет:

$$5\ I^- + IO_3^- + 6\ H^+ = 3\ I_2 + 3\ H_2O.$$

Окрашивание йодкрахмального комплекса устойчиво лишь в присутствии йодид-ионов. Если их связать серебра нитратом, синяя окраска раствора исчезает. На резкость изменения окраски влияет количество прибавленной воды. В экспресс-анализе объем раствора должен быть около 15 мл. Метод дает хорошие результаты при титровании йодидов в присутствии хлоридов, если концентрация последних не превышает концентрацию йодидов более чем в 3 раза.

Метод также удобен при определении йодидов в присутствии алкалоидов пуринового ряда и других оснований, барбитуратов. Однако его нельзя применять для анализа лекарственных веществ, с которыми может взаимодействовать йод (кислота аскорбиновая, натрия салицилат и др.).

В присутствии бромидов титрование затруднено, а переход окраски от синей через серую до желтой наступает не резко. Поэтому до прибавления раствора кислоты серной к реакционной смеси приливают 5 мл 10% раствора аммония карбоната.

Методика. Калия йодид. К 2 мл микстуры прибавляют 10–15 мл воды, 1 каплю 0,1 н. раствора калия йодата, 2 мл свежеприготовленного раствора крахмала и по каплям серную кислоту, разведенную до появления синего окрашивания жидкости. Далее титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до перехода синего окрашивания в желтое.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,0166 г KI.

Расчеты содержания калия йодида и кальция хлорида шестиводного – см. вариант I.

Вариант IV. Количественное определение обоих компонентов можно провести методом меркуриметрии в одной навеске.

Калия йодид определяют безындикаторным методом Кольтгофа, основанным на растворении оранжевого осадка ртути дийодида в избытке калия йодида с образованием бесцветного комплекса:

$$2\ KI + Hg(NO_3)_2 = HgI_2\downarrow + 2\ KNO_3;$$

$$HgI_2 + 2\ KI = K_2[HgI_4].$$

После того как все свободные йодиды перейдут в комплекс тетрайодмеркурата калия, избыточная капля титрованного раствора ртути (II) нитрата, вступая во взаимодействие с частью комплексного иона, вновь образует нерастворимый оранжевый осадок ртути дийодида, свидетельствующий о конце титрования:

$$K_2[HgI_4] + Hg(NO_3)_2 = 2\ HgI_2\downarrow + 2\ KNO_3.$$

При определении без индикатора йодид-ионы взаимодействуют фактически до комплексного соединения $K_2[HgI_4]$, поэтому в данном случае z = 2.

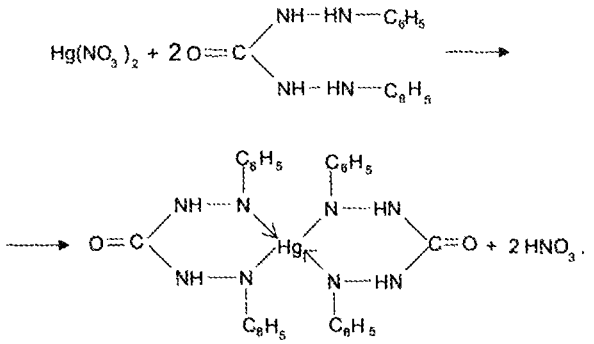
Для определения кальция хлорида к оттитрованной жидкости прибавляют в качестве индикатора раствор дифенилкарбазона и титруют стандартным раствором ртути (II) нитрата до фиолетового окрашивания. При этом ртути (II) нитрат сначала разрушает полученное ранее комплексное соединение:

$$K_2[HgI_4] + Hg(NO_3)_2 = 2\ HgI_2\downarrow + 2\ KNO_3.$$

Затем взаимодействует с кальция хлоридом:

$$CaCl_2 + Hg(NO_3)_2 = HgCl_2 + Ca(NO_3)_2.$$

Избыточная капля ртути (II) нитрата реагирует с дифенилкарбазоном, образуя комплекс фиолетового цвета:



Методика. Калия йодид. 2 мл микстуры титруют 0,1 н. раствором ртути (II) нитрата до появления не исчезающей красно-оранжевой мути.

1 мл 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата соответствует 0,03320 г KI.

$$X_{KI,\ г} = \frac{V_{Hg(NO_3)_2} \cdot k_{Hg(NO_3)_2} \cdot T_{Hg(NO_3)_2/KI} \cdot 100{,}0}{2{,}0},$$

где $V_{Hg(NO_3)_2}$ – объем 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата, пошедший на титрование калия йодида, в мл.

Кальция хлорид. К оттитрованной жидкости прибавляют 5–7 капель раствора дифенилкарбазона, 1–2 капли раствора кислоты азотной разведенной и титруют 0,1 н. раствором ртути (II) нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата соответствует 0,01095 г $CaCl_2 \cdot 6\ H_2O$:

$$X_{CaCl_2 \cdot 6\,H_2O,\ г} = \frac{(V_{1\ Hg(NO_3)_2} - V_{Hg(NO_3)_2}) \cdot k_{Hg(NO_3)_2} \cdot T_{Hg(NO_3)_2/CaCl_2 \cdot 6\,H_2O} \cdot 100{,}0}{2{,}0},$$

где $V_{Hg(NO_3)_2}$ — объем 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата, пошедший на титрование калия йодида, мл;
$V_{1Hg(NO_3)_2}$ — объем 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата, пошедший на титрование суммы калия йодида и кальция хлорида, мл.

Титрование указанных галогенидов солями Hg^{2+} протекает легко, но если в состав смеси входят соли алкалоидов или других азотистых оснований, содержащих третичный или четвертичный атом азота, образующийся при титровании комплекс $K_2[HgI_4]$ действует по типу общеалкалоидного реактива Майера и, следовательно, может давать осадки.

Барбитураты и сульфаниламиды также образуют осадки с солями Hg^{2+}, но при подкислении раствором кислоты азотной (по бромфеноловому синему) титрование возможно в их присутствии (лучше с добавлением эфира).

Соли Hg^{2+} способны восстанавливаться до металлической ртути ($E^0_{Hg^{2+}/Hg^0} = +\ 0{,}854$ v), если в лекарственную смесь входят сильные восстановители (кислота аскорбиновая, натрия тиосульфат и др.), поэтому меркуриметрическое титрование в их присутствии общепринятыми методиками невозможно. Влияние кислоты аскорбиновой можно исключить прибавлением эквивалентного количества титрованного раствора церия (IV) сульфата до появления неисчезающего желтого окрашивания.

Вариант V. Кальция хлорид определяют трилонометрически, а калия йодид — йодкрахмальным методом (с применением в качестве титрованного раствора ртути (II) нитрата).

Механизм реакции аналогичен титрованию йодидов по методу Кольтгофа с применением в качестве титранта раствора серебра нитрата. Точку эквивалентности устанавливают по исчезновению окраски йодкрахмального комплекса, синяя окраска которого изменяется через буроватую до чистой розовато-оранжевой:

$$5\ I^- + IO_3^- + 6\ H^+ = 3\ I_2 + 3\ H_2O;$$

$$2\ KI + Hg(NO_3)_2 = HgI_2\downarrow + 2\ KNO_3;$$

$$I_2 + Hg(NO_3)_2 + H_2O = HgI_2\downarrow + 2\ HNO_3.$$

Титрованию калия йодида не мешают кислота борная, рибофлавин, эуфиллин, натрия бензоат, натрия гидрокарбонат, прозерин.

Методика. Калия йодид. К 2 мл микстуры прибавляют 2 мл воды, 1 каплю 0,1 н. раствора калия йодата, 0,5 мл раствора крахмала растворимого, по каплям серную кислоту разведенную до появления устойчивого синего окрашивания и титруют 0,1 н. раствором ртути (II) нитрата до перехода синего окрашивания (через бурое) в яркое розово-оранжевое.

1 мл 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата соответствует 0,01660 г KI.

Расчет содержания $CaCl_2 \cdot 6\ H_2O$ – см. вариант I.

Расчет содержания KI см. – вариант IV.

Помимо приведенных методик определения калия йодида методами осадительного титрования в экспресс-анализе широко применяются окислительно-восстановительные способы титрования.

Вариант VI. Кальция хлорид определяют трилонометрически, а калия йодид – методом йодатометрии.

Йодид-ионы окисляются калия йодатом в среде кислоты хлороводородной сначала до йода:

$$KIO_3 + 5\ KI + 6\ HCl = 3\ I_2 + 6\ KCl + 3\ H_2O$$

$$\begin{array}{l} 2\,I^{+5} + 10\,\bar{e} = I_2^0 \mid 1 \\ 2\,I^- - (2\bar{e}) = I_2^0 \mid 5 \end{array}.$$

Затем выделившийся йод титруют до йодмонохлорида:

$$KIO_3 + 2\ I_2 + 6\ HCl = 5\ ICl + KCl + 3\ H_2O$$

$$\begin{array}{l} I^{+5} + 4\bar{e} = I^{+} \mid 1 \\ I^0 - (1\bar{e}) = I^{+} \mid 4 \end{array}.$$

При расчете M (1/z): z = 3.

Методика. К 1 мл смеси добавляют 5 мл раствора кислоты хлороводородной 1 : 1 (готовится из 37% раствора кислоты хлороводородной), 1 мл раствора крахмала растворимого и быстро титруют 0,1 н. раствором калия йодата до появления светло-бурой окраски. Затем титрование проводят медленно, по каплям, до перехода окраски в лимонно-желтую.

1 мл 0,1 н. раствора калия йодата соответствует 0,005533 г KI.

$$X_{KI,\,г} = \frac{V_{KIO_3} \cdot k_{KIO_3} \cdot T_{KIO_3\ KI} \cdot 100{,}0}{1{,}0}.$$

Расчет содержания $CaCl_2 \cdot 6\ H_2O$ — см. вариант I.

Вариант VII. Кальция хлорид определяют трилонометрически, калия йодид — броматометрически. Йодид-ионы окисляются калия броматом в среде кислоты хлороводородной до йодмонохлорида:

$$KBrO_3 + 3\ KI + 6\ HCl = 3\ ICl + KBr + 3\ KCl + 3\ H_2O$$

$$\begin{array}{l} Br^{+5} + 6\bar{e} = Br^{-} \mid 1 \\ I^{-} - (2\bar{e}) = I^{+} \mid 3. \end{array}$$

При расчете M (1/z): z = 2.

Методика. К 1 мл микстуры прибавляют 5 мл раствора кислоты хлороводородной 1:1 (готовится из 37% раствора кислоты хлороводородной), 1 мл раствора крахмала и титруют 0,1 н. раствором калия бромата до перехода бурой окраски раствора в лимонно-желтую.

1 мл 0,1 н. раствора калия бромата соответствует 0,0083005 г KI.

$$X_{KI,\,г} = \frac{V_{KBrO_3} \cdot k_{KBrO_3} \cdot T_{KBrO_3/KI} \cdot 100{,}0}{1{,}0}.$$

Расчет содержания $CaCl_2 \cdot 6\ H_2O$ — см. вариант I.

Вариант VIII. Кальция хлорид определяют трилонометрически, калия йодид — методом перманганатометрии.

Йодид-ионы окисляются калия перманганатом в среде кислоты хлороводородной разведенной:

$$2\ KMnO_4 + 5\ KI + 16\ HCl = 5\ ICl + 7\ KCl + 2\ MnCl_2 + 8\ HCl$$

$$\begin{array}{l} Mn^{+7} + 5\bar{e} = Mn^{+2} \mid 2 \\ I^{-} - (2\bar{e}) = I^{+} \mid 5. \end{array}$$

При расчете M (1/z): z = 2.

Определению йодидов не мешает присутствие в лекарственных смесях других галогенидов, сульфатов, фосфатов, рибофлавина, тиамина бромида, глутаминовой кислоты, теофиллина, эуфиллина, кофеин-бензоата натрия, эфедрина гидрохлорида.

Мешают титрованию сильные восстановители: кислота аскорбиновая, натрия тиосульфат, цистеин, ароматические амины, фенолы и их производные и другие лекарственные вещества, которые могут реагировать с калия перманганатом или образующимся при титровании йодмонохлоридом.

Методика. К 1 мл микстуры прибавляют 5 мл раствора кислоты хлороводородной 1:1 (готовится из 37% раствора хлороводорода) и титруют 0,1 н. раствором калия перманганата до появления светло-бурой окраски раствора. Затем прибавляют 1 мл раствора крахмала растворимого и снова титруют по каплям до перехода окраски в лимонно-желтую.

1 мл 0,1 н. раствора калия перманганата соответствует 0,0083005 г KI.

$$X_{KI,\,г} = \frac{V_{KMnO_4} \cdot k_{KMnO_4} \cdot T_{KMnO_4/KI} \cdot 100{,}0}{1{,}0}.$$

Расчет содержания $CaCl_2 \cdot 6\ H_2O$ – см. вариант I.

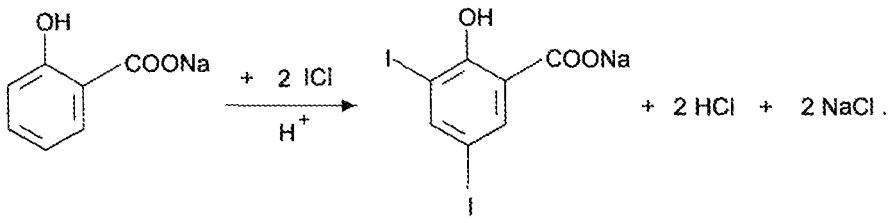
Вариант IX. Кальция хлорид определяют трилонометрически, калия йодид – методом йодхлорметрии.

Сущность метода заключается в следующем: к аликвотной части микстуры, содержащей калия йодид, прибавляют избыток 0,1 н. раствора йодмонохлорида. При этом протекает реакция:

$$KI + ICl = I_2 + KCl.$$

Количество выделившегося йода эквивалентно вступившим в реакцию йодид-ионам, поэтому при расчете M (1/z), значение z = 1.

Для связывания избытка йодмонохлорида в реакционную среду прибавляют натрия салицилат:



Через несколько минут выделившийся йод оттитровывают 0,1 н. стандартным раствором натрия тиосульфата:

$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 = 2\ NaI + Na_2S_4O_6.$$

Йодхлорметрическому определению йодидов не мешают хлориды, но мешают бромиды.

Методика. К 1 мл смеси прибавляют избыток (10—20 мл) 0,1 н. раствора йодмонохлорида и взбалтывают. Затем прибавляют 100 мл воды и 5—10 мл 1% раствора натрия салицилата. Через 3—5 мин выделившийся йод титруют 0,1 н. раствором натрия тиосульфата.

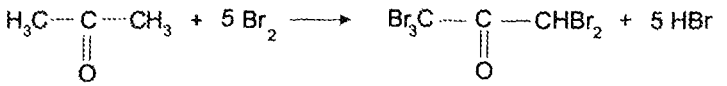
$$X_{KI,\,г} = \frac{(V_{ICl} \cdot k_{ICl} - V_{Na_2S_2O_3} \cdot k_{Na_2S_2O_3}) \cdot T_{ICl/KI} \cdot 100{,}0}{1{,}0}.$$

Расчет содержания $CaCl_2 \cdot 6\ H_2O$ - см. вариант I.

Вариант X. Анализ можно осуществить с использованием метода рефрактометрии. Вначале проводят трилонометрическое определение кальция хлорида шестиводного, а затем определяют показатель преломления лекарственной смеси относительно воды.

Для количественного определения *хлоридов в сочетании с бромидами* в виде солей одновалентных металлов бромид-ионы окисляют калия перманганатом до свободного брома и далее удаляют образовавшийся бром путем его превращения в пентабромацетон:

$$10\ NaBr + 2\ KMnO_4 + 8\ H_2SO_4 = 5\ Br_2 + 5\ Na_2SO_4 + K_2SO_4 + 2\ MnSO_4 + 8\ H_2O;$$



После этого в растворе остаются только хлорид-ионы, которые определяют по методу Фольгарда.

Для определения бромидов сумму галогенидов титруют по методу Мора или определяют меркуриметрическим методом.

Примером служит анализ прописи 20.

Пропись 20. *Натрия бромида*
Натрия хлорида по 3,0
Воды очищенной до 100,0 мл.

Определение натрия хлорида проводят после окисления бромид-ионов калия перманганатом и переведения образовавшегося брома в связанное состояние в виде пентабромацетона. Избыток калия перманганата удаляют водорода пероксидом и проводят определение натрия хлорида по методу Фольгарда.

В другой навеске определяют сумму галогенидов аргентометрическим или меркуриметрическим методами и расчет натрия бромида осуществляют по разности количеств титрантов 1-го и 2-го титрования.

Методика. Натрия хлорид. К 1 мл микстуры прибавляют 3—5 мл воды, по 3 мл серной кислоты разведенной и ацетона и по каплям 5% раствор калия перманганата до устойчивого в течение 10 мин розового окрашивания. Через 10 мин избыток калия перманганата удаляют осторожным прибавлением по каплям 3% раствора водорода пероксида. К обесцвеченному раствору прибавляют 10 мл 0,1 н. серебра нитрата, 15—20 капель раствора квасцов железоаммониевых и титруют 0,1 н. раствором аммония роданида до буровато-оранжевого окрашивания раствора над осадком.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г NaCl.

$$X_{NaCl,\ г} = \frac{(10{,}0 \cdot k_{AgNO_3} - V_{NH_4CNS} \cdot k_{NH_4CNS}) \cdot T_{AgNO_3/NaCl} \cdot 100{,}0}{1{,}0}.$$

Натрия бромид. 1) К 1 мл микстуры прибавляют 5—7 капель раствора калия хромата и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,01029 г NaBr.

2) К 1 мл микстуры прибавляют 5—8 капель раствора дифенилкарбазона, 1-2 капли кислоты азотной разведенной и титруют 0,1 н. раствором ртути (II) нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата соответствует 0,01029 г NaBr.

$$X_{NaBr,\ г} = \frac{[V_1 \cdot k_1 - (10{,}0 - V_{NH_4CNS} \cdot k_{NH_4CNS})] \cdot T_{титрант/NaBr} \cdot 100{,}0}{1{,}0},$$

где V_1 — объем 0,1 н. раствора серебра нитрата или 0,1 н. раствора ртути (II) нитрата, пошедший на титрование суммы галогенидов, мл; k_1 — поправочный коэффициент к титрованным растворам серебра нитрата или ртути (II) нитрата.

Более сложной задачей является анализ лекарственных смесей, содержащих одновременно *йодид-, бромид- и хлорид-ионы.* Некоторые из подобных смесей содержат йоды и бромиды в виде солей одновалентных металлов, а хлориды — в виде солей с двухвалентными металлами. Схемы анализа подобных смесей могут быть раз-

личными. Особый интерес при этом представляет сочетание методов осаждения и окислительно-восстановительных методов (схема 4).

Схема 4. Анализ лекарственных смесей суммы галогенидов

Более простой вариант титрования основан на различии окислительно-восстановительных свойств йодидов и бромидов. Йодид как более сильный восстановитель окисляется стандартным раствором натрия нитрита (добавляют избыток титранта) до свободного йода. Затем избыток натрия нитрита удаляют с помощью мочевины. Выделившийся в эквивалентном йодиду количестве йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:

$$2\ KI + 2\ NaNO_2 + 4\ HCl = 2\ NaCl + 2\ KCl + I_2 + 2\ H_2O + 2\ NO;$$

$$2\ NaNO_2 + H_2N\text{-}CO\text{-}NH_2 + 2\ HCl = 2\ NaCl + 2\ N_2 + CO_2 + 3\ H_2O;$$

$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 = 2\ NaI + Na_2S_4O_6.$$

Предложенную схему иллюстрирует анализ прописи 21.

Пропись 21. *Калия йодида*
Калия бромида по 4,0
Раствора кальция хлорида из 10,0 — 200,0 мл.

Кальция хлорид определяют методом трилонометрии.

Калия бромид определяют методом рефрактометрии.

Калия йодид определяют методом йодометрии (заместительное титрование).

Методика. Калия йодид. К 1 мл микстуры прибавляют 5–6 капель кислоты серной разведенной, 0,04 г мочевины и медленно по каплям при частом взбалтывании 2 мл 0,1 М раствора натрия нит-

рита и оставляют на 5—10 мин в темном месте в закрытой колбе. Затем прибавляют 0,1 г калия йодида для растворения выделившегося йода и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания. В конце титрования прибавляют 2—3 капли крахмала.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,01660 г KI:

$$X_{KI,\ г} = \frac{V_{Na_2S_2O_3} \cdot k_{Na_2S_2O_3} \cdot T_{Na_2S_2O_3/KI} \cdot 200{,}0}{1{,}0}.$$

Кальция хлорид. 1 мл раствора помещают в мерный цилиндр емкостью 10 мл и объем доводят водой до метки. К 2 мл полученного раствора прибавляют 2 мл аммиачного буферного раствора, 0,02 г индикатора кислотного хром-темно-синего и титруют 0,05 М раствором трилона Б до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01095 г $CaCl_2 \cdot 6H_2O$.

$$X_{CaCl_2 \cdot 6H_2O,\ г} = \frac{V_{Тр.Б} \cdot k_{Тр.Б} \cdot T_{Тр.Б/CaCl_2 \cdot 6H_2O} \cdot 10{,}0 \cdot 200{,}0}{1{,}0 \cdot 2{,}0}.$$

Калия бромид определяют рефрактометрически.

Анализ смесей, содержащих вещества с различными кислотно-основными и окислительно-восстановительными свойствами

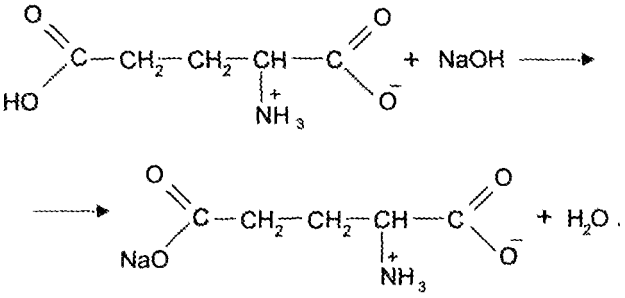
Если 2 ингредиента смеси обладают кислотными свойствами, а один из них является восстановителем, возможно их количественное определение в одной навеске. Примером такой лекарственной смеси является пропись 22.

Пропись 22. *Кислоты глутаминовой 0,3*
Кислоты аскорбиновой 0,1.

Для количественного определения ингредиентов проводят последовательное титрование вначале суммы кислот стандартным раствором натрия гидроксида, а затем йодометрическим методом в той же аликвотной доле определяют кислоту аскорбиновую.

Расчет содержания кислоты глутаминовой проводят по разности титрований с учетом эквивалентных объемов титрантов, когда количество 0,1 н. раствора йода, пошедшего на титрование кислоты аскорбиновой, в 2 раза больше, чем количество 0,1 н. раствора на-

трия гидроксида, израсходованного на такую же массу кислоты аскорбиновой.



Реакции кислоты аскорбиновой с натрия гидроксидом и йодом — см. пропись 15.

Методика. Кислота глутаминовая и кислота аскорбиновая. 0,1 г порошка растворяют в 5 мл воды, добавляют 2 капли раствора нейтрального красного и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания.

Кислота аскорбиновая. К оттитрованной жидкости прибавляют крахмал и титруют 0,1 н. раствором йода до синего окрашивания.

$$X_{\substack{\text{к-ты}\\ \text{аскорб.}\\ \text{(г/1 порошок)}}} = \frac{V_{I_2} \cdot k_{I_2} \cdot T_{I_2/\text{к-ты аскорб.}} \cdot 0{,}4}{0{,}1}.$$

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,008806 г кислоты аскорбиновой.

$$X_{\substack{\text{к-ты}\\ \text{глутам.}\\ \text{(г/1 порошок)}}} = \frac{\left(V_{NaOH} \cdot k_{NaOH} - \frac{V_{I_2}}{2} \cdot k_{I_2}\right) \cdot T_{NaOH/\text{к-та глутам.}} \cdot 0{,}4}{0{,}1}.$$

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,01471 г $C_5H_9NO_4$ (кислоты глутаминовой).

Определение *натрия гидрокарбоната и натрия тетрабората* также можно провести в одной навеске на основании того, что при ацидиметрическом титровании смеси образуется эквивалентное натрия тетраборату количество кислоты борной, которое определяется методом алкалиметрии.

Примером является пропись 23.

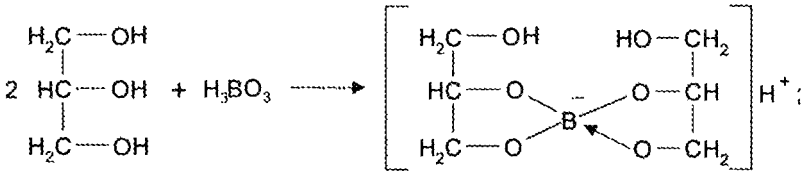
Пропись 23. *Натрия хлорида 0,2*
Натрия гидрокарбоната
Натрия тетрабората по 0,4
Воды очищенной до 40,0 мл.

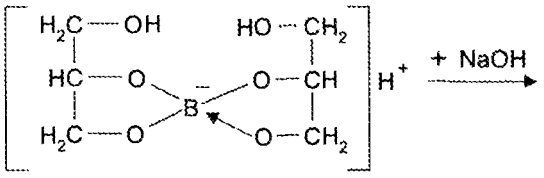
Смесь титруют стандартным раствором кислоты хлороводородной, объем которой соответствует сумме натрия гидрокарбоната и натрия тетрабората:

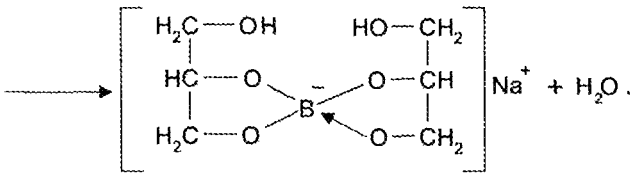
$$NaHCO_3 + HCl = NaCl + CO_2\uparrow + H_2O;$$

$$Na_2B_4O_7 + 2\ HCl + 5\ H_2O = 4\ H_3BO_3 + 2\ NaCl.$$

Выделившуюся борную кислоту в присутствии глицерина титруют стандартным раствором натрия гидроксида:







Количество 0,1 н. раствора натрия гидроксида используют для расчета натрия тетрабората. А натрия гидрокарбонат определяют по разности между объемами стандартных растворов кислоты хлороводородной и натрия гидроксида.

Методика. Натрия хлорид. К 1 мл раствора прибавляют 3—4 капли раствора бромфенолового синего и по каплям кислоту уксусную

разведенную — до прекращения выделения пузырьков углерода (IV) оксида и появления зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до окрашивания осадка в фиолетовый цвет.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,005844 г NaCl.

$$X_{NaCl,\ г} = \frac{V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3} \cdot T_{AgNO_3/NaCl} \cdot 40{,}0}{1{,}0}.$$

Натрия тетраборат и натрия гидрокарбонат. К 1 мл раствора прибавляют 3 мл свежепрокипяченной охлажденной воды, 2—3 капли метилового оранжевого и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до появления розового окрашивания.

Оттитрованный раствор нагревают до кипения (для удаления углекислоты), охлаждают, прибавляют 2 мл нейтрализованного по фенолфталеину глицерина и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,009534 г $Na_2B_4O_7 \cdot 10\ H_2O$.

$$X_{Na_2B_4O_7 \cdot 10\ H_2O,\ г} = \frac{V_{NaOH} \cdot k_{NaOH} \cdot T_{NaOH/Na_2B_4O_7 \cdot 10\ H_2O} \cdot 40{,}0}{1{,}0}.$$

Содержание натрия гидрокарбоната определяют по формуле:

$$X_{NaHCO_3,\ г} = \frac{(V_{HCl} \cdot k_{HCl} - \frac{V_{NaOH}}{2} \cdot k_{NaOH}) \cdot T_{HCl/NaHCO_3} \cdot 40{,}0}{1{,}0}.$$

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,008400 г $NaHCO_3$ (натрия гидрокарбоната).

Расчет содержания ингредиентов смеси по разности возможен с использованием 2 и более титрованных растворов (как в прописи 24).

Пропись 24. *Кислоты аскорбиновой 0,2*
Пиридоксина гидрохлорида 0,05
Кислоты никотиновой 0,02.

Сумму 3 кислот — аскорбиновой, никотиновой и хлороводородной (пиридоксина гидрохлорид является солью слабого основания и сильной кислоты) — определяют алкалиметрически с применением 0,1 н. раствора натрия гидроксида.

Кислоту аскорбиновую (как восстановитель) определяют методом йодометрии в отдельной навеске 0,1 н. раствором йода.

Пиридоксина гидрохлорид определяют аргентометрически.

Расчет содержания кислоты никотиновой проводят по разности титрований с учетом эквивалентных объемов титрантов.

Методика. Кислота аскорбиновая, кислота никотиновая, пиридоксина гидрохлорид. Точную навеску, соответствующую массе 1 порошка, помещают в мерную колбу емкостью 50 мл, растворяют в 10 мл воды, добавляют 1–2 капли нейтрального красного и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания. Объем оттитрованного раствора доводят водой до метки (раствор А).

Кислота аскорбиновая. К 10 мл раствора А прибавляют 1 мл раствора крахмала и титруют 0,1 н. раствором йода до синего окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,008806 г кислоты аскорбиновой.

$$X_{\substack{\text{к-ты}\\ \text{аскорб.}\\ \text{(г/1 порошок)}}} = \frac{V_{I_2} \cdot k_{I_2} \cdot T_{I_2/\text{к-та аскорб.}} \cdot 50{,}0 \cdot 0{,}27}{10{,}0 \cdot a},$$

где a — масса навески, г;
10,0 — объем аликвотной части, мл;
50,0 — объем разведения, мл;
0,27 — масса порошка по прописи.

Пиридоксина гидрохлорид. К 10 мл раствора А прибавляют 2–3 капли бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную, разведенную до получения зеленовато-желтого окрашивания, и титруют 0,1 н. раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора серебра нитрата соответствует 0,02056 г $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ (пиридоксина гидрохлорида).

$$X_{\substack{\text{пиридоксин г/х}\\ \text{(г/1 порошок)}}} = \frac{V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3} \cdot T_{AgNO_3/\text{пиридоксин г/х}} \cdot 50{,}0 \cdot 0{,}27}{10{,}0 \cdot a}.$$

Содержание кислоты никотиновой в граммах на один порошок рассчитывают по формуле:

$$X_{\substack{\text{к-ты}\\ \text{никот.}\\ \text{(г/1 порошок)}}} = \frac{\left(\frac{V_{NaOH}}{5} \cdot k_{NaOH} - \frac{V_{I_2}}{2} \cdot k_{I_2} - V_{AgNO_3} \cdot k_{AgNO_3}\right) \cdot T_{NaOH/\text{к-та никот}} \cdot 0{,}27}{a},$$

где $V_{NaOH}/5$ — объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование суммы ингредиентов с учетом последовательного титрования лекарственных веществ, в мл.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,01231 г $C_6H_5O_2N$ (кислоты никотиновой).

Определение ингредиентов смесей с различными кислотно-основными свойствами

Если в состав смеси входят вещества, различающиеся по кислотным или основным свойствам, их определение возможно в одной пробе методом нейтрализации путем последовательного титрования с различными индикаторами. Таким образом могут быть определены смеси, содержащие кислоты, основания, а также соли, образованные сильными основаниями и слабыми кислотами или сильными кислотами и слабыми основаниями.

Известно, что при титровании сильных кислот и сильных оснований можно применять любые индикаторы, предназначенные для метода нейтрализации и имеющие интервал перехода окраски от pH 4 до pH 10, так как в результате реакции образуются вода и негидролизующаяся соль и реакция среды раствора становится нейтральной.

При добавлении избытка титрованного раствора концентрация ионов H_3O^+ или OH^- в растворе быстро возрастает, что приводит к резкому изменению цвета индикатора.

При титровании слабых кислот, слабых оснований или солей, подвергающихся гидролизу, следует подбирать индикатор таким образом, чтобы среднее значение pH интервала перехода окраски индикатора совпало с pH среды в конечной точке титрования или было близким к нему.

При титровании сильных кислот сильными основаниями (и наоборот) к концу титрования происходит резкий скачок pH. При титровании слабых кислот, слабых оснований или их солей скачок pH значительно меньше. В этих случаях для выбора индикатора рассчитывают значение pH в точке эквивалентности с использованием констант ионизации по следующим формулам:

- для титрования слабой кислоты сильным основанием:

$$pH = 7 + \frac{1}{2} pK_a + \frac{1}{2} \lg C;$$

- для титрования слабого основания сильной кислотой:

$$pH = 7 - \frac{1}{2} pK_b - \frac{1}{2} \lg C;$$

- для титрования солей, образованных сильными основаниями и слабыми кислотами:

$$pH = \frac{pK_a}{2} - \frac{1}{2} \lg C,$$

где pK — отрицательный десятичный логарифм константы ионизации;
C — концентрация соли или кислоты, образующихся в конце титрования, моль/л.

Таким образом, при титровании смесей слабых кислот или оснований, или солей возможно последовательное — ступенчатое — титрование с использованием различных индикаторов при наличии 2 резких скачков pH. Такое раздельное титрование возможно, если отношение величин констант диссоциации компонентов смеси не меньше $10^3 - 10^4$. Если это отношение меньше, ступенчатое титрование невозможно.

При выборе индикаторов для последовательного титрования необходимо учитывать вклад каждого компонента в суммарную величину pH раствора.

При кислотно-основном титровании смесей веществ, близких по свойствам, эквивалентную точку лучше устанавливать потенциометрически (индикаторный электрод — стеклянный; электрод сравнения — каломельный или хлор-серебряный).

Установление точки эквивалентности с помощью потенциометра дает возможность с большей точностью и воспроизводимостью, чем индикаторное титрование, анализировать лекарственные вещества в сильно окрашенных жидкостях (например, определять соли алкалоидов и азотистых оснований в присутствии метиленового синего), исключать индикаторную ошибку, особенно при титровании разбавленных растворов.

Кривая потенциометрического титрования, позволяющая судить о ходе изменения pH в процессе титрования, может быть использована и при подборе индикаторов для определения ингредиентов смеси, особенно если в одной пробе проводят титрование по разным индикаторам. Зная величины pH, соответствующие эквивалентным точкам для каждого вещества, легко подобрать кислотно-основной индикатор.

Большие возможности в определении близких по химическим свойствам веществ дает метод кислотно-основного титрования в

среде неводных растворителей. С помощью дифференцирующих растворителей (кислота уксусная ледяная, ангидрид уксусный, диметилформамид и их смеси с хлороформом, диоксаном, бензолом) можно добиться значительного различия в кислотно-основных свойствах веществ, титруемых вместе. Изменение величин констант ионизации анализируемых веществ с помощью неводных растворителей позволяет потенциометрически фиксировать конец титрования каждого из веществ без разделения смеси на составные компоненты.

Определение смесей кислот

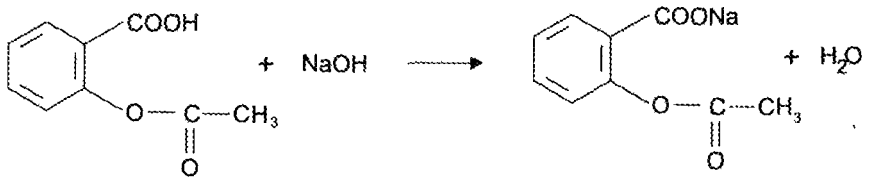
Большинство лекарственных веществ, относящихся к кислотам, являются слабыми кислотами.

При титровании слабых кислот стандартными растворами щелочей образуются соли, подвергающиеся гидролизу, в результате чего получаются растворы со значением pH > 7. Выбор индикатора, изменяющего цвет вблизи точки эквивалентности, определяется значением pH раствора соли, образующейся при титровании.

Пропись 25 является примером смеси лекарственных веществ, обладающих в разной степени выраженными кислотными свойствами.

Пропись 25. *Кислоты ацетилсалициловой 0,3 г*
Фенобарбитала 0,05 г.

Кислота ацетилсалициловая как вещество, обладающее более сильными кислотными свойствами (pK_a = 3,48), титруется раствором щелочи первой (см. рисунок):

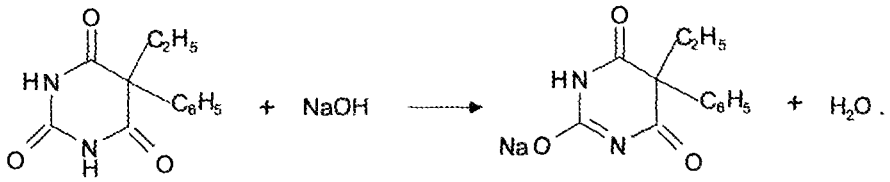


Фенобарбитал имеет значение pK_a = 7,43. Значение pH в 1-й точке эквивалентности вычисляют по формуле:

$$pH_1 = \frac{3,48 + 7,43}{2} = 5,45.$$

Этой величине pH соответствует индикатор метиловый красный (интервал изменения окраски 4,2–6,3).

Для определения 2-й точки эквивалентности (соответствующей фенобарбиталу) необходимо рассчитать значение pH раствора натриевой соли фенобарбитала, образующейся в результате 2-го титрования (см. рисунок):



Такой расчет возможен только по конкретной методике.

Методика. 0,2 г порошка растворяют в 10 мл нейтрализованного по тимолфталеину спирта и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида, а затем титруют с индикатором метиловым красным до желтого окрашивания.

pH раствора натриевой соли фенобарбитала вычисляют по формуле:

$$pH_г = 7 + \frac{1}{2} pK_{a\ фенобарб.} + \frac{1}{2} lg\, C_{фенобарбитал\text{-}Na}.$$

Для определения концентрации натриевой соли фенобарбитала необходимо сделать дополнительные расчеты:

– определить теоретический объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству кислоты ацетилсалициловой:

0,3 г к-ты ацетилсалиц. содержится в 0,35 г порошка

x ——————————— 0,2 г ; x = 0,17 г к-ты ацетилсалиц.

M $C_9H_8O_4$ (кислота ацетилсалициловая) – 180,16 г/моль.

$$T_{NaOH/\ к\text{-}та\ ацетилсалиц.} = \frac{0,1 \cdot 180,16}{1000} = 0,01802\ г/мл;$$

$$V_{NaOH\ (теоретич.)} = \frac{0,17}{0,01802} = 9,51\ мл;$$

– определить теоретический объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, эквивалентный количеству фенобарбитала:

0,05 г фенобарбитала содержится в 0,35 г порошка

у ——— 0,2 г ; у = 0,028 г фенобарбитала

М $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (фенобарбитал) – 232,24 г/моль.

$$T_{NaOH/фенобарбитал} = \frac{0,1 \cdot 232,24}{1000} = 0,02322 \text{ г/мл}$$

$$V_{NaOH\ (теоретич.)} = \frac{0,028}{0,02322} = 1,23 \text{ мл}.$$

Теоретический расчет показывает, что на связывание кислоты ацетилсалициловой и фенобарбитала должно расходоваться 9,51 мл (на 1-е титрование) и 1,23 мл (на 2-е титрование) 0,1 н. раствора натрия гидроксида. Общий объем раствора после титрования составит – 20,74 мл (9,51 + 10 + 1,23 мл). Отсюда молярную концентрацию натриевой соли фенобарбитала рассчитывают следующим образом:

$$n_{(фенобарбитал)\ C_{12}H_{12}N_2O_3} = \frac{m}{M} = \frac{0,028}{232,24} = 0,00012 \text{ моль};$$

$$n_{(фенобарбитал\text{-}натрий)} = n_{(фенобарбитал)} = 0,00012 \text{ моль};$$

$$C_{(фенобарбитал\text{-}натрий)} = \frac{n}{V} = \frac{0,00012}{0,02074} = 0,00581 \text{ моль/л};$$

отсюда: $pH_2 = 7 + \frac{1}{2} \cdot 7,43 + \frac{1}{2} \lg 0,00581 = 9,597$.

Этой величине pH соответствует индикатор тимолфталеин (интервал изменения окраски 9,3 – 10,5).

Методика. Кислота ацетилсалициловая. 0,2 г порошка растворяют в 10 мл 95% спирта, прибавляют 5–6 капель раствора метилового красного и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,018016 г $C_9H_8O_4$ (кислоты ацетилсалициловой):

$$X_{\text{к-та ацетилсалиц. (г/1 порошок)}} = \frac{V_{1\,NaOH} \cdot k_{1NaOH} \cdot T_{NaOH/\text{к-та ацетилсалиц.}} \cdot 0{,}35}{0{,}2},$$

где V_1 — объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование кислоты ацетилсалициловой по индикатору метиловому красному.

Фенобарбитал. К оттитрованному раствору прибавляют 2—3 капли раствора тимолфталеина и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида до появления синего окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,02322 г $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (фенобарбитала).

$$X_{\text{фенобарбитал (г/1 порошок)}} = \frac{V_{2\,NaOH} \cdot k_{2NaOH} \cdot T_{NaOH/\text{фенобарбитал}} \cdot 0{,}35}{0{,}2}.$$

где V_2 — объем 0,1 н. раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование фенобарбитала по тимолфталеину.

Определение смесей оснований

Органические основания, применяющиеся в медицине, представляют собой слабые основания. При титровании слабых оснований растворами сильных минеральных кислот образуются гидролизующиеся соли, pH растворов которых < 7. Выбор индикатора для фиксирования конечной точки титрования определяется значением pH раствора соли, образующейся при титровании.

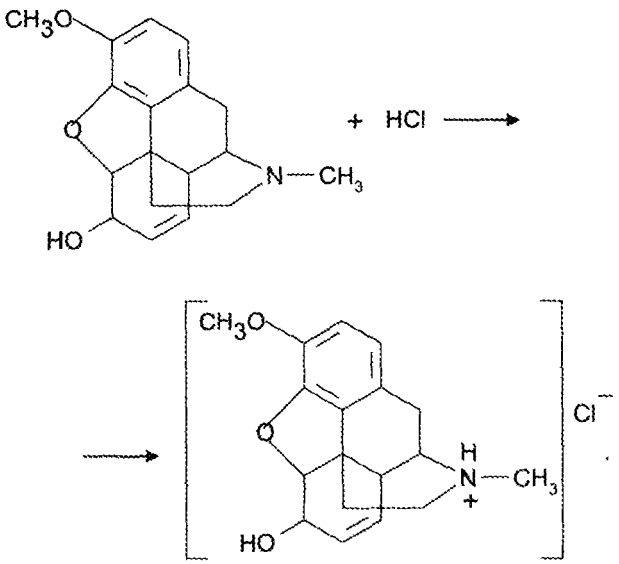
При расчете pH следует учесть, что для оснований приводят значение pK_b, которое связано с pK_a соотношением:

$$pK_a = 14 - pK_b.$$

Рассмотрим титрование смеси лекарственных веществ, обладающих основными свойствами, на примере прописи 26, содержащей кодеин и амидопирин.

Пропись 26. *Кодеина 0,015*
Амидопирина 0,25.

Кодеин как более сильное основание ($pK_b = 6{,}05$) титруется стандартным раствором кислоты первым (см. рисунок):



Значение pH в 1-й точке эквивалентности рассчитывают по формуле:

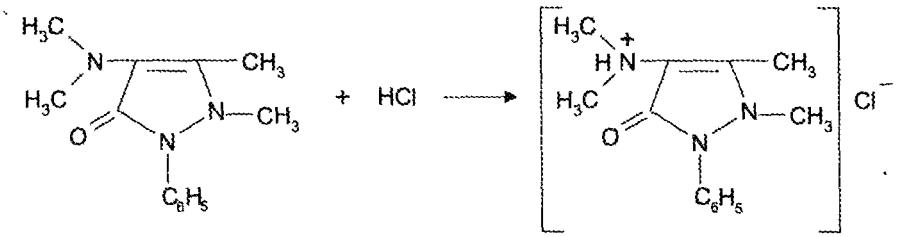
$$pH_1 = \frac{(14 - pK_{b_1}) + (14 - pK_{b_2})}{2} = 14 - \frac{pK_{b_1} + pK_{b_2}}{2},$$

где pK_{b_1} — значение pK_b кодеина, равное 6,05;
pK_{b_2} — значение pK_b амидопирина, равное 9,0.

$$pH_1 = 14 - \frac{6{,}05 + 9{,}0}{2} = 6{,}47.$$

Этой величине pH соответствует область изменения окраски индикатора бромтимолового синего (6,0—7,6).

Для определения 2-й точки эквивалентности (при титровании амидопирина) необходимо рассчитать pH раствора образующегося гидрохлорида амидопирина по реакции (см. рисунок):



Определение значения pH проводят на основе методики: 0,05 г порошка растворяют в 1 мл спирта, добавляют 5 мл воды и титруют кодеин 0,01 н., а амидопирин – 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной.

pH раствора гидрохлорида амидопирина вычисляют по формуле:

$$pH_2 = 7 - \frac{1}{2} pK_{b\ амидопирин \cdot HCl} - \frac{1}{2} lg\ C_{амидопирин \cdot HCl}.$$

Для определения концентрации гидрохлорида амидопирина необходимо сделать дополнительные расчеты:

– определить теоретический объем 0,01н. раствора кислоты хлороводородной, эквивалентный количеству кодеина:

0,015 г кодеина содержится в 0,265 г порошка

x ——— 0,05 г ; x = 0,0028 г кодеина

M $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$ (кодеин) – 317,39 г/моль.

$$T_{HCl/кодеин} = \frac{0,01 \cdot 317,39}{1000} = 0,003173\ г/мл$$

$$V_{1\ HCl\ (теоретич.)} = \frac{0,0028}{0,003173} = 0,88\ мл;$$

– определить теоретический объем 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной, эквивалентный количеству амидопирина:

0,25 г амидопирина содержится в 0,265 г порошка

y ——— 0,05 г ; y = 0,04716 г амидопирина

M $C_{13}H_{17}N_3O$ (амидопирин) – 231,30 г/моль.

$$T_{HCl/амидопирин} = \frac{0,01 \cdot 231,30}{1000} = 0,02313\ г/мл$$

$$V_{2\ HCl\ (теоретич.)} = \frac{0,04716}{0,02313} = 2,04\ мл.$$

Теоретический расчет показывает, что на титрование кодеина и амидопирина должно быть израсходовано 0,88 мл 0,01н. раствора кислоты хлороводородной и 2,04 мл 0,1 н. раствора кислоты

хлороводородной. Общий объем раствора после титрования составит 8,92 мл (0,88 + 2,04 + 1,0 + 5,0). Отсюда молярную концентрацию гидрохлорида амидопирина можно вычислить следующим образом:

$$n_{(\text{амидопирин})} = \frac{m}{M} = \frac{0{,}04716}{231{,}3} = 0{,}000204 \text{ моль},$$

$$n_{(\text{амидопирин}\cdot HCl)} = n_{(\text{амидопирин})} = 0{,}000204 \text{ моль},$$

$$C_{(\text{амидопирин}\cdot HCl)} = \frac{n}{V} = \frac{0{,}000204}{0{,}00892} = 0{,}0228 \text{ моль/л},$$

$$\text{отсюда: } pH_2 = 7 - \frac{1}{2}\cdot 9{,}0 - \frac{1}{2}\lg 0{,}0228 = 3{,}321.$$

Значение pH в точке эквивалентности при титровании амидопирина попадает в интервал перехода окраски индикатора бромфенолового синего (pH 3,0 — 4,6).

Методика. Кодеин. 0,05 г порошка растворяют в 1 мл спирта, прибавляют 1—2 капли раствора бромфенолового синего, 5 мл воды до ясного синего окрашивания и титруют 0,01н. раствором кислоты хлороводородной до появления желтого с зеленоватым оттенком окрашивания.

1 мл 0,01н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,003174 г $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$ (кодеина).

$$X_{\substack{\text{кодеин}\\(\text{г/1 порошок})}} = \frac{V_{1\,HCl}\cdot k_{1\,HCl}\cdot T_{HCl/\text{кодеин}}\cdot 0{,}265}{0{,}05}.$$

Амидопирин. К оттитрованной жидкости прибавляют 3 — 4 капли раствора бромфенолового синего до фиолетового окрашивания раствора и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до появления золотисто-желтого окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,02313 г $C_{13}H_{17}N_2O$ (амидопирина).

$$X_{\substack{\text{амидопирин}\\(\text{г/1 порошок})}} = \frac{V_{2\,HCl}\cdot k_{2\,HCl}\cdot T_{HCl/\text{амидопирин}}\cdot 0{,}265}{0{,}05}.$$

Определение смесей солей, образованных сильными основаниями и слабыми кислотами

Соли сильных оснований и слабых кислот в результате гидролиза имеют в водных растворах щелочную реакцию среды. Это позволяет определять их количественно титрованием стандартными растворами кислот.

Для выбора индикатора также необходимо учитывать pH раствора в точках эквивалентности

Примером смеси солей сильных оснований и слабых кислот является пропись 27.

Пропись 27. *Натрия гидрокарбоната*
Натрия бензоата по 4,0
Настоя травы термопсиса из 0,6 — 200,0 мл.

Для экспресс-анализа обычно берут навеску, содержащую по 0,1—0,15 г натрия гидрокарбоната и натрия бензоата и растворяют в 5—10 мл воды. В 5 мл данной жидкой лекарственной формы содержание лекарственных веществ находится в указанных пределах.

Титрование ингредиентов стандартным раствором кислоты хлороводородной осуществляется согласно уравнениям реакций:

$$NaHCO_3 + HCl = NaCl + CO_2\uparrow + H_2O;$$

$$C_6H_5COONa + HCl = C_6H_5COOH + CO_2\uparrow + NaCl.$$

Несмотря на то, что отношение константы ионизации кислоты бензойной ($K_a = 6{,}35 \cdot 10^{-5}$) к константе ионизации кислоты угольной ($K_a = 4{,}2 \cdot 10^{-7}$) меньше чем 10^{-4}, ступенчатое титрование данной смеси тем не менее возможно благодаря тому, что кислота угольная удаляется из смеси в процессе титрования, разлагаясь с выделением CO_2.

Значение pH в 1-й точке эквивалентности составляет:

$$pH_1 = \frac{6{,}35 + 4{,}20}{2} = 5{,}27.$$

Поэтому при определении натрия гидрокарбоната используют в качестве индикатора метиловый красный (интервал перехода окраски при pH 4,2—6,3; см. рисунок).

Для определения значения pH раствора кислоты бензойной, соответствующей 2-й точке эквивалентности, необходимо рассчитать теоретический расход титранта (объем аликвотной части микстуры — 5 мл):

4,0 г натрия бензоата содержится в 200,0 мл микстуры

x ——— 5,0 мл ;

x = 0,1 г натрия бензоата

M $C_7H_5NaO_2$ (натрия бензоат) – 144,11 г/моль ,

$$T_{HCl/\text{натрия бензоат}} = \frac{0,1 \cdot 144,11}{1000} = 0,01441 \text{ г/мл},$$

$$V_{t\,HCl\,(\text{теоретич.})} = \frac{0,1}{0,01441} = 6,94 \text{ мл}.$$

Теоретический объем 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной, эквивалентный количеству натрия гидрокарбоната в 5 мл микстуры:

4,0 г натрия гидрокарбоната содержится в 200,0 мл микстуры

y ——— 5,0 мл ;

y = 0,1 г натрия гидрокарбоната

M $NaHCO_3$ (натрия гидрокарбонат) – 84,01 г/моль ,

$$T_{HCl/\text{натрияя гидрокарбонат}} = \frac{0,1 \cdot 84,01}{1000} = 0,0084 \text{ г/мл},$$

$$V_{2\,HCl\,(\text{теоретич.})} = \frac{0,1}{0,0084} = 11,9 \text{ мл}.$$

Общий объем раствора после титрования будет равен 23,85 мл (6,95 + 11,9 + 5,0).

Молярную концентрацию кислоты бензойной в полученном растворе рассчитывают следующим образом:

$$n_{(C_6H_5COONa)} = \frac{m}{M} = \frac{0,1}{144,11} = 0,000694 \text{ моль},$$

$$n_{(C_6H_5COOH)} = n_{(C_6H_5COONa)} = 0,000694 \text{ моль}.$$

$$C_{(C_6H_5COOH)} = \frac{n}{V} = \frac{0{,}000694}{0{,}02385} = 0{,}0290 \text{ моль/л}.$$

Отсюда: $pH_2 = \frac{1}{2} \cdot 4{,}20 - \frac{1}{2} \lg 0{,}0290 = 2{,}868$.

Накопление в растворе кислоты бензойной приводит к изменению цвета индикатора раньше достижения точки эквивалентности. Поэтому в реакционную среду добавляют эфир, в который экстрагируется кислота бензойная.

В качестве индикатора используют метиловый оранжевый, интервал изменения окраски которого наиболее близок для определения кислоты бензойной (pH 3,0 – 4,4). Следует также учесть, что метиловый оранжевый не растворяется в эфире (в отличие от метилового красного) и удобен для фиксирования точки эквивалентности реакции, протекающей в водной фазе.

Методика. Натрия гидрокарбонат. 5 мл микстуры помещают в склянку с притертой пробкой, прибавляют 2 капли раствора метилового красного и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до ярко-розового окрашивания (V_1).

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,0084 г $NaHCO_3$

$$X_{NaHCO_3,\ г} = \frac{V_{1\ HCl} \cdot k_{HCl} \cdot T_{HCl/NaHCO_3} \cdot 200{,}0}{5{,}0}.$$

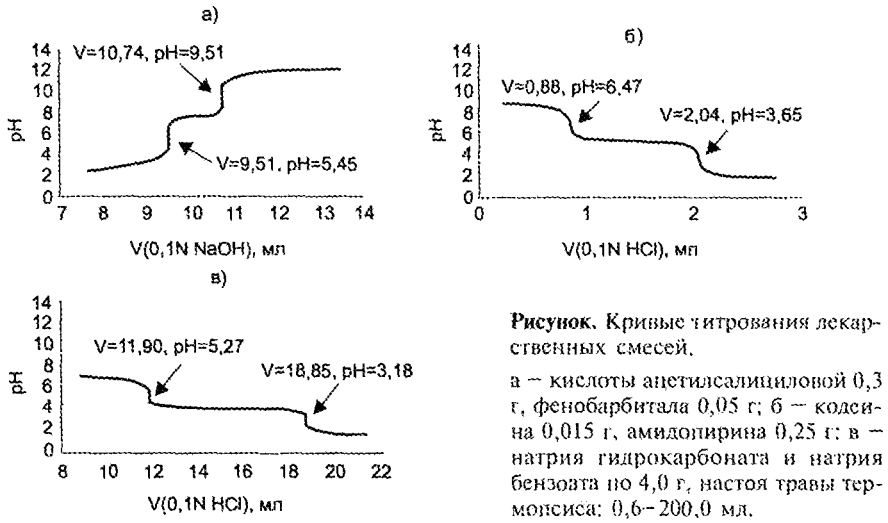


Рисунок. Кривые титрования лекарственных смесей.

а – кислоты ацетилсалициловой 0,3 г, фенобарбитала 0,05 г; б – кодеина 0,015 г, амидопирина 0,25 г; в – натрия гидрокарбоната и натрия бензоата по 4,0 г, настоя травы термопсиса: 0,6–200,0 мл.

Натрия бензоат. К оттитрованному раствору прибавляют 10—15 мл эфира, 2 капли раствора метилового оранжевого и титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной при энергичном взбалтывании до ярко-розового окрашивания водного слоя (V_2).

1 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01441 г $C_7H_5NaO_2$ (натрия бензоата).

$$X_{C_6H_5COONa,\ г} = \frac{V_{2\,HCl} \cdot k_{HCl} \cdot T_{HCl/C_6H_5COONa} \cdot 200{,}0}{5{,}0},$$

Анализ лекарственных смесей с разделением на компоненты

Для разделения смесей лекарственных веществ на основе их различной растворимости в воде и органических растворителях используют разнообразные приемы.

Твердые лекарственные формы (порошки, таблетки) для разделения на ингредиенты обрабатывают соответствующим растворителем и фильтруют. В зависимости от дальнейшей методики анализа растворитель удаляют (отгоняют или выпаривают) или проводят определение в полученном растворе.

Примером могут служить смеси фенилсалицилата с гексаметилентетрамином и висмута нитратом основным.

Пропись 28. *Фенилсалицилата*
Гексаметилентетрамина по 0,25.

Гексаметилентетрамин легко растворим в воде и спирте, растворим в хлороформе, очень мало растворим в эфире.

Фенилсалицилат практически нерастворим в воде, растворим в спирте и растворах щелочей, легко растворим в хлороформе, очень легко — в эфире.

Для количественного определения компонентов смеси навеску порошка взбалтывают с водой и фильтруют. Остаток промывают водой и определяют гексаметилентетрамин в фильтрате ацидиметрически:

$$C_6H_{12}N_4 + HCl = C_6H_{12}N_4 \cdot HCl.$$

Фенилсалицилат определяют в нерастворившемся остатке по общей методике анализа для сложных эфиров.

Пропись 29. *Висмута нитрата основного Фенилсалицилата по 0,25.*

Висмута нитрат основной практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в кислотах азотной и хлороводородной. Растворимость фенилсалицилата — см. пропись 28.

Так как фенилсалицилат растворим в органических растворителях, смесь разделяют, извлекая его эфиром. После отгонки растворителя фенилсалицилат определяют по сложно-эфирной группе.

После извлечения фенилсалицилата висмута нитрат основной определяют в остатке трилонометрически.

При анализе жидких лекарственных форм разделение веществ проводят методом экстракции органическим растворителем, не смешивающимся с водой (эфир, хлороформ) в нейтральной среде или при других значениях pH. Такой подход к анализу является классическим.

Согласно закону Нернста, коэффициентом распределения вещества называется отношение концентраций, в которых определяемое вещество распределяется между 2 несмешивающимися фазами:

$$K_H(X) = \frac{C_\alpha(X)}{C_\beta(X)},$$

где K_H (X) — коэффициент распределения вещества X, не зависящий от концентрации;

C_α (X), C_β(X) — молярные концентрации растворенного вещества в фазах α и β соответственно.

Он зависит от природы вещества и растворителя, величины pH, температуры, но не зависит от исходной концентрации распределяющегося вещества и от наличия сопутствующих соединений.

Однократное извлечение анализируемого вещества органическим растворителем будет более полным, если объем водной фазы взят по возможности меньшим, а органического растворителя — большим. Лучшие результаты дает многократное извлечение относительно малыми порциями органического растворителя.

Для исключения попадания водной фазы в органическую (а вместе с ней и сопутствующих ингредиентов) последнюю обезвоживают высушенным при 120 °С натрия сульфатом.

Извлечение органическими растворителями позволяет селективно определять вещества в смеси, близкие по химическим свойствам, определять 2, а иногда и 3 компонента в одной пробе, повышает точность экспресс-анализа веществ, находящихся в смеси в малых количествах.

Способы извлечения веществ зависят от их природы.

Большинство солей алкалоидов и других органических оснований растворимы в воде и практически нерастворимы в органических растворителях, не смешивающихся с водой. Поэтому с помощью эфира, хлороформа можно отделять растворимые в них соединения (амидопирин, резорцин, фенобарбитал, кислоту ацетилсалициловую, бромкамфору и др.).

Некоторые соли алкалоидов и других оснований могут растворяться в органических растворителях. Например, папаверина гидрохлорид растворяется в хлороформе, но практически не растворяется в эфире. Часто сопутствующие ему вещества (амидопирин, фенобарбитал, кислота ацетилсалициловая) растворимы в обоих растворителях. Поэтому для отделения папаверина гидрохлорида от указанных соединений следует применять в качестве экстрагента эфир, а не хлороформ (пропись 30).

Пропись 30. *Папаверина гидрохлорида 0,03*
Фенобарбитала 0,02
Сахара 0,3.

Папаверина гидрохлорид медленно растворим в воде, растворим в хлороформе, нерастворим в эфире.

Фенобарбитал очень мало растворим в холодной воде, трудно растворим в кипящей воде и хлороформе, легко растворим в спирте и в растворах щелочей, растворим в эфире.

Сахар растворим в воде и нерастворим в органических растворителях.

Для определения смеси навеску порошка взбалтывают с эфиром, фильтруют, проверяя полноту извлечения фенобарбитала по отсутствию пятна после испарения части извлечения. Эфир отгоняют, остаток растворяют в спирте и фенобарбитал определяют алкалиметрически (см. пропись 25).

Остаток после извлечения фенобарбитала эфиром растворяют в воде и определяют папаверина гидрохлорид алкалиметрически:

$$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl + NaOH = C_{20}H_{21}NO_4 + NaCl + H_2O.$$

Основания алкалоидов растворимы в органических растворителях и мало растворимы в воде. Исключение составляют эфедрин, пилокарпин, кодеин, кофеин, растворяющиеся в воде. Некоторые органические основания могут растворяться и в воде, и в органических растворителях (амидопирин, антипирин, гексамети-

лентетрамин), причем растворимость в эфире, хлороформе может быть различной (пропись 31).

Пропись 31. *Раствора амидопирина 1% — 100,0 мл*
Кофеина-бензоата натрия 0,5
Гексаметилентетрамина 1,0.

Амидопирин растворим в эфире и хлороформе. Кофеин-бензоат натрия и гексаметилентерамин нерастворимы в эфире.

Данную смесь 3 органических оснований можно разделить, экстрагируя амидопирин эфиром (при этом кофеин-бензоат натрия и гексаметилентетрамин из водного раствора не экстрагируются). Амидопирин после отгонки растворителя определяют ацидиметрически (см. пропись 26).

Кофеин-бензоат натрия и гексаметилентерамин в водном растворе титруют в сумме ацидиметрически (индикатор — метиловый оранжевый) в присутствии эфира:

$$C_8H_{10}N_4O_2 \cdot C_6H_5COONa + HCl = C_8H_{10}N_4O_2 \cdot C_6H_5COOH + NaCl;$$

$$C_6H_{12}N_4 + HCl = C_6H_{12}N_4 \cdot HCl.$$

Далее кислоту бензойную оттитровывают в эфирном слое стандартным раствором натрия гидроксида и объем титранта пересчитывают на содержание кофеин-бензоата натрия. Содержание натрия бензоата в кофеин-бензоате натрия находится в пределах 58—62%, поэтому при определении данного лекарственного вещества в лекарственных формах по натрия бензоату титр рассчитывают по содержанию последнего в кофеин-бензоате натрия. Так, при содержании натрия бензоата 62% условный титр рассчитывают следующим образом:

$$T_{условн.} = \frac{0{,}01441 \cdot 100\%}{62\%} = 0{,}0232 \text{ г/мл},$$

где 0,01441 — количество натрия бензоата, г, соответствующее 1 мл 0.1 н. раствора кислоты хлороводородной.

Гексаметилентетрамин рассчитывают по разности объемов стандартных растворов кислоты и щелочи.

Основания алкалоидов чаще извлекают хлороформом из растворов, подщелоченных натрия гидроксидом, натрия карбонатом или аммиаком. При экстракции основания морфина или других оснований, содержащих в структуре фенольный гидроксил, а также те-

обромина, теофиллина для подщелачивания нельзя применять гидроксиды натрия или калия, так как при этом образуются соли, хорошо растворимые в воде.

Не рекомендуется использовать щелочи и при извлечении оснований, имеющих сложно-эфирную группу, так как последняя может легко гидролизоваться.

Некоторые органические основания (например, кофеин) не образуют с кислотами прочных солей и могут экстрагироваться хлороформом из подкисленных растворов.

Фенолы, хорошо растворимые в органических растворителях (резорцин, кислота салициловая и др.), в присутствии алкалоидов и их солей следует извлекать из подкисленных растворов. Например, броматометрическое определение резорцина нельзя проводить в присутствии новокаина или дикаина, поэтому необходимо предварительно извлечь резорцин эфиром (см. пропись 6, содержащую новокаина 0,05 г, резорцина 0,1 г, кислоты борной 0,2 г и воды для инъекций до 10,0 мл).

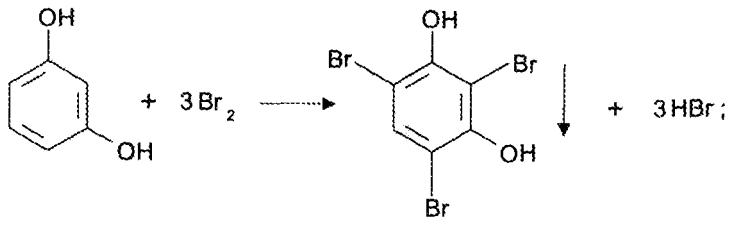
Новокаин очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Резорцин очень легко растворим в воде, спирте, легко растворим в эфире, очень мало растворим в хлороформе.

Кислота борная растворима в 25 частях воды, в 4 частях кипящей воды, в 25 частях спирта и медленно — в 7 частях глицерина.

Резорцин из подкисленного раствора экстрагируют эфиром и после отгонки последнего определяют броматометрически:

$$KBrO_3 + 5\ KBr + 6\ HCl = 3\ Br_2 + 6\ KCl + 3\ H_2O;$$



$$Br_2 + 2\ KI = I_2 + 2\ KBr;$$

$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 = 2\ NaI + Na_2S_4O_6.$$

Водный слой используют для определения новокаина и кислоты борной. Новокаин определяют нитритометрически (химизм — см. пропись 16).

Количество кислоты борной рассчитывают по разности объемов стандартных растворов натрия гидроксида и натрия нитрита, поскольку новокаин (как соль хлороводородной кислоты) также взаимодействует со щелочью:

$$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl + NaOH = C_{13}H_{20}N_2O_2 + NaCl + H_2O.$$

Химизм реакции между кислотой борной и натрия гидроксидом в присутствии глицерина — см. пропись 23.

Способность фенолов образовывать растворимые в воде феноляты используют при разделении полиалкалоидных смесей. Так, при добавлении натрия гидроксида к водному раствору гидрохлоридов морфина и хинина основание хинина переходит в эфирный (или хлороформный) слой, а натриевая соль морфина (по фенольному гидроксилу) остается в водной фазе.

Соли карбоновых кислот, сульфаниламидов, барбитуратов легко растворимы в воде и при щелочной реакции среды не извлекаются органическими растворителями. Поэтому в их присутствии можно извлекать хлороформом основания алкалоидов или другие органические основания.

Кислотные формы барбитуратов растворимы в эфире и других органических растворителях. При отделении фенобарбитала от сопутствующих веществ в порошках чаще всего используют эфир.

Солевые формы барбитуратов из микстур также экстрагируют эфиром после перевода их в кислотные формы с помощью растворов минеральных кислот.

Пропись 32. *Микстура Равкина:*
Настоя травы пустырника из 12,0 — 200,0 мл
Натрия бромида 3,0
Барбитал-натрия 2,0.

Барбитал-натрий экстрагируют эфиром из подкисленного раствора микстуры. Отделяют эфирный слой, пропуская его через безводный натрия сульфат. Эфир отгоняют, остаток растворяют в спирте и проводят алкалиметрическое титрование кислотной формы барбитала (химизм — см. пропись 25 на примере фенобарбитала).

Натрия бромид определяют по методу Фольгарда (см. пропись 19 на примере кальция хлорида и калия йодида).

Аналогичным образом можно перевести в эфир карбоновые кислоты, полученные при подкислении их солей. Так, при титровании стандартным раствором кислоты хлороводородной натрия бен-

зоата и натрия салицилата выделяются бензойная и салициловая кислоты, для экстрагирования которых необходимо применять эфир (см. пропись 11, содержащую натрия салицилата и натрия бензоата по 2,0 г и воды очищенной до 100,0 мл).

Сумму натриевых солей ароматических карбоновых кислот титруют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной в присутствии эфира:

$$C_6H_5COONa + HCl = C_6H_5COOH + NaCl;$$

$$C_6H_4(OH)COONa + HCl = C_6H_4(OH)COOH + NaCl.$$

Натрия салицилат (как фенол) определяют броматометрически или йодхлорметрически.

Количество натрия бензоата рассчитывают по разности между ацидиметрическим и окислительно-восстановительным титрованием с учетом различных величин M (1/z).

Если в порошках одновременно находятся растворимые и практически нерастворимые в воде вещества, в экспресс-анализе для их разделения можно использовать воду. Так отделяют анальгин от анестезина, кислоты ацетилсалициловой, фенацетина и ряда других лекарственных веществ.

Иногда воду, применяемую для разделения, насыщают малорастворимым компонентом («фенацетиновая вода»), чтобы практически исключить его растворение. Фильтр, на котором проводят разделение, должен быть плотным, чтобы не было проскока частиц малорастворимого вещества. Прием с использованием «фенацетиновой воды» применяют для разделения фенацетина и кофеина (пропись 33).

Пропись 33. *Кофеина 0,05*
Фенацетина 0,3.

Кофеин медленно растворим в воде (1:60), легко растворим в горячей воде и хлороформе, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире.

Фенацетин очень мало растворим в воде, трудно растворим в кипящей воде, растворим в спирте, мало растворим в эфире, хлороформе.

Навеску смеси обрабатывают водой, насыщенной фенацетином. Насыщенную фенацетином воду следует употреблять только после 24-часового настаивания, после чего в нее добавляют определенное

количество натрия бензоата для лучшего растворения кофеина (в виде кофеин-бензоата натрия). Смесь взбалтывают и фильтруют. Остаток на фильтре (фенацетин) растворяют в хлороформе, высушивают и определяют гравиметрическим методом.

Фильтрат подщелачивают раствором натрия гидроксида, экстрагируют из него кофеин хлороформом и определяют гравиметрически.

С помощью воды можно разделять и некоторые неорганические вещества (например, натрия гидрокарбонат и магния оксид). Многие из них также практически нерастворимы в органических растворителях (магния оксид, цинка сульфат, натрия тетраборат, висмута нитрат основной и др.) и при анализе с использованием эфира (хлороформа) остаются на фильтре (пропись 34).

Пропись 34. *Магния оксида*
Натрия гидрокарбоната по 0,25.

Магния оксид практически нерастворим в воде, свободной от углекислоты, и в спирте. Растворим в разведенных хлороводородной, серной, уксусной кислотах.

Натрия гидрокарбонат растворим в воде, нерастворим в спирте и эфире.

Навеску порошка взбалтывают с водой и фильтруют. Натрия гидрокарбонат количественно определяют в фильтрате ацидиметрически.

Магния оксид переносят с фильтра в колбу, растворяют в 0,1 н. растворе кислоты хлороводородной, добавляют аммиачный буферный раствор и определяют лекарственное вещество комплексонометрически.

Разделение смесей веществ, близких по растворимости, но различающихся по кислотно-основным свойствам

Для разделения смесей лекарственных веществ, растворимых в одних и тех же растворителях, но имеющих различные кислотно-основные свойства, используют химические реакции, в результате которых один из компонентов превращается в производное, обладающее иными химическими свойствами и иной растворимостью. С этой целью чаще проводят реакции нейтрализации или гидролиза.

Известно, что органические кислоты и основания при взаимодействии с растворами щелочей или кислот переходят в соответствующие соли, вследствие чего меняется их растворимость в органичес-

ких растворителях. В связи с этим для разделения лекарственных смесей, содержащих вещества I и III, I и V, III и V групп, используют экстракцию органическим растворителем из кислого или щелочного раствора.

Так как для анализа лекарственных веществ I и III групп часто используют методы кислотно-основного титрования, иногда удобно сочетать разделение смесей этих веществ с одновременным титрованием одного из компонентов. Таким образом из смеси веществ, растворенных в органическом растворителе, экстрагируют титрованным раствором кислоты или щелочи вещества основного или кислотного характера в присутствии соответствующего индикатора.

Максимальное разделение компонентов возможно при добавлении (для подавления гидролиза солей) избытка титранта после достижения точки эквивалентности. Для уменьшения ошибок при определении конкретного лекарственного вещества, остающегося в органическом растворителе, необходимо тщательно разделять несмешивающиеся фазы растворителей и органический слой тщательно промывать водой до нейтральной реакции (пропись 35).

Пропись 35. *Кислоты ацетилсалициловой 0,025*
Кофеина 0,05.

Для разделения ингредиентов используют извлечение кофеина хлороформом из щелочного раствора, в котором остается натриевая соль кислоты ацетилсалициловой. Предварительное разделение компонентов данной прописи необходимо, так как йодометрическому определению кофеина мешает кислота ацетилсалициловая.

Для определения кислоты ацетилсалициловой навеску смеси помещают в делительную воронку, прибавляют воду, хлороформ, 2—3 капли раствора фенолфталеина и быстро титруют, хорошо взбалтывая, 0,1 н. раствором натрия гидроксида. Быстрое титрование необходимо, чтобы предотвратить гидролиз сложно-эфирной группы, а хорошее взбалтывание — для полного перевода кислоты ацетилсалициловой в водную фазу в виде натриевой соли. После достижения точки эквивалентности добавляют несколько избыточных капель титрованного раствора щелочи для предотвращения гидролиза натриевой соли кислоты ацетилсалициловой и хлороформный слой отделяют от водного (химизм реакции кислоты ацетилсалициловой и натрия гидроксида — см. пропись 25).

Для определения кофеина хлороформ отгоняют и определяют лекарственное вещество в сухом остатке йодометрически:

$$C_8H_{10}N_4O_2 + 2\ I_2 + HI = C_8H_{10}N_4O_2 \cdot HI \cdot I_4.$$

Определение кофеина (как азотистого основания) в смеси с лекарственным веществом нейтрального характера (фенацетином) можно рассмотреть на примере прописи 33 (сравните обе методики). Компоненты смеси обладают примерно одинаковой растворимостью в воде и органических растворителях. При этом кофеин является слабым основанием, а фенацетин обладает нейтральным характером. Для разделения компонентов фенацетин подвергают кислотному гидролизу, в результате которого образуется *п*-фенетидин. Последний, обладая основными свойствами, образует соль, растворимую в воде и нерастворимую в органических растворителях.

Для определения кофеина навеску смеси кипятят с раствором кислоты хлороводородной и кофеин извлекают хлороформом. После отгонки растворителя кофеин определяют йодометрически (химизм — см. пропись 35) или ацидиметрически в неводной среде:

$$C_8H_{10}N_4O_2 + HClO_4 = C_8H_{11}N_4O_2 \cdot ClO_4.$$

Подкисленный водный раствор, оставшийся после извлечения кофеина, содержит гидрохлорид *п*-фенетидина, который может быть определен нитритометрически (химизм — см. пропись 16 на примере новокаина).

Разделение лекарственных веществ в мягких лекарственных формах

Для идентификации и количественного определения ингредиентов мягких лекарственных форм в экспресс-анализе используют методы, позволяющие проводить исследование в присутствии основы. В ряде случаев определяемое вещество приходится извлекать подходящим растворителем, чтобы освободиться от основы, мешающей анализу. Основа в зависимости от природы может оказывать активное действие на скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества.

Животные жиры (ланолин), растительные масла (масло какао, подсолнечное, персиковое и другие косточковые масла), углеводороды (вазелин, вазелиновое масло) относятся к числу гидрофобных основ. Они не растворяются в воде и этаноле, но хорошо растворяются в неполярных растворителях (хлороформ, эфир, гексан, бензол).

Для достижения полноты отделения лекарственного вещества важно правильно подобрать растворитель, учитывая при этом свойства не только анализируемого вещества, но и основы. Резорцин, калия йодид, кислота борная, димедрол и другие водорастворимые вещества можно извлекать водой, тогда как анестезин, оксиды цинка, магния и другие лучше извлекать кислотой хлороводородной, разведенной в виде соответствующих гидрохлоридов. Так поступают при извлечении анестезина и цинка оксида из мягкой лекарственной формы (пропись 36).

Пропись 36. *Анестезина 5,0*
Цинка окиси
Талька по 10,0
Аэросила 5,0
Масла подсолнечного до 100,0.

Методика. Анестезин. 0,5 г мази помещают в коническую колбу, добавляют 5 мл кислоты хлороводородной разведенной, 10 мл воды и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5–7 мин, охлаждают и фильтруют через вату в коническую колбу. К фильтрату добавляют 0,5 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1 М раствором натрия нитрита при температуре 18–20 °С, прибавляя его по 0,3 мл в начале титрования, а в конце титрования (за 0,2 мл до точки эквивалентности) — по 1 капле до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое (химизм — см. пропись 16 на примере новокаина).

Параллельно проводят контрольный опыт на индикаторы.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г $C_9H_{11}NO_2$ (анестезина).

$$X_{\text{анестезин, г}} = \frac{(V_{NaNO_2\ o.o} - V_{NaNO_2\ к.о}) \cdot k_{NaNO_2} \cdot T_{NaNO_2/\text{анестезин}} \cdot 100{,}0}{0{,}5}$$

Цинка окись. 0,5 г мази помещают в коническую колбу, прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной разведенной, 10 мл воды, кипятят на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают и фильтруют через вату в коническую колбу. Фильтрат нейтрализуют раствором аммиака (индикатор метиловый красный), прибавляют 5–7 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси кислотного хром-черного специального и титруют 0,05 М раствором трилона Б до появления синего окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,004069 г ZnO.

$$X_{ZnO,\ г} = \frac{V_{Тр.\ Б} \cdot k_{Тр.\ Б} \cdot T_{Тр.\ Б/ZnO} \cdot 100{,}0}{0{,}5}.$$

При подборе какой-либо кислоты в качестве растворителя следует помнить о свойствах анализируемых веществ. Например, хлористоводородные соли висмута мало растворимы. Поэтому для извлечения ксероформа, висмута нитрата основного, дерматола необходимо использовать кислоту азотную.

Количественный анализ суппозиториев, содержащих новокаин и ксероформ, иллюстрирует пропись 37.

Пропись 37. *Экстракта белладонны 0,015*
Новокаина
Ксероформа по 0,12
Масла какао 1,0.

Новокаин. К 0,3 г навески суппозиториев прибавляют по 0,2 мл хлороформа и кислоты хлороводородной разведенной, 10 мл воды и перемешивают в течение 3–5 мин до растворения основы и новокаина. Затем прибавляют 0,2 г калия бромида, 2 капли раствора тропеолина 00, 1 каплю раствора метиленового синего и титруют 0,1 М раствором натрия нитрита при 18–20 °С, прибавляя его по 0,3 мл в минуту в начале титрования, а в конце титрования (за 0,2 мл до точки эквивалентности) – по 1 капле в минуту до перехода красно-фиолетового окрашивания в голубое (химизм – см. пропись 16).

Параллельно проводят контрольный опыт на индикаторы.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,02728 г $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ (новокаина).

$$X_{\substack{\text{новокаин} \\ \text{г/1 суппозиторий}}} = \frac{(V_{\substack{NaNO_2 \\ о.о}} - V_{\substack{NaNO_2 \\ к.о}}) \cdot k_{NaNO_2} \cdot T_{NaNO_2/\text{новокаин}} \cdot 1{,}255}{0{,}3}.$$

Ксероформ. 0,3 г навески суппозиториев помещают в коническую колбу, добавляют 2 мл азотной кислоты разведенной, 5 мл пергидроля и кипятят в течение 5–7 мин. Смесь охлаждают, прибавляют 10 мл воды, 2 мл хлороформа, 3–4 капли раствора ксиленолового оранжевого и титруют 0,05 М раствором трилона Б до перехода красного окрашивания водного слоя в желтое.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01165 г Bi_2O_3, коэффициент пересчета на ксероформ 1,91.

$$X_{\substack{Bi_2O_3 \\ г/1\ суппозиторий}} = \frac{V_{Тр.\ Б} \cdot k_{Тр.\ Б} \cdot T_{Тр.\ Б/Bi_2O_3} \cdot 1{,}255}{0{,}3}.$$

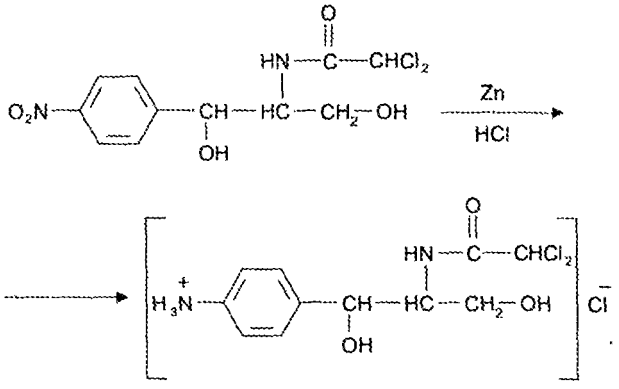
Растворимость фурацилина повышается в присутствии натрия хлорида, поэтому для извлечения лекарственного вещества из мягкой лекарственной формы используют 0,9% раствор натрия хлорида.

Для анализа левомицетина вещество обрабатывают раствором кислоты хлороводородной с добавлением цинковой пыли. В результате нитрогруппа в молекуле лекарственного вещества восстанавливается до первичной ароматической аминогруппы и растворимость образовавшегося соединения значительно повышается в присутствии кислоты (пропись 38).

Пропись 38. *Мазь левомицетиновая 0,5%.*

Методика. К 1,5 г мази прибавляют 5 мл кислоты хлороводородной разведенной и нагревают на водяной бане до расплавления основы. После охлаждения водное солянокислое извлечение отделяют от основы и фильтруют. Экстракцию кислотой повторяют еще 2 раза по 5 мл, фильтруя через тот же фильтр.

К фильтрату добавляют 2 мл кислоты хлороводородной концентрированной, 0,25 г цинковой пыли и нагревают на водяной бане 15 мин. После охлаждения жидкость фильтруют. Колбу и фильтр промывают 40 мл воды, присоединяя ее к основному фильтрату, и далее проводят нитритометрическое определение аминопроизводного левомицетина.



Титрант – 0,02 М раствор натрия нитрита; химизм – см. прописъ 16 на примере новокаина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора натрия нитрита соответствует 0,006462 г $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ (левомицетина).

$$X_{\text{левомицетин, \%}} = \frac{(V_{NaNO_2\ 0.0} - V_{NaNO_2\ K.0}) \cdot k_{NaNO_2} \cdot T_{NaNO_2/\text{левомицет.}} \cdot 100\%}{1{,}5}.$$

При анализе мазей, содержащих оксиды металлов, карбонаты, анестезин и другие вещества, растворимость которых повышается в присутствии кислот, последние нужно добавлять в необходимом количестве и нагревать на водяной бане не только до расплавления основы, но несколько дольше, чтобы исследуемое вещество провзаимодействовало с кислотой.

Более длительно нагревают мягкую лекарственную форму и при извлечении веществ, мало растворимых в воде (кислота борная, кислота салициловая, левомицетин и др.).

В полученном извлечении исследуют вещества с помощью соответствующих реакций подлинности и методов количественного определения.

В мягких лекарственных формах определение чаще проводят в присутствии основы. Исследуемые вещества растворяют при нагревании на водяной бане в соответствующих растворителях (вода, кислоты и др.). После охлаждения прибавляют эфир или хлороформ для растворения основы и титруют.

Основы часто не бывают нейтральными. Поэтому при кислотно-основном титровании желательно ставить контрольный опыт или учитывать поправку, установленную на данную партию основы.

Титрование окислительно-восстановительными методами в присутствии основы не рекомендуется, поскольку последняя также может вступать во взаимодействие с титрантом.

Тема 19

ВАЛИДАЦИЯ ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДОВ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВАЛИДАЦИИ

Одним из аспектов формирования гармонизированных требований к качечтву ЛС является внедрение валидированных методик.

Валидация метода (Method validation) – это подтверждение обоснованности выбора метода для определения показателей и норм качества фармацевтической продукции по каждому разделу НД.

Валидация позволяет гарантировать, что аналитическая методология является точной, специфичной, воспроизводимой и правильной в пределах диапазона, в котором анализируется объект – ЛС. Валидация – это «процесс обеспечения обоснованного доказательства, что данный метод делает то, для чего он предназначен». Валидация аналитического метода проводится с целью подтверждения его адекватности цели использования.

ПАРАМЕТРЫ ВАЛИДАЦИИ (ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ)

Правильность (точность) аналитического метода характеризует близость результатов испытаний, полученных данным методом, к истинному значению.

При количественном определении лекарственного вещества этот параметр может быть установлен путем применения аналитического метода к анализируемому объекту с использованием стандарта известной степени чистоты или путем сравнения результатов, по-

лученных предлагаемой аналитической методикой, с результатами, полученными другой независимой методикой, правильность которой известна.

В случае количественного определения вещества в лекарственной форме правильность аналитической методики устанавливается по результатам ее применения к анализу модельной смеси, включающей все компоненты лекарственной формы.

Правильность методики количественного определения идентифицированных примесных соединений устанавливается по результатам анализа методом добавок. При отсутствии образцов примесных соединений или в случаях, когда структура их не установлена, правильность предлагаемой методики их определения должна быть подтверждена результатами анализа другой аналитической методикой с охарактеризованной правильностью.

Правильность должна быть оценена на основе не менее чем 9 определений при минимум 3 уровнях концентраций в пределе аналитической области (например, 3 повторности определения для 3 аналитических концентраций).

Воспроизводимость аналитического метода характеризует степень совпадения результатов индивидуальных испытаний при многократном его использовании. Она выражается величиной стандартного отклонения, коэффициентом вариации и доверительным интервалом и устанавливается при количественном определении не менее 9 аликвот образца, позволяющем статистически рассчитать эти параметры.

Воспроизводимость определяется в процессе разработки методики, характеризует надежность анализа в выбранных параметрах метода. Если измерения подвержены вариациям в условиях анализа, в методику должно быть включено соответствующее примечание.

Воспроизводимость хроматографических методик должна гарантироваться параметрами пригодности системы.

Межлабораторная воспроизводимость аналитического метода показывает степень воспроизводимости результатов испытаний, выполненных в различных лабораториях на соответствующем оборудовании, разными аналитиками, в разное время.

Специфичность аналитического метода определяется его способностью достоверно определять лекарственное вещество в присутствии примесных и вспомогательных веществ.

Специфичность оценивается при валидации методов, применяемых для идентификации лекарственных веществ, определения

примесей, установления количественного содержания вещества в образце и лекарственной форме.

Специфичность методик, применяемых для каждого из этих испытаний, достигается использованием стандартных образцов и может быть дополнительно подтверждена методом добавок соответствующих количеств лекарственного вещества и/или примесей, вспомогательных веществ. В случаях, когда примесные соединения не идентифицированы, специфичность предлагаемой методики должна быть обоснована результатами определений другим, независимым валидным методом.

Предел обнаружения выражается минимальным содержанием анализируемого вещества в образце, которое может быть обнаружено с помощью данной методики. Эта величина характеризует способность аналитической методики определять концентрации вещества выше и ниже требуемого уровня. Предел обнаружения обычно выражается как концентрация анализируемого вещества (например, в процентах или долях на миллион — ppm) в образце и используется главным образом для испытаний на чистоту.

Для неинструментальных методов предел обнаружения устанавливается визуально. В случае использования инструментальных методов, имеющих фоновый сигнал, устанавливается минимальная концентрация, при которой анализируемое вещество может быть достоверно обнаружено. В таких случаях соотношение аналитического сигнала анализируемой пробы и фона составляет 2:1 или 3:1.

Предел обнаружения для инструментальных методов может быть установлен расчетным путем с использованием величины стандартного отклонения и угла наклона калибровочной кривой.

Предел количественного определения — это минимальное содержание анализируемого вещества, которое может быть количественно определено с приемлемой точностью и воспроизводимостью. Предел количественного определения выражается как концентрация анализируемого вещества в образце (в процентах, ppm). Данный параметр характеризует методику количественного определения низких концентраций вещества в образце (например, примесей в лекарственном веществе или лекарственных формах).

Установление предела количественного определения может проводиться визуально как для инструментальных, так и для неинструментальных методов, а также расчетным путем на основании величины стандартного отклонения и угла наклона калибровочной кривой.

Линейная зависимость устанавливается на основании результатов испытаний, которые пропорциональны концентрации анализируемого вещества в образце в пределах аналитической методики. Линейность результатов может быть представлена графически в виде зависимости аналитических сигналов от концентрации вещества (не менее 5).

Аналитическая методика должна быть охарактеризована следующими параметрами для подтверждения линейности: коэффициент регрессии, угол наклона линии регрессии и остаточная сумма площадей.

Аналитическая область методики, в пределах которой соблюдается линейная зависимость, охватывает интервал между верхним и нижним пределами анализируемого вещества (включая эти пределы), в интервале которых данная методика обеспечивает его определение с требуемыми воспроизводимостью и точностью.

Аналитическая область обычно выражается в тех же единицах, что и результаты испытаний, полученных с помощью данной методики, – в процентах, миллионных долях.

Аналитическая область методики составляет:

- для количественного содержания анализируемого вещества в образце или лекарственной форме: 80–120% от определяемой величины;
- для показателя «однородность дозирования по содержанию»: 70–130% от определяемой величины;
- для показателя «Растворение»: ±20% от предела, регламентированного НД;
- для содержания примесных продуктов: 50–120% от регламентированных норм.

Для фармакологически активных или токсичных примесей предел количественной оценки должен быть соразмерен уровню, на котором примесь должна контролироваться. Если установление количественного содержания и контроль примесей выполняются одновременно и при этом используется 100% стандартный образец, линейность должна охватывать область «от установленного уровня до 120% от уровня ее содержания», регламентированного НД.

Пригодность системы – это интегральная часть многих аналитических методик, которая показывает надежность анализа в заданных условиях его проведения. Параметры пригодности системы обеспечивают соблюдение валидности метода в случаях, когда в процессе анализа возможны некоторые внутрилабораторные изменения условий анализа. Например, для метода ВЭЖХ в наибольшей степени подвергаются изменениям стабильность аналитичес-

ких растворов, pH подвижной фазы, ее состав, различные серии колонок, температура, скорость потока.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Валидация фармакопейных методов проводится на этапе подготовки НД на новые ЛС или при пересмотре их в дальнейшем.

Валидации подвергаются аналитические методы, применяемые для:

1) идентификации лекарственного вещества;

2) установления пределов содержания примесей родственных соединений, тяжелых металлов, остаточных органических растворителей;

3) количественного определения:

а) лекарственного вещества;

б) лекарственного вещества (веществ) в составе лекарственных форм;

в) индивидуальных примесей и суммы примесных продуктов;

г) консервантов.

Ревалидация необходима в случаях, когда произошли изменения в синтезе лекарственного вещества; составе лекарственного средства; аналитической методике.

Степень значимости каждого из параметров валидации представлена в табл. 73.

Таблица 73. ***Степень значимости параметров валидации***

Аналитический рабочий параметр	**Подлинность**	**Чистота**	***Количественное определение***
Правильность	+	+++	+++
Воспроизводимость	+	+++	+++
Специфичность	+++	+++	++
Предел обнаружения	+	+++	+++
Предел количественного определения	–	+++	+++
Линейная зависимость	+	++	+++
Аналитическая область методики	+	++	+++
Межлабораторная воспроизводимость	++	+++	+++

Примечание: – не значим, + имеет значение, ++ имеет большое значение, +++ имеет очень большое значение.

Приложение

ВОПРОСЫ, ЗАДАЧИ, ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

ТЕМА 1

Вопросы для самоподготовки

1. Государственная фармакопея (введение, общие и частные статьи).

Структура статей на ЛС.

Унификация требований к анализу ЛС (общие ФС).

2. Определение чистоты ЛС:

а) характеристика внешнего вида лекарственных веществ. Возможные изменения при неправильном хранении;

б) причины присутствия примесных соединений и ионов в ЛС;

в) характеристика примесей, которые должны отсутствовать в лекарственных веществах, а также примесей, количество которых ГФ регламентирует в лекарственных веществах. Эталонный и безэталонный методы определения примесных соединений и ионов. Эталоны цветности, мутности, эталоны на примесные ионы и примесные вещества;

г) определение прозрачности и цветности растворов лекарственных веществ;

д) определение кислотности, щелочности, pH;

е) определение примесей ионов. Реакции обнаружения и условия проведения реакций на ионы (хлориды, сульфаты, аммония, кальция, железа, цинка, тяжелых металлов, мышьяка).

3. Вода очищенная и вода для инъекций. Требования к чистоте. Условия хранения.

Тестовые задания

1. Хлорид-ионы обнаруживают:

а) раствором серебра нитрата водным; б) раствором серебра нитрата в присутствии аммиака; в) раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной; г) раствором серебра нитрата в присутствии кислоты серной.

2. Один из перечисленных ионов дает белый осадок с раствором бария хлорида в присутствии кислоты хлороводородной:

а) нитрат-ион; б) сульфат-ион; в) фосфат-ион; г) сульфид-ион.

3. Синее окрашивание раствора в присутствии аммиака дает:

а) ион серебра; б) ион цинка; в) ион железа; г) ион меди.

4. Розовая окраска калия перманганата исчезает:

а) в присутствии кислоты азотной; б) в присутствии кислоты серной; в) в присутствии натрия сульфата и кислоты серной; г) в присутствии натрия нитрита и кислоты серной.

5. Из перечисленных лекарственных веществ проявляют как окислительные, так и восстановительные свойства:

а) калия перманганат; б) водорода пероксид; в) натрия нитрит; г) калия йодид.

6. Ион аммония можно обнаружить:

а) раствором бария хлорида; б) реактивом Несслера; в) раствором калия йодида; г) раствором калия перманганата.

7. Кислую реакцию среды имеет раствор:

а) натрия гидрокарбоната; б) кальция хлорида; в) цинка сульфата; г) натрия хлорида.

8. Одно из лекарственных веществ темнеет при действии восстановителей:

а) калия иодид; б) серебра нитрат; в) натрия бромид; г) фенол.

9. Одно из лекарственных веществ при хранении розовеет вследствие окисления:

а) резорцин; б) натрия хлорид; в) серебра нитрат; г) бария сульфат для рентгеноскопии.

10. Внешний вид «резорцина» изменился при хранении вследствие окисления. Метод для определения допустимого предела изменения данного лекарственного вещества:

а) определение pH; б) определение степени мутности; в) определение окраски; г) определение золы.

11. Одним из перечисленных реактивов можно определить примесь йодидов в ЛС калия бромид, основываясь на различной способности этих двух веществ к окислению:

а) калия перманганат; б) железа (III) хлорид; в) раствор йода; г) серебра нитрат.

12. Одно из перечисленных лекарственных веществ при хранении изменяет внешний вид вследствие потери кристаллизационной воды:

а) кальция хлорид; б) меди сульфат; в) натрия йодид; г) калия хлорид.

13. Одним из перечисленных реактивов можно открыть примесь броматов в ЛС калия бромид:

а) серебра нитрат; б) кислота серная; в) бария хлорид; г) аммония оксалат.

14. ГФ требует определять цветность ЛС калия бромид, так как данное вещество может:

а) восстанавливаться; б) окисляться; в) подвергаться гидролизу; г) взаимодействовать с углекислотой воздуха с образованием окрашенных продуктов.

15. Одним из перечисленных реактивов можно открыть примесь йодатов в ЛС калия йодид:

а) аммония оксалат; б) натрия гидроксид; в) раствор аммиака; г) кислота хлороводородная.

ТЕМА 2

Вопросы для самоподготовки

1. Опишите физические и химические свойства натрия хлорида, натрия бромида и калия йодида. Сравните их восстановительные свойства и укажите, как эти свойства используют в анализе подлинности данных препаратов.

2. Приведите состав спиртового раствора йода 5%. Дайте ему обоснование. Напишите реакции, лежащие в основе метода количественного определения препарата, формулы расчета M (1/z), титриметрических факторов пересчета и содержания компонентов.

3. Приведите известные вам методы аргентометрического количественного определения лекарственных веществ группы галогенидов. Укажите сущность каждого метода (способы титрования, определение точки эквивалентности, формулы расчета).

4. Укажите предпосылки применения перекисных соединений в медицине. Приведите известные вам препараты водорода пероксида.

5. Приведите химические свойства водорода пероксида с указанием их использования в анализе качества его препаратов.

6. Укажите химические основы стабилизации растворов водорода пероксида и укажите условия их хранения.

7. Перечислите физические и химические свойства натрия тиосульфата и опишите их использование в анализе качества данного лекарственного вещества (подлинность, чистота, количественное определение).

Условия стабилизации растворов натрия тиосульфата для инъекций. Хранение.

8. Укажите свойства натрия тиосульфата, на каких основано его использование в качестве противоядия при отравлении тяжелыми металлами и при чесотке.

9. Укажите сущность способов обнаружения примесей хлоридов, тяжелых металлов и сульфитов в натрия тиосульфате. Напишите уравнения соответствующих реакций.

10. Приведите физические и химические свойства натрия нитрита и укажите возможность их использования при анализе качества препарата. Хранение. Применение.

11. Укажите особенности фармакопейного метода количественного определения натрия нитрита.

Тестовые задания

1. Окрашенным лекарственным веществом является:

а) йод; б) калия хлорид; в) натрия хлорид; г) натрия йодид.

2. При добавлении к раствору лекарственного вещества кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака:

а) натрия йодид; б) калия йодид; в) натрия хлорид; г) раствор йода спиртовый 5%.

3. При добавлении к раствору лекарственного вещества раствора хлорамина в присутствии кислоты хлороводородной и хлороформа (при взбалтывании) хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет:

а) калия йодид; б) натрия хлорид; в) натрия фторид; г) натрия бромид.

4. При взаимодействии кислоты хлористоводородной разведенной с марганца (IV) оксидом выделяется:

а) кислород; б) хлор; в) хлора (I) оксид; г) хлора (VII) оксид.

5. Примесь йодидов в препаратах калия бромид и натрия бромид определяют реакцией с:

а) серебра нитратом; б) хлорамином; в) кислотой серной концентрированной; г) железа (III) хлоридом.

6. В химических реакциях проявляют свойства как окислителя, так и восстановителя:

а) калия йодид; б) натрия нитрит; в) раствор водорода пероксида; г) натрия хлорид.

7. При добавлении растворов ализаринсульфоната натрия и циркония нитрата к раствору какого лекарственного вещества возникает красное, переходящее в желтое, окрашивание:

а) натрия хлорида; б) калия хлорида; в) натрия фторида; г) натрия йодида.

8. При добавлении растворов кислоты винокаменной и натрия ацетата к раствору какого лекарственного вещества постепенно выпадает белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и щелочах:

а) калия хлорида; б) натрия фторида; в) кислоты хлористоводородной разведенной; г) натрия бромида.

9. От прибавления к подкисленному раствору калия бромида нескольких капель раствора железа (III) хлорида и раствора крахмала появляется синее окрашивание. Это свидетельствует о наличии в лекарственном средстве примеси:

а) сульфатов; б) йодидов; в) броматов; г) хлоридов.

10. От прибавления к раствору натрия бромида кислоты серной концентрированной раствор окрашивается в желтый цвет. Это свидетельствует о наличии примеси:

а) броматов; б) йодидов; в) сульфатов; г) хлоридов.

11. От прибавления к раствору калия хлорида кислоты серной разведенной наблюдается помутнение. Это свидетельствует о наличии в ЛС следующей примеси:

а) солей бария; б) солей железа; в) солей аммония; г) хлоридов.

12. К раствору ЛС прибавляют раствор йодида калия и титруют раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания без индикатора. Это метод количественного определения:

а) раствора йода спиртового 10%; б) кислоты хлористоводородной разведенной; в) натрия хлорида; г) натрия бромида.

13. К раствору лекарственного вещества добавляют уксусный ангидрид, кипятят, охлаждают и титруют кислотой хлорной. Это метод количественного определения:

а) натрия хлорида; б) натрия фторида; в) натрия бромида; г) натрия йодида.

14. Необходимым условием титрования лекарственных веществ группы хлоридов и бромидов методом Мора является:

а) кислая реакция среды; б) щелочная реакция среды; в) присутствие кислоты азотной; г) реакция среды близкая к нейтральной.

ТЕМА 3

Вопросы для самоподготовки

1. Напишите формулы лекарственных веществ, производных солей кислоты угольной — натрия гидрокарбоната и лития карбоната. Опишите внешний вид, дайте характеристику растворимости данных лекарственных веществ.

Укажите причины изменения состава натрия гидрокарбоната при неправильном хранении.

2. Опишите химические свойства натрия гидрокарбоната и лития карбоната. Приведите общую реакцию на гидрокарбонат- и карбонат-ионы, а также реакции, позволяющие отличать эти ионы один от другого.

Приведите реакции подлинности на катионы натрия и лития.

3. Укажите способ определения примеси карбонатов в натрия гидрокарбонате.

Приведите методы количественного определения натрия гидрокарбоната и лития карбоната. Напишите уравнения соответствующих реакций и расчетные формулы.

4. Опишите свойства бария сульфата для рентгеноскопии (внешний вид, растворимость в воде и других средах).

Как проводят анализ подлинности, чистоты и количественного определения препарата?

Укажите условия хранения препарата.

5. Охарактеризуйте свойства (внешний вид, растворимость) лекарственных веществ группы магния (магния окись, магния сульфат). Напишите общие и частные реакции, характеризующие подлинность данных препаратов.

6. Комплексонометрия — общий метод количественного определения препаратов группы щелочно-земельных и других металлов. Перечислите условия проведения метода для препаратов группы магния. Укажите причину возможных отклонений в количествен-

ном содержании препаратов группы магния в связи с их изменением из-за неправильного хранения.

7. Напишите формулы и охарактеризуйте физико-химические свойства препаратов группы кальция (кальция сульфат, кальция хлорид). Какие изменения внешнего вида возможны для указанных препаратов при неправильном хранении?

Укажите связь состава $CaSO_4 \cdot {}^1/_2H_2O$ с возможностью его применения в медицине.

8. Приведите общие и частные реакции, характеризующие подлинность кальция хлорида и кальция сульфата. Анализ чистоты данных лекарственных веществ.

Укажите особенности комплексонометрического количественного определения препаратов группы кальция.

9. Охарактеризуйте внешний вид и растворимость кислоты борной и натрия тетрабората. Укажите возможные изменения внешнего вида натрия тетрабората при хранении.

Какими способами можно отличить натрия тетраборат от кислоты борной?

Напишите уравнения, лежащие в основе методов количественного определения указанных препаратов. Приведите формулы расчета М (1/z) и титра для каждого препарата.

Тестовые задания

1. Щелочную реакцию среды водного раствора имеют:

а) натрия хлорид; б) магния сульфат; в) натрия тетраборат; г) натрия гидрокарбонат.

2. Кислую реакцию среды водного раствора имеют:

а) натрия тетраборат; кислота хлористоводородная; в) кальция хлорид; г) кислота борная.

3. Выделение пузырьков газа наблюдают при добавлении кислоты хлороводородной к:

а) лития карбонату; б) магния сульфату; в) натрия тетраборату; г) раствору водорода пероксида.

4. Примесь минеральных кислот в кислоте борной можно определить по:

а) фенолфталеину; б) лакмусу красному; в) метиловому оранжевому; г) лакмусу синему.

5. Количество примеси карбонатов в натрия гидрокарбонате устанавливают:

а) титрованием кислотой; б) по реакции с насыщенным раствором магния сульфата; в) по окраске фенолфталеина; г) прокаливанием.

6. Бария сульфат для рентгеноскопии:

а) растворим в кислоте хлороводородной; б) растворим в щелочах; в) растворим в аммиаке; г) нерастворим в воде, кислотах и щелочах.

7. Количественное определение натрия гидрокарбоната проводят методом:

а) алкалиметрии; б) ацидиметрии (прямое титрование); в) ацидиметрии (обратное титрование); г) комплексонометрии.

8. При растворении в воде подвергаются гидролизу:

а) натрия нитрит; б) кальция хлорид; в) натрия гидрокарбонат; г) натрия тетраборат.

9. Количественное определение ацидиметрическим методом (обратное титрование) проводят для:

а) натрия тетрабората; б) натрия гидрокарбоната; в) лития карбоната; г) натрия нитрита.

10. В препаратах кальция катион Ca^{2+} можно доказать по:

а) окрашиванию пламени; б) реакции с аммиакаом; в) реакции с аммония оксалатом; г) реакции с кислотой хлороводородной.

11. Общими реакциями на препараты бора являются:

а) образование сложного эфира с этанолом; б) реакция с кислотой хлороводородной; в) реакция с куркумином; г) реакция с аммония оксалатом.

12. При неправильном хранении изменяют свой внешний вид:

а) натрия тетраборат; б) калия йодид; в) кальция хлорид; г) магния сульфат.

13. В виде инъекционных растворов применяются:

а) магния сульфат; б) кальция хлорид; в) натрия хлорид; г) натрия тетраборат.

14. С помощью метода комплексонометрии количественно определяют:

а) магния сульфат; б) кальция хлорид; в) лития карбонат; г) натрия тетраборат.

15. Завышенный результат количественного определения вследствие неправильного хранения может быть у:

а) кальция хлорида; б) натрия тетрабората; в) магния сульфата; г) кислоты борной.

16. При количественном определении кислоты борной для усиления кислотных свойств добавляют:

а) глицерин; б) спирт этиловый; в) раствор аммиака; г) хлороформ.

17. Не пропускает рентгеновские лучи и применяется при рентгенологических исследованиях:

а) лития карбонат; б) натрия тетраборат; в) бария сульфат; г) кислота борная.

18. Доказательство иона лития проводят реакцией с:

а) сульфат-ионом; б) фосфат-ионом в кислой среде; в) фосфат-ионом в щелочной среде; г) фосфат-ионом в нейтральной среде.

19. Общей реакцией на натрия гидрокарбонат и лития карбонат является реакция с:

а) кислотой хлороводородной; б) раствором натрия гидроксида; в) раствором аммиака; г) реакция окрашивания пламени в желтый цвет.

20. В отличие от натрия гидрокарбоната, используемого для приема внутрь, натрия гидрокарбонат, используемый в инъекционных растворах, должен:

а) не содержать примеси хлоридов; б) быть бесцветным; в) быть прозрачным; г) иметь нейтральную реакцию среды.

21. Для доказательства бария сульфата для рентгеноскопии препарат предварительно:

а) растворяют в кислоте; б) растворяют в щелочи; в) кипятят с кислотой; г) кипятят с натрия карбонатом.

22. Характерную окраску пламени дают:

а) кальция хлорид; б) натрия гидрокарбонат; в) лития карбонат; г) магния сульфат.

23. Осадки гидроксидов с аммиаком дают:

а) магния сульфат; б) кальция хлорид; в) лития карбонат; г) бария сульфат.

24. С кислотой хлороводородной реагируют:

а) натрия тиосульфат; б) натрия гидрокарбонат; в) бария сульфат; г) лития карбонат.

25. Примесь фосфатов в бария сульфате для рентгеноскопии определяют с:

а) молибдатом аммония; б) молибдатом аммония в щелочной среде; в) молибдатом аммония в азотнокислой среде; г) сульфатом магния.

26. Пламенем с зеленой каймой горит спиртовый раствор:

а) кальция хлорида; б) кислоты борной; в) натрия тетрабората; г) лития карбоната.

ТЕМА 4

Вопросы для самоподготовки

1. Назовите лекарственные вещества изучаемой группы: а) нерастворимые в воде; б) имеющие окраску.

2. Дайте объяснение изменению внешнего вида серебра нитрата, меди сульфата и железа (II) сульфата при несоблюдении условий их хранения.

3. Обоснуйте, почему для цинка оксида ГФ регламентирует показатель потери массы при прокаливании.

4. Объясните, почему водные растворы цинка сульфата, меди сульфата, железа сульфата имеют кислую реакцию среды? Напишите уравнения реакций.

5. Приведите общие реагенты, которые можно применить для определения подлинности лекарственных веществ изучаемой группы. Приведите уравнения реакций.

6. Напишите уравнения специфических реакций, с помощью которых можно определить подлинность висмута нитрата основного, соединений цинка, серебра, меди, железа.

7. Назовите реактив, который получают в результате взаимодействия висмута нитрата основного с калия йодидом в определенных условиях. В анализе каких соединений он используется?

8. Какой общий реагент используют для доказательства наличия ионов цинка и при определении соединений цинка в ЛС как примеси? Какой ион мешает определению примеси соединений цинка в ЛС, как его устраняют? Напишите уравнения реакций.

9. Дайте обоснование применения кислоты сульфосалициловой в качестве реактива для определения примеси соединений железа в ЛС. Почему данный реактив не применяют для определения подлинности железа (II) сульфата?

10. Почему водные растворы колларгола и протаргола не дают реакции на ион серебра? Какими реакциями можно доказать наличие атомов серебра и белка в этих препаратах? Напишите уравнения реакций.

11. Обоснуйте, почему применяется раствор аммиака при определении: а) примеси соединений меди в висмута нитрате основном; б) примесей соединений железа, алюминия, меди в цинке сульфате; в) примесей висмута, меди, свинца в серебра нитрате. Напишите уравнения реакций.

12. Приведите общий метод количественного определения для висмута нитрата основного и соединений цинка. Дайте объяснение различным условиям проведения количественного определения лекарственных веществ, производных висмута и цинка.

13. При количественном определении кислоты борной методом нейтрализации в глазных каплях состава:

цинка сульфата 0,03
кислоты борной 2% — 10,0

добавляют раствор калия (II) гексацианоферрата для осаждения цинка сульфата. Дайте этому обоснование и напишите уравнения реакций.

14. Назовите методы количественного определения меди сульфата и железа (II) сульфата по НД. Дайте им обоснование и напишите соответствующие уравнения реакций.

15. Дайте обоснование предварительного проведения минерализации при количественном определении протаргола и колларгола. Укажите условия проведения минерализации. Напишите уравнения реакций количественного определения.

Тестовые задания

1. Кислую реакцию среды водного раствора имеют препараты:

а) цинка сульфат; б) серебра нитрат; в) натрия гидрокарбонат; г) кальция хлорид.

2. В химическом отношении продуктом гидролиза является:

а) натрия тиосульфат; б) висмута нитрат основной; в) бария сульфат; г) натрия тетраборат.

3. Перечисленные лекарственные вещества, кроме одного, могут проявлять в химических реакциях свойства восстановителя:

а) водорода пероксид; б) железа (II) сульфат; в) калия йодид; г) серебра нитрат.

4. С раствором аммиака комплекс синего цвета образует лекарственное вещество:

а) серебра нитрат; б) цинка сульфат; в) висмута нитрат основной; г) меди сульфат.

5. С калия йодидом в водном растворе образует осадок, растворяющийся в избытке реактива:

а) висмута нитрат основной; б) серебра нитрат; в) меди сульфат; г) железа сульфат.

6. Для проведения испытания подлинности и количественного определения препарата требуется предварительная минерализация:

а) висмута нитрата основного; б) протаргола; в) цинка оксида; г) бария сульфата.

7. При количественном определении железа сульфата, цинка сульфата, натрия тетрабората, меди сульфата, натрия тиосульфата завышенный результат может быть получен из-за:

а) поглощения влаги; б) потери кристаллизационной воды; в) гидролиза; г) поглощения оксида углерода (IV).

8. Методом комплексонометрии в кислой среде количественно определяют:

а) цинка оксид; б) магния оксид; в) магния сульфат; г) висмута нитрат основной.

9. Методом комплексонометрии в присутствии гексаметилентетрамина количественно определяют:

а) магния сульфат; б) цинка оксид; в) кальция хлорид; г) висмута нитрат основной.

10. По списку А хранят:

а) бария сульфат; б) цинка сульфат; в) серебра нитрат; г) натрия тетраборат.

11. Серебра нитрат по НД количественно определяют методом:

а) меркуриметрии; б) аргентометрии; в) йодометрии, г) тиоцианатометрии.

12. Методом перманганатометрии можно количественно определить все лекарственные вещества, кроме:

а) железа сульфата; б) натрия нитрита; в) серебра нитрата; г) раствора пероксида водорода.

13. Заниженный результат при количественном определении железа (II) сульфата был получен в результате:

а) восстановления препарата; б) окисления препарата; в) гигроскопичности препарата; г) выветривания препарата.

14. Для цинка оксида, магния сульфата, висмута нитрата основного, кальция хлорида общим методом количественного определения является:

а) гравиметрия; б) перманганатометрия; в) йодометрия; г) комплексонометрия.

15. Описание свойств: «белый аморфный или кристаллический порошок; практически нерастворимый в воде; смоченный водой окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет» соответствует лекарственному веществу:

а) магния сульфату; б) колларголу; в) висмута нитрату основному; г) цинка оксиду.

16. В химических реакциях проявляют свойства как окислителя, так и восстановителя ЛС:

а) калия йодид; б) натрия нитрит; в) раствор водорода пероксида; г) серебра нитрат.

17. При количественном определении меди сульфата, магния сульфата, натрия тетрабората, цинка сульфата завышенный результат может быть получен вследствие:

а) поглощения влаги; б) потери кристаллизационной воды; в) гидролиза; г) поглощения диоксида углерода.

18. Одно из лекарственных веществ не может быть использовано в качестве и ЛС, и реактива, и титрованного раствора:

а) кислота хлороводородная; б) калия перманганат; в) раствор аммиака; г) натрия нитрит.

ТЕМА 5

Вопросы для самоподготовки

1. Опишите физико-химические свойства и методики анализа качества эфира для наркоза. Укажите условия стабилизации и хранения препарата.

2. Дайте определение понятия «Температурные пределы перегонки» по ГФ. Укажите значение данного показателя для анализа качества лекарственных веществ органической природы.

3. Дайте определение понятия «Определение плотности» по ГФ. Укажите значение данного показателя для анализа лекарственных веществ органической природы.

4. Приведите структурную формулу и опишите физико-химические свойства нитроглицерина. Приведите методики определения подлинности и количественного определения. Напишите уравнения реакций.

5. Предложите методики идентификации лекарственных свойств группы альдегидов (на примере раствора формальдегида). Приведите уравнения соответствующих реакций и условия их проведения.

6. Напишите структурные формулы лактозы и сахарозы. Укажите различия в физических и химических свойствах ЛС. Приведите реакции их подлинности.

7. Напишите уравнения реакций взаимодействия формальдегида, хлоралгидрата и глюкозы с реактивом Фелинга, реактивом Толленса, раствором йода в щелочной среде.

Какое общее свойство указанных лекарственных веществ позволяет провести данные реакции? С какими целями используется каждая из этих реакций в анализе качества данных препаратов?

8. Напишите уравнения реакций, в которых используется реактив Несслера для анализа чистоты гексаметилентетрамина, эфира медицинского, воды очищенной.

9. Укажите общий метод количественного определения раствора формальдегида, хлоралгидрата и глюкозы. Напишите уравнения реакций.

10. Рассчитайте объем (в мл) 0,1 М раствора кислоты хлороводородной (поправочный коэффициент К = 1,000), израсходованный на титрование навески гексаметилентетрамина массой 1,0010 г, если содержание лекарственного вещества в навеске составляет 99,0%.

Напишите уравнение реакции. Рассчитайте М (1/z) и титр (М гексаметилентетрамина = 140,19 г/моль).

11. Определите концентрацию гексаметилентетрамина, если на анализ было взято 5,0 мл препарата, на титрование пошло 35,0 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной (М гексаметилентерамина = 140,19 г/моль; поправочный коэффициент К = 1,000).

12. Определите концентрацию глюкозы в растворе, если значение показателя преломления составляет n = 1,3444; F = 0,00142; n_0 = 1,3330.

13. Укажите примесь, которую определяют в хлорэтиле и хлоралгидрате с помощью растворов йода и натрия гидроксида. Напишите уравнения реакций.

14. Предложите методики определения подлинности ингредиентов лекарственной смеси:

Кислоты аскорбиновой 0,1

Сахара 0,1

Дайте обоснование выбранным методикам и приведите уравнения химических реакций.

15. Рассчитайте значение титриметрического фактора пересчета кислоты аскорбиновой при титровании методом: а) 0,1 н. раствором калия йодата; б) 0,1 н. раствором йода; в) 0,1 н. раствором натрия гидроксида. (М кислоты аскорбиновой = 176,13 г/моль).

16. Предложите реакции для доказательства подлинности и методики количественного определения ингредиентов смеси:

Кислоты аскорбиновой 0,5

Раствора глюкозы 10% — 200,0

Напишите уравнения реакций и формулы расчета содержания лекарственных веществ в препарате.

17. При определении угла вращения 10% водного раствора глюкозы был получен результат +5,2. Рассчитайте величину удельного вращения. Соответствует ли оно требованиям ГФ? В каких условиях определяют угол вращения глюкозы? С какими свойствами лекарственного вещества это связано?

Тестовые задания

1. Формальдегид легко вступает в реакции:

а) присоединения; б) окислительно-восстановительные: в) замещения; г) обмена.

2. Все лекарственные вещества представляют собой белые кристаллические порошки, кроме:

а) лактозы; б) хлоралгидрата; в) фторотана; г) гексаметилентетрамина.

3. Наличие перекисных соединений как недопустимой примеси в эфире для наркоза определяют по реакции с:

а) калия перманганатом в кислой среде; б) натрия гидроксидом; в) калия йодидом; г) кислотой хромотроповой.

4. И соли аммония, и параформ определяют в одном из ЛС:

а) спирте этиловом; б) растворе формальдегида; в) гесаметилентетрамине; г) глюкозе.

5. Реакцию образования йодоформа нельзя использовать для определения:

а) подлинности этанола; б) примеси хлоралкоголята в хлоралгидрате; в) подлинности лактат-иона; г) примеси метанола в спирте этиловом.

6. Формула для расчета концентрации раствора $C = \frac{n - n_0}{F}$ применяется при использовании:

а) рефрактометрии; б) поляриметрии; в) полярографии; г) спектрофотометрии.

7. Удельный показатель поглощения это:

а) оптическая плотность раствора, содержащего 1 г вещества в 100 мл раствора при толщине слоя 1 см; б) показатель преломления раствора; в) угол поворота плоскости поляризации монохроматического света на пути длиной в 1 дм и условной концентрации 1 г/мл; г) фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1%.

8. Для обнаружения альдегидов как примеси в других ЛС используют наиболее чувствительную реакцию с:

а) реактивом Фелинга; б) реактивом Толленса; в) кислотой салициловой в присутствии кислоты серной; г) реактивом Несслера.

9. При хранении раствора формальдегида в нем образовался белый осадок. Это обусловлено:

а) хранением препарата при температуре выше 9 °С; б) хранением при температуре ниже 9 °С; в) хранением при доступе влаги; г) хранением в посуде светлого стекла.

10. Натрия гидрокарбонат и натрия метабисульфит одновременно добавляют для стабилизации раствора для инъекций:

а) кислоты аскорбиновой; б) магния сульфата; в) гексаметилентетрамина; г) глюкозы.

11. С реактивом Фелинга не реагирует:

а) глюкоза; б) раствор формальдегида; в) лактоза; г) калия ацетат.

12. В реакцию Малапрада вступает лекарственное вещество:

а) хлоралгидрат; б) калия ацетат; в) гексаметилентетрамин; г) глицерин.

13. Количественное определение кислоты аскорбиновой можно проводить методами:

а) ацидиметрии; б) алкалиметрии; в) йодометрии; г) йодатометрии.

14. Количественное определение калия ацетат можно проводить методами:

а) йодометрии; б) нитритометрии; в) кислотно-основного титрования в неводной среде; г) ацидиметрии.

15. Значение величины М (1/z) кислоты аскорбиновой при йодатометрическом количественном определении равно:

а) 1 М кислоты аскорбиновой; б) 1/2 М кислоты аскорбиновой; в) 1/3 М кислоты аскорбиновой; г) 1/4 М кислоты аскорбиновой.

ТЕМА 6

Вопросы для самоподготовки

1. Предпосылки применения солей карбоновых кислот в медицине.

ЛС, относящиеся к солям алифатических карбоновых кислот и оксикислот. Химические формулы. Латинские названия. Характеристика внешнего вида, растворимости.

Применение различных типов реакций в анализе (образование солей, эфиров, окисление). Реакции на катионы.

Анализ чистоты.

Сравнительная характеристика возможных методов количественного определения (метод кислотно-основного титрования в неводных средах, ацидиметрия, ионообменная хроматография, комплексонометрия); обоснование фармакопейного метода анализа.

Условия хранения в соответствии с физическими и химическими методами.

2. Кислота аскорбиновая. Латинское и рациональное название. Химическое строение. Стереоизомерия и биологическое действие. Использование показателя оптической активности в анализе качества. Кислотные свойства, подтверждение их химическими реакциями. Восстановительные свойства (уравнения реакций).

Реакции подлинности.

Анализ чистоты.

Все возможные методы количественного определения.

Состав раствора кислоты аскорбиновой для инъекций. Обоснование применения стабилизатора.

Особенности количественного определения раствора кислоты аскорбиновой для инъекций.

Условия хранения. Применение.

3. ЛС из группы алифатических аминокислот. Значение аминокислот как ЛС. Латинские и рациональные названия. Структурные формулы (аминалон, кислота глутаминовая, метионин, цистеин, ацетилцистеин, пирацетам, пеницилламин, раствор тетацина кальция для инъекций).

Описание внешнего вида.

Стереоизомерия и биологическое действие аминокислот. Использование показателя оптической активности в анализе качества. Связь химического строения и растворимости. Химические свойства (кислотные, основные, соле- и комплексообразование). Общие реакции на аминокислоты. Выбор специфических реакций.

Анализ чистоты.

Методы количественного определения.

Условия хранения. Применение в медицине.

Тестовые задания

1. Комплексонометрическим методом определяют лекарственные вещества:

а) кислоту аскорбиновую; б) калия ацетат; в) кальция глюконат; г) магния сульфат.

2. Выраженными восстановительными свойствами обладают ЛС:

а) калия йодид; б) кислота аскорбиновая; в) натрия хлорид; г) раствор формальдегида.

3. Кислота аскорбиновая образует соль с реактивом:

а) железа (III) хлоридом; б) серебра нитратом; в) железа (II) сульфатом; г) натрия гидрокарбонатом.

4. Методом кислотно-основного титрования количественно определяют:

а) калия ацетат; б) серебра нитрат; в) аминалон; г) раствор тетацина кальция.

5. Для консервирования крови используют:

а) кислоту глутаминовую; б) кальция хлорид; в) натрия цитрат для инъекций; г) калия ацетат.

6. Витаминным средством является:

а) аминалон; б) пирацетам; в) кислота глутаминовая; г) кислота аскорбиновая.

7. Для количественного определения аминалона можно использовать:

а) метод кислотно-основного титрования в неводных средах; б) комплексонометрию; в) алкалиметрию в присутствии формальдегида; г) аргентометрию.

8. С раствором меди сульфата в определенных условиях реагируют:

а) кислота глутаминовая; б) глюкоза; в) калия йодид; г) магния сульфат.

9. Кислоту аскорбиновую количественно можно определить:

а) алкалиметрически; б) аргентометрически; в) йодометрически; г) йодатометрически.

10. Щелочную реакцию среды водного раствора имеет:

а) натрия хлорид; б) калия бромид; в) калия ацетат; г) натрия гидрокарбонат.

11. Кислую реакцию среды водного раствора имеют:

а) кислота аскорбиновая; б) аминалон; в) кислота глутаминовая; г) кальция лактат.

12. С раствором железа (III) хлорида реагируют:

а) кислота аскорбиновая; б) кальция глюконат; в) калия ацетат; г) калия йодид.

13. Амфолитами являются:

а) цинка оксид; б) аминалон; в) кислота аскорбиновая; г) калия ацетат.

14. Реакции окисления используют в анализе лекарственных веществ:

а) калия йодида; б) глюкозы; в) хлоралгидрата; г) кислоты аскорбиновой.

15. Метод йодометрии используют для количественного определения:

а) натрия бромида; б) метионина; в) цистеина; г) кислоты аскорбиновой.

16. Серосодержащими аминокислотами являются:

а) кислота аскорбиновая; б) аминалон; в) метионин; г) цистеин.

17. Метод Кьельдаля используют для количественного определения:

а) нитроглицерина; б) пирацетама; в) раствора формальдегида; г) аминалона.

18. Гидроксамовую реакцию дают:

а) кальция лактат; б) аминалон; в) пирацетам; г) калия ацетат.

19. Кислотные свойства кислоты аскорбиновой обусловлены наличием в структуре:

а) фенольных гидроксилов; б) одного енольного гидроксила; в) 2 енольных гидроксилов; г) лактонного кольца.

20. При количественном определении метионина йодометрическим методом образуется:

а) сероводород; б) дисульфид метионина; в) сульфоксид метионина; г) сульфат метионина.

21. Оптически активными веществами являются:

а) кислота глутаминовая; б) метионин; в) кислота аскорбиновая; г) калия ацетат.

22. Щелочному гидролизу подвергаются:

а) калия ацетат; б) нитроглицерин; в) кислота аскорбиновая; г) пирацетам.

23. При сплавлении со щелочью меркаптаны образует:

а) аминалон; б) метионин; в) кислота глутаминовая; г) раствор тетацина кальция для инъекций.

24. Значение удельного вращения определяют у:

а) метионина; б) калия ацетата; в) спирта этилового; г) кислоты глутаминовой.

25. Двухосновной аминокислотой является:

а) аминалон; б) пирацетам; в) кислота глутаминовая; г) метионин.

ТЕМА 7

Вопросы для самоподготовки

1. На основе химической структуры феноксиметилпенициллина, бензилпенициллина натриевой соли, бензилпенициллина новокаиновой соли, стрептомицина сульфата объясните их различную растворимость в воде.

2. На основе частных статей ГФ и другой НД приведите примеры использования УФ-спектрофотометрии для определения подлинности и доброкачественности ЛС данной группы.

3. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства феноксиметилпенициллина, ампициллина, цефалексина. Подтвердите свои выводы уравнениями химических реакций.

4. Исходя из химической структуры, объясните превращения феноксиметилпенициллина, оксациллина натриевой соли и стрептомицина сульфата под действием раствора натрия гидроксида в различных условиях. Напишите уравнения реакций. Как можно использовать эти реакции в анализе указанных ЛС?

5. Напишите реакции гидролитического разложения пенициллинов. Какие условия способствуют этому разложению? Как эти реакции учитываются при изготовлении лекарственных форм и их хранении? Какими реакциями и физическими показателями можно установить отсутствие данного разложения?

6. Напишите общую реакцию на ЛС группы β-лактамидов. Чем она обусловлена? Приведите условия ее выполнения и использования в анализе.

7. Объясните возможность взаимодействия натриевых солей пенициллина с 25% раствором кислоты хлороводородной. Напишите уравнение реакции.

8. Назовите частные реакции на соли бензилпенициллина, феноксиметилпенициллин, ампициллин. Объясните, чем они обусловлены и как используются в анализе? Какие из продуктов реакции окрашены? Напишите уравнения химических реакций.

9. На основании химической структуры цефалексина и цефалотина приведите химические испытания для определения их подлинности. Чем они обусловлены? Напишите уравнения реакций.

10. Перечислите все реакции на остаток стрептозы в молекуле стрептомицина. В каких условиях можно открыть остаток стрептозы и остаток N-метил-L-глюкозамина с реактивами, характерными для альдегидной группы? Напишите уравнения реакций.

11. Для феноксиметилпенициллина и солей бензилпенициллина ГФ предусматривает йодометрический метод определения суммы пенициллинов. Сопоставьте условия проведения этого метода для бензилпенициллина натриевой соли и феноксиметилпенициллина. Напишите уравнения реакций.

12. Охарактеризуйте сущность гравиметрического метода определения бензилпенициллина в его солях. Напишите уравнения реакций.

13. Назовите фармакопейные методы количественного определения полусинтетических пенициллинов и объясните их сущность. Напишите уравнения реакций.

14. На чем основано использование ФЭК и спектрофотометрии в количественном определении β-лактамидов и аминогликозидов. Напишите уравнения реакций на примерах бензилпенициллина калиевой соли, бензилпенициллина новокаиновой соли, стрептомицина сульфата, канамицина моносульфата.

15. Дайте обоснование ограниченного предела кислотности и щелочности в требованиях к чистоте препаратов, являющихся солями бензилпенициллина. Напишите уравнения реакций, которые могут произойти с данными препаратами при избытке кислоты или щелочи.

16. В комплексе испытаний, приведенных в общих и частных статьях ГФ на β-лактамиды и аминогликозиды, приведите показатели, которые отличают антибиотики от многих других групп лекарственных веществ. С чем это связано?

Тестовые задания

1. Солью азотсодержащего органического основания является:

а) стрептомицина сульфат; б) феноксиметилпенициллин; в) оксациллина натриевая соль; г) цефалотина натриевая соль.

2. По химическому строению гликозидом является:

а) цефалексин; б) феноксиметилпенициллин; в) амикацина сульфат; г) карбенициллина динатриевая соль.

3. К группе β-лактамидов относится:

а) канамицина сульфат; б) цефалексин; в) амикацина сульфат; г) гентамицина сульфат.

4. Полусинтетическим пенициллином не является:

а) оксациллина натриевая соль; б) феноксиметилпенициллин; в) клоксациллина натриевая соль; г) ампициллин.

5. Лекарственное вещество белого цвета, растворимо в воде, при взаимодействии с 1-нафтолом и натрия гипохлоритом дает красное окрашивание. Это:

а) цефалотина натриевая соль; б) оксациллина натриевая соль; в) стрептомицина сульфат; г) феноксиметилпенициллин.

6. Лекарственное вещество белого цвета, растворимо в воде, при нагревании с натрия гидроксидом и последующем добавлении кислоты хлороводородной и железа (III) хлорида образуется фиолетовое окрашивание. Это:

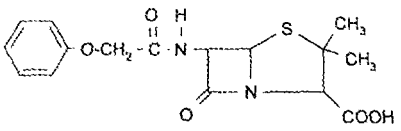
а) стрептомицина сульфат; б) амоксициллина тригидрат; в) бензилпенициллина натриевая соль; г) карбенициллина динатриевая соль.

7. Амфотерный характер проявляют лекарственные вещества:

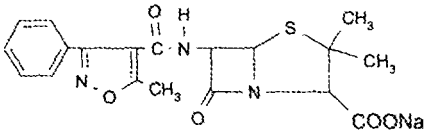
а) бензилпенициллина натриевая соль; б) феноксиметилпенициллин; в) стрептомицина сульфат; г) цефалексин.

8. На основании приведенных химических структур лекарственных веществ укажите те, которые дают реакцию с нингидрином:

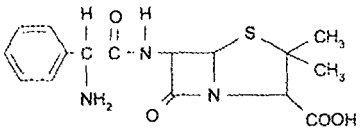
а)



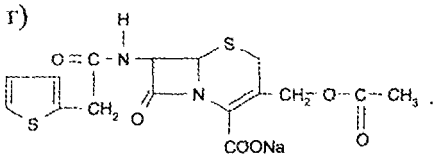
б)



в)



г)



9. Получение гидроксаматов железа (III) или меди (II) возможно для:

а) оксациллина натриевой соли; б) цефалексина; в) бензилпенициллина; г) феноксиметилпенициллина.

10. Изменение химической структуры под действием щелочей происходит у лекарственных веществ:

а) канамицина сульфата; б) цефалексина; в) феноксиметилпенициллина; г) стрептомицина сульфата.

11. Феноксиметилпенициллин можно отличить от бензилпенициллина натриевой соли по:

а) реакции с кислотой хромотроповой; б) внешнему виду; в) растворимости в воде; г) гидроксамовой реакции.

12. Укажите лекарственные вещества, в анализе которых используется метод УФ-спектроскопии:

а) феноксиметилпенициллин; б) цефалексин; в) бензилпенициллина калиевая соль; г) оксациллина натриевая соль.

13. Для количественного определения бензилпенициллина натриевой соли можно применить методы:

а) гравиметрический; б) йодиметрический; в) микробиологический; г) нитритометрический.

14. Для количественного определения оксациллина натриевой соли можно применить методы:

а) нейтрализации; б) УФ-спектрофотометрии; в) ФЭК; г) нитритометрии.

15. Бензилпенициллина калиевая соль несовместима в водных растворах с:

а) натрия хлоридом; б) натрия гидрокарбонатом; в) новокаином; г) адреналина гидрохлоридом.

ТЕМА 8

Вопросы для самоподготовки

1. Напишите структурные формулы ментола, камфоры, ретинола. Выделите изопреновые фрагменты в основе строения этих соединений. Дайте обоснование для классификации терпенов по их химическому строению.

2. Объясните значение показателя удельного вращения в оценке качества камфоры и ментола, исходя из их химического строения и способов получения.

3. Дайте обоснование условий хранения терпингидрата, ментола, камфоры, ретинола ацетата. Укажите неблагоприятные факторы внешней среды, влияющие на качество указанных лекарственных веществ.

4. Рассмотрите возможность применения спектрофотометрии в УФ- или видимой области спектра в анализе камфоры, ментола, ретинола ацетата.

5. Приведите примеры реактивов, которые можно использовать в анализе подлинности и ментола, и камфоры, и терпингидрата.

9. Напишите уравнения реакций, лежащих в основе количественного определения бромкамфоры. Приведите формулы расчета М (1/z), титриметрического фактора пересчета и содержания бромкамфоры в образце.

10. Напишите уравнения реакций, лежащих в основе количественного определения кислоты сульфокамфорной в сульфокамфокаине. Обоснуйте применение спирто-хлороформной смеси для растворения и навески. Почему спирто-хлороформную смесь предварительно нейтрализуют по фенолфталеину?

11. Назовите углеводородный цикл, лежащий в основе кортикостероидов. Напишите его структурную формулу и обозначьте цифрами углеродные атомы этого цикла.

12. Напишите структурные формулы и латинские названия ЛС из группы гормонов коркового слоя надпочечников (кортикостероидов).

13. Назовите основные функциональные группы кортикостероидов, используемые для идентификации этих средств.

14. Какие физические и физико-химические свойства используются в анализе кортикостероидов.

15. Какой функциональной группой в молекуле кортикостероидов обусловлены их восстановительные свойства? Какими реакциями подтверждаются восстановительные свойства кортикостероидов? Напишите схемы реакций.

16. Какими реакциями можно подтвердить наличие сложно-эфирной группы в молекуле кортизона ацетата? Напишите схемы реакций.

17. Какими реакциями можно подтвердить наличие карбонильной группы в 3-м положении кортикостероидов? На чем основано применение этих реакций для идентификации ЛС?

18. Перечислите возможные методы количественного определения кортикостероидов. Приведите уравнения соответствующих реакций.

19. Напишите структурные формулы, латинские и рациональные названия лекарственных веществ группы андрогенных гормонов и их синтетических аналогов. Назовите характерные функциональные группы в их молекулах, которые можно использовать для идентификации. Напишите схемы реакций.

20. Какими реакциями можно отличить метилтестостерон от тестостерона пропионата? На чем основаны эти реакции? Напишите схемы реакций.

21. Назовите методы количественного определения препаратов из группы андрогенов. Какие функциональные группы в молекулах андрогенов можно использовать для этой цели?

22. Напишите структурные формулы, латинские и рациональные названия прогестерона и прегнина. К какой группе стероидных гормонов они относятся? Назовите функциональные группы в молекулах данных ЛС, используемые для их анализа.

23. Назовите известные вам методы количественного определения ЛС из группы гестагенных гормонов. На чем они базируются? Напишите, где возможно, схемы реакций.

24. Какие ЛС из группы эстрогенных гормонов стероидного строения вы знаете? Напишите их структурные формулы.

25. Для анализа каких ЛС из группы эстрогенных гормонов и их синтетических аналогов можно применить реакцию образования ацетильного производного (с уксусным ангидридом)? Как использовать эту реакцию для идентификации и количественного определения соответствующих препаратов?

26. Какие ЛС из группы эстрогенных гормонов и их синтетических аналогов дают реакцию образования азокрасителя? Напишите схему реакции на примере одного из препаратов. Как можно использовать эту реакцию в анализе данных лекарств?

27. Какой реакцией можно отличить диэтилстильбэстрола пропионат от диэтилстильбэстрола? Напишите схему реакции.

28. Пользуясь рекомендованной литературой, изучите классификацию сердечных гликозидов. Какая классификация принята в настоящее время? Что положено в ее основу? В соответствии с этой классификацией назовите основные группы сердечных гликозидов.

29. Обоснуйте химические свойства и химические превращения ЛС группы сердечных гликозидов во взаимосвязи с их химической структурой, а именно:

а) реакции гидролитического расщепления (ферментативный и кислотный гидролиз);

б) окислительно-восстановительные свойства, обусловленные наличием сахарного компонента;

в) характерные реакции на сердечные гликозиды по 3 компонентам: стероидный цикл, лактонное кольцо, сахарный компонент. Укажите степень специфичности этих реакций.

30. Объясните взаимосвязь между химической структурой и фармакологическим действием сердечных гликозидов:

а) какая структурная часть молекулы является носителем биологической активности;

б) какая структурная часть молекулы влияет на скорость всасывания;

в) какие структурные части молекулы необходимы для сохранения специфического действия на сердечную мышцу?

Тестовые задания

1. α-Кетольную группу в своей структуре содержат:

а) гидрокортизон; б) прогестерон; в) метилтестостерон; г) преднизолон.

2. α-Кетольную группу в кортикостероидах можно доказать реакциями с:

а) реактивом Фелинга; б) раствором гидроксиламина; в) аммиачным раствором серебра нитрата; г) раствором 2,3,5-трифенилтетразолия.

3. Реагентом, позволяющим дифференцировать стероидные гормоны, является:

а) кислота серная концентрированная; б) реактив Фелинга; в) раствор кислоты азотной концентрированной; г) раствор гидроксиламина.

4. Гидроксамовая реакция может быть использована в анализе:

а) дигитоксина; б) дезоксикортикостерона ацетата; в) камфоры; г) дексаметазона.

5. Реакция образования оксима может быть применена для анализа:

а) метиландростендиола; б) прегнина; в) камфоры; г) эстрадиола дипропионата.

6. Кортизон взаимодействует с гидроксиламином за счет:

а) стероидного цикла; б) кето-группы в 3-м положении; в) спиртового гидроксила; г) α-кетольной группы.

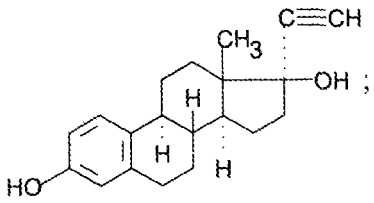
7. Реакцию образования 2,4-динитрофенилгидразона применяют для количественного определения:

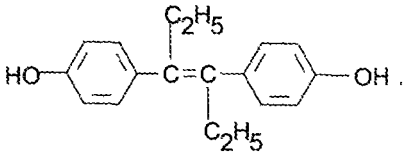
а) этинилэстрадиола; б) преднизона; в) прогестерона; г) кортизона ацетата.

8. Отличить преднизолона ацетат от кортизона ацетата можно по реакции с:

а) раствором гидроксиламина; б) кислотой серной концентрированной; в) реактивом Фелинга; г) раствором фенилгидразина.

9. Общей реакцией идентификации для приведенных соединений являются:





а) образование оксима; б) образование азокрасителя; в) взаимодействие с раствором серебра нитрата; г) ацетилирование.

10. Дезоксикортикостерон дает оранжево-желтый осадок с:

а) раствором серебра нитрата; б) реактивом Фелинга; в) уксусным ангидридом; г) раствором гидроксиламина.

11. При определении посторонних примесей в кортизоне ацетате используют метод:

а) УФ-спектрофотометрии; б) гравиметрии; в) ФЭК; г) ТСХ.

12. Реакцию образования сложного эфира с последующим определением его $T_{пл}$ используют для идентификации:

а) метилтестостерона; б) тестостерона пропионата; в) кортизона ацетата; г) синэстрола.

13. Дигитоксин дает окрашенные продукты при взаимодействии с:

а) кислотой уксусной ледяной, содержащей 0,05% железа (III) хлорида и кислоту серную концентрированную; б) кислотой серной концентрированной; в) щелочным раствором натрия нитропруссида; г) реактивом Фелинга.

14. Строфантин-К реагирует с образованием окрашенных продуктов с:

а) кислотой серной концентрированной; б) кислотой пикриновой; в) железа (III) хлоридом; г) щелочным раствором натрия нитропруссида.

ТЕМА 9

Вопросы для самоподготовки

1. Для перечисленных ЛС напишите структурные формулы и рациональные названия, укажите лекарственные формы.

2. Охарактеризуйте внешний вид изучаемых веществ, растворимость и реакцию среды растворов.

3. Обоснуйте химические свойства лекарственных веществ данной группы:

а) кислотно-основные;

б) окислительно-восстановительные;

в) способность к гидролитическому расщеплению;

г) характерные реакции и степень их специфичности;

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

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

а) кислота бензойная; б) кислота ацетилсалициловая; в) фенилсалицилат, анестезин; г) кислота мефенамовая? Напишите химизм реакций.

5. На основе химической структуры лекарственных веществ (кислота салициловая, натрия *п*-аминосалицилат, анестезин, новокаин) объясните растворимость в воде некоторых из них.

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

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

8. Даны лекарственные соединения: анестезин, новокаин, фенилсалицилат, кислота мефенамовая. Выберите из них производные кислоты *п*-аминобензойной и кислоты *п*-аминосалициловой. Напишите их структурные формулы и рациональные названия.

9. Даны лекарственные соединения: анестезин, новокаин, натрия *п*-аминосалицилат, диклофенак-натрий. Укажите, происходит ли их взаимодействие: а) со щелочью (без нагревания); б) с кислотой (без нагревания). Напишите уравнения реакций.

10. Вступают ли в окислительно-восстановительные реакции лекарственные вещества: анестезин, новокаин, кислота бензойная, кислота салициловая? Укажите структурные элементы, обусловливающие эти свойства.

11. Одним из показателей, нормирующих качество препаратов (новокаин, натрия *п*-аминосалицилат), является цветность раствора. Обоснуйте введение этого показателя на основе химических свойств этих соединений.

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

13. Можно ли получить азокраситель в щелочной среде, действуя на следующие препараты (натрия бензоат, натрия *п*-аминосалицилат, анестезин) солью диазония?

14. Можно ли отпустить лекарство по следующим рецептам:

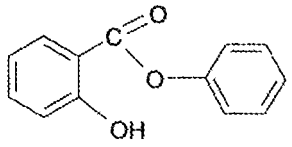
1. Rp: Natrii salicylatis
Acidi hydrochlorici diluti aa 4,0
Aquae purificatae 180,0
M.D.S.

2. Rp: Sol. Natrii benzoatis 2 % — 100,0
Acidi hydrochlorici diluti 1,0
M.D.S.

3. Rp: Novocaini 0,3
Chloramini B 0,05
Glycerini 6,0
Aquae purificatae 10,0
M.D.S.

Тестовые задания

1. Структурная формула



соответствует лекарственному веществу:

а) дикаину; б) фенилсалицилату; в) кислоте мефенамовой; г) парацетамолу.

2. Рациональное название натрия 2-[(2,6-дихлорфенил)аминофенил] ацетат принадлежит:

а) ортофену; б) викасолу; в) парацетамолу; г) кислоте ацетилсалициловой.

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

а) новокаин; б) парацетамол; в) натрия бензоат; г) анестезин.

4. Легко растворимо в воде лекарственное вещество:

а) новокаин; б) кислота ацетилсалициловая; в) тимол; г) фенилсалицилат.

5. Образование азокрасителя с солью диазония без предварительного гидролиза возможно для:

а) новокаина; б) тримекаина; в) парацетамола; г) кислоты бензойной.

6. Гидроксамовая проба может быть применена для идентификации:

а) тимола; б) новокаина; в) натрия бензоата; г) резорцина.

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

а) железа (III) хлорид; б) натрия нитрит в кислой среде; в) бромная вода; г) соль диазония.

8. Производным ацетанилида является:

а) парацетамол; б) галоперидол; в) анестезин; г) тримекаин.

9. Сложными эфирами являются:

а) тетрациклин; б) прозерин; в) натрия салицилат; г) галоперидола деканоат.

10. Амидная группа имеется в химической структуре:

а) тимола; б) анестезина; в) фенилсалицилата; г) тримекаина.

11. В реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов вступают:

а) натрия п-аминосалицилат; б) новокаин; в) натрия салицилат; г) парацетамол.

12. Алкалиметрия может быть использована для количественного определения:

а) натрия бензоата; б) кислоты салициловой; в) анестезина; г) кислоты ацетилсалициловой.

13. Броматометрия может быть использована для количественного определения:

а) тримекаина; б) парацетамола; в) натрия салицилата; г) кислоты бензойной.

14. Нитритометрия может быть использована для количественного определения:

а) новокаина; б) тимола; в) резорцина; г) викасола.

15. При количественном определении парацетамола методом нитритометрии необходима стадия предварительного кислотного гидролиза потому, что: а) в химическую структуру парацетамола входит простая эфирная группа; б) в химическую структуру парацетамола входит сложная эфирная группа; в) кислотный гидролиз проводят для деблокирования первичной аминогруппы; г) при нитритометрическом количественном определении парацетамола предварительный кислотный гидролиз не проводят.

16. При количественном определении синэстрола методом ацетилирования параллельно проводят контрольный опыт потому, что: а) ангидрид уксусный, используемый для ацетилирования синэстрола, не является титрованным раствором; б) синэстрол при ацетилировании определяют методом обратного титрования; в) ацетилирование синэстрола проводят в жестких условиях (длительное нагревание); г) при количественном определении синэстрола методом ацетилирования контрольный опыт не проводят.

ТЕМА 10

Вопросы для самоподготовки

1. Напишите структурные формулы, рациональные и латинские названия лекарственных веществ группы фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов. Сгруппируйте их в зависимости от характера функциональных групп и связей. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства препаратов, отметив соответствующие структурные фрагменты молекул.

2. Напишите структурные формулы левомицетина, эфедрина гидрохлорида, адреналина гидротартрата. Охарактеризуйте влияние стереоизомерии на фармакологическую активность этих соединений.

3. Исходя из структурных особенностей адреналина гидротартрата эфедрина гидрохлорида и левомицетина, укажите отличия взаимодействия каждого из препаратов с сульфатом меди (II).

4. Напишите структурную формулу мезатона и уравнения реакций электрофильного замещения, в которые может вступать препарат.

5. Приведите примеры химических реакций, подтверждающих принадлежность эфедрина гидрохлорида к солям азотистых оснований.

6. Приведите реакции, позволяющие дифференцировать адреналин, норадреналин и изадрин.

7. Приведите методики, позволяющие обнаружить примесь адренолона в адреналине гидротартрате.

8. Приведите схемы реакций гидраминного расщепления эфедрина в различных условиях.

9. Приведите уравнения реакций гидроксамовой пробы для левомицетина и левомицетина стеарата.

10. Исходя из химического строения левомицетина, приведите уравнения реакций различных методик количественного определения препарата.

11. Приведите методики идентификации органически связанных атомов галогенов в молекулах левомицетина и трийодтиронина.

12. Опишите принцип метода сжигания в колбе с кислородом (на примере тиреоидина). Приведите уравнения реакций различных вариантов метода.

13. Напишите структурную формулу леводопы. Приведите уравнения реакций, подтверждающих принадлежность препарата к α-аминокислотам.

14. Напишите структурную формулу метилдофы. Приведите уравнения реакций возможных методик количественного определения препарата.

15. Приведите официнальные методики количественного определения адреналина гидротартрата и раствора адреналина гидротартрата. Дайте обоснование применения методик. Напишите уравнения реакций.

16. Напишите структурную формулу анаприлина. Исходя из химического строения препарата, приведите реакции возможных методик его количественного определения.

17. Приведите биохимические предпосылки создания лекарств группы фенилалкиламинов на основе метаболизма аминокислоты тирозина.

Тестовые задания

1. К производным нитрофенилалкиламинов относится:

а) норадреналин; б) леводопа; в) левомицетин; г) трийодтиронин.

2. Антибактериальным ЛС широкого спектра действия является:

а) анаприлин; б) левомицетин; в) эфедрина гидрохлорид; д) леводопа.

3. Практически нерастворим в воде:

а) адреналина гидротартрат; б) эфедрина гидрохлорид; в) изадрин; г) левомицетина стеарат.

4. По величине удельного вращения анализируют:

а) эфедрин; б) адреналина гидротартрат; в) левомицетин; г) трийодтиронин.

5. Не является солью сильной кислоты и слабого основания:

а) изадрин; б) мезатон; в) левомицетина стеарат; г) эфедрина гидрохлорид.

6. Являются α-аминоспиртами:

а) адреналин; б) леводопа; в) норадреналин; г) дийодтирозин.

7. Являются α-аминокислотами:

а) адреналин; б) леводопа; в) норадреналин; г) дийодтирозин.

8. Основные свойства выражены в большей степени у:

а) адреналина; б) норадреналина; в) эфедрина; г) изадрина.

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

а) солями Cu^{2+}; б) натрия нитритом; в) общеалкалоидными реактивами; г) β-нафтолом.

10. В реакцию нингидриновой пробы вступают:

а) эфедрин; б) леводопа; в) левомицетин; г) метилдофа.

11. Как лекарственное вещество эфедрин применяется в виде:

а) L-эритро-формы; б) D-эритро-формы; в) L-трео-формы; г) D-трео-формы.

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

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

13. Отличить адреналина гидротартрат от норадреналина гидротартрата можно по:

а) растворимости в воде; б) реакции окисления при различных значениях pH; в) реакциям с общеалкалоидными осадительными реактивами; г) реакции с железа (III) хлоридом.

14. Количественное определение адреналина гидротартрата можно проводить методами:

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

15. Количественное определение левомицетина можно проводить методами:

а) нитритометрии; б) аргентометрии; в) броматометрии; г) определения азота по Кьельдалю.

16. Добавление ртути (II) ацетата требуется при количественном определении методом кислотно-основного титрования в среде кислоты уксусной ледяной (титрант – 0,1 М раствор кислоты хлорной):

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

ТЕМА 11

Вопросы для самоподготовки

1. В качестве антимикробных средств применяются соединения, имеющие следующее строение:

а) 2-(*п*-аминобензол сульфамидо)-3-метоксипиразин;

б) *п*-аминобензолсульфацетамид-натрий;

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

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

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

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

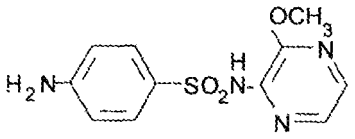
4. Противодиабетическим действием обладают соединения:

а) N-(*п*-аминобензол-сульфонил)-N'-*н*-бутилмочевина,

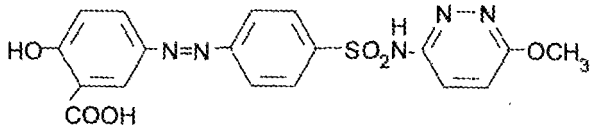
б) N-{4-[2-(5-хлор-2-метоксибензамидо)-этил]-фенилсульфонил}-N'-циклогексил-мочевина.

Напишите их структурные формулы, русские и латинские названия.

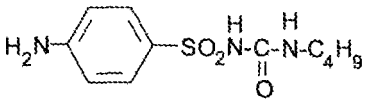
5. Даны лекарственные вещества, имеющие строение:

а) 

;

б) 

;

в) 

.

Укажите, какое из них окрашено, и дайте этому обоснование.

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

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

8. Укажите общие типы реакций (нейтрализация, электрофильное замещение, окисление и т.д.), характерных для:

а) стрептоцида, дихлотиазида, букарбана;

б) сульфадиметоксина, фуросемида, пантоцида.

Напишите схемы реакций, отметьте условия применения для подтверждения подлинности каждого из этих веществ.

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

10. Сгруппируйте лекарственные вещества пантоцид, хлорамин Б, сульфацил-натрий, сульфален, салазопиридазин, дихлотиазид, букарбан, взаимодействующие с общими реактивами: а) со щелочью, б) с кислотой. Напишите уравнения реакций, дайте им обоснование. Охарактеризуйте применение этих реакций в анализе перечисленных лекарственных веществ.

11. Укажите, могут ли взаимодействовать между собой при определенных условиях:

а) стрептоцид, резорцин;

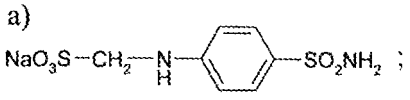
б) кислота ацетилсалициловая, сульфацил-натрия.

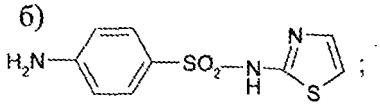
На основании химической структуры лекарственных веществ дайте обоснование этого взаимодействия, укажите условия проведения реакций и приведите их уравнения.

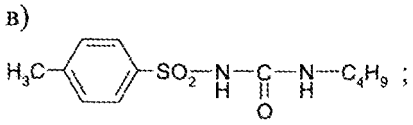
12. Даны лекарственные вещества: норсульфазол, стрептоцид, натрия *п*-аминосалицилат, кислота бензойная, кислота глютаминовая, тестостерона пропионат, фенол, глюкоза. Выберите соединения, которые реагируют с меди сульфатом. Укажите тип реакции, отметьте, какие свойства лекарственных веществ лежат в основе этого взаимодействия.

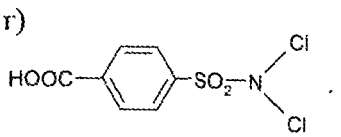
Тестовые задания

1. К производным амида сульфаниловой кислоты не относятся:
а) сульфацил-натрий; б) сульфален; в) бутамид; г) фталазол.
2. Производными амида хлорбензолсульфоновой кислоты являются:
а) стрептоцид; б) фуросемид; в) пантоцид; г) хлорамин Б.
3. В разбавленных кислотах и щелочах растворяются:
а) фуросемид; б) букарбан; в) фталазол; г) стрептоцид.
4. Растворимость фталазола в растворах щелочей обусловлена:
а) карбоксильной группой; б) имидной группой; в) амидной группой; г) аминогруппой.
5. Стрептоцид растворимый и сульфацил-натрий можно различить по:
а) значению pH водного раствора; б) реакции образования азокрасителя; в) растворимости в воде; г) продуктам гидролитического разложения.
6. Для отличия дихлотиазида от фуросемида используются реакции:
а) гидролитического разложения; б) диазотирования и азосочетания; в) с меди сульфатом; г) доказательство наличия хлорид-иона после минерализации вещества.
7. Для стабилизации глазных капель сульфацил-натрия используются реагенты:
а) кислота хлороводородная; б) натрия гидроксид; в) натрия тиосульфат; г) трилон Б.
8. При длительном стоянии водного раствора сульфацил-натрия наблюдаются изменения, обусловленные соответствующим типом реакции:
а) гидролизом; б) полимеризацией; в) окислением; г) восстановлением.
9. Образование окрашенного продукта с кислотой салициловой в присутствии кислоты серной концентрированной характерно для лекарственного вещества:

а) 

б) 

в) 

г) 

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

а) бутамида; б) стрептоцида; в) дихлотиазида; г) пантоцида.

11. Не дают окрашенных продуктов при пиролизе:

а) фуросемид; б) сульгин; в) стрептоцид; г) бутамид.

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

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

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

а) кислоты уксусной ледяной; б) уксусного ангидрида; в) диметилформамида; г) кислоты муравьиной.

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

а) фенол; б) β-нафтол; в) α-нафтол; г) N-(1-нафтил)этилендиамин.

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

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

16. Метод цериметрии применяют для количественного определения:

а) бутамида; б) сазопиридазина; в) дихлотиазида; г) сульфадиметоксина.

17. Установите соответствие:

А) Сульфацил-натрий	а) Таблетки
Б) Бутамид	б) Мазь
В) Фуросемид	в) Раствор для инъекций
Г) Сульфадиметоксин	г) Глазные капли.

ТЕМА 12

Вопросы для самоподготовки

1. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства лекарственных веществ нитрофуранового ряда. Укажите реакции кислотно-основного типа, используемые в их анализе.

2. Исходя из химической структуры, объясните превращения производных 5-нитрофурана под действием щелочи в различных условиях. Напишите уравнения реакций.

3. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства лекарственных веществ группы пиразола. Приведите примеры использования этих свойств в их анализе.

4. Объясните особенности взаимодействия фенилбутазона и метамизол-натрия с растворами щелочей.

5. Приведите химические структуры лекарственных веществ, способных, как и метамизол-натрий, разлагаться с выделением формальдегида. Напишите реакции его обнаружения.

6. Исходя из структуры антипирина, укажите его химические свойства и соответствующие типы реакций. Подтвердите их примерами и напишите уравнения реакций.

7. Охарактеризуйте окислительно-восстановительные свойства лекарственных веществ группы пиразола и укажите значение этих свойств в их анализе и хранении.

8. Назовите групповые реагенты на лекарственные вещества группы пиразола. Укажите, как с их помощью можно дифференцировать отдельные лекарственные вещества.

9. Напишите структурные формулы лекарственных веществ группы бензопирана: этилбискумацетата, токоферола ацетата, рутозида. Выделите среди них вещества, являющиеся сложным эфиром, лактоном, гликозидом.

10. Среди перечисленных в п. 9 лекарственных веществ выделите способные растворяться в щелочах. Укажите фрагменты молекул, обусловливающие данное свойство.

11. На основании химической структуры этилбискумацетата объясните возможность его взаимодействия со щелочью в разных типах реакций. Приведите примеры применения этих реакций в анализе лекарственного вещества. Напишите уравнения реакций.

12. На основании строения и химических свойств рутозида, этилбискумацетата и токоферола ацетата объясните возможность их взаимодействия с железа (III) хлоридом в различных типах реакций.

13. Укажите лекарственные вещества группы бензопирана, способные вступать в реакцию образования азокрасителя. Укажите условия проведения данной реакции и напишите ее химизм.

14. Исходя из химических свойств этилбискумацетата как енола, предложите способы его качественной и количественной оценки.

15. Укажите лекарственные вещества группы бензопирана, способные вступать в гидрокеамовую реакцию. Напишите химизм и укажите условия проведения реакции.

16. Объясните способность токоферола ацетата к окислению. Напишите уравнения реакций его взаимодействия с сильными (кислота азотная концентрированная) и слабыми (железа (III) хлорид) окислителями.

17. Укажите реакции, позволяющие отличить рутозид от кверцетина. Приведите уравнения реакций.

18. Объясните сущность количественного определения фурацилина, антипирина, анальгина йодометрическим методом. Напишите уравнения реакций.

19. Из перечисленных лекарственных веществ: рутозид, этилбискум-ацетат, метамизол-натрий, бендазола гидрохлорид, нитрофурантоин, фенилбутазон, выберите те, которые можно количественно определять методом кислотно-основного титрования. Напишите уравнения реакций.

20. Назовите фармакопейный метод количественного определения токоферола ацетата и объясните его химическую сущность. Напишите уравнения реакций.

21. Назовите специфическую примесь, возможную в рутозиде, и объясните способ ее обнаружения.

22. Обоснуйте методику доказательства наличия хлорид-иона в бендазоле гидрохлориде.

23. Укажите специфическую реакцию подлинности на пилокарпина гидрохлорид и объясните ее химический смысл.

24. Приведите возможные методики количественного определения лекарственных веществ группы имидазола и дайте обоснование условий их проведения.

25. Напишите химические структуры веществ, образующих нуклеотидную часть молекулы витамина B_{12}, и объясните, как эта часть связана с корриновой системой.

26. Объясните способность цианокобаламина к поглощению в УФ- и видимой областях спектра и укажите значение этого свойства для оценки качества лекарственного вещества.

27. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства индометацина и резерпина и укажите значение этих свойств в оценке качества данных лекарственных веществ.

28. Объясните сущность групповой реакции на производные индола (реакция Ван-Урка) и укажите возможность ее ипользования при анализе резерпина и индометацина.

29. Перечислите факторы, влияющие на стабильность пилокарпина гидрохлорида, резерпина и изменения, происходящие под их воздействием.

Тестовые задания

1. Дважды сложным эфиром по строению является:
а) индометацин; б) клофелин; в) резерпин; г) токоферола ацетат.
2. Гликозидом по строению является:
а) токоферола ацетат; б) фепромарон; в) индометацин; г) рутозид.
3. В водном растворе образует внутреннюю соль (цвиттер-ион):
а) амидопирин; б) антипирин; в) дибазол; г) анальгин.
4. По величине удельного вращения анализируют ЛС:
а) анальгин; б) резерпин; в) неодикумарин; г) бутадион.
5. Продуктами гидролитического расщепления резерпина являются вещества:
а) кислота резерпиновая; б) спирт метиловый; в) кислота триметоксибензойная; г) кислота *п*-аминобензойная.
6. Кислотные свойства бутадиона обусловлены:
а) амидной группой; б) карбоксильной группой; в) лактам-лактимной таутомерией; г) кето-енольной таутомерией.
7. Окрашивание с раствором железа (III) хлорида дают:
а) анальгин; б) бутадион; в) дибазол; г) антипирин.
8. Обесцвечивание раствора йода с последующим образованием бурого осадка наблюдают у:
а) клофелина; б) амидопирина; в) анальгина; г) индометацина.
9. К реагентам, позволяющим дифференцировать амидопирин, анальгин и антипирин, относятся:
а) кислота пикриновая, реактив Драгендорфа, железа (III) хлорид;
б) натрия нитрит в кислой среде, серебра нитрат, раствор йода;
в) натрия гидроксид, натрия хлорид, калия йодид;
г) кобальта хлорид, реактив Марки, таннин.
10. Осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами образуют лекарственные вещества:
а) неодикумарин; б) дибазол; в) пилокарпина гидрохлорид; г) фурадонин.
11. Образование окрашенного продукта с кислотой салициловой в присутствии кислоты серной концентрированной характерно для:

а) бутадиона; б) дибазола; в) анальгина; г) клофелина.

12. Общей реакцией, характерной для неодикумарина и пилокарпина гидрохлорида, является:

а) образование индофенолового красителя; б) комплексообразование с железа (III) хлоридом; в) гидроксамовая проба; г) взаимодействие с общеалкалоидными реактивами.

13. Реакция кислотного гидролиза используется при определении подлинности лекарственных веществ:

а) дибазола; б) рутина; в) амидопирина; г) антипирина.

14. Не окисляются раствором железа (III) хлорида лекарственные вещества:

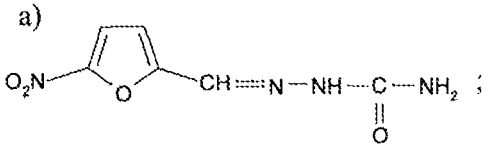
а) бутадион; б) анальгин; в) амидопирин; г) антипирин.

15. Метод кислотно-основного титрования в среде протогенного растворителя применим для:

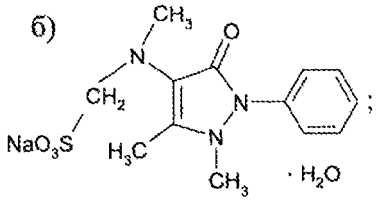
а) неодикумарина; б) дибазола; в) индометацина; г) клофелина.

16. Метод йодометрии в соответствующих условиях можно применить для количественного определения лекарственных веществ:

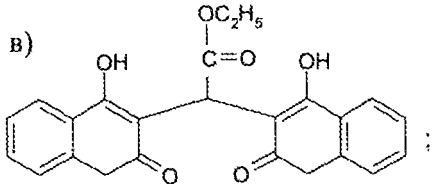
а)



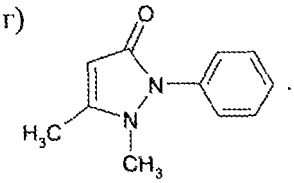
б)



в)



г)



17. Применение хлороформа необходимо при алкалиметрическом титровании в водной среде для:

а) дибазола; б) бутадиона; в) пилокарпина гидрохлорида; г) индометацина.

18. Метод алкалиметрии в среде ацетона применим для количественного определения:

а) фуразолидона; б) резерпина; в) бутадиона; г) фепромарона.

19. Установите соответствие:

А) Рутин	а) Таблетки
Б) Токоферола ацетат	б) Водный раствор для инъекций

В) Пилокарпина гидрохлорид
в) Масляный раствор для инъекций
Г) Индометацин
г) Глазные капли.

ТЕМА 13

Вопросы для самоподготовки

1. Напишите структурную формулу ЛС, производных пиридина. Сгруппируйте их в зависимости от характера функциональных групп и связей. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства лекарственных веществ, отметив соответствующие структурные фрагменты молекул.

2. Объясните, с чем связано изменение окраски фтивазида при взаимодействии с кислотами и щелочами. Напишите уравнения происходящих при этом реакций.

3. Как отличить кислоту никотиновую от ее производных (амида и диэтиламида)? Напишите уравнения химических реакций и объясните возможность применения их для количественного анализа.

4. С какими структурными особенностями и химическими свойствами связано взаимодействие кислоты никотиновой и изониазида с сульфатом меди в разных типах реакций?

5. Объясните способность изониазида и фтивазида вступать в окислительно-восстановительные реакции. Приведите примеры использования их в качественном и количественном анализе.

6. Приведите примеры химических реакций и реагентов, подтверждающих характер пиридоксина гидрохлорида как азотсодержащего органического основания.

7. Укажите метод количественного определения, общий для никотинамида, фтивазида и пиридоксина гидрохлорида. Напишите уравнения реакций и объясните суть метода.

8. Укажите химические свойства пиридоксина гидрохлорида, обусловленные наличием в молекуле вещества фенольного гидроксила. Приведите реакции, подтверждающие эти свойства.

9. Объясните кислотно-основные свойства пармидина. Приведите характерные реакции. Напишите уравнения реакций, доказывающих принадлежность соединения к уретанам.

10. Исходя из химических свойств пармидина, предложите возможные методики количественного определения препарата. Приведите уравнения реакций.

11. Напишите структурные формулы лекарственных веществ группы тропана и их синтетических аналогов. Приведите реакции, подтверждающие их принадлежность к азотистым основаниям.

12. Как различить лекарственные вещества группы тропана? Охарактеризуйте их как производные сложных эфиров.

13. С какими структурными особенностями атропина и кокаина связано создание синтетических холинолитиков и местных анестетиков?

14. Напишите структурные формулы нифедипина, риодипина, амлодипина безилата. Выделите общую для перечисленных лекарственных веществ фармакофорную группу.

Тестовые задания

1. Фтивазид по химической структуре является:

а) сложным эфиром; б) уретаном; в) гидразоном; г) гидразидом.

2. Растворимы в воде лекарственные вещества:

а) атропина сульфат; б) нифедипин; в) пиридоксина гидрохлорид; г) пармидин.

3. Гидролитическое разложение щелочью при нагревании используют для определения подлинности:

а) гоматропина гидробромида; б) кислоты никотиновой; в) пармидина; г) риодипина.

4. Если при добавлении к раствору (1:50) лекарственного вещества 1:2 капель раствора калия дихромата образуется желтый осадок, исчезающий при встряхивании и появляющийся вновь при добавлении 1 капли раствора кислоты хлороводородной, это:

а) кокаина гидрохлорида; б) изониазида; в) никотинамида; г) пиридоксина гидрохлорида.

5. Если при добавлении к нескольким кристаллам лекарственного вещества 2-3 капель кислоты азотной концентрированной, выпаривании досуха и последующем добавлении нескольких капель 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида и ацетона возникает фиолетовое окрашивание, это:

а) амлодипина безилата; б) скополамина гидробромида; в) диэтиламида кислоты никотиновой; г) ноотропила.

6. Если при добавлении к 10 мл раствора (1:100) лекарственного вещества 0,5 мл раствора меди сульфата и 2 мл раствора аммония роданида появляется зеленое окрашивание, это:

а) гоматропина гидробромид; б) папаверина гидрохлорид; в) кислота никотиновая; г) хинина сульфат.

7. При количественном определении какого лекарственного вещества методом кислотно-основного титрования в среде кислоты уксусной ледяной (титрант – 0,1 М раствор кислоты хлорной) требуется добавить раствор ртути (II) ацетата:

а) атропина сульфата; б) пиридоксина гидрохлорида; в) кислоты никотиновой г) никотинамида;

8. Характерные продукты реакции с раствором серебра нитрата в нейтральной среде и в среде аммиака образует:

а) изониазид; б) пармидин; в) никотинамид; в) диэтиламид кислоты никотиновой.

9. Реакция образования азокрасителя возможна для идентификации:

а) пикамилона; б) нифедипина; в) пиридоксина гидрохлорида; г) кислоты никотиновой.

10. Реагентом на пиридиновый цикл в реакции Цинке является:

а) 2,4-динитрофенилгидразин; б) 2,6-дихлорхинонхлоримид; в) *п*-диметиламинобензальдегид; г) 2,4-динитрохлорбензол.

11. Усиление интенсивности окраски при растворении в диметилформамиде характерно для:

а) изониазида; б) пармидина; в) атропина сульфата; г) нифедипина.

12. Образование индофенолового красителя является реакцией подлинности для:

а) никотинамида; б) пиридоксина гидрохлорида; в) пармидина; г) ипратропиума бромида.

13. Характерные продукты реакции с раствором меди сульфата (без нагревания и при нагревании) образует:

а) изониазид; б) никотинамид; в) скополамина гидробромид; г) пармидин.

14. Реакция кислотного гидролиза используется для определения подлинности:

а) никотинамида; б) пиридоксина гидрохлорида; в) фтивазида; г) эмоксипина.

15. При количественном определении изониазида методом кислотно-основного титрования в неводной среде используют реагенты:

а) бутиламин; б) уксусный ангидрид; в) кислоту уксусную ледяную; г) пиридин.

16. Отличить пикамилон от кислоты никотиновой можно по:

а) внешнему виду; б) растворимости в воде; в) реакции Цинке; г) нингидриновой пробе.

17. Метод Кьельдаля без предварительной минерализации применим для количественного определения:

а) гоматропина гидробромида; б) нифедипина; в) кислоты никотиновой; г) пармидина.

18. Метод броматометрии можно использовать для количественного определения лекарственного вещества:

а) атропина сульфата; б) изониазида; в) кислоты никотиновой; г) пармидина.

19. Для количественного определения никотинамида можно применить методы:

а) алкалиметрии; б) ацидиметрии; в) кислотно-основного титрования в неводной среде; г) Кьельдаля.

20. При расчете M (1/z) при количественном определении атропина сульфата методом кислотно-основного титрования в среде кислоты уксусной ледяной (титрант — 0,1 М раствор кислоты хлорной) значение z равно:

а) 1; б) 2; в) 3; г) 4.

ТЕМА 14

Вопросы для самоподготовки

1. Напишите структурную формулу хинина. Охарактеризуйте химические свойства соединения как азотистого основания. Назовите лекарственные препараты хинина.

2. Приведите общие испытания, подтверждающие подлинность солей хинина. Укажите способы различия препаратов хинина между собой.

3. Напишите структурную формулу и рациональное название хинозола. Охарактеризуйте его химические и физико-химические свойства. Приведите реакции, связанные с наличием в его молекуле фенольного гидроксила.

4. Напишите структурные формулы нитроксолина и хлорхинальдола. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием препаратов. Напишите уравнения реакций, подтверждающих наличие нитрогруппы в молекуле нитроксолина.

5. Напишите структурную формулу хлорхинальдола. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием препарата. Перечислите особенности анализа органически связанных атомов хлора. Приведите методы количественного определения.

6. Приведите историю развития антибактериальных средств группы хинолона и фторхинолона. Охарактеризуйте препараты 1-го поколения – кислота налидиксовая и кислота оксолиниевая. Напишите структурные формулы препаратов и выделите фармакофорную группу.

7. Напишите структурные формулы лекарственных веществ группы фторхинолонов: ципрофлоксацина, офлоксацина, ломефлоксацина. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием препаратов.

8. Напишите структурную формулу и латинское название папаверина гидрохлорида. Охарактеризуйте свойства препарата как азотистого основания и приведите реакции, подтверждающие эти свойства. Укажите испытания, основанные на восстановительных свойствах препарата.

9. Напишите структурные формулы морфина гидрохлорида и кодеина. Укажите физические и физико-химические свойства, позволяющие дифференцировать данные лекарственные вещества.

10. Охарактеризуйте кислотно-основные и восстановительные свойства морфина гидрохлорида, кодеина, апоморфина гидрохлорида и глаucина гидрохлорида. Приведите связанные с ними методики анализа подлинности, количественного определения и условия хранения препаратов.

11. Приведите историю развития антибактериальных средств группы хинолона и фторхинолона. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием препаратов. Охарактеризуйте невиграмон, офлоксацин, ципрофлоксацин и укажите методы анализа качества.

12. Напишите структурные формулы нифедипина, амлодипина и никардипина. Выделите фармакофорную группу. Приведите возможные методики качественного и количественного определения данных лекарственных веществ. Напишите (где возможно) химизм реакций.

13. Обоснуйте применение метода кислотно-основного титрования в среде неводных растворителей для количественного определения фтивазида, морфина гидрохлорида. Напишите схемы реакций, укажите условия их проведения. Рассчитайте М (1/z) для каждого лекарственного вещества.

14. Охарактеризуйте способность к взаимодействию с растворами меди сульфата и железа (III) хлорида для нитроксолина, изониазида, морфина сульфата.

15. Предложите методики определения подлинности и количественного определения ингредиентов лекарственной смеси:

Папаверина гидрохлорида 0,03

Кислоты никотиновой 0,05

Приведите расчетные формулы и химизм методик.

16. Предложите методики определения подлинности и количественного определения ингредиентов лекарственной смеси:

Папаверина гидрохлорида 0,03

Кодеина 0,02

Приведите расчетные формулы и химизм методик.

17. Предложите методики определения подлинности и количественного определения ингредиентов лекарственной смеси:

Кислоты аскорбиновой 0,2

Пиридоксина гидрохлорида 0,05

Кислоты никотиновой 0,02

Приведите расчетные формулы и химизм методик.

18. Предложите методики определения подлинности и количественного определения ингредиентов лекарственной смеси:

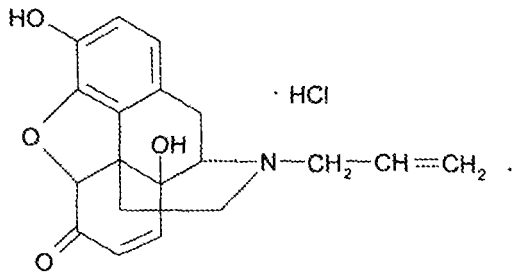
Папаверина гидрохлорида 0,03

Фенобарбитала 0,02

Сахара 0,3

Приведите расчетные формулы и химизм методик.

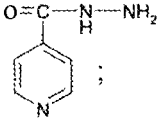
19. В молекуле налоксона гидрохлорида (N-аллил-4,5-эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она гидрохлорид) укажите функциональные группы:

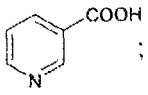


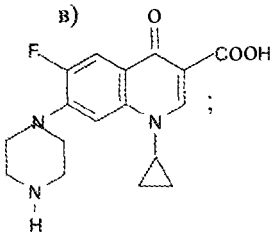
Охарактеризуйте кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства вещества и предложите связанные с ними методики качественного и количественного определения. Приведите уравнения соответствующих реакций.

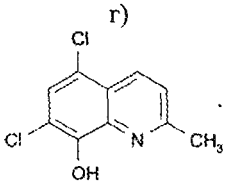
Тестовые задания

1. Одна из приведенных формул соответствует ципрофлоксацину:

а)  ;

б)  ;

в)  ;

г)  .

2. Антибактериальным ЛС широкого спектра является:

а) ципрофлоксацин; б) дротаверина гидрохлорид; в) кодеина фосфат; г) апоморфина гидрохлорид.

3. Лекарственным веществом, имеющим окрашивание, является:

а) папаверина гидрохлорид; б) дротаверина гидрохлорид; в) промедол; г) хинина сульфат.

4. Амфотерными свойствами обладает:

а) кодеин; б) папаверина гидрохлорид; в) этилморфина гидрохлорид; г) апоморфина гидрохлорид.

5. Лекарственное вещество — белый кристаллический порошок, зеленеющий на воздухе и на свету:

а) нитроксолин; б) апоморфина гидрохлорид; в) нофлоксацин; г) атропина сульфат.

6. В избытке натрия карбоната растворяется:

а) хинина сульфат; б) хинозол; в) морфина гидрохлорид; г) кодеин.

7. Азокраситель с солями диазония в определенных условиях образует:

а) хлорохина фосфат; б) ципрофлоксацин; в) хинина гидрохлорид; г) нитроксолин.

8. При добавлении к водному раствору какого лекарственного вещества раствора аммиака выпадает осадок, растворимый при дальнейшем добавлении раствора натрия гидроксида:

а) папаверина гидрохлорида; б) офлоксацина; в) промедола; г) морфина гидрохлорида.

9. При добавлении раствора натрия ацетата к водному раствору какого лекарственного вещества выпадает осадок:

а) хлорохина фосфата; б) хинина дигидрохлорида; в) папаверина гидрохлорида; г) кодеина фосфата.

10. При нагревании на водяной бане нескольких кристаллов какого лекарственного вещества в 2—3 мл смеси ангидрида уксусного и кислоты серной концентрированной (1:1) возникает желтое окрашивание с зеленой флуоресценцией:

а) ломефлоксацина; б) хлорхинальдола; в) папаверина гидрохлорида; г) хлорохина фосфата.

11. При добавлении к раствору какого лекарственного вещества (1:50) 5 мл раствора кислоты хлороводородной, разведенной и 1 мл железа (III) хлорида, появляется черно-зеленое окрашивание:

а) хлорохина фосфата; б) морфина гидрохлорида; в) ципрофлоксацина; г) нитроксолина.

12. При добавлении к раствору какого лекарственного вещества (1:1000) бромной воды до слабого желтого окрашивания и нескольких капель аммиака возникает зеленое окрашивание:

а) офлоксацина; б) ципрофлоксацина; в) промедола; г) хинина сульфата.

13. Количественное определение какого лекарственного вещества проводят методом кислотно-основного титрования в среде кислоты уксусной ледяной с добавлением ртути (II) ацетата (титрант — 0,1 М раствор кислоты хлорной):

а) хинозола; б) атропина сульфата; в) морфина гидрохлорида; г) нитроксолина.

14. Морфина гидрохлорид с натрия нитритом в кислой среде вступает в реакцию:

а) осаждения; б) диазотирования; в) солеобразования; г) электрофильного замещения.

15. При расчете М (1/z) при количественном определении хинина сульфата методом кислотно-основного титрования в среде кислоты уксусной ледяной (титрант — 0,1 М раствор кислоты хлорной) значение z равно:

а) 1; б) 2; в) 3; г) 4.

16. При количественном определении какого лекарственного вещества методом кислотно-основного титрования в среде кислоты уксусной ледяной (титрант — 0,1М раствор кислоты хлорной) требуется добавление ртути (II) ацетата:

а) хинина сульфата; б) хинина гидрохлорида; в) кодеина; г) хлорохина фосфата.

ТЕМА 15

Вопросы для самоподготовки

1. Дайте обоснование различной растворимости в воде барбитала, фенобарбитала, бензонала, барбитала-натрия, гексенала.

2. Обоснуйте необходимость щелочной среды для водных растворов натриевых солей барбитуратов.

3. Чем объясняется хорошая растворимость кислотных форм барбитуратов, производных урацила и гексамидина в диметилформамиде и щелочах?

4. Приведите уравнения химических реакций, подтверждающих принадлежность лекарственных веществ группы барбитуратов к циклическим уреидам.

5. Исходя из химической структуры, объясните превращения производных пиримидина под действием щелочи в различных условиях на примере фенобарбитала и гексамидина. Напишите уравнения соответствующих реакций.

6. Объясните реакции взаимодействия производных пиримидина с ионами Ag^{+}, Co^{2+}, Cu^{2+} (с указанием условий проведения реакций). Можно ли дифференцировать лекарственные вещества данной группы с помощью этих реактивов?

7. Объясните возможность взаимодействия натриевых солей барбитуратов с раствором кислоты хлороводородной. Приведите примеры использования этой реакции в анализе лекарственных веществ.

8. Приведите примеры лекарственных веществ, способных, как и гексамидин, разлагаться с выделением формальдегида. Напишите уравнения соответствующих реакций.

9. Какие из лекарственных веществ данной группы могут вступить в реакцию образования азокрасителя? Укажите условия проведения данной реакции и напишите ее химизм.

10. Приведите методики, позволяющие открыть остаток кислоты бензойной в бензонале. Напишите уравнения реакций.

11. Приведите возможные методики обнаружения органически связанного фтора во фторурациле и фторафуре. Напишите уравнения реакций.

12. Напишите структурные формулы фторурацила, фторафура, цитарабина и азидотимидина. Укажите связь между их строением и фармакологическим действием.

13. Исходя из химического строения лекарственных веществ группы пиримидина, обоснуйте возможные методики их количественного определения.

14. Объясните возможность применения физико-химических методов (УФ- и ИК-спектроскопия, различные виды хроматографии) в фармацевтическом анализе барбитуратов, производных урацила и гаксамидина.

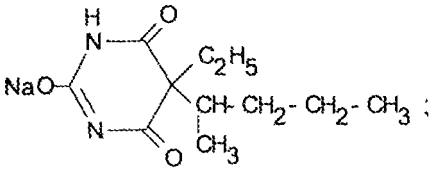
15. Содержание каких примесей, обусловленных синтезом, регламентируется в кислотных и солевых формах барбитуратов? Приведите методики их обнаружения и напишите (где возможно) уравнения соответствующих реакций.

16. Укажите условия хранения барбитуратов в соответствии с их физико-химическими свойствами и медицинским применением.

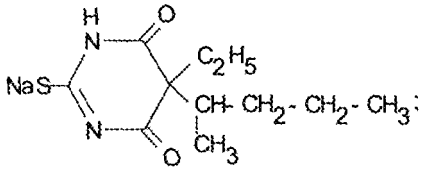
Тестовые задания

1. Рациональное название: 1,5-диметил-5-циклогексен-1-ил барбитурат натрия соответствует химической структуре:

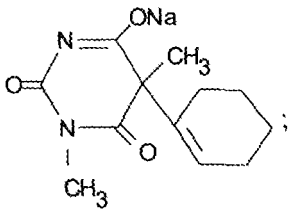
а)



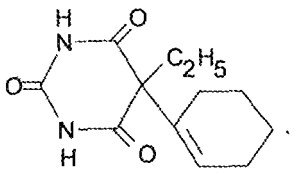
б)



в)

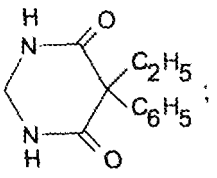


г)

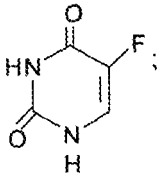


2. Производным 4,6-пиримидиндиона является:

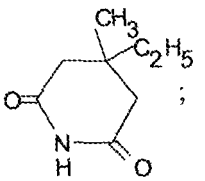
а)



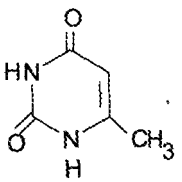
б)



в)



г)



3. Установите соответствие:

А) Барбитал	а) Противосудорожное
Б) Бензонал	б) Снотворное
В) Гексенал	в) Средство для наркоза
Г) Гексамидин	г) Стимулятор метаболических процессов.

4. Барбитураты по химическому строению являются:

а) циклическими уреидами; б) сложными эфирами; в) лактонами;

г) лактамами.

5. Взаимодействие барбитуратов с солями тяжелых металлов обусловлено свойствами:

а) основными; б) кислотными; в) окислительными; г) восстановительными.

6. Дифференцирующим реактивом для барбитуратов является раствор:

а) кобальта нитрата; б) серебра нитрата; в) меди сульфата; г) железа (III) хлорида.

7. Общегрупповыми для барбитуратов являются реакции:

а) соле- и комплексообразования с солями тяжелых металлов; б) с растворами альдегидов в серной кислоте концентрированной; в) образования азокрасителя; г) гидролитического разложения.

8. Принадлежность барбитуратов к классу уреидов можно доказать, используя:

а) раствор меди сульфата; б) раствор натрия гидроксида; в) сплавление с кристаллической щелочью; г) раствор *п*-диметиламинобензальдегида в серной кислоте концентрированной.

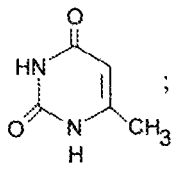
9. В реакции с катионами меди для натриевых солей барбитуратов используют реактивы:

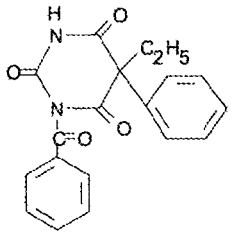
а) вода, раствор NaOH, раствор $CaCl_2$; б) вода, карбонатный буферный раствор, раствор $CaCl_2$; в) вода, карбонатный буферный раствор; г) спирт этиловый, раствор $CaCl_2$.

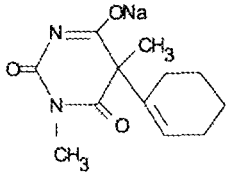
10. Реакция образования азокрасителя для фенобарбитала обусловлена наличием в его структуре:

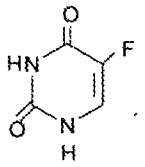
а) этильного радикала; б) фенильного радикала; в) амидной группы; г) имидной группы.

11. Взаимодействовать с бромной водой будут лекарственные средства:

а)  ;

б)  ;

в)  ;

г)  .

12. Общими реактивами для гексенала и метилурацила являются:

а) бромная вода; б) раствор соляной кислоты; в) раствор серебра нитрата; г) раствор β-нафтола.

13. Уменьшение растворимости в воде натриевых солей барбитуратов связано с процессом:

а) окисления; б) восстановления; в) гидролиза; г) полимеризации.

14. Образование осадка наблюдается при действии на водные растворы солевых форм барбитуратов раствора:

а) кислоты хлороводородной; б) натрия гидроксида; в) аммиака; г) натрия карбоната.

15. Содержание примесей монозамещенных производных барбитуровой кислоты регламентируется для:

а) кислотных и солевых форм барбитуратов; б) кислотных форм; в) солевых форм; г) данные примеси в барбитуратах не определяют.

16. Содержание примеси свободной щелочи в барбитуратах учитывается при количественном определении:

а) кислотных форм; б) солевых форм; в) солевых и кислотных форм; г) не учитывается.

17. Наиболее целесообразным методом количественного определения гексамидина является:

а) аргентометрия; б) неводное титрование; в) броматометрия; г) метод Кьельдаля.

18. При количественном определении кислотных форм барбитуратов методом кислотно-основного титрования в неводных средах в качестве растворителя используется:

а) диметилформамид; б) кислота уксусная ледяная; в) уксусный ангидрид; г) ацетон.

19. Для количественного определения солевых форм барбитуратов используется метод:

а) алкалиметрии в неводной среде; б) алкалиметрии в водной среде; в) ацидиметрии в неводной среде; г) ацидиметрии в водной среде.

20. В виде таблеток выпускаются:

а) гексенал, гексамидин, тиопентал-натрий; б) гексамидин, бензонал, фенобарбитал; в) бензонал, гексенал, фторурацил; г) тиопентал-натрий, фенобарбитал, гексенал.

ТЕМА 16

Вопросы для самоподготовки

1. Химическое строение и номенклатура лекарственных веществ группы пурина.

2. Взаимосвязь химического строения лекарственных веществ данной группы с их физико-химическими свойствами (растворимость в воде, отношение к кислотам и щелочам) и биологической активностью. Приведите формулы синтетических препаратов, являющихся антиметаболитами природных производных пурина.

3. Кислотно-основные свойства в зависимости от электронного строения молекул препаратов группы пурина. Возможные таутомерные переходы, преимущественное состояние в зависимости от условий.

4. Растворимость алкилированных производных ксантина. Изменение растворимости в воде при образовании ассоциатов производных пурина с солями органических кислот и основаниями. Комплексообразование по типу создания ионных пар (эуфиллин) и переноса заряда (кофеин-бензоат натрия).

5. Общегрупповые методы анализа лекарственных веществ, производных пурина. Особенности проведения реакций с общеалкалоидными осадительными реактивами.

6. Кислотно-основные свойства производных пурина и реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов (серебра, кобальта, меди). Вероятные центры связывания катиона металла с пуриновым фрагментом в зависимости от природы металла. Условия проведения реакций, их значение в анализе качества препаратов группы пурина.

7. Мурексидная проба — общегрупповая реакция на препараты группы пурина. Механизм реакции, специфичность.

8. Использование реакций типа S_E в анализе препаратов группы пурина. Азосочетание теофиллидина с солями диазония, реакция теофиллина с 2,6-дихлорхинонхлоримидом.

9. Деструкция системы пурина в кислой и щелочной среде.

10. Методы количественного анализа препаратов группы пурина (химические, физико-химические, физические).

11. Основные лекарственные формы, созданные на основе изучаемых лекарственных веществ. Методы анализа их качества.

Тестовые задания

1. Ядро пурина включает гетероциклы:

а) пиридина; б) пиразола; в) имидазола; г) пиримидина.

2. Кофеин в отличие от теобромина:

а) легко растворим в горячей воде; б) растворим в кислотах; г) растворим в щелочах; г) легко растворим в хлороформе.

3. Реакция водного раствора эуфиллина:

а) кислая; б) нейтральная; в) щелочная; г) эуфиллин не растворяется в воде.

4. Кофеин проявляет свойства:

а) сильные основные; б) слабые кислотные; в) амфотерные; г) слабые основные.

5. Образование осадка перйодида кофеина наблюдается:

а) в нейтральной среде; б) в кислой среде; в) в щелочной среде; г) кофеин не образует нерастворимого перйодида.

6. Кофеин не образует осадка с:

а) реактивом Люголя; б) кислотой кремне-вольфрамовой; в) реактивом Драгендорфа; г) реактивом Майера.

7. При взаимодействии эуфиллина с раствором меди сульфата идет реакция:

а) солеобразования; б) окисления; в) гидролиза; г) образования хелатного комплекса.

8. Теофиллин можно отличить от кофеина реакциями с:

а) раствором аммиака; б) раствором натрия гидроксида; в) реактивом Марки; г) раствором кобальта хлорида.

9. Фиолетовое окрашивание с последующим образованием осадка серовато-голубого цвета дает с кобальта хлоридом:

а) кофеин; б) теофиллин; в) теобромин; г) эуфиллин.

10. Для образования серебряной соли теобромина необходимы реагенты:

а) раствор натрия гидроксида; б) раствор аммиака; в) раствор серебра нитрата; г) кислота азотная.

11. Общегрупповая реакция на производные пурина — мурексидная проба — основана на химических процессах:

а) гидролитического разложения; б) электрофильного замещения; в) окисления; г) нуклеофильного присоединения.

12. Для количественного определения кофеина можно использовать методы:

а) йодометрии; б) алкалиметрии; в) кислотно-основного титрования в среде протофильных растворителей; г) кислотно-основное титрование в среде протогенного растворителя.

13. Изменение растворимости эуфиллина в воде происходит под действием:

а) света; б) кислорода воздуха; в) азота воздуха; г) углекислоты воздуха.

ТЕМА 17

Вопросы для самоподготовки

1. Напишите структурную формулу и укажите рациональное название тиамина; его лекарственные препараты, формы выпуска и биологическую роль в организме.

2. Охарактеризуйте свойства тиамина как органического азотистого основания и характер солей, применяемых в медицине. Приведите испытания, характеризующие основность препаратов.

3. Объясните неустойчивость тиамина в щелочной среде. Напишите химические превращения, идущие под действием раствора натрия гидроксида.

4. Напишите реакцию превращения тиамина в тиохром, объясните ее сущность, условия проведения, специфичность и чувствительность. Укажите значение данной реакции для оценки качества препаратов тиамина.

5. Перечислите возможные методы количественного определения тиамина хлорида или бромида (объемные, гравиметрические, физико-химические). Объясните их сущность, напишите уравнения реакций.

6. Напишите структурные формулы рибофлавина и фолиевой кислоты. Охарактеризуйте их физические и физико-химические свойства (внешний вид, растворимость, оптическая активность, поглощение в УФ- и видимой областях спектра). Укажите значение этих свойств в оценке качества препаратов.

7. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства рибофлавина и фолиевой кислоты. Приведите испытания, характеризующие эти свойства.

8. На основании химических свойств фолиевой кислоты объясните возможность реакции образования азокрасителя и использования ее в оценке качества препарата.

9. Обоснуйте способность рибофлавина и фолиевой кислоты участвовать в обратимых окислительно-восстановительных процессах. Укажите возможности использования окислительно-восстановительных реакций для определения подлинности препаратов.

10. Приведите примеры испытаний, характеризующих подлинность препаратов тиамина, фолиевой кислоты и рибофлавина на основе явления флюоресценции.

11. Объясните неустойчивость рибофлавина и фолиевой кислоты к действию кислот и щелочей. Напишите реакции гидролитического разложения указанных препаратов.

12. Охарактеризуйте светочувствительность рибофлавина. Напишите продукты его превращения. Укажите значение этого свойства для хранения препарата и оценки его чистоты.

13. Напишите структурные формулы ЛС, являющихся коферментными формами витаминов B_1 и B_2. Укажите особенность их строения, реакции отличия от тиамина и рибофлавина. Приведите лекарственные формы указанных препаратов.

14. Напишите общую химическую формулу лекарственных веществ группы фенотиазина; укажите различия в строении и связь между химической структурой и фармакологическим действием в зависимости от заместителей и характера связей.

15. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства лекарственных веществ группы фенотиазина и значение этих свойств для качественной и количественной оценки их препаратов.

16. Объясните способность препаратов группы фенотиазина к окислению; напишите химические структуры продуктов окисления. Укажите связь данного свойства препаратов с требованиями к их качеству (подлинность, чистота, стабильность).

17. Объясните особенности определения хлорид-иона и ковалентно связанного хлора в лекарственных веществах группы фенотиазина. Укажите способы переведения ковалентно-связанного атома галогена в ионное состояние.

18. Приведите возможные методы количественного определения лекарственных препаратов группы фенотиазина (объемные, физико-химические, определение по азоту).

19. Напишите структурные формулы лекарственных веществ группы бензодиазепина. Укажите общие структурные фрагменты и отличительные особенности препаратов.

20. Охарактеризуйте физические и физико-химические свойства препаратов группы бензодиазепина (внешний вид, растворимость, поглощение в УФ- и ИК-областях спектра).

21. Объясните кислотно-основные свойства препаратов — производных бензодиазепина — и укажите их значение для идентификации и количественного определения препаратов.

22. Охарактеризуйте способность препаратов группы бензодиазепина к гидролитическому разложению. Приведите продукты кислотного гидролиза и щелочного гидролиза в жестких условиях (сплавление с натрия гидроксидом) и способы их подтверждения.

23. Объясните способность некоторых препаратов группы бензодиазепина вступать в реакцию образования азокрасителя. Напишите химизм реакции и укажите ее значение для качественного и количественного анализа препаратов.

Тестовые задания

1. Из перечисленных лекарственных веществ к азотсодержащим органическим основаниям относятся:

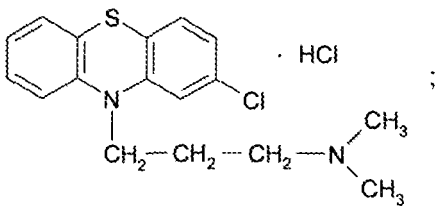
а) кислота аскорбиновая, б) тиамина бромид; в) ретинола ацетат; г) рибофлавин.

2. Из перечисленных лекарственных веществ все легко растворимы в воде, кроме:

а) аминазина; б) рибофлавина; в) тиамина хлорида; г) кислоты аскорбиновой.

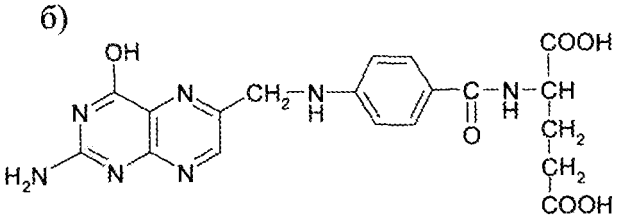
3. Одно из приведенных лекарственных веществ растворяется как в щелочах, так и в кислотах:

а)

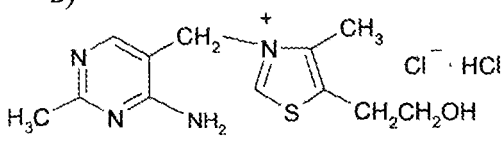


;

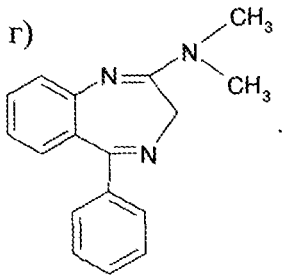
б)



в)



г)



4. Установите соответствие перечисленных лекарственных веществ и гетероциклических систем, производными которых они являются:

1) Кислота фолиевая	а) Изоаллоксазина
2) Рибофлавин	б) Пиримидин-тиазола
3) Аминазин	в) Птерина
4) Тиамина бромид	г) Фенотиазина.

5. Указанные лекарственные вещества взаимодействуют со щелочью в различных типах реакций. Выберите соответствие:

1) Аминазин	а) Солеобразование
2) Кислота фолиевая	б) Гидролиз
3) Тиамина хлорид	в) Выделение основания
4) Рибофлавин	г) Расщепление цикла.

6. Среди перечисленных лекарственных веществ укажите одно, не имеющее окрашивания:

а) рибофлавин; б) ругин; в) кислота фолиевая; г) аминазин.

7. Реакция образования тиохрома характерна для:

а) феназепама; б) аминазина; в) атропина сульфата; г) тиамина бромида.

8. Реакцию образования азокрасителя можно применить для всех препаратов, кроме одного:

а) аминазина; б) кислоты фолиевой; в) ругина; г) феназепама.

9. Для количественного определения перечисленных лекарственных веществ, кроме одного, возможно применение флуориметрического метода количественного определения:

а) тиамина бромида; б) рибофлавина; в) хинина сульфата; г) анальгина.

ТЕМА 18

Вопросы для самоподготовки

1. Укажите возможные способы обнаружения катионов калия. Обоснуйте выбор реакции идентификации ионов калия в присутствии ионов кальция. Напишите уравнения химических реакций.

2. Предложите способы определения катионов Na^+ и Ca^{2+} а также анионов Cl^- и $S_2O_3^{2-}$ в жидкости Полосухина состава:

Натрия хлорида 25

Натрия тиосульфата 0,5.

Дайте обоснование методик и напишите схемы реакций.

3. Объясните возможность обнаружения хлорид- и бромид-ионов при совместном их присутствии в лекарственных смесях с помощью раствора серебра нитрата. Напишите уравнения реакций.

4. Исходя из окислительно-восстановительных свойств калия йодида и калия бромида, обоснуйте способ их обнаружения при совместном присутствии в лекарственной смеси. Напишите схемы химических реакций.

5. Обоснуйте выбор наиболее целесообразной реакции идентификации бромид-иона в микстуре, содержащей натрия салицилат и кофеин-бензоат натрия. Напишите схему предложенной реакции и укажите ее результат.

6. Предложите и обоснуйте определение бензоат- и салицилат-ионов при совместном их присутствии в лекарственных смесях.

7. Каким одним реагентом можно идентифицировать одновременно натрия салицилат и гексаметилентетрамин, входящие в микстуры? Объясните и напишите схему химической реакции.

8. Объясните, почему при действии кислоты серной на порошок, содержащий стрептоцид и гексаметилентетрамин, и последующем нагревании возникает желтое окрашивание. Напишите схему реакции.

9. Предложите реагент, позволяющий обнаружить одновременно оба компонента в лекарственной прописи состава:

Кодеина фосфата — 0,015
Натрия гидрокарбоната — 0,3.

Укажите результат реакции и объясните ее химический смысл.

10. При действии на порошок, содержащий дибазол, анальгин и анестезин, раствора натрия нитрита в кислой среде наблюдается быстро исчезающее окрашивание. Затем при добавлении к полученному раствору щелочного раствора β-нафтола появляется красное окрашивание. Какие ингридиенты смеси были при этом обнаружены? Объясните химические превращения.

11. Предложите способ одновременного обнаружения новокаина и резорцина в лекарственной смеси с помощью одной химической реакции. Напишите схему реакции.

12. Укажите реагент, позволяющий идентифицировать одновременно анальгин и кодеина фосфат при их совместном присутствии в лекарственной прописи (порошок). Обоснуйте методику, объясните ее химический смысл.

13. Можно ли обнаружить кислоту аскорбиновую и калия йодид, входящие в состав глазных капель, с помощью одного регента? В случае такой возможности напишите схемы реакций и укажите их результат.

14. Каким способом можно идентифицировать одновременно натрия гидрокарбонат и гексаметилентетрамин при их совестном присутствии в лекарственной смеси? Укажите схемы химических реакций и условие их проведения.

15. Предложите реагент, с помощью которого можно последовательно идентифицировать кодеин и ацетилсалициловую кислоту, входящие в состав лекарственной смеси. Обоснуйте реакции, укажите их результат и условие проведения.

16. Объясните сущность реакции, позволяющей обнаружить одновременно эуфиллин и эфедрина гидрохлорид при их совместном присутствии в лекарственных смесях. Укажите результат и химические структуры продуктов реакций.

17. Каким одним реагентом можно обнаружить амидопирин и кофеин-бензоат натрия при их совместном присутствии в лекарственных смесях. Напишите схемы реакций и укажите их результат.

18. Предложите способ обнаружения резорцина и кислоты салициловой при совместном их присутствии в смесях. Обоснуйте выбор реакций и укажите результат.

19. Укажите реакции идентификации анальгина в присутствии амидопирина без разделения и с разделением компонентов смеси.

Обоснуйте способ разделения смеси и сущность предложенных реакций.

20. Предложите методику идентификации лекарственной смеси, содержащей эуфиллин, анальгин и амидопирин. Обоснуйте выбор реакций и условия их проведения с учетом растворимости и разведения компонентов.

21. Какие затруднения возникают при обнаружении дибазола в присутствии новокаина или папаверина гидрохлорида? Предложите способ его идентификации в подобных лекарственных смесях.

22. В чем особенность обнаружения дибазола в присутствии кислоты аскорбиновой? Укажите условия проведения реакции и ее результат.

23. Дайте обоснование определению подлинности кислоты аскорбиновой и глюкозы при совместном их присутствии в смеси на основе окислительно-восстановительных свойств каждого вещества. Напишите схемы реакций и укажите условия их проведения.

24. Предложите реакцию идентификации глюкозы, проведению которой не мешает присутствие кислоты аскорбиновой. Объясните ее химический смысл.

25. Предложите реакцию идентификации лекарственных веществ производных пурина в лекарственных смесях. Как учитываются условия ее проведения в зависимости от присутствии в смеси других компонентов? Напишите схему предложенной реакции.

26. Почему необходимо разделение компонентов смеси, содержащей эуфиллин и кофеин-бензоат натрия при обнаружении последнего? Предложите способ разделения и реакции идентификации лекарственных веществ.

27. Какие затруднения возникают при обнаружении амидопирина в присутствии анальгина? Предложите способ его извлечения, назовите реакции идентификации и дайте обоснование.

28. Обоснуйте способ разделения и количественное определение лекарственных веществ в следующей прописи:

Амидопирина 0,25

Кофеина 0,05.

Напишите схемы реакций и формулы расчета содержания ингредиентов.

29. Исходя из физических (растворимость) и химических свойств теобромина и фенобарбитала, предложите способ их разделения и количественного анализа при совместном присутствии в смеси. Напишите схемы реакций.

30. Какие из приведенных лекарственных веществ можно обнаружить по реакции образования ауринового красителя: а) новокаин, б) гексаметилентетрамин, в) кислоту салициловую, г) фенобарбитал, д) натрия гидрокарбонат, е) натрия бензоат.

Тестовые задания

1. Положительную реакцию с аммиачным раствором серебра оксида дают лекарственные вещества:

а) гексаметилентетрамин; б) глюкоза; в) кислота никотиновая; г) кислота аскорбиновая.

2. Окрашивание пламени в зеленый цвет при прокаливании на одной проволоке характерно для:

а) камфоры; б) новокаина; в) бромкамфоры; г) хлоралгидрата.

3. Натрия салицилат и гексаметилентетрамин реагируют между собой с образованием окрашенного соединения в присутствии:

а) раствора натрия гидроксида; б) кислоты серной концентрированной; в) раствора натрия нитрита.

4. Обнаружению адреналина гидрохлорида по реакции с раствором железа (III) хлорида мешают:

а) левомицетин; б) пилокарпина гидрохлорид; в) анальгин; г) морфина гидрохлорид.

5. Реакцией образования ауринового красителя можно обнаружить:

а) новокаин; б) гексаметилентетрамин; в) кислоту салициловую; г) натрия бензоат.

6. Для идентификации бензоат- и салицилат-ионов при совместном присутствии используют:

а) раствор меди (II) сульфата; б) раствор кальция хлорида; в) раствор железа (III) хлорида; г) раствор кобальта (II) нитрата.

7. Идентификация глюкозы и кислоты аскорбиновой при совместном их присутствии основана на:

а) различии кислотно-основных свойств препаратов; б) различии их окислительно-восстановительных свойств; в) гидролитическом разложении; г) их различной растворимости в воде и органических растворителях.

8. Натрия и калия хлориды в составе кровезамещающих жидкостей количественно можно определить методами:

а) аргентометрии по Мору; б) аргентометрии по Фаянсу — Ходакову; в) аргентометрии по Кольтгофу; г) аргентометрии по Фольгарду.

9. Прямым титриметрическим методом количественного определения гексаметилентетрамина является:

а) титрование кислотой хлороводородной; б) титрование раствором натрия гидроксида; в) титрование раствором натрия нитрита; г) титрование раствором натрия тиосульфата.

10. Укажите общий метод количественного определения ингредиентов смеси:

Левомицетина 2,0
Новокаина 1,0
Спирта этилового 70% до 100,0:

а) комплексонометрия; б) нитритометрия; в) ацидиметрия; г) алкалиметрия.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Тема 1
1-в; 2-б; 3-г; 4-г; 5-б, в; 6-б; 7-в; 8-б; 9-а; 10-в; 11-б; 12-б; 13-б; 14-б; 15-г.

Тема 2
1-а; 2-в; 3-г; 4-б; 5-г; 6-б, в; 7-в; 8-а; 9-б; 10-а; 11-а; 12-а; 13-б; 14-г.

Тема 3
1-в; 2-б, г; 3-а; 4-в, г; 5-г; 6-г; 7-б; 8-а, г; 9-в; 10-а, в; 11-а, в; 12-а, б, в, г; 13-а, б, в; 14-а, б; 15-б; 16-а; 17-в; 18-г; 19-а; 20-б, в; 21-г; 22-а, б, в; 23-а; 24-а, б, г; 25-в.

Тема 4
1-а, б; 2-б; 3-г; 4-г; 5-а; 6-б; 7-б; 8-г; 9-б; 10-в; 11-г; 12-в; 13-б; 14-г; 15-в; 16-б, в; 17-б; 18-в.

Тема 5
1-а, б; 2-в; 3-в; 4-в; 5-г; 6-а; 7-а; 8-г; 9-б; 10-а; 11-г; 12-г; 13-б, в, г; 14-в, г; 15-б.

Тема 6
1-в, г; 2-а, б, г; 3-г; 4-а, в; 5-в; 6-г; 7-а, в; 8-а, б, в; 9-а, в, г; 10-в; 11-а, в; 12-а, б, в, г; 13-а, б; 14-а, б, в, г; 15-б, в, г; 16-в, г; 17-б, г; 18-в; 19-в; 20-в; 21-а, б, в; 22-б, г; 23-б; 24-а, г; 25-в.

Тема 7
1-а; 2-в; 3-б; 4-б; 5-в; 6-а; 7-б; 8-в; 9-а, б, в, г; 10-б, в; 11-а; 12-а, б, в, г; 13-а, б, в; 15-г.

Тема 8
1-а, г; 2-а, в, г; 3-а; 4-б; 5-б, в; 6-б; 7-в; 8-б; 9-б, г; 10-б; 11-г; 12-г; 13-а, б, в, г; 14-а, б, г.

Тема 9
1-б; 2-а; 3-б; 4-а; 5-а; 6-б; 7-а, г; 8-а, г; 9-б, г; 10-г; 11-а, в, г; 12-б, г; 13-б, в; 14-а; 15-в; 16-а.

Тема 10
1-в; 2-б; 3-г; 4-а, в, г; 5-в; 6-а, в; 7-б, г; 8-в; 9-в; 10-б, г; 11-а, г; 12-а; 13-б; 14-а, в, г; 15-а, б; 16-б, г.

Тема 11
1-в; 2-в, г; 3-б, г; 4-а, в; 5-а, б, г; 6-а, б; 7-а, в; 8-а, в; 9-а; 10-в; 11-а, г; 12-в; 13-в; 14-4; 15-а, б; 16-в; 17: А-г, Б-а, В-а, в, Г-а.

Тема 12
1-в; 2-г; 3-б; 4-б; 5-а, б, в; 6-г; 7-а, г; 8-б, в; 9-б; 10-б, в; 11-в; 12-в; 13-б; 14-а, г; 15-б, г; 16-а, б, г; 17-а, в; 18-в, г; 19: А-а, Б-в, В-г, Г-а.

Тема 13
1-в; 2-а,в; 3-в; 4-а; 5-б; 6-в; 7-б; 8-а; 9-б, в; 10-г; 11-г; 12-б; 13-а; 14-в; 15-б, в; 16-г; 17-г; 18-б; 19-в, г; 20-а.

Тема 14
1-в; 2-а; 3-б; 4-г; 5-б; 6-б; 7-г; 8-г; 9-в; 10-в; 11-г; 12-г; 13-в; 14-г; 15-в; 16-б.

Тема 15
1-г; 2-а; 3:А-; Б-а; В-в; Г-а; 4-а; 5-б; 6-в; 7-а, б, г; 8-в; 9-в; 10-б; 11-а, в, г; 12-а, в; 13-в; 14-а; 15-б; 16-б; 17-б; 18-а; 19-а; 20-б.

Тема 16
1-в, г; 2-а, б, г; 3-в; 4-г; 5-б; 6-г; 7-г; 8-а, б, г; 9-в; 10-а, б, в; 11-а, в; 12-а, г; 13-г.

Тема 17
1-б, г; 2-б; 3-б; 4:А-в; Б-а; В-г; Г-б; 5:А-в; Б-а; В-г; Г-а; 6-г; 7-г; 8-а; 9-г.

Тема 18
1-а, б, г; 2-б, г; 3-б; 4-в, г; 5-б, в; 6-в; 7-б; 8-а, г; 9-а; 10-б.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: Ч. 1: Общая фармацевтическая химия. — М.: Высш. шк., 1993; Ч. 2: Специальная фармацевтическая химия. — Пятигорск, 1996.

Государственная фармакопея СССР: X изд. — М.: Медицина, 1968.

Государственная фармакопея СССР: XI изд. — Вып. 1 и 2. — М.: Медицина, 1987.

Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. акад. РАМН А.П. Арзамасцева — М.: Медицина, 2001.

Дополнительная

Арзамасцев А.П., Печенников В.М., Родионова Г.М. и др. Анализ лекарственных смесей. — М.: Компания Спутник+, 2000.

Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Под ред. Б.Г. Катцунга. — М.: Бином; СПб., Невский Диалект, 1998.

Органическая химия / Под ред. проф. Н.А. Тюкавкиной. — Т. 1. — М.: Дрофа, 2002.

Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. — Л., 1981.

Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия: В 2 т. — М.: Высш. шк., 2001.

British Pharmacopoeia. — Version 5,0, 2001.

The United States Pharmacopeia 24

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Адреналин
– гидротартрат *293, 306*
Азатиоприн *446*
Азидотимидин *439*
Аллопуринол *446*
Алпрозалам *484*
Амброксол *300*
Амидопирин *546*
Амикацин
– сульфат *192*
Аминазин *476*
Аминалон *137, 141*
Амлодипин *375*
Амоксициллин
– тригидрат *158*
Ампициллин *158*
– натриевая соль *155, 158*
– тригидрат *158*
Анальгин *499*
Анаприлин *298*
Анестезин *276, 499, 553*
Антипирин *351*
Апоморфин
– гидрохлорид *421*
Атенолол *298*
Атровент *390*
Атропин
– сульфат *388*
Аценокумарол *338*

Б

Бактрим *319*
Бария
– сульфат для рентгеноскопии *56*
Барбитал *425*
Барбитал-натрий *427, 548*
Бендазола гидрохлорид *361*
Бензатина бензилпенициллин *157*
Бензилпенициллин *155*
– калиевая соль *156*
– натриевая соль *156*
– новокаиновая соль *156*
Бензобамил *426*
Бензонал *426*
Бенфотиамин *459*
Бициллин *157*
Бромгексина гидрохлорид *300*
Бромкамфора *203*
Букарбан *319*
Бутадион *352*

В

Валидол *202*
Верапамил *297*
Викасол *265*
Висмута нитрат основной *544*
Витамин А *204*

Витамин B_1 *458*
Витамин B_2 *471*
Витамины группы B_{12} *347*
Витамин $Д_2$ *247*
Витамин $Д_3$ *247*
Витамин Е *342*
Витамины группы Р *373*
Вода
– для инъекций *27*
– очищенная *25*
Водорода пероксид
– раствор 3% *39*
– раствор концентрированный (пергидроль) *39*

Г

Гадодиамид *70*
Гадопентетата димеглумин для инъекций *71*
Галактоза *118*
Галотан *87, 91*
Гексаметилентетрамин *498–500, 543, 546*
Гексамидин *437*
Гексенал *427*
Гентамицин
– сульфат *192*
Гидроксихлорохина сульфат *406*
Гидрокортизон
– ацетат *215*
Гидроперит *39*
Глибенкламид *319*
Глицерин *93*
Глюкоза *118, 122*
– раствор 10 % *501, 504*
– раствор 20 %
Гоматропина гидробромид *389*

Д

Дезоксикортикостерон
– ацетат *215*
Дибазол *499*
Дигидрокверцитин *345*
Дигитоксин *237*
Дигоксин *237*
Димедрол *501*
Диоксифенилаланин *294*
Дипразин *477*
Дипрофиллин *445*
Дихлотиазид *320*
Диэтиламид никотиновой кислоты *373*
Диэтилстильбэстрол *251*
Доксициклин
– гидрохлорид *269*
Дофамин *294*
Дротаверина гидрохлорид *410*
Дэфедрин *295*

Ж

Железа
– глюконат *69*
– сульфат *69*
– фумарат *69*

И

Изадрин *296*
Изониазид *371*
Индометацин *366*
Йод
– раствор спиртовой *41*

К

Калия
– ацетат *126*

– бромид *47, 502*
– йодид *502, 515*
– хлорид *493, 508*
Кальция
– глюконат *126*
– лактат *126*
– сульфат жженый *56*
– хлорид *55, 493, 515*
Кальциферол *245*
Камфора *203*
Канамицин
– моносульфат *191*
Карбенициллин
– динатриевая соль *155, 159*
Карбенициллина динатриевая соль *159*
Кверцетин *345*
Кислота
– аденозинтрифосфорная *446*
– аскорбиновая *131, 504, 526, 529*
– ацетилсалициловая *275, 551*
– бензойная *237*
– борная *498*
– глутаминовая *137, 141, 526*
– карболовая *491*
– мефенамовая *277*
– налидиксовая *407*
– никотиновая *373, 529*
– оксолиниевая *407*
– салициловая *274*
– сульфокамфорная *203*
– фолиевая *466*
– хлороводородная *43, 500, 506*
Клонидина гидрохлорид *362*
Клофелин *362*
Кобамамид *347*
Кодеин *413*
– фосфат *414, 497*
Кокаин
– гидрохлорид *391*
Кокарбоксилазы гидрохлорид *459*
Кордиамин *373*
Кортизон
– ацетат *215*
Кофеин *444, 549, 551*
Кофеин-бензоат натрия *444, 500, 546*
Крахмал *119*
Ксантинола никотинат *445*
Ксероформа *554*

Л

Лактоза *119, 124*
Леводопа *297*
Левомицетин
– стеарат *299*
– сукцинат растворимый *299*
Лития карбонат *55*
Ломефлоксацин *408*

М

Магния
– сульфат *55*
– оксид *55, 550*
– пероксид *39*
Меди сульфат *68*
Мезапам *484*
Ментол *202*
Меркаптопурин *446*
Метазид *372*
Метамизол-натрий *351*
Метандростендиол *214*
Метандростенолон *214*
Метациклин
– гидрохлорид *269*
Метенамин *107, 115*
Метилдофа *297*
Метиландростендиол *214*

Метилметионинсульфония хлорид *138*
Метилтестостерон *214*
Метилурацил *439*
Метионин *137*
Метотрексат *469*
Метронидазол *362*
Морфин
– гидрохлорид *413*

Н

Натрия
– бромид *47, 500, 523, 548*
– бензоат *274, 501*
– гидрокарбонат *497, 508, 550*
– диклофенак *277*
– йодид *48*
– нитрит *50*
– *п*-аминосалицилат *276*
– салицилат *274, 498, 500, 501*
– тиосульфат *52, 493*
– фторид *49*
– хлорид *491, 493, 502, 508, 523*
– цитрат для инъекций *126*
Неодикумарин *337*
Неулептил *476*
Ниаламид *372*
Никотинамид *373*
Нитразепам *483*
Нитроглицерин *104*
Нитрогранулонг Мите *104*
Нитродерм TTS *104*
Нитродиск *104*
Нитро-дур *104*
Нитрокор *104*
Нитроксолин *404*
Нитролингвал-аэрозоль *104*
Нитро мазь 2% *104*
Нитро-мак ретард *104*
Нитронг мазь *104*
Нитронг мите *104*
Нитронг форте *104*
Нифедипин *375*
Новокаин *276, 498, 500, 554*
– раствор спиртовой 6 %
Нозепам *484*
Нонахлазин *478*
Норадреналин *295*
– гидротартрат *296, 306*
Норсульфазол *323*
Норфлоксацин *407*
Но-шпа *410*

О

Оксафенамид *275*
Оксациллин
– натриевая соль *155, 157*
Окситетрациклин
– гидрохлорид *268*
– дигидрат *269*
Офлоксацин *408*

П

Пантоцид *317*
Папаверина гидрохлорид *410, 545*
Парацетамол *262*
Пармидин *374*
Пеницилламин *138*
Пенициллин *152*
Пикамилон *373*
Пилокарпин
– гидрохлорид *361*
Пиридитол *374*
Пиридоксальфосфат *374*
Пиридоксина гидрохлорид *374*

Прегнин *214*
Преднизолон *216*
Преднизон *216*
Прогестерон *213*
Промедол *420*
Пропазин *477*
Пропифеназон *352*
Протаргол *68*
Протионамид *372*

Р

Резерпин *366*
Резорцин *250, 498*
Ретаболил *215*
Ретинол
– ацетат *204*
Рибоксин *445*
Рибофлавин *471*
Рибофлавин-мононуклеотид *471*
Рингера раствор *508*
Рутин *345*
Рутозид *345*

С

Салазопиридазин *318*
Салициламид *274*
Сальбутамол *297*
Сахароза *119, 124*
Серебра нитрат *68*
Сибазон *483*
Синкумар *338*
Синтомицин *311*
Синэстрол *251*
Скополамин
– гидробромид *398*
Солафур *333*
Сонапакс *476*
Спирт этиловый
– раствор 95 % *93*
Стрептомицин
– сульфат *191*
Стрептоцид *317, 499*
Строфантин К *237*
Сульфадиметоксин *318*
Сульфален *318*
Сульфацил-натрий *317*
Сульфокамфокаин
– 10% раствор для инъекций *203*
Сусадрин *104*
Сускард *104*
Сустак мите *104*
Сустак форте *104*
Сустонит *104*

Т

Теобромин *444*
Теофиллин *444*
Терпингидрат *202*
Тестостерон
– пропионат *214*
Тетрациклин *268*
– гидрохлорид *268*
Тиамин
– бромид *458*
– хлорид *458*
Тимол *250*
Тимолол *298*
Тиопентал-натрий *427*
Тиреоидин *300, 301*
Тирозин *294*
L-тироксин *300*
Токоферола ацетат *342*
Трамал *420*
Трансдерм-нитро *104*
Триазолам *484*
Трииодтиронин *300*

Тринитролонг *104*
Трифтазин *477*
Трихомонацид *405*
Тровентол *390*
Тропафен *389*
Тропацин *389*

Ф

Феназепам *483*
Феназон *351*
Фенацетин *549*
Фенилбутазон *352*
Фенилсалицилат *275, 544*
Феназон *351*
Фенобарбитал *425, 545*
Феноболин *215*
Феноксиметилпенициллин *155, 157*
Фенол *250*
Фенотерол *296*
Фепромарон *338*
Флуметазона пивалат *216*
Флуоксетин *298*
Флуоцинолона ацетонид *216*
Форидон *375*
Формальдегида раствор *107, 113*
Фосфотиамин *458*
Фталазол *318*
Фтивазид *371*
Фторафур *439*
Фторотан *87*
Фторурацил *439*
Фурагин *333*
– растворимый *333*
Фурадонин *322*
Фуразолидон *322*
Фурацилин *332*
Фуросемид *319*

Х

Хингамин *405*
Хинидин *398*
Хинин
– дигидрохлорид *399*
– гидрохлорид *399*
– гидрохлорид раствор 3 %
– сульфат *399*
Хинозол *403*
Хлозепид *483*
Хлоралгидрат *107, 113*
Хлорамин Б *317*
Хлорид
– калия *44*
– натрия *44*
Хлорохина фосфат *406*
Хлорхинальдол *403*
Хлорэтил *87, 92*
Холекальциферол *247*

Ц

Целанид *237*
Цефалексин *183, 184*
Цефалотин *183*
– натриевая соль *183*
Цефокситина натриевая соль *184*
Цианокобаламин *347*
Циклоплатам *70*
Цинка
– оксид *67*
– сульфат *67*
Ципрофлоксацин *408*
Цисплатин *70*
Цистеин *137*
Цитарабин *439*

Э

Эмоксипин *375*
Эноксацин *408*
Энтеросептол *403*
Эргокальциферол *247*
Эстрадиол
– дипропионат *217*
Этилбискумацетат *337*
Этилморфина гидрохлорид *414*
Этинилэстрадиол *217*
Этионамид *372*
Этацизин *478*
Этимизол *447*
Этмозин *478*
Эуфиллин *445, 501*
Эфедрин
– гидрохлорид *295, 501*
Эфир
– медицинский *101*