



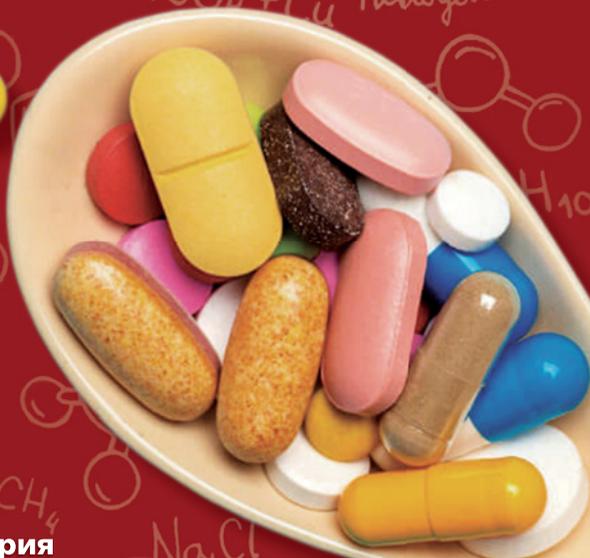
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УЧЕБНИК

Под редакцией Г. В. Раменской



Лаборатория
ЗНАНИЙ



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Под редакцией
Г. В. Раменской

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

ЭЛЕКТРОННОЕ ИЗДАНИЕ

Рекомендовано
Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве
учебника для использования в образовательных
учреждениях, реализующих основные профессиональные
образовательные программы высшего образования
по направлению подготовки специалитета
по специальности 33.05.01 «Фармация»



Москва
Лаборатория знаний
2021

УДК 615.1/4(075.8)
ББК 52.8я73
Ф24

Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Ф24 Г. В. Раменской. — Электрон. изд. — М. : Лаборатория знаний, 2021. — 640 с. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10". — Загл. с титул. экрана. — Текст : электронный.

ISBN 978-5-00101-824-7

Предлагаемый учебник «Фармацевтическая химия» относится к новому поколению учебной литературы. Содержание книги отражает самые последние изменения, связанные с появлением новых лекарственных средств и внедрением в практику современных методов фармацевтического анализа и контроля качества лекарственных препаратов.

В книге подробно и всесторонне представлены классификация лекарственных средств, взаимосвязь между их структурой, химическими свойствами и фармакологическим действием. Рассмотрены основы молекулярного докинга и стратегии разработки лекарственных средств, в том числе вопросы компьютерного конструирования, стабильности, фармацевтической несовместимости. Представлены новые разделы: биологических препаратов (инсулин, вакцины, сыворотки, моноклональные антитела и др.) и медицинской химии, посвященный опиоидным анальгетикам.

Издание подготовлено сотрудниками кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) с учетом всех положений действующего ФГОС ВПО — специалитет по специальности 33.05.01 «Фармация».

УДК 615.1/4(075.8)
ББК 52.8я73

**Деривативное издание на основе печатного аналога: Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Г. В. Раменской. — М. : Лаборатория знаний, 2021. — 637 с. : ил.
ISBN 978-5-00101-343-3.**

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

© ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет),
2021
© Лаборатория знаний, 2021

ISBN 978-5-00101-824-7

ПРЕДИСЛОВИЕ

В связи с развитием химии лекарственных средств, молекулярной биологии и фармацевтической науки в целом ассортимент лекарственных средств постоянно обновляется и пополняется, что требует использования современного арсенала химических, биологических, физических и физико-химических методов для обеспечения их качества, эффективности и безопасности применения.

С этой целью в России издается и обновляется Государственная фармакопея — основной свод стандартов по контролю качества и стандартизации лекарственных средств.

Все вышеизложенное определило необходимость издания нового учебника по фармацевтической химии.

Данное издание включает в себя как традиционные методы контроля качества препаратов, так и новые современные методы исследования, включенные в XIV издание Государственной фармакопеи и зарубежные фармакопеи. Дополнен раздел «Общие методы и приемы анализа лекарственных средств», обновлены и дополнены главы, касающиеся контроля качества различных групп лекарственных средств. При этом сохранен классический подход к изложению материала, основанный на взаимосвязи строения, получения, свойств и лекарственной формы с показателями, нормами качества и методами анализа.

Цель данного учебника — не охватить весь арсенал зарегистрированных на данный момент лекарственных средств (для этого существует фармакопея и нормативная документация), а сформировать у обучающихся компетенции по контролю качества лекарственных средств на примере соединений различной природы и структуры.

В учебнике впервые представлены разделы «Молекулярный докинг и стратегии разработки лекарственных средств», «Фармацевтическая несовместимость», «Стабильность лекарственных средств. Химические основы», «Стандартные образцы».

Учебник предназначен для студентов, обучающихся по специальности 33.05.01 Фармация, и может быть полезен для ординаторов, аспирантов, провизоров и студентов смежных специальностей.

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Балыклова Ксения Сергеевна	— канд. фарм. наук, доцент
Власов Александр Михайлович	— канд. фарм. наук
Гегечкори Владимир Ираклиевич	— канд. фарм. наук
Горпинченко Наталия Васильевна	— канд. фарм. наук
Карташов Владислав Сергеевич	— доктор фарм. наук, профессор
Касумова Калерия Викторовна	
Кокорекин Владимир Александрович	— канд. фарм. наук
Кузина Вера Николаевна	— канд. фарм. наук, доцент
Медведев Юрий Владимирович	— канд. фарм. наук
Передеряев Олег Игоревич	— канд. фарм. наук
Печенников Валерий Михайлович	— канд. фарм. наук, доцент
Прокофьева Вера Ивановна	— доктор фарм. наук, профессор
Раменская Галина Владиславовна	— доктор фарм. наук, профессор
Родионова Галина Михайловна	— канд. фарм. наук, доцент
Рыженкова Александра Петровна	— канд. фарм. наук, доцент
Садчикова Наталья Петровна	— доктор фарм. наук, профессор
Смирнов Валерий Валерьевич	— канд. фарм. наук, доцент
Чернова Светлана Викторовна	— канд. фарм. наук, доцент
Чугаев Дмитрий Владиславович	— канд. фарм. наук
Чумакова Зинаида Васильевна	— канд. фарм. наук
Щепочкина Ольга Юрьевна	— канд. фарм. наук, доцент

Общие методы и приемы анализа качества лекарственных средств

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

Молекулярный докинг и стратегии разработки лекарственных средств

Общий путь создания нового лекарства включает семь основных этапов:

- 1) выбор болезни, для лечения которой создается лекарство;
- 2) выбор молекулярной мишени для действия лекарства;
- 3) нахождение базовой структуры нового лекарства;
- 4) оптимизация базовой структуры;
- 5) доклинические испытания;
- 6) производство препарата;
- 7) клинические испытания.

При экспериментальном тестировании подавляющее большинство соединений отбрасывается как неперспективные прототипы лекарства из-за низкой целевой активности или полного ее отсутствия, высокой токсичности, канцерогенности, сложности синтеза и т. д. И только одно из 100 тыс. исследованных соединений может стать препаратом с выходом на фармацевтический рынок. Общие затраты на создание нового препарата могут достигать 12–15 лет и более миллиарда долларов. Сокращение времени и финансовых расходов на последних этапах (доклинические и клинические испытания, производство препарата) фактически невозможно по причине строгих государственных стандартов и законов. В связи с этим усилия разработчиков лекарств, направленные на повышение эффективности процесса создания новых препаратов, должны быть сосредоточены на более ранних стадиях.

Современные компьютерные технологии, биоинформатика и новые экспериментальные методы в области медицинской химии обеспечили ускорение и оптимизацию процесса нахождения новых биологически активных соединений. Кроме того, благодаря расшифровке геномов различных организмов, включая человека, появилась возможность использовать методы биоинформатики для предсказания ряда новых потенциальных мишеней для действия лекарств.

Современная фармацевтическая промышленность широко использует методы молекулярного моделирования для исследования взаимосвязи структуры и активности, а также в фармакодинамических и фармакокинетических исследованиях. Прогресс в молекулярной и структурной биологии связан с развитием таких методов, как рентгеноструктурный анализ и ядерный магнитный резонанс. С помощью этих методов были созданы более 100 тыс. трехмерных белковых структур. Наиболее часто используемыми методами структурного дизайна лекарств (structure-based drug design, SBDD) являются молекулярный докинг, структурный виртуальный скрининг (structure-based virtual screening, SBVS) и молекулярная динамика (MD). Существует также группа методов создания новых лекарств, основанная на поиске соответствующих лигандов (ligand-based drug design, LBDD). К ним относятся лигандный виртуальный скрининг, поиск схожих групп в молекулах, создание фармакофорных групп. Методы SBDD и LBDD используются и в науке, и в промышленности.

Однако эти подходы не могут полностью заменить реальные эксперименты. Цель компьютерных методов — генерация высоковероятных гипотез о новых мишенях для действия лекарств и лигандах, взаимодействующих с мишенью (основа для будущих лекарств), которые должны быть проверены позже в прямых экспериментах.

Стратегия компьютерного конструирования лекарств (computer-aided drug design, CADD)

Выбор метода реализации CADD зависит от типа начальных доступных данных. Но, только зная структуру мишени или набор известных лигандов к ней, можно следовать стратегии CADD. В противном случае для конструирования используют только экспериментальные методы, например высокоэффективный скрининг и комбинаторную химию.

Магистральный путь конструирования биологически активных соединений состоит из нескольких этапов (рис. 1.1):

- 1) анализ структуры мишени и выбор места связывания лиганда;
- 2) предсказание структур базовых биологически активных соединений и их экспериментальное тестирование;
- 3) оптимизация базовой структуры с последующим тестированием на требуемую активность;
- 4) доклинические и клинические испытания выбранного биологически активного вещества.

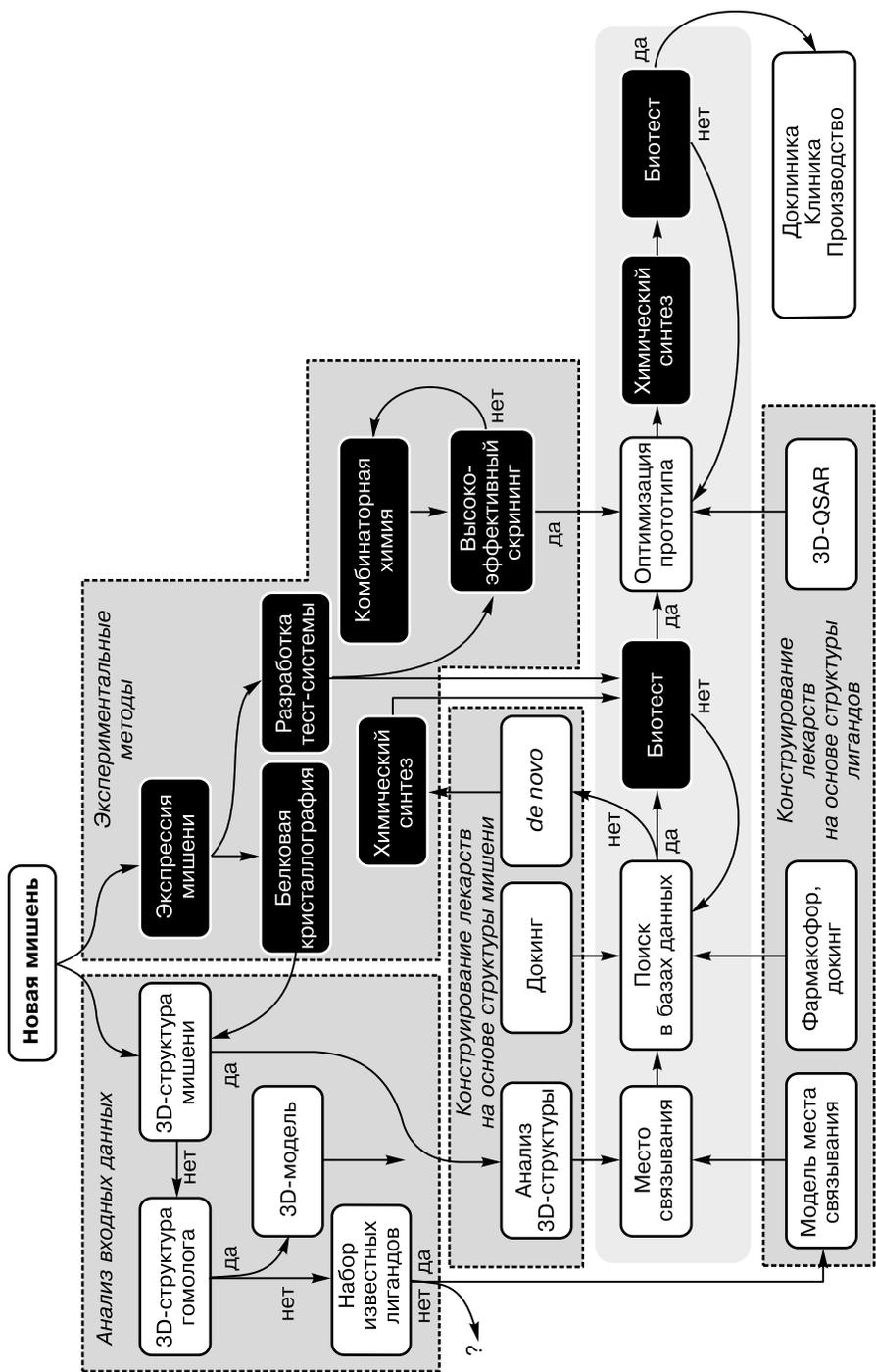


Рис. 1.1. Общая схема стратегии компьютерного конструирования лекарств (Иванов А. С. и др., 2006)

Методы компьютерного моделирования лекарств направлены на ускорение и оптимизацию поиска новых биологически активных соединений. Цель CADD — генерация гипотез о возможных новых лигандах и их взаимодействии с мишенью. Однако эти подходы ни в коей мере не могут заменить экспериментального тестирования. Каждый этап CADD должен заканчиваться экспериментальным тестированием отобранных соединений. Если предсказанные базовые соединения не проявляют искомую активность, проводится повторный этап компьютерного моделирования, при этом принимаются во внимание полученные отрицательные результаты (например, для поиска используется другая база низкомолекулярных веществ, перестраивается фармакофорная или QSAR-модели, выполняется дополнительный анализ структуры активного центра соединения с оценкой возможных конформационных изменений его структуры при связывании лигандов, учитывается участие в связывании молекул воды и т. д.). Если базовое соединение найдено, проводится по циклам оптимизация его структуры для повышения биологической активности.

На этапе оптимизации синтезируются близкие по структуре соединения с последующим тестированием на биологическую (фармакологическую) активность. Когда требуемая активность оптимизированной структуры базового соединения достигнута, найденное соединение передается на доклинические испытания (активность *in vivo*, токсичность, канцерогенность и т. д.). По результатам этих тестов возможен повторный цикл компьютерного моделирования для оптимизации структуры с целью улучшения фармакокинетических свойств (адсорбционных, в процессах метаболизма, экскреции и т. п. — оптимизация *adme*-свойств). Считается, что CADD может уменьшить количество соединений, которые необходимо синтезировать и проверить на биологическую активность при разработке лекарственного препарата, примерно в 100 раз. Это позволяет резко сократить время и финансовые затраты на создание лекарств.

Ключевым моментом в выборе метода CADD является наличие информации о пространственной структуре мишени. Если пространственная структура белка-мишени известна, применяется группа методов конструирования лекарств на основе структуры мишени (*structure-based drug design*, SBDD), часто называемых прямыми методами. По этим методам можно сконструировать или найти соединения, которые комплементарны целевому участку на поверхности белка-мишени с учетом структурных и физико-химических свойств поверхности. При отсутствии информации о трехмерной структуре мишени используется другая группа методов — конструирование лекарств на основе структур лигандов (*ligand-based drug design*, LBDD), так называемые не прямые методы. В этом случае выполняется анализ известных лигандов к белку для выявления общих свойств лигандов, которые коррелируют с биологической активностью, и на основании полученных данных строится модель активного центра белка-мишени.

Проектирование молекул лекарственных средств, основанное на структуре мишени (SBDD)

Методы SBDD основываются на использовании структурных фрагментов (например, макромолекулярных мишеней, называемых рецепторами), которые выделяются экспериментально или гомологическим моделированием. Целью является создание лигандов, обладающих специфическими электростатическими и стереохимическими свойствами для достижения высокого связывания с рецептором. Создание таких лигандов в конечном итоге ведет к получению желаемого фармакологического и терапевтического эффектов.

SBDD — циклический процесс. Начинается он *in silico* с идентификации потенциальных лигандов. Далее следует синтез соединений с последующей оценкой их свойств (биологическая активность, аффинность и эффективность). После идентификации активных соединений строятся трехмерные модели «лиганд–рецептор». Когда установлен комплекс «лиганд–рецептор», данные о биологической активности соотносятся с информацией о структуре.

Молекулярный докинг

Молекулярный докинг, или молекулярное связывание, — одно из наиболее часто используемых направлений создания лекарств, поскольку позволяет с высокой точностью предсказать конформацию низкомолекулярных лигандов в месте их связывания с рецептором. Этот подход предполагает, что соединение с требуемой активностью уже существует, но не было проверено на наличие этой активности. Отметим, что в настоящее время в различных базах данных химических соединений собрано несколько миллионов разнообразных низкомолекулярных структур. Идентификация наиболее вероятных конформаций для связывания включает две стадии: исследование всего конформационного пространства и точное установление взаимодействия с каждой из предполагаемых связывающих конформаций. Процесс идет по кругу, пока не будет достигнуто значение с минимальной энергией.

Для поиска соответствующих конформаций используются систематические и стохастические поисковые методы. Систематические методы дают легкие вариации в структурных параметрах, постепенно изменяя конформацию лиганда. В случае стохастических методов конформационный поиск проводится по случайно выбранным параметрам лигандов. Систематические и стохастические методы включены в различные докинг-программы, например FRED, Surflex, DOCK. В этих программах лиганд постепенно встраивается в место связывания. Химическая структура изначально делится на несколько фрагментов. Затем одна из этих частей выбирается как якорный фрагмент и встраивается в комплементарную часть места связывания. Остальные фрагменты добавляются последовательно. Процесс идет до тех пор, пока не получится целый лиганд.

Интересным приложением стохастического поиска являются генетические алгоритмы. На первой стадии алгоритм включает все структурные параметры изначальной структуры хромосомы (вектора). Начиная от этой хромосомы, создается первая популяция хромосом. Из нее выбирают наиболее адаптированные хромосомы (например с низшими энергетическими уровнями), которые используются в качестве шаблона для создания следующей популяции.

Оценка энергии связывания

Молекулярные докинг-программы позволяют оценить энергию связи при образовании комплекса лиганд–рецептор. Эта величина оценивается с помощью константы связи K_d и свободной энергии Гиббса, ΔG_L . При этом учитываются внутримолекулярные взаимодействия, десольватация и энтропические эффекты. Существуют различные программы для вычисления энергии образования химической связи лиганд–рецептор. В качестве примера таких программ можно привести MultiScore, X-Cscore, GFScore, SCS, SeleX-CS и CONSENSUS-DOCK. Большинство докинг-программ дают информацию о предполагаемой конформации лиганда в месте связывания с мишенью, что подтверждается соответствующими результатами кристаллографии. Но многие программы не способны предоставить воспроизводимые данные об энергии образования комплекса лиганд–рецептор.

Ковалентные связи

Ковалентные лиганды необратимо связываются с мишенями. Поэтому восстановление биологической функции включает ресинтез соответствующего белка. Образование ковалентных связей, в отличие от нековалентных взаимодействий, имеет некоторые особенности относительно термодинамики. В случае ковалентных связей весь механизм реакции может быть описан квантово-механическими методами. Для ковалентного докинга используются программы DOCK, AutoDock и Gold. Программа DOCKovalent также позволяет осуществлять крупномасштабный ковалентный виртуальный скрининг.

Молекулярная динамика (MD)

Молекулярно-динамические методы позволяют зарегистрировать изменение вторичной и третичной структуры белка. MD применяется для создания набора структур, удобных для докинга, когда нет подходящих кристаллографических структур. MD также используется для оценки стабильности комплекса «лиганд–рецептор». Наиболее часто используются программы AMBER, CHARMM и GROMOS. Несмотря на свою практичность, метод MD имеет ряд ограничений. К ним относятся высокая суммарная стоимость, обусловленная созданием сложных систем, обычно состоящих из тысяч атомов. Некоторые конформационные изменения требуют больших затрат времени. Однако в сочетании с другими методами, такими как молекулярный докинг, метод дает хорошие результаты.

Ингибиторы взаимодействия белка с белком и молекулярный докинг

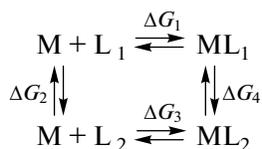
Клеточные и биохимические процессы контролируются по взаимодействию различных классов белков. Основной задачей в данном направлении является идентификация и характеристика мест связывания, а также оценка их возможности взаимодействовать с низкомолекулярными соединениями. Для этих целей используются программы Q-Site-Finder и ANCHOR. Стратегия заключается в использовании биохимических и биофизических данных для контроля процесса связывания. Информация, полученная методом бимолекулярной ЯМР-спектроскопии, используется для установления взаимной ориентации двух связываемых веществ. Например, программа HADDOCK исследует все возможные конфигурации и выбирает наиболее благоприятные для взаимодействия пары атомов.

Предсказание аффинности лигандов

Предсказание аффинности лиганда (химического сродства к биологической мишени) — очень важная и проблематичная процедура в SBDD. Большинство программ молекулярного докирования имеют свою собственную, как правило, довольно грубую систему ее оценки. Поэтому часто используются другие дополнительные методы оценки. Наиболее популярны оценочные функции, получаемые путем статистической обработки данных об известных структурах комплексов «белок—лиганд» и параметров их устойчивости. Такие методы характеризуются высокой скоростью предсказания и независимы от типа мишени. Можно проводить предсказания аффинности одновременно по нескольким оценочным функциям и осуществлять отбор по совокупности результатов предсказаний.

Наиболее точным методом предсказания аффинности лигандов является метод пертурбации свободной энергии (free energy perturbation, FEP).

Метод основан на использовании замкнутого термодинамического цикла:



Если известна свободная энергия G_1 связывания лиганда L_1 с мишенью M , то можно предсказать энергию связывания G_3 лиганда L_2 с той же мишенью. Так как в замкнутом термодинамическом цикле изменение внутренней энергии суммарно равно нулю, то $G_3 = G_1 + G_4 - G_2$. Энергия G_1 известна из эксперимента, G_2 можно рассчитать из моделирования превращения $L_1 \rightarrow L_2$ в воде, G_4 можно рассчитать из моделирования превращения $L_1 \rightarrow L_2$ в комплексе с мишенью M .

Реализация метода требует больших объемов вычислений — длительное моделирование молекулярной динамики (≈ 100 пс). Поэтому метод хорошо зарекомендовал себя только для небольших наборов гомологов.

Процесс предсказания аффинности потенциальных лигандов состоит из нескольких этапов (от грубых оценок к точным), направленных на последовательное сокращение количества отобранных кандидатов. В общем случае это следующие этапы:

- 1) первичный отбор гипотетических комплексов «белок–лиганд» при докинге;
- 2) предсказание аффинности быстрыми, грубыми методами;
- 3) предсказание по более точным оценочным функциям;
- 4) предсказание структуры комплексов методом молекулярной динамики и предсказание аффинности методом пертурбации свободной энергии.

Предсказание фармакокинетических свойств

Для предсказания фармакокинетических свойств разработан ряд программ, предсказывающих ADME свойства соединений (адсорбция, распределение, метаболизм, экскреция). Эти предсказания могут быть использованы как на этапе препроцессинга баз данных для скрининга, так и после отбора соединений методом молекулярного докинга. Такие системы позволяют предсказать неблагоприятные свойства и вероятные побочные эффекты соединений. Примером такой программы может служить компьютерная система прогноза спектра биологической активности PASS (prediction of activity spectra for substances).

Конструирование лекарств на основе структур лигандов (технология LBDD)

Методы LBDD применяются в тех случаях, когда не известна пространственная структура мишени. Эти методы основаны на анализе наборов известных лигандов с требуемой биологической активностью. Поскольку структура места связывания лиганда в мишени неизвестна, первоначально необходимо построить его модель. Существует два типа моделей: фармакофорные модели и различные модели «псевдоресептора». Фармакофорная модель представляет собой набор точек в пространстве с определенными физико-химическими свойствами места связывания и расстояниями между ними. Модели «псевдоресептора» описывают в основном геометрические формы и размер места связывания в мишени. Указанные модели позволяют провести поиск новых лигандов в молекулярных базах данных. Виртуальный скрининг с использованием фармакофорной модели предполагает отбор молекул, удовлетворяющих требованиям данной модели относительно функциональных групп и расстояний между ними. Модели «псевдоресептора» позволяют искать новые лиганды методом молекулярного докинга. Метод «псевдоресептора» предпочтителен в том случае, когда фармакофорная модель содержит относительно мало фармакофорных точек, что приводит к отбору слишком большого количества соединений для экспериментального тестирования.

Для предсказания активности отобранных соединений, а также для оптимизации структур базовых соединений используются методы QSAR, ос-

нованные на регрессионном анализе взаимосвязи между биологической активностью набора гомологичных соединений и параметров (дескрипторов), рассчитанных по структурам этих соединений. Такие корреляционные уравнения дают возможность предсказывать активность новых аналогов из данного набора гомологов. В настоящее время активно применяются методы трехмерного QSAR (3D-QSAR), основанные на описании пространственного распределения свойств лигандов, например, методы сравнительного анализа молекулярных полей (comparative molecular field analysis, COMFA) и сравнительного анализа подобия молекул (comparative molecular similarity indices analysis, COMSIA). Эти методы позволяют охарактеризовать области пространства вокруг молекул лигандов (стерические, электростатические, гидрофобные и др. свойства), определяющие взаимодействие макромолекулы-мишени с лигандами из данного набора.

Виртуальный скрининг

Отдельно следует выделить метод виртуального скрининга, используемый как в SBDD, так и в LBDD.

Структурный виртуальный скрининг

Метод включает следующие этапы:

- 1) создание молекулярной мишени;
- 2) выбор базы данных соединений;
- 3) связывание молекул;
- 4) анализ полученного соединения.

Лигандный виртуальный скрининг

Метод основан на исследовании молекулярных дескрипторов, полученных от различных соединений с известной активностью. Программы для скрининга позволяют установить такие важные характеристики, как растворимость, протонирование и объем молекулы. Другой подход заключается в использовании структурных характеристик, полученных от различных лигандов, для создания фармакофорных моделей. Создание 3D-моделей включает следующие стадии:

- 1) исследование конформационного пространства соединения;
- 2) идентификация соответствующих свойств;
- 3) выстраивание молекул в соответствии с идентифицированными свойствами;
- 4) создание фармакофорной модели.

Молекулярный докинг и исследования по созданию новых лекарств

Открытие ингибиторов *Mycobacterium tuberculosis* с использованием SBVS и фармакофорного моделирования

В недавнем исследовании методом виртуального скрининга был открыт ряд новых ингибиторов. Для этого было проведено фармакофорное моделирование и молекулярный докинг. После подробного анализа фарма-

кофорным и структурным методами была оценена активность шести лигандов. Три молекулы были отобраны для последующих исследований по созданию лекарств от туберкулеза.

Открытие ингибиторов протеаз

Два ингибитора протеаз — карфилзомиб и бортезомиб — успешно используются в лечении миеломы. Для создания препаратов была использована стратегия SBVS. Было отобрано 288 молекул, из которых 19 оказались активными как ингибиторы протеаз. В ходе дальнейших исследований был выделен ингибитор G4, который способен подавлять деление раковых клеток *in vitro*.

Идентификация новых серий ингибиторов STAT3 путем виртуального скрининга

STAT3-изоформы были исследованы в качестве молекулярной мишени для открытия лекарств против рака. Недавно серия новых STAT3-ингибиторов была открыта с помощью SBVS. Из базы данных, содержащей миллионы соединений, были выбраны 360 тыс. молекул. В качестве рецептора для соединения молекул был выбран STAT3- β -димер. Для выбора потенциальных ингибиторов исследовались комплексы «лиганд–рецептор». У 136 молекул была исследована способность подавлять димеризацию STAT3. Из них наиболее активным оказалось соединение STX-0119.

Открытие ингибиторов Pim-1-киназы

Новые ингибиторы Pim-1 были открыты с использованием комбинации лигандных и структурных методов. Последовательно использовались три подхода к молекулярному моделированию: машинное моделирование поддерживающего вектора; конструирование фармакофора; молекулярное связывание. Из исходной базы данных в 20 млн соединений были выделены 56 583 молекулы. Далее использовалась фармакофорная стратегия. Получился набор из 10 631 соединения. На последней стадии из 935 молекул 47 были отобраны для биохимических исследований *in vitro*. Исследование продемонстрировало успешное сочетание лигандного и структурного подходов для дальнейшей разработки новых химиотерапевтических средств.

Идентификация ингибиторов альдоредуктазы с помощью MD и SBVS

Новые ALR2-ингибиторы были открыты с помощью комплексного подхода, включающего MD и SDVS. Исходная база данных включала более 7200 соединений. С помощью программы FlexX из нее были выделены и исследованы на способность связывания белка с лигандом около 1200 соединений. Для следующего этапа скрининга было отобрано 128 молекул. В итоге для биохимического исследования была отобрана 71 молекула.

Создание селективных ингибиторов ЦОГ-2

Ряд селективных ингибиторов ЦОГ-2, действующих как блокаторы агрегации β -амилоида, был открыт путем молекулярного докинга. Все соединения показали более высокое сродство к ЦОГ-2, чем к ЦОГ-1, что подтверждает значение энергии Гиббса. Выделенные соединения могут служить отправной точкой для создания новых средств от болезни Альцгеймера.

Выводы

В главе рассмотрены методы молекулярного связывания и структурные методы разработки новых лекарственных средств. Многие программы правильно предсказывают возможные способы соединения низкомолекулярных лигандов с рецепторами. Однако существующие алгоритмы не позволяют с требуемой точностью рассчитать энергию межмолекулярного взаимодействия. Особого внимания требуют такие вопросы, как эффекты растворения, энтропические эффекты и гибкость рецепторов. Достоинством молекулярного связывания является возможность просматривания с помощью данного метода баз данных, содержащих огромное количество молекул, из которых, как это было показано на примерах, можно выделить те, которые будут представлять интерес для лечения того или иного заболевания.

Фармацевтическая несовместимость

Лекарственные средства представляют собой химические вещества различной структуры и могут взаимодействовать между собой на различных уровнях. Это может приводить к ослаблению, потере или извращению лечебного эффекта лекарственных средств или усиливать их побочное или токсическое действие. Такой вариант взаимодействия называется несовместимостью лекарственных средств. Несовместимость лекарственных средств можно разделить на две большие группы: фармакологическую и фармацевтическую.

Фармакологическая несовместимость — это вариант взаимодействия лекарственных средств, при котором одно из них ослабляет действие другого (вплоть до полного отсутствия) или происходит усиление нежелательных лекарственных реакций одного или нескольких компонентов смеси. О таком типе взаимодействия обычно сообщается в инструкции по применению лекарственного средства.

Фармацевтическая несовместимость — это такое сочетание ингредиентов, при котором в результате взаимодействия лекарственных средств между собой, со вспомогательными веществами или биологическими жидкостями организма существенно изменяются их физические и химические свойства, а тем самым и терапевтическое действие. Эти изменения, не предусмотренные врачом, могут происходить в процессе изготовления и хранения лекарственных препаратов.

Признаками взаимодействия могут быть:

- изменение агрегатного состояния;
- изменение характера дисперсионной среды;
- изменение цвета;
- выделение газа и появление запаха, не свойственного ингредиентам прописи;
- воспламенение, взрыв.

И даже при отсутствии каких-либо визуальных изменений это может привести к изменению фармакологического действия, появлению токсичных свойств.

При этом результатом взаимодействия может быть:

- невозможность правильного дозирования;
- потеря, ослабление или изменение фармакологического эффекта;
- усиление нежелательных лекарственных реакций.

Обычно, когда речь идет о экстенпоральной рецептуре, для преодоления фармацевтической несовместимости используют следующие приемы.

1. Изменение общих для данной лекарственной формы (ЛФ) правил технологии, применение особых технологических приемов, например:

- а) изменение последовательности растворения (смешивания) ингредиентов препарата сложного состава;
- б) раздельное растворение веществ в части растворителя;
- в) раздельное смешивание с частью дисперсионной среды, основы или другими компонентами лекарственного препарата.

2. Введение в состав лекарственного препарата (ЛП) минимального количества вспомогательных веществ (ВВ) или частичная замена дисперсионной среды (ДС), например:

- а) соразтворители и солюбилизаторы для лекарственного средства (ЛС);
- б) стабилизаторы термодинамических свойств системы (структурообразователи, эмульгаторы и др.);
- в) ингибиторы химических процессов (антиоксиданты, регуляторы рН и др.);
- г) сорбенты (газов, водяных паров и др.).

3. Выведение из состава ЛП наиболее реакционного вещества и отпуск его в аналогичной ЛФ (кроме ЛС: наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых, анаболических гормонов).

4. Замена ЛС на фармакологический аналог, например:

- а) $KBr = NaBr$;
- б) 1,0 кофеина натрия бензоата = 0,4 кофеина;
- в) $1,0 Na_2B_4O_7 = 0,65 H_2BO_3$;
- г) 1,0 эуфиллина = 0,8 теофиллина;
- д) 1,0 фенола = 1,1 фенола жидкого.

5. Замена ЛФ, например микстура вместо капель.

Все способы преодоления фармацевтической несовместимости (ФН), кроме п. 1, должны быть согласованы с врачом.

При этом необходимо учитывать, что справочные данные указывают на потенциальную несовместимость. Совместимость или несовместимость одних и те же композиций ингредиентов зависит от:

- вида лекарственной формы;
- массы (объема) и соотношения компонентов;
- технологии изготовления;
- продолжительности взаимодействия;
- факторов внешней среды и др.

Выбор способа устранения ФН зависит от:

- физико-химической причины несовместимости;
- вида лекарственной формы;
- наличия ВВ и их свойств;
- условий внешней среды и др.

Фармацевтическая несовместимость делится на две условные группы.

1. Физическая или физико-химическая несовместимость.
2. Химическая несовместимость.

Это разделение условно, так как в одном препарате могут сочетаться различные виды несовместимости.

В свою очередь в каждой из этих групп можно выделить свои общие механизмы.

Физическая или физико-химическая несовместимость

Обычно к причинам физической или физико-химической несовместимости относят влияние света, высоких или низких температур, растворимость ингредиентов, несмешиваемость ингредиентов, летучесть ингредиентов, отсыревание или образование эвтектических смесей и др.

К данной группе несовместимостей при экстенпоральном изготовлении ЛП относятся:

- 1) увлажнение порошков (потеря сыпучести);
- 2) образование эвтектических смесей;
- 3) нерастворимость или уменьшение растворимости при изменении условий растворения;
- 4) высаливание высокомолекулярных веществ (ВМВ), коагуляция коллоидных растворов, коалесценция эмульсий, седиментация суспензий;
- 5) необратимая сорбция.

Увлажнение порошков

На увлажнение порошков влияют:

- влажность исходных ингредиентов;
- длительность измельчения и размер частиц;
- относительная влажность воздуха в помещении;
- температура воздуха;
- вид упаковочного материала.

Чаще всего увлажняющиеся смеси образуют: кислота ацетилсалициловая, кислота аскорбиновая, эуфиллин (теофиллин и этилендиамин), ами-

допирин, антипирин, гексаметилентетрамин, димедрол, натрий салицилат, натрий гидрокарбонат, сахар, глюкоза, кофеин и его соли.

Пример

Пропись

Rp.: Dibazoli 0,01

Dimedroli 0,03

Acidi ascorbinici 0,1

Euphylliniana 0,1

D.t.d. N. 20.

S. По 1 порошку 3 раза в день.

Для предотвращения увлажнения данных порошков можно заменить эуфиллин на теофиллин (по согласованию с врачом), пересчитав его дозу.

Для приготовления 20 порошков надо будет взять (при этом масса одного порошка изменится):

Dibazoli 0,2

Dimedroli 0,6

Acidi ascorbinici 2,0

Theophyllini 1,6

Образование эвтектических смесей

Условие образования эвтектики — совместная растворимость веществ.

Понижение температуры плавления смеси происходит в результате:

- разупорядочивания структуры;
- искажения кристаллической решетки;
- понижения давления насыщенного пара над смесью.

Факторы, влияющие на образование эвтектики:

- соотношение ингредиентов;
- температура окружающей среды;
- величина атмосферного давления;
- температура плавления исходных ингредиентов;
- значение криоскопических констант;
- технология изготовления.

Пример

Rp.: Phenoli 3,0

Phenylii salicylatis 2,0

M.D.S. Для стоматологического кабинета.

Чтобы установить, будет ли данная смесь порошков жидкой при комнатной температуре (18 °С), необходимо произвести расчеты.

При добавлении 1 моля вещества к 1000 г другого температура плавления, $T_{пл.}$, последнего снижается на величину его криоскопической константы.

$T_{пл.}$ фенола — 39,5 °С.

Криоскопическая константа фенолсалицилата — 7,3 °С.

1 моль фенолсалицилата — 214,2 г.

Для того чтобы фенол при комнатной температуре (18°C) находился в жидком состоянии, необходимо понизить его $T_{\text{пл}}$ не менее, чем на $39,5 - 18 = 21,5^{\circ}\text{C}$.

Добавление 1 моля фенолсалицилата к 1000,0 г фенола понижает температуру плавления на $7,3^{\circ}\text{C}$.

$$\begin{array}{r} 1 \text{ М фенолсалицилата} - 7,3^{\circ}\text{C} \\ X - 21,5^{\circ}\text{C} \\ \hline X = 3 \text{ моля (630,86 г)} \\ \\ 630,86 \text{ г фенолсалицилата} - 1000,0 \text{ г фенола} \\ X - 3,0 \text{ г} \\ \hline X = 1,89 \text{ г} \end{array}$$

Выписано 2,0 г фенолсалицилата. Из этого следует, что данный состав при комнатной температуре — жидкость.

Нерастворимость в данной дисперсионной среде

Пример

Rp.: Infusirhizomatis cum radicibus Valerianae ex 6,0 — 180 ml
Natrii bromidi 4,0
Phenobarbitali 2,0
M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В водном извлечении в растворенном состоянии будет только 0,16 г фенобарбитала, так как его растворимость (1 : 1100). В осадке 1,84 г. Высшая разовая доза (ВРД) — 0,2 г; высшая суточная доза (ВСД) — 0,5 г. Общая масса осадка превышает не только ВРД, но и ВСД.

В прописи рецепта вещества очень мало растворимые (ОМР) и практически нерастворимые (ПНР) в данной дисперсионной среде.

В соответствии с таблицей растворимости ГФ для растворения 1 ч. ОМР веществ требуется более 1000 и до 10 000 ч. растворителя; для ПНР веществ — более 10 000 ч.

Вывод: данную пропись нельзя приготовить в таком виде.

Снижение растворимости под влиянием избытка одноименных ионов сильных электролитов

Пример

Rp.: Solutionis Calciichloridi ex 10,0 100 ml
Papaverini hydrochloridi 0,5
M.D.S. По 1 десертной ложке 3 раза в день.

Папаверина гидрохлорид мало растворим в воде (1 : 40). Объем воды достаточен для растворения вещества, но под влиянием избытка ионов

хлора растворимость папаверина гидрохлорида резко снижается. В осадке будет масса, превышающая его ВРД (0,2 г).

Вывод: следует рекомендовать врачу выписать два раствора отдельно и дать больному рекомендации относительно интервала приема.

Уменьшение растворимости при изменении условий растворения (смена растворителя)

Спиртовые растворы камфоры, ментола, эфирных масел (мятного, анисового, цитраля и др.) мутнеют, и вещества выпадают в осадок или выделяются из раствора при добавлении к ним воды, водных растворов и других гидрофильных жидкостей.

Пример

Rp.: Solutionis Acidi borici 2% 50 ml
Spiritus camphorati 10 ml
M.D.S. Смазывать кожу лица.

Камфорный спирт — на 70% этаноле. При добавлении к воде концентрация спирта становится 10%. Камфора нерастворима в 10% этаноле и выпадает в осадок.

При соблюдении правил технологии получения гетерогенных систем конденсационным методом образуется мелкодисперсная суспензия камфоры.

Препарат отпускают с предупредительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

Химическая несовместимость

Химическая несовместимость может быть в любой ЛФ, но чаще встречается и активнее проявляется в ЛФ с жидкой дисперсионной средой (водной), особенно в растворах, подлежащих стерилизации.

Субстанции несовместимы, если при химическом взаимодействии происходит:

- выделение газа;
- образование неионизированных веществ (реакции нейтрализации);
- выпадение осадка;
- гидролиз органических веществ;
- окисление и восстановление.

Взаимодействие лекарственных средств с наполнителями

Однако о фармацевтической несовместимости приходится говорить не только в случае экстемпоральной фармации, но и при заводском изготовлении готовых лекарственных форм. В данном случае речь идет о взаимодействии компонентов ЛП с ВВ.

Разрушение, вызванное прямым взаимодействием лекарств с наполнителями

Реакция Майяра — химическое взаимодействие первичных или вторичных аминов с остатками сахаров (моно- или полисахаридами). Сначала аминогруппа и гидроксильная группа сахарного остатка образуют N-гликозид. Далее происходит ряд параллельных реакций, приводящих к образованию коричневых пигментов и многочисленных летучих соединений. Большое количество лекарств содержат первичные и вторичные аминогруппы, а наполнители (глюкоза, лактоза, крахмал) представляют собой моно-, ди- и полисахариды. В связи с этим вышеописанная реакция встречается довольно часто.

Образующийся на первой стадии N-гликозид подвергается перегруппировке с образованием 1-амино-2-дезоксигидрокси-2-кетозы, существующей в двух циклических формах (фуранозной и пиранозной). Среди газообразных продуктов реакции можно отметить 2-фуральдегид и 5-гидроксиметил-2-фуральдегид.

При исследовании стабильности капсул прегабалина были обнаружены все семь продуктов взаимодействия действующего вещества с лактозой и ее соединениями. Все вещества были выделены и исследованы методом ЯМР-спектроскопии. Была установлена их структура. При исследовании флуоксетина структура продуктов деградации была установлена путем удаления кето-группы для предотвращения образования циклических форм. Для данного препарата также имеет место окислительное разрушение, механизм которого пока до конца не выяснен.

Первичную аминогруппу содержит и амлодипин. Поэтому он тоже дает реакцию Майяра.

Взаимодействие лекарств с наполнителями через эфирные и амидные связи. В качестве примера приведем взаимодействие лимонной кислоты с 5-аминосалициловой кислотой. Образуются три продукта деградации. Окситоцин, взаимодействуя с лимонной кислотой по N-концевой аминогруппе остатка цистеина, дает два продукта деградации.

Препараты, содержащие неорганические карбонаты, могут образовывать нестабильные карбаматы. Такие соединения дает, например, антибиотик меропенем.

Разрушение вследствие переэтерификации. Переэтерификации подвергаются вещества, содержащие эфирные и спиртовые группы. В качестве примера можно привести витамин D₃, который выдерживался при температуре 60 °С в течение 7 месяцев. Продуктами разрушения являются эфиры октаноат и деканоат и пре-витамин D₃.

Разрушение магния стеаратом. Магния стеарат может изменить реакцию среды и, как следствие, вызвать гидролиз. Кроме того, стеарат может реагировать с первичными и вторичными аминами. Ион магния тоже может вызвать разрушение лекарства, например, в молекуле фозиноприл-

натрия происходит перегруппировка ионов вследствие гидролиза, что было подтверждено исследованиями с использованием магния ацетата.

Разрушение вследствие взаимодействия между активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) и противоионами или двумя АФИ. Малеиновая кислота и ее стереоизомер фумаровая кислота часто используются в качестве противоионов для лекарственных средств. При их использовании может происходить разрушение ЛС, содержащих первичные и вторичные аминогруппы, например фенилэфрин (вторичный амин) и малеат образуют продукты взаимодействия. При повышенной температуре происходит взаимодействие фенилэфрина и аспирина с ацилированием фенольных и гидроксильных групп.

Встречаются и другие случаи разрушения молекул ЛС. Например, в присутствии натрия бисульфита и натрия метабисульфита эpineфрин подвергается рацемизации. Похожий процесс наблюдается и в жидких формах фенилэфрина.

Разрушение, вызванное примесями в наполнителях

Разрушение, вызванное водородом пероксидом, формальдегидом и муравьиной кислотой. Разрушение варениклина (препарата против табачной зависимости) при взаимодействии с формальдегидом и муравьиной кислотой связано с образованием N-метил- и N-формилпроизводных. Эти примеси (формальдегид и муравьиная кислота) попадают в препарат из полиэтиленгликоля (ПЭГ). Поэтому решить проблему можно, повысив совместимость ПЭГ-фазы с ацетатом целлюлозы. Другие случаи разрушения лекарств формальдегидом связаны с образованием димеров, соединенных метиленовыми мостиками.

Разрушение ЛС может также происходить вследствие взаимодействия с остатками янтарной или фталевой кислот в полимерной оболочке.

Разрушение, вызванное продуктами разрушения наполнителей

В редких случаях с ЛС могут взаимодействовать антиоксиданты. Например, взаимодействие между миконазола нитратом и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом. Структура образующегося продукта установлена методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

В препарате пропрофол натрия метабисульфит может вызывать окисление самой субстанции. Образуются димер пропрофола и его хинон.

Разрушение при взаимодействии с упаковочным материалом

В экспериментальном препарате BMS-204352 происходит взаимодействие ЛС с формальдегидом, источником которого, как утверждают авторы, являются резиновые колпачки, которыми закрывают флаконы на стадии укупорки.

При исследовании стабильности оранжево-красного амина гидрохлорида наблюдалось его обесцвечивание. Он стал желтым вследствие взаимодействия с N,N-*бис*-2-гидроксиэтилалкиламинами, которые перевели соль в свободное основание. Это было подтверждено ИК-спектром.

Стабильность лекарственных средств. Химические основы

Важным требованием к лекарственному средству является *качество*, или, как это трактует законодательство, соответствие всем предъявляемым требованиям спецификации, содержащейся в нормативном документе.

Вполне очевидно, что для потребителя (врач и пациент) важно качество лекарственного средства в момент его применения. Однако каждая серия препарата подлежит контролю только в момент выпуска, хотя при хранении препарат может претерпеть изменения, влияющие на его качество.

Поэтому для лекарственного препарата так важна *стабильность*, т. е. способность сохранять качество (соответствовать требованиям) от момента производства (или момента контроля) до момента применения. Этот отрезок времени называется *сроком хранения*. А срок хранения, в течение которого гарантируется качество препарата, называется *сроком годности*.

Естественно, законодательство в области обращения лекарственных средств запрещает применение препаратов с истекшим сроком годности, а к доказательству и обоснованию этих сроков предъявляются строгие требования. Так, процесс хранения лекарственных средств до момента их использования в пределах установленного срока годности является одним из этапов обращения лекарственного средства, к которому предъявляются требования *правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных средств*.

Основные термины и понятия

Деградация — химические и физико-химические изменения в структуре действующего вещества, происходящие самопроизвольно в процессе хранения лекарственного средства. В результате деградации уменьшается содержание основного вещества и увеличивается количество продуктов деградации — родственных примесей.

При хранении с лекарственным средством могут происходить и другие изменения, например микробная контаминация, физические и физико-химические изменения лекарственной формы или медицинского устройства. Однако в настоящей главе эти явления не будут рассматриваться и обсуждаться, хотя и представляют собой существенный раздел фармацевтической разработки.

Родственные примеси — примеси в лекарственном средстве по структуре схожие с активным веществом. Основным источником этих примесей — деградация молекулы активного вещества или процесс его синтеза. Родственные примеси могут существенно отличаться от активного вещества как по фармакологической активности, так и по токсичности. Основная тенденция в эволюции фармакопейных методов и требований — усиление контроля за родственными примесями.

Упаковка (контейнер) — физическая и химическая защита препарата от факторов окружающей среды, способных ускорить деградацию лекарственного средства. Помимо удобства применения, упаковка должна защитить продукт от основных факторов окружающей среды: света, воды (находящейся в атмосфере), кислорода воздуха и резких перепадов температуры.

Конечно, температура является одним из критических факторов, но создание упаковки, поддерживающей оптимальную температуру, требует определенных затрат. Поэтому поддержание оптимальной температуры должно обеспечиваться *условиями хранения* — требованиями к месту хранения и условиям транспортировки лекарственного средства. Тем не менее изолирующая (термоизолирующая) упаковка может существенно замедлить нагрев или охлаждение лекарственного средства при операциях в помещениях с неоптимальной температурой (погрузке, переносе из одного места хранения в другое).

Условия хранения — параметры окружающей среды, при которых следует хранить лекарственное средство в упаковке (контейнере). Условия хранения обязательно включают *температурный режим*, а в случае необходимости дополнительно *влажность* и *освещенность*. Условия хранения должны обеспечить стабильность препарата в течение всего срока годности. Нарушения (отклонения) в соблюдении условий хранения на короткие периоды могут быть компенсированы упаковкой и наоборот.

Температурные режимы хранения — согласно ОФС «Хранение лекарственных средств» для обозначения температурных условий хранения в нормативной документации (фармакопейная статья, досье на лекарственный препарат, инструкция по медицинскому применению) применяются соответствующие термины (табл. 1.1).

Изучение стабильности при нормальных (естественных) условиях — исследование, доказывающее, что лекарственное средство в течение всего срока годности соответствует спецификации. Исследование проводится следующим образом: необходимое количество лекарственного средства в упаковке (контейнере) помещают в контролируемые условия хранения (климатические камеры), согласно требованию проекта нормативного документа, т. е. в такие условия, при которых лекарственное средство должно храниться на этапах его распространения, хранения и применения. Затем через установленные промежутки времени отбирают пробы и проводят контроль качества на соответствие требованиям спецификации.

В промежуточных точках допускается проводить контроль не по всем показателям спецификации, а только по показателям, значения которых меняются при хранении: чистота, количественное содержание и др.

Полученная динамика изменения значений основных показателей качества при хранении может ответить на вопрос: влияют ли время и условия хранения на данный показатель? Если такая корреляция будет обнаружена, методом экстраполяции можно определить период, в течение которого значение данного показателя выйдет за пределы нормативных требований.

Таблица 1.1

Термины, применяемые в нормативной документации

Определение	Температурный интервал	Примеры
Хранить при температуре не выше 30 °С	От 2 до 30 °С	Большинство термостабильных лекарственных средств, для дистрибуции в южные регионы
Хранить при температуре не выше 25 °С	От 2 до 25 °С	Большинство термостабильных лекарственных средств, для дистрибуции в регионы с умеренным и северным климатом
Хранить при температуре не выше 15 °С	От 2 до 15 °С	Фармацевтические субстанции и полупродукты в производстве иммунобиологических препаратов
Хранить при температуре не выше 8 °С	От 2 до 8 °С	Термолабильные препараты, не подлежащие заморозке; большинство иммунобиологических препаратов; препараты биологического происхождения в жидкой форме
Хранить при температуре не ниже 8 °С	От 8 до 25 °С	Фармацевтические субстанции и полупродукты в производстве биопрепаратов
Хранить при температуре от 15 до 25 °С	От 15 до 25 °С	Настойки, экстракты
Хранить при температуре от 8 до 15 °С	От 8 до 15 °С	Фармацевтические субстанции в виде кристаллогидратов; некоторые гетерогенные лекарственные формы (сиropy, суппозитории, суспензии)
Хранить при температуре от -5 до -18 °С	От -5 до -18 °С	Полупродукты и фармацевтические субстанции, особенно иммунобиологических препаратов, например очищенные белковые фракции до их сведения в субъединичных вакцинах
Хранить при температуре ниже -18 °С	От -18 °С	Фармацевтические субстанции биологических лекарственных средств, например инсулина

Существует модификация этого исследования — *продолжающиеся испытания стабильности*. В этом случае после доказательства и установления срока годности исследование стабильности не прекращают. И если через установленный промежуток времени препарат все еще будет соответствовать нормативным требованиям, результаты этого исследования станут основанием для увеличения срока годности.

Ускоренные испытания стабильности — исследование, аналогичное описанному выше, но проводимое при повышенной температуре, что позволяет ускорить реакции деградации и сократить время исследования. Полученные результаты экстраполируют на нормальные условия хранения. Например, если лекарственный препарат (в форме таблеток) в течение 182 дней при температуре 40 °С соответствует спецификации, то делается предположение о стабильности этого препарата в течение двух лет при нормальных условиях хранения (при температуре не выше 25 °С). Однако в силу особенностей, о которых мы будем говорить ниже, на основе данного исследования нельзя однозначно утверждать о стабильности препарата, поэтому данное исследование рассматривается как предварительное при фармацевтической разработке и не отменяет *изучение стабильности препарата при нормальных условиях*.

Стресс-тест (стресс-условия) — исследование основных путей деградации молекулы, а также образующихся при этом примесей, при воздействии на молекулу различных факторов, способствующих ее деградации. Такими факторами могут выступать, например, температура (нагревание до 80 °С, кипячение), УФ и дневной свет, воздействие растворов кислот, щелочей, окислителей и восстановителей.

В некоторых фармакопейных методиках стресс-условия используют для получения смеси родственных примесей в качестве стандартного раствора при анализе чистоты лекарственных средств.

Термодинамика и кинетика химических реакций

Химические реакции, лежащие в основе деградации лекарственного средства при хранении, — это реакции, протекающие самопроизвольно, поэтому для полноты понимая процесса и методов его изучения будет полезным вспомнить основные положения термодинамики и кинетики самопроизвольных реакций.

Изменение свободной энергии Гиббса ΔG указывает на возможность самопроизвольного протекания реакции. ΔG определяется следующим уравнением:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

где ΔH — изменение энтальпии реакции, T — температура реакции (в градусах Кельвина), ΔS — изменение энтропии в реакции.

Для термодинамически обусловленных реакций верно, что реакция протекает самопроизвольно, если изменение энергии Гиббса в реакции ΔG отрицательно. Другими словами, в этом случае свободная энергия продуктов меньше свободной энергии исходных веществ. Схематическая диаграмма термодинамически обусловленной (разрешенной) реакции представлена на рис. 1.2.

ΔG определяет возможность протекания реакции $A + B = C + D$, но ничего не говорит о скорости протекания этой реакции. Скорость реакции, или ее кинетика, определяется энергией, которая необходима для активации исходных веществ и перехода их в такое состояние, из которого они могут превратиться в свои продукты.

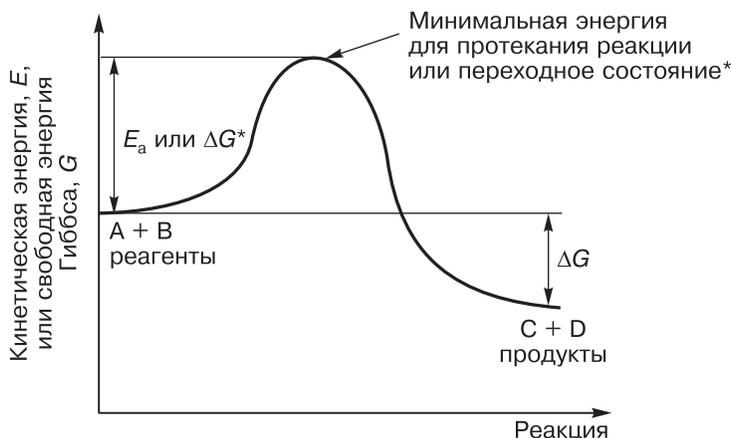


Рис. 1.2. Схематическая диаграмма, термодинамически обусловленной (разрешенной) реакции: E_a — энергия активации по теории столкновений, ΔG^* — свободная энергия активации Гиббса по теории переходного состояния

Этот процесс описывается двумя теориями: теорией активных столкновений и теорией переходного состояния.

Теория активных столкновений отражается в хорошо известном уравнении Аррениуса, которое было впервые предложено Вант-Гоффом в 1884 г. и позднее обосновано и модифицировано Аррениусом в 1889 г.:

$$k = Ae^{-E_a/RT},$$

где k — константа скорости реакции; A — предэкспоненциальная константа, слабо зависящая от температуры; E_a — энергия активации, которая определяется как минимальный избыток энергии реагирующих частиц (по сравнению с их средней энергией при данной температуре), которым должны обладать частицы, чтобы вступить в химическую реакцию при столкновении.

В соответствии с уравнением Аррениуса константа скорости реакции зависит от температуры. После преобразования уравнения в логарифмическую форму оно приобретает вид:

$$\ln k = \frac{-E_a}{R} \frac{1}{T} + \ln A$$

Из уравнения видно, что, чем выше температура, тем быстрее протекает реакция. Если измерять константу скорости k при различной температуре T , то должна получиться линейная зависимость $\ln k$ от $1/T$. Отсюда энергия активации может быть найдена из тангенса угла наклона ($-E_a/R$), а $\ln A$ — в точке пересечения с осью y .

Несмотря на широкое использование уравнения Аррениуса, лежащая в его основе теория активных столкновений через некоторое время была оспорена. Основным оппонентом стала *теория переходных состояний*,

которая была независимо разработана Эйрингом и Эвансом с Поляны в 1935 г. Уравнение, выведенное в соответствии с теорией переходных состояний, называется уравнением Эйринга или Эйринга–Поляны:

$$\ln k = \frac{-k_{\text{B}}T}{h} e^{-\Delta G^*/RT},$$

где ΔG^* — свободная энергия активации Гиббса; k_{B} — константа Больцмана, h — постоянная Планка.

Это уравнение имеет некоторое сходство с уравнением Аррениуса: $k_{\text{B}}T/h$ соответствует предэкспоненциальному фактору A , а ΔG^* соответствует энергии активации E_{a} . Тем не менее в уравнении Эйринга ΔG^* , как и $k_{\text{B}}T/h$, зависят от температуры, поскольку $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$.

Отсюда можно записать уравнение Эйринга в логарифмической форме:

$$\ln \frac{k}{T} = \frac{-\Delta H^*}{R} \frac{1}{T} + \ln \frac{k_{\text{B}}}{h} + \frac{\Delta S^*}{R},$$

где ΔH^* — энтальпия активации и ΔS^* — энтропия активации.

Поскольку ΔH^* можно определить по наклону ($-\Delta H^*/R$) линейной зависимости $\ln k/T$ от $1/T$, то ΔS^* находится в точке пересечения этой прямой с осью y ($\ln k_{\text{B}}/h + \Delta S^*/R$).

Таким образом мы можем получить E_{a} , ΔH^* и ΔS^* из одного экспериментального набора данных (константа скорости реакции против температуры).

Хотя применение уравнения Эйринга дает возможность получить оба значения ΔH^* и ΔS^* и значение ΔS^* должно помочь в объяснении механизма реакции, на практике чаще используют уравнение Аррениуса, по крайней мере при изучении гидролитической стабильности лекарственных средств.

В отношении численной разницы между величинами E_{a} и ΔH^* мы можем перегруппировать уравнение Эйринга в следующем виде:

$$\ln k = \frac{-\Delta H^*}{R} \frac{1}{T} + \ln \frac{k_{\text{B}}}{h} + \frac{\Delta S^*}{R} + \ln T$$

Среди последних трех слагаемых только $\ln T$ является переменной (зависит от температуры реакции), а остальные два — константы.

Однако для реакций, которые изучаются в относительно узком диапазоне температур, не более чем на 100 К превышающем комнатную температуру (298 К), такое изменение температуры практически не повлияет на величину $\ln T$ и соответственно на сумму трех последних слагаемых. Так что уравнение Аррениуса может рассматриваться как упрощенная версия уравнения Эйринга, когда реакции изучаются в относительно узком диапазоне температур, а большая часть реакций деградации лекарственных средств при хранении попадает именно в эту категорию. Поэтому численно значение E_{a} не должно существенно отличаться от ΔH^* . Например, в реакциях гидролиза группы сульфаниламидов разница между этими двумя величинами не превышает 4 кДж/моль.

Порядок реакции. Период полупревращения.**Предсказание срока годности для лекарственных препаратов**

Если реакция включает только один реагент (А) и скорость реакции пропорциональна его концентрации, то порядок такой мономолекулярной реакции равен 1 по отношению к А, и реакция является реакцией первого порядка.

Это отношение можно выразить уравнением:

$$K = k[A],$$

где K — скорость реакции; k — константа скорости реакции; $[A]$ — концентрация вещества А.

Для реакций первого порядка K может быть представлена так:

$$K = \frac{-d[A]}{dt},$$

где t — время реакции. В результате уравнение реакции первого порядка можно представить так:

$$\frac{-d[A]}{dt} = k[A] \quad \text{или} \quad \frac{-d[A]}{[A]} = -k dt$$

Интегрирование этих уравнений даст следующий результат:

$$[A] = -[A]_0 e^{kt} \quad \text{или} \quad \frac{[A]}{[A]_0} = -e^{kt},$$

где $[A]_0$ — начальная концентрация вещества А.

Время протекания реакции, когда половина А будет израсходована, $[A]/[A]_0 = 1/2$, называется временем полупревращения А, $t_{1/2}$. Уравнение в этом случае приобретет вид:

$$e^{kt_{1/2}} = -\frac{1}{2}$$

Приведя это выражение к натуральному логарифму, получим:

$$t_{1/2} = \ln \frac{2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

То есть для реакций первого порядка время полупревращения вещества может быть рассчитано из константы скорости реакции. Однако истинно мономолекулярные реакции — не самый частый случай, большее число реакций являются бимолекулярными (рис. 1.2). Их скорость может быть выражена уравнением, если порядок для А или В составляет 1:

$$K = k[A][B],$$

где K — скорость реакции, k — константа скорости реакции, $[A]$ или $[B]$ концентрации веществ.

Для реакции димеризации вещества А $K = k[A]^2$, и порядок реакции по А составляет 2.

Часто при изучении кинетики бимолекулярных реакций концентрация одного реагента, например $[B]$, может быть постоянной в эксперименте либо существенно превышать другой реагент. Последний случай включает гидролиз лекарственных средств в водных растворах, где вода — это ре-

агент В в существенном избытке. Следовательно, [В] становится или приближенно может рассматриваться как постоянная, и уравнение скорости бимолекулярной реакции может быть записано как $K = k'[A]$, где $k' = [B]$. В этом случае бимолекулярная реакция становится реакцией псевдопервого порядка, и время полупревращения можно рассчитать, используя формулу для реакций первого порядка.

При расчете времени срока годности лекарственного препарата для нас будет значимо время реакции, за которое деградирует 1%, 5% или 10% активного вещества.

Часто в фармацевтической разработке проводят ускоренное изучение стабильности при повышенной температуре T_1 , из которого полученная константа скорости разложения k_1 может предсказать срок годности вещества при обычной температуре T_2 (например, 298 К). В принципе это легко осуществимо для продуктов с первым или псевдопервым порядком кинетики разложения, тогда как константа скорости разложения при обычной температуре k_2 может быть рассчитана по следующей формуле на основе уравнения Аррениуса:

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{e^{-E_a/RT_1}}{e^{-E_a/RT_2}} \quad \text{или} \quad k_2 = k_1 e^{\frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)}$$

Отсюда может быть рассчитан или предсказан срок годности, t .

Тем не менее в большинстве случаев подобные методики прогнозирования дают существенную ошибку и расчеты мало соответствуют практическим результатам. Это является следствием большого числа факторов. Например, механизм разложения может меняться при изменении температуры. И как следствие, зависимость k от T будет отклоняться от уравнения Аррениуса. Также следует отметить, что экспоненциальная зависимость между k и T означает, что небольшая ошибка при определении k_1 при T_1 может превратиться в огромную погрешность при расчете k_2 при T_2 .

Поскольку описанный выше подход имеет ряд ограничений, существуют различные нелинейные статистические модели для предсказания срока годности лекарственного препарата с различной степенью успеха.

Наконец, следует отметить, что в последнее десятилетие, вследствие развития аналитических технологий и ужесточения регуляторных требований, срок годности препарата в большей степени ограничивается появлением продуктов разложения (родственные примеси) или увеличением их содержания, чем потерей фармакологической активности за счет снижения концентрации.

Стабильность лекарственных средств в твердом состоянии

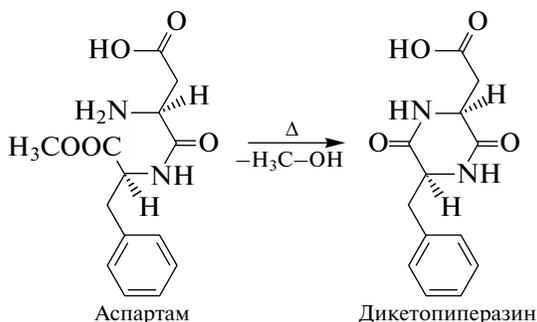
Твердые вещества существуют в различных модификациях, называемых полиморфными, которые могут быть представлены в кристаллической или некристаллической (аморфной) формах. Среди кристаллических форм существуют безводные, гидратные и кокристаллические формы. Наиболее значимые в фармацевтической практике сольватированные

формы существуют в виде кристаллогидратов. Безводные и гидратированные формы могут переходить друг в друга. Например, при высокой температуре и низкой влажности кристалл может терять кристаллическую воду, а высокая влажность при низкой температуре может привести к гидратации безводных кристаллов.

Лекарственные средства, обладающие кислотными или основными свойствами, могут присутствовать в препарате как в нативной форме, так и в виде различных солевых форм. И нативная, и солевая формы способны образовывать различные полиморфные модификации: аморфное состояние, различные кристаллические формы и/или различные гидратные состояния, включая безводное. В зависимости от выбранной физической формы вещества (твердой, полутвердой или другой лекарственной формы) превращение ее в другую форму может рассматриваться как физическая деградация, которая может привести к изменению растворимости или химической стабильности молекулы препарата. Весьма вероятно, что подобные изменения повлияют на биодоступность и профиль безопасности препарата. Поэтому выбор подходящей физической формы является крайне важным для сохранения препаратом своих характеристик: качества, эффективности и безопасности.

Различные полиморфы обычно имеют различную стабильность и различную скорость реакций деградации.

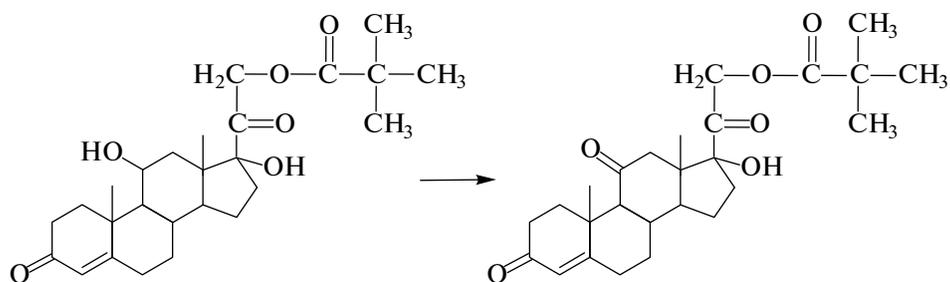
Как правило, кристаллические вещества стабильнее, чем аморфные, благодаря более ограниченной молекулярной подвижности. Также в большинстве случаев молекулы более стабильны в твердой лекарственной форме, чем в жидкой, поскольку молекулы в твердом состоянии менее подвижны.



Например, энергия активации превращения аспартама в дикетопиперазин (примесь) в кристаллической форме составляет 268 кДж/моль; энергия активации этой же реакции в растворе составляет всего 70 кДж/моль.

Иногда определенные пути деградации могут реализовываться только в твердом состоянии или быть связанными с определенными кристаллическими формами. Классический пример фотоокисления 21-кортизол-*трет*-бутилацетата в твердой форме в соответствующий эфир 21-кортизона. Среди 5 полученных кристаллических форм в реакцию вступают только формы 1 и 4. Кристаллическая форма 1 была изучена,

и ее восприимчивость к фотоокислению объясняется легкостью проникновения кислорода в канал вдоль оси спирали кристалла:



Окисление эфира кортизона

Вода, присутствующая в твердых веществах, может быть классифицирована как связанная (кристаллическая вода) и несвязанная, или абсорбированная на поверхности. Тем не менее молекулы связанной воды тоже могут быть мобильными и двигаться внутри кристаллической решетки или по твердой поверхности. Отсюда следует важная роль воды в деградации твердого состояния лекарственного средства, хотя воду на поверхности следует рассматривать скорее как пластификатор, нежели как причину растворения поверхности кристалла. Более того, следует отметить, что вода имеет тенденцию абсорбироваться в небольших аморфных дефектах или в неупорядоченных местах в кристалле. Это способствует увеличению молекулярной подвижности в этих уже «активированных», или «горячих», точках, что в дальнейшем запускает деградацию лекарственного средства в этих местах. В большинстве реакций деградации твердых веществ, например гидролиза или окисления, вода может выступать и как пластификатор, и как реагент.

Гидролитическая деградация

Гидролиз органических веществ — это химическая реакция обменного разложения, в которой с участием молекул воды происходит разрыв связей в функциональных группах лекарственных средств.

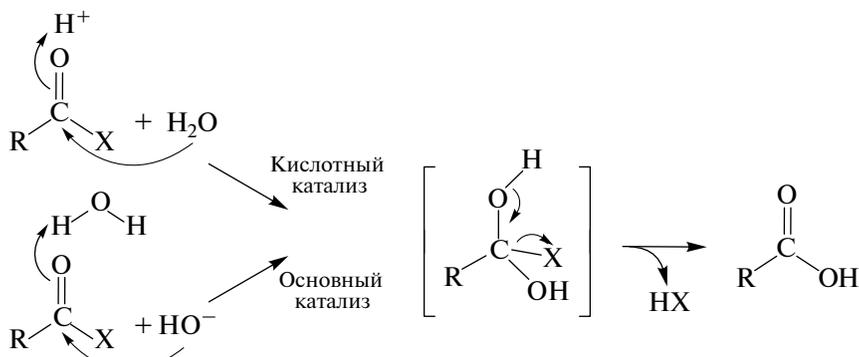
Гидролитическое разложение — самый часто наблюдаемый путь деградации лекарственных средств, что можно объяснить двумя причинами: большим числом функциональных групп и структурных фрагментов, способных к гидролизу, и повсеместным присутствием молекул воды во всех состояниях (в виде влаги воздуха, свободной или кристаллической воды).

Гидролиз карбонилсодержащих групп (сложные эфиры, лактоны, амиды, лактамы и карбаматы) составляет большую часть всей гидролитической деградации лекарственных средств.

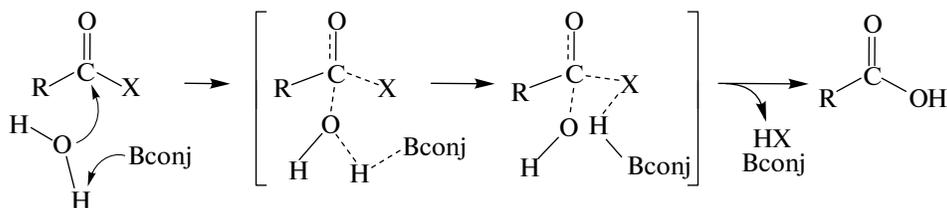
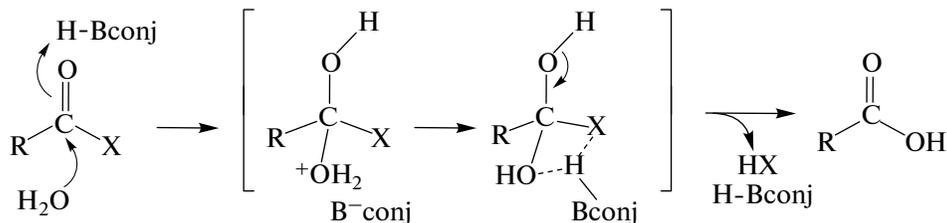
С точки зрения стабильности лекарственных средств в фармацевтической практике, например, длительное хранение при нормальных условиях, стабильность при прохождении вещества через кислотную среду желудка наиболее подходящим для описания механизма гидролиза будет специфический кислотный катализ при pH 1–3 (обычный диапазон pH в желудке).

В других случаях более подходящим механизмом гидролиза будет общий кислотный или основной катализ, а также нуклеофильная атака. В случае общего кислотного или основного катализа катализатор служит для переноса протона в активированном комплексе. При гидролизе в нейтральной среде, когда отсутствуют очевидные кислоты или основания, вода может сама осуществить функцию общего основного катализа.

В случае, когда в препарате присутствует нуклеофильная частица, может происходить гидролиз посредством нуклеофильной атаки, если ацелированный нуклеофильный полупродукт не устойчив к гидролизу.



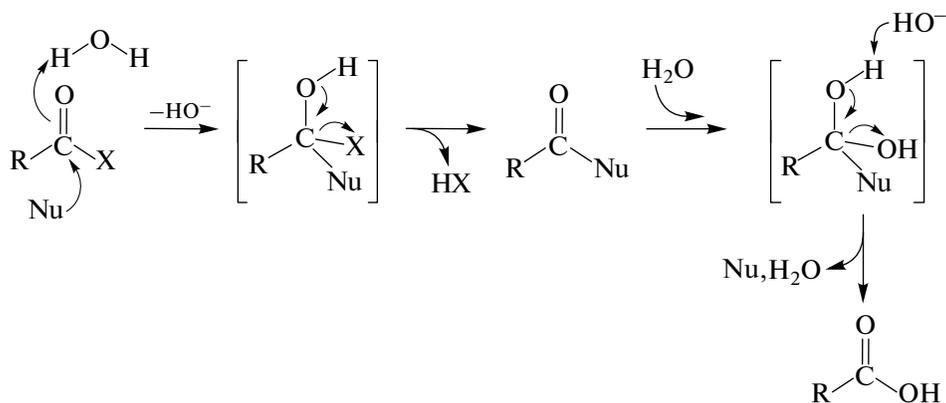
Специфический кислотный катализ при pH 1–3. X — уходящая группа (OR, NHR, SR)



Если скорость реакции пропорциональна только концентрации $[H_3O^+]$, т. е. обратно пропорциональна pH, то такой случай называется специфическим кислотным катализом. В неводных средах специфический кислотный катализ осуществляется молекулами протонированного растворителя, например NH_4^+ в жидком аммиаке, $CH_3COOH_2^+$ в уксусной кислоте и т. д. Аналогично, если скорость реакции пропорциональна только concentra-

ции гидроксильных ионов $[\text{OH}^-]$, т. е. рН, это означает, что наблюдается специфический основной катализ.

В случае общего кислотного катализа катализатором является любая кислота (*мета*-нитрофенол, вода), присутствующая в растворе, а не только сопряженная кислота растворителя (H_3O^+). Общий кислотный катализ обычно проявляется в том случае, когда перенос протона между субстратом и основанием является медленным процессом. Как правило, это характерно для СН-кислот и С-оснований.



Некоторые ионы металлов, в частности двухвалентные ионы Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , также могут катализировать гидролиз сложных эфиров, амидов и ацеталей. В данном случае образование комплекса металла с карбонильной группой является причиной поляризации в ней углерода, что делает более успешной гидролитическую атаку по схеме, подобной специфическому кислотно-катализируемому гидролизу.

Следует отметить, что в действительности гидролитическая деградация молекул лекарств в конкретных лекарственных препаратах может происходить по единому механизму или комбинироваться из описанных выше механизмов.

Поскольку гидролитическая деградация включает атаку гидролизуемого субстрата молекулой воды, то это обычно реакция второго порядка. Однако в препаратах водных растворов кинетику реакции можно рассматривать как характерную для реакции псевдопервого порядка, поскольку количество воды многократно превышает количество субстрата. Исходя из этого можно рассчитать срок годности, определив экспериментально энергию активации и константу скорости реакции.

На скорость и механизм гидролиза оказывают влияние температура, значение рН, стерические затруднения, электронные свойства гидролизуемой группы и природа уходящей группы. Так, увеличение стерических затруднений в гидролизуемом субстрате замедляет гидролиз, а наличие электронно-акцепторных групп в ацильном фрагменте и легко уходящей группы ускоряет гидролиз. В то время как повышение температуры способно ускорить гидролиз (в большинстве реакций), влияние рН в диапа-

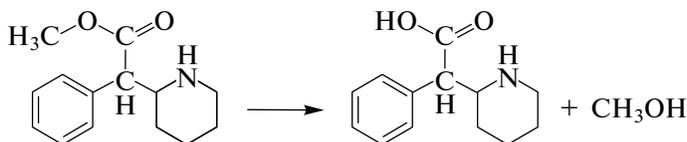
зоне от 1 до 13 не столь прямолинейно. (Обычно гидролитическую стабильность молекулы оценивают в этом диапазоне.)

Сложные эфиры

Сложноэфирная группа весьма подвержена гидролитической деградации вследствие слабой сложноэфирной связи. Например, в нейтральном буферном растворе энергия активации гидролиза этилацетата составляет 38,4 кДж/моль, а ацетамида — 76 кДж/моль. Эфиры с более длинными и стерически затрудненными группами более устойчивы к гидролизу, энергия активации гексилацетата и *трет*-бутилацетата составляет 47,5 и 113 кДж/моль соответственно.

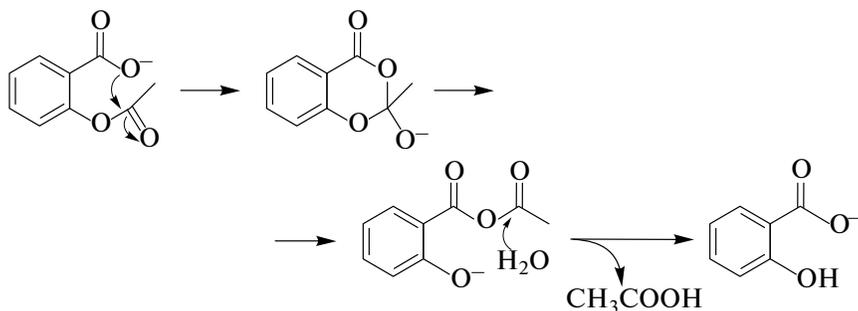
Учитывая весьма лабильный характер, сложноэфирные группы подходящей длины часто используют в дизайне пролекарств.

Стабильность сложных эфиров в растворах очень сильно зависит от значения pH. Скорость гидролиза существенно возрастает в сильнокислой или щелочной среде. Как правило, в щелочной среде гидролиз проходит легче: энергия активации гидролиза метилфенидата составляет 66,9 и 51,8 кДж/моль соответственно при кислотном и щелочном гидролизе.



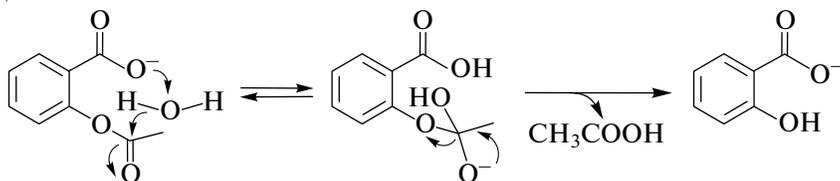
Гидролиз метилфенидата

Говоря о гидролизе, нельзя не упомянуть о деградации молекулы аспирина при хранении. Продукты гидролиза аспирина рассматриваются как специфические примеси: салициловая кислота определяется хроматографически, а уксусная кислота в разделе «Описание» нормируется требованием «без запаха или со слабым запахом». Энергия активации гидролиза составляет 69,8 кДж/моль и 52,2 кДж/моль при кислотном и основном катализе соответственно. В результате изучения механизма гидролиза было показано, что гидролиз не зависит от pH в диапазоне значений 4,0–8,0 и протекает по механизму внутримолекулярного нуклеофильного катализа:



Гидролиз аспирина по механизму внутримолекулярного нуклеофильного катализа

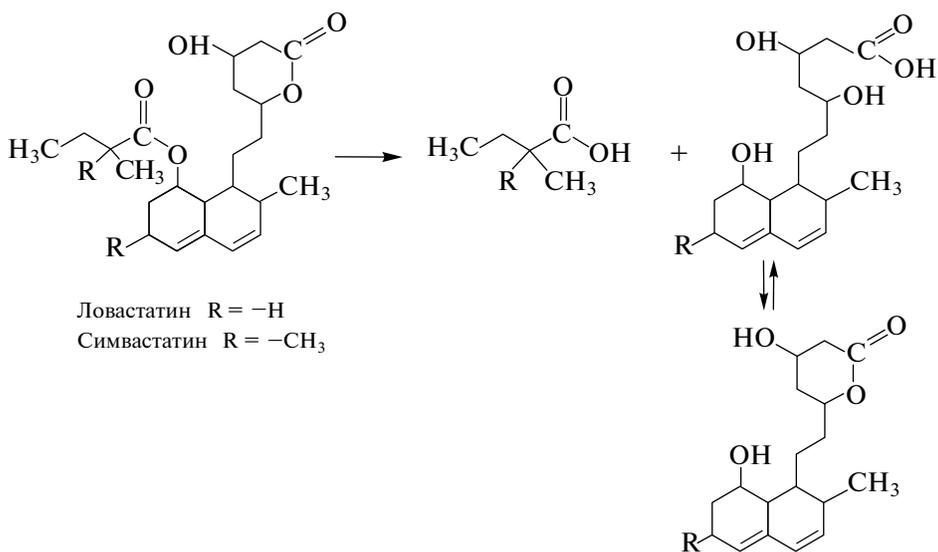
В других исследованиях авторы с использованием ^{18}O -меченой воды пришли к выводу, что особенно в водных растворах возможен механизм общего основного катализа:



Гидролиз аспирина по механизму общего основного катализа

Лактоны

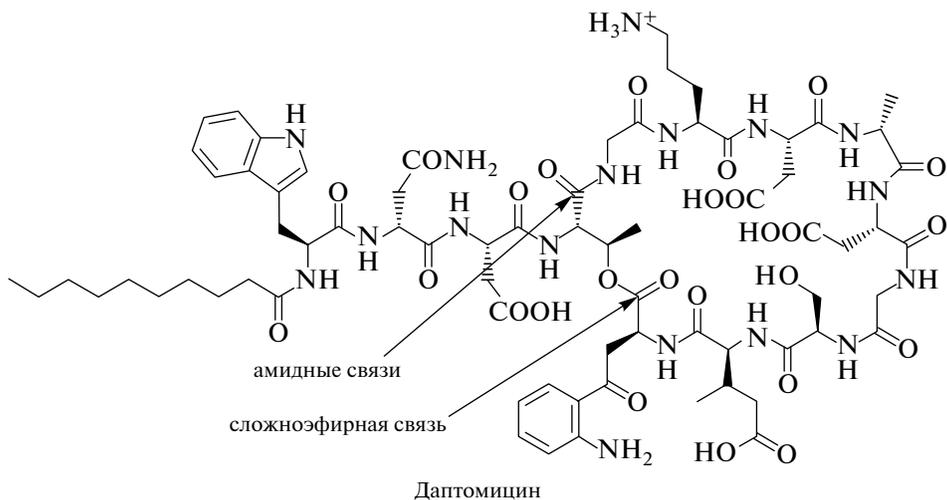
Лактоны — циклические сложные эфиры. Ловастатин и симвастатин — два представителя весьма важной группы ингибиторов ГМГ-КоАредуктаз (для лечения гиперхолестеринемии) содержат 6-членное лактонное кольцо, подверженное гидролизу, в результате которого образуется активная форма препаратов — δ -гидроксикислота. В исследовании по изучению кинетики и термодинамики этой реакции было установлено, что ловастатин и симвастатин имеют очень близкие константы скорости, так как различаются только метильной группой, которая не влияет на лактонное кольцо. Энергия активации составляет 50–55 кДж/моль при pH 2,0, что не сильно отличается от энергии активации гидролиза сложных эфиров. Тем не менее следует отметить различие между лактонами и сложными эфирами: продукты гидролиза первых, такие как δ -гидроксикислоты в случае ловастати-на и симвастати-на, могут снова образовывать лактонную связь почти так же хорошо, как и гидролизоваться. Особенно этот процесс существенен для лактонов с малым размером кольца. Для δ -гидроксикислот установлено, что при кислотном катализе оба процесса: гидролиз и образование лактона — идут параллельно, что указывает на обратимость данной реакции:



Обратимый гидролиз лактонов

Обратимость гидролиза при кислотном катализе имела бы место и для сложноэфирных групп, если бы уходящая группа (спиртовая) оставалась в непосредственной близости от высвободившейся карбоксильной группы. Однако при гидролизе лекарственных препаратов карбоксильный и спиртовые фрагменты после гидролиза обычно имеют очень низкие концентрации и диффундируют друг от друга, делая обратную реакцию невозможной.

Большое количество макроциклических молекул содержат сложноэфирную связь. Но из-за размеров кольца гидролиз этих препаратов происходит подобно линейным сложным эфирам с длинной разветвленной цепью. Например, даптомицин — липопептидный антибиотик, который в макроциклическом кольце имеет 9 амидных связей и одну сложноэфирную. Энергия активации гидролиза сложноэфирной связи при pH 10 составляет 56,8 кДж/моль.



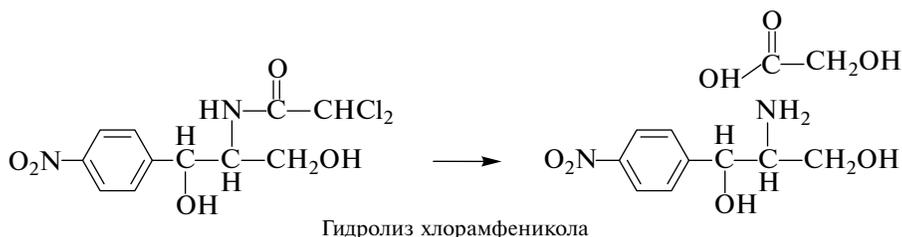
Лекарственные средства, содержащие амидную группу

В общем случае амиды более устойчивы к гидролизу, чем сложные эфиры с подобной структурой, что видно из разницы в их энергиях активации гидролиза.

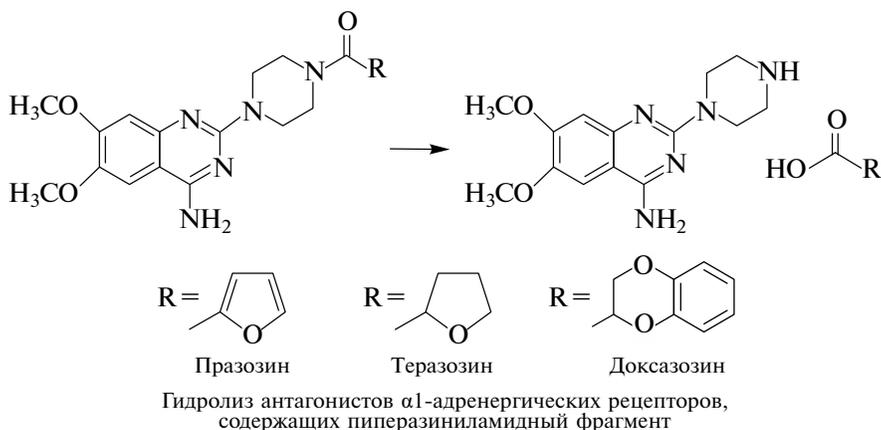
Эта стабильность объясняется двумя особенностями. Во-первых, азот менее электроотрицателен, чем кислород, вследствие чего электрофильность углерода в амиде меньше, чем у углерода в сложноэфирной группе. Во-вторых, резонанс между неподеленной парой электронов в азоте и карбонильной группой частично придает амидной связи характер двойной связи. Амидная связь является распространенной химической связью в препаратах пептидов, протеинов и многих «малых» молекул.

Хлорамфеникол — первый антибиотик широкого спектра действия, открытый в 1947 г. Но из-за его токсичности в наши дни его применение все больше ограничивают местным лечением глазных инфекций. Он содержит дихлорацетиламидную связь, которая в лекарственных формах

может подвергаться гидролизу. При pH 6,0 энергия активации гидролиза амидной связи составляет 100,3 кДж/моль. При таком pH и температуре 25 °С с учетом псевдопервого порядка реакции была определена константа скорости гидролиза — $7,5 \cdot 10^{-9} \text{ с}^{-1}$ и соответственно время полупревращения — около 3 лет. В условиях кислотного катализа в растворе 10% пропиленгликоля энергия активации составила 87,7 кДж/моль.

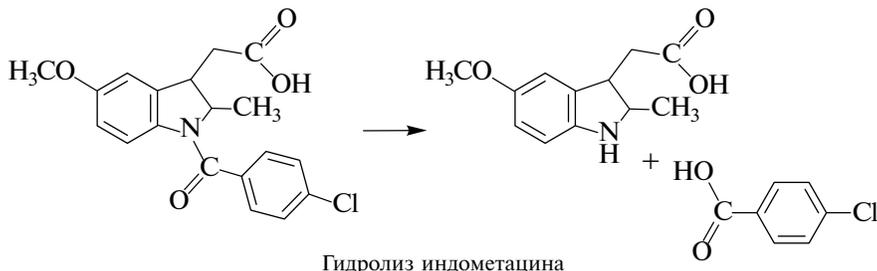


Пиперазин — часто используемая основа в дизайне препаратов, и амидная связь с участием пиперазинового азота часто применяется для связи с другой частью молекулы. При изучении антагонистов $\alpha 1$ -адренергических рецепторов, содержащих пиперазиниламидный фрагмент, в стресс-условиях было установлено, что гидролиз происходит в щелочной среде более эффективно, чем в кислой. Константы скорости реакции для празозина, теразозина и доксазозина (при 80 °С и 0,1 М NaOH) 0,99, 1,75 и 15,7 ч^{-1} , в кислой среде (0,1 М HCl при 80 °С) эти константы были в 103, 18 и 370 раз больше. В кислой и щелочной среде празозин оказался наиболее устойчивым к гидролизу, что может объясняться стабилизацией амидной связи за счет сопряжения амиднокарбонильной группы с ароматическим фурановым кольцом.

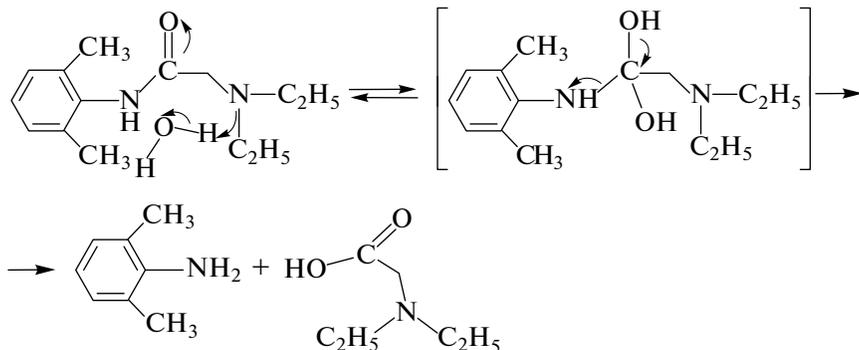


Индометацин — нестероидное противовоспалительное средство, содержит в своей структуре индол. Азот индольного кольца связан с 4-хлорбензойной кислотой посредством амидной связи, в результате чего возможен гидролиз. Индометацин в водных растворах при pH 7,0 и комнатной температуре гидролизуеться на 10% в течение 45 дней. Однако добавле-

ние полисорбата (ПАВ) в количестве 2,5% увеличило $t_{0,1}$ до 316 дней. Соответственно увеличилась энергия активации гидролиза с 101,5 до 116,8 кДж/моль в присутствии 10% полисорбата, из чего можно сделать вывод, что полисорбат стабилизирует молекулу индометасина и замедляет гидролитическую деградацию.



Лидокаин — местный анестетик, является ацилированным производным анилина, он устойчив и в кислой, и в щелочной средах, возможно, из-за стерических затруднений, которые создают метильные группы во 2-м и 6-м положениях анилинового кольца. Энергия активации гидролиза протонированного и свободного оснований лидокаина составляет 141,3 кДж/моль и 109,9 кДж/моль соответственно. Предполагается, что гидролиз последнего происходит по механизму внутримолекулярного общего основного катализа:



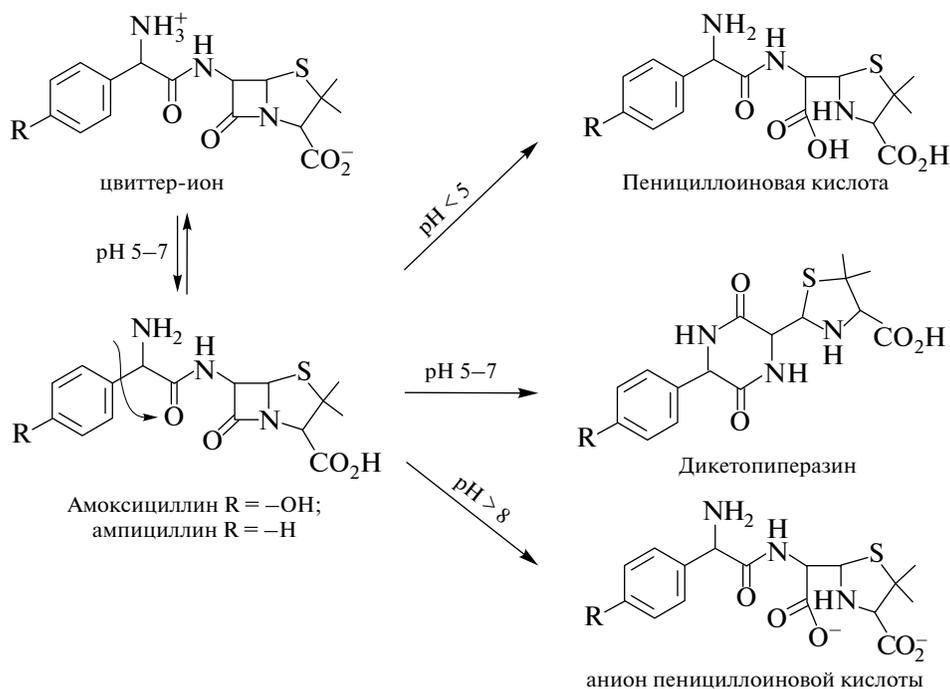
β -Лактамные антибиотики

Лактамы — это циклические амиды. Возможно, наиболее известным классом лекарственных соединений с лактамной связью являются β -лактамные антибиотики: пенициллины и цефалоспорины. Структура и свойства их описаны в соответствующей главе учебника.

Следует отметить, что пенициллины и цефалоспорины способны к гидролизу лактамной связи по схожим механизмам как при низких, так и при высоких значениях pH.

Аминопенициллины — ампициллин и амоксициллин, отличаются друг от друга только гидроксильной группой в 4-м положении бензильного радикала. Введение аминогруппы в бензильный радикал позволило расши-

рить антибактериальную активность обоих препаратов. А с другой стороны, наличие аминогруппы оказало влияние на стабильность и пути деградации обеих молекул. Например, при в слабокислой среде стабильность аминопенициллинов увеличилась, что объясняется образованием цвиттер-иона при рН около 5,0. При рН ниже 5,0 аминопенициллины деградируют за счет гидролиза β -лактамного кольца. При рН от 5,0 до 7,0 образуется производное дикетопиперазина как результат внутримолекулярной атаки β -лактамного кольца бензильной аминогруппой. При рН выше 8,0 доминирует OH^- -катализируемый гидролиз.



Гидролизу пенициллинов и цефалоспоринов могут также способствовать ионы металлов переходных групп, например Cu^{2+} и Zn^{2+} .

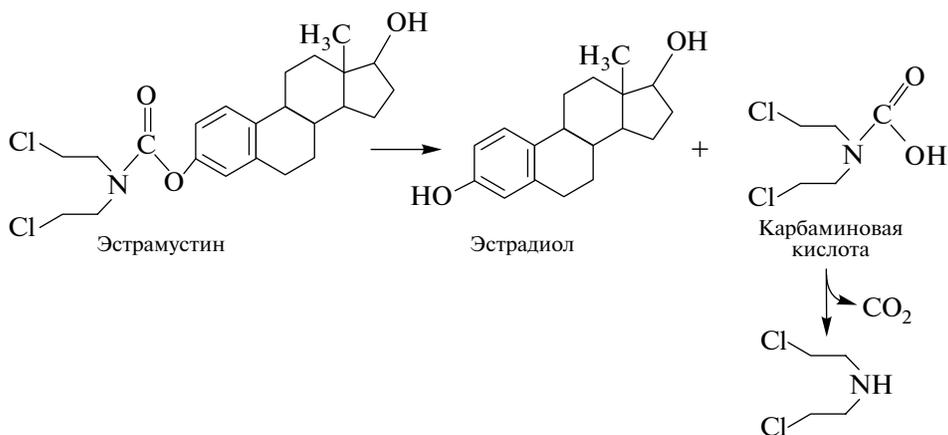
Изучение стабильности цефалоспоринов при разных значениях рН показало U-образную кривую с максимальной стабильностью в районе рН 4,0–6,0.

Продукты гидролиза лактамной связи, например пенициллановую или цефалоспорановую кислоты, очень трудно выделить, поскольку после разрыва лактамного кольца они подвержены последующей деградации — гидролизу и декарбосилированию.

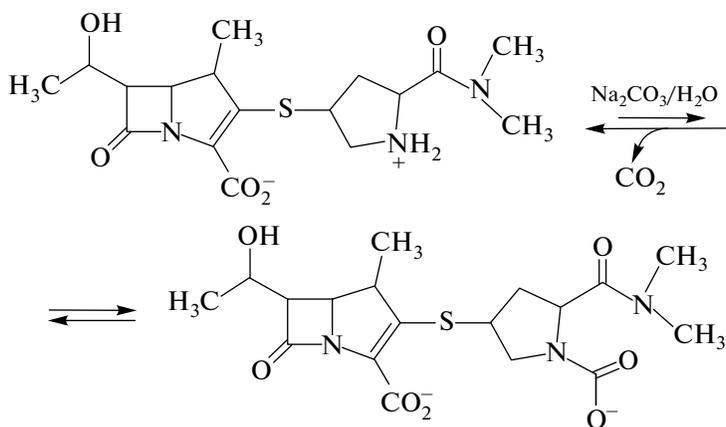
Карбаматы

Карбаматы (уретаны) — эфиры карбаминовой кислоты и ее N-производных.

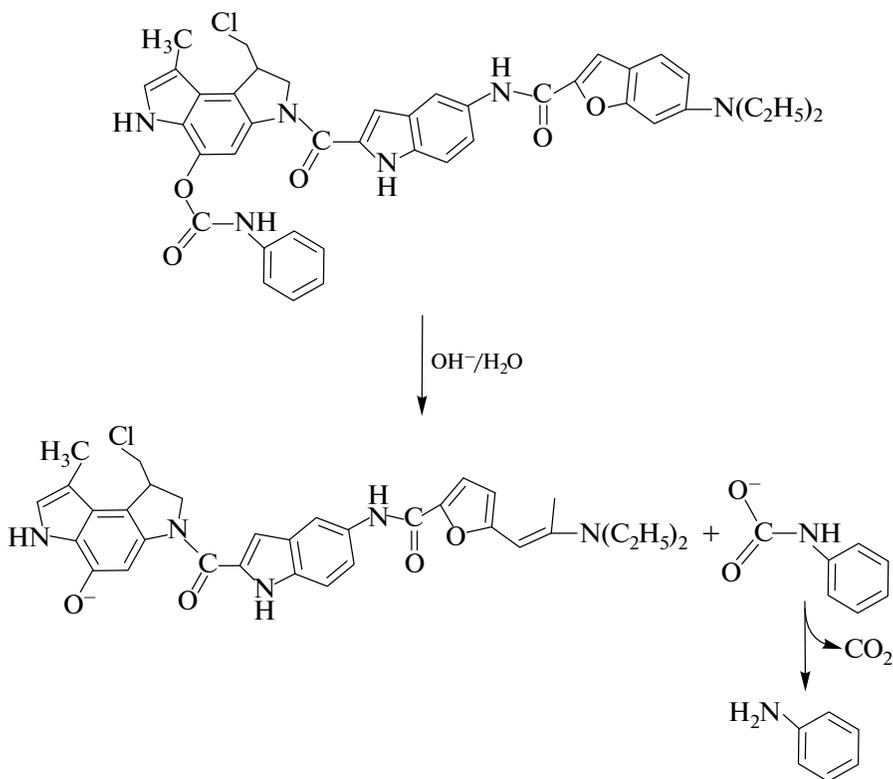
Эстрамустин — препарат эстрадиола, как и его водорастворимая форма эстрамустин 17-фосфат, применяется для лечения рака простаты. Изучение кинетики деградации показывает, что реакция гидролиза идет по мономолекулярному механизму:



Карбаминовая кислота, образующаяся в результате гидролиза, нестабильна и самопроизвольно гидролизуется до ди-(2-хлорэтил)амин и оксида углерода(II). Эта неустойчивость также характерна и для других карбаминовых кислот, однако в растворах или лиофилизатах, содержащих карбонатный буфер, карбаминовая кислота может сохраняться. Например, в лекарственном препарате меропенем (порошок для приготовления раствора для инъекций) в растворе с карбонатом натрия фармацевтическая субстанция существует приблизительно на одну треть в виде карбоксилированной формы, в которой вторичная аминогруппа меропенема ковалентно связана с молекулой CO₂. При лиофилизации такого раствора эта связь может быть обнаружена, хотя в самом препарате такой связи нет.



Карцелезин — новый разрабатываемый противоопухолевый препарат, является пролекарством, в который, чтобы в результате метаболизма препарат переходил в активную форму, добавлен фрагмент карбамата:

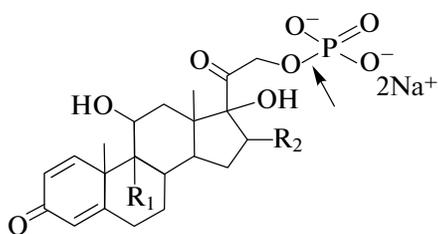


Фосфаты и фосфамиды

Фосфорилирование препаратов, содержащих гидроксильную или амидную группу, представляет собой распространенный подход к превращению нерастворимых в воде препаратов в водорастворимые пролекарства. В результате фосфорилирования образуются эфирные и амидные связи, лабильные *in vivo*, а также восприимчивые к гидролитической деградации *in vitro*. Например, пролекарством преднизолона является преднизолон натрия фосфат, получаемый фосфорилированием гидроксильной группы в 21-м положении. Считается, что гидролиз фосфатно-эфирной группы является доминирующим путем деградации.

Преднизолон натрия фосфат обладает энергией активации гидролиза (при pH 8) 126,2 кДж/моль. Структурно подобный $\beta\alpha$ -метилпреднизолон натрия фосфат имеет энергию активации гидролиза (pH 7,5) 113 кДж/моль. Эти значения сопоставимы или выше, чем энергия активации гидролиза типичных амидов при подобных значениях pH. Гидролитическая стабиль-

ность этих стероидных фосфоэфиров также подобна или немного выше, чем у типичных карбаматов.



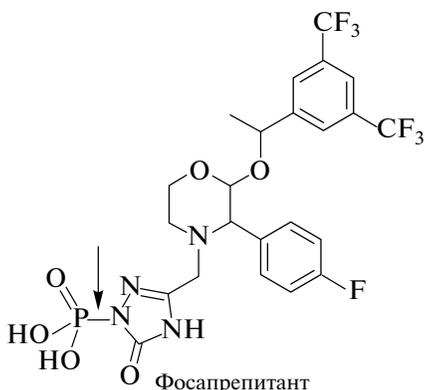
Преднизолон натрия фосфат

$R_1 = -H$, $R_2 = -H$

Бетаметазон натрия фосфат

$R_1 = -F$, $R_2 = -Me$

Стрелка указывает место гидролиза

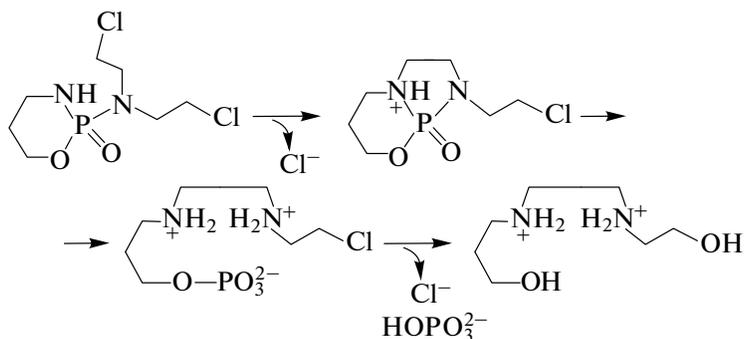


Фосапрепитант

Фосфодиэфирная связь является критической связью в молекулах РНК и ДНК. Препараты на их основе рассматриваются как перспективные для создания новой группы лекарственных средств.

Фосфамиды менее распространены, чем фосфатные пролекарства, и они менее гидролитически стабильны, чем фосфаты. Например, фосапрепитант представляет собой фосфоамидное пролекарство, его энергия активации гидролиза составляет 91 кДж/моль, что выше, чем у типичных сложных эфиров, но ниже, чем у фосфоэфиров.

Циклофосамид — это фосфорамидный иприт, используемый для лечения относительно широкого спектра опухолей. Он содержит оба вида: как фосфоамидные, так и фосфорилэфирные связи в единственном циклическом фосфорсодержащем фрагменте, который может рассматриваться как фосфорный аналог циклического карбамата. Гидролитическая деградация может проходить несколькими путями.



Сульфонамиды

Сульфонамиды, или сульфаниламидные препараты, — это антибактериальные средства, и хотя их использование существенно сократилось после открытия β -лактамных антибиотиков, некоторые из них все еще применяются в клинической практике (как сам сульфаниламид, так и его про-

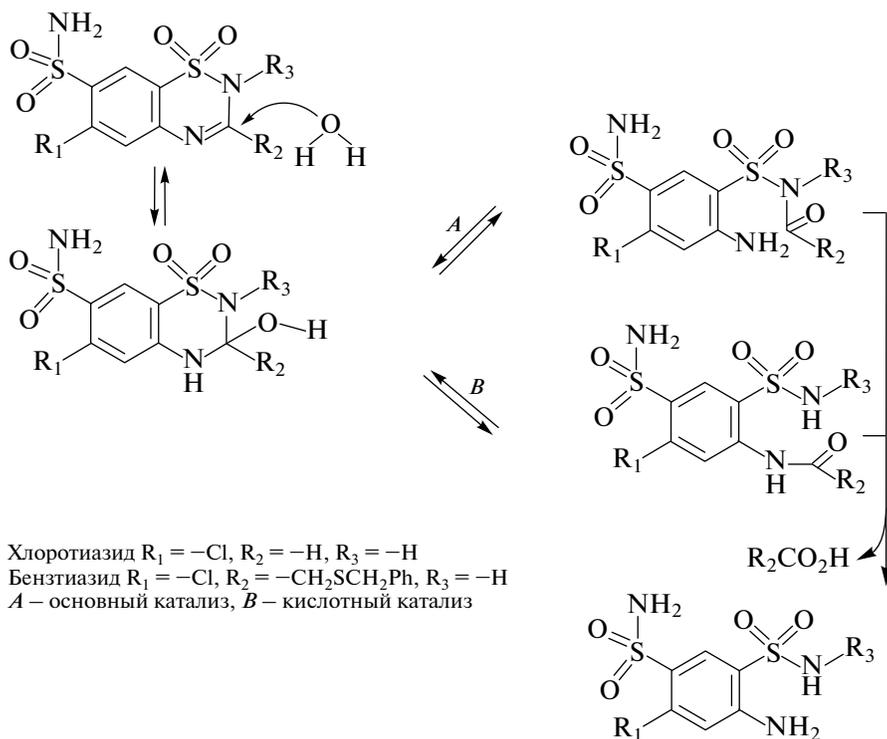
изводные), например сульфаметоксазол (обычно в комбинации с триметопримом).

Сульфонамидная связь чрезвычайно стабильна как для кислотного, так и для основного гидролиз. Вследствие этого точно определить константу скорости гидролиза сульфаниламидов весьма затруднительно.

Сульфонамидный фрагмент используется в других препаратах, например в некоторых тиазидных и гидротиазидных диуретиках (бензтиазид, хлортиазид, гидрохлортиазид).

Из-за их высокой стабильности две сульфаниламидные связи сохраняются неповрежденными в препаратах, а гидролитическому расщеплению подвергается тиазидное кольцо.

Механизм гидролитической деградации гидрохлортиазида в условиях кислотного основного катализа может идти двумя путями:

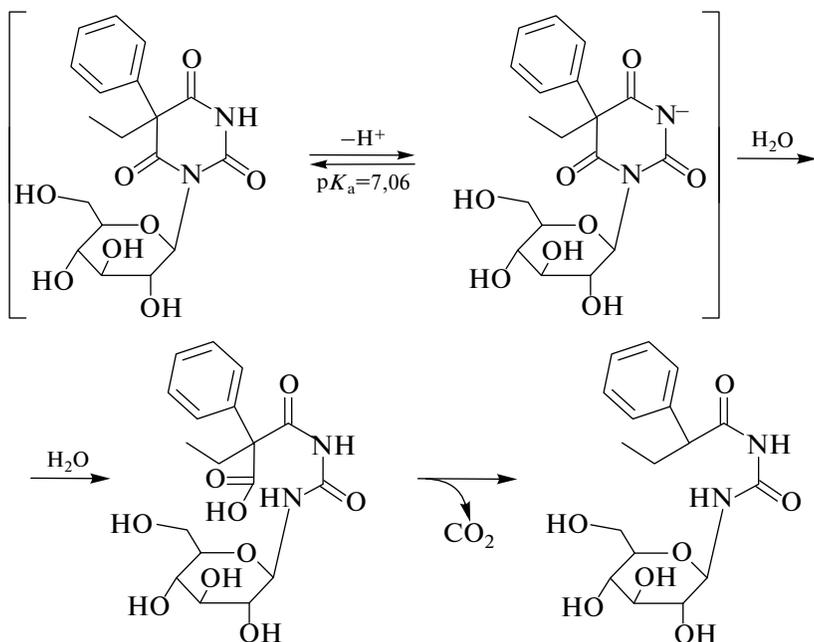


Имиды и производные сульфонилмочевины

Фенобарбитал — старейший препарат из до сих пор применяемых антиконвульсантов, его 6-членное кольцо является продуктом конденсации между мочевиной и α -этил- α -фенил-малонатом.

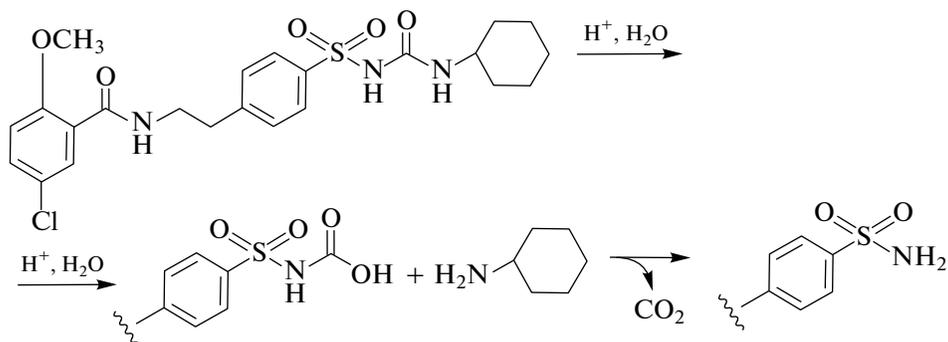
В организме основным метаболическим путем является N-гликозилирование одного имидного азота, приводящее к образованию двух диастереомеров, 1,6- или 3,4-имидные связи которых подвержены

гидролитической деградации путем декарбоксилирования:



Другие барбитураты (включая фенобарбитал) также подвержены этому пути деградации. Энергия активации гидролиза двух диастереомеров составляет 79,42 кДж/моль при pH 7 и 66,88 кДж/моль при pH 9,9. Последнее значение pH ниже, чем нужно для гидролиза самого фенобарбитала с энергией активации 78,9 кДж/моль при pH 10,12.

Глибенкламид — противодиабетический препарат из группы сульфонилмочевины вдобавок к функциональной группе сульфонилмочевины содержит амидную связь. Гидролизуется в кислой среде с расщеплением связей мочевины. Исследования показывают, что мочевиновый карбонил более активирован за счет сильной электроотрицательной сульфониловой группы.

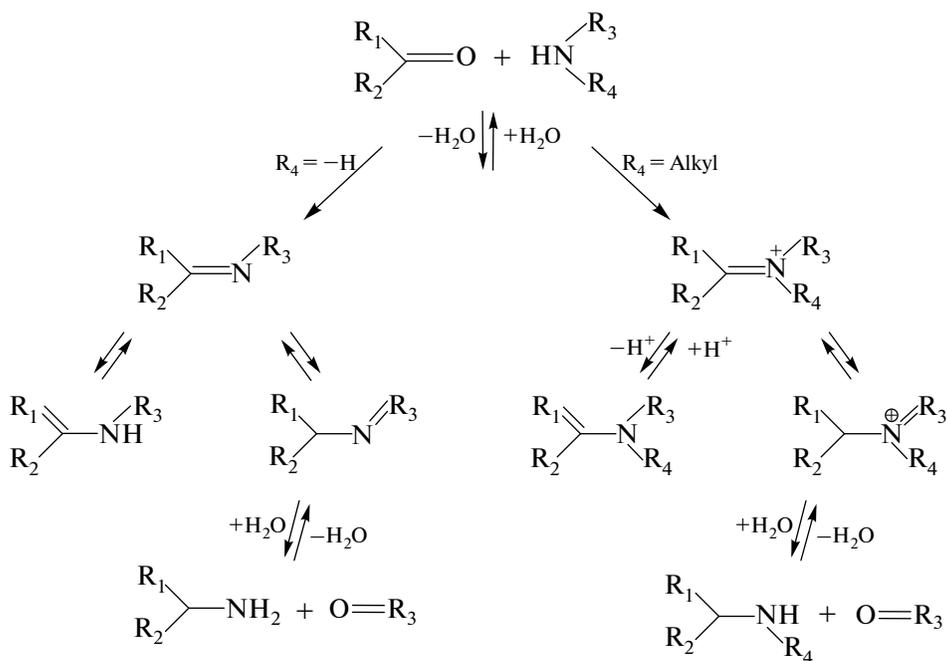


Таким образом, замещенная мочевина слабее, чем карбоксильная амидная связь, которая также присутствует в молекуле препарата.

Имины (основания Шиффа)

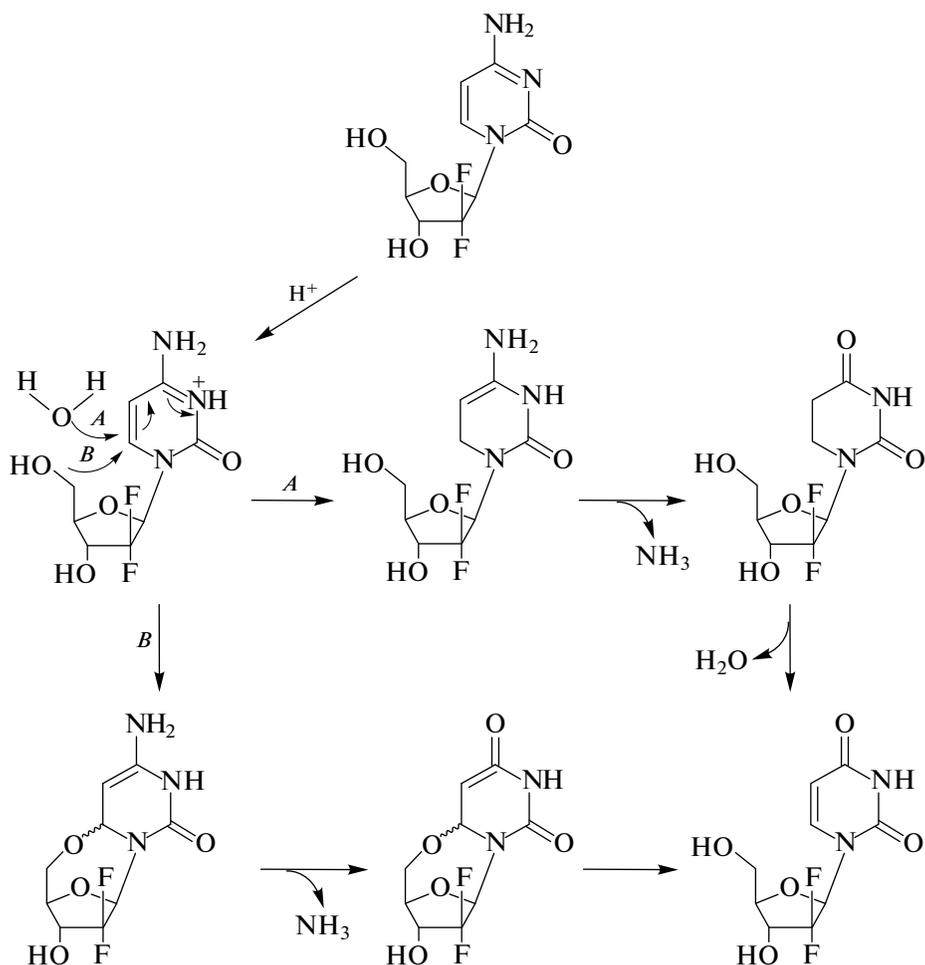
Имины образуются путем конденсирования между кетонами/альдегидами и первичными аминами. Вторичные амины также способны вступать в эту реакцию, но продуктом являются иминиевые соли. Эта реакция конденсации легко обратима, и поэтому типичные имины довольно чувствительны к гидролитической деградации.

Имины также способны к таутомерии с образованием енаминов и дополнительных иминовых изомеров.



Гемцитабин — противоопухолевое средство из группы дифторнуклеозидов. Изучение продуктов его деградации при pH 3,2 показало, что главный продукт дезаминирования обнаружился среди трех других продуктов разложения, которые являлись интермедиатами для продукта дезаминирования.

Вследствие нестабильности иминовой связи препараты обычно не содержат простой иминовый фрагмент. Тем не менее иминовый фрагмент может быть стабилизирован соседними функциональными группами и структурными фрагментами. На примере гемцитабина можно считать, что иминовый фрагмент встраивается в цитозиновое кольцо.



Ацетали и полуацетали

Многие препараты, в частности те, которые получают с помощью ферментации, содержат группу или группы сахаров и аминогликозидов. Наиболее реакционноспособная гликозидная связь, которая соединяет фрагменты сахаров и аминогликозидов, относится к ацеталам.

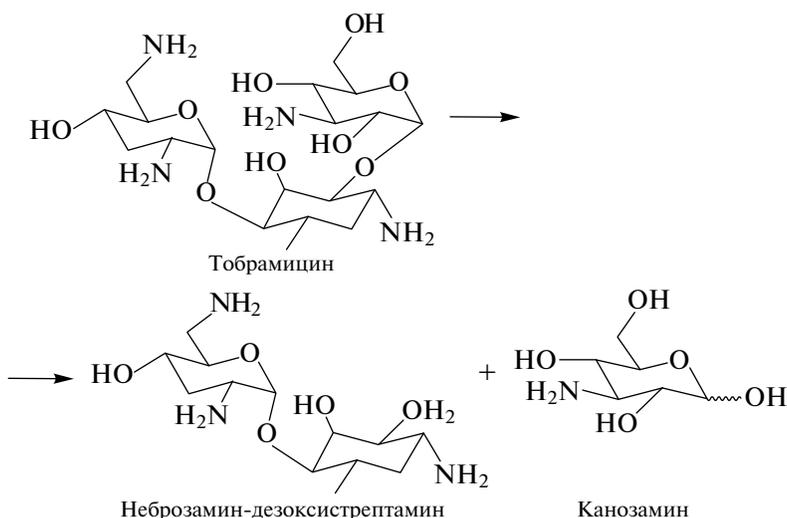
Ацетали и близкие к ним кетали представляют собой геминальные диэфиры, которые, как правило, более реакционноспособны, чем обычные эфиры.

Тобрамицин — аминогликозидный антибиотик широкого спектра, содержит 3 аминогликозидных фрагмента: неброзамин, дезоксистрептамин и канозамин.

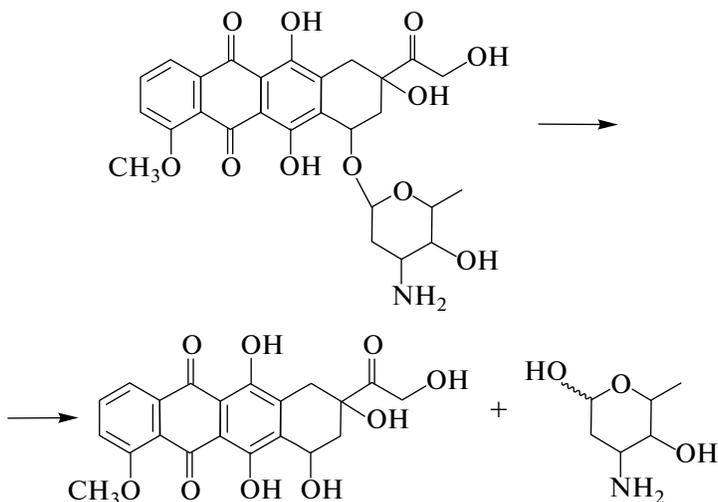
При обработке 1 н. HCl только гликозидная связь между дезоксистрептамином и канозамином подвергается гидролизу. Энергия активации ги-

дроза при кислотном катализе составляет 133,76 кДж/моль, что показывает устойчивость гликозидной связи в кислой среде.

При стресс-условиях (1 н. NaOH и 80 °С) разрушаются обе гликозидные связи с образованием моноамино- и диаминосахаров. Энергия активации щелочного гидролиза составляет 62,7 кДж/моль. Схема гидролитической деградации изображена на рисунке:



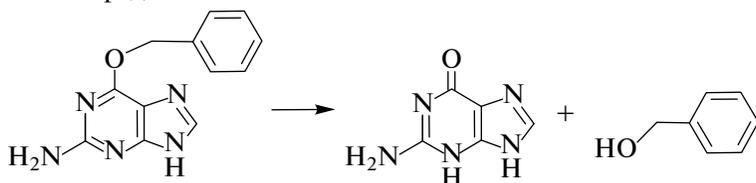
Доксорубин — антрациклиновый антибиотик, используемый для лечения опухолевых заболеваний. Состоит из тетрациклического доксорубинового кольца и фрагмента аминсахара. Гликозидная связь, связывающая оба фрагмента, чувствительна к гидролитической деградации. Энергия активации гидролиза в 0,5 н. HCl составляет 92 кДж/моль.



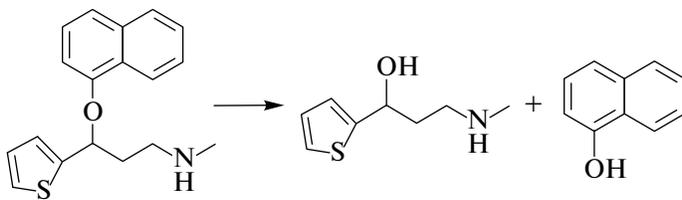
Эфиры и эпоксиды

Эфирная группа, особенно в алкилэфирах, обычно стабильна и не подвергается гидролизу, если не является структурно активированной.

Ароматические эфиры более реакционноспособны. Например, O⁶-бензилгуанин, который является частью комбинированного препарата для химиотерапии, имеет эфирную связь между бензильной группой и гуаниновым фрагментом. O⁶-бензилгуанин поддается гидролитической деградации в кислой среде:



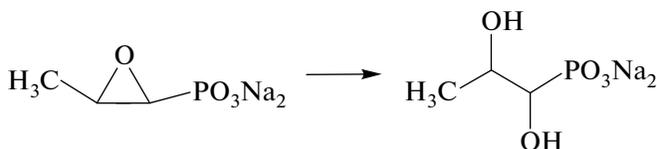
Другой пример гидролиза эфиров — (S)-дулоксетин — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина для лечения депрессии. Было обнаружено, что при pH 2,5 он нестабилен и гидролизуется. Для предотвращения этого препарат выпускают в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой.



Эпоксиды могут рассматриваться как трициклические эфиры. Из-за напряжения, вызванного небольшим оксирановым кольцом, эпоксиды более подвержены гидролизу (гидратации), а также реагируют с нуклеофилами. Как таковой эпоксидный функциональный фрагмент или его азотный аналог — азиридин применяют в препаратах химиотерапии с ДНК-алкилирующими свойствами.

Реакционная способность эпоксиды сильно варьирует в зависимости от его заместителей. Энергия активации спонтанного гидролиза пропиленоксида (простого эпоксиды) составляет приблизительно 80–85 кДж/моль. Это сопоставимо с энергией активации гидролиза ацетамида в нейтральной среде, что наводит на мысль, что простые алкилэпоксиды умеренно стабильны к гидролизу в некатализируемых условиях.

Так, в антибиотике широкого спектра — фосфомицине натрия (кальция) единственная специфическая примесь, нормируемая на уровне 1–1,5%, — 1,2-дигидроксипропилфосфат:

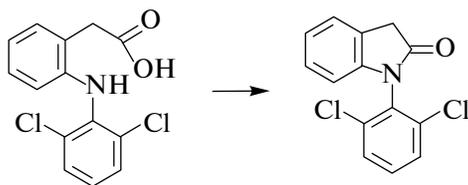


Этерификация, перэтерификация и образование амидной связи

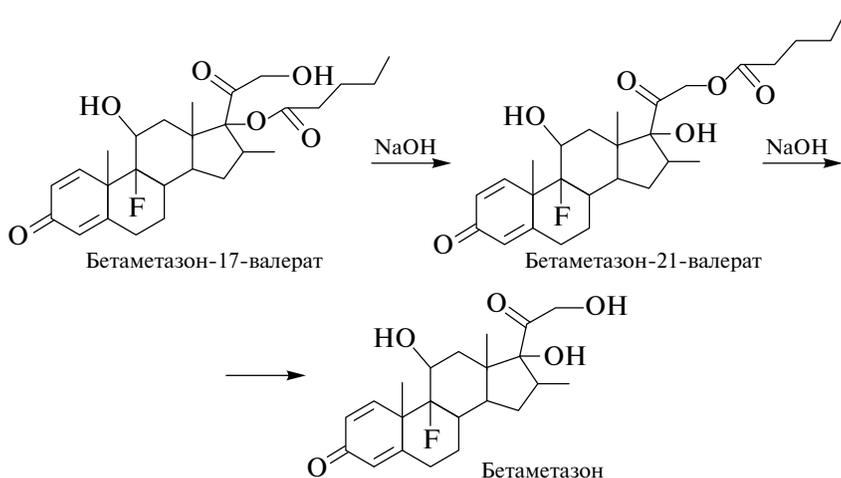
Образование сложных эфиров и амидных связей является обратной реакцией гидролиза эфиров и амидов. Как мы уже обсуждали, реакция протекает через переходное состояние — гидролиз и тоже катализируется кислотами и основаниями.

Перэтерификация очень похожа на гидролиз, за исключением того, что вода как реагент заменяется спиртом. Как правило, деградация по этому механизму может происходить между молекулой препарата и молекулой вспомогательного вещества, примеси. Как уже отмечалось ранее, гидролиз кольца в ловастатине, как и в симвастатине, обратим, что свидетельствует об очень эффективной реакции образования циклического эфира.

Диклофенак, препарат из группы НПВП, может рассматриваться как замещенный N-2,6-дихлорфениланилин, который содержит метиленкарбоксылную группу в ортоположении к аминогруппе. В исследованиях стабильности водных растворов лекарственных форм диклофенак подвергался циклизации между карбоксылной и аминогруппой, в результате чего образовывалась 5-членная лактамная примесь. Этот лактам представляет собой индолинон — производное, которое является полупродуктом при синтезе субстанции, а также обнаруживается как деградант в местных лекарственных формах.



Бетаметазон-17-валерат — противовоспалительный препарат, который подвергается внутримолекулярной этерификации с образованием изомера бетаметазона-21-валерат, особенно в щелочной среде:



Окислительная деградация

Окислительная деградация — один из самых частых путей деградации лекарственных средств. В общем случае основным окислителем является молекулярный кислород, который содержится в окружающей атмосфере. Так как окисление большинства органических соединений кислородом на первый взгляд кажется спонтанным и некатализируемым, этот тип окисления называют автоокислением. Также используют термины «алломеризация» и «воздушное окисление». Термин «алломеризация» впервые был введен Вилстатером и Столом в начале XX в. для описания деградации растворов хлорофилла под действием молекулярного кислорода.

Поскольку большинство органических соединений находятся в синглетном состоянии, т. е. в электрон-парном, в то время как основное состояние молекулярного кислорода — триплетное, реакция между большинством органических соединений и молекулярным кислородом является кинетически запрещенным процессом вследствие нарушения правила сохранения спина. Таким образом, «спонтанная» реакция автоокисления, как правило, включает в себя активацию молекулярного кислорода, в процессе которой он может быть активирован в несколько различных видов: супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный свободный радикал (HO^{\cdot}) и синглетный кислород (1O_2). В совокупности эти виды обычно называют активными формами кислорода (АФК).

$O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , и HO^{\cdot} чаще образуются за счет redox-активных ионов переходных металлов, чаще всего железа и меди. Этот процесс, включающий перенос электронов и свободные радикалы, является наиболее значимым в автоокислении препаратов.

Синглетный кислород обычно вырабатывается при фотосенсибилизации и играет важную роль в фотооксидативной деструкции лекарственных средств.

Озон, как правило, образуется при электрическом искрении или за счет ультрафиолетового излучения и чаще всего не становится причиной окислительной деструкции лекарственных средств.

Некоторые электрон-богатые соединения, такие как производные фенолов или полифенолы, по-видимому, способны вступать в реакцию с молекулярным кислородом без активации последнего; одним из примеров является тетрахлоргидрохинон, метаболит пентахлорфенола. Тем не менее проходит ли автоокисление этих соединений или каких-либо синглетных органических молекул действительно без участия катализа переходного металла — все еще спорный вопрос. Чрезвычайно трудно полностью удалить все остатки ионов переходных металлов на практике. Существует гипотеза, что «истинное» автоокисление, т. е. автоокисление без окислительно-восстановительного переходного металла, является незначительным, и константа скорости такого «истинного» автоокисления оценивается как 10^{-5} моль $^{-1}$ с $^{-1}$.

Лекарственные средства, содержащие несколько «кислотных» протонов (CH_n), как правило, подвергаются автоокислению депротонированием через карбанион/енолятный тип интермедиатов (полупродуктов). Автоокис-

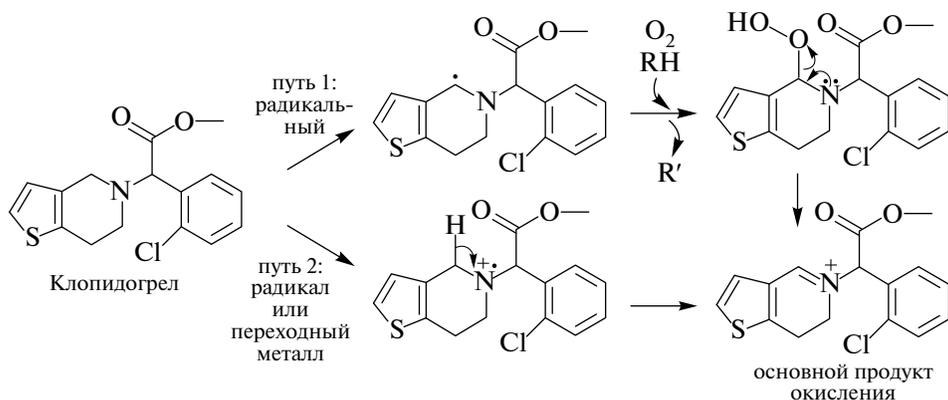
ление этих соединений, которое также рассматривается как автоокисление с основным катализом, по-видимому, не включает радикальные виды, и их кинетика деградации намного быстрее, чем автоокисление, опосредованное свободными радикалами. Для этого типа нерадикал-опосредованного автоокисления роль в деградации лекарственных средств не установлена окончательно, хотя это может быть значительный механизм деградации, особенно для жидких лекарственных форм.

Далее мы рассмотрим примеры окислительной деградации некоторых функциональных групп. Следует отметить, что в зависимости от условий одна и та же функциональная группа может подвергаться различным типам окисления. Например, двойная связь углерод–углерод может участвовать как в аллильном окислении, так и в эпоксидировании. С другой стороны, один и тот же продукт деградации может быть результатом разных путей окисления. Эпоксид, например, может образовываться как по радикальному, так и по нерадикальному механизму.

Окисление углерода с аллильными и бензильными заместителями

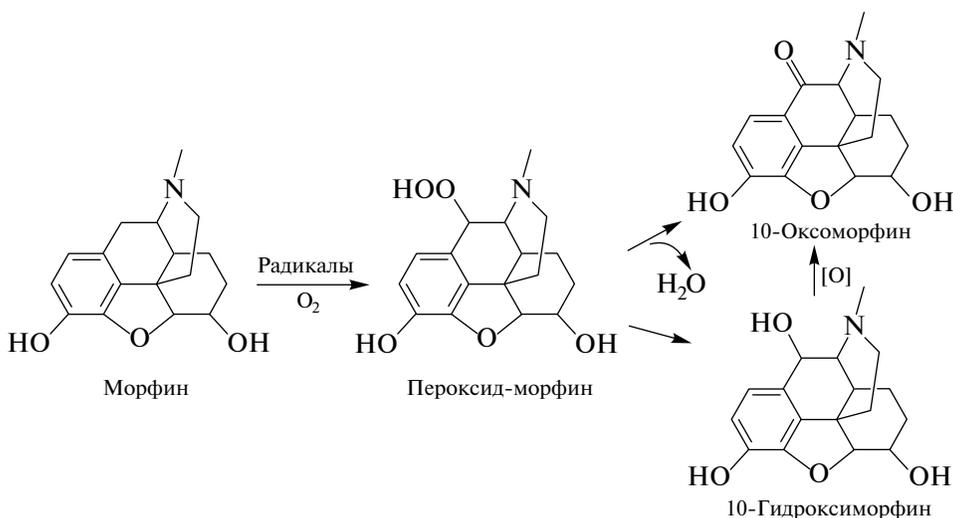
Лекарственные препараты, содержащие фрагменты аллильного и бензильного типа, весьма восприимчивы к свободнорадикальной атаке, поскольку образующиеся углерод-центрированные радикалы стабилизируются конъюгацией с находящейся поблизости двойной связью или ароматическим кольцом.

Клопидогрел бисульфат, самый часто назначаемый антикоагулянт, содержит в своей структуре углерод в положении 3 тиофена (фрагмент бензильного типа), который находится в α -положении третичного азота. Окисление может идти двумя путями:



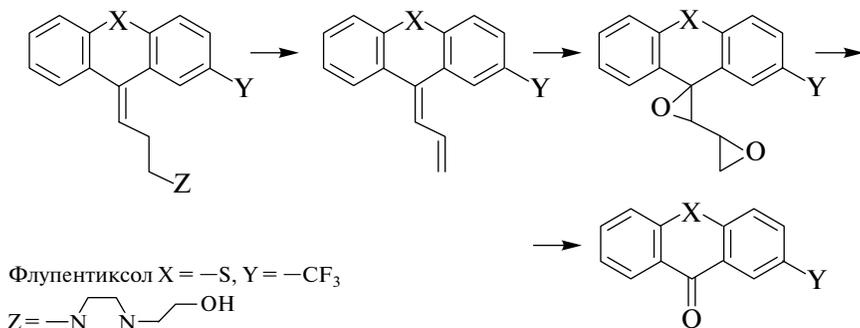
Молекула морфина содержит углерод как в бензильной позиции (C10), так и в аллильной позиции (C14). В субстанции морфина сульфата обнаруживаются две примеси в результате окисления C10: 10-гидрокси- и 10-оксоморфин. Изучение стабильности показывает, что 10-оксоморфин постоянно увеличивается, в то время как 10-гидроксиморфин остается относительно неизменным. Этот факт подтверждает приведенный механизм реакции, где 10-гидроксиморфин является промежуточным

продуктом окисления. Отсутствие окисления в позиции С14 указывает на то, что аллильная позиция менее способна к окислению. С другой стороны, фенольный фрагмент морфина может подвергаться в растворах окислительной 2,20-димеризации с образованием 2,2'-морфин димера (псевдоморфина).

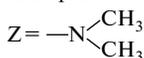


Окисление двойной связи

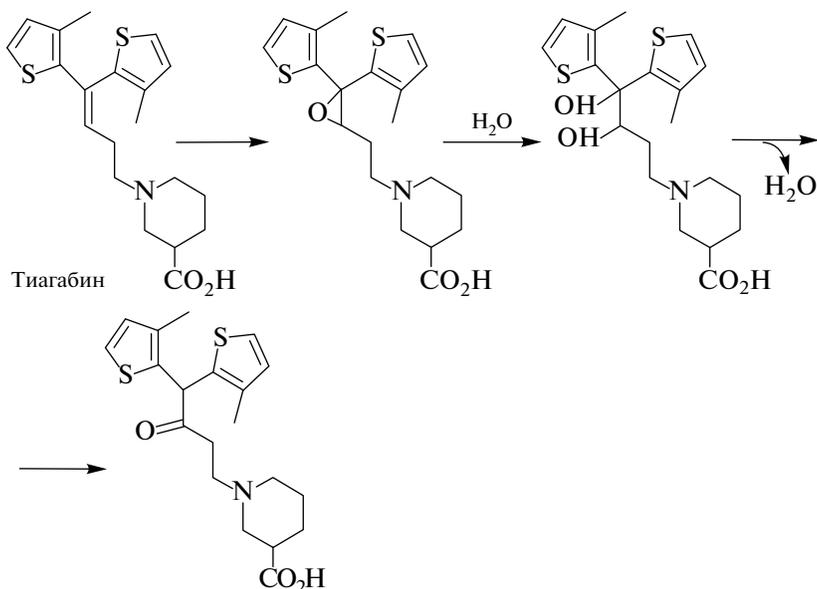
Окисление двойной связи приводит, как правило, к образованию кетон, механизм реакции многоступенчатый, основными промежуточными соединениями являются эпоксид-производные. В качестве примера можно привести деградацию некоторых трициклических антидепрессантов при стресс-условиях (115 °С, 6 ч):



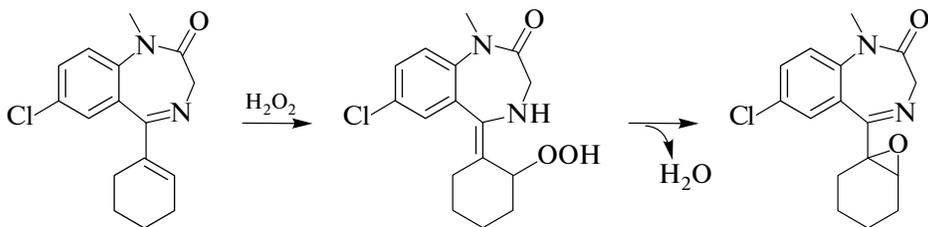
Амитриптилин X = -CH₂CH₂-, Y = -H



Тиагабин — ингибитор обратного захвата ГАМК для лечения эпилепсии — дает две основные примеси: гидрокситиагабин и кетотиагабин:



Тетразепам — бензодиазепин с миорелаксирующей активностью — при проведении окислительного стресс-теста (раствор водорода пероксида, при нагревании до 40 °С, в темноте) дает только один деградант — эпоксид. Однако в таблетках тетразепاما эпоксид обнаруживается в минорных количествах, поскольку доминирующий путь деградации — окисление 3'-аллильного атома углерода:



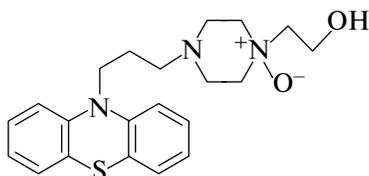
Третичные амины

Образование N-оксидов. Третичный алкильный азот наиболее предрасположен к образованию N-оксидов при окислении. В свою очередь N-оксиды третичных алкильных аминов довольно стабильны и могут быть выделены.

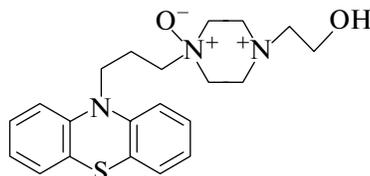
Третичный алкильный амин как функциональная группа содержится в большом количестве лекарственных средств и весьма восприимчив к автоокислению по нуклеофильному механизму, а также к свободнорадикальному автоокислению по механизму образования катиона аммония.

Хорошим примером нуклеофильной окислительной деградации могут быть фенотиазины. Все эти препараты имеют трициклическую систему с различными заместителями у N-кольца. В основном N-заместители

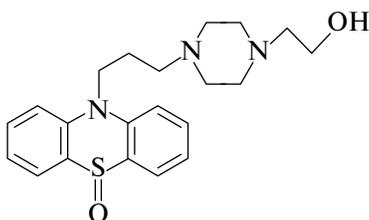
представлены N,N-замещенным пиперазиновым кольцом или алициклической третичной аминогруппой. В этой группе препаратов гетероатом серы может конкурировать с аминогруппами в радикале на ранних стадиях автоокисления. Так, при изучении в стресс-условиях раствора перфеназина были обнаружены монооксиды 17N-оксид и 14N-оксид, а также в небольших количествах обнаруживался сульфоксид. Следует также отметить, что атом азота, связанный с ароматическим кольцом, как правило, более устойчив к окислению.



Перфеназин 17N-оксид

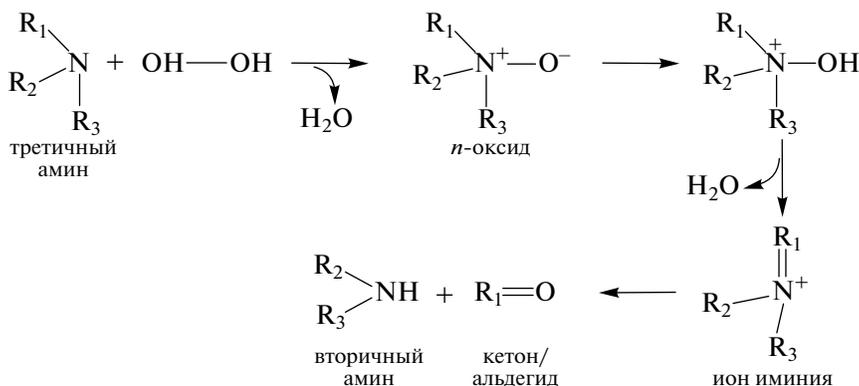


Перфеназин 14N-оксид



Перфеназин сульфоксид

Разрушение N-оксидов: вторичная и третичная деградация. Оксиды третичных алкиламинов достаточно стабильны, чтобы их можно было выделить, поэтому дальнейшее превращение N-оксидов в фармацевтических субстанциях при естественных условиях хранения не столь значительно. Однако при некоторых стресс-условиях N-оксиды способны к дальнейшему превращению путем деалкилирования, если хотя бы одна алкильная группа имеет атом Н в α -положении.

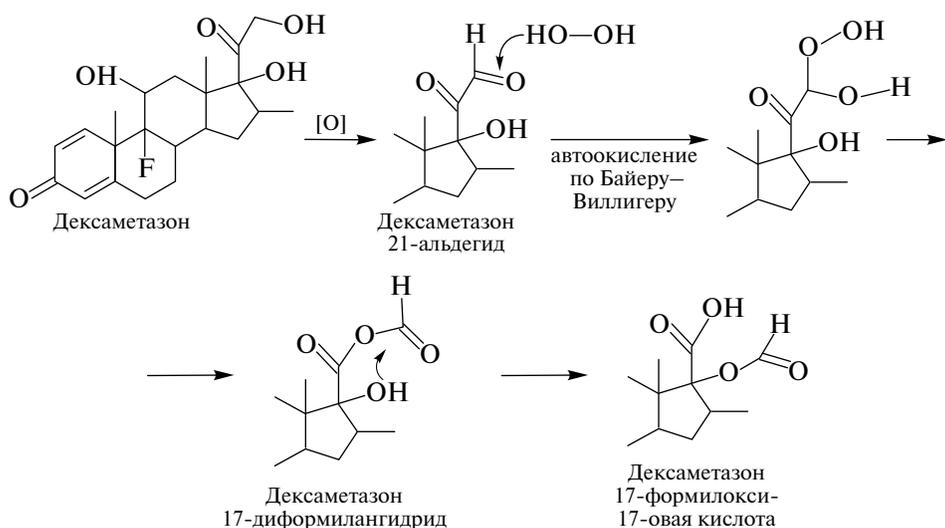


Так как азот в первичных и вторичных аминах менее нуклеофилен, чем в третичных, то прямого нуклеофильного окисления в таких группах не происходит. Ароматический первичный и вторичный азоты еще более устойчивы к окислению.

Спирты. Альдегиды. Кетоны

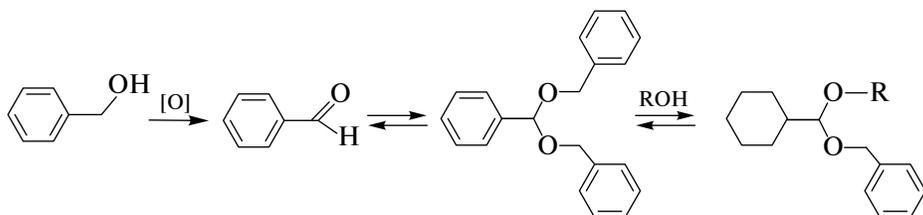
Первичные спирты окисляются до альдегидов, вторичные спирты — до кетонов. Автоокисление этих групп идет по свободнорадикальному механизму. Их дальнейшее окисление возможно по разным путям и механизмам. Альдегиды окисляются до соответствующих карбоновых кислот. Энергия диссоциации связи C—H у α -атома при гидроксильной группе в этаноле и 2-пропаноле составляет 389 кДж/моль и 378 кДж/моль соответственно. Оба значения немного больше, чем энергия диссоциации O—H связи в гидропероксидах (около 367 кДж/моль). Этот факт показывает, что автоокисление простых первичных и вторичных спиртов преимущественно протекает через образование пероксидного радикала.

Дексаметазон как первичный спирт подвергается автоокислению в глазной суспензии с образованием 21-альдегида, дальнейшее автоокисление (по Байеру—Виллигеру) молекулы приводит к образованию 17-формил примеси.



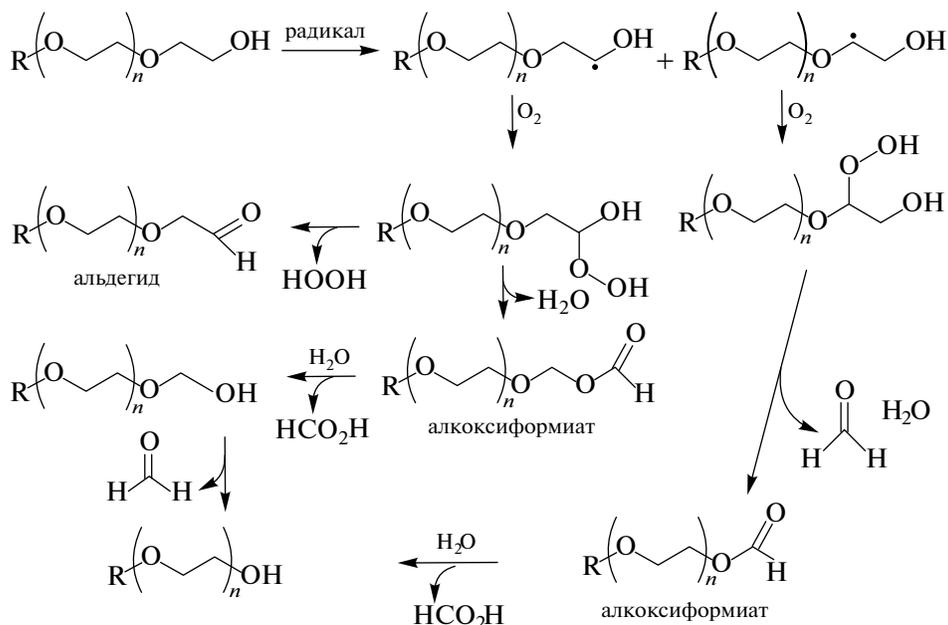
Также следует упомянуть автоокисление широко применяемых гидроксилсодержащих вспомогательных веществ, таких как бензиловый спирт, полиэтиленгликоль, полисорбат.

Бензиловый спирт применяется как консервант, он подвержен автоокислению с образованием небольших количеств бензальдегида, способного реагировать с двумя молекулами бензинового спирта с образованием бензальдегиддипензилацетала:



Образующийся ацеталь может довольно быстро вступать в реакции обмена с другими спиртами, содержащимися в препарате (например, пропиленгликолем). Это приводит к появлению интерферирующих (мешающих) пиков, что служит существенной помехой в фармакопейном анализе чистоты.

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) и полисорбат (Твин) — неионогенные эмульгаторы и поверхностно активные вещества, широко используемые в фармацевтической технологии. Ключевым структурным элементом обоих полимеров/олигомеров — полиэтиоксилированный спирт, который можно представить общей формулой $R-(OCH_2CH_2)_n-OH$. ПЭГ и полисорбаты очень восприимчивы к свободнорадикальному автоокислению в условиях окружающей среды. Эту способность можно объяснить деградацией спиртовой терминальной группы, а также наличием множества эфирных групп. Среди продуктов деградации можно выделить ряд альдегидов, включая формальдегид, муравьиную кислоту и алкоксиформиаты.



Ароматические соединения

В метаболизме лекарственных средств окисление неактивированного ароматического кольца или моноалкилзамещенного является частым путем деградации. Однако в автоокислении лекарственных средств этот путь встречается редко. В принципе, $HO\cdot$ -радикал способен гидроксировать неактивированное фенольное кольцо, но часто в лекарственных средствах имеются другие участки, которые более реакционноспособны к окислению, что объясняет, почему гидроксирование неактивированных ароматических колец не играет значимой роли в деградации лекарственных средств.

имущественно используются именно такие методы, реализация которых предусматривает использование стандартных образцов (СО).

Согласно ГФ XIV целью использования СО в фармакопейном анализе является достижение надлежащего уровня контроля качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. В рамках фармакопейной статьи могут использоваться только фармакопейные стандартные образцы (ФСО).

Использование СО позволяет совершенствовать подходы и требования к контролю качества ЛС, делает фармацевтический анализ объективным и достоверным.

Стандартные образцы — вещества, посредством сравнения с которыми осуществляется контроль качества исследуемых ЛС с помощью физико-химических и биологических методов в целях подтверждения соответствия ЛС требованиям нормативной документации (НД), установленным при осуществлении государственной регистрации, и которые применяются для калибровки СО производителя ЛС, используемых для контроля качества и иных целей при обращении ЛС. ФСО — стандартный образец, произведенный в соответствии с фармакопейной статьей (ФС).

В зависимости от процедуры аттестации СО могут быть первичными и вторичными. Кроме того, различают СО следующих категорий: международные, межгосударственные (региональные), государственные, фармакопейные, отраслевые СО, а также СО предприятий.

Первичный СО — СО, обладающий необходимыми свойствами для целенаправленного использования, аттестация которого осуществляется без сравнения с существующими СО.

Вторичный СО — СО, аттестованный в результате сравнения с первичным СО.

Международный СО — СО, активность которого выражена в международных единицах (МЕ). Эквивалентность международных единиц международного СО утверждена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Межгосударственный (региональный) СО — СО, признанный в рамках Европейского союза или Евроазиатского экономического союза в соответствии с установленными правилами и применяемый в государствах, присоединившихся к его признанию.

СО подразделяют на химические, биологические и растительные в зависимости от природы вещества/веществ, входящих в их состав.

Химический СО — вещество или смесь веществ химического происхождения, которые предназначены для использования в соответствии с указаниями ФС или НД, а также отдельных общих фармакопейных статей (ОФС). Содержание субстанции в химическом СО выражается в процентах, за некоторым исключением (как правило, антибиотики), когда количественное содержание выражено в МЕ.

При оценке фармацевтической субстанции или лекарственного препарата различного происхождения на его соответствие требованиям ФС

и/или НД используются как СО веществ или препаратов, так и СО возможных примесей.

СО фармацевтических субстанций могут быть получены прямым синтезом и/или доочисткой фармацевтических субстанций до требуемой степени чистоты.

СО примесей могут быть получены либо прямым синтезом, либо выделением из фармацевтических субстанций, либо в процессе их получения.

СО биологического происхождения, как правило, представляют собой аттестованные серии препаратов биологического происхождения. Биологические СО являются либо первичными, либо вторичными СО, аттестованными по Международным СО. Их активность, как правило, выражается в МЕ.

Стандартные образцы применяют при анализе фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов в испытаниях на подлинность, чистоту и количественное определение. Каждый СО имеет определенную область применения и не может быть использован в других целях. Требования к чистоте СО зависят от его предполагаемого использования.

В зависимости от поставленных задач могут быть использованы СО различных категорий: первичные СО (международные СО, СО отечественной и зарубежных фармакопей (ФСО), государственные СО), вторичные СО и химические вещества требуемой степени чистоты (для определения примесей — посторонних примесей, органических растворителей, оценки пригодности хроматографической системы и др.).

Для установления подлинности лекарственного средства наряду со СО могут быть использованы эталонные ИК-спектры, приведенные в Государственной фармакопее.

Для Американской фармакопей СО — это материалы, одобренные USP Reference Standards Expert Committee, пригодные для применения в качестве эталонного вещества в тестах и анализах, проводимых по указаниям USP, описанным в соответствующих монографиях.

В свою очередь, термин «стандартный образец», принятый в системе Надлежащей лабораторной практики (GLP), определяется как «каждый хорошо охарактеризованный материал, отличающихся от материала исследования и использованный в сравнительных целях».

Химические эталонные вещества Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, World Health Organization, WHO) носят официальное название стандартных образцов для Международной фармакопей и являются первичными и предназначенными для применения в лаборатории для химических и физических тестов, описанных в спецификациях Международной фармакопей или для установления вторичных эталонов. ВОЗ начала публикацию монографии этой Фармакопей, чтобы гармонизировать качественные требования для выбранных фармацевтических продуктов, стандартные образцы которой носят название Международные эталонные химические вещества (International Chemical Reference Substances, ICRS). Так же как и стандартные образцы для Европейской фармакопей, они

производятся организацией EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care), занимающейся созданием стандартных образцов антибиотиков (International Standards for Antibiotics, ISA). Эталонные химические вещества WHO сопровождаются документами (сертификатами), содержащими основные аналитические данные для идентификации и определения чистоты материала, в связи с этим пользователь получает обширный доступ для использования в других целях, отличных от описанных в Международной фармакопее. Стоит отметить, что WHO (WHO International Reference Materials), за производство которых отвечает WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS), разрабатывает эталонные биологические препараты, активность которых выражают в международных единицах. WHO публикует также эталонные ИК-спектры с названием International Infrared Reference Spectra.

Существуют *СО предприятия*. СО, утвержденный в установленном порядке и применяемый в соответствии с нормативными документами предприятия, аттестуется в установленном порядке с использованием международных или ФСО и является, как правило, вторичным СО. В исключительных случаях для новых ЛС при отсутствии международных СО ВОЗ или ФСО эти образцы могут являться первичными СО. СО предприятия изготавливаются как эталонные химические СО.

При проведении аттестации первичного СО используют различные взаимодополняющие методы анализа по следующим основным разделам испытаний.

1. Описание вещества (структурное описание) — осуществляется с помощью подходящих химических характеристик (структурная формула, эмпирическая формула и молекулярная масса), используя различные методы, такие как ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, ИК-спектрометрия, элементный анализ.

2. Определение чистоты включает определение:

- содержания органических примесей подходящим методом разделения или СФ-методом;
- содержания воды;
- содержания остаточных растворителей;
- потери в массе при высушивании, которое может в некоторых случаях заменить определение воды и остаточных растворителей;
- неорганических примесей (тяжелые металлы, сульфатная зола и др.).

3. Количественное определение — содержание основного компонента обычно рассчитывают, исходя из значений, полученных при определении примесей (органические примеси, неорганические примеси, вода и остаточные растворители), используя принцип материального баланса; могут применяться и другие пригодные методы.

Для биологических стандартных образцов подлинность, чистота подтверждается различными взаимодополняющими физико-химическими, иммунохимическими методами анализа (ЯМР-спектроскопия, масс-

спектрометрия, ИФА, ВЭЖХ, электрофорез и др.), а биологическая (специфическая) активность и количественное определение — биологическими, иммунохимическими, физико-химическими методами.

Для СО, используемых только в качественных методах, количественное содержание можно не указывать. ФСО для установления подлинности не требует высокой степени очистки. Для испытания на подлинность (ИК- и УФ-спектрофотометрия, хроматография) можно использовать субстанцию, полная характеристики структуры которой установлена на первой серии, произведенной согласно технологическому регламенту и соответствующей требованиям НД, без дополнительной очистки.

Оценка качества ФСО, используемого для определения специфической примеси, проводится по установлению подлинности и чистоты. ФСО для испытаний на посторонние примеси может представлять собой синтезированную или специально выделенную и очищенную примесь. Если примесь не может быть получена в достаточном количестве, то возможны следующие варианты:

- подготовка СО, содержащего смесь основного соединения(ий) и примеси или примесей;
- подготовка СО, содержащего смесь указанных примесей.

Содержание примеси в таком СО определяют соответствующими валидованными методами разделения.

Оценку качества ФСО, предназначенного для количественного определения физико-химическими методами, осуществляют различными способами. Для определения количественного содержания действующего вещества в ФСО рекомендуется использовать способ, основанный на материальном балансе: сумма всех определенных в ФСО веществ (основное вещество, вода и летучие растворители, минеральные и нелетучие органические примеси) должна составлять 100%. При вычислении результатов количественного определения, полученных с использованием ФСО, учитывают фактическое содержание основного вещества в ФСО (обычно не менее 95%).

Отчет по аттестации СО должен содержать все необходимые сведения для его утверждения (отчет для СО, предназначенного для количественного определения, включает материалы по установлению аттестованного значения и его неопределенности). В отчет об аттестации СО включают полные сведения (все первичные данные) о выполненной работе, необходимые для экспертной оценки и метрологической экспертизы представленных материалов.

Упаковка СО должна обеспечивать его стабильность в течение срока годности и быть удобной для использования. Твердые вещества фасуют в индивидуальные упаковки (предпочтительно флаконы), жидкости — в запаиваемые ампулы. Для лабильных веществ необходим полномасштабный контроль за условиями внешней среды (освещение, влажность, температура).

Вся информация, необходимая для правильного использования СО, приводится на упаковке, во вкладыше или сопроводительной документа-

ции. На этикетке упаковки СО, ФСО указывают: название СО, ФСО; количество СО, ФСО в мг (или мл); активность или процентное содержание (при отсутствии этого указания СО принимают за 100,0%); номер серии; условия хранения; указания по использованию («Для количественного определения», «Для идентификации методом ИК-спектрометрии», «Для определения посторонних примесей», «Перед использованием определить содержание воды», «Перед использованием высушить» и др.); дату выпуска, срок годности, условия хранения и транспортирования, указания по использованию. Предупредительные надписи, а также необходимые методики могут быть приведены в сопроводительной нормативной документации.

Условия хранения и транспортирования СО устанавливают на основе результатов исследования стабильности СО. Для большинства ФСО оптимальным является хранение в защищенном от света месте при температуре $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$ в упаковках, предохраняющих образцы от проникновения влаги; при этом следует избегать помещений с повышенной влажностью.

Физические и физико-химические методы исследования лекарственных средств

Определение температуры плавления и температурных пределов перегонки

Температурой плавления вещества по ГФ называют температуру, при которой происходит переход вещества из твердого состояния в жидкое. Для чистого вещества характерна четкая температура плавления. Даже незначительное количество примесей изменяет температуру его плавления. В фармакопейном анализе определение этого показателя используется с целью идентификации и установления чистоты. Поскольку лекарственные средства «фармакопейного качества» содержат ряд примесей, в частных фармакопейных статьях ГФ обычно дается предел температуры плавления. Так, для левоментола ГФ дает интервал от 41 до 44 °С (в пределах 3 °С).

В зависимости от физических свойств вещества ГФ применяет капиллярный метод и метод мгновенного плавления (для твердых веществ, легко превращаемых в порошок) или же открытый капиллярный метод и метод каплепадения (для аморфных веществ, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды, например жиры, воск, парафин, вазелин и т. п.).

Для веществ, которые плавятся с разложением, указывается температура разложения, при которой резко изменяется физическое состояние вещества (вспенивание). В ГФ температура плавления в капиллярном методе означает не интервал между началом и концом плавления, а температуру конца плавления. Если вещество образует при нагревании газообразные продукты (например гексаметилентетрамин), то определить температуру его плавления невозможно.

Для идентификации лекарственных средств определяется температура плавления самих веществ, их производных (оксимов, гидразонов, пикра-

тов и др.), продуктов их гидролиза, а также органических кислот и оснований, выделенных из солей.

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

Определение температуры плавления проводят в приборах, описанных в ГФ. ГФ регламентирует скорость подъема температуры, согласуя ее с устойчивостью препарата к нагреванию. В частности, для неустойчивых при нагревании веществ самая высокая скорость подъема температуры — от 2,5 до 3,5 °С в 1 мин. Калибровку приборов, используемых для определения температуры плавления, проводят с помощью стандартных веществ, имеющих температуру плавления, близкую к температуре плавления испытуемого вещества.

Интервал между температурой начала и конца кипения при нормальном давлении по ГФ считается температурными пределами перегонки.

Под начальной температурой понимают температуру, при которой в приемник перегнались первые 5 капель жидкости, под конечной — температуру, при которой в приемник перешло 95% жидкости. В соответствующей частной статье ГФ указан интервал, в котором должен находиться показатель температуры кипения. Более растянутый интервал свидетельствует о наличии примесей. Определение проводят в приборе, состоящем из колбы для перегонки с отводной трубкой, холодильника, аллонжа, приемника (цилиндр с делениями), укороченного термометра с ценой деления 0,2 °С, источника нагрева. Охлаждение водяное — для жидкостей, кипящих при температуре ниже 150 °С, воздушное — для жидкостей, кипящих при температуре выше 150 °С. В качестве источника нагрева используют газовую горелку или электроплитку. Выбор источника нагрева зависит от свойства лекарственного средства. Например, при перегонке эфира медицинского нельзя пользоваться газовой горелкой. Перед перегонкой эфир медицинский обязательно проверяют на содержание взрывоопасных перекисей, при наличии которых перегонку проводить нельзя. Определение температурных пределов перегонки эфира медицинского проводят на предварительно нагретой водяной бане при температуре от 54 до 58 °С, куда помещают перегонную колбу с эфиром. Проводят 2 параллельных определения. Расхождение результатов не должно превышать 1 °С.

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

$$T_{\text{испр.}} = T + K(P - P_1),$$

где T — наблюдаемая температура, °С; P — нормальное барометрическое давление, мм рт. ст.; P_1 — барометрическое давление во время опыта,

мм рт.ст.; K — поправочный коэффициент, зависящий от температуры кипения перегоняемой жидкости (приведен в ГФ).

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

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

Рефрактометрия

Общие положения. Если луч света пересекает границу раздела двух прозрачных сред, то направление луча изменяется — происходит его преломление, или рефракция (рис. 1.3).

Отношение синусов углов падения и преломления — величина постоянная:

$$n = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}$$

Коэффициент n — безразмерная величина, которая называется показателем преломления. Наиболее часто его определяют относительно воздуха. Показатель преломления зависит от следующих факторов:

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

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

В фармакопейном анализе метод рефрактометрии в основном применяется для установления подлинности и анализа чистоты жидких лекарственных средств (в последнем случае как косвенный показатель). В экспресс-анализе (нефармакопейном, который будет рассмотрен далее) данный метод широко используется для количественного анализа растворов лекарственных средств. С этой целью применяются рефрактометры, позволяющие определять показатель преломления n с относительно высокой точностью (до 0,0001).

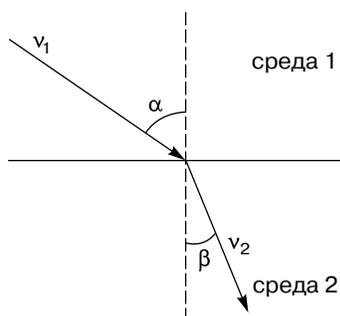


Рис. 1.3. Преломление падающего луча на границе двух сред

Анализ жидких лекарственных форм, содержащих одно растворенное вещество

Наиболее точный количественный рефрактометрический анализ возможен только в определенном диапазоне концентраций. Для большинства лекарственных средств верхний предел этого диапазона находится в области 20–30%. Нижний предел концентрации в общем случае составляет 3%. Это связано с тем, что при низком содержании вещества в растворе недопустимо возрастает относительная погрешность рефрактометрического анализа. Например, изотонический (0,9%) раствор натрия хлорида не анализируют методом рефрактометрии.

Для определения **концентрации раствора** по показателю преломления существуют два подхода. *Первый подход* заключается в использовании рефрактометрических таблиц, в которых приводятся значения показателей преломления и соответствующих им концентраций (или наоборот). Если же в таблице отсутствует найденная экспериментально величина, для нахождения промежуточных значений используют метод интерполяции.

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

$$n = n_0 + F_X \cdot c_X$$

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

Отсюда для нахождения концентрации раствора вещества X в процентах по показателю преломления, определенному с помощью рефрактометра, расчет ведут по формуле:

$$c_X = \frac{n - n_0}{F_X} \quad (1.1)$$

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

$$m_X = \frac{n - n_0}{F_X} \cdot \frac{V_{\text{преп.}}}{100}, \quad (1.2)$$

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

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

$$n = 1,3330 + 0,00142 \cdot c$$

Для большинства лекарственных средств во всем диапазоне концентраций зависимость n от c нелинейна, т. е. фактор показателя преломления F меняется вместе с концентрацией. Поэтому на основании экспериментальных данных были рассчитаны значения F для конкретных концентраций и составлены соответствующие таблицы зависимости фактора показателя преломления F от концентрации для ряда веществ. В этом случае для расчета c_x в формулу (1) подставляют значение F , соответствующее предполагаемой концентрации вещества X .

Учет температуры. Для жидкостей и газов при повышении температуры (T) величина показателя преломления уменьшается, при понижении увеличивается. Эта зависимость в узком температурном интервале ($20 \pm 5^\circ\text{C}$) для разбавленных водных растворов приближенно описывается уравнением:

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

где 0,0001 — температурный коэффициент, C^{-1} .

Данное выражение означает, что при изменении температуры на 1°C показатель преломления разбавленного водного раствора изменяется приблизительно на 0,0001. Отсюда:

$$n^{20} = n^T - (20 - T) \cdot 0,0001 \quad (1.3)$$

Данную формулу можно использовать вместо термостатирования исследуемой пробы.

На практике чаще применяют другой подход. Существует следующее правило: при колебаниях температуры в пределах $20 \pm 5^\circ\text{C}$ показатели преломления растворителя и разбавленного раствора твердого лекарственного средства изменяются практически на одну и ту же величину. Это позволяет, не термостатируя растворы, определять показатель преломления растворителя и исследуемого раствора при одной температуре и использовать полученные значения для расчета концентрации растворенного вещества. Поскольку это правило не распространяется на смеси жидкостей, то оно не может быть применено, например, к водно-спиртовым растворам при определении концентрации этанола (но может применяться при определении концентрации твердых веществ в спирте).

Анализ многокомпонентных лекарственных препаратов

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

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_i = n_0 + c_1F_1 + c_2F_2 + \dots + c_iF_i$$

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

$$c_1 = \frac{n - (n_0 + c_2F_2 + K + c_iF_i)}{F_1} \quad (1.4)$$

При этом имеется в виду, что все остальные компоненты смеси определяются какими-либо другими методами, например титриметрически,

и перед проведением расчета по формуле (1.4) все концентрации, кроме c_1 , уже известны.

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

$$m_1 = \frac{n - (n_0 + c_2 F_2 + K + c_i F_i)}{F_1} \cdot \frac{V_{\text{преп.}}}{100}, \quad (1.5)$$

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

Поляриметрия

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

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

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

Для сравнительной оценки способности различных веществ вращать плоскость поляризации света вычисляют величину удельного вращения $[\alpha]$. Ее определяют расчетным путем как угол поворота плоскости поляризации монохроматического света на пути длиной 1 дм в среде, содержащей оптически активное вещество, при условном приведении концентрации этого вещества к 1 г/мл. Для оптически активного вещества эта величина является постоянной.

При отсутствии специальных указаний определение оптического вращения проводят при температуре 20 °С при длине волны D-линии спектра натрия (589,3 нм).

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

Величину удельного вращения рассчитывают по одной из следующих формул:

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

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

Для жидких веществ:

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

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

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

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

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

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

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

Для некоторых оптически активных лекарственных средств, характеризующихся относительной степенью чистоты, дается интервал величины удельного вращения. Например, для левоментола он составляет от -48° до -51° (10% раствор в 96% спирте).

Потенциометрия

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

Измерение рН производят колориметрическим или потенциометрическим методом. Последний имеет преимущества по сравнению с колориметрическим: он более точен, имеет меньше ограничений, связанных с присутствием в растворе окислителей или восстановителей, может применяться для определения рН в окрашенных, мутных или гелеобразных растворах.

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

В ГФ приведены растворы веществ, применяемых в качестве стандартных буферных растворов для проверки рН-метров. В качестве индикатор-

ных электродов для измерения рН на практике применяют стеклянный и хингидронный электроды.

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

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

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

При измерении рН контролируемых растворов отсчет величины рН по шкале прибора производят после того, как показания прибора примут установившееся значение. Время установления показаний определяется буферными свойствами и температурой раствора (обычно время установления показаний не превышает 2 мин). Определение рН проводят при $25 \pm 2^\circ\text{C}$, в противном случае необходимо сделать соответствующие поправки.

Для приготовления буферных и контролируемых растворов применяют дистиллированную воду, которая должна иметь значения рН 5,0–7,0. Она должна быть освобождена от углекислого газа (для этого ее необходимо прокипятить перед использованием). Если значение рН дистиллированной воды после кипячения не соответствует указанным пределам, необходима дополнительная очистка, например с помощью ионообменных колонок.

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

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

Электродная пара состоит из индикаторного электрода и электрода сравнения. Индикаторный электрод выбирается таким образом, чтобы его потенциал зависел от концентрации ионов, принимающих участие или образующихся в процессе титрования. В качестве индикаторного электрода при кислотно-основном титровании, как правило, используют стеклянный электрод, при окислительно-восстановительном титровании — платиновый электрод, в комплексонометрическом титровании —

ионоселективный электрод, а в реакциях осаждения — серебряный (сульфидсеребряный) электрод. В качестве электрода сравнения обычно используют каломельный или хлорсеребряный электроды. Потенциал электрода сравнения во время титрования должен сохранять постоянную величину.

Как правило, электродную пару при титровании погружают в анализируемый раствор. Однако в тех случаях, когда ионы, диффундирующие из электрода сравнения, могут помешать проведению титрования или при титровании в неводных средах контакт электрода сравнения с анализируемым раствором осуществляется через электролитический мостик. Последний представляет собой П-образную трубку, заполненную раствором электролита, ионы которого не мешают при титровании. Например, при титровании в неводных средах электролитический мост заполняют растворами хлоридов калия или лития в соответствующих неводных растворителях. В каждом случае конкретные параметры (тип индикаторного электрода, электрод сравнения, массу анализируемого вещества, тип и концентрацию титранта) указывают в частных фармакопейных статьях.

При проведении анализа титрованный раствор прибавляют из бюретки равными объемами, постоянно перемешивая. Вблизи точки эквивалентности прибавляют по 0,1 мл и 0,05 мл и после каждого прибавления измеряют ЭДС. Измерение последней, возникающей за счет разности потенциалов между индикаторным электродом и электродом сравнения, осуществляется с помощью высокоомных потенциометров (рН-метров). Величина ЭДС более всего изменяется вблизи точки эквивалентности. Абсолютное значение отношения изменения ЭДС (dE) к приращению объема прибавляемого титранта (dV) в этой точке будет максимальным. Результаты титрования могут быть представлены графически, а полученная кривая использована для определения точки эквивалентности, которая может быть также определена расчетным путем по максимальному значению dE/dV или по точке разрыва (смене знака) второй производной $d(dE/dV)$.

В современных приборах обычно используются автоматические титраторы, способные проводить как математический анализ кривой титрования, так и останавливать прибавление титранта при достижении значения потенциала индикаторного электрода в точке эквивалентности.

Спектральные методы анализа

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

В зависимости от физико-химических процессов, лежащих в основе спектроскопии, методы можно разделить по объекту и типу взаимодействия (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Виды спектральных методов, используемых в фармацевтическом анализе

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

Спектрометрия в инфракрасной области

Инфракрасная (ИК) спектроскопия — это фармакопейный метод анализа, основанный на способности лекарственных средств взаимодействовать с энергией электромагнитного излучения. В фармацевтическом анализе используется три диапазона инфракрасной области электромагнитного излучения:

- ближняя область 0,78—2,5 мкм ($12\,500\text{—}4000\text{ см}^{-1}$),
- средняя область 2,5—25 мкм ($4000\text{—}400\text{ см}^{-1}$),
- дальняя область 25—400 мкм ($400\text{—}10\text{ см}^{-1}$).

Анализ в указанных областях осуществляется специальными приборами — спектрометрами, которые разделяются на дисперсионные и с фурье-преобразованием. В настоящее время в фармацевтическом анализе преимущественно используются фурье-спектрометры, которые значительно быстрее и чувствительнее. Принципиальные различия заключаются в том, что измерение ИК-спектра в фурье-спектрометрах происходит одновременно на всем диапазоне длин волн, а в дисперсионных спектрометрах измерение на каждой длине волны происходит последовательно. Кроме технической разновидности спектрометров существует и вариации способов измерения ИК-спектра вещества: пропускание, отражение и комбинация пропускания—отражение (диффузное отражение).

Стоит отметить, что современное приборостроение позволило совместить различные приставки к инфракрасным спектрометрам, что дало науке комбинированные приборы, сочетающие в себе несколько инструментальных методов. На рынке стали доступны ИК-микроскопы, хроматографы (ИК-ВЭЖХ, ИК-ТСХ, ИК-ГЖХ).

Методом ИК-спектроскопии возможно анализировать жидкие, твердые и газообразные вещества. Существуют особенности измерения образцов в каждом диапазоне инфракрасной области. Наиболее часто используется **средняя ИК-область**. В таблице 1.3 приведены методики подготовки образцов в средней ИК для измерения по способу пропускания.

Измерение ИК-спектра способом пропускания возможно для разного агрегатного состояния лекарственного средства (табл. 1.3), однако данный способ весьма трудоемкий и не исключает искажения результатов, вызванных взаимодействием анализируемого вещества с наполнителем (масло, калия бромид).

Таблица 1.3

Подготовка образцов для получения ИК-спектров

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

Для получения ИК-спектра в средней области без использования различных наполнителей существует способ измерения по методу нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Методика анализа заключается в том, что исследуемый образец без предварительной пробоподготовки помещают на поверхность кристалла (внутренний элемент отражения), плотно прижимают и проводят измерения спектра. Обычно анализ данным способом проводится в специальной приставке НПВО, которая прилагается в комплекте к спектрометру. Стоит отметить, что измерения данным способом имеют ограничения, вызванные природными особенностями исследуемого образца.

Метод ИК-спектроскопии в средней области используется в фармацевтическом анализе в основном для качественной оценки. Применяют две методики.

Идентификация с использованием стандартных образцов. Анализ сводится к последовательному снятию спектров аналогичным образом приготовленных проб испытуемого вещества и его стандартного образца. Совпадение полос поглощения (минимумы пропускания и максимумы поглощения) двух спектров свидетельствует об идентичности данных веществ. Если эти полосы не согласуются, то возникает предположение

о возможности существования различий в кристаллической форме. Далее следует провести определение в растворе и вновь сопоставить спектры. Если определение в растворе невозможно, то можно попытаться получить одинаковую кристаллическую форму путем перекристаллизации испытуемого вещества и стандартного образца.

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

Идентификацию лекарственных средств методом ИК-спектроскопии в общем случае проводят сопоставлением полученных спектров, однако знание основных групповых частот может быть полезным при первичной оценке полученных спектров. Такие групповые частоты связаны с наличием определенных функциональных групп в структуре вещества (табл. 1.4).

Таблица 1.4

Частоты некоторых функциональных групп

Группа	Частота, см ¹ (интенсивность)	Группа	Частота, см ¹ (интенсивность)
ОН	3650–3200 (переменная)	С=N	Около 2200 (средняя–слабая)
NH	3500–2900 (средняя)	С=О	1850–1650 (сильная)
СН	3300–2700 (сильная–средняя)	С=C	Около 1650 (средняя–слабая)
НН	Около 2550 (средняя–слабая)	СО	1300–1000 (сильная–средняя)
СС	Около 2200 (слабая)		

В последние годы все большую популярность приобретает *ИК-спектроскопия в ближней области* (БИК-спектроскопия). Указанный метод является фармакопейным. Основные достоинства БИК-спектроскопии: быстрота проведения анализа, отсутствие пробоподготовки, высокая воспроизводимость экспериментальных данных. Однако имеющийся ряд особенностей накладывает некоторые ограничения на использование данного метода. Стоит отметить, что анализ данным методом проводится с использованием математической обработки (хеометрики). В фармацевтическом анализе БИК-спектроскопию используют для качественного (подтверждение подлинности) и количественного анализа.

ИК-спектроскопия в дальней области в настоящий момент не нашла широкого распространения в фармацевтическом анализе, однако ряд исследований в этом направлении регулярно проводится.

Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра

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

В ГФ используются следующие термины.

Пропускание (T) — частное от деления интенсивности света, прошедшего через вещество, на интенсивность света, падающего на вещество, т. е. доля или часть излучения, прошедшая через вещество.

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Оптическая плотность (A) — десятичный логарифм отношения интенсивности света, падающего на вещество, к интенсивности света, прошедшего через кювету, иными словами, это степень, показывающая, во сколько раз произошло ослабление электромагнитного излучения. Как и пропускание, размерности не имеет.

$$A = \lg \frac{I_0}{I} = \lg \frac{1}{T}$$

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

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

$$A = \epsilon cl$$

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

Размерность молярного показателя поглощения — л/(моль · см)⁻¹.

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

Удельный показатель поглощения и молярный показатель поглощения связаны соотношением:

$$A_{1\text{ см}}^{1\%} = \frac{10}{M.м.},$$

где М. м. — молекулярная масса вещества.

Спектр поглощения — графическое выражение зависимости поглощения (оптическая плотность, пропускание) от длины волны.

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

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

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

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

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

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

Требования к растворителям. Для анализа в ультрафиолетовой и видимой областях образец растворяют в подходящем растворителе, который не должен поглощать излучение в аналитической области длин волн. Для УФ- и видимого диапазона пригодны вода, спирты, хлороформ, низшие углеводороды, эфиры и разбавленные растворы сильных кислот и щелочей. Однако следует учитывать возможные ограничения, связанные с использованием растворителей. В таблице 1.5 представлены растворители, пригодные для применения в видимой и УФ-областях спектра, и указаны примерные длины волн, ниже которых применение метода невозможно из-за собственного поглощения растворителя.

Таблица 1.5

Спектральная характеристика растворителей

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

В ряде случаев предпочтительнее применять растворители специального качества (для спектрофотометрии) с минимальным содержанием оптически активных примесей. Как правило, поглощение этанола, метанола и циклогексана, используемых в качестве растворителей, измеренное в кювете с толщиной слоя 1 см при 240 нм, не должно превышать 0,10. По рекомендациям ГФ-оптическая плотность кюветы с растворителем должна быть не более 0,4, желательно не более 0,2.

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

Испытания на подлинность лекарственных средств методом УФ-спектрофотометрии проводятся следующими способами.

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

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

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

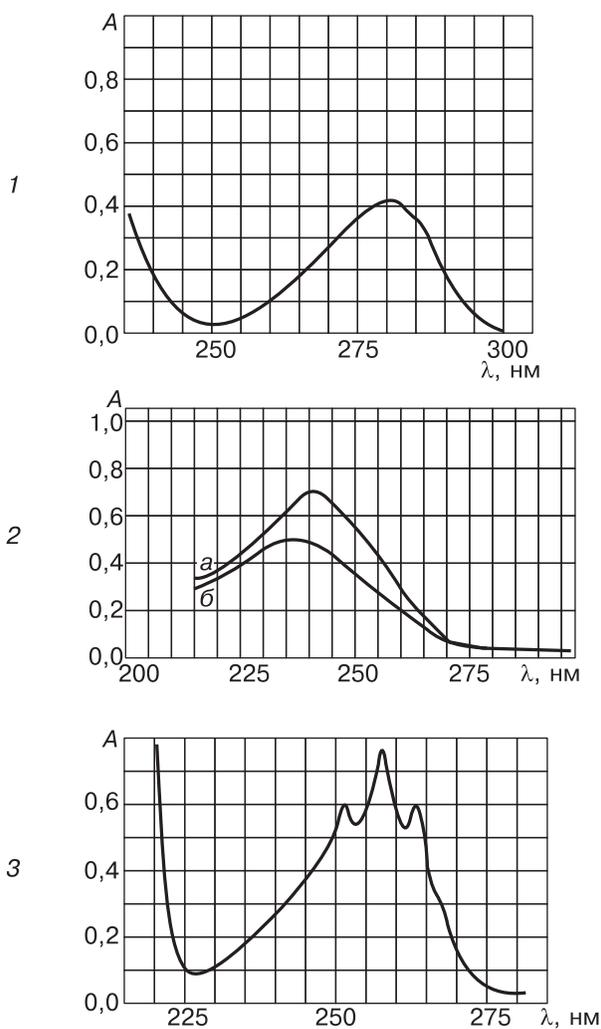


Рис. 1.4. Ультрафиолетовые спектры поглощения: 1 — адреналина гидро-тарtrat; 2 — гидрокортизона ацетат (а) и кортизона ацетат (б); 3 — эфедрина гидрохлорид

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

Также могут использоваться и другие способы, например удобным приемом при испытаниях на подлинность является определение отношения величин поглощения при двух длинах волн. Это делается для уменьшения влияния характеристик прибора на испытание и исключения необходимости использования стандартного образца. Так, для натрия пара-аминосалицилата отношение оптических плотностей 0,001% раствора

при длине волн 265 нм и 299 нм должно быть в пределах 1,50–1,56 при измерении в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

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

Испытание на чистоту. В тех случаях, когда примеси или продукты разрушения поглощают в области, отличной от поглощения исследуемого вещества, спектральные методы можно применять при испытаниях на чистоту или стабильность.

Примером может служить определение примесей адреналона и нор-адреналона соответственно в адреналине и норадреналине. Полоса поглощения «кетон» около 310 нм, для основных веществ — около 278 нм.

Предел содержания поглощающих примесей может быть установлен по величинам отношений поглощения при различных максимумах (ФС на цианокобаламин, ретинола ацетат, токоферола ацетат).

Количественное определение. Спектрофотометрия в УФ-области широко используется для количественного определения лекарственных средств и включена во все современные фармакопеи. Чувствительность метода определяется в основном способностью вещества к поглощению и выражается, как было указано выше, молярным коэффициентом поглощения. Предельные концентрации веществ, анализируемые при помощи спектрофотометрии, как правило, меньше, чем в титриметрических или гравиметрических методах. Этим объясняется использование спектрофотометрии при определении небольших количеств веществ, особенно в различных лекарственных формах.

Основным условием для количественного анализа является соблюдение закона Бугера–Ламберта–Бера в пределах соответствующих концентраций. Для проверки соответствия закону строят график зависимости (поглощение–длина волны) или рассчитывают фактор для каждого стандартного раствора и определяют область концентраций, в пределах которой величина ϵ остается постоянной. По рекомендации ГФ наиболее оптимальным является диапазон концентраций, для которого оптическая плотность (A) находится в пределах от 0,2 до 0,8.

Существует два способа расчетов в количественном определении методом спектрофотометрии.

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

$$X(\%) = \frac{A \cdot b}{A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot a}, \quad (1.6)$$

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

Примером может служить определение содержания кортизона ацетата в таблетках.

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

2. Сравнение поглощения испытуемого вещества с поглощением стандартного образца в одинаковых условиях. При этом учитываются многочисленные факторы, влияющие на спектрофотометрические измерения, например установка длины волны, ширина щели, поглощение кюветы и растворителя и др. Способ обеспечивает более достоверные и воспроизводимые результаты.

Стандартные образцы — это вещества, с которыми проводят сравнение испытуемых лекарственных средств при их анализе с использованием физико-химических методов. Эти образцы подразделяются на фармакопейные стандартные образцы (ФСО) и рабочие стандартные образцы (РСО).

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

В качестве рабочих стандартных образцов используют образцы фармацевтических субстанций, стандартизованных с использованием фармакопейных стандартных образцов. При расчете количественного содержания определяемого вещества в лекарственной форме учитывают фактическое содержание данного вещества в стандартном образце.

Расчет количественного содержания индивидуального вещества (X) в процентах при использовании стандартного образца проводится по формуле:

$$X(\%) = \frac{A_1 \cdot c_0 \cdot b \cdot 100}{A_0 \cdot a}, \quad (1.7)$$

где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца; c_0 — концентрация раствора стандартного образца, г/мл; b — разведение; a — навеска, г.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

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

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

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

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

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

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

Отнесение сигналов ЯМР определенным структурным фрагментам молекул анализируемых лекарственных средств проводят на основании их спектральных характеристик, а также применяя специальные методики.

Среди специальных методик используют двойной ЯМР, сдвигающие реактивы, двумерную спектроскопию и др.

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

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

При идентификации лекарственных средств (определении подлинности) спектроскопическими методами обычно используют стандартные образцы и стандартные спектры (спектры сравнения). При определении подлинности методом спектроскопии ЯМР ^1H использование спектра сравнения ограничено рабочей частотой прибора. Ее изменение приводит к изменению общего вида спектра, что препятствует проведению идентификации лекарственных средств по типу «отпечатков пальцев». Целесообразность использования стандартного образца в этом случае очевидна. В отличие от сложных мультиплетов протонных спектров спектры ЯМР ^{13}C представляют собой набор синглетных сигналов резонанса соответствующих атомов углерода молекулярной структуры при полном подавлении протон-углеродных взаимодействий. Взаимное перекрывание сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C маловероятно. Общая картина спектра практически не подвержена влиянию изменения рабочей частоты прибора. Подлинность лекарственного средства при этом может быть подтверждена сопоставлением спектра ЯМР ^{13}C только со спектром сравнения.

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

Спектроскопию ЯМР используют для количественного определения относительного или абсолютного содержания основных компонентов или примесей в лекарственных средствах. Количественное определение относительного содержания основных компонентов или примесей в лекарственных средствах проводят путем сопоставления площадей сигналов ЯМР, относящихся к соответствующим группам атомов молекул основных компонентов или примесей.

Для определения абсолютного содержания основных компонентов или примесей в лекарственных средствах площади сигналов ЯМР этих соединений измеряют относительно площадей сигналов вещества, добавленного к анализируемому образцу в качестве внутреннего количественного стандарта. Стандарт количественных измерений должен растворяться в используемом растворителе, не взаимодействовать с растворителем и анализируемым веществом, иметь постоянный состав, описываемый химической формулой. Сигнал резонанса стандарта количественных измерений должен регистрироваться в виде пика, не перекрывающегося другими сигналами. Значения химических сдвигов характерных сигналов некоторых веществ, используемых в качестве стандартов количественных измерений по спектрам ЯМР ^1H : малеиновая кислота ($2\text{CH} = 6,60$), бензилбензоат ($\text{CH}_2 = 5,30$), малоновая кислота ($\text{CH}_2 = 3,30$), сукцинимид ($2\text{CH}_2 = 2,77$), ацетанилид ($\text{CH}_3 = 2,12$), трет-бутанол ($3\text{CH}_3 = 1,30$), гексаметилциклотрисилоксан ($6\text{CH}_3 = 0,15$).

Атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная спектрометрия

Элементный анализ широко используется в контроле качества и стандартизации лекарственных средств. Атомные спектральные методы позволяют определять как качественно, так и количественно многие химические элементы, преимущественно относящиеся к металлам.

Основные задачи, решаемые данными методами.

- Определение качественное и количественное металлов в лекарственных средствах неорганической природы.
- Определение качественное и количественное металлов в металлоорганических лекарственных средствах.
- Определение элементных примесей.

Определение элементных примесей с помощью атомных спектральных методов на сегодняшний день является основным методом, а суммарное или селективное определение металлов химическими методами используется все реже.

Основные источники элементных примесей — оборудование, исходные реактивы, катализаторы.

«Руководство по элементным примесям» (ICHQ3D), принятое в 2016 г., продолжает внедрять подходы оценки рисков технологического процесса, аналогично «Руководству по остаточным органическим растворителям» (ICHQ3C) и предусматривает предварительную экспертизу и оценку технологического процесса, качества исходных материалов и стабильности. На основании этих данных следует оценить возможные элементные при-

меси, для каждой отдельно рассчитать норматив, исходя из утвержденных в руководстве норм допустимого суточного потребления (ДСП). По токсичности элементные примеси разделены на 4 класса (табл. 1.6), и уровень их контроля должен соответствовать возможным рискам.

Таблица 1.6

Группы элементных примесей и их допустимое суточное потребление

Класс ich	Элемент	ДСП перорально, мкг/день	ДСП парентерально, мкг/день	ДСП ингаляционно, мкг/день
Класс 1	Cd, кадмий	5	2	2
	Pb, свинец	5	5	5
	As, мышьяк (неорганич.)	15	15	2
	Hg, ртуть (неорганич.)	30	3	1
Класс 2А	Co, кобальт	50	5	3
	V, ванадий	100	10	1
	Ni, никель	200	20	5
Класс 2В	Tl, таллий	8	8	8
	Au, золото	100	100	1
	Pd, палладий	100	10	1
	Ir, иридий	100	10	1
	Os, осмий	100	10	1
	Rh, родий	100	10	1
	Ru, рутений	100	10	1
	Se, селен	150	80	130
	Ag, серебро	150	10	7
	Pt, платина	100	10	1
Класс 3	Li, литий	550	250	25
	Sb, сурьма	1 200	90	20
	Ba, барий	1 400	700	300
	Mo, молибден	3 000	1 500	10
	Cu, медь	3 000	300	30
	Sn, олово	6 000	600	60
	Cr, хром	11 000	1 100	3

Исходя из новых подходов к нормированию элементных примесей, для их анализа должны использоваться селективные и чувствительные методы. Это делает химические методы малопригодными, а вот атомные спектральные методы становятся основным инструментом решения поставленной задачи.

Особенностью атомных спектральных методов является необходимость перевода измеряемых элементов в атомарное состояние. Для неорганических соединений это решается с помощью атомизатора — специального аппаратного блока в спектрометре. Для металлоорганических соединений или при определении элементных примесей в образцах с органической матрицей требуется предварительное удаление органической части, т. е. переводение вещества в минеральное состояние — минерализация. При минерализации нагреванием не рекомендуется повышать температуру выше 600 °С, поскольку многие металлы могут быть потеряны из-за их летучести при высоких температурах. Для минерализации используют, как правило, электрические или микроволновые печи, а также предпочтительно проводить эту процедуру в герметически закрытых сосудах во избежание потерь аналита.

Атомно-эмиссионная спектрометрия (АЭС) — физико-химический метод анализа, основанный на измерении электромагнитного излучения, испускаемого возбужденными атомами или одноатомными ионами.

При атомно-эмиссионной спектрометрии испытуемый образец подвергается воздействию высоких температур, вызывающих процессы испарения вещества, диссоциации молекул на атомы, ионизации и возбуждения атомов. При термическом возбуждении атома или иона валентные электроны переходят с основного уровня на уровни с более высокой энергией. При обратном переходе валентного электрона на нижний энергетический уровень происходит испускание электромагнитного излучения (эмиссия) определенной длины волны (λ).

В основном для нагревания образца до температуры 3000–10 000 К используют пламя, электрическую дугу, электрическую искру, плазму.

Графическое изображение распределения интенсивности испускаемого электромагнитного излучения по длинам волн называется эмиссионным спектром (рис. 1.5). Число линий в эмиссионном спектре элемента определяется числом валентных электронов и числом возможных межуровневых переходов. Спектры атомов с малым числом валентных электронов (щелочные, щелочноземельные металлы) имеют мало линий. Атомы со сложно построенными внешними оболочками (элементы переходных подгрупп) дают спектры с большим числом линий. Линии, соответствующие переходам на основной энергетический уровень, называют резонансными. В эмиссионном спектре резонансные линии наблюдаются в видимой и ультрафиолетовой областях.

Если выбрать линию испускания, характерную для определенного элемента, и измерить ее интенсивность (ось y), то можно оценить количество данного элемента. При определенной температуре интенсивность спектральной линии элемента (I) прямо пропорциональна числу

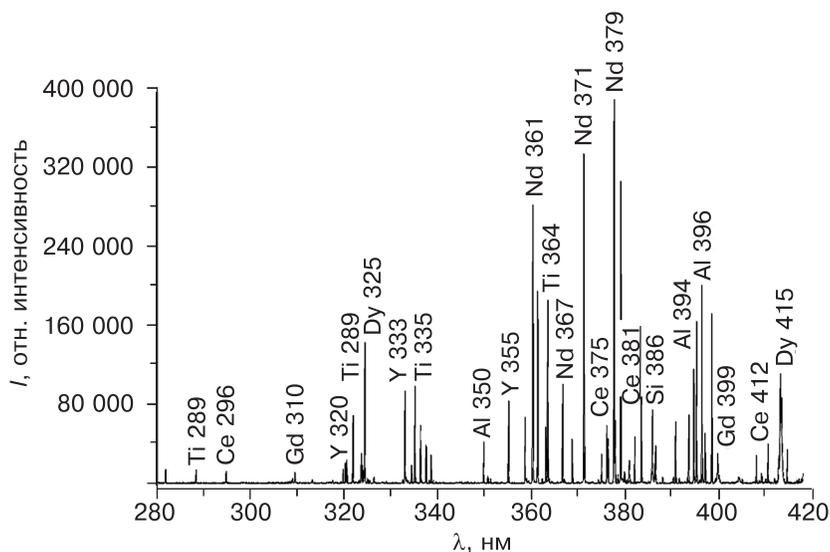


Рис. 1.5. Эмиссионный спектр сложного сплава (идентифицировано наличие более 20 элементов)

возбужденных атомов элемента, которое при постоянных условиях атомизации пропорционально концентрации определяемого элемента в пробе (c). Поэтому между интенсивностью спектральной линии элемента в эмиссионном спектре и концентрацией определяемого элемента существует прямо пропорциональная зависимость:

$$I = k \cdot c,$$

где I — интенсивность спектральной линии элемента; k — коэффициент пропорциональности; c — концентрация определяемого элемента в растворе.

Коэффициент k является эмпирической величиной, зависящей от атомизатора и, главным образом, от создаваемой им температуры.

Изменение интенсивности определяемого элемента под влиянием других присутствующих в пробе элементов называют эффектом матрицы. Эффект матрицы устраняют добавлением в испытуемый образец химических модификаторов или ионизационных буферов.

Прибор. Основные составляющие атомно-эмиссионного спектрометра (рис. 1.6):

- система ввода образца и система распыления;
- атомизатор (пламенная горелка в пламенной атомно-эмиссионной спектрометрии; высокочастотный генератор и плазменная горелка в атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой);
- дисперсионное устройство, состоящее из дифракционных решеток, призм, фильтров или интерферометров;

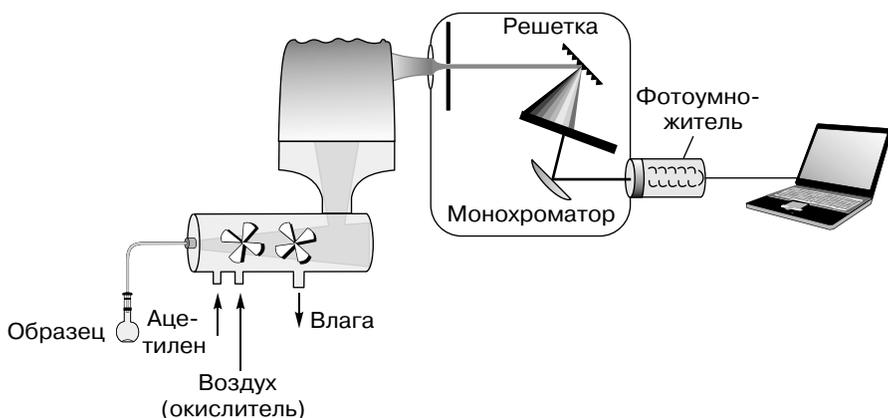


Рис. 1.6. Атомно-эмиссионный спектрометр

- детектор, преобразующий энергию излучения в электрическую;
- устройство сбора данных.

Методика. Пробоподготовка зависит от типа атомизатора. В случае пламенной спектрометрии и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой приготовление проб заключается в растворении испытуемого образца и обеспечении концентрации испытуемого раствора, соответствующей рабочему диапазону прибора. Затем устанавливают рабочие параметры эксплуатации прибора, указанные в фармакопейной статье (скорость подачи образца в атомизатор, длину волны, положение обзора эмиссии — радиальное или аксиальное, время для измерения интенсивности эмиссии на каждой длине волны; число повторов измерения эмиссии и др.). В атомизатор вводят контрольный раствор и устанавливают регистрирующее устройство на нулевое значение. Контрольный, испытуемый и стандартные растворы вводят в прибор в одинаковом количестве повторов.

При количественных измерениях число повторов должно быть не менее 5. Относительное стандартное отклонение величин полученных измерений не должно превышать 1,0%.

После каждого измерения прибор промывают и проверяют, чтобы показание прибора возвращалось к первоначальному значению, полученному при измерении контрольного раствора. Измерение содержания определяемого элемента проводят путем сравнения эмиссии испытуемого раствора с эмиссией стандартных растворов известной концентрации с использованием метода калибровочной кривой или метода стандартных добавок.

Атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС) — физико-химический метод, в основе которого лежит поглощение атомами электромагнитного излучения характеристических длин волн. В отличие от АЭС здесь применяются источники электромагнитного излучения тех линий, которые атомы способны поглотить. В качестве таких источников применяют лам-

пы с полым катодом, в состав которого входит измеряемый элемент. Таким образом, для измерения разных элементов требуется замена лампы и новая калибровка прибора, вследствие чего метод относят к одноэлементным (т. е. один элемент за анализ).

Существуют лампы, предназначенные для анализа 2–3 элементов, также существуют автоматические устройства для быстрой замены ламп (ту-рели), значительно упрощающие анализ, однако до многоэлементного анализа в одной пробе, как в АЭС, пока далеко. Следует отметить, что существуют также ААС с лампами, испускающими непрерывный спектр, и сложными монохроматорами, но в фармацевтическом анализе они пока не используются из-за существенной погрешности при измерении.

Атомизаторы в методе ААС создают меньшие температуры, чем АЭС, так как возбуждение атомов здесь является нежелательным процессом. Чаще всего для атомизации используют пламя или графитовую печь (электротермический атомизатор) с температурами 1500–3000 К.

Прибор. Основные составляющие атомно-абсорбционного спектрометра (рис. 1.7):

- система ввода образца и система распыления;
- источник характеристического излучения (лампа с полым катодом);
- атомизатор (пламенная горелка или графитовая печь);
- монохроматор или полихроматор;
- детектор, преобразующий энергию излучения в электрическую;
- устройство сбора данных.

В пламя испытуемый образец вводят в растворенном виде. Идеальным считается растворитель с минимальными помехами в процессах поглощения или эмиссии, при использовании которого в пламени образуются нейтральные атомы. Присутствие в растворе частиц нерастворенного твердого вещества может вызвать помехи при проведении анализа, поэтому общее содержание нерастворимых твердых частиц в растворах должно быть менее 2%.

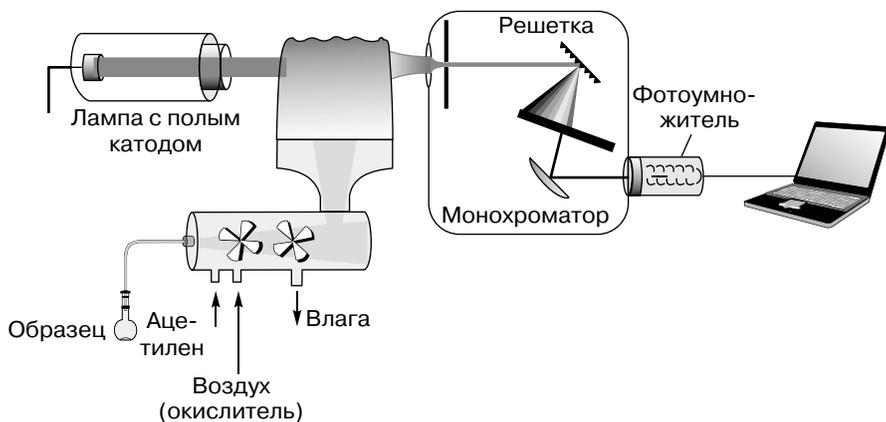


Рис. 1.7. Атомно-абсорбционный спектрометр

Атомный пар может быть получен также вне спектрометра, например методом «холодного пара» для определения ртути или гидридным методом. При определении ртути атомы генерируются при химическом восстановлении, и атомный пар вносится потоком инертного газа в абсорбционную ячейку, расположенную на оптическом пути прибора. В гидридном методе получают гидрид определяемого элемента, который либо смешивается с газом, питающим горелку, либо вносится инертным газом в нагретую абсорбционную ячейку, где он диссоциирует на атомы.

При постоянной температуре поглощение на определенной спектральной линии элемента прямо пропорционально числу невозбужденных атомов элемента, которое пропорционально концентрации определяемого элемента в пробе (c). Поэтому между поглощением при определенной длине волны в абсорбционном спектре и концентрацией определяемого элемента существует прямо пропорциональная зависимость, аналогичная закону Бугера—Ламберта—Бера для молекулярной спектроскопии:

$$A = k \cdot L \cdot c,$$

где A — оптическая плотность; L — длина оптического пути; k — коэффициент пропорциональности; c — концентрация определяемого элемента в растворе.

Методика. Прибор выводят на рабочий режим и устанавливают требуемую длину волны. В атомизатор вводят холостой раствор и настраивают регистрирующее устройство на максимальное светопропускание. Вводят стандартный раствор определяемого элемента с наибольшей концентрацией и подбирают чувствительность для получения подходящего значения регистрируемого сигнала.

Определения проводят путем сравнения со стандартными растворами известной концентрации определяемого элемента одним из двух методов: методом калибровочной кривой или методом стандартных добавок.

В методе калибровочной кривой рассчитывают параметры линейного уравнения прямолинейной зависимости среднего значения результата измерения от концентрации раствора методом наименьших квадратов и вычисляют концентрацию определяемого элемента в испытуемом растворе. Кривую строят по стандартным растворам не менее трех концентраций, составляющих 70%, 100% и 130% от измеряемого уровня. Для примесей калибровочную кривую строят от предела количественного определения (ПКО) до 120% от нормируемого значения.

При количественных измерениях число повторов должно быть не менее 5. Относительное стандартное отклонение величин полученных измерений не должно превышать 1,0%.

Квалификация прибора. Для оценки пригодности прибора с пламенным атомизатором в фармакопейном анализе используют стандартные растворы цинка. Чувствительность проверяют, используя раствор 0,3 мкг/мл цинка, поглощение должно отклоняться не более чем на 20% от указанного в паспорте прибора. Линейность проверяют по серии калибровочных растворов цинка с концентрацией 0,05; 0,075; 0,10; 0,25;

0,5 мкг/мл, полученная калибровочная кривая должна иметь коэффициент корреляции не менее 0,995. Для определения воспроизводимости анализируют раствор цинка с концентрацией 0,1 мкг/мл в 5 повторениях, определяют его концентрацию по полученной в испытании линейности кривой, относительное стандартное отклонение полученных результатов не должно превышать 5%.

Для приборов с электротермическим атомизатором используют растворы меди. Линейность по растворам 25; 50; 75; 100 мкг/л меди должна иметь коэффициент корреляции не менее 0,995. Воспроизводимость по 5 измерениям раствора 50 мкг/л меди должна давать относительное стандартное отклонение не более 3%.

Пример 1. Определение катионов в инфузионных растворах

Методы ААС и АЭС — селективные и чувствительные методы анализа, позволяющие определять несколько элементов, что используют при анализе дезинтоксикационных и гемодинамических жидкостей (растворы Рингера, Рингера—Локка, Дисоль, Триоль, жидкость Хартмана и др.). Точность обоих методов атомной спектроскопии в зависимости от концентрации вещества составляет 1–4%, чувствительность определяется свойствами аналитической линии, составом пробы, классом аппаратуры и может достигать 0,01 мкг/мл.

Вариантом АЭС является метод пламенной фотометрии, который используется, в частности, для определения подлинности и определения катионов натрия и калия в растворе Рингера с декстрозой, имеющем состав:

Натрия хлорида	8,6
Калия хлорида	0,3
Кальция хлорида	0,22
Натрия лактата	3,3
Декстрозы	95–105% от заявленного количества в нормативной документации
Воды для инъекций	до 1 л

Подлинность (натрий-ион). 10 мл препарата упаривают досуха. Сухой остаток, смоченный хлороводородной кислотой, окрашивает бесцветное пламя горелки в желтый цвет.

Количественное определение. Катионы натрия и калия в инфузионных растворах имеют важное значение (так как одно из требований к инфузиям — изоионичность), поэтому для контроля качества раствора Рингера необходимо количественное определение каждого компонента. Использование химических методов для отдельного количественного определения ионов калия и натрия невозможно, поэтому для достижения поставленной цели применяют пламенную фотометрию. Метод основан на том, что атомы натрия или калия окрашивают пламя, т. е. испускают

электромагнитное излучение при определенных длинах волн, интенсивность которого зависит от количества ионов. Для количественного определения катионов с помощью стандартных растворов строится калибровочная кривая зависимости интенсивности испускания света пламенем от концентрации катиона. Таким образом, метод относится к атомно-эмиссионной спектроскопии.

Определение иона калия

1) *Приготовление исходного стандартного раствора*: 190,7 мг калия хлорида переносят в мерную колбу емкостью 1000 мл, растворяют в воде дистиллированной и доводят объем до метки тем же растворителем (100 мкг/мл ионов калия).

2) *Приготовление стандартных растворов*: 1,093 г натрия хлорида растворяют в 100 мл воды дистиллированной и переносят по 10 мл полученного раствора в пять мерных колб емкостью 100 мл. Содержимое первой колбы доводят до метки дистиллированной водой (раствор сравнения). В оставшиеся колбы добавляют соответственно 5, 10, 15 и 20 мл исходного стандартного раствора калия хлорида, доводят водой дистиллированной до метки и перемешивают.

3) *Приготовление испытуемого раствора*: 10 мл раствора Рингера переносят в мерную колбу емкостью 100 мл, доводят объем до метки тем же растворителем и перемешивают.

4) *Построение калибровочного графика*. Устанавливают измерение испускания пламенного фотометра при длине волны 766 нм (характерной для иона калия). Устанавливают интенсивность испускания прибора на ноль, используя раствор сравнения. Измеряют интенсивность при других концентрациях и строят график зависимости интенсивности от концентрации ионов калия.

5) *Измерение*. Измеряют интенсивность для испытуемого раствора и рассчитывают содержание ионов калия в мг на 100 мл препарата по формуле:

$$X(\text{мг}/100 \text{ мл}) = c \cdot 100 \cdot \frac{100}{V_a} \cdot \frac{1}{1000},$$

где c — концентрация испытуемого раствора, найденная по калибровочному графику, мкг/мл; 100 — пересчет на 100 мл препарата; $100/V_a$ — разведение препарата, где 100 — объем мерной колбы (мл), V_a — объем раствора, взятый на анализ (аликвота); $1/1000$ — пересчет содержания ионов калия из мкг в мг.

Определение иона натрия

1) *Приготовление исходного стандартного раствора*: 254,2 мг натрия хлорида растворяют в 1000 мл дистиллированной воды. (100 мкг/мл ионов натрия.)

2) *Приготовление стандартных растворов*. Раствор сравнения — вода дистиллированная. В четыре мерные колбы емкостью 100 мл добавляют соответственно 5, 10, 15 и 20 мл исходного раствора, доводят объем в каждой колбе до метки водой дистиллированной и перемешивают.

3) *Приготовление испытуемого раствора.* 5 мл раствора Рингера переносят в мерную колбу емкостью 100 мл, доводят объем до метки дистиллированной водой и перемешивают.

4) *Построение калибровочного графика.* Устанавливают измерение интенсивности испускания пламенного фотометра при длине волны 589 нм (характерной для иона натрия). Устанавливают прибор на ноль, используя раствор сравнения. Измеряют интенсивность при других концентрациях и строят график зависимости интенсивности от концентрации ионов натрия.

5) *Измерение.* Измеряют интенсивность для испытуемого раствора и рассчитывают содержание ионов калия в мг на 100 мл препарата по формуле:

$$X(\text{мг}/100 \text{ мл}) = c \cdot 100 \cdot \frac{100}{V_a} \cdot \frac{1}{1000},$$

где c — концентрация испытуемого раствора, найденная по калибровочному графику, мкг/мл; 100 — пересчет на 100 мл препарата; $100/V_a$ — разведение препарата, где 100 — объем мерной колбы (мл), V_a — объем раствора, взятый на анализ (аликвота); $1/1000$ — пересчет содержания ионов натрия из мкг в мг.

Определение ионов кальция в растворе Рингера осуществляют с применением вспомогательного реактива — лантана хлорида. Это связано с тем, что раствор Рингера в качестве примеси может содержать фосфаты, которые с ионом кальция образуют устойчивые в термическом отношении соединения (т. е. вещества, не подвергающиеся атомизации в пламени). В свою очередь, лантана фосфат в термическом отношении является более прочным соединением, чем кальция фосфат. Поэтому добавление реактива к раствору Рингера приводит к связыванию фосфатов ионами лантана, а кальций остается в растворе в виде иона.

1) *Приготовление раствора сравнения.* 5 мл раствора лантана хлорида 9% помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, доводят объем раствора до метки водой дистиллированной и перемешивают.

2) *Приготовление исходного стандартного раствора.* 499,5 мг кальция карбоната помещают в мерную колбу емкостью 200 мл, добавляют 10 мл воды дистиллированной и 5 мл хлороводородной кислоты разбавленной, перемешивают до растворения кальция карбоната и доводят объем дистиллированной водой до метки. 1 мл полученного раствора содержит 1000 мкг ионов кальция.

3) *Приготовление стандартных растворов.* В три мерные колбы емкостью 100 мл помещают по 5 мл раствора лантана хлорида 9% и соответственно 1, 1,5 и 2 мл исходного стандартного раствора ионов кальция. Полученные растворы содержат соответственно 10, 15 и 20 мкг ионов кальция в 1 мл.

4) *Приготовление испытуемого раствора.* 20 мл раствора Рингера переносят в мерную колбу емкостью 100 мл, содержащую 5 мл лантана хлорида, и доводят объем водой дистиллированной до метки.

5) *Построение калибровочного графика.* Измерение проводят на атомном абсорбционном спектрометре. В качестве источника излучения используют лампу с полым катодом, содержащим кальций; в атомизаторе применяют воздушно-ацетиленовое пламя. Измерение оптической плотности проводят при линии эмиссии кальция (422,7 нм), используя раствор лантана хлорида в качестве раствора сравнения. Измеряют оптическую плотность стандартных растворов иона кальция и строят калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации ионов кальция (мкг/мл).

Измеряют интенсивность для испытуемого раствора Рингера и рассчитывают содержание ионов кальция (в мг на 100 мл раствора) по формуле:

$$X(\text{мг}/100 \text{ мл}) = c \cdot 100 \cdot \frac{100}{V_a} \cdot \frac{1}{1000},$$

где c — концентрация испытуемого раствора, найденная по калибровочному графику, мкг/мл; 100 — пересчет на 100 мл препарата; $100/V_a$ — разведение препарата, где 100 — объем мерной колбы (мл), V_a — объем раствора, взятый на анализ (аликвота); $1/1000$ — пересчет содержания ионов кальция из мкг в мг.

Пример 2. Определение ртути в вакцинах

Вариант 1. Для определения ртути в вакцинах, при производстве которых применяли консервант тиомерсал, широко используется ААС.

Метод основан на измерении оптической плотности атомного пара ртути, получаемого при электротермической атомизации исследуемого образца. Сигнал максимального поглощения резонансового излучения атомами ртути прямо пропорционален концентрации тиомерсала в исследуемом образце. Содержание тиомерсала в испытуемом образце определяется по калибровочному графику.

Содержание тиомерсала в ИПП не должно превышать 20–120 мкг/мл.

Испытуемый образец вносят в отверстие графитовой трубки прибора и измеряют оптическую плотность образцов при длине волны 253,7 нм в следующей последовательности: вода очищенная (контрольный раствор), калибровочные растворы (в порядке увеличения измеряемой концентрации), стандартный образец и испытуемый образец. Анализ испытуемых образцов проводят не менее трех раз.

Содержание тиомерсала в испытуемом образце в мкг/мл рассчитывают по калибровочному графику.

Построение калибровочного графика. Отбирают 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6 мл стандартного раствора тиомерсала (2 мкг/мл), доводят объем растворов водой очищенной до 1 мл и перемешивают (концентрация тиомерсала: 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2 мкг/мл соответственно). Строят калибровочный график, откладывая по оси абсцисс количество тиомерсала в мкг/мл, а по оси ординат — среднее значение оптической плотности атомного пара ртути. Калибровочный график воспроизводят при каждом определении.

Метод электротермической атомно-абсорбционной спектроскопии применим для ИЛП с содержанием тиомерсала от 20 до 120 мкг/мл, а также для анализа остаточного содержания тиомерсала.

Вариант 2. Использование атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара.

Метод атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара основан на восстановлении ртути с помощью сильного восстановителя до атомарного состояния. Атомарная ртуть выделяется в виде паров и способна поглощать (абсорбировать) излучение при длине волны 253,7 нм. Содержание ртути в исследуемом образце определяется по калибровочному графику с пересчетом на тиомерсал.

Основные стадии метода атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара:

1) минерализация — испытуемый образец минерализуют в кислой среде в присутствии окислителя (например, калия перманганата), в результате ртуть переходит в ионную форму с образованием ионов ртути(II);

2) восстановление — образец, содержащий ионы ртути(II), смешивают с восстанавливающим агентом (например, раствором олова(II) хлорида). В результате окислительно-восстановительной реакции ионы ртути(II) восстанавливаются до атомарного состояния (Hg^0) по следующей схеме:



3) детектирование — потоком инертного газа (например, аргона) восстановленная ртуть переносится в оптическую ячейку, где происходит измерение абсорбции излучения атомами ртути с длиной волны 253,7 нм.

Методика. Отбирают 0,025 мл испытуемого раствора и помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 0,15 мл раствора серной кислоты 50% (разбавленной по объему), 0,7 мл раствора калия перманганата 5%, перемешивают и выдерживают в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем избыток окислителя убирают 0,2 мл раствора гидросиламина сульфата 20%, перемешивают и доводят раствором хлороводородной кислоты 3% (разбавленной по объему) до метки.

В процессе измерения аликвота образца отбирается из общего объема реакционной смеси автоматической системой прибора, смешивается в сепараторе с восстанавливающим реагентом (раствор олова(II) хлорида) и затем образовавшиеся пары ртути переносятся с аргоном в измерительную ячейку, где происходит измерение поглощения атомами ртути при 253,7 нм.

Измерение испытуемых образцов проводят в трех повторностях в следующей последовательности: вода очищенная (используется в качестве контрольного раствора), калибровочные растворы (в порядке увеличения измеряемой концентрации) и испытуемый образец.

Содержание ртути в испытуемом образце (среднее значение) в мкг/мл вычисляют по калибровочному графику.

Количество тиомерсала (c) в мкг/мл вычисляют по формуле:

$$c = \frac{X \cdot V_{\text{к.}} \cdot 100}{V_{\text{о.}} \cdot 49,55 \cdot 1000},$$

где X — количество ионов ртути, найденное по калибровочному графику, мкг/л; $V_{\text{о.}}$ — объем испытуемого образца, мл; $V_{\text{к.}}$ — конечный объем реакционной смеси, мл; 1000 — пересчет количества ртути на 1 мл; 100/49,55 — коэффициент пересчета ртути на тиомерсал.

Построение калибровочного графика. Отбирают 2,5; 12,5; 25; 37,5; 50 мкл стандартного раствора ионов ртути (10 мкг/мл), помещают в мерные колбы вместимостью 25 мл, добавляют 20 мл раствора хлороводородной кислоты 3% и каплю раствора калия перманганата 5%, доводят объем раствора до метки раствором хлороводородной кислоты 3% и перемешивают. Концентрация ионов ртути(II) в указанных растворах 1,0; 5,0; 10; 15; 20 мкг/л соответственно. Строят калибровочный график, откладывая по оси абсцисс количество ртути в мкг/л, а по оси ординат — среднее значение оптической плотности атомного пара ртути. Измерения проводят, как указано выше. Калибровочный график воспроизводится при каждом определении.

Метод атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара (ААС-ХП) применим для биологических лекарственных препаратов с содержанием тиомерсала от 2 до 40 мкг/л.

Масс-спектрометрия

Масс-спектрометрия — высокочувствительный фармакопейный метод качественного (количественного) анализа лекарственных средств, основанный на прямом измерении отношений массы (m) к числу элементарных положительных или отрицательных зарядов ионов (z) в газовой фазе, полученных из испытуемого вещества (m/z).

В ходе анализа образец (вещество или смесь веществ) переводится в газовую фазу и попадает в *ионизационную камеру (ионный источник)*. В ионном источнике молекулы превращаются в молекулярные ионы (а также их фрагменты) с соответствующими значениями m/z . В зависимости от условий ионизации и состава образца заряд может возникать из-за присоединения (или потери) электрона, протона, катиона или аниона. Отношение m/z может быть выражено в атомных единицах массы (а. е. м.) или в дальтонах (Да). Из ионизатора молекулярные ионы (и их фрагменты) поступают в *масс-анализатор*, где под действием магнитного поля разделяются (в зависимости от значения m/z) на различные пучки ионов с одинаковой массой. Каждый из образовавшихся пучков регистрируется на выходе из анализатора с помощью *детектора* в виде сигнала *масс-спектра*. Масс-спектр графически иллюстрирует зависимость количества различных ионов от отношения m/z .

Существует много разновидностей методов масс-спектрометрии, которые различаются способом ввода образца в прибор (*прямой* ввод образца или же его ввод после предшествующего *хроматографирования*), типом *ионного источника* (электронная ионизация, химическая ионизация, индукционно-связанная плазма, электроспрей и т. д.) и типом *масс-анализатора* (квадрупольный, времяпролетный и т. д.). Важнейшими техническими характеристиками масс-спектрометров являются скорость сканирования, чувствительность, динамический диапазон и разрешение.

В целом масс-спектрометрический анализ способен давать как качественную информацию (определение молекулярных масс и строение фрагментов определяемых молекул), так и количественные данные (при использовании стандартов сравнения). Предел обнаружения вещества очень низкий — от пикомоль (пмоль, 10^{-12}) до фемтомоль (фмоль, 10^{-15}).

Это позволяет применять метод как для установления подлинности лекарственных веществ (с использованием библиотек масс-спектров), так и для количественного определения фармацевтических субстанций и примесей в лекарственных формах (с использованием стандартных образцов). Например, с помощью масс-спектрометрии DART (Direct Analysis in Real Time) удастся быстро получить спектры низкомолекулярных лекарственных веществ. Процедура анализа сводится к тому, что твердый или жидкий образец вводят в специальный ионный источник DART, где происходит испарение и ионизация образца с последующей регистрацией ионов. При этом получают очень простые масс-спектры, обычно содержащие протонированные молекулярные ионы $[M + H]^+$. На рисунке 1.8 представлен пример масс-спектра DART мази Тетрациклин, на котором виден интенсивный пик соответствующего молекулярного иона.

Кроме того, использование метода масс-спектрометрии возможно при установлении неизвестной структуры и определении следовых количеств веществ в фармакокинетике и метаболомике. В сочетании с ВЭЖХ метод также эффективно используется для определения анализируемых веществ даже на фоне сложных многокомпонентных смесей (биологические жидкости, растительные экстракты).

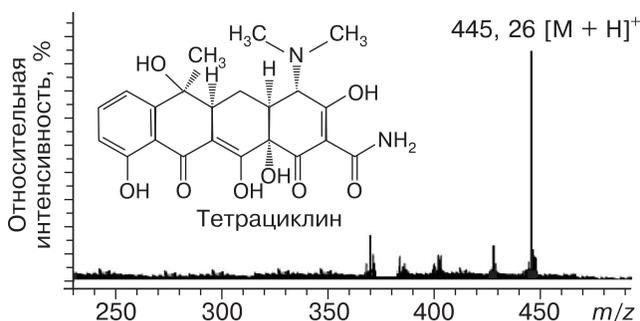


Рис. 1.8. Масс-спектр DART мази Тетрациклин

Хроматография

Хроматографией называется физико-химический метод разделения смесей, в котором разделяемые компоненты распределены между двумя фазами. Одна из этих фаз неподвижна (стационарная или неподвижная фаза), а другая постоянно движется в определенном направлении (подвижная фаза). Результатом хроматографического разделения является хроматограмма.

Хроматограммой называют последовательность пятен или зон (в планарной, или тонкослойной, хроматографии) или пиков (в колоночной хроматографии), соответствующих компонентам исходной смеси после их хроматографического разделения. Хроматограмма может быть в виде графика зависимости сигнала детектора (в ГХ и ВЭЖХ), пропорционального концентрациям разделяемых компонентов, от времени (рис. 1.9) или в виде последовательности пятен (планарная хроматография).

Основные хроматографические параметры

t_i — время удерживания i -го компонента разделяемой смеси, соответствует времени появления максимума пика на хроматограмме;

R_r — относительное время удерживания компонента 2 по компоненту 1, вычисляемое по формуле:

$$R_r = \frac{t_2}{t_1};$$

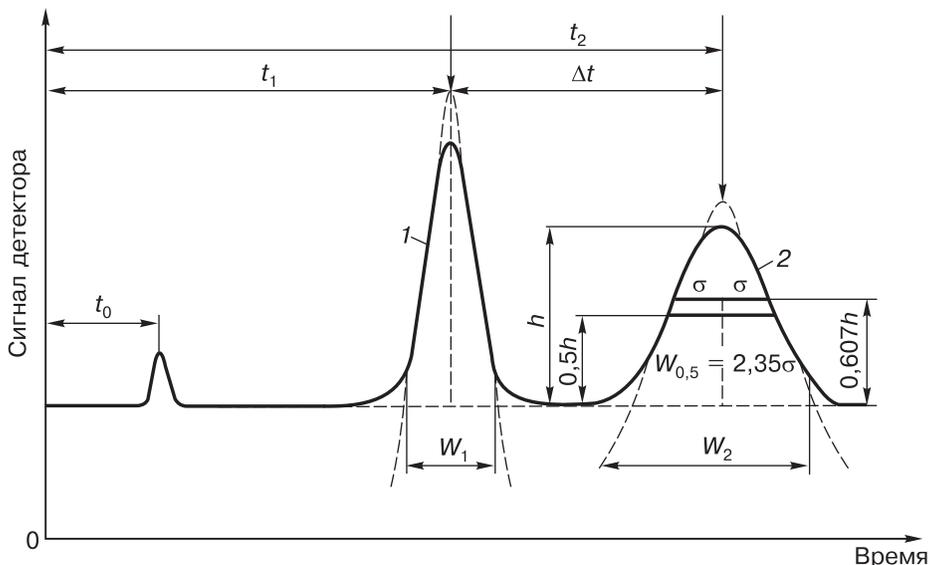


Рис. 1.9. Хроматограмма и основные хроматографические параметры: 1 и 2 — пики соответствующих соединений; t_0 — время удерживания несорбирующегося компонента; t_1 и t_2 — время удерживания соответствующих компонентов, измеренное от момента ввода пробы в инжектор; W_1 и W_2 — ширина пиков у основания; $W_{0,5}$ — ширина пика на половине высоты

$t_R = t_i - t_0$ — приведенное время удерживания компонента;

r — относительное приведенное время удерживания компонента 2 по компоненту 1, вычисляемое по формуле:

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

$k = (t_i - t_0)/t_0$ — коэффициент емкости хроматографической колонки;

R — разрешение хроматографической системы для двух компонентов смеси:

$$R = \frac{2 \cdot (t_2 - t_1)}{W_1 + W_2}$$

или

$$R = \frac{1,18 \cdot (t_2 - t_1)}{(W_{0,5})_1 + (W_{0,5})_2}$$

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

Коэффициент p/v (отношение «пик/впадина») используют для оценки эффективности хроматографической системы, если компоненты смеси разделяются не полностью и рассчитывают по формуле:

$$\frac{p}{v} = \frac{h_p}{h_v},$$

где h_p — высота меньшего пика относительно базовой линии; h_v — высота нижней точки кривой, разделяющей пики, относительно базовой линии.

N — число теоретических тарелок:

$$N = 16 \cdot \left(\frac{t_i}{W_i}\right)^2$$

или

$$N = 5,54 \cdot \left(\frac{t_i}{(W_{0,5})_i}\right)^2$$

T — фактор асимметрии пика (хвостовой фактор):

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

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

При $T = 1$ пик симметричен.

RSD (%) — относительное стандартное отклонение.

Для оценки эффективности хроматографической системы в колоночной хроматографии обычно используются параметры: R_p ; r ; k ; R ; p/v ; N ; T ; RSD — как по отдельности, так и в различных сочетаниях.

В планарной хроматографии аналогом времени удерживания является фактор удерживания:

$$R_f = \frac{a}{b},$$

где a — расстояние от точки нанесения пробы до центра пятна; b — расстояние от линии старта до линии фронта элюента.

R_s — представляет собой отношение величины R_f одного вещества к величине R_f другого, принятого за стандарт.

В фармацевтическом анализе наиболее часто используется **высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)** — метод колоночной хроматографии, в котором подвижной фазой (ПФ) служит жидкость, движущаяся через хроматографическую колонку, заполненную неподвижной фазой (НФ, сорбентом).

В зависимости от механизма разделения веществ различают адсорбционную, распределительную, ионообменную, эксклюзионную и другие варианты ВЭЖХ.

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

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

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

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

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

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

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

Для проведения анализа используют соответствующие приборы — жидкостные хроматографы.

В состав жидкостного хроматографа обычно входят следующие основные узлы:

- узел подготовки ПФ, включая емкость с подвижной фазой (или емкости с отдельными растворителями, входящими в состав подвижной фазы) и систему дегазации ПФ;
- один или несколько прецизионных насосов;

- смеситель подвижной фазы (при необходимости);
- система ввода пробы (инжектор);
- хроматографическая колонка (может быть установлена в термостате);
- детектор;
- система сбора и обработки данных.

При анализе используются различные способы детектирования. Наибольшее распространение получили спектрофотометрические детекторы (включая диодно-матричные), регистрирующие изменение оптической плотности в различных областях спектра от 190 нм до 900 нм.

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

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

Для анализа флуоресцирующих веществ используют флуоресцентные детекторы. Их чувствительность примерно в 1000 раз выше чувствительности спектрофотометрических детекторов. При этом используется либо собственная флуоресценция, либо флуоресценция соответствующих производных, если само анализируемое вещество не флуоресцирует. Современные флуоресцентные детекторы позволяют не только получать хроматограммы, но и регистрировать спектры возбуждения и флуоресценции анализируемых соединений.

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

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

Высокоэффективная жидкостная хроматография позволяет проводить анализ нелетучих и термолabileльных веществ и применяется для качественного и количественного определения лекарственных средств и анализа примесей в лекарственных субстанциях и различных ЛФ.

В фармацевтической практике также широко применяется **газовая хроматография** (ГХ) — метод разделения летучих соединений, основанный на различии в распределении компонентов анализируемой смеси в системе несмешивающихся и движущихся относительно друг друга фаз, где в качестве подвижной фазы выступает газ, а в качестве неподвижной фазы — твердый сорбент или жидкость, нанесенная на твердый носитель или внутренние стенки колонки.

Газовую хроматографию можно разделить на два вида: адсорбционную и газожидкостную (распределительную). В адсорбционном варианте ГХ в качестве неподвижной фазы выступают неорганические и органические пористые сорбенты. В газожидкостной хроматографии неподвижной фазой является жидкость (в виде тонкой пленки), нанесенная на твердый носитель (при этом, как правило, есть ковалентная связь «жидкость—носитель», в результате чего жидкость не перемещается по колонке под воздействием подвижной фазы). В качестве жидкости обычно выступают различные углеводороды, силоксаны, фталаты, эфиры.

В качестве подвижной фазы в газовой хроматографии выступают азот и различные инертные газы: гелий, аргон, ксенон и др.

Для проведения анализа используют газовые хроматографы, в состав которых входят следующие узлы:

- источник газа для подвижной фазы (баллон или генератор газа);
- устройство для ввода пробы — инжектор (в ручном варианте или в виде автоматического пробоотборника);
- термостат колоночного отделения;
- хроматографическая колонка, которая может быть набивной (длина не более 6 м, внутренний диаметр 2—4 мм, наполнена сорбентом) или капиллярной (длина до 200 м, внутренний диаметр менее 1 мм, внутренняя поверхность модифицирована нанесением жидкости);
- детектор;
- система сбора и обработки данных.

При анализе используются различные способы детектирования. Наиболее распространены пламенно-ионизационный детектор, катарометр, электронзахватный детектор. Для анализа сложных проб, например эфирного масла, могут применяться масс-селективные детекторы.

В фармацевтическом анализе газовая хроматография используется для оценки чистоты, установления подлинности и количественного определения лекарственных средств в тестах «Посторонние примеси», «Однородность дозирования», «Растворение», «Количественное определение», «Остаточные органические растворители» и др.

Кроме ВЭЖХ и ГХ в фармацевтическом анализе применяется **планарная (плоскостная) хроматография**, которая разделяется на два вида — *бумажная хроматография* и *тонкослойная хроматография (ТСХ)*. В настоящее время более распространена ТСХ.

В ТСХ разделение происходит на тонком слое сорбента, нанесенном на хроматографическую пластину, под воздействием движущейся за счет капиллярных сил подвижной фазы.

В качестве неподвижной фазы выступают силикагель, оксид алюминия, флоросил, полиамиды, модифицированные силикагели с привитыми группами (C_2 , C_8 , C_{18} и др.).

В ТСХ разделение может осуществляться по адсорбционному, распределительному, ионообменному механизмам или их комбинациям.

В качестве подвижной фазы выступают различные органические растворители (гексан, изопропанол, бутанол, метанол, этилацетат и т. п.), кислоты (ледяная уксусная кислота) и другие жидкости (как правило, подвижная фаза не содержит воду).

Используют следующие способы элюирования: восходящее элюирование (одно- и многоступенчатое, одномерное и двумерное — с поворотом пластинки на 90° или 180°) и горизонтальное. Одним из преимуществ планарной хроматографии в сравнении с ВЭЖХ и ГХ является возможность одновременного элюирования нескольких образцов на хроматографической пластине.

Для проведения ТСХ разделения требуется следующее оборудование:

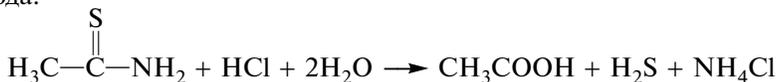
- пластины с сорбентом;
- хроматографическая камера;
- устройство для нанесения пробы (калиброванный капилляр или микрошприц);
- устройство для нанесения детектирующего реагента (например пульверизатор) или ультрахемископ с УФ-лампой с излучением при 254 нм и 365 нм.

ТСХ используется при испытаниях лекарственных средств на подлинность (идентификация анализируемых веществ), посторонние примеси (испытание на чистоту) полуколичественным и количественным методами.

Определение подлинности химическими методами

Алюминий. К 2 мл раствора препарата, приготовленного, как указано в фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл раствора хлороводородной кислоты 8,3% и 0,5 мл раствора тиацетамида; осадок не образуется. Затем по каплям добавляют раствор натрия гидроксида 8,5% — образуется белый гелеобразный осадок, растворимый при последующем прибавлении раствора натрия гидроксида 8,5%. Постепенно прибавляют раствор аммония хлорида 10,0% — снова образуется гелеобразный белый осадок.

При выполнении реакции следует учитывать значительную роль вспомогательных реактивов — хлороводородной кислоты и тиацетамида. Так, тиацетамид подвергается постепенному гидролизу с образованием сероводорода:

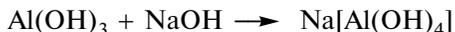


Соединения алюминия в кислой среде с сероводородом не взаимодействуют, в то время как соединения Zn^{2+} , Bi^{3+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} и др. дают осадки. Поэтому в тексте методики указывают, что на этом этапе осадок не образуется.

Затем при постепенном добавлении раствора натрия гидроксида образуется белый гелеобразный осадок:



В избытке реактива амфотерный алюминия гидроксид растворяется с образованием комплексной соли — натрия тетрагидроксиалюмината:

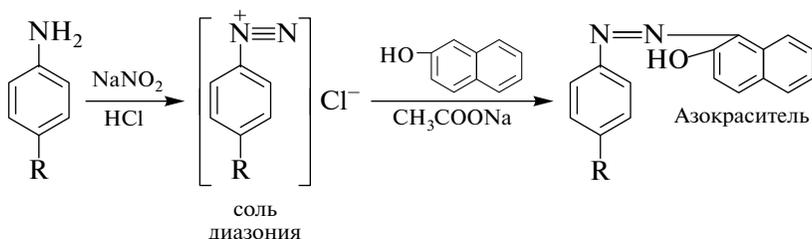


При добавлении к образовавшемуся раствору аммония хлорида — соли, имеющей вследствие гидролиза кислую реакцию среды, — осадок выпадает вновь:



Амины ароматические первичные. Для лекарственных средств, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, характерна реакция диазотирования и азосочетания, в результате которой образуется азокраситель.

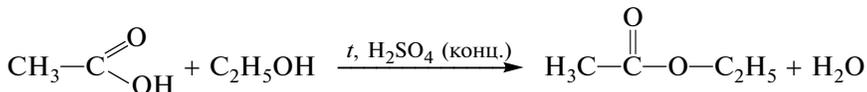
Около 50 мг лекарственного средства растворяют в 1 мл хлороводородной кислоты разведенной 8,3%, нагревают при необходимости, охлаждают во льду, прибавляют 2 мл раствора натрия нитрита 1%; к полученному раствору прибавляют 1 мл щелочного раствора β-нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата; образуется осадок от желто-оранжевого до оранжево-красного цвета:



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



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



При проведении реакции обнаруживаются ацетат-ион и ацетильный радикал в органических соединениях.

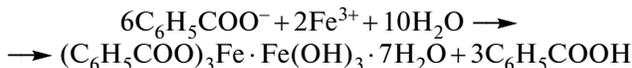
Другое испытание на ацетат-ион, включенное в ГФ, — взаимодействие с железом(III) хлоридом. При добавлении к нейтральному раствору, содержащему ацетат-ион, раствора железа(III) хлорида появляется красно-бурое окрашивание из-за образования железа(III) ацетата или гидроксиацетата (последний образуется на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



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

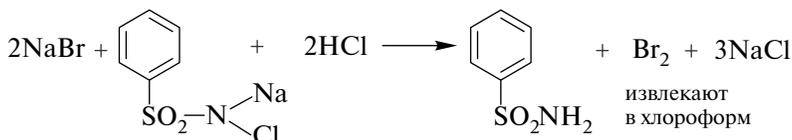


Бензоаты. Нейтральные растворы бензоатов с железа(III) хлоридом образуют осадок розовато-желтого цвета, растворимый в эфире:

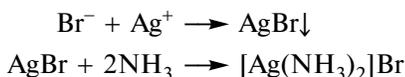


Полученное окрашенное соединение разрушается при действии растворов кислот и щелочей.

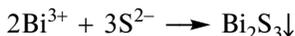
Бромиды. Бромиды идентифицируют по реакции выделения брома в результате окислительно-восстановительной реакции между бромидом и хлорамином в кислой среде. Выделяющийся в результате реакции молекулярный бром извлекают хлороформом. Хлороформный слой окрашивается при этом в желто-бурый цвет:



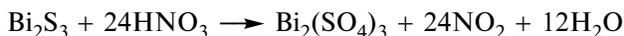
Растворы бромидов с раствором серебра нитрата образуют желтоватый творожистый осадок серебра нитрата, нерастворимый в азотной кислоте и трудно растворимый в концентрированном растворе аммиака:



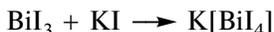
Висмут. Растворы солей висмута, подкисленные хлороводородной кислотой, образуют коричневатый-черный осадок с сульфидами:



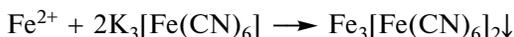
Осадок нерастворим в минеральных кислотах, за исключением концентрированной азотной кислоты:



Растворимые соли висмута с калия йодидом образуют черный осадок висмута(III) йодида, растворимый в избытке реактива с образованием желто-оранжевого раствора калия тетраiodовисмутата(III):

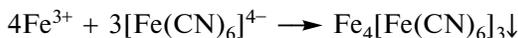


Железо(II). Растворы солей железа(II) с гексацианоферрат(III)-ионом образуют синий осадок железа(II) гексацианоферрата(III):



Возможно также образование комплексов $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$, $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Осадок нерастворим в минеральных кислотах; разрушается при действии щелочей с образованием железа(II) гидроксида.

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

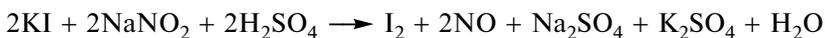
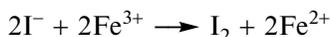


При реакции с тиоцианатами растворы солей железа(III) образуют продукты красного цвета:



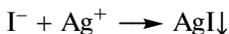
Йодиды. Йодиды являются выраженными восстановителями, поэтому слабые окислители выделяют молекулярный йод из йодидов. Йод окрашивает крахмал в синий цвет; раствор йода в хлороформе окрашен в фиолетовый цвет.

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



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

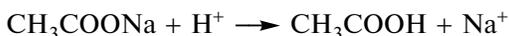
С раствором серебра нитрата в присутствии азотной кислоты йодиды образуют желтый творожистый осадок, нерастворимый в избытке аммиака:



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



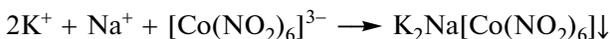
Осадок нерастворим в уксусной кислоте. К реакционной смеси добавляют натрия ацетат:



Образованию осадка способствуют добавление 95% спирта и встряхивание пробирки.

Осадок растворим в минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

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

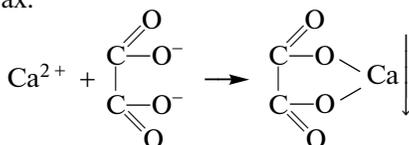


В сильноокислой среде образуется нестойкая гексанитрокобальтовая кислота, $\text{H}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$, разлагающаяся в момент выделения. В щелочной среде образуется бурый осадок $\text{Co}(\text{OH})_3$.

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

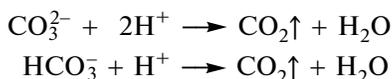
Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет, а при рассматривании через синее стекло пламя имеет пурпурно-красный цвет.

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



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

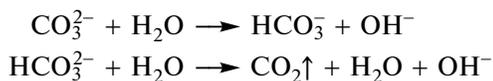
Карбонаты и гидрокарбонаты. При действии на карбонаты и гидрокарбонаты разведенными кислотами появляются пузырьки углерода диоксида вследствие разложения выделяющейся нестойкой угольной кислоты:



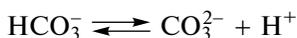
При пропускании выделяющегося углерода диоксида через известковую воду образуется осадок кальция карбоната:



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



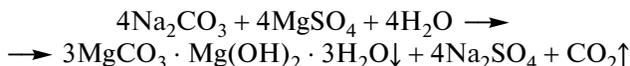
Карбонаты имеют сильно щелочную реакцию среды в отличие от гидрокарбонатов, в которых помимо гидролиза происходит и диссоциация HCO_3^- -иона:



В связи с этим реакция среды растворов гидрокарбонатов становится слабощелочной.

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

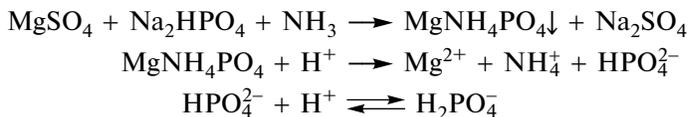
С насыщенным раствором магния сульфата растворы карбонатов образуют белый осадок:



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



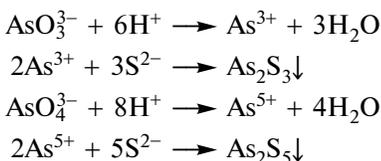
Магний. Соли магния образуют с раствором натрия фосфата в присутствии аммония хлорида белый кристаллический осадок магний-аммоний фосфата, растворимый в уксусной кислоте:



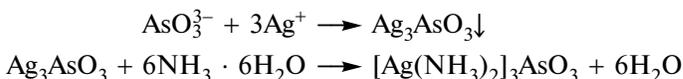
Для предупреждения образования осадка магния гидроксида к реакционной смеси добавляется аммония хлорид.

Мышьяк. Мышьяк в лекарственных средствах присутствует в виде соединений со степенью окисления +3 и +5, поэтому в ГФ приводятся реакции на арсениты (AsO_3^-) и арсенаты (AsO_4^{3-}).

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



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

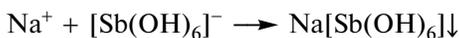


Арсенаты с раствором серебра нитрата образуют коричневый осадок серебра арсената, Ag_3AsO_4 , также растворимый в азотной кислоте и растворе аммиака с образованием в последнем случае комплекса $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{AsO}_4$.

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



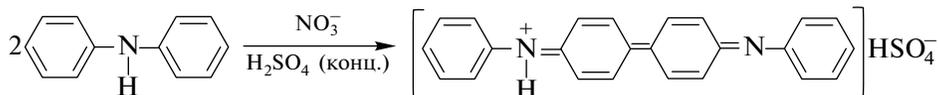
Натрий. Гексагидроксостибат-ион в строго нейтральной среде образует с ионами натрия белый кристаллический осадок натрия гексагидроксостибата:



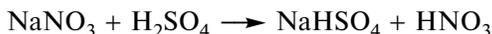
К раствору соли натрия прибавляют раствор калия карбоната и нагревают до кипения; осадок не образуется. К полученному раствору прибавляют раствор калия гексагидроксостибата и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутреннюю стенку пробирки стеклянной палочкой — образуется плотный осадок белого цвета.

Соли натрия окрашивают пламя горелки в желтый цвет.

Нитраты. Общей реакцией на нитраты и нитриты является реакция с дифениламино, основанная на его окислении (в присутствии нитратов или нитритов) в среде концентрированной серной кислоты до дифенил-дифенохинондиимина гидросульфата, окрашенного в синий цвет. Раствор дифениламина готовится на концентрированной серной кислоте:



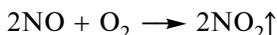
Нитраты можно открыть, используя реакцию с концентрированной серной кислотой и металлической медью по выделению бурых паров азота диоксида:



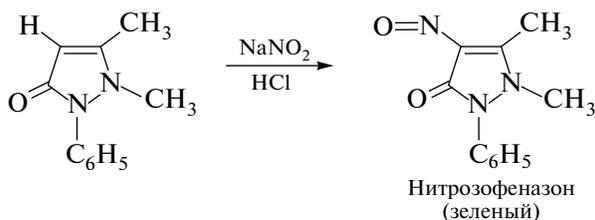
В отличие от нитритов, обладающих еще и восстановительными свойствами, нитраты не обесцвечивают раствор калия перманганата.

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

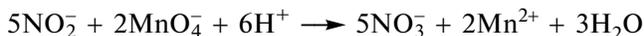
Нитриты являются солями неустойчивой азотистой кислоты. При выделении последней из ее солей она разлагается с выделением характерных газообразных продуктов:



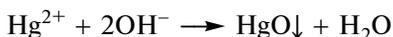
Нитриты при реакции с феназоном в кислой среде образуют продукт замещения — нитрозофеназон зеленого цвета:



В отличие от нитратов нитриты обесцвечивают раствор калия перманганата:

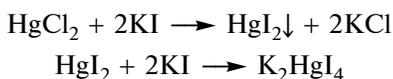


Ртуть(II). При действии щелочей на водные растворы солей ртути(II) образуется желтый осадок ртути(II) оксида:

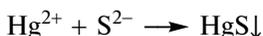


Ион Hg^{2+} способен образовывать комплексные соли. При действии калия йодида на раствор ртути(II) хлорида образуется красный осадок

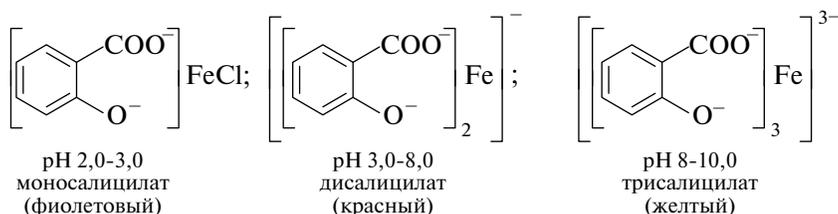
ртути(II) йодида, растворимый в избытке реактива с образованием бесцветного раствора калия тетраидидмеркурата:



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

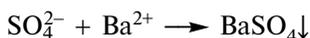


Салицилаты. Салицилаты, обладающие кислотными свойствами, обусловленными наличием карбоксильной группы и фенольного гидроксила, образуют с железа(III) хлоридом в нейтральной среде соли, окрашенные в красно-фиолетовый или сине-фиолетовый цвета. Состав и соответственно цвет соли зависят от соотношения количества реактива и салицилат-иона (различная степень кислотности карбоксила и фенольного гидроксила):



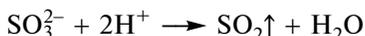
Минеральные кислоты вытесняют салициловую кислоту из солей с ионом железа(III), окраска исчезает, выпадает белый осадок салициловой кислоты.

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

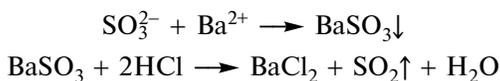


Реакцию проводят в присутствии вспомогательного реактива — хлороводородной кислоты, в которой растворяются другие соли бария (сульфиты, карбонаты и др.).

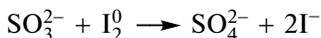
Сульфиты. Неустойчивая сернистая кислота при разложении выделяет сернистый газ с резким характерным запахом. Это свойство сернистой кислоты используется для обнаружения ее солей — сульфитов, из которых кислоту вытесняют хлороводородной кислотой разбавленной:



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

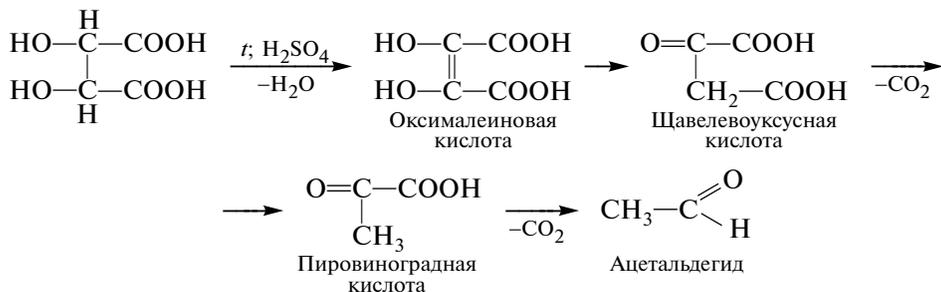


Сульфиты как восстановители обесцвечивают растворы брома и йода:

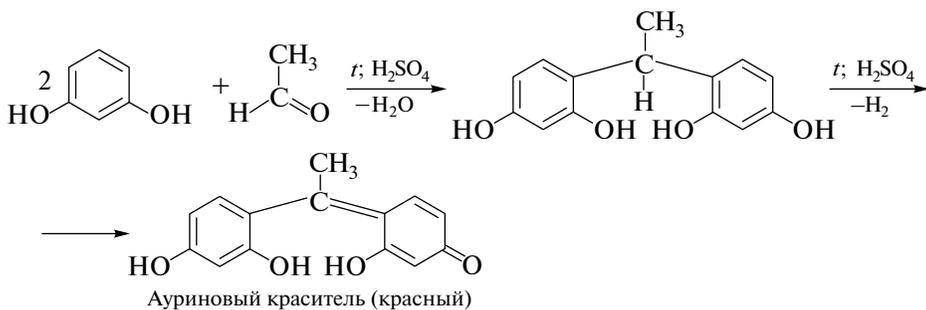


Тартраты. Тартраты с солями калия образуют белый кристаллический осадок (см. «Калий»).

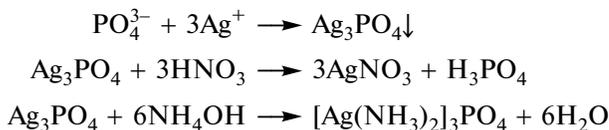
При нагревании тартратов с концентрированной серной кислотой и резорцином появляется вишнево-красное окрашивание. На первом этапе винная кислота декарбоксилируется, дегидратируется и через ряд промежуточных продуктов превращается в ацетальдегид:



Далее резорцин с ацетальдегидом образуют ауриновый краситель красного цвета:

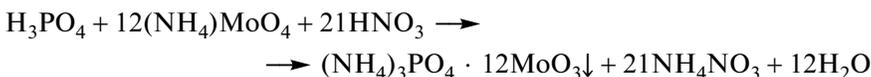


Фосфаты. Фосфат-ион осаждается из растворов серебра нитратом с образованием желтого осадка, растворимого в азотной кислоте и растворе аммиака:

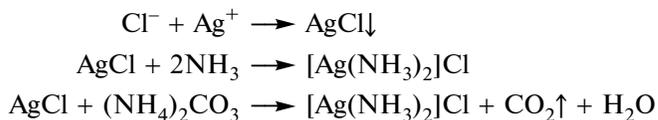


Магнезиальная смесь осаждает из растворов фосфат-ион в виде осадка магний-аммоний фосфата (см. «Магний»).

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

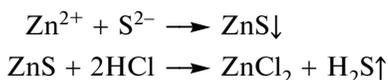


Хлориды. Растворы хлоридов с нитратом серебра образуют белый творожистый осадок, растворимый в аммиаке, аммония карбонате и нерастворимый в азотной кислоте:

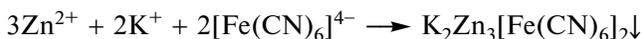


Для солей органических оснований испытание растворимости образовавшегося осадка серебра хлорида проводят после отделения осадка и промывания его водой.

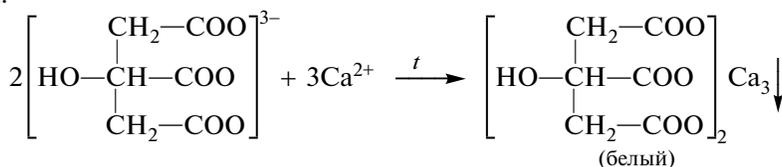
Цинк. Растворы солей цинка образуют с сульфид-ионом осадок цинка сульфида белого цвета, легко растворимый в разведенной хлороводородной кислоте и нерастворимый в уксусной кислоте:



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



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



Осадок растворим в хлороводородной кислоте.

При нагревании цитратов с уксусным ангидридом появляется красное окрашивание.

Анализ чистоты лекарственных средств

Анализ чистоты лекарственных средств является неотъемлемой и важной частью контроля их качества, поскольку наличие примесных соединений может не только снизить фармакологический эффект (например, появление 4-эпитетрациклинов в тетрациклине), но и оказать противоположное действие (примесь иона-антагониста по фармакологическому действию), а также сделать препарат более токсичным (наличие примеси броматов в калия бромиде) или опасным для здоровья (примесь минеральных кислот в борной кислоте, 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 оказывать влияние на фармакологическое действие или не имеют специфического действия, а их присутствие указывает на степень очистки вещества (например, примеси хлоридов, сульфатов). Однако для такого рода примесей необходимо устанавливать предельное количество их содержания.

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

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

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

Применяется в медицине 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 алюминия, хлорид-ионов, сульфат-ионов, ионов аммония, кальция, железа, цинка, тяжелых металлов, мышьяка. Приготовление эталонных растворов на примесные соединения проводится по методикам частных статей ГФ (например, определение количества примеси салициловой кислоты в ацетилсалициловой кислоте).

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

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

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

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

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

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

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

Относительная ошибка эталонного метода определения предела содержания примеси составляет $\pm 10\%$. 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 средстве может быть определено также путем титрования (например, количество HI в растворе йода спиртовом 10% 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.

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

При определении примесей в частных статьях ГФ указана навеска, которую нельзя уменьшать, поскольку в меньшем количестве вещества искомая примесь может быть не обнаружена. В некоторых случаях навески препаратов берутся довольно большие и после приготовления из них растворов проводят испытания на примеси. Так, после растворения 16,0 г

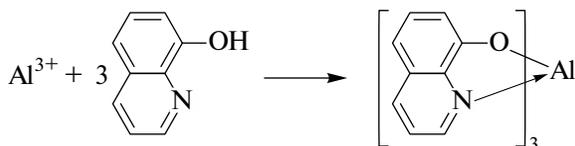
натрия хлорида в 160 мл воды проводят в отдельных частях этого объема испытания на «Прозрачность и цветность», «Кислотность или щелочность», «Кальций», «Магний», «Барий», «Железо», «Тяжелые металлы».

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

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

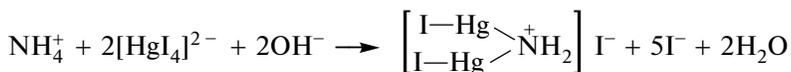
Для обнаружения примесей ионов, наиболее часто встречающихся в ЛС, созданы унифицированные методики, включенные в общую статью ГФ «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей».

Алюминий. Примесь иона алюминия по ГФ определяют двумя методами: флуориметрии и атомно-абсорбционной спектрометрии. Флуориметрическое определение основано на образовании комплексного соединения алюминия с 8-оксихинолином:



Полученный комплекс, имеющий желтое окрашивание с интенсивной зеленой флуоресценцией в органических растворителях, экстрагируется в хлороформ. Далее измеряют интенсивность флуоресценции испытуемого, эталонного и контрольного растворов.

Аммоний. Примесь аммиака и солей аммония определяют с помощью реактива Несслера — щелочного раствора калия тетрагидромеркурата, K_2HgI_4 , позволяющего открывать следовые количества солей аммония. В результате реакции наблюдается желтое окрашивание или бурый осадок:



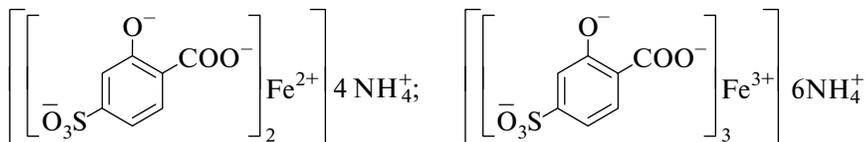
Если ЛС содержит щелочноземельные или тяжелые металлы, то их осаждают гидроксидом или натрия карбонатом, фильтруют и в фильтрате определяют примесь ионов аммония.

Кальций. Примесь солей кальция определяют по реакции с оксалатом аммония (см. с. 106).

При определении примеси ионов кальция в ЛС, имеющих кислую или щелочную реакцию среды, используют растворы аммиака или уксусной кислоты для доведения реакции среды к нейтральной. Непосредственно реакцию на ион кальция проводят в среде аммиачного буферного раствора.

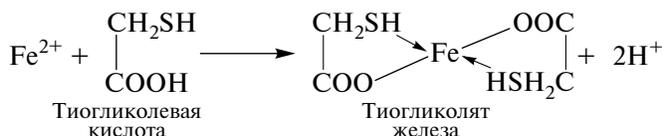
Железо. Примесь солей железа(II) и (III) определяется тремя способами:

1) по образованию в аммиачной среде комплексов коричневатого-красного или желтого цветов (в зависимости от количества примеси) с сульфосалициловой кислотой:



Влияние ионов магния, образующих в аммиачной среде магния гидроксид, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, устраняется при добавлении аммония хлорида; влияние ионов алюминия, образующих гидроксид алюминия, $\text{Al}(\text{OH})_3$, — при добавлении гидроксида натрия;

2) с тиогликолевой кислотой в аммиачной среде в присутствии лимонной кислоты образуется железа(II) тиогликолят красного цвета:

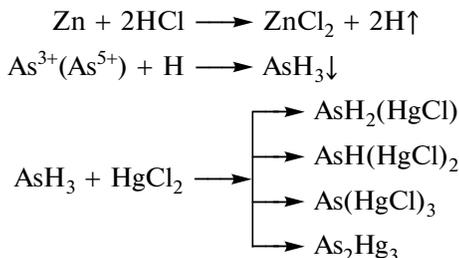


3) с аммония тиоцианатом (см. с. 105).

Мышьяк. ГФ для определения примеси мышьяка предлагает два метода: 1) определение наличия или отсутствия примеси, или допустимый предел ее содержания в ЛС; 2) определение только наличия или отсутствия примеси мышьяка в ЛС.

Первый метод основан на восстановлении соединений мышьяка в мышьяковистый водород, образующий с ртути(II) дихлоридом или дибромидом соединения, окраска которых в зависимости от количества мышьяка варьирует от оранжевой до желтой.

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



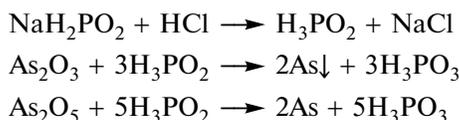
Определение проводят в приборе, состоящем из конической колбы, в отверстие которой опускается бумага, смоченная ртути дихлоридом или дибромидом. Образующиеся в процессе реакции летучие продукты, реагирующие с ртути дихлоридом или дибромидом, улавливаются ватой, пропитанной свинца ацетатом и вставленной в стеклянную трубку. Па-

параллельно ставят опыт с эталонным раствором мышьяка. Для определения предела содержания примеси в испытуемом ЛС сравнивают окраску бумаги, образующейся в опыте, с окраской бумаги, полученной в опыте с эталонным раствором мышьяка. Используемые реактивы не должны содержать мышьяк. В том случае, когда устанавливают отсутствие примеси мышьяка, бумага не должна быть окрашена.

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

ЛС, содержащие нитраты, нитриты и образующие в условиях опыта галогены, сероводород, сернистый ангидрид и фосфин, обрабатывают предварительно при кипячении концентрированной серной кислотой и пергидролом для удаления этих веществ, мешающих определению вследствие взаимодействия с ртути хлоридом или дибромидом.

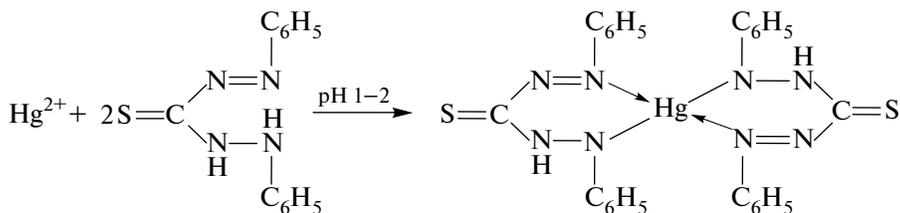
Второй метод основан на восстановлении соединений мышьяка фосфорноватистой кислотой до мышьяка (бурый осадок или окрашивание) при нагревании. Если к реакционной смеси после охлаждения добавить эфир и взболтать, то мышьяк образует на границе жидкостей бурую пленку. Фосфорноватистая кислота получается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



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

Ртуть. Примесь ртути в ЛС определяют с помощью методов экстракционной фотометрии и атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС).

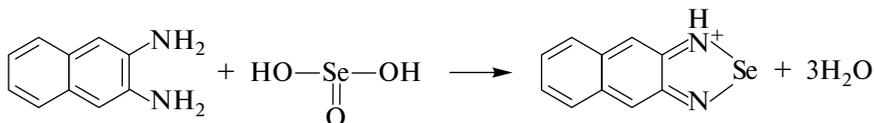
По первому методу комплекс, образованный ртутью и дитизином — дифенилтиокарбазоном-2-фенилгидразидом фенилазотиомуравьиной кислоты — экстрагируют из подкисленного раствора хлороформом и измеряют оптическую плотность полученного раствора. Параллельно проводят такие же действия с эталонным и контрольным растворами.



По второму способу примесь ртути в ЛС определяют с помощью метода ААС (вариант беспламенной атомизации, или «холодного пара»), при котором ионы ртути восстанавливаются до металлической ртути. Далее

получают с помощью генератора атомного пара ртути; отгоняют пары потоком воздуха или инертного газа в абсорбционную ячейку спектрометра и измеряют поглощение монохроматического излучения на резонансной длине волны 253,7 нм от ртутной лампы. Параллельно такие же действия проводят с эталонным и контрольным растворами.

Селен. Определение селена в ЛС проводят экстракционно-фотометрическим методом. Навеску ЛС сжигают в колбе с кислородом для получения селенистой кислоты, H_2SeO_3 , которая взаимодействует с 2,3-диаминонафталином с образованием комплекса, экстрагируемого циклогексаном:



Параллельно готовят эталонный раствор при действии азотной кислоты разведенной на селен:



Затем на образовавшуюся селенистую кислоту действуют 2,3-диаминонафталином и экстрагируют в циклогексан. Измеряют оптическую плотность комплекса при длине волны 380 нм.

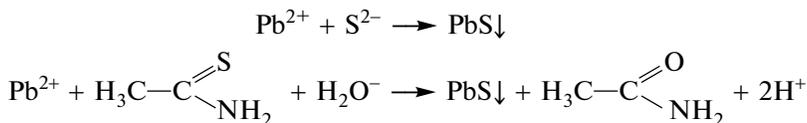
Сульфаты. Примесь сульфатов определяют по реакции с хлоридом бария (см. с. 109).

Фосфаты. Определение фосфатов основано на их способности образовывать с молибдатами в присутствии восстановителей соединения синего цвета — молибденовую синь, $(\text{MoO}_2 \cdot 4\text{MoO}_3)_2 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. К испытуемому и эталонному растворам добавляют сульфомолибденовый реактив (раствор аммония молибдата, $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$, в серной кислоте концентрированной) и раствор олова дихлорида, SnCl_2 , в качестве восстановителя — появляется синее окрашивание.

Хлориды. Примесь хлоридов определяют по реакции с нитратом серебра (см. с. 111).

Цинк. Определение основано на взаимодействии ионов цинка с калия гексацианоферратом(II) (см. с. 111).

Тяжелые металлы. Большинство ионов тяжелых металлов образуют окрашенные осадки с сульфидами. Для приготовления эталонного раствора используют свинца нитрат. В качестве источника сульфидов используют раствор натрия сульфида или тиоацетамидный реактив, $\text{C}_2\text{H}_5\text{NS}$:



Зола общая. По этому испытанию определяют количество несгораемых неорганических веществ в лекарственных препаратах или лекарственном сырье. Для этого подготовленную навеску ЛС прокаливают в платиновом тигле при температуре 550–650 °С до постоянной массы остатка.

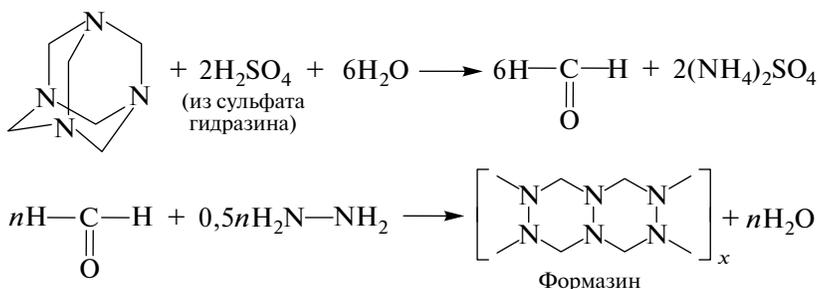
Содержание общей золы в процентах в ЛС вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m_1 \cdot 100}{m_2},$$

где m_1 — масса золы, г; m_2 — масса лекарственного средства, г.

Сульфатная зола. При определении сульфатной золы ЛС органической природы прокаливают в платиновом тигле в присутствии серной кислоты концентрированной. В этом случае примеси катионов металлов образуют термически устойчивые сульфаты, что позволяет определять отдельно содержание железа, меди, свинца и других тяжелых металлов в ЛС, в то время как в общей золе определяют суммарное содержание неорганических примесей.

Определение прозрачности и степени мутности жидкостей. При оценке качества ряда лекарственных средств ГФ предусматривает определение прозрачности, бесцветности, степени мутности или окраски их растворов. Прозрачным считается раствор, если он по прозрачности не отличается от воды или растворителя, используемого при приготовлении испытуемой жидкости, или опалесценция (мутность) испытуемого раствора не превышает опалесценцию (мутность) эталона I. Эталонами мутности служат взвеси, полученные при смешивании растворов гидразина сульфата и гексаметилентетрамина. При взаимодействии этих веществ образуется полимер — формазин, который является оптимальным стандартом определения мутности жидкостей:



Визуально испытание проводят в одинаковых пробирках с притертой пробкой из прозрачного бесцветного и нейтрального стекла с внутренним диаметром около 15 мм.

Определение степени окраски жидкостей. Цветность — это условно принятая количественная характеристика жидкостей, имеющих незначительную окраску.

Бесцветными считаются жидкости, не отличающиеся по цвету от воды, а при испытании растворов — от взятого растворителя, или выдерживают сравнение с эталоном цветности V_9 .

Эталон цветности готовят из исходных растворов: желтого — из железа(III) хлорида; красного — из кобальта(II) хлорида; голубого — из меди(II) сульфата.

В зависимости от определяемого оттенка ГФ регламентирует один из двух методов определения цветности. По первому методу испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром около 12 мм, используя равные объемы — 2,0 мл испытуемого раствора и воды, или растворителя, или эталона сравнения. Сравнивают окраску при рассеянном дневном свете, горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на матово-белом фоне.

По второму методу испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром 15–25 мм, используя равные слои высотой 40 мм испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения. Сравнивают окраску при рассеянном дневном свете сверху вдоль вертикальной оси пробирок на матово-белом фоне.

Титриметрические методы анализа

Количественный анализ, основанный на измерении объема реагента (титранта), затраченного на реакцию с определяемым веществом, называется объемным, или титриметрическим. Титриметрические методы широко применяются в фармакопейном анализе лекарственных средств как неорганической, так и органической природы, так как позволяют просто, быстро и с высокой точностью определить количество вещества в субстанции и различных лекарственных формах.

Целью титрования является добавление такого количества стандартного титрованного раствора, которое химически эквивалентно количеству реагирующего с ним вещества. Это условие достигается *в точке эквивалентности*. Однако точка эквивалентности — понятие теоретическое. Чтобы определить ее положение практически, наблюдают за изменением физического свойства, связанного с эквивалентностью. Эти изменения становятся заметными лишь в *конечной точке титрования* (КТТ), определяемой с помощью либо дополнительного химического соединения — индикатора, изменяющего окраску при изменении концентрации, либо других физических свойств: электродного потенциала, электропроводности, оптической плотности, флуоресценции, радиоактивности.

Титриметрические методы в зависимости от типа реакций, лежащих в их основе, разделяют на 4 группы (рис. 1.10):

- 1) кислотно-основное титрование;
- 2) окислительно-восстановительное титрование;
- 3) осадительное титрование;
- 4) комплексометрическое титрование.

Общим для всех титриметрических методов является подчинение закону эквивалентов. Различие состоит в схемах основополагающих реакций, титрантах, индикаторах, условиях протекания равновесий.

В титриметрическом анализе различают три способа титрования:

- 1) прямое;
- 2) обратное;
- 3) заместительное (косвенное).

Кислотно-основное титрование

Этот метод количественного определения кислот, оснований, солей основан на реакции взаимодействия между протолитами — кислотой HA и основанием B :



В зависимости от определяемых лекарственных средств и соответственно применяемых титрантов различают ацидиметрию и алкалimetriю.

Кислотно-основное титрование проводится как в водной среде, так и в неводной. В *водных* растворах (табл. 1.7) — это реакция нейтрализации:



Если лекарственные средства в водных растворах проявляют очень слабые кислотные или основные свойства или обладают незначительной растворимостью в воде (но могут растворяться в органических растворителях), то в фармакопейном анализе прибегают к титрованию в *неводных* средах (табл. 1.8).

Однако не менее важны многочисленные примеры определения лекарственных средств, основанные на эквивалентном замещении анализируемого вещества кислотой или основанием в результате подходящей химической реакции и последующим титрованием стандартным раствором сильного основания или кислоты.



Рис. 1.10. Классификация титриметрических методов

Таблица 1.7

**Фармакопейные методы кислотно-основного титрования
в водной среде**

Метод	Анализируемые лекарственные средства	Титранты (по ГФ)
Ацидиметрия	Соли слабых неорганических и органических кислот и сильных оснований, основные оксиды, органические основания	1 М HNO ₃ 0,5; 0,05 М H ₂ SO ₄ 1; 0,5; 0,1; 0,01 М HCl
Алкалиметрия	Неорганические кислоты, карбоновые, гидроксикарбоновые кислоты, аминокислоты, енолы, NH-кислоты, β-лактамыды	1; 0,1 М KOH 1; 0,5; 0,1; 0,05; 0,02; 0,01 М NaOH

Таблица 1.8

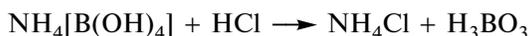
**Фармакопейные методы кислотно-основного титрования
в неводных средах**

Метод	Анализируемые лекарственные средства	Титранты (по ГФ)
Ацидиметрия	Соли слабых неорганических и органических кислот и сильных оснований, органические основания, аминокислоты, β-лактамыды	0,1; 0,05 М HClO ₄ 0,1 М HClO ₄ в метаноле 0,1 М HClO ₄ в нитрометане
Алкалиметрия	NH-кислоты, OH-кислоты	0,1 М CH ₃ OLi 0,1 М C ₂ H ₅ ONa 0,1 М NaOH в смеси метанола и бензола 0,1 М CH ₃ ONa 0,1 М тетрабутиламмония гидроксид 0,1 М тетрабутиламмония гидроксид в пропанол-2

Элементный анализ

Классическим примером применения кислотно-основного титрования является метод Кьельдаля — определение содержания общего азота в лекарственных средствах органической природы.

После минерализации органического лекарственного средства и выделения атома азота в виде NH₃ последний связывается с борной кислотой в комплекс, который оттитровывается стандартным раствором HCl:



Методы кислотно-основного титрования чрезвычайно удобны для определения различных *функциональных групп*.

Кислотные функциональные группы. При взаимодействии ряда лекарственных средств, содержащих кислотные функциональные группы, с раствором AgNO_3 образуются соответствующие соли и выделяется эквивалентное количество HNO_3 , которое оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида (например, прегнин, теобромин, теофиллин).

Карбонильная группа. Лекарственные средства, содержащие кетогруппу, определяют по реакции со стандартным раствором гидроксил-амин гидрохлорида, которая протекает с образованием оксима и эквивалентного количества HCl , которое оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида (например, препараты стероидных гормонов).

Сложные эфиры. Для определения сложных эфиров применяют реакцию омыления известным избытком спиртового раствора щелочи, который оттитровывают стандартным раствором HCl (например, эстрадиола дипропионат).

Лактоны, лактамы, амиды. Реакция щелочного гидролиза избытком стандартного раствора щелочи лежит в основе определения суммы пенициллинов в полусинтетических пенициллинах.

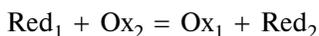
Гидроксильные группы. Лекарственные средства, содержащие спиртовой или фенольный гидроксил, определяют по реакции этерификации с ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот, чаще уксусной (метод ацетилирования; например, валидол). Реакцию ацетилирования проводят с избытком уксусного ангидрида в пиридине. После нагревания прибавляют воду для разложения непрореагировавшего ангидрида:



Образовавшуюся уксусную кислоту титруют стандартным раствором NaOH . Для определения исходного количества ангидрида проводят холостой опыт.

Окислительно-восстановительные методы

Методы окислительно-восстановительного титрования основаны на использовании реакций с переносом электронов — окислительно-восстановительных реакций:



Восстановленная форма одного вещества Red_1 , отдавая электроны, переходит в окисленную форму Ox_1 того же вещества. Окисленная форма Ox_2 второго вещества, принимая электроны, переходит в восстановленную форму Red_2 того же вещества.

В зависимости от свойств анализируемого лекарственного средства различают *оксидиметрию* — метод определения лекарственных средств-восстановителей с применением титранта-окислителя и *редуктометрию* — метод определения лекарственных средств-окислителей с применением титранта-восстановителя (табл. 1.9).

Таблица 1.9

Фармакопейные методы окислительно-восстановительного титрования

Метод	Анализируемые лекарственные средства	Титранты (по ГФ)
Броматометрия	Восстановители органической и неорганической природы, ароматические вещества, способные к реакциям электрофильного замещения	0,033; 0,02; 0,0167; 0,0083 М KBrO_3
Бромометрия	Ароматические вещества, способные к реакциям электрофильного замещения	0,0167 М раствор бромид-бромата (0,005 М раствор брома)
Дихроматометрия	Восстановители органической и неорганической природы	0,0167 М $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
Йодатометрия	Восстановители органической и неорганической природы	0,05; 0,0167 М KIO_3
Йодометрия	Восстановители органической и неорганической природы;	0,5; 0,1; 0,05; 0,01 М I_2
	При количественном определении препаратов йода и обратной йодометрии	0,1; 0,005 М $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$
Нитритометрия	Восстановители неорганической природы; ароматические вещества, содержащие первичную ароматическую аминогруппу	0,1 М NaNO_2
Перманганатометрия	Восстановители	0,02 М KMnO_4
Йодхлорметрия	Восстановители органической и неорганической природы	0,1 М ICl
Периодатометрия	Восстановители органической и неорганической природы	0,1 М NaIO_4
Цериметрия	Восстановители органической и неорганической природы	0,1 М $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ 0,1 М $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_2$ 0,01 М $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_2$ 0,1; 0,01 М $2(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot \text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Прямой способ титрования в фармакопейном анализе используют для количественного определения лекарственных средств неорганической природы: H_2O_2 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, I_2 , солей Fe(II), а также многих соединений органической природы: гексаметилентетрамина, аскорбиновой кис-

лоты, ароматических веществ, содержащих первичную ароматическую группу, фенольного гидроксила, нитрогруппы (после восстановления), производных пиразола, пиридина, 1,4-бензодиазепина и др.

Обратным способом титрования определяют натрия нитрит, альдегиды, серосодержащие аминокислоты, β -лактамыды, фенолы, ароматические аминокислоты, йодированные вещества органической природы, производные хромана, пиридина, хинолина, пурина, пиримидино-тиазола и др.

Заместительный (косвенный) способ титрования в количественном анализе применяется гораздо реже, чем приведенные выше. Примеры такого титрования — водорода пероксид, меди сульфат, производные пиридина и др.

В титриметрических редокс-методах КТТ определяют индикаторным методом. В отдельных случаях роль индикатора выполняет сам титрант (раствор калия перманганата) либо специально вводимое вещество: крахмал (специфический индикатор), дифениламин, ферроин (обратимые индикаторы), метиловый красный, нейтральный красный (необратимые индикаторы).

Помимо индикаторов КТТ можно обнаружить потенциометрически, для чего анализируемый раствор помещают в ячейку и строят график зависимости измеренного потенциала от объема титранта.

Осадительное титрование

Здесь относятся титриметрические методы, основанные на применении титрантов, образующих с определяемым веществом малорастворимые соли (табл. 1.10).

На *прямом* взаимодействии титранта и определяемого лекарственного средства основано количественное определение неорганических галогенидов (Cl^- , Br^- , I^-), органических оснований и солей галогеноводородных кислот (гидрохлоридов), аминокислот, содержащих SH-группу (пеницилламин), неорганических и органических солей серебра.

Таблица 1.10

Фармакопейные методы осадительного титрования

Метод	Анализируемые лекарственные средства	Титранты (по ГФ)
Аргентометрия	Неорганические галогениды, соли органических оснований и галогеноводородных кислот	0,1; 0,01; 0,001 М AgNO_3 0,1; 0,01 М NH_4CNS
Меркуриметрия	Неорганические соли, содержащие хлориды, йодиды; серосодержащие аминокислоты	0,05 М $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$
Тиоцианатометрия	Неорганические и органические соли, содержащие ион серебра	0,1; 0,01 М NH_4CNS

Таблица 1.11

Способы комплексонометрического титрования

Способ титрования	Анализируемые лекарственные средства	Титранты (по ГФ)
Прямой	Препараты, содержащие катионы Ca^{2+} , Mg^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , Bi^{3+}	0,1; 0,05; 0,02 М натрия эдетат
Обратный	Препараты, содержащие катионы Al^{3+}	0,1; 0,05; 0,02 М натрия эдетат 0,05 М $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,1 М $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0,1; 0,05 М $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 0,1 М $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,05 М ZnCl_2 0,02 М $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Вытеснительный	Комплексы аминокислот с катионами двухвалентных металлов	0,05 М $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,1 М $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0,1; 0,05 М $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 0,1 М $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,05 М ZnCl_2 0,02 М $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Косвенный	Соли органических оснований с неорганическими кислотами	0,05 М $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,1 М $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0,1; 0,05 М $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 0,1 М $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,05 М ZnCl_2 0,02 М $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Обратное титрование (по остатку) — менее удобный способ, однако к нему прибегают, когда для прямого титрования нельзя подобрать соответствующий индикатор, или когда катионы металла очень медленно взаимодействуют с титрантом, или когда при благоприятных значениях рН определяемый ион металла осаждается в виде гидроксидов. В этих случаях к титруемому раствору прибавляют точно известный избыток натрия эдетата, раствор выдерживают некоторое время для завершения реакции или ускоряют процесс нагреванием. Затем избыток натрия эдетата титруют стандартным раствором соли другого металла, для которого реакция с комплексоном соответствует всем требованиям, предъявляемым к реакциям комплексонометрического титрования. При обратном титровании комплексонат определяемого металла на определение точки эквивалентности практически не влияет, так как он образуется медленно и так же медленно разрушается.

Титрование по способу вытеснения (замещения) основано на вытеснении из комплексоната металла другим металлом, образующим бо-

лее прочный комплекс с натрия эдетатом за счет различия величины констант устойчивости.

Косвенное титрование применяется для определения ионов, не взаимодействующих с натрия эдетатом непосредственно, например органических оснований и некоторых анионов, образующих малорастворимые соединения. В фармакопейном анализе косвенное титрование не используют для анализа монопрепаратов, а применяют для определения отдельных ингредиентов в многокомпонентных лекарственных смесях.

КТТ в комплексонометрии определяют с помощью индикаторов, электрохимическими и спектрофотометрическими методами. В большинстве фармакопейных статей исчезновение титруемых ионов из раствора определяют при помощи металлоиндикаторов. Согласно ГФ, в фармакопейном анализе используют следующие металлохромные индикаторы: дитизон, кислотный хром черный специальный, ксиленоловый оранжевый, хальконкарбовую кислоту, хромовый темно-синий и др.

Единство методов титриметрического анализа

Обратимый и заместительный способы титрования дают возможность разработать реакции, связывающие отдельные методы объемного анализа в единое целое. Такие реакции можно назвать переходными, так как они позволяют сделать переход от одного метода к другому (рис. 1.11). Так по Na_2CO_3 можно установить титры растворов HCl и H_2SO_4 (IV), по H_2SO_4 — титр KMnO_4 (VI), а при помощи HCl возможно перейти к йодатометрии (I) и методу осаждения (IV). Подобно тому, как установленными по Na_2CO_3 растворами H_2SO_4 и HCl можно проводить определение NaOH , Na_2CO_3 , так установленным по H_2SO_4 раствором KMnO_4 можно количественно определить H_2O_2 , $\text{FeSO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ и т. д.

Представленный цикл переходов имеет огромный практический смысл, поскольку ни один титриметрический метод не является аналитической догмой, не допускающей замены одного метода другим.

Эту закономерность студент постоянно наблюдает, изучая фармакопейные статьи на лекарственные средства в различных Фармакопеях, что позволяет сформировать множественный подход к решению одной и той же задачи.

Расчеты при титровании

Концентрацию индивидуального лекарственного средства 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 средства или ингредиентов смеси в процентах (в жидких лекарственных формах, мазях, порошках) рассчитывают по формуле:

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

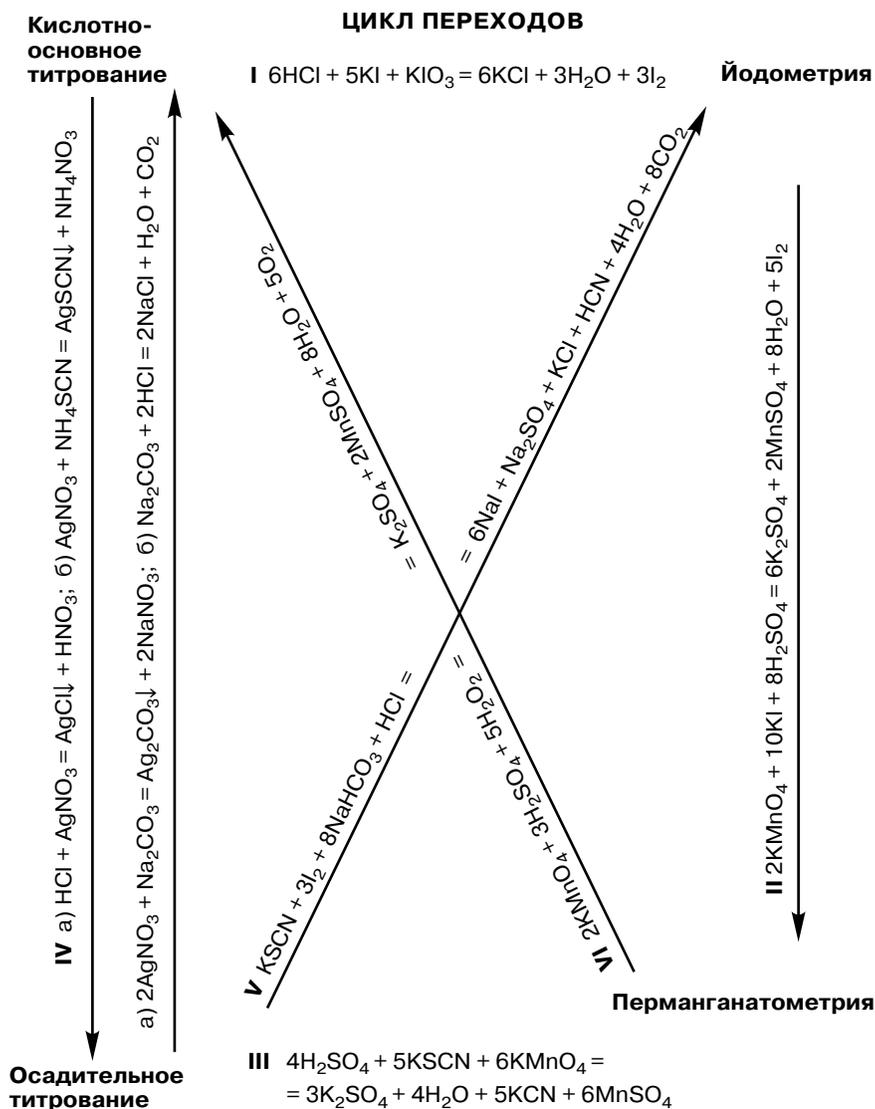


Рис. 1.11 Единство методов титриметрического анализа

где X — 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 формы.

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

Концентрация титрованных растворов в современных Фармакопеях выражается, главным образом, в виде молярной концентрации (моль/л), поэтому титриметрический фактор пересчета рассчитывают по формуле:

$$T = \frac{c_M \cdot M}{1000},$$

где c_M — молярная концентрация титранта, моль/л; M — молярная масса лекарственного средства.

Если концентрация титранта выражена в виде нормальной концентрации (г-экв/л), титр по определяемому веществу выражается формулой:

$$T = \frac{c_H \cdot M(1/z)}{1000},$$

где c_H — нормальная концентрация титранта, г-экв/л; $M(1/z)$ — молярная масса эквивалента определяемого лекарственного средства.

Для перевода молярной концентрации в нормальную и наоборот используют формулы:

$$c_M = \frac{c_H \cdot M(1/z)}{M}; \quad c_H = \frac{c_M \cdot M}{M(1/z)}$$

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

Концентрацию ингредиента в лекарственной форме, а также его содержание рассчитывают в тех единицах, в каких данный компонент выписан в прописи.

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

$$X(\text{г}) = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot V_1}{a}; \quad X(\text{г}) = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot P}{a},$$

где X — масса определяемого лекарственного средства, 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 индивидуального лекарственного средства, порошка или жидкой лекарственной формы предварительно делали разведение и для титрования использовали часть полученного разведения (A), то концентрацию определяемого вещества рассчитывают по формуле:

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

где B — объем мерной колбы, мл; A — объем разведенного раствора, отобранный для титрования (аликвотная доля), мл.

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:

$$X(\text{г}) = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot B \cdot P}{a \cdot A}; \quad X(\text{г}) = \frac{V \cdot k \cdot T \cdot B \cdot V_1}{a \cdot A}$$

При *обратном титровании* (или *титровании по избытку*) используют два титрованных раствора. Тогда концентрацию индивидуального лекарственного средства или ингредиентов (%) в жидких лекарственных формах, мазях, порошках рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{(V_1 \cdot k_1 - V_2 \cdot k_2) \cdot T \cdot 100}{a},$$

где V_1 — объем первого титранта, взятого в избытке, мл; k_1 — коэффициент поправки на первый титрованный раствор; V_2 — объем второго титранта, затраченного на титрование избытка первого титрованного раствора, мл; k_2 — коэффициент поправки на второй титрованный раствор, остальные обозначения см. выше.

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

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

где V_3 — объем жидкой лекарственной формы по прописи, мл; P — общая масса порошка, мази по прописи, г; остальные обозначения см. выше.

Расчеты по разности используют в титриметрическом анализе многокомпонентных лекарственных форм или смесей. Компоненты смеси титруют суммарно общим для них методом, а затем одно (или несколько) веществ анализируют другим (или другими) методами. Содержание лекарственного средства, определяемого по разности в трехкомпонентной смеси, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V_1 \cdot k_1 - (V_2 \cdot k_2 + V_3 \cdot k_3) \cdot T \cdot V_{\text{лф}}}{A},$$

где X — масса определяемого вещества, г; V_1 — объем титранта, пошедший на титрование суммы трех компонентов, мл; V_2 — объем титранта, пошедший на титрование второго вещества, мл; V_3 — объем титранта, пошедший на титрование третьего вещества, мл; k_1, k_2, k_3 — коэффициенты поправки на соответствующие титрованные растворы; T — титриметрический фактор пересчета общего титранта по вычисляемому по разности лекарственному средству, г/мл; $V_{\text{лф}}$ — объем жидкой лекарственной формы, мл; A — объем аликвотной доли, мл.

В фармакопейном 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 мазовой 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 средств 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 (% или г) вычисляют с учетом контрольного опыта по формулам:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{о.о.}} - V_{\text{к.о.}}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a}; \quad X(\text{г}) = \frac{(V_{\text{о.о.}} - V_{\text{к.о.}}) \cdot k \cdot T \cdot P}{a},$$

где $V_{\text{о.о.}}$ — объем титрованного раствора, израсходованный на титрование определяемого вещества, мл; $V_{\text{к.о.}}$ — объем титрованного раствора, израсходованный на титрование контрольного опыта, мл; P — масса порошка или мази, г; остальные обозначения см. выше.

При прямом ацидиметрическом титровании некоторых лекарственных средств (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 фармакопейном анализе проведение контрольного опыта в случае *обратного титрования* необходимо при:

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

Концентрацию определяемого вещества (% или г) вычисляют с учетом контрольного опыта по формулам:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V_{\text{о.о.}}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a}; \quad X(\text{г}) = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V_{\text{о.о.}}) \cdot k \cdot T \cdot P}{a},$$

где $V_{\text{к.о.}}$ — объем второго титранта, пошедший на титрование контрольного опыта, мл; $V_{\text{о.о.}}$ — объем второго титранта, пошедший на титрование основного опыта, мл; P — масса порошка или мази, г; остальные обозначения см. выше.

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

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V_{\text{о.о.}}) \cdot k \cdot T \cdot B \cdot 100}{a \cdot A};$$

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

где B — объем мерной колбы, мл; A — объем фильтрата, взятого на титрование, мл; P — масса порошка или мази, г; остальные обозначения см. выше.

Постановка контрольного опыта является обязательным этапом при титровании методом ацелирования. Концентрацию определяемого вещества вычисляют по формуле:

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

где $V_{\text{к.о.}}$ — объем стандартного раствора натрия гидроксида, пошедший на контрольный опыт, мл; $V_{\text{о.о.}}$ — объем стандартного раствора натрия гидроксида, пошедший на титрование уксусной кислоты, мл; остальные обозначения см. выше.

При *заместительном титровании*, т. е. титровании вещества, образующегося в результате реакции в количестве, эквивалентом 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.

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

ГЛАВА 2

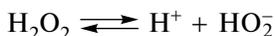
Водорода пероксид. Галогеносодержащие соединения. Натрия нитрит. Натрия тиосульфат

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

Водорода пероксид

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

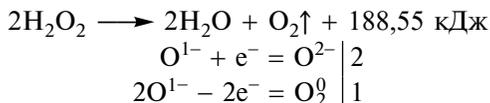
В отличие от воды водорода пероксид проявляет слабые кислотные свойства:



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



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



Процесс происходит на свету в присутствии катализаторов — марганца(IV) оксида, ионов тяжелых металлов, щелочи. Карбоновые кислоты и их амиды стабилизируют растворы водорода пероксида. В качестве стабилизатора раствора водорода пероксида 3% используют натрия бензоат.

Рассмотрим лекарственные препараты водорода пероксида:

- раствор перекиси водорода концентрированный (пергидроль) (*Solutio hydrogenii peroxydi concentrata*), содержание водорода пероксида 30%;
- раствор водорода пероксида (*Solutio hydrogenii peroxydi diluta*), содержание водорода пероксида 3%;
- магнезия пероксид (*Magnesii peroxydum*) — смесь магнезия пероксида и магнезия оксида;

- гидроперит (*Hydroperitum*) — комплекс водорода пероксида с мочевиной.

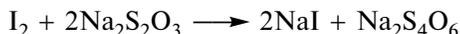
Окислительно-восстановительные свойства водорода пероксида используют для идентификации и количественного определения его в лекарственных препаратах. Так, реакция окисления водорода пероксида стандартным раствором марганца перманганата лежит в основе его прямого перманганатометрического количественного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



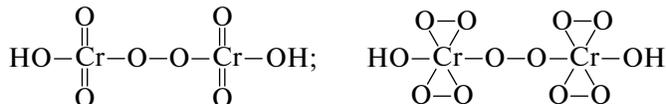
При взаимодействии с выраженными восстановителями (например, с калия йодидом) водорода пероксид ведет себя как окислитель:



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



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



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

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

Хранят лекарственные препараты водорода пероксида в прохладном, защищенном от света месте. Концентрированный раствор водорода пероксида опасен.

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

Производные галогенов

Неорганические лекарственные средства производных галогенов делятся на две группы.

1. ЛС свободного (в молекулярном состоянии) галогена — йода. Действие таких лекарственных средств, как известь хлорная (действующее вещество — кальция хлорид-гипохлорит), хлорамин и пантоцид (хлорпроизводные бензол-сульфамида), также основано на выделении молекулярного галогена — хлора. ЛС свободных галогенов применяют в качестве антисептиков. Используют и перорально при лечении атеросклероза, хронических воспалительных процессов в дыхательных путях, гипертиреоза и некоторых других заболеваний, для профилактики эндемического зоба.

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

Йод и его лекарственные препараты

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

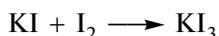
Йод (субстанция) представляет собой кристаллы черно-серого цвета с металлическим блеском (табл. 2.1). Природный йод состоит из одного стабильного изотопа с массовым числом 127.

Таблица 2.1

Свойства йода

Название (МНН, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Применение
<p>Йод (<i>Iodum</i>) I_2 Структурная формула: I—I М. м. — 253,8 А. м. — 126,9 Стабильный изотоп: ^{127}I</p>	<p>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 ч. 95% спирта, эфире и хлороформе</p>

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



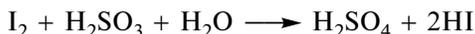
Йод, являясь свободным галогеном, обладает менее слабыми окислительными свойствами, чем хлор. Йод окисляет, в частности, сульфиды, сульфиты, тиосульфаты. Реакция йода с натрия тиосульфатом лежит в основе его количественного определения (см. ниже).

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

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

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

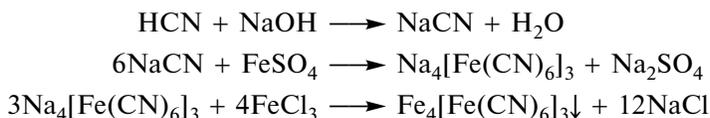
Примесь йодциана определяют по образованию железа(III) гексацианоферрата(II) — «берлинской лазури». Для ее обнаружения вначале навеску препарата растирают с водой и фильтруют; аликвотную часть фильтрата обесцвечивают от йода раствором сернистой кислоты или натрия гидросульфитом:



Йодистый циан реагирует с водой с образованием синильной и йодно-ватистой кислот:



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

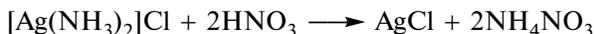


Так как примесь недопустима, именно отсутствие окрашивания будет свидетельствовать об отсутствии примеси йодциана в лекарственном веществе.

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

Далее к полученному раствору добавляют в избыточном количестве по отношению к галогенидам раствор серебра нитрата. В среде раствора аммиака серебра йодид и серебра бромид выпадают в осадок, а серебра хлорид растворяется с образованием комплексного соединения — диамминсеребра хлорида, $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}$. После фильтрования к бесцветному фильтрату добавляют избыток азотной кислоты концентрированной. При

наличии хлоридов в среде азотной кислоты появляется взвесь нерастворимого серебра хлорида:



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



Содержание йода в субстанции рассчитывают по формуле:

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

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

К лекарственным средствам, где действующим началом является молекулярный йод, можно отнести: раствор йода спиртовой 5% (табл. 2.2); раствор Люголя с глицерином; микройод.

Таблица 2.2

Состав и свойства раствора йода спиртового 5%

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

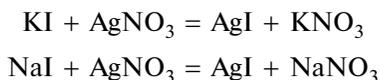
Спиртовой раствор устойчив за счет образующегося прочного калия трийодида, KI_3 , препятствующего взаимодействию йода со спиртом. Кроме того, калия йодид способствует лучшему растворению йода в спирте.

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

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

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

йодид, образовавшийся в эквивалентном количестве к йоду, после взаимодействия последнего с натрия тиосульфатом:



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

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

Применяют раствор йода главным образом наружно в качестве антисептического средства.

Хлороводородная кислота и хлороводородная кислота разведенная

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

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

Согласно ГФ, хлороводородная кислота концентрированная с содержанием хлороводорода в пределах 35,0–39,0% применяется в качестве вспомогательного вещества для приготовления ЛП, например хлороводородной кислоты разведенной (содержание хлороводорода 8,2–8,4%).

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



Выделяющийся хлор можно обнаружить по реакции с калия йодидом:



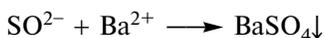
Анализ чистоты включает общие испытания (прозрачность, цветность, тяжелые металлы и др.) и испытания на специфические примеси (свободный хлор, сульфаты, сульфиты).

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

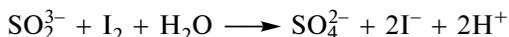


Оба ЛС — бесцветные прозрачные жидкости с кислой реакцией среды. Хлороводородная кислота — летучая жидкость, поэтому ее хранят в склянках с притертыми пробками.

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



Примесь сульфитов (недопустимую) открывают по реакции с йодом:



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



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

Расчет содержания водорода хлорида в препарате проводят по формуле:

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

Соли галогеноводородных кислот

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

Соли галогеноводородных кислот со щелочными металлами

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

Реакции осаждения и комплексообразования

Общей **реакций подлинности** хлоридов, бромидов и йодидов является их взаимодействие с серебра нитратом с образованием различно окрашенных осадков (табл. 2.4). При этом следует учесть, что серебра нитрат способен давать осадки не только с галогенидами, но и с другими

Таблица 2.3

**Лекарственные средства группы галогенидов
щелочных металлов**

Название (МНН, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Применение
Натрия фторид (<i>Natrii fluoridum</i>) <chem>NaF</chem> М. м. — 41,99	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Средство от кариеса; зубные пасты, таблетки детские для рассасывания
Натрия хлорид (<i>Natrii chloridum</i>) <chem>NaCl</chem> М. м. — 58,44	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Таблетки; порошки во флаконах; изотонические растворы в ампулах и флаконах; в составе физиологических растворов Рингера, Рингера—Локка и др.
Калия хлорид (<i>Kalii chloridum</i>) <chem>KCl</chem> М. м. — 74,56	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Применяют при гипокалиемии различной этиологии, аритмиях
Натрия бромид (<i>Natrii bromidum</i>) <chem>NaBr</chem> М. м. — 102,90	Белый кристаллический порошок или бесцветные прозрачные или непрозрачные кристаллы. Легко растворим в воде, гигроскопичен; растворим в спирте. Применяют при различных видах невращения и начальных формах артериальной гипертензии
Калия бромид (<i>Kalii bromidum</i>) <chem>KBr</chem> М. м. — 119,01	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте. Применяют при различных видах невращения и начальных формах артериальной гипертензии
Натрия йодид (<i>Natrii iodidum</i>) <chem>NaI</chem> М. м. — 149,89	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и глицерине. Применяют при гипертиреозе, эндемическом зобе, для профилактики радиоактивного поражения щитовидной железы
Калия йодид (<i>Kalii iodidum</i>) <chem>KI</chem> М. м. — 166,0	Бесцветные или белые кубические кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в глицерине, растворим в спирте. Применяют при гипертиреозе, эндемическом зобе, для профилактики радиоактивного поражения щитовидной железы

Таблица 2.4

Растворимость серебра галогенидов

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

веществами неорганической и органической природы. Так, с фосфатами образуется желтый осадок серебра фосфата, а с барбитуратами, никотиновой кислотой и некоторыми другими лекарственными средствами — осадки белого цвета. Кроме того, серебра нитрат может вступать не только в реакции обмена и комплексообразования, но и в окислительно-восстановительные реакции, где ион серебра выступает в роли окислителя и в результате восстанавливается до металлического серебра (реакции серебряного зеркала с препаратами группы альдегидов и другими восстановителями, например аскорбиновой кислотой и изониазидом).

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

Растворение некоторых осадков серебра галогенидов в различных реактивах делает фармакопейные испытания лекарственных средств изучаемой группы еще более специфичными.

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

Окислительно-восстановительные реакции

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

Таблица 2.5

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

Реагент	Определяемый анион	Состав осадка	Произведение растворимости, ПР	Использование в фармацевтическом анализе
AgNO ₃ (+ HNO ₃)	Cl ⁻	AgCl↓	1,78 · 10 ⁻¹⁰	Подлинность. Чистота. Количественное определение — аргентометрические методы
	Br ⁻	AgBr↓	4,9 · 10 ⁻¹³	Подлинность. Количественное определение — аргентометрические методы
	I ⁻	AgI↓	9,98 · 10 ⁻¹⁷	Подлинность. Количественное определение — аргентометрические методы
Pb(NO ₃) ₂	I ⁻	PbI ₂ ↓	8,7 · 10 ⁻⁹	Подлинность
Hg(NO ₃) ₂	I ⁻	HgI ₂ ↓		Количественное определение — меркуриметрия

Таблица 2.6

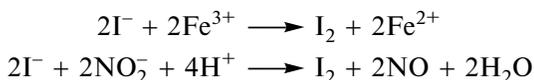
Восстановительные свойства галогенидов

Название галогенида	Уравнение полуреакции	Значение стандартного окислительно-восстановительного потенциала, E, В
Хлорид-ион	2Cl ⁻ - 2e ⁻ → Cl ₂	1,3590
Бромид-ион	2Br ⁻ - 2e ⁻ → Br ₂	1,0876
Йодид-ион	2I ⁻ - 2e ⁻ → I ₂	0,5360

Различия в проявлении восстановительных свойств галогенидов используют в фармацевтическом анализе препаратов изучаемой группы.

Реакции подлинности йодид-иона.

1) Для идентификации йодид-иона (самого сильного восстановителя в ряду галогенидов) используют слабые окислители, например FeCl₃ или NaNO₂:

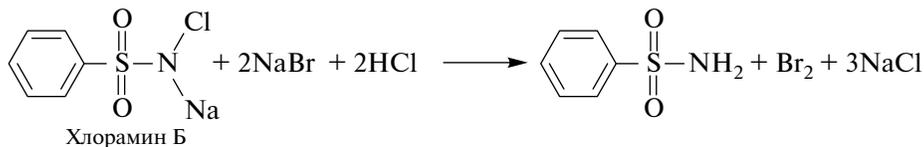


Выделяющийся йод извлекают в хлороформ. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

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



Реакции подлинности бромид-иона. Для образования свободного брома из бромид-иона требуются более сильные окислители, чем для йодид-иона, например хлорная вода или хлорами Б:



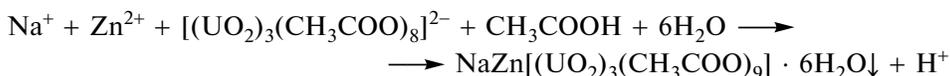
Выделившийся в результате реакции бром идентифицируют по окрашиванию слоя хлороформа в желто-бурый цвет.

Анализ индивидуальных лекарственных средств

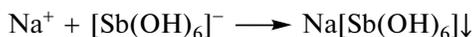
Натрия и калия хлориды

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

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



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



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



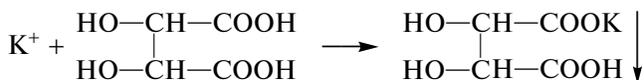
Осадок не растворяется в уксусной кислоте, растворяется в неорганических кислотах. В сильноокислой среде образуется нестойкая гексанитрокобальтовая кислота, $\text{H}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$, разлагающаяся в момент выделения.

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

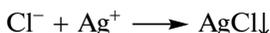
Проведению реакции мешают ионы аммония, также дающие с реактивом осадок. Для удаления ионов аммония соль калия предварительно прокаливает.

С раствором виннокаменной кислоты соли калия образуют осадок калия гидротартрата, который не растворяется в уксусной кислоте, но

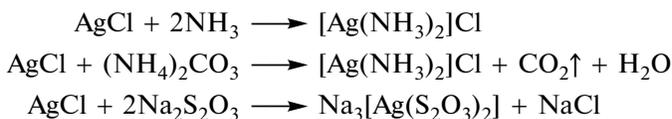
растворяется в неорганических кислотах и щелочах:



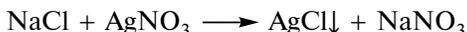
Хлорид-ион в данных лекарственных средствах определяют по взаимодействию с раствором серебра нитрата — образуется белый творожистый осадок:



Реакцию проводят в присутствии азотной кислоты в качестве вспомогательного реактива, в котором не растворяются галогениды серебра. В отличие от бромида и йодида серебра хлорид легко растворяется в растворах аммиака, натрия карбоната и натрия тиосульфата:



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

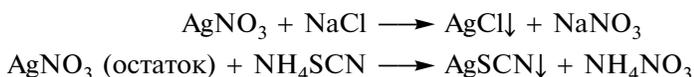


Затем после полного осаждения хлорид-ионов выпадает красно-оранжевый осадок серебра хромата:



Обязательное условие проведения методики — нейтральная или слабощелочная реакция среды (pH 7,0–10,0). Иначе в кислой среде хромат-ион переходит в дихромат-ион, и чувствительность индикатора резко понижается.

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



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

цов, $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$), которые с избыточной каплей аммония тиоцианата образуют комплексные соли красного цвета:



Натрия и калия бромиды

Эти ЛС представляют собой белые кристаллические порошки, хорошо растворимые в воде; реакция среды их 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 натрия и калия бромиды (как и хлориды) — сильные электролиты. Бромиды с раствором серебра нитрата образуют желтоватый творожистый осадок:

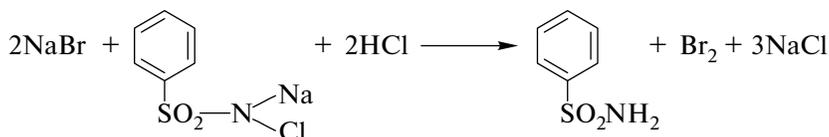


Серебра бромид в отличие от серебра хлорида не растворяется в растворе аммония карбоната и трудно растворяется в избытке концентрированного раствора аммиака:



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

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

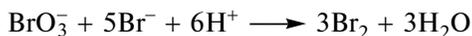


Анализ чистоты. Специфическими примесями в калия и натрия бромидах могут быть ионы йодидов, бария, кальция, броматов. Йодиды определяют с помощью слабого окислителя, каким является железа(III) хлорид, не окисляющий бромиды:



Выделяющийся йод обнаруживают в присутствии крахмала по возникновению синего окрашивания.

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



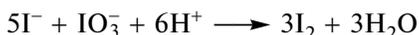
Количественное определение калия и натрия бромидов (как и калия и натрия хлоридов) по ГФ проводят методом прямого аргентометрического титрования по Мору.

Натрия и калия йодиды

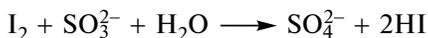
Эти ЛС представляют собой бесцветные или белые кристаллические порошки; они гигроскопичны, отсыревают на влажном воздухе. Являясь восстановителями, вступают в реакцию с кислородом воздуха, выделяя при этом йод, вследствие чего порошки и растворы данных лекарственных средств желтеют при неправильном хранении.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

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

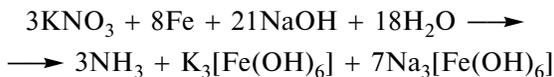
Йодноватую кислоту, тиосульфаты и сульфиты определяют в одной пробе. Для этого к раствору препарата добавляют серную кислоту разбавленную и крахмал. По условию ФС в течение 30 с не должно появиться синее окрашивание, заметное при рассматривании жидкости по оси пробирки. При наличии йодноватой кислоты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



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

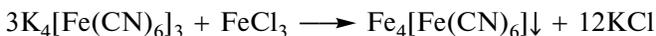


Для определения примеси нитратов (недопустимой) их восстанавливают до аммиака кипячением испытуемого раствора с железными опилками в щелочной среде:



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

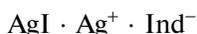
Примесь цианидов (недопустимую) определяют по реакции образования гексацианоферрата(II) железа(III) — «берлинской лазури»:



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

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

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



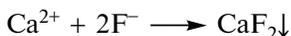
Наряду с аргентометрическим возможно применение и других методов количественного определения йодидов (перманганатометрия и другие окислительно-восстановительные методы).

Натрия фторид

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

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

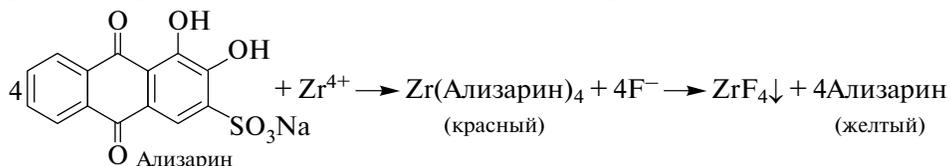
С солями бария и кальция фториды дают белый осадок:



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



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



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

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

В среде уксусной кислоты ледяной натрия фторид становится сопряженной кислотой:



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



Далее происходит титрование первой ионной пары:



Сокращенное уравнение титрования натрия фторида:



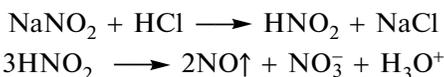
Конец титрования определяют с помощью индикатора кристаллического фиолетового. Расчет количественного содержания натрия фторида проводят по формуле:

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

Натрия нитрит

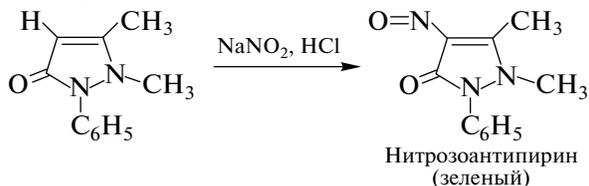
Представляет собой белые или белые со слабым желтоватым оттенком кристаллы. Гигроскопичен. Водный раствор имеет слабо щелочную реакцию вследствие гидролиза. Дает качественные реакции на катион натрия и нитрит-ион.

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



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

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

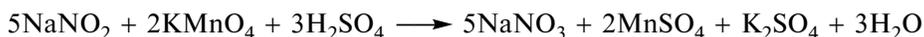


Нитриты можно идентифицировать по взаимодействию с дифениламином в среде серной кислоты концентрированной (возникает синее окрашивание).

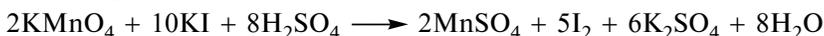
При нанесении капли подкисленного раствора, содержащего нитрит-ион, на бумагу, пропитанную калия йодидом и крахмалом, появляется пятно синего цвета (реакция йода):



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



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



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

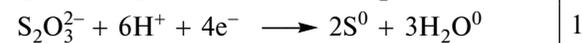
Натрия нитрит назначают внутрь, подкожно и внутривенно (в виде 1% раствора) как коронарорасширяющее средство при стенокардии.

Натрия тиосульфат

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

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

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

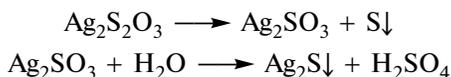


Реакции с хлороводородной кислотой и серебра нитратом ГФ использует в качестве испытаний **подлинности** натрия тиосульфата.

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

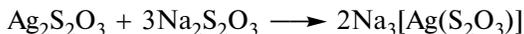


Затем серебра тиосульфат разлагается в результате внутримолекулярной окислительно-восстановительной реакции до серебра сульфида:



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

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

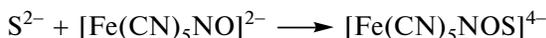


Натрия тиосульфат взаимодействует также с солями Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} . Эти реакции (как и взаимодействие с серебра нитратом) идут в два этапа: солеобразование и окисление-восстановление.

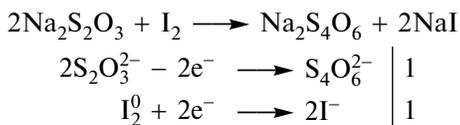
Подлинность натрия тиосульфата можно подтвердить реакцией с железа хлоридом, по образованию фиолетового быстро исчезающего окрашивания.

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

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



Фармакопейный метод количественного определения натрия тиосульфата — йодометрия:



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

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

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

Препараты кальция, магния, бария, бора, алюминия, углерода, кремния, германия

Препараты неорганической природы производные 12, 13, 14-й групп таблицы Д. И. Менделеева занимают важное место в арсенале лекарственных средств. Среди них такие незаменимые препараты, как плазмозамещающие растворы Рингера и ныне находящиеся в центре внимания многих научных центров мира фуллерены, элементарорганические соединения на основе германия. Кроме того, внедрение в практику фармацевтического анализа таких современных физических и физико-химических методов, как атомно-адсорбционная и атомно-эмиссионная спектроскопия, позволяет оптимизировать анализ качества многокомпонентных лекарственных препаратов изучаемых групп.

Подгруппа бериллия

Среди лекарственных средств неорганической природы, относящихся к 12 группе (главной подгруппе II группы периодической системы Д. И. Менделеева), большинство являются соединениями магния и кальция. Некоторые из них, например магния сульфат, применяют в индивидуальных лекарственных формах, другие — в лекарственных смесях. Стронция хлорид — препарат, содержащий радиоактивный изотоп, ^{89}Sr , используется в онкологии. Бария сульфат является рентгеноконтрастным средством. Препаратов бериллия нет из-за высокой токсичности соединенный элемента. Краткие сведения о неорганических препаратах изучаемой группы приведены в табл. 3.1.

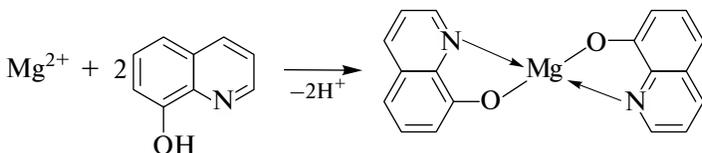
Реакции подлинности ионов магния

1. *Образование осадка магний-аммоний фосфата* (см. с. 107).
2. *Реакции с органическими реагентами.* Катион магния взаимодействует со многими органическими реактивами с образованием окрашенных продуктов. Так, катион магния взаимодействуя с арилметановыми красителями, азокрасителями, ализарином и другими красителями, меняет их цвет (это обстоятельство используют в количественном комплексометрическом определении, а также фотометрическом определении ионов магния).

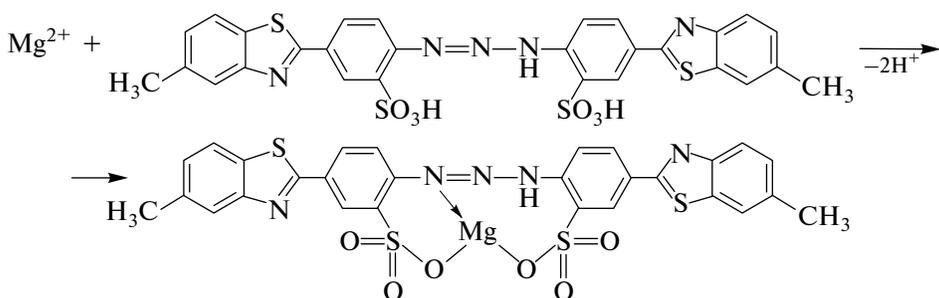
Неорганические лекарственные средства подгруппы бериллия

Название (МНН, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Применение
Магния гидроксид <i>(Magnesii hydroxidum)</i> $Mg(OH)_2$ М. м. — 58,32	Белый или почти белый мелкий аморфный порошок, практически нерастворим в воде, растворим в разбавленных кислотах. Компонент антацидных средств.
Магния карбонат. Магния карбонат гидрат <i>(Magnesii subcarbonas hydricus).</i> Магния карбонат основной или средний гидратированный $MgCO_3$ М. м. — 84,32	Белый или почти белый рыхлый порошок. Легко растворим в хлороводородной кислоте разведенной с выделением пузырьков газа, умеренно растворим в уксусной кислоте разведенной, практически нерастворим в воде и спирте
Магния сульфат <i>(Magnesii sulfas)</i> $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ М. м. — 246,47	Белый порошок или бесцветные призматические кристаллы, выветривается на воздухе. Легко растворим в воде, очень легко — в кипящей воде, практически нерастворим в спирте. Гипотензивное (в виде инъекций) и слабительное (при приеме внутрь) средство
Магния хлорид <i>(Magnesii chloridum)</i> $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ М. м. — 203,33	Бесцветные кристаллы, гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте. Компонент плазмозамещающих растворов
Кальция карбонат <i>(Calcii carbonas)</i> $CaCO_3$ М. м. — 100,09	Белый или почти белый порошок. Практически нерастворим в воде; растворим в хлороводородной и азотной кислотах с выделением углекислого газа. Компонент антацидных средств
Кальция сульфат жженный <i>(Calcii sulfas ustus)</i> $CaSO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ М. м. — 145,15	Сухой мелкий аморфный порошок белого или сероватого цвета. Очень мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Применяют для изготовления гипсовых повязок
Кальция хлоридгексагидрат <i>(Calcii chloridum hexahydricum)</i> $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ М. м. — 219,10	Бесцветные призматические кристаллы без запаха. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте. Гигроскопичен, на воздухе расплывается. Противоаллергическое, противовоспалительное, гемостатическое средство
Бария сульфат <i>(Barii sulfas)</i> $BaSO_4$ М. м. — 233,39	Белый или почти белый порошок. Практически нерастворим в воде, кислотах, щелочах, органических растворителях. Рентгеноконтрастное средство

1) С 8-оксихинолином катион Mg^{2+} образует прочный хелатный комплекс в виде кристаллов желто-зеленого цвета:

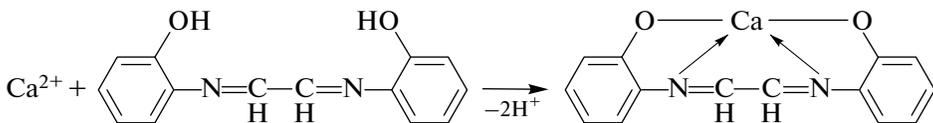


2) При добавлении к нейтральному или слегка подкисленному раствору соли магния раствора титанового желтого при слабом подщелачивании появляется ярко-красное помутнение, которое постепенно оседает, образуя ярко-красный осадок:

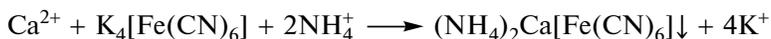


Реакции подлинности ионов кальция

1. *Образование осадка кальция оксалата* (см. с. 106).
2. *Окрашивание пламени* (см. с. 106).
3. *Реакция с глиоксаль-бис-(2-гидроксианилом)*. К нейтральному раствору соли кальция добавляют спиртовой раствор глиоксаль-бис-(2-гидроксианила), небольшое количество аммиака и раствора натрия карбоната. Встряхивают в делительной воронке с хлороформом; слой хлороформа окрашивается в красный цвет:

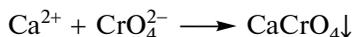


4. *Реакция с калия гексацианоферратом(II)*. При добавлении к раствору соли кальция уксусной кислоты и раствора калия гексацианоферрата(II) раствор остается прозрачным. Последующее добавление аммония хлорида приводит к образованию белого кристаллического осадка:



5. *Образование кальция хромата*. Концентрированные растворы солей кальция с хроматами образуют желтый кристаллический осадок каль-

ция хромата, растворимый при разбавлении водой и встряхивании, а также при добавлении уксусной кислоты:



Следует отметить относительно высокую растворимость кальция хромата, поэтому реакцию проводят только с концентрированными растворами солей кальция.

Соли магния, кальция и бария образуют также нерастворимые фториды, карбонаты.

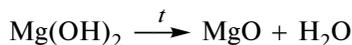
Анализ индивидуальных лекарственных средств

Магния гидроксид

Подлинность

1) Навеску препарата растворяют в разбавленной азотной кислоте для получения ионов магния. Затем избыток кислоты нейтрализуют раствором натрия гидроксида и проводят реакцию подлинности на катион магния с раствором натрия гидрофосфата (см. выше).

2) Определением подлинности и одновременно испытанием чистоты препарата является определение потери в массе при прокаливании:



Например, если прокаливают 1 моль препарата (~ 58 г вещества), то выделяется 1 моль воды (~ 18 г); потеря в массе составит:

$$X(\%) = \frac{18}{58} \cdot 100\% = 31\%$$

Чистота препарата. В качестве примесей определяют вещества, растворимые в воде, вещества, нерастворимые в уксусной кислоте, хлориды, сульфаты, мышьяк, кальций, железо, тяжелые металлы.

Для определения веществ, растворимых в воде, навеску препарата взбалтывают с водой, кипятят и фильтруют. Фильтрат упаривают досуха и остаток взвешивают.

При определении веществ, нерастворимых в уксусной кислоте, навеску препарата кипятят в уксусной кислоте и фильтруют. Нерастворившийся остаток высушивают, прокаливают и взвешивают.

Примесь соединений кальция определяют в уксуснокислой вытяжке из препарата по реакции с аммония оксалатом.

Примеси хлоридов, сульфатов, мышьяка, железа и тяжелых металлов определяют в соответствии с общими фармакопейными статьями на указанные примеси.

Количественное определение — комплексометрия; среда — аммиачный буферный раствор; индикатор — кислотный хром черный специальный.

Магния карбонат гидрат

Содержание действующего вещества в пересчете на MgO в пределах 40,0–45,0%.

Подлинность. Катионы Mg^{2+} определяют так же, как и в магния гидроксиде (см. выше).

Карбонат-ион идентифицируют по реакции с кислотами — наблюдается вспенивание из-за выделяющегося углекислого газа, который вызывает помутнение известковой воды.

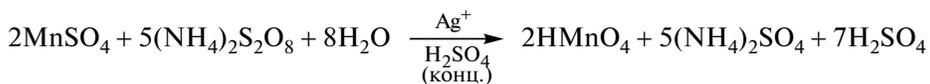
Чистота и количественное определение также аналогичны таковым у магния гидроксида (см. выше).

Магния сульфат

Подлинность. Препарат легко растворим в воде, поэтому подлинность его проводят по соответствующим реакциям на катионы Mg^{2+} и SO_4^{2-} .

Чистота. В препарате определяют предел кислотности и щелочности титриметрически (титрант — 0,01 М раствор натрия гидроксида; индикатор — фенолфталеин). Примеси хлоридов, железа, тяжелых металлов, мышьяка определяют по соответствующим общим статьям ГФ.

Специфической примесью в препарате являются соединения марганца. Для определения примеси к раствору добавляют серную кислоту концентрированную (среда), раствор серебра нитрата (катализатор) и аммония персульфат для окисления соединений марганца до перманганата:



Параллельно проводят контрольный опыт с водой и теми же реактивами.

Оба раствора помещают в одинаковые пробирки и в пробирку с контрольным опытом добавляют по каплям 0,01 М раствор до тех пор, пока интенсивность окрашивания, обусловленная ионами MnO_4^- , в обеих пробирках не уравнивается. По объему затраченного 0,01 М раствора можно судить о количестве примеси соединений марганца в препарате.

Количественное определение — комплексометрия; среда — аммиачный буферный раствор, индикатор — кислотный хром черный специальный.

Магния хлорид

Подлинность. Препарат легко растворим в воде, поэтому подлинность его проводят по соответствующим реакциям на катионы Mg^{2+} и Cl^- .

Чистота. В препарате определяют предел кислотности или щелочности, а также примеси железа, тяжелых металлов и мышьяка так же, как в магния сульфате (см. выше). В препарате определяют также примеси бромидов, сульфатов, алюминия, кальция, натрия.

Содержание бромидов определяют с помощью спектрофотометрии. Для этого к испытуемому раствору препарата добавляют раствор фенолового красного, раствор хлорамина и немедленно встряхивают. Выделившийся в результате реакции бромида с хлорамином молекулярный бром разрывает сопряженные двойные связи хромофорной группы индикатора.

В результате интенсивность окрашивания раствора уменьшается. Затем избыток хлорамина убирают добавлением раствора натрия тиосульфата. Оптическую плотность полученного раствора измеряют при $\lambda = 590$ нм, используя в качестве раствора сравнения воду. Параллельно готовят контрольный опыт с раствором калия бромида в тех же условиях и измеряют оптическую плотность при $\lambda = 590$ нм. При этом значение оптической плотности испытуемого раствора не должно быть выше, чем у раствора в контрольном опыте.

Примесь соединений алюминия определяют с помощью флуориметрии. Для этого испытуемый раствор препарата в ацетатном буферном растворе (рН 6,0) помещают в делительную воронку с хлороформным раствором 8-оксихинолина и встряхивают. Аналогично поступают с растворами стандартного образца и контрольного опыта. Далее измеряют интенсивность флуоресценции полученных растворов. Определение основано на том, что ион алюминия с 8-оксихинолином образует комплексное соединение ярко-желтого цвета с интенсивной зеленой флуоресценцией, экстрагируемое в органические растворители.

Примесь ионов кальция в испытуемом растворе определяют по реакции с аммония оксалатом; параллельно проводят такое испытание с раствором стандартного образца. Далее сравнивают интенсивность опалесценции в полученных растворах.

Примесь ионов калия определяют с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии.

Количественное определение — комплексометрия; среда — аммиачный буферный раствор; индикатор — кислотный хром черный специальный.

Кальция карбонат

Подлинность. Навеску препарата растворяют в уксусной кислоте (при этом наблюдается характерное для карбонатов вспенивание: выделяющийся газ вызывает помутнение известковой воды), далее проводят реакцию на ион кальция с аммония оксалатом (см. выше).

Чистота. Примеси веществ, нерастворимых в уксусной кислоте, хлоридов, сульфатов, мышьяка, железа и тяжелых металлов определяют так же, как в магнезия гидроксиде (см. выше).

Специфическими примесями в препарате являются соединения бария, а также магнезия и щелочных металлов.

Для определения соединений бария навеску препарата растворяют в уксусной кислоте и к полученному раствору добавляют насыщенный раствор кальция сульфата. Опалесценция полученного раствора (из-за возможного образования бария сульфата) не должна быть интенсивнее, чем у полученного ранее уксуснокислого раствора, смешанного с дистиллированной водой в соотношении 1 : 1.

Определение соединений магнезия и щелочных металлов проводят следующим образом: навеску препарата (1 г) растворяют в хлороводородной кислоте разбавленной, затем добавляют воду, аммония хлорид и метиловый

красный. Потом добавляют раствор аммиака до изменения окраски индикатора и небольшой избыток реактива. Раствор нагревают до кипения и добавляют к нему горячий раствор аммония оксалата. При этом ионы кальция полностью выпадают в осадок в виде кальция оксалата. Через 4 ч раствор фильтруют, подкисляют серной кислотой, выпаривают досуха и прокалывают до постоянной массы. Масса остатка должна быть не более 7,5 мг.

Количественное определение — метод комплексонометрии.

1) Навеску препарата растворяют в соляной кислоте при нагревании, нейтрализуют раствором натрия гидроксида, добавляют аммиачный буферный раствор и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата; индикатор — хромовый темно-синий.

2) Навеску препарата растворяют в соляной кислоте, добавляют воду, кипятят, охлаждают, добавляют избыток натрия гидроксида. Титрант — 0,1 М раствор натрия эдетата; индикатор — кальконкарбоновая кислота.

Кальция хлорид гексагидрат

Подлинность. Препарат дает характерные реакции на ионы кальция и хлорида.

Чистота. Специфическими примесями в препарате являются соединения алюминия, железа, фосфатов, бария, магния и щелочных металлов.

Примесь соединений алюминия определяют методом флуориметрии (см. «Магния хлорид»).

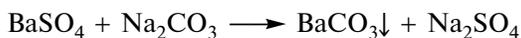
Примеси соединений бария, магния и щелочных металлов определяют так же, как в кальция карбонате (см. выше).

Количественное определение. Метод комплексонометрии (см. «Кальция карбонат»).

Бария сульфат

Бария сульфат используют с единственной целью — как рентгеноконтрастное средство для исследования желудочно-кишечного тракта в дозах от 100 г и выше. Применение препарата основано на том, что бария сульфат, являясь непрозрачным для рентгеновских лучей, не растворяется в средах желудочно-кишечного тракта. Требования к качеству бария сульфата учитывают токсичность растворимых солей бария в сочетании с высокими дозами препарата.

Подлинность. Бария сульфат практически нерастворим в воде, кислотах и щелочах, взаимодействует с карбонатами. Для определения подлинности 1 г субстанции кипятят с раствором карбоната натрия:



Затем осадок карбоната бария отфильтровывают и в фильтрате определяют сульфат-ионы по реакции с растворимой солью бария, в результате которой выпадает белый осадок:



Далее осадок на фильтре обрабатывают раствором хлороводородной кислоты. При этом карбонат бария растворяется:



После фильтрования в растворе определяют ион Ba^{2+} реакцией с серной кислотой:



Чистота. В препарате определяют примеси веществ, растворимых в кислотах, растворимых солей бария, сульфидов, хлоридов, сульфатов, железа, фосфатов, сульфитов и других восстанавливающих веществ, тяжелых металлов, мышьяка.

Для определения веществ, растворимых в кислотах, навеску субстанции кипятят в растворе уксусной кислоты ледяной, охлаждают, фильтруют и аликвотную часть фильтрата упаривают и высушивают до постоянной массы; потеря в массе не должна составлять более 0,3%.

В этом же фильтрате определяют примесь растворимых солей бария по реакции с серной кислотой.

Обнаружение примеси сульфидов проводят при кипячении субстанции с раствором хлороводородной кислоты; образующиеся пары не должны вызывать потемнение фильтровальной бумаги, пропитанной раствором свинца ацетата; бумага не должна темнеть из-за образования свинца сульфида в течение определенного времени.

Примеси хлоридов и сульфатов определяют в водной вытяжке из препарата по реакциям с растворами серебра нитрата и бария хлорида соответственно.

Примесь железа определяют в фильтрате, полученном при кипячении препарата с хлороводородной кислотой. Фильтрат не должен давать положительных реакций на железо в соответствии с ОФС «Железо» с тиогликолевой или сульфосалициловой кислотами.

Примесь фосфатов определяют в азотнокислой вытяжке из препарата по реакции с аммония молибдатом:



Сульфиты и другие восстановители обнаруживают по реакции с раствором калия перманганата в кислой среде. При этом водная вытяжка, полученная кипячением препарата с водой, не должна обесцвечивать раствор калия перманганата в течение определенного времени:



Примесь мышьяка определяют в соответствии с ОФС «Мышьяк».

Количественное определение проводят одним из вариантов гравиметрического метода. Для этого навеску препарата кипятят в растворе хлороводородной кислоты, фильтруют, осадок промывают водой, высушивают, прокаливают и взвешивают. Масса должна составлять не менее 97,5% от исходной.

Подгруппа бора

Препараты бора

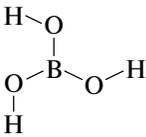
К лекарственным средствам, содержащим бор, относятся борная кислота и натрия тетраборат. Они входят в состав препаратов для местного и наружного применения: водных и спиртовых растворов борной кислоты; глазных капель борной кислоты и цинка сульфата; ушных капель Отиндол (борная кислота + прокаин); пасты Теймурова (борная кислота + метенамин + тальк + натрия тетраборат + салициловая кислота + свинца ацетат + формальдегид + цинка оксид); аэрозоля для наружного применения Олазол (бензокаин + борная кислота + облепиховое масло + хлорамфеникол) и ряда других.

Борная кислота

Основные характеристики борной кислоты представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

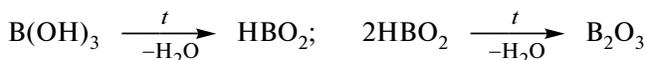
Характеристика борной кислоты

Название (МНН, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Применение
<p>Борная кислота (<i>Boric acid</i>) H_3BO_3 или $B(OH)_3$</p>  <p>М. м. — 61,84</p>	<p>Белый кристаллический порошок, или блестящие жирные на ощупь пластинки, или мелкий кристаллический порошок без запаха. Плотность: 1,435 (15 °С)</p>

Борная кислота — слабая одноосновная кислота. Кислотные свойства обусловлены не отщеплением протона (H^+), а присоединением гидроксид-иона:



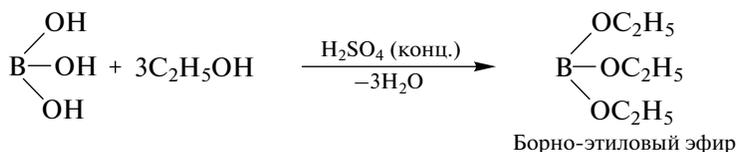
Прокаливание борной кислоты приводит сначала к образованию стеклообразной метаборной кислоты, HBO_2 , затем борного ангидрида, B_2O_3 , — тугоплавкого стеклообразного вещества или белых кристаллов:



Подлинность

1. *Подтверждение кислотных свойств.* При добавлении к водному раствору препарата нескольких капель раствора метилового красного должно появиться оранжево-красное окрашивание.

2. *Образование борно-этилового эфира.* Навеску вещества растворяют в кипящем этиловом спирте 96%, добавляют серную кислоту концентрированную, перемешивают и поджигают — смесь горит пламенем с зеленой окантовкой (борно-этиловый эфир):



3. *Реакция с куркумином (образование розоцианина).* Борная кислота взаимодействует со многими красителями (антрахиноном, хинализарином, ализариновым красным и др.), образуя комплексные соединения, отличающиеся по цвету от исходных веществ. Эти реакции используют не только для качественного, но и для количественного спектрофотометрического анализа борной кислоты.

При нанесении на фильтровальную бумагу, пропитанную куркумином (желто-оранжевого цвета), нескольких капель борной кислоты образуется розоцианин (розового цвета); при дальнейшем добавлении нескольких капель аммиака цвет меняется на зеленый, переходящий в черный:



Количественное определение. Алкалиметрическое количественное определение борной кислоты не может быть достоверным из-за ее слабой диссоциации. Однако с глицерином, маннитом, фруктозой и другими полиолами борная кислота образует комплексные соединения, обладающие более выраженными кислотными свойствами. Ниже приведены значения pK_a борной кислоты и ее комплексов с некоторыми полиолами.

Борная кислота — 9,2

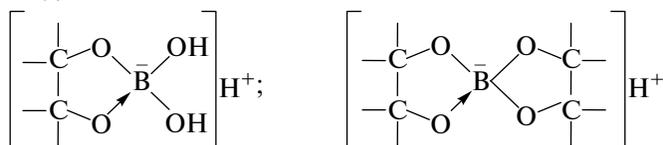
Борная кислота + маннит (1 М раствор) — 4,0

Борная кислота + фруктоза (1 М раствор) — 4,0

Борная кислота + глицерин (1 М раствор) — 6,5

Борная кислота + глицерин (3,5 М раствор) — 5,7

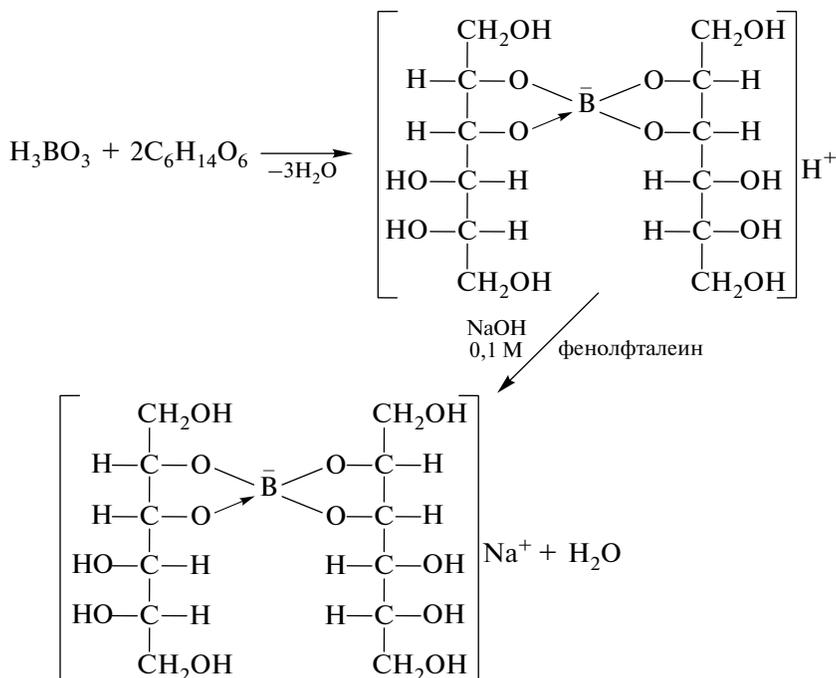
Преимущественно образуются следующие комплексные соединения, являющиеся одноосновными кислотами:



В соответствии с ГФ, количественное определение борной кислоты проводят в среде раствора маннита 20%:

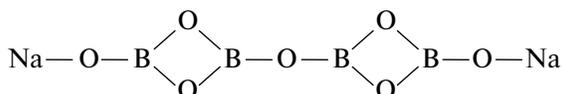


Образовавшееся при этом комплексное соединение титруют стандартным раствором натрия гидроксида; индикатор — фенолфталеин:

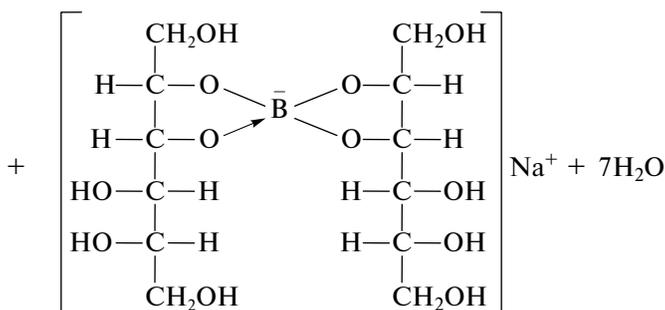
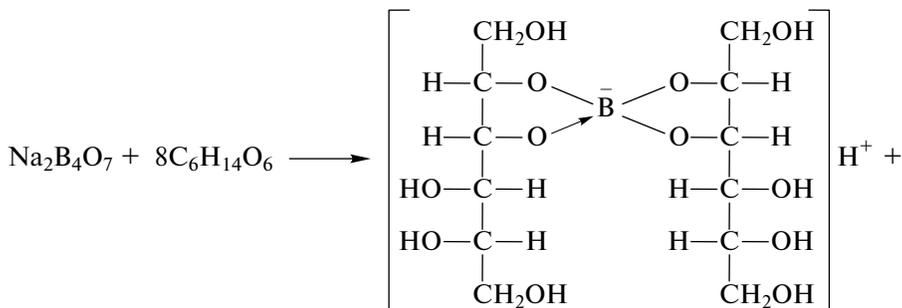


Натрия тетраборат, или бора

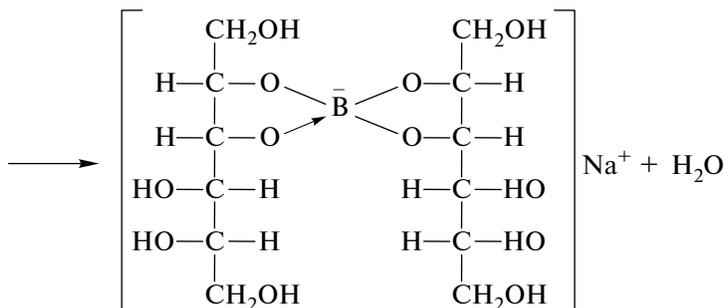
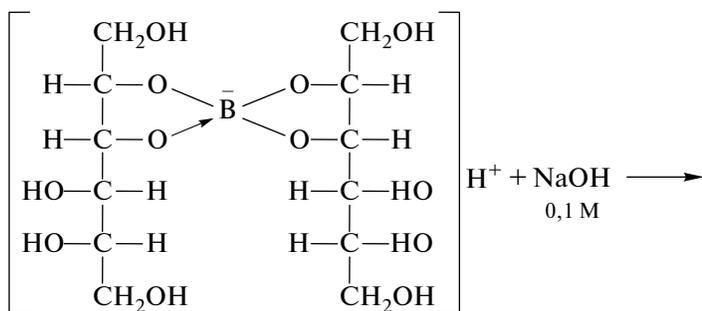
Субстанция представляет собой кристаллогидрат натриевой соли тетраборной кислоты — $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$:



Количественное определение натрия тетрабората можно провести и методом прямой заместительной алкалиметрии. Для этого навеску препарата добавляют к раствору маннита:



Затем образовавшуюся кислоту оттитровывают стандартным 0,1 М раствором натрия гидроксида (индикатор — фенолфталеин):



Препараты алюминия

В России препараты алюминия (алюминия оксид, алюминия гидроксид, алюминия фосфат) входят, главным образом, в состав антацидных средств, являющихся лекарственными смесями, например гастал, алмагель, фосфалюгель и др. Исключением являются алюмокалиевые квасцы для наружного применения.

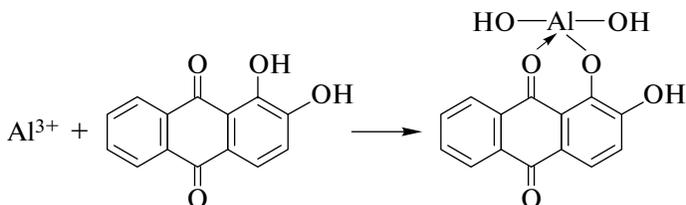
Подлинность

1. *Взаимодействие с раствором натрия гидроксида* (см. с. 102).

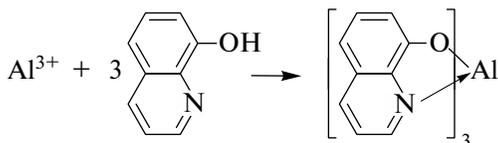
2. *Образование кобальта алюмината — «тенаровой сини»*. На полоску фильтровальной бумаги наносят 1–2 капли раствора препарата в серной кислоте и 1–2 капли раствора кобальта нитрата. Бумагу подсушивают, помещают в фарфоровый тигель и прокалывают на газовой горелке. Образуется зола синего цвета — «тенарова синь»:



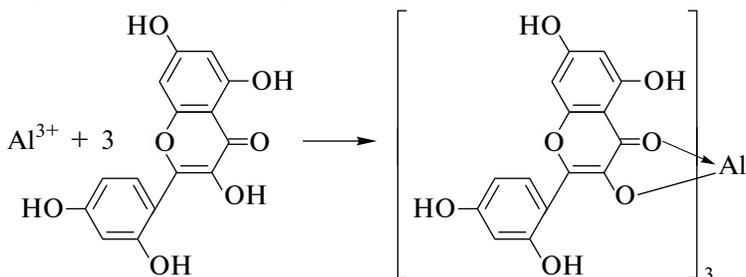
3. *Реакция с ализарином*. Ализарин, 1,2-диоксиантрахинон, с катионом Al^{3+} в среде аммиака образует малорастворимые комплексные соединения ярко-красного цвета (алюминиевый лак):



4. *Реакция с 8-оксихинолином*. 8-оксихинолин с катионом Al^{3+} при pH 4,5–10,0 образует малорастворимое комплексное соединение, экстрагируемое органическими растворителями (хлороформ, ацетон, спирт). Экстракты окрашены в желтый цвет с интенсивной зеленой флуоресценцией.

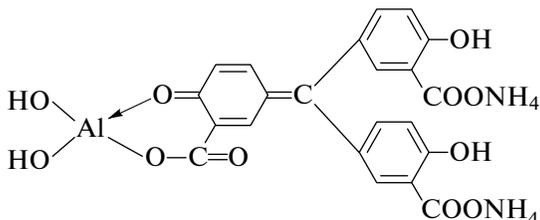


5. *Реакция с морином*. При добавлении морины, 3,5,7,2',4'-пентагидроксифлавона, к щелочному раствору препарата появляется насыщенное желтое окрашивание из-за образования комплексного соединения:

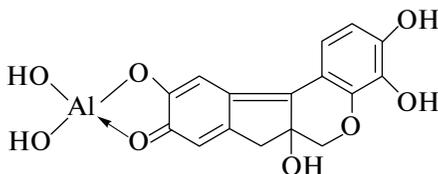


При дальнейшем подкислении раствора избытком уксусной кислоты появляется интенсивная желто-зеленая флуоресценция.

6. *Реакция с алюминоном.* Алюминон представляет собой среднюю аммонийную соль ауриINTRИКАРБОНОВОЙ кислоты. В среде уксусной кислоты или аммиака с алюминием образует комплекс красного цвета:



7. *Реакция с гематеином.* Гематеин, 3,4,6а,10-тетрагидрокси-6,7-дигидроиндено[2,1-с]хромен-9-он, образует с алюминием комплекс синего цвета:



Кроме указанных выше реакций катионы алюминия взаимодействуют в растворах с натрия гидрофосфатом с образованием белого алюминия фосфата; с натрия ацетатом с образованием осадка $\text{Al}(\text{OH})_2\text{CH}_3\text{COO}$ белого цвета и другими реагентами неорганической и органической природы.

Подгруппа углерода

Углерод относится к абсолютным биогенным элементам, кремний и германий — к специальным биогенным элементам. Велика роль соединений указанных элементов в создании лекарственных препаратов и медицинских материалов. Так, аллотропные виды элементарного углерода (активированный уголь и фуллерены) являются самостоятельными лекарственными препаратами, а графен показал свои возможности в создании средств доставки лекарств и прочных имплантов. Неорганические соединения углерода — натрия гидрокарбонат и магния карбонат основной входят в состав распространенных лекарственных препаратов. Например, натрия гидрокарбонат является важным компонентом плазмозамещающего раствора Рингера, а магния карбонат основной — многих антацидных средств.

Широкое применение в медицине имеют и соединения кремния. Силиконовые материалы используют для создания искусственных клапанов сердца и сосудов. Кремния диоксид применяют в качестве наполнителя в лекарственных формах; полидиметилсилоксан (в сочетании с кремния диоксидом) входит в состав препарата Симетикон.

Германий относится к микроэлементам, содержащимся в печени, селезенке, поджелудочной железе и других органах человека. В 1928 г. была установлена противоопухолевая активность неорганических соединений германия, а в 1960-х гг. были получены водорастворимые сесквиоксиды германия, ставшие основой современных противоопухолевых средств.

Препараты элементарного углерода

Уголь активированный (*Carbo activatus*).

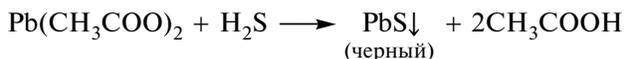
Уголь из растительного сырья

Применяется в качестве адсорбента токсинов, в том числе при гемоперфузии. Уникальность его как сорбента заключается в огромном количестве пор, за счет чего он имеет большую удельную поверхность: 1 г угля активированного может иметь поверхность от 500 до 1500 м². Препарат, отвечающий требованиям ГФ, представляет собой черный порошок, без зернистости. Практически нерастворим в воде, спирте 96%, хлороформе и ацетоне. При нагревании до красноты горит бесцветным пламенем.

В угле активированном определяют ряд примесей: вещества, растворимые в воде; растворимые в кислотах; растворимые в щелочах; растворимые в спирте. Для определения указанных примесей из угля собирают соответствующие вытяжки (водную, кислотную, щелочную, спиртовую). Затем вытяжки выпаривают, высушивают и взвешивают сухие остатки.

Примеси окрашенных веществ определяют в растворе натрия гидроксида при сравнении с эталоном цветности GY₄.

Примесь сульфидов определяют в вытяжке из препарата хлороводородной кислотой. При наличии сульфидов образуется сероводород, улавливаемый в парах вытяжки раствором свинца ацетата на фильтровальной бумаге. Потемнение бумаги указывает на наличие данной примеси:

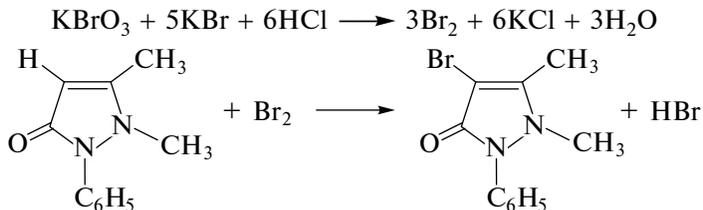


Примеси железа, свинца, цинка, меди определяют с помощью атомно-адсорбционной спектрометрии (ААС), а примесь меди — с помощью спектрометрии в пламени.

Важнейшим испытанием качества активированного угля является определение его адсорбционной способности. Обычно анализ проводят, пропуская раствор какого-либо вещества с известной концентрацией через навеску препарата. Далее определяют адсорбционную способность препарата с пересчетом на 100 г угля активированного.

По методике ФС к 0,300 г угля активированного добавляют 25,0 мл раствора феназона 10 мг/мл (антипирина), встряхивают 15 мин и фильтруют, отбрасывая первые 5 мл фильтрата. К 5,0 мл фильтрата добавляют 0,5 г калия бромида, 10 мл хлороводородной кислоты разбавленной и 0,1 мл раствора метилового красного в качестве индикатора. Титруют медленно (1 каплю каждые 15 с) 0,0167 М (0,1 н.) раствором калия бромата до исчезновения красного окрашивания. Параллельно проводят

контрольный опыт с 5,0 мл раствора феназона 10 мг/мл:



Адсорбционную способность угля в граммах феназона на 100 г субстанции вычисляют по формуле:

$$X = \frac{25 \cdot (V_0 - V_1) \cdot k \cdot 2,353 \cdot G}{5 \cdot a_1 \cdot 1000 \cdot L} = \frac{(V_0 - V_1) \cdot k \cdot 2,353 \cdot G}{a_1 \cdot 200 \cdot L},$$

где V_0 — объем титранта в контрольном опыте, мл; V_1 — объем титранта в основном опыте, мл; k — поправочный коэффициент титрованного раствора; 2,353 — титр титранта по феназону, мг/мл; a_1 — навеска порошка растертых таблеток, г; G — средняя масса таблетки, г; L — заявленное содержание угля активированного в одной таблетке, г; 1000 — коэффициент пересчета г в мг.

Графен

Это одна из аллотропных модификаций углерода; получен в 2010 г. Представляет собой плоскую двумерную структуру толщиной в один атом (рис. 3.1, а). Атомы углерода в графене находятся в состоянии sp^2 -гибридизации и связаны между собой посредством σ - и π -связей.

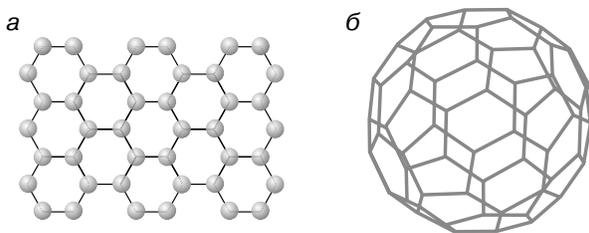


Рис. 3.1. Структурные формулы: а — графена; б — фуллерена C_{60}

Графен обладает большой прочностью, электро- и теплопроводностью и, что важно для его применения в медицине, биосовместимостью с тканями теплокровных.

Графен уже испытывают как уникальное средство для доставки лекарств, как материал для создания искусственных нервных тканей, сосудов и др.

Фуллерен C_{60}

Фуллерены — одна из аллотропных форм углерода с общей формулой C_n , где $n = 32, 44, 50, 58, 60, 70, 74, 76, 84, 164, 192, 216$. Число n всегда четное. Фуллерены были получены в 1985 г. при лазерном облучении графита.

Наибольший интерес (в том числе со стороны медицины и фармации) представляет фуллерен C_{60} (рис. 3.1, б) благодаря его высокой стабильности. Каждый атом углерода в нем находится в состоянии sp^2 -гибридизации и имеет по три соседа, связанных между собой σ -связями. Оставшиеся валентные электроны образуют π -систему. Электронная плотность в молекуле C_{60} распределена равномерно между всеми атомами углерода, что и делает молекулу стабильной.

Молекула C_{60} построена из 12 симметричных пятиугольников и 20 симметричных шестиугольников, образующих сферу, подобную футбольному мячу, также состоящему из 12 пятиугольных и 20 шестиугольных фасеток. Сходство с футбольным мячом проявляется и в том, что полость молекулы C_{60} пуста, так как все электроны сосредоточены в оболочке. Это обстоятельство уже используют для включения в полость молекул малого размера, что в дальнейшем приведет к созданию новых лекарственных средств.

По агрегатному состоянию фуллерен C_{60} представляет собой кристаллический порошок черного цвета без запаха. Растворим в неполярных растворителях (бензол, толуол, петролейный эфир).

Из сказанного выше следует, что фуллерен C_{60} можно рассматривать, в частности, как супералкен. Поэтому фуллерен C_{60} способен к реакциям нуклеофильного присоединения, электрофильного присоединения, гидрогенизации, гидроксирования, окисления, комплексообразования и др.

Уникальность фуллерена C_{60} отразилась и на его медико-биологических свойствах. Так, являясь активным акцептором радикалов, вещество является одним из самых активных антиоксидантов. Антиоксидантная активность C_{60} в 100–1000 раз выше, чем у токоферола и β -каротина, что позволяет использовать его в качестве противоракового средства. Фуллерен C_{60} проявляет выраженную противоаллергенную и радиопротекторную активность.

Производные фуллерена C_{60} — объект пристального изучения в научных центрах развитых стран, в том числе России.

Соли угольной кислоты

Лития карбонат

Уникальные свойства лития, резко отличающие его от других щелочных металлов и делающие его переходным по химическим свойствам к щелочноземельным металлам, отражаются и на его соединениях. Так, лития карбонаты, фосфаты и фториды трудно растворимы в воде. Кроме того, литий способен, подобно щелочноземельным металлам, к образованию двойных и комплексных соединений.

В качестве психотропных лекарственных средств в России применяют препараты лития карбоната — седалит и микалит.

Основные характеристики лития карбоната представлены в табл. 3.3.

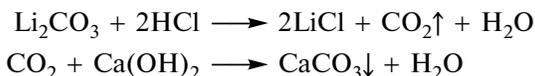
Подлинность. Катионы Li^+ окрашивают пламя горелки в карминно-красный цвет. Несколько кристаллов препарата смачивают разведенной хлороводородной кислотой и вносят в бесцветное пламя горелки (ГФ).

Таблица 3.3

Характеристика лития карбоната

Название (МНН, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Применение
<p> Лития карбонат (<i>Lithii carbonas</i>) Li_2CO_3 $\begin{array}{c} +\text{LiO}^- \quad \text{C} \quad \text{O}^-\text{Li}^+ \\ \quad \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$ М. м. — 73,89 </p>	Белый кристаллический порошок без запаха. Трудно растворим в воде, практически нерастворим в спирте

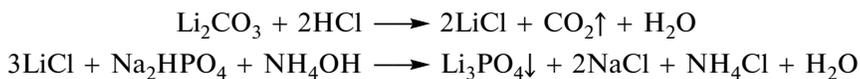
Специфическое испытание подлинности препарата основано на разной растворимости лития карбоната и лития хлорида. Навеску субстанции (0,2 г) растворяют в хлороводородной кислоте; при этом наблюдается вспенивание и выделение пузырьков углерода диоксида, при пропускании которого через известковую воду наблюдается выпадение белого осадка кальция карбоната, что также подтверждает подлинность препарата:



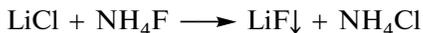
Далее полученный раствор упаривают досуха, образовавшийся лития хлорид должен полностью раствориться в 3 мл спирта.

Для определения подлинности лития карбоната используют его способность образовывать нерастворимые фосфаты и фториды.

Так, навеску препарата растворяют в хлороводородной кислоте, избыток которой нейтрализуют раствором аммиака и добавляют небольшой избыток реактива. При добавлении к полученному раствору раствора ди-натрия гидрофосфата выпадает белый осадок лития фосфата:



При добавлении к такому же раствору (с небольшим избытком аммиака) раствора аммония фторида выпадает белый студенистый осадок лития фторида:



С 8-оксихинолином растворимые соединения лития образуют продукт красного цвета с синей флуоресценцией при подсвечивании раствора УФ-лампой.

Чистота. Специфическими примесями в препарате являются соединения кальция, железа, магния, калия и натрия. Примесь кальция определяют по реакции с аммония оксалатом, примесь магния — с 8-оксихинолином. Для определения примеси железа(III) используют реакцию с тиогликолевой кислотой, в результате которой образуется продукт (в зависимости от концентрации) от бледно-розового до пурпурно-красного цвета (см. с. 105).

Примеси ионов калия и натрия определяют с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии.

Количественное определение. Нерастворимый в воде лития карбонат количественно определяют методом ацидиметрии способом обратного титрования. Навеску препарата растворяют в определенном избытке 0,1 М титрованного раствора хлороводородной кислоты и кипятят для удаления выделяющегося углерода диоксида. Далее избыток хлороводородной кислоты титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида (индикатор — метиловый красный).

Натрия гидрокарбонат

Натрия гидрокарбонат — кислая соль угольной кислоты; широко используется в медицине и пищевой промышленности. Входит в состав регидратирующих и плазмозамещающих растворов (Рингера, Рингера—Локка, Филатова). Применяется также в качестве антацидного средства, в том числе в комбинированных препаратах Викаир и Гевискон.

Основные характеристики натрия гидрокарбоната представлены в табл. 3.4.

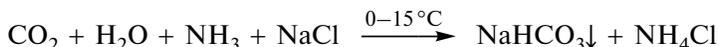
Таблица 3.4

Характеристика натрия гидрокарбоната

Название (МНН, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Применение
<p>Натрия гидрокарбонат (<i>Natrii hydrocarbonas</i>)</p> $\text{Na}^+ \text{O}^- \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ <p>М. м. — 84,01</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Растворим в воде (9,6 г/100 г; 20 °С).</p> <p>pH 8,3 (0,1 М раствор)</p>

Поскольку технология получения натрия гидрокарбоната существенно влияет на его фармацевтический анализ как лекарственного средства, ниже рассматривается способ его получения.

В основе промышленного производства натрия гидрокарбоната лежит аммиачный способ, разработанный Э. Сольве (патент — 1861 г., первое предприятие — 1863 г.). Сущность процесса заключается в насыщении охлажденного концентрированного раствора натрия хлорида аммиаком с одновременным пропуском под давлением углерода диоксида:



В холодном насыщенном растворе натрия хлорида растворимость образующегося натрия гидрокарбоната значительно уменьшается, и он выпадает в осадок.

Из способа получения видно, что специфическими примесями в препарате будут карбонаты, хлориды и ион аммония.

Подлинность. Соли угольной кислоты, как средние (карбонаты), так и кислые (гидрокарбонаты), при действии на них минеральных кислот бурно выделяют углекислый газ, который образует белый осадок при пропускании через растворы кальция гидроксида (известковая вода) или бария (баритовая вода) (см. с. 106).

Чистота. Специфическими примесями в препарате являются карбонаты, а также соединения железа, кальция и солей аммония. О содержании средних солей угольной кислоты можно судить по повышению рН водного раствора препарата. Так, значение рН водного раствора натрия гидрокарбоната 5% не должно превышать 8,6.

Примесь железа определяют по реакциям с тиогликолевой кислотой (см. «Лития карбонат») или по взаимодействию с сульфосалициловой кислотой.

Примесь кальция идентифицируют по образованию нерастворимого кальция оксалата после реакции испытуемого раствора препарата с раствором аммония оксалата.

Примесь ионов аммония определяют по реакции с реактивом Несслера.

Количественное определение натрия гидрокарбоната проводят методом прямой ацидиметрии; титрант — 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (индикатор — метиловый оранжевый):



Препараты кремния

Кремния диоксид коллоидный

Производные кремния диоксида коллоидного относятся к группе неорганических препаратов кремния, применяющихся в медицине в качестве адсорбирующих, дезинфекционных и адаптогенных средств (Полисорб МП, Аэросил).

Кремния диоксид во всех своих модификациях: природных (кварц, тридимит, кристобалит) и синтетических (аморфный кремнезем) — существует не в виде мономера (SiO_2), а в форме полимерной атомной решетки (рис. 3.2):

Субстанция (*Colloidal anhydrous silica*) представляет собой высокодисперсный синтетический кремнезем с размерами частиц до 0,09 мкм и сорбционной емкостью при внутреннем употреблении до 300 м²/г. Сочетание указанных свойств с физиологической нейтральностью придает препарату качества высокоэффективного сорбента, не уступающие таковым у активированного угля.

Подлинность. Навеску субстанции помещают в платиновый тигель, туда же добавляют натрия фторид кристаллический и несколько капель

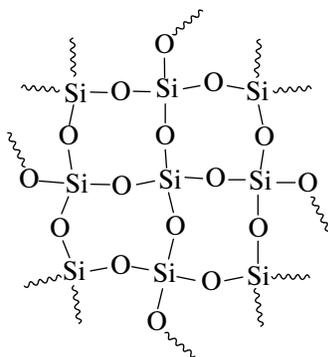
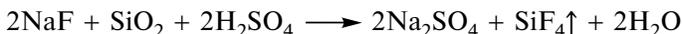


Рис. 3.2. Атомная решетка кремния

серной кислоты концентрированной. Тигель накрывают прозрачной пластиковой крышкой, на которой с внутренней стороны наносят каплю воды и осторожно нагревают — вокруг капли образуется белое кольцо:



Далее газообразный тетрафторсилан гидролизуется водой, находящейся на внутренней поверхности пластиковой крышки; при этом вновь образуется кремния диоксид (в виде белого кольца вокруг капли воды) и кремнефтористоводородная кислота:



В субстанции определяют примеси хлоридов и тяжелых металлов. Хлориды определяют в азотнокислой вытяжке из препарата по реакции с серебром нитратом.

Примеси тяжелых металлов определяют в вытяжке хлороводородной кислотой из субстанции по реакции с натрия сульфидом.

Определяют также потерю в массе при прокаливании субстанции в течение 2 ч при $900 \pm 50^\circ\text{C}$. Потеря в массе не должна превышать 5,0%.

Количественное определение препарата проводят одним из вариантов гравиметрии — методом отгонки. Навеску препарата, полученную после определения потери в массе при прокаливании, взвешивают. Добавляют в тигель небольшое количество серной кислоты и спирта, чтобы полностью смочить порошок. Затем добавляют избыточное количество фтористоводородной кислоты и нагревают тигель на плите при температуре $95\text{--}105^\circ\text{C}$ досуха, избегая разбрызгивания. При этом идет реакция с образованием летучих продуктов:



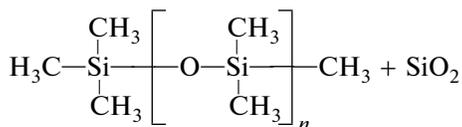
Далее тигель вновь прокалывают при $900 \pm 50^\circ\text{C}$, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Разница в массе между первым и последним взвешиванием дает представление о содержании SiO_2 в препарате. Расчет ведут по формуле:

$$X(\%) = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \cdot 100\%,$$

где m_1 — масса навески исходной, г; m_2 — масса остатка, г.

Симетикон

Представляет собой смесь полидиметилсилоксана и кремния диоксида:



Содержание полимера в препарате должно быть в пределах 90,5–99,05%, а кремния диоксида — от 4,0 до 7,0%. По агрегатному состоянию — это вязкая, опалесцирующая жидкость серовато-белого цвета; не растворяется в воде, спирте; частично смешивается с этилацетатом, метилэтилкетонем, толуолом.

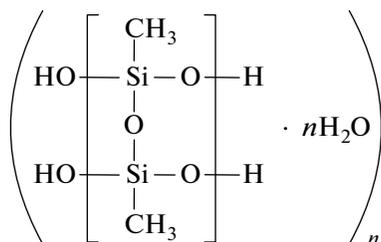
Подлинность препарата подтверждают с помощью ИК-спектроскопии и химическими реакциями. Для идентификации полидиметилсилоксана навеску препарата в сухой пробирке нагревают над небольшим пламенем горелки до появления белых паров. При этом из органических фрагментов молекулы образуется формальдегид. Далее пробирку наклоняют над второй пробиркой, содержащей раствор хромотроповой кислоты в серной кислоте, таким образом, чтобы тяжелые пары соприкоснулись с раствором реактива. Затем вторую пробирку встряхивают в течение 10 с и нагревают на водяной бане; появляется фиолетовое окрашивание (арилметановый краситель).

Для доказательства кремния диоксида навеску субстанции прокалывают и с остатком проводят испытания, описанные выше для кремния диоксида коллоидного.

Количественное определение препарата проводят с помощью ИК-спектроскопии.

Полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель)

Препарат применяют в качестве энтеросорбента, связывающего в желудочно-кишечном тракте и выводящего из организма токсины различной природы. Подобно симетикону, энтеросгель является силоксаном:

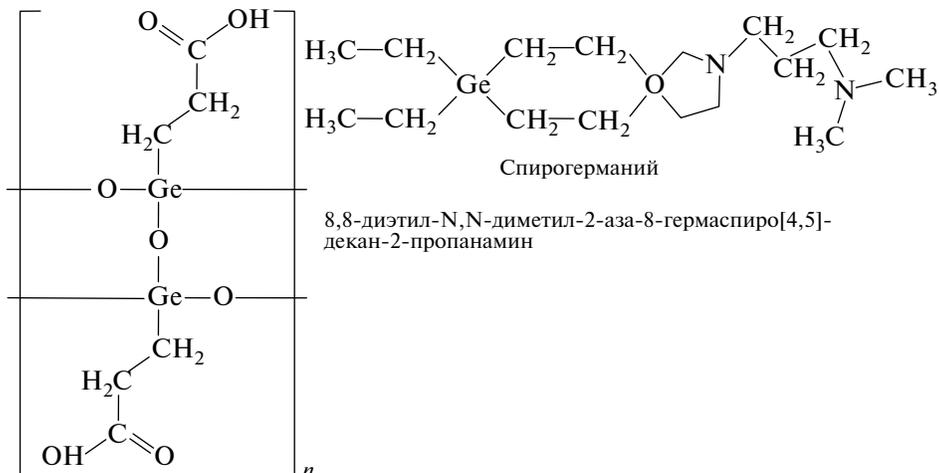


Анализ качества препарата проводят методами, аналогичными анализу симетикона.

Препараты германия

Германий, Ge,—32-й элемент Периодической системы элементов Д. И. Менделеева; находится в подгруппе углерода. Был предсказан Д. И. Менделеевым в 1871 г. под названием «экасилиций» и получен К. А. Винклером в 1886 г. Первые сведения о биологической активности неорганических соединений германия были опубликованы Ф. Ишиварой в 1928 г. В 1963–1967 гг. в СССР были синтезированы первые германийорганические соединения (Г. М. Воронков, С. П. Колесников, О. М. Нефедов, Е. М. Берлинер, В. Ф. Миронов, Т. К. Гар и др.). В 1967 г. К. Асаи (Япония) исследовал биологическую активность синтезированного В. Ф. Мироновым 2-(карбоксиэтил)гермсесквиоксида (*Propagermanium*, Ge¹³²). Через два года в Японии открылся исследовательский центр по изучению соединений германия. В настоящее время в России синтез новых элементоорганических соединений германия и их биологическую активность изучают в ряде ведущих научных центров.

Примером достаточно изученных органических соединений германия, обладающих противораковой активностью, являются пропагерманий (*Propagermanium*, Ge^{132}) и спирогерманий (*Spirogermanium*):



Пропагерманий (Ge^{132})
бис 2-(карбоксии́тил)гермесесквиоксид

Однако высокая токсичность этих соединений, а также многих других органических соединений германия является причиной их ограниченного применения в медицине. Поэтому интенсивный поиск новых соединений этого ряда продолжается в России и других странах.

Соли и комплексные соединения висмута, цинка, меди, серебра, железа, платины и гадолиния

Многие металлы являются необходимыми микроэлементами для жизнедеятельности организма, входят в состав ферментов и обладают широкой терапевтической активностью. Лекарственные средства на основе соединений висмута, цинка, серебра, меди, железа применяются как антисептические, подсушивающие, вяжущие, прижигающие, противовоспалительные и антианемические средства (табл. 4.1).

Препараты висмута. Лекарственные средства на основе висмута обладают выраженным вяжущим и противовоспалительным действием. Попадая в кислую среду желудка, препараты висмута осаждаются и образуют хелатные комплексы в виде защитной пленки на поверхности поврежденной слизистой, тем самым защищая ЖКТ от воздействия агрессивных кислот, солей и ферментов.

Железо и медь участвуют в окислительно-восстановительных реакциях в организме. При недостатке железа или меди развивается гипохромная анемия. Железо входит в состав гемоглобина, миоглобина, цитохромов. Большая часть железа в организме содержится в эритроцитах, много железа находится в клетках мозга. Железо необходимо для правильного метаболизма витаминов группы В, способствует укреплению иммунитета, повышает толерантность к нагрузкам.

Цинк незаменим для правильного функционирования многих ферментов и поддержания правильного строения белков, нуклеиновых кислот и клеточных мембран. Цинк играет важнейшую роль в процессах регенерации кожи, роста волос и ногтей, секреции сальных желез регулирует иммунные и метаболические процессы.

Серебро. Серебра нитрат вызывает денатурацию белковых молекул, связывая карбоксильные и сульфгидрильные группы. Лекарственное средство нарушает работу некоторых ферментных систем в микробных клетках; обладает кратковременными бактерицидным и длительным бактериостатическим действием.

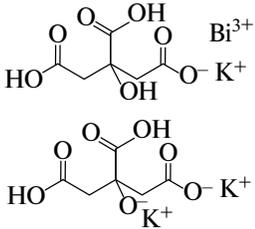
Препараты коллоидного серебра (колларгол, протаргол) представляют собой высокодисперсные коллоидные частицы металлического или частично окисленного серебра, стабилизированные гидролизатами белков (казеина, альбумина, желатина). По сравнению с препаратами ионного

серебра коллоидные препараты менее токсичны и не оказывают прижигающего и раздражающего действия, их можно рассматривать как депонированную и пролонгированную форму ионного серебра.

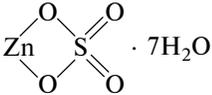
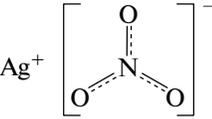
В настоящее время интенсивно разрабатываются лекарственные средства на основе **платины** (цитостатические препараты) и **гадолиния** (рентгеноконтрастные средства).

Таблица 4.1

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

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Висмута субнитрат (<i>Bismuthi subnitrates</i>). Висмута нитрат основной $\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3(\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ Содержит не менее 79,0% и не более 82,0% Bi_2O_3 в пересчете на сухое вещество М. м. — 1749,02</p>	<p>Белый или почти белый аморфный порошок, гигроскопичен. Растворим с разложением в азотной и 25% хлороводородной кислотах, практически нерастворим в воде, спирте 96% и хлороформе. Порошок, смоченный водой, окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет. Гастропротектор, обволакивающее, вяжущее, противовоспалительное действие. Входит в состав викалина, викаира и ряда других препаратов</p>
<p>Висмута трикалия дицитрат (<i>Bismuthate tripotassium dicitrate</i>) $\text{C}_6\text{H}_5\text{BiO}_7 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{K}_3\text{O}_7$</p>  <p>М. м. ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BiK}_3\text{O}_{14}$) — 704,50</p>	<p>Аморфный порошок белого цвета. Гигроскопичен. Очень легко или легко растворим в воде, мало растворим или практически нерастворим в спирте 96%. Наряду с висмута трикалия дицитратом применяют висмута субгаллат, висмута субсалицилат</p>
<p>Висмута трикалия дицитрат (<i>Bismuthate tripotassium dicitrate</i>). Де-Нол (De-Nol) Синонимы: Улькавис. Эскейп. Новобисмол</p>	<p>Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой кремово-белого цвета. Применяют: при синдроме раздраженного кишечника, сопровождающегося приступами диареи; для лечения язвы желудка и язвенных поражений 12-перстной кишки, в том числе вызванной бактерией Хеликобактер; при обострении хронического гастрита и гастроудоденита</p>

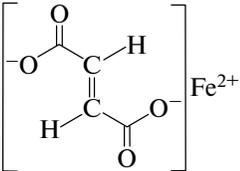
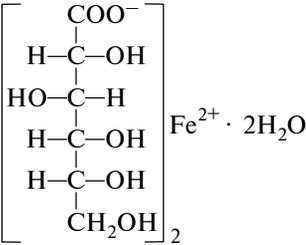
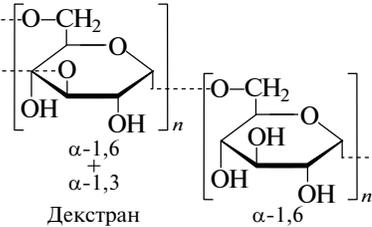
Продолжение таблицы 4.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Цинка сульфата гептагидрат (<i>Zinci sulfas heptahydricus</i>)</p> $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  <p>Содержит не менее 99,5% и не более 102,0% цинка сульфата гептагидрата М. м. — 287,54</p>	<p>Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок. На воздухе выветривается. Водный раствор имеет кислую реакцию. Очень легко растворим в воде, растворим (медленно) в глицерине, практически нерастворим в спирте 96%. Антисептическое, противовоспалительное, вяжущее, раздражающее, прижигающее, рвотное средство.</p> <p>Входит в состав суппозиторий: Релиф Ультра, Анузол и др.</p> <p>Применяется в составе витаминов: Компливит, Центрум и др. Компонент многих БАД: «Цинк и Витамин С», Supravit и многих других. Выпускаются таблетки с цинком Цинктерал</p>
<p>Цинка оксид (<i>Zinci oxidum</i>)</p> ZnO <p>Содержит не менее 99,0% ZnO в пересчете на прокаленное вещество М. м. — 81,41</p>	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок без запаха. Поглощает углерода диоксид воздуха.</p> <p>Легко растворим в уксусной кислоте разведенной 30%, растворим в разведенных минеральных кислотах, практически нерастворим в воде и спирте 96%.</p> <p>Входит в состав пасты Теймурова, детской присыпки, цинковой мази, цинковой болтушки (Циндола).</p> <p>Подсушивающее, антисептическое, противовоспалительное средство</p>
<p>Серебра нитрат (<i>Argentii nitrates</i>)</p> AgNO_3  <p>Содержит не менее 99,75% серебра нитрата М. м. — 169,87</p>	<p>Бесцветные прозрачные кристаллы в виде пластинок или белых цилиндрических палочек, без запаха. Под действием света темнеет. Очень легко растворим в воде, растворим или мало растворим в спирте 96%.</p> <p>Бактерицидное, антисептическое, вяжущее, прижигающее средство. Применяется в виде растворов: при эрозиях, язвах, трещинах; для профилактики гонококковых инфекций у грудных детей; для лечения бородавок в виде медицинского ляписного карандаша в сочетании с калия нитратом; в виде крема в составе сульфамидных препаратов: Аргосульфан, Аргедин — для лечения язв, инфекционных поражений кожи, пролежней</p>

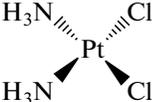
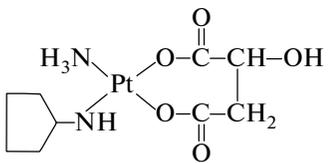
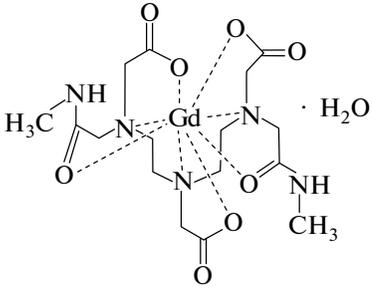
Продолжение таблицы 4.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Серебра протеинат <i>(Argentum proteinicum)</i>. Протаргол (<i>Protargolum</i>)</p> <p>Содержит не менее 7,5% и не более 8,5% серебра</p>	<p>Коричнево-желтый или коричневый легкий аморфный порошок без запаха, слегка вяжущего вкуса. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96%, эфире и хлороформе. Гигроскопичен. Антисептическое, противовоспалительное, вяжущее средство</p>
<p>Серебро коллоидное <i>(Argentum colloidalе)</i>. Колларгол (<i>Collargolum</i>)</p> <p>Содержит не менее 70,0% серебра</p>	<p>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. Антисептическое, противовоспалительное, вяжущее средство</p>
<p>Меди сульфат (<i>Cupri sulfas</i>)</p> <p>$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$</p> <p>М. м. — 249,69</p>	<p>Синие кристаллы или синий кристаллический порошок без запаха, металлического вкуса. Выветривается на воздухе. Легко растворим в воде и глицерине, почти нерастворим в спирте 96%. Антисептическое, вяжущее, рвотное средство. В малых дозах действуют как катализатор, ускоряющий образование гемоглобина. Применяют для лечения анемий одновременно с препаратами железа, для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Входит в состав БАД и витаминов: Квадевит, Олиговит, Глутамевит, Компливит и др.</p>
<p>Железа(II) сульфат <i>(Ferri(II) sulfas)</i></p> <p>$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$</p> <p>Не менее 99,0% и не более 101,0%</p> <p>М. м. — 278,03</p>	<p>Призматические прозрачные кристаллы голубовато-зеленого цвета или кристаллический бледно-зеленый порошок. Растворим в воде с образованием раствора слабокислой реакции, практически нерастворим в спирте 96%. На воздухе выветривается. Входит в состав комплексных препаратов в виде таблеток, растворов для инъекций. Входит в состав многих препаратов железа: Фенюльс, Ферроградумет, Ферроплекс, Активферрин и др.</p>

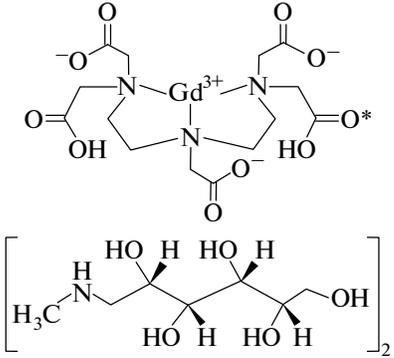
Продолжение таблицы 4.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Железа фумарат (<i>Ferri fumaras</i>) Железа(II) бутендионат, соль (1 : 1)</p>  <p>М. м. (C₄H₂FeO₄) — 160,90</p>	<p>Порошок от красновато-оранжевого до красно-коричневого цвета. Без запаха. Может содержать мягкие комки, при раздавливании оставляющие желтый след. Мало растворим в воде, очень мало — в спирте. Используют при лечении железодефицитных анемий. Входит в состав препарата Ферретаб с фолиевой кислотой</p>
<p>Железа глюконат (<i>Ferri gluconas</i>) Железа(II) D-глюконат (2 : 1) дигидрат</p>  <p>М. м. (C₁₂H₂₂FeO₄ · 2H₂O) — 482,17</p>	<p>Желтовато-серый или бледный зеленовато-желтый тонкий порошок или гранулы со слабым запахом жженого сахара. Растворим в воде при слабом нагревании, практически нерастворим в спирте. Раствор 1 : 20 имеет кислую среду по лакмусу. Используют при лечении железодефицитных анемий</p>
<p>Железа(III) гидроксид декстран (<i>Ferri(III) hydroxydum dextranum</i>). Феррум Лек (Ferrum Lek)</p>  <p>Декстран Синонимы: Мальтофер, Венофер, Космофер, Аргеферр и др.</p>	<p>Кристаллический порошок от коричневого до темно-коричневого цвета. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96% и метаноле. В медицине используется как антитромботик для снижения вязкости крови.</p>

Продолжение таблицы 4.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Цисплатин (<i>Cisplatinum</i>) цис-Дихлородиаминоплатина(II)</p>  <p>М. м. ($H_6Cl_2N_2Pt$) — 300,07</p>	<p>Кристаллический порошок от желтого до желто-оранжевого цвета. Мало растворим в растворе натрия хлорида изотоническом 0,9% и в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты, очень мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте 95%. Противоопухолевое средство</p>
<p>Циклоплатам (<i>Cicloplatum</i>) S-(-)Малато(амин)циклопентиламиноплатина(II)</p>  <p>М. м. ($C_9H_{18}N_2O_5Pt$) — 429,37</p>	<p>Белый или белый с желтоватым или сероватым оттенком порошок, без запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 95%, эфире, хлороформе. Противоопухолевое средство</p>
<p>Гадолиамид (<i>Gadodiamidum</i>) Аква[N,N-бис[2-[(карбоксиметил] [(метилкарбамоил) метил] амино] этил]-глициinato(3-)] гадолиний гидрат</p>  <p>М. м. ($C_{16}H_{26}GdN_5O_8$) — 573,72</p>	<p>Белый порошок без запаха. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в этаноле, легко растворим в ацетоне и хлороформе. Используют при магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга, дифференциальной диагностике вида патологического процесса. Усиливает контрастность изображения</p>

Окончание таблицы 4.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Гадопентетата димеглумин для инъекций (<i>Gadopentetate dimeglumin injection</i>)</p> 	<p>Прозрачный, свободный от частиц раствор. Парамагнетик, МРТ-контрастное средство</p>

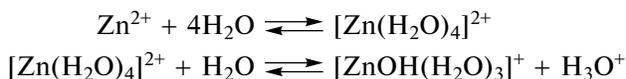
Хранение. Лекарственные средства данной группы хранят в хорошо закупоренной таре с притертой пробкой во избежание выветривания кристаллогидратов (цинка сульфат, меди сульфат, железа(II) сульфат) или поглощения углерода диоксида (цинка оксид).

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



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

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



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

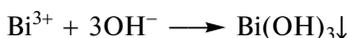


Общие химические реакции, используемые в анализе

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

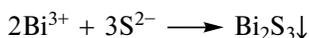
Висмута субнитрат

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



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

Реакция осаждения сульфидами. Ион висмута с сульфид-ионом образует коричневато-черный осадок:

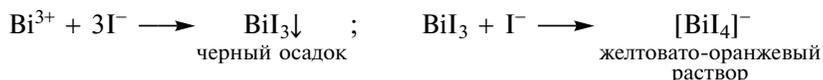


Осадок нерастворим в минеральных кислотах, за исключением азотной кислоты концентрированной, в которой осадок растворяется с выделением свободной серы:



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

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



Реакцию используют для определения подлинности иона висмута.

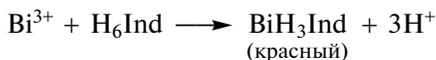
Тетрайодидвисмутат(III) калия (реактив Драгендорфа) служит общим реагентом для идентификации азотсодержащих органических веществ.

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

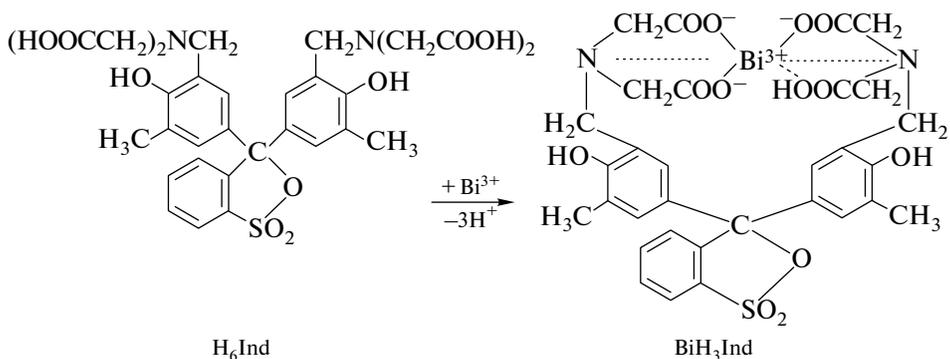


Количественное определение — комплексометрия. Способ титрования прямой. Титрант — стандартный раствор натрия эдетата (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты — ЭДТА или трилон Б). Индикатор — ксиленоловый оранжевый (группа трифенилметановых красителей). Определение проводят в кислой среде при pH 1,0–2,0.

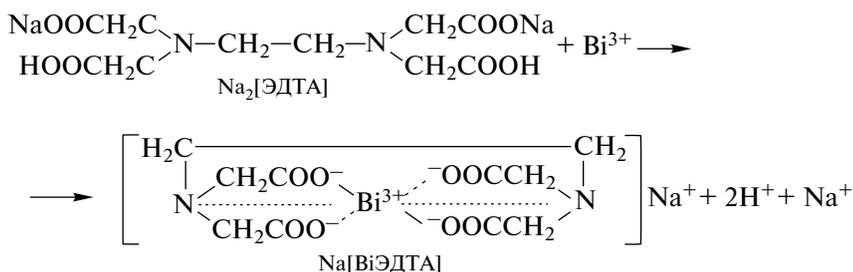
Субстанцию висмута субнитрата растворяют в горячей азотной кислоте, при этом образуется висмута нитрат, который с индикатором образует комплекс красного цвета:



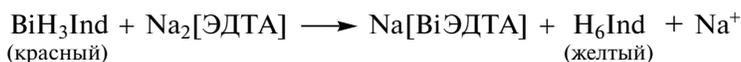
Ксиленоловый оранжевый образует комплекс с металлом, окрашенный в красный цвет.



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 достигается после того, как все ионы висмута будут оттитрованы и добавлен избыток раствора ЭДТА (1–2 капли). При этом красная окраска раствора переходит в желтую — цвет свободного индикатора:



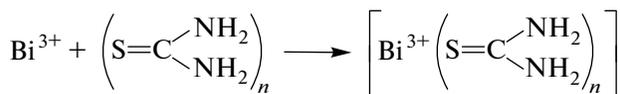
Висмута субнитрат не имеет постоянного состава, поэтому расчет количественного содержания препарата ведут по висмута оксиду (Bi_2O_3), которого в препарате должно быть не менее 79,0% и не более 82,0%. Концентрация стандартного раствора ЭДТА — 0,05 М.

$$T_{\text{ЭДТА}/\text{Bi}_2\text{O}_3} = \frac{c_{\text{ЭДТА}} \cdot M(1/z)_{\text{Bi}_2\text{O}_3}}{1000} = \frac{0,05 \cdot \frac{466}{2}}{1000} = 0,01165 \text{ г/мл}$$

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 11,65 мг висмута(III) оксида, Bi_2O_3 .

Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол)

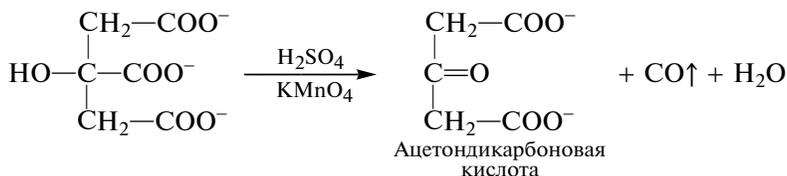
Реакция с тиомочевинной. При взаимодействии ионов висмута в среде азотной кислоты с тиомочевинной образуются различного состава тиомочевинные комплексы лимонно-желтого цвета:



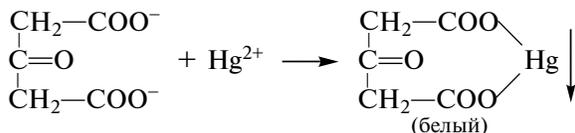
Реакции образования тиомочевинных комплексов с висмутом мешают окислители.

Реакция на цитрат-ион. Реакцию с сульфатом ртути(II) проводят в сернокислой среде в присутствии KMnO_4 .

1) На первой стадии происходит обесцвечивание раствора калия перманганата и окисление цитрат иона:



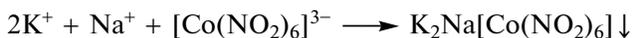
Затем образуется белый осадок с ионами ртути:



2) Субстанцию растворяют в воде, добавляют смесь (3 : 1) пиридина с уксусным ангидридом, появляется желтое окрашивание, постепенно переходящее в красное или пурпурно-красное.

Доказательство иона калия

1) С натрия кобальтинитритом в присутствии уксусной кислоты образуется желтый кристаллический осадок:



2) С хлорной кислотой разведенной образуется белый осадок, нерастворимый в 1 М растворе натрия гидроксида:



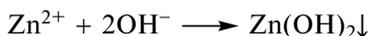
Количественное определение — комплексометрия. Норма: не менее 35,0% и не более 38,5% висмута в пересчете на сухое вещество.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 10,45 мг висмута:

$$T_{\text{ЭДТА/Вi}^{3+}} = \frac{0,05 \cdot 208,98 \cdot 1000}{1000} = 10,45 \text{ мг висмута.}$$

Цинка сульфат и цинка оксид

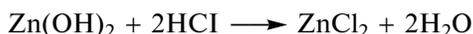
Реакция с раствором аммиака. Ион цинка с раствором аммиака образует осадок цинка гидроксида белого цвета:



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



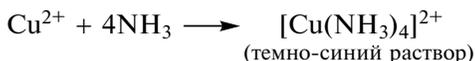
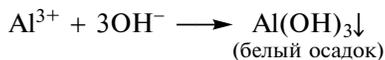
Цинка гидроксид растворим в минеральных кислотах:



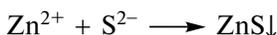
Реакцию с раствором аммиака используют в анализе чистоты при определении примесей железа, меди и алюминия, которые не должны обнаруживаться в пределах чувствительности реакции. При наличии примесей соединений железа, меди и алюминия с раствором аммиака выпадают осадки гидроксидов соответствующих металлов и образуется ион тетраамминмеди темно-синего цвета.



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

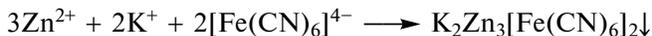


Реакция осаждения сульфидами. Ион цинка образует с сульфид-ионом осадок цинка сульфида белого цвета, легко растворимый в растворе хлороводородной кислоты разведенной и нерастворимый в уксусной кислоте разведенной:



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

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



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

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



Прокаливание цинка оксида. При прокаливании препарат окрашивается в желтый цвет, а при охлаждении снова белеет.

Реакция на сульфат-ион. (См. с. 109.)

Количественное определение цинка сульфата. Точную навеску (около 0,3 г) субстанции растворяют, как указано в фармакопейной статье. Прибавляют аммония хлорида буферный раствор pH 10,0 и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор — 0,1 мл раствора хромового синего 0,05%).

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 14,38 мг цинка сульфата гептагидрата, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$:

$$T_{\text{ЭДТА}/\text{ZnSO}_4} = \frac{c(\text{ЭДТА}) \cdot M(\text{ZnSO}_4) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,05 \cdot 287,58 \cdot 1000}{1000} = 14,38 \text{ мг/мл}$$

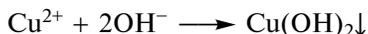
Количественное определение цинка оксида. Точную навеску субстанции цинка оксида растворяют в хлороводородной кислоте разведенной, затем нейтрализуют, как указано в методике ГФ, прибавляют буферный раствор аммония хлорида pH 10 и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания (индикатор — кислотный хром черный специальный). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 4,070 мг цинка оксида ZnO :

$$T_{\text{ЭДТА}/\text{ZnO}} = \frac{c(\text{ЭДТА}) \cdot M(\text{ZnO}) \cdot 1000}{1000} = \frac{0,05 \cdot 81,41 \cdot 1000}{1000} = 4,070 \text{ мг/мл}$$

Меди сульфат

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



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

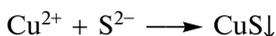


При добавлении к меди(II) гидроксиду избытка раствора аммиака образуется растворимый комплексный ион тетраамминмеди(II) темно-синего цвета:



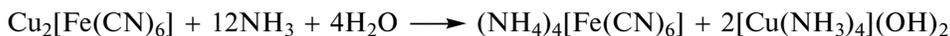
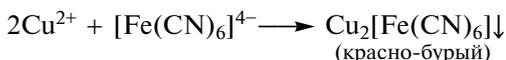
Реакцию с раствором аммиака используют для доказательства подлинности иона меди.

Реакция осаждения сульфидами. Ион меди(II) с сульфид-ионом образует осадок меди(II) сульфида черного цвета, нерастворимый в хлороводородной кислоте разведенной:



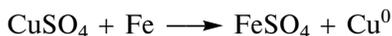
Реакция используется ГФ при определении примесей солей металлов, не осаждаемых сероводородом (ионы Na^+ , K^+), для предварительного осаждения ионов меди в виде меди сульфида и дальнейшего определения примесей по остатку после прокаливанию.

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



Реакцию используют для доказательства подлинности иона меди.

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

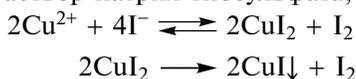


Окрашивание пламени. Соли меди(II) окрашивают пламя в зеленый цвет в присутствии хлороводородной кислоты.

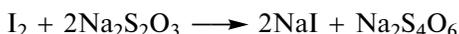
Реакция на сульфат-ион. (См. с. 109.)

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

Количественное определение — йодометрия. 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 прореагировавшей меди сульфата. Титрант — 0,1 М раствор натрия тиосульфата, индикатор — крахмал:

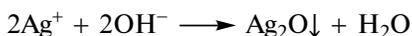


В этой реакции йодид служит не только восстановителем меди(II), но и осадителем меди(I) — белого кристаллического осадка. Выделившийся йод титруют раствором натрия тиосульфата:



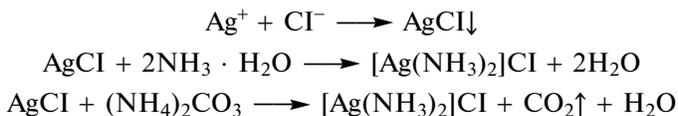
Серебра нитрат

Реакция с раствором щелочи и аммиака. Серебра нитрат с раствором аммиака образует осадок черного цвета — серебра оксид, который растворим в избытке реактива с образованием растворимого бесцветного комплекса $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ — иона диамминсеребра (см. с. 111):



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

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

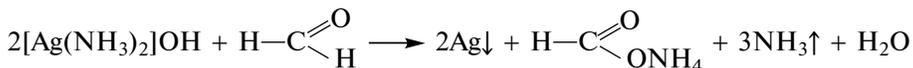


Реакция рекомендована как реакция подлинности на ион серебра.

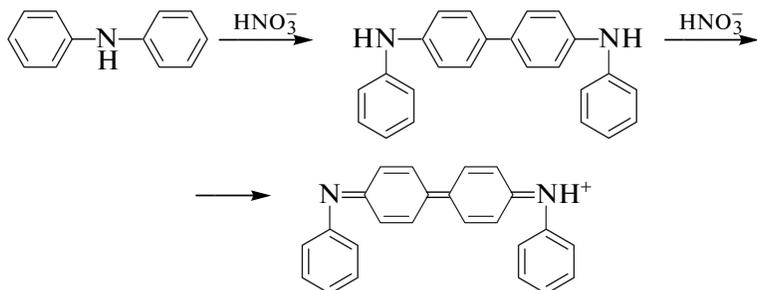
Для иона серебра характерны реакции осаждения ионами: S^{2-} , SO_3^{2-} , SO_4^{2-} , CrO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, Br^- , I^- и другими, но все осадки растворимы в азотной кислоте разведенной, за исключением серебра галогенидов.

Реакция окисления-восстановления, или «серебряного зеркала».

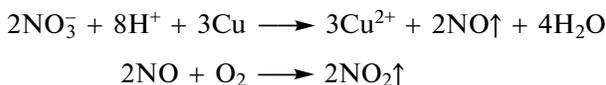
Аммиачный раствор соли серебра вступает в реакцию с альдегидами, восстанавливающими серебро до металлического, вследствие чего при нагревании образуется налет серебра на стенках пробирки в виде «серебряного зеркала». Реакцию используют для доказательства подлинности серебра нитрата:

**Реакции на нитрат-ион**

1. К лекарственному средству (около 1 мг нитрат-иона) прибавляют две капли раствора дифениламина — появляется синее окрашивание:



2. *Реакция с металлической медью.* К лекарственному средству (2–5 мг нитрат-иона) прибавляют по 2–3 капли воды и серной кислоты концентрированной, 0,05–0,10 г металлической меди и нагревают — выделяются пары бурого цвета:



3. Нитраты (около 2 мг нитрат-иона) не обесцвечивают раствор калия перманганата 0,1%, подкисленный серной кислотой разведенной 16% (отличие от нитритов).

Количественное определение серебра нитрата — тиоцианатометрия (роданометрия). *Способ прямой.* Стандартный раствор — 0,1 М раствор аммония тиоцианата, индикатор — железоаммонийные квасцы $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$:



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



Для предотвращения гидролиза иона Fe^{3+} титрование ведут в слабо-кислой среде с добавлением азотной кислоты разведенной.

Коллоидные соединения серебра

Серебро в коллоидных соединениях (например, протаргол, колларгол) не находится в диссоциированном состоянии в виде иона. Для того чтобы провести анализ на серебро, необходимо перевести его в ионное состояние, а затем идентифицировать реакциями, характерными для иона серебра. Для этого проводят минерализацию полным озолоением. Полученный серовато-белый остаток обрабатывают азотной кислотой разведенной, 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 — тиоцианатометрия. Для перевода связанного серебра в ионное состояние проводят предварительную минерализацию серной и азотной кислотами концентрированными при нагревании в колбе Кьельдаля. Затем проводят количественное определение (см. с. 111).

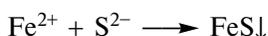
Соединения железа(II)

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



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

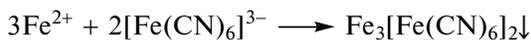
Реакция осаждения сульфидами. Ион железа(II) с сульфид-ионом образует осадок черного цвета, растворимый в минеральных кислотах разведенных:



Реакцию применяют для доказательства подлинности иона железа(II), а также для определения примеси тяжелых металлов. Для этого сначала окисляют Fe^{2+} до Fe^{3+} пергидролом при нагревании, затем осаждают ион железа(III) раствором аммиака концентрированным до железа(III)

гидроксида, осадок отфильтровывают и в фильтрате определяют примесь тяжелых металлов с сульфид-ионами по эталону.

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

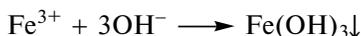


Возможно также образование комплексов $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ и $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$. Осадок нерастворим в минеральных кислотах, в щелочной среде образует железа(II) гидроксид зеленого цвета.

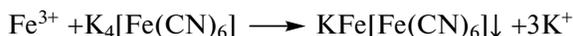
Реакция на сульфат-ион. (См. с. 109.)

Соединения железа(III)

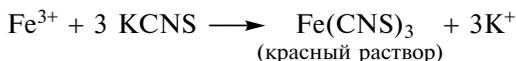
Растворимые соли железа(III) с раствором щелочи и аммиака образуют осадок железа(III) гидроксида бурого цвета.



Растворы солей железа(III) с калия гексацианоферратом(II) образуют синий осадок железа(III) гексацианоферрата(II) — «берлинской лазури»:



Качественная реакция на ион железа (III) с роданидом калия:



Количественное определение железа(II).

1. *Перманганатометрия. Способ прямой.* Стандартный раствор, индикатор — 0,1 М раствор калия перманганата, титрование ведут до устойчивой розовой окраски раствора:



2. *Хроматометрия (дихроматометрия).* Титрованные растворы дихромата калия очень устойчивы.



Индикатор — раствор дифениламина, титруют до синей окраски.

Комплексные соединения железа, платины и гадолиния

Методы анализа лекарственных средств данной группы представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2

Комплексные соединения железа, платины и гадолиния

Название	Подлинность	Количественное определение
Железа фумарат (<i>Ferrous fumarate</i>)	Доказательство наличия фумарат-иона (ИК-спектр). Доказательство наличия иона Fe^{2+} (см. железа(II) сульфат)	Цериметрия. Прямое титрование. Титрант — 0,1 М раствор церия сульфата. Индикатор — <i>o</i> -фенантролин, который с Fe^{2+} образует комплекс красного цвета (ферроин). В точке эквивалентности цвет меняется до зеленого
Железа глюконат (<i>Ferrous gluconate</i>)	Доказательство наличия глюконат-иона: раствор препарата дает с железа(III) хлоридом светло-зеленое окрашивание. ТСХ. Доказательство наличия иона Fe^{2+} (см. «Железа(II) сульфат»)	Цериметрия (см. железа фумарат)
Железа(III) гидроксид сахарозный комплекс (<i>Ferric(III) hydroxide sacharose complex</i>)	2,0 г субстанции растворяют в воде (методика ФС), прибавляют HCl, затем раствором аммиака осаждают $Fe(OH)_3$; после растворения железа гидроксида проводят реакции на железо(III)	Атомно-адсорбционная спектрофотометрия: не менее 4,8% и не более 6,0% в пересчете на безводное вещество
Декстран (Dextran) полисахарид, разветвленный полимер глюкозы со средней массой цепей от 3 до 20 000 кДа; молекулы главной цепи соединены связями α -1,6, а боковые ветви присоединены связями α -1,3	Сахароза — ВЭЖХ: время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика сахарозы стандартного раствора. Определение молекулярных масс ВЭЖХ (метод гель-фильтрации)	Сахароза: ВЭЖХ. Не менее 79,0% и не более 91,0%. Молекулярная масса от 34 000 до 60 000

Продолжение таблицы 4.2

Название	Подлинность	Количественное определение
Цисплатин (<i>Cisplatin</i>)	<p>УФ-спектр препарата должен совпадать с УФ-спектром раствора стандартного образца.</p> <p>Доказательство наличия аммиака — при кипячении препарата в смеси цинковой пыли и натрия гидроксида выделяется аммиак (обнаруживают красным лакмусом):</p> $\begin{aligned} & \text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pt} + 4\text{NaOH} + \\ & \quad + \text{Zn} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \\ \rightarrow & 2\text{NH}_3\uparrow + \text{Na}_2[\text{Pt}(\text{OH})_2\text{Cl}_2] + \\ & \quad + \text{H}_2\uparrow + \text{Na}_2[\text{Zn}(\text{OH})_4] \end{aligned}$ <p>Восстановление платины муравьиной кислотой (выпадает черный осадок металлической платины):</p> $\begin{aligned} & \text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pt} + \text{HCOOH} \rightarrow \\ \rightarrow & \text{Pt}\downarrow + 2\text{NH}_4\text{Cl} + \text{CO}_2\uparrow \end{aligned}$ <p>Доказательство наличия хлорид-иона — с серебра нитратом</p>	Гравиметрия. Метод Кьельдаля. ВЭЖХ
Циклоплатин (<i>Cycloplatin</i>)	<p>Доказательство наличия платины: препарат дает с раствором SbCl_2 желтое окрашивание.</p> <p>Доказательство наличия остатка яблочной кислоты: препарат с раствором β-нафтола в серной кислоте концентрированной при нагревании дает желто-зеленое окрашивание с синей флюоресценцией.</p> <p>Идентификация аммиака: к препарату добавляют цинковую пыль, серную кислоту и нагревают; затем добавляют избыток натрия гидроксида и реактив Несслера — выделяется осадок красно-бурого цвета.</p>	Гравиметрия. Спектрофотометрия

Окончание таблицы 4.2

Название	Подлинность	Количественное определение
	Доказательство наличия сложноэфирной группы — образование окрашенных гидроксаматов железа, меди или кобальта	
Гадодиамид (<i>Gadodiamide</i>)	ИК-спектроскопия. Атомно-адсорбционная спектроскопия	Атомно-адсорбционная спектроскопия. ВЭЖХ

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

ГЛАВА 5

Алифатические алканы, их галогено- и кислородосодержащие соединения

Освоение человеком органических веществ и выделение их из природных источников было продиктовано 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 стали известны многие органические соединения.

Следующий период, аналитический, связан с появлением методов определения состава органических веществ. Именно в этот период было установлено, что все органические соединения содержат углерод. Кроме углерода в 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.

Лекарственные средства органического происхождения составляют большую часть фармацевтических препаратов. В отличие от неорганических, большинство органических соединений не являются электролитами, поэтому для их анализа обычно не могут применяться реакции ионного типа, как в случае неорганических соединений. В то время как реакции между неорганическими соединениями в большинстве своем протекают мгновенно вследствие обмена ионами, реакции органических веществ, как правило, идут медленно, и часто их можно остановить на образовании промежуточных продуктов.

Характерная особенность органических соединений — наличие в их молекуле определенных функциональных групп. Характер функциональных групп органических лекарственных средств не только определяет реакции подлинности, но и лежит в основе метода количественного определения.

В исследовании органических лекарственных средств большое значение имеет определение физических констант. Так, для твердых лекарственных средств характерным показателем служит температура плавления.

ния, для отдельных лекарственных средств — температурный интервал перегонки, плотность, показатель преломления, 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 лекарственных средств, но и являются критериями чистоты.

Галогенопроизводные углеводов

К данной группе относятся производные углеводов, в которых один или несколько атомов водорода заменены атомами галогена (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Лекарственные средства галогенопроизводных углеводов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Галотан (<i>Halothanum</i>). Фторотан (<i>Phthorothanum</i>) 1,1,1-Трифтор-2-хлор-2-бромэтан</p> $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Cl} \\ \quad \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{Br} \end{array}$ <p>М. м. ($\text{C}_2\text{HBrClF}_3$) — 197,38</p>	<p>Прозрачная, бесцветная, тяжелая, подвижная, легко летучая жидкость с запахом, напоминающим хлороформ; не воспламеняется. Содержит 0,01% тимола, добавляемого в качестве стабилизатора.</p> <p>Мало растворим в воде, смешивается с безводным спиртом, эфиром, хлороформом, трихлорэтиленом и летучими маслами.</p> <p>Средство для ингаляционного наркоза</p>
<p>Этилхлорид (<i>Aethyl chloridum</i>). Хлорэтил $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{Cl}$ М. м. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$) — 64,51</p>	<p>Прозрачная, бесцветная, легко летучая жидкость со своеобразным запахом. Горит, окрашивая пламя в зеленый цвет.</p> <p>Умеренно растворим в воде (приблизительно в 50 частях). Смешивается во всех соотношениях со спиртом и эфиром.</p> <p>Средство для ингаляционного (кратковременного) наркоза и местного охлаждения тканей</p>

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

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

Однако кроме электроотрицательности нужно учитывать и другие факторы, в частности энергию связи, определяющую ее прочность.

Таблица 5.2

Основные характеристики ковалентных связей в галогеналканах

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

Связь C—F намного прочнее, чем связь C—C, не говоря уже о связях C—Cl, C—Br и особенно C—I. Это объясняется поляризуемостью атомов, связанной с их размерами. Чем больше диаметр атома, тем легче он поляризуется и тем легче происходит гетеролитический разрыв связи.

Предварительные испытания для доказательства наличия галогена в органических соединениях

Проба Бельштейна. Предварительная проба Бельштейна служит для подтверждения наличия галогена в молекуле органического вещества. При прокаливании препарата на медной проволоке пламя окрашивается 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 водой очищенной, 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, делают 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 определения хлора, брома и йода проводят дополнительные испытания путем минерализации веществ в присутствии натрия карбоната безводного. Образующиеся галогенид-ионы обнаруживают и идентифицируют известными реакциями.

Переведение ковалентно связанных галогенов в ионное состояние, минерализация и идентификация галогенид-ионов**Минерализация фторсодержащих соединений и доказательство наличия фторид-иона****Реакция подлинности**

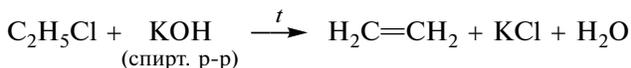
1. *С цирконий-ализариновым реактивом (ГФ).* Препарат нагревают с расплавленным натрием металлическим, реакционную смесь разводят

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

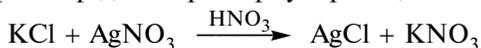
Выполняют следующие действия:

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

Для переведения ковалентно связанного хлора в хлорэтиле минерализацию проводят спиртовым раствором калия гидроксида при нагревании с обратным холодильником:



Охлажденный раствор дает характерную реакцию на хлориды:



Показателями качества также служат температура кипения 12–13 °С и плотность 0,919–0,923 г/мл при 0 °С. Проводят также определение кислотности. В препарате не должно содержаться примесей, например спирта этилового, который определяют по реакции образования йодоформа:



Не должно происходить помутнения раствора.

Минерализация йодсодержащих органических соединений и доказательство йодид-ионов

Выполняют следующие действия:

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

Идентификация фторотана

Кроме указанных реакций используют следующие испытания:

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

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

Препарат не должен содержать хлоридов и бромидов, которые обнаруживают по реакции с раствором серебра нитрата в азотнокислой среде. Не должно быть также свободных хлора и брома, которые обнаруживают по реакции с калия йодидом и крахмалом — отсутствие синего окрашивания.

Спирты

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

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

Таблица 5.3

Лекарственные средства группы алифатических спиртов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
Этанол медицинский Спирт этиловый 95%, 90%, 70%, 40% <i>(Spiritus aethylicus</i> <i>95%, 90%, 70%, 40%)</i> C_2H_5OH М. м. — 46,07	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
Глицерин (Glycerinum) $\begin{array}{c} CH_2-CH-CH_2 \\ \quad \quad \\ OH \quad OH \quad OH \end{array}$ М. м. ($C_3H_8O_3$) — 92,09	Густая, прозрачная, бесцветная или почти бесцветная гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и спиртом, мало смешивается с эфиром

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

С увеличением числа гидроксильных групп повышается относительная плотность и температура кипения спиртов. Спирты обладают очень высокими температурами кипения по сравнению с представителями таких классов органических соединений, как алканы, тиолы, амины. К приме-

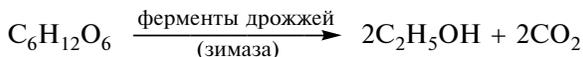
ру, температура кипения этанола 78°C , тогда как хлорэтана — 13°C , а этана и вовсе $-88,5^{\circ}\text{C}$. Эти различия обусловлены особенностями строения спиртов. Атом кислорода в молекуле спирта обладает большой электроотрицательностью и оттягивает на себя электронную плотность связанных с ним атомов, в частности атома водорода. Связь $\text{O}-\text{H}$ в молекуле спирта сильно поляризована.

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

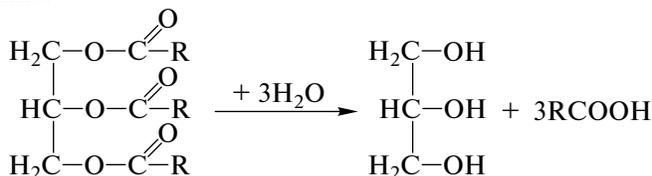
Прочность водородных связей невелика, но для их разрыва при переходе молекулы в газообразное состояние требуется дополнительная энергия. Этим и обусловлены высокие температуры кипения спиртов. Наибольшая склонность к образованию водородных связей у первичных спиртов. У вторичных и особенно третичных спиртов способность к ассоциации уменьшается, поскольку образованию водородных связей препятствуют разветвленные углеводородные радикалы.

Получение

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



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



Химические свойства и реакции подлинности

Следствие большой электроотрицательности атома кислорода в молекуле спирта — поляризация связей $\text{O}-\text{H}$ и $\text{C}-\text{O}$. На атомах водорода и углерода, непосредственно связанных с атомом кислорода, возникают частичные положительные заряды. Полярность связи $\text{O}-\text{H}$ 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 С—О вследствие ее полярности способна к гетеролитическому разрыву. Атом углерода, связанный с гидроксильной группой, несет частичный положительный заряд, может выступать в роли электрофильного центра и, следовательно, подвергаться атаке нуклеофильным реагентом, а благодаря наличию в молекуле спирта атома кислорода с неподеленной парой электронов спирты способны выступать в роли нуклеофильных реагентов в реакциях с другими соединениями.

Кислотные свойства

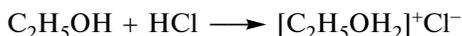
Спирты как кислоты взаимодействуют с активными металлами (К, Na, Ca) с образованием алкоголятов:



В присутствии следов влаги алкоголяты разлагаются до исходных спиртов. Это доказывает, что спирты — более слабые кислоты, чем вода. Другим доказательством слабых кислотных свойств спиртов служит тот факт, что они не способны образовывать алкоголяты при действии щелочей.

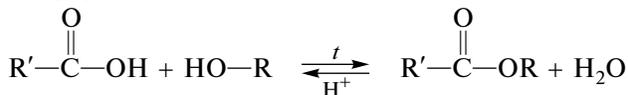
Основные свойства

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



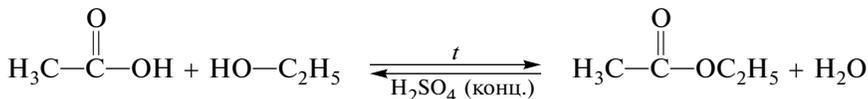
Нуклеофильное замещение

При действии на спирты минеральных или органических кислот образуются сложные эфиры:



Образование этилацетата

Этой реакцией, основанной на способности спиртов (и спирта этилового в том числе) к реакции этерификации, проверяется **подлинность** спирта этилового. Сложные эфиры, полученные при взаимодействии этанола с карбоновыми кислотами с малым числом атомов углерода, обладают приятным фруктовым или цветочным запахом:



Реакции окисления

Первичные спирты окисляются до альдегидов, 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 углеродная цепь разрывается и образуются карбоновые кислоты (или кетоны) с меньшим количеством атомов углерода, чем исходный спирт.

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

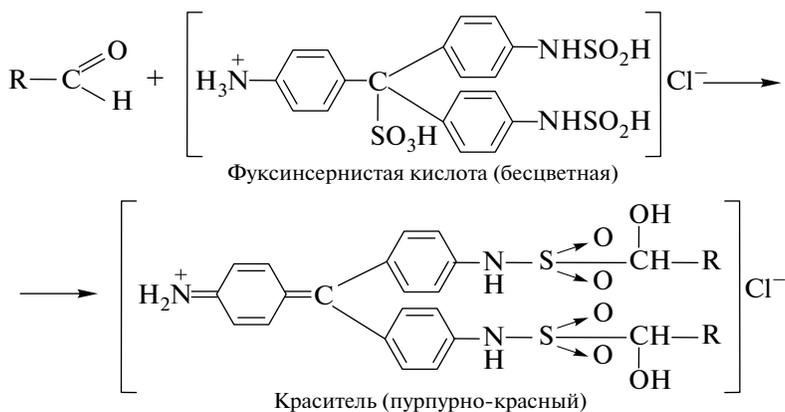
Образование йодоформа. При нагревании спирта этилового с йодом в щелочной среде ощущается характерный запах йодоформа и постепенно образуется желтый осадок йодоформа (ГФ).

Данная реакция неспецифична: в нее вступают и некоторые другие вещества (например, кетоны, оксикислоты). Однако эта реакция высоко чувствительна, и ее применяют при определении спирта этилового как примеси в других лекарственных средствах.

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

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

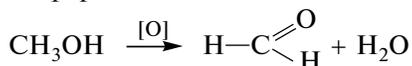
Примесь **альдегидов** определяют с помощью метода фотоэлектроколориметрии по реакции с фуксинсернистой кислотой. При этом образуется краситель арилметанового ряда пурпурно-красного цвета:



При стоянии красно-фиолетовая окраска смеси постепенно изменяется и должна достичь окраски эталона не ранее чем через 20 мин.

Примесь альдегидов можно также определить по реакции с реактивом Несслера.

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



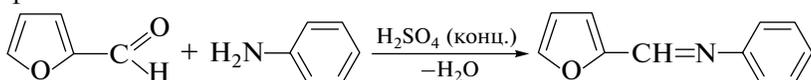
можно определить по реакции с динатриевой солью хромотроповой кислоты (см. с. 213).

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

При определении **органических примесей** препарат смешивают с серной кислотой концентрированной в пробирке, погруженной в ледяную воду. Полученный раствор должен оставаться бесцветным (органические примеси под действием серной кислоты концентрированной обугливаются).

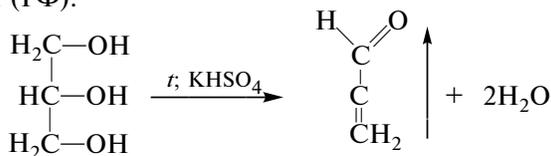
Для определения **сивушных масел** полоску фильтровальной бумаги смачивают смесью, состоящей из испытуемого спирта, воды и глицерина. После испарения жидкости не должен ощущаться посторонний запах.

Фурфурол определяют реакцией образования окрашенного основания Шиффа с анилином:

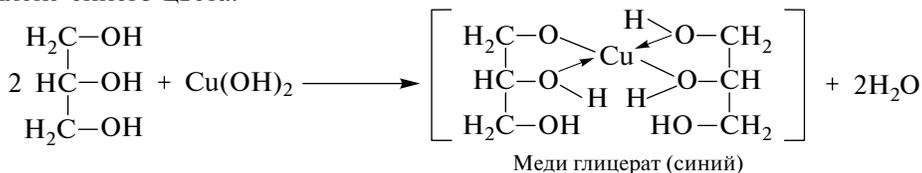


Количественное определение спирта этилового проводят по плотности. Среди известных методов количественного анализа препарата оптимальен метод ГЖХ.

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



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

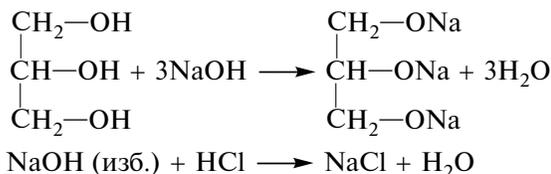


Регламентируется определение таких показателей, как плотность (1,225–1,235 г/мл), температура кипения, предел кислотности и щелочности.

В глицерине не должно быть примеси акролеина и восстанавливающих веществ. Для этого глицерин нагревают с раствором аммиака — жидкость не должна пожелтеть. При добавлении к жидкости раствора серебра нитрата не должно быть ни темного осадка, ни потемнения жидкости (отсутствие восстанавливающих веществ).

Количественное определение глицерина проводят по плотности, а также можно использовать другие методы, например кислотно-основное титрование или реакцию окисления препарата перйодатами.

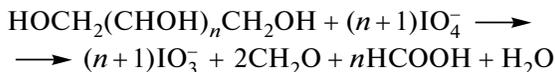
Варианты кислотно-основного титрования глицерина — ацелирование и алкалиметрия. При алкалиметрическом определении глицерина навеску препарата нагревают с избытком титрованного раствора натрия гидроксида. Затем остаток натрия гидроксида оттитровывают стандартным раствором хлороводородной кислоты.



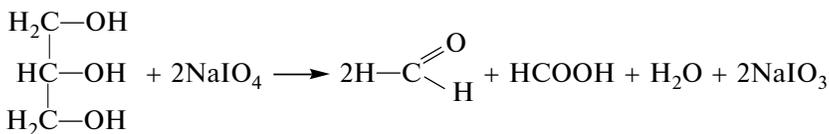
Расчеты проводят по формуле обратного титрования:

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

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



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



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



Параллельно проводят контрольный опыт.

Простые эфиры

Простыми эфирами называют производные спиртов и фенолов, в которых атом водорода гидроксильной группы заменен на углеводородный радикал: общая формула R—O—R.

Таблица 5.4

Препараты эфира диэтилового

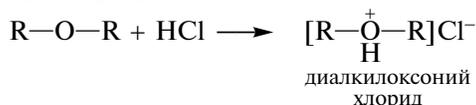
Название (МНН, русское). Химическая формула	Физико-химические свойства. Применение
Эфир диэтиловый. Эфир медицинский <i>(Aether medicinalis)</i> $C_2H_5-O-C_2H_5$ М. м. ($C_4H_{10}O$) — 74,12	Бесцветная, прозрачная, весьма подвижная, легко воспламеняющаяся летучая жидкость со своеобразным запахом. Пары эфира с воздухом, кислородом и азота(I) оксидом в определенных концентрациях образуют взрывчатую смесь. Растворим в 12 ч. воды, смешивается во всех соотношениях со спиртом 95%, бензолом, хлороформом, петролейным эфиром, жирными и эфирными маслами
Эфир диэтиловый. Эфир для наркоза стабилизированный <i>(Aether pro narcosi stabilisatum)</i>	Препарат стабилизирован антиоксидантом <i>n</i> -фенилендиамином

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

Простые эфиры — бесцветные жидкости, плотность которых меньше воды. Кипят при более низких температурах, чем спирты, из которых получены, несмотря на то что содержат двойное количество атомов углерода. К примеру, температура кипения этанола 95–78 °С, а эфира диэтилового — 36 °С. Это различие обусловлено неспособностью простых эфиров образовывать водородные связи. По той же причине плотность эфиров меньше, чем соответствующих спиртов.

Химические свойства

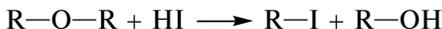
Основные свойства. Простые эфиры проявляют свойства оснований за счет наличия в молекуле атома кислорода, имеющего неподеленную электронную пару. Основные свойства у алифатических простых эфиров выражены сильнее, чем у спиртов. Алифатические эфиры — более сильные основания, чем ароматические, поэтому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



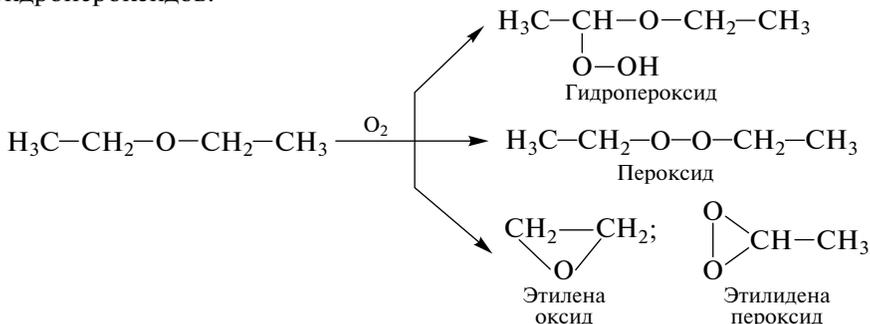
Оксониевые соли легко гидролизуются при действии воды.

Расщепление. Простые алифатические эфиры и арилалифатические эфиры (в отличие от диарилловых эфиров) расщепляются при действии бромоводородной или йодоводородной кислот. В результате реакции

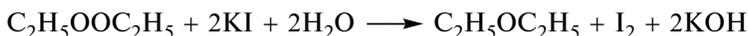
получаются соответствующие галогеналкан и спирт:



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



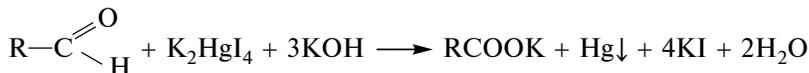
При работе с эфиром медицинским необходимо учитывать его способность к окислению. Пробу на наличие пероксидных соединений проводят с раствором калия йодида. Если в эфире содержатся перекисные соединения, то они окисляют калия йодид до свободного йода, окрашивающего и эфирный, и водный слои в желтый цвет:



При проведении анализа поблизости не должно быть источников огня!

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

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



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

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

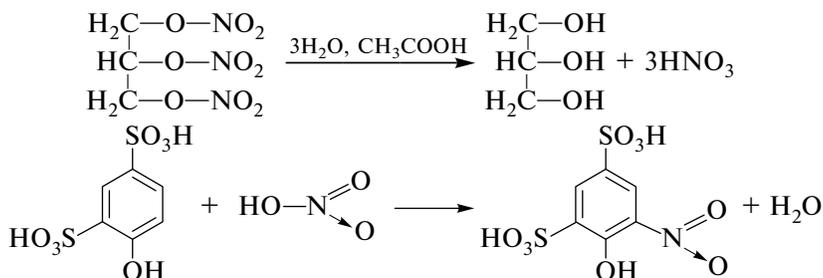
Содержание *n*-фенилендиамина в эфире для наркоза стабилизированном определяют с помощью УФ-спектрофотометрии.

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

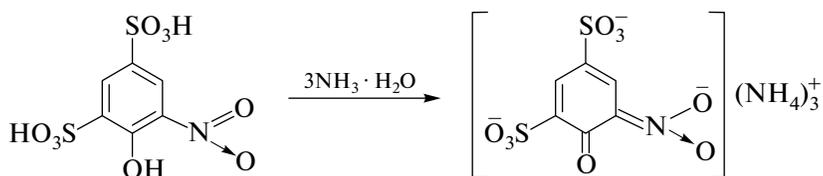
Количественное определение нитроглицерина в его препаратах можно проводить с помощью физико-химических и титриметрических методов.

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

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



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

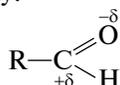


Хранение. Список Б. Небольшими количествами, в хорошо закупоренных склянках, в прохладном, защищенном от света месте, вдали от огня.

Альдегиды

Органические лекарственные средства, содержащие альдегидную группу, или их функциональные производные очень разнообразны по химической структуре и применению (табл. 5.6).

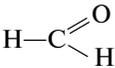
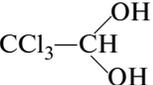
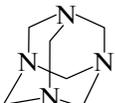
Структура альдегидной группы (дипольный момент карбонила, частично положительный заряд на атоме углерода, поляризуемость двойной связи) обуславливает высокую реакционную способность веществ, содержащих эту функциональную группу:



Наиболее характерны для них реакции окисления и нуклеофильного присоединения.

Таблица 5.6

Лекарственные средства группы альдегидов

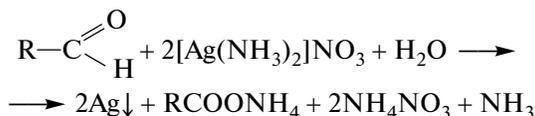
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
Формальдегид (<i>Solutio formaldehydi</i>). Формалин  М. м. (CH ₂ O) — 30,03	Субстанция-раствор — прозрачная бесцветная жидкость со своеобразным острым запахом. Смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом. Стабилизируют прибавлением спирта метилового, не более 1%. Антисептическое средство
Хлоралгидрат (<i>Chloralhydras</i>) 2,2,2-Трихлорэтандиол-1,1  М. м. (C ₂ H ₃ Cl ₃ O ₂) — 165,40	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 (<i>Methenaminum</i>). Гексаметиленetetрамин (<i>Hexamethylenetetraminum</i>) 1,3,5,7-Тетраазатрицикло[3.3.1.1.1]-декан  М. м. (C ₆ H ₁₂ N ₄) — 140,19	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. Особенность приготовления растворов для инъекций — отсутствие стадии стерилизации. Растворы готовят в асептических условиях. Уроантисептическое средство

Химические свойства и реакции подлинности

Реакции окисления

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

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

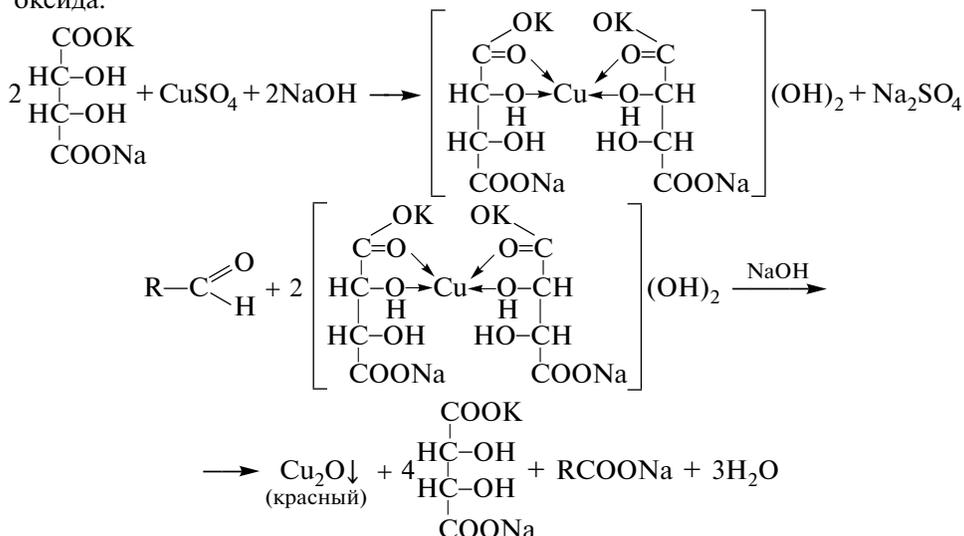


Реакция с реактивом Фелинга. Реактив Фелинга состоит из смеси равных объемов двух растворов:

раствор № 1 — водный раствор меди сульфата подкисленный 2–3 каплями серной кислоты;

раствор № 2 — щелочной раствор калия-натрия тартрата разведенный (сегнетова соль).

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

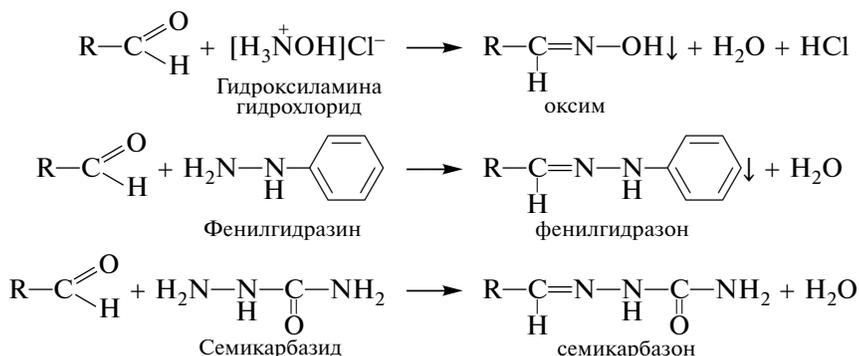


Реакция с реактивом Несслера — щелочным раствором калия тетрагидромеркурата. При взаимодействии с ним альдегиды дают осадок металлической ртути серого или черного цвета.

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

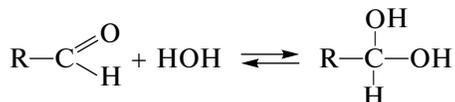
Нуклеофильное присоединение

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:



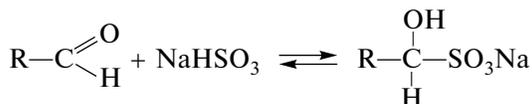
Оксимы, гидразоны и семикарбазоны, как правило, бывают нерастворимыми соединениями с характерными температурами плавления. По этой причине данные реакции применяют для качественного и количественного (гравиметрического) определения альдегидов. Образование оксимов лежит в основе оксимного титрования,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

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

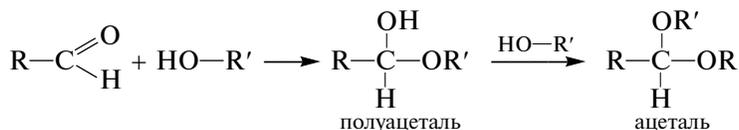


Иногда при наличии некоторых атомов или функциональных групп можно получить устойчивые соединения, например хлоралгидрат.

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



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

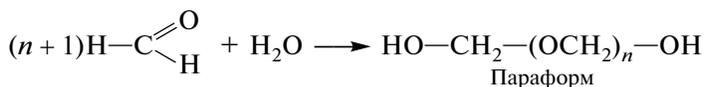


В кислой среде полуацетали гидролизуются до исходных альдегидов и спиртов, однако в умеренно щелочной среде они стабильны.

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

Полимеризация

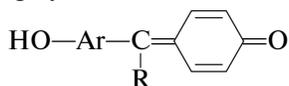
В водных растворах при определенных условиях альдегиды, в том числе формальдегид, могут полимеризоваться:



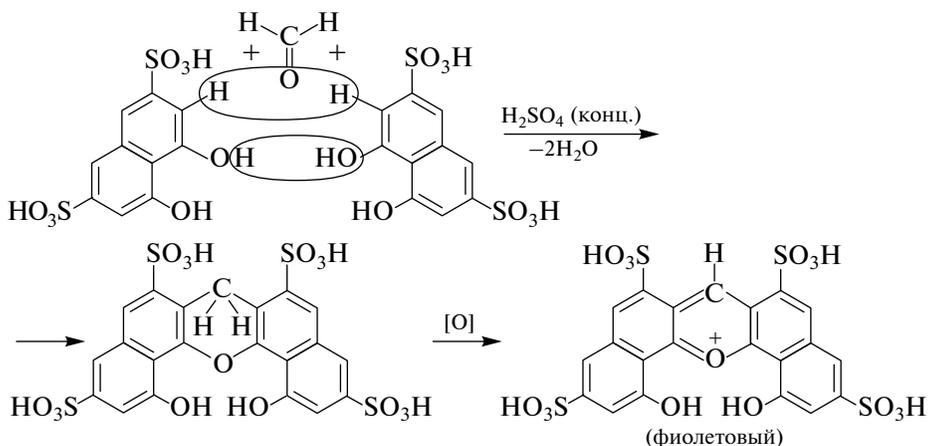
Данное свойство лекарственных препаратов группы альдегидов учитывают при их хранении, так как в результате полимеризации получают вещества с иными физико-химическими, а также фармакологическими свойствами, чем исходные лекарственные средства.

Конденсация с фенолами

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



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



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

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

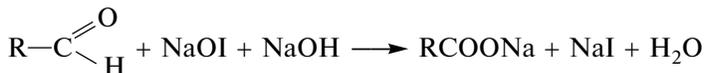
Ароматические альдегиды, такие как *n*-диметиламинобензальдегид и ванилин, дают характерно окрашенные соединения в анализе атропина сульфата, ментола, камфоры, платифиллина и др.

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

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



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



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



Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



Расчет количества альдегида ведут по формуле:

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

Известны и другие методики количественного определения альдегидов, в основе которых лежат реакции окисления-восстановления.

Анализ индивидуальных лекарственных средств

Раствор формальдегида

Раствор формальдегида — водный раствор формальдегида с содержанием действующего вещества 36,5–37,5%. В качестве стабилизатора содержит спирт метиловый (до 1%), препятствующий образованию параформа (см. с. 212).

Для **идентификации** ГФ рекомендует следующее:

- *Реакция «серебряного зеркала».* Испытание проводят с реактивом Толленса (см. с. 210).
- *Образование арилметанового красителя.* Формальдегид вступает в реакцию конденсации и окисления с салициловой кислотой (фенолкислотой) в среде серной кислоты концентрированной. В результате получается краситель красного цвета.

В водном растворе препарата протекает реакция диспропорционирования:

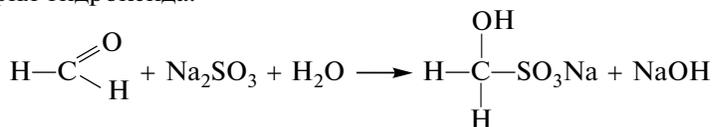


поэтому специфической примесью в препарате бывает муравьиная кислота. Предел ее содержания определяют алкалиметрически.

Количественное определение. Содержание формальдегида в препарате определяют йодометрически.

В лекарственном препарате формидрон (растворе формальдегида спиртоводном 4%) количественное определение осуществляют сульфитным

методом. По данной методике к раствору препарата добавляют избыток натрия сульфита, в результате реакции образуется эквивалентное количество натрия гидроксида:



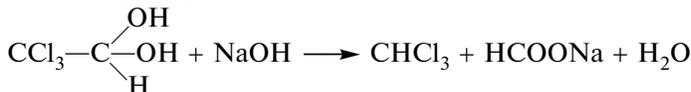
Выделившийся натрия гидроксид титруют стандартным раствором хлорводородной кислоты.

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

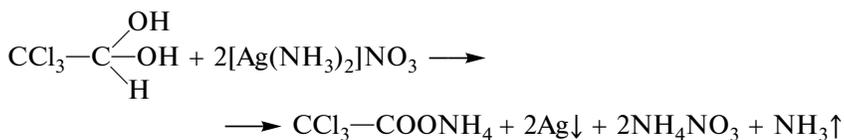
Хлоралгидрат

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

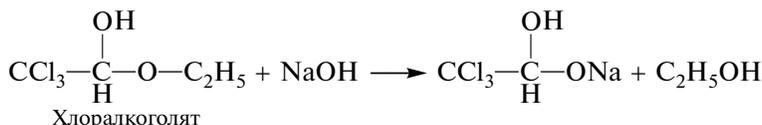
По НД проводят гидролиз препарата раствором щелочи, что приводит к образованию хлороформа (обнаруживают по запаху):



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

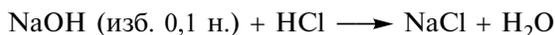
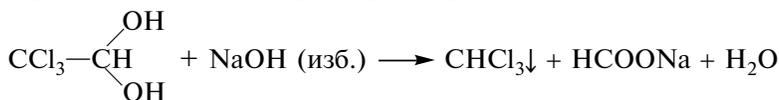


В хлоралгидрате не должна обнаруживаться примесь хлоралкоголята (процесс синтеза препарата). Обнаружение примеси проводят после щелочного гидролиза по йодоформной реакции (ГФ).



Количественное определение (ГФ). Хлоралгидрат количественно определяют после щелочного гидролиза. Сначала навеску хлоралгидрата гидролизуют определенным объемом стандартного раствора натрия гидроксида (см. «Определение подлинности»). Затем избыток натрия

гидроксида оттитровывают стандартным раствором хлороводородной кислоты в присутствии индикатора — фенолфталеина:



Проводят контрольный опыт.

Известны и другие способы количественного определения хлоралгидрата. Так, хлоралгидрат, как и другие альдегиды, можно определять йодометрически в щелочной среде:



Затем в реакционную среду добавляют избыток серной кислоты:

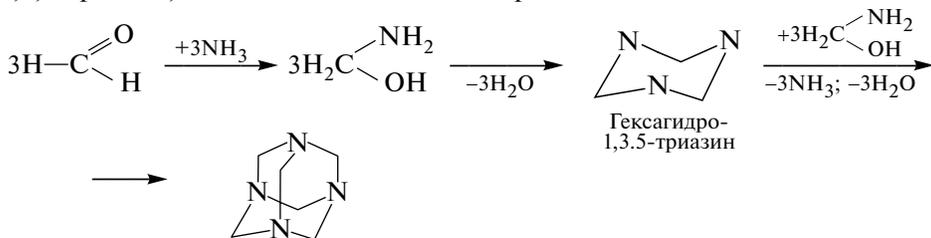


Выделившийся при этом йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.

Метенамин. Гексаметиленetetрамин

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

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

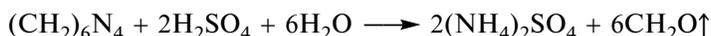


Гексаметилентетрамин по структуре сходен с адамантаном, и его можно рассматривать как тетразаадамантан. Кристаллическая решетка гексаметилентетрамина напоминает кристаллическую решетку алмаза.

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

Подлинность. Проводят ИК-спектрометрию (сравнение со спектром стандартного образца).

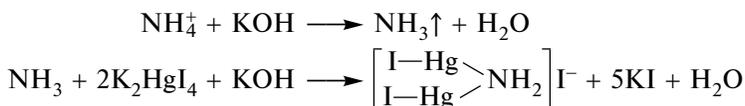
После гидролиза в среде серной кислоты разведенной при нагревании ощущается запах формальдегида:



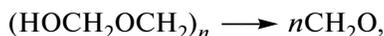
При последующем добавлении избытка раствора натрия гидроксида и нагревании ощущается запах аммиака:



При **определении примесей** по НД недопустимыми примесями считают соли аммония и параформ, что связано с синтезом препарата. Обе примеси открывают реактивом Несслера (после добавления реактива не должно появляться ни желтого окрашивания, ни осадка). Для этого к раствору препарата добавляют реактив и нагревают на водяной бане до 50 °С. В присутствии солей аммония возникает желтое окрашивание:

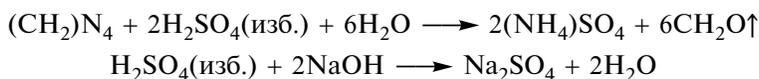


Параформ при нагревании дает формальдегид:



который с реактивом Несслера образует металлическую ртуть (см. с. 211).

Количественное определение. Химические свойства гексаметилентетрамина позволяют применить для количественного определения лекарственного средства различные титриметрические методы, например, после проведения кислотного гидролиза препарата избытком стандартного раствора серной кислоты избыток кислоты оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида (ГФ).

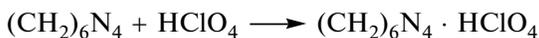


Проводят контрольный опыт.

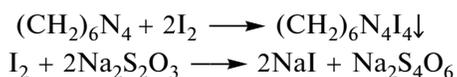
1. *Ацидиметрия.* В водной среде гексаметилентетрамин титруют как однокислотное основание стандартным раствором хлороводородной кислоты в присутствии смешанного индикатора (метиленовый синий и метиловый оранжевый):



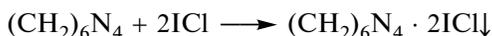
2. *Кислотно-основное титрование в неводной среде.* В среде метанола гексаметилентетрамин титруют стандартным раствором хлорной кислоты как третичное основание. Конец титрования определяют потенциометрически (Британская фармакопея, 2001):



3. *Йодометрия.* Будучи азотистым основанием, гексаметилентетрамин взаимодействует со стандартным раствором йода (как общеалкалоидным осадительным реактивом) с образованием малорастворимого тетра-йодида. Избыток раствора йода оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



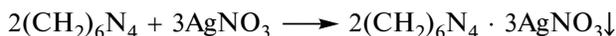
4. *Йодхлорметрия.* В результате реакции между гексаметилентетраминном и избытком титрованного раствора йодмоноклорида образуется осадок комплексного соединения:



После фильтрования к фильтрату добавляют избыток калия йодида, и выделившийся йод титруют стандартным раствором натрия тисульфата:



5. *Осадительное титрование.* Метод основан на способности гексаметилентетрамина образовывать нерастворимые комплексные соединения с солями тяжелых металлов, в частности с серебром нитратом:



Избыток серебра нитрата титруют стандартным раствором аммония тиоцианата в присутствии железо-аммониевых квасцов в качестве индикатора.

Углеводы

Углеводы составляют обширную группу природных веществ, выполняющих в растительных и животных организмах разнообразные функции. Углеводы получают главным образом из растительных источников. Это связано с тем, что углеводы — первичные продукты фотосинтеза, осуществляемого растениями из углерода оксида и воды. Углеводы представляют собой своеобразный мост между неорганическими и органическими соединениями.

Углеводы получили свое название благодаря общей формуле первых известных представителей этого класса $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$ и формально их можно отнести к «гидратам углерода».

Наиболее значимое ЛС данной группы — декстроза (глюкоза). К группе углеводов относятся также сахароза, лактоза, галактоза и крахмал (табл. 5.7). Представленные вещества в основном используются в лекарственных формах как вспомогательные. Согласно некоторым исследованиям, данные вещества могут вступать во взаимодействие с активным действующим веществом в лекарственной форме и, таким образом, способствовать проявлению побочных эффектов или ослаблять основной терапевтический эффект.

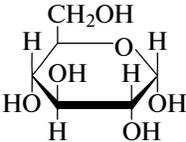
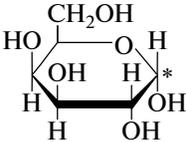
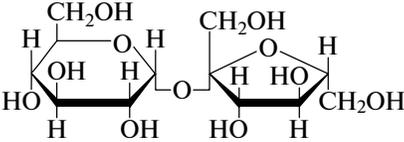
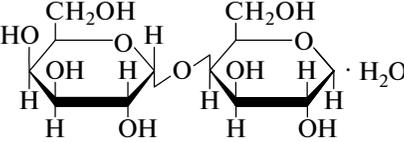
При приготовлении растворов глюкозы для инъекций препарат берут в большем количестве, чем указано в рецепте, с учетом содержания кристаллизационной воды, по следующему расчету:

$$X = \frac{a \cdot 100}{100 - b},$$

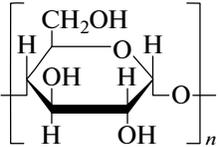
где a — количество глюкозы ангидридной; b — процентное содержание воды в препарате по анализу.

Таблица 5.7

Лекарственные средства группы углеводов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Глюкоза ангидридная (<i>Glucosum anhydricum</i>) D-(+)-Глюкопираноза</p>  <p>М. м. (C₆H₁₂O₆) — 180,16</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Легко (медленно) растворим в воде, мало растворим в спирте 95%, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Галактоза (<i>Galactosum</i>) D-Галактопираноза D-галактопираноза (эпимер по C₄)</p>  <p>М. м. (C₆H₁₂O₆) — 180,16</p>	<p>Белый кристаллический или мелкогранулированный порошок. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Сахароза (<i>Saccharum</i>) α-D-Глюкопиранозил-β-D-фруктофураноза</p>  <p>М. м. (C₁₂H₂₂O₁₁) — 342,30</p>	<p>Бесцветные или белые кристаллы, куски или белый кристаллический порошок (допустим голубоватый оттенок), без запаха, сладкого вкуса. Очень легко растворим в воде, образует раствор нейтральной реакции, почти нерастворим в безводном спирте, эфире, хлороформе</p>
<p>Лактоза (<i>Lactosum</i>) β-D-Галактопиранозил-(1 → 4)-α-D-глюкопираноза</p>  <p>М. м. (C₁₂H₂₄O₁₂) — 360,31</p>	<p>Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>

Окончание таблицы 5.7

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p style="text-align: center;">Крахмал (<i>Amylum</i>)</p>  <p>Полисахарид, состоящий из амилозы (фрагментов α-D-глюкозы, соединенных по 1,4-положениям) и амилопектина — разветвленного полисахарида, где фрагменты α-D-глюкозы связаны между собой по положениям и 1,4, и 1,6. Содержание амилозы в крахмале составляет около 20%, амилопектина — 80%</p> <p>М. м. (C₆H₁₁O₅)_n — (162,15)_n</p>	<p>Белый нежный порошок без запаха или куски неправильной формы, при растирании легко рассыпающиеся в порошок. В холодной воде нерастворим, в горячей набухает с образованием клейстера</p>

Растворы глюкозы для инъекций 5, 10, 25 и 40% стабилизируют раствором хлороводородной кислоты до pH 3,0–4,0 и натрия хлоридом.

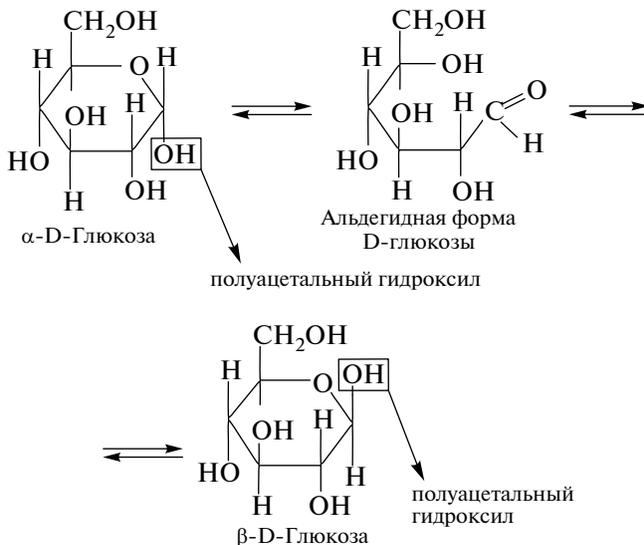
Требования НД к качеству глюкозы как ЛС соответствуют требованиям к химически чистым веществам. Характерные физические и физико-химические свойства глюкозы следующие: определенная форма крупных или мелких кристаллов, оптическая активность с сильно выраженным вращением плоскости поляризации (удельное вращение 10% раствора глюкозы +52,3°), температура плавления глюкозы ангидридной, показатель цветности.

Определение удельного вращения глюкозы имеет свои особенности. В свежеприготовленных растворах глюкозы происходит мутаротация (изменение во времени величины угла вращения; через определенный временной интервал эта величина становится постоянной).

Мутаротацию можно ускорить, прибавив к раствору глюкозы раствор аммиака, но в количестве не более 0,1%. Если же проводить определение угла вращения глюкозы сразу после ее растворения и без добавления раствора аммиака, то величина угла вращения будет +109,16° и конечного значения +52,3° достигнет только через несколько часов.

Явление мутаротации обусловлено тем, что при растворении глюкозы, которая в кристаллическом состоянии находится в какой-либо одной циклической форме, образуется ее альдегидная форма, через которую получают аномерные циклические формы глюкозы: α- и β-формы, отличающиеся расположением полуацетального гидроксила относительно первого 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:



Физико-химические, химические свойства и методы анализа

Глюкоза и галактоза относятся к моносахаридам, сахароза и лактоза — к олигосахаридам, крахмал — к полисахаридам. Моносахариды, будучи веществами с двойственными функциями, вступают во многие реакции, характерные для спиртов и карбонильных соединений (альдегидов) или полуацеталей. Олигосахариды и полисахариды подвергаются гидролизу (ферментативному или кислотному) с образованием соответствующих моносахаридов.

Реакции на спиртовые гидроксилы

Как многоатомные спирты глюкоза, галактоза, сахароза и лактоза подобно глицерину способны взаимодействовать с меди(II) гидроксидом с образованием комплексных соединений синего цвета (см. с. 204).

Лекарственные средства группы углеводов способны также к реакциям этерификации.

Реакции на альдегидную группу (полуацетальный гидроксил)

Окисление. В зависимости от условий окисления моносахариды превращаются в различные продукты. В щелочной среде моносахариды окисляются под воздействием таких мягких окислителей, как реактивы Толленса и Фелинга (см. с. 210). С реактивом Толленса проходит реакция «серебряного зеркала», характерная для альдегидов.

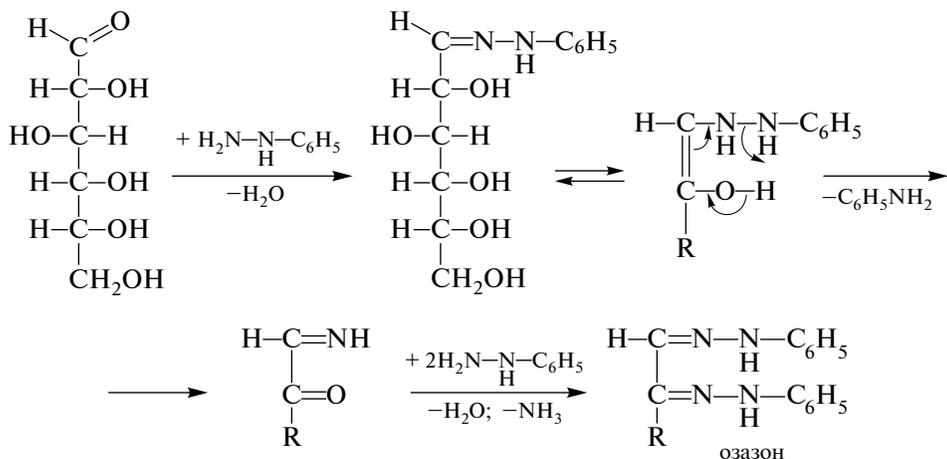
С реактивом Фелинга моносахариды образуют меди(I) оксид красно-оранжевого цвета. Обе реакции используют для обнаружения моносахаридов, например глюкозы, в биологических жидкостях (кровь, моча).

Гликозиды и другие производные углеводов (полисахариды), не содержащие полуацетального гидроксила, не могут переходить в альдегид-

ную форму, поэтому они не обладают восстанавливающей способностью и дают реакции с указанными реактивами после гидролиза.

В нейтральной среде окислению подвергается только альдегидная группа. При этом образуются альдоновые кислоты, которые в кислой среде, отщепляя воду, превращаются в лактоны.

Образование озозонов. При нагревании моносахаридов с фенолгидразином сахара превращаются в кристаллические соединения, плохо растворимые в воде, — озозоны. На первой стадии образуется фенолгидразон, который перегруппировывается в ходе внутримолекулярной окислительно-восстановительной реакции в моноимин 1,2-дикарбонильного соединения. Из последнего образуется озозон (Вейганд, 1940):



Озозоны — кристаллические вещества желтого цвета с четкой температурой плавления. Реакцию образования озозонов широко используют для установления подлинности сахаров, а также для выделения их из смесей.

Анализ индивидуальных лекарственных средств

Декстроза (глюкоза)

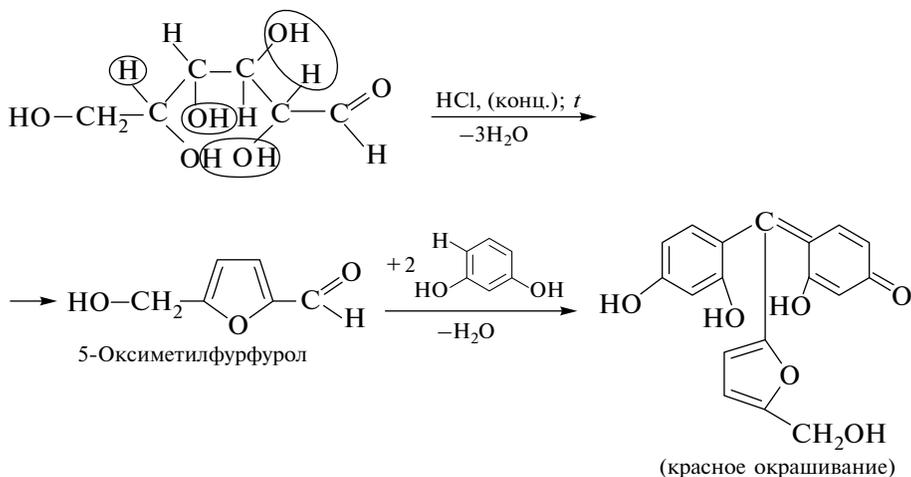
Для **идентификации** глюкозы ГФ рекомендовано определение $[\alpha]$ удельного вращения, температуры плавления, растворимости, показателя цветности, причем показатель цветности различен для лекарственного средства и его лекарственной формы.

ИК-спектр глюкозы должен быть идентичен ИК-спектру стандартного образца.

Реакцией **подлинности** служит реакция с реактивом Фелинга (см. с. 210).

Известны и другие чувствительные и специфические реакции на глюкозу, используемые в основном при определении глюкозы в смесях. Под действием серной или хлороводородной кислот концентрированных образуется 5-оксиметилфурфурол, который при конденсации с каким-либо фенолом (резорцином, тимолом, α -нафтолом) или ароматическим ами-

ном в серной или хлороводородной кислотах концентрированных дает красное окрашивание:



С меди(II) сульфатом глюкоза при подщелачивании (*без нагревания!*) образует растворимый фиолетово-синий комплекс за счет спиртовых гидроксильных групп. При стоянии раствора происходит окислительно-восстановительная реакция с выделением Cu_2O красно-оранжевого цвета. Таким образом одновременно идентифицируют и альдегидную, и спиртовую функциональные группы.

При **определении примесей** НД для глюкозы включает испытания на прозрачность и цветность, причем цветность для лекарственного средства определяют по эталону цветности № 7а, а в растворе для инъекций по эталону цветности № 6б проводят определение кислотности. В глюкозе не должно быть примесей ионов кальция и бария и декстрина.

Растворы для инъекций проверяют на пирогенность, определяют рН раствора (примесей тяжелых металлов должно быть не более 0,0001% в препарате). Спектрофотометрически определяют примесь 5-гидрокси-метилфурфуrolа и других родственных соединений.

Глюкоза легко изменяется в щелочной среде, поэтому в качестве стабилизатора к растворам для инъекций добавляют определенное количество хлороводородной кислоты. Однако большие концентрации кислоты разлагают глюкозу особенно при нагревании до оксиметилфурфуrolа, обладающего нефротоксическим эффектом.

Количественное определение глюкозы ангидридной и раствора для инъекций по НД проводят поляриметрическим методом с добавлением раствора аммиака. Применяют также рефрактометрический метод. Кроме того, для внутриаптечного контроля глюкозы в смесях можно использовать йодометрический метод (как для раствора формальдегида, см. с. 214), окисление глюкозы протекает до натриевой соли глюконовой кислоты.

Сахароза

Сахароза является невосстанавливающим дисахаридом (олигосахаридом), так как образование гликозидной связи произошло за счет полуацетальных гидроксильных групп глюкозы и фруктозы. По этой причине сахароза не окисляется (в обычных условиях) реактивами Толленса и Фелинга. Окисление возможно после гидролиза. Сахароза не образует фенилозанонов и не мутаротирует. Сахароза — самый распространенный дисахарид, главный источник углеводов в пище человека. В фармации сахарозу применяют в виде сиропа как средство для улучшения вкуса.

Сахароза не должна содержать инвертированного сахара и других восстанавливающих веществ, которые обнаруживают с реактивом Фелинга при кипячении. Осадок меди(II) оксида не должен тотчас образовываться.

Количественное определение можно провести поляриметрически без добавления раствора аммиака $[\alpha]_{D}^{20}$ 66,5–66,8° (водный раствор 10%).

Сахар молочный, или лактоза

Сахар молочный, или лактоза, — восстанавливающий сахар, гликозидная (ацетальная) связь образована спиртовым и полуацетальным гидроксильными группами. По этой причине подлинность препарата доказывают добавлением при нагревании реактива Фелинга, в результате чего выпадает кирпично-красный осадок меди(II) оксида (см. с. 210).

Определяют прозрачность, цветность и кислотность раствора лекарственного препарата.

Количественное определение можно провести поляриметрически ($[\alpha]_{D}^{20}$ от +52° до 53,5°). Определение проводят с добавлением раствора аммиака.

Подлинность. У лактозы гликозидная связь образована между полуацетальным и спиртовым (С4) гидроксильными группами, поэтому подлинность лекарственного средства доказывают (см. «Альдегиды»).

Чистота (см. «Глюкоза»).

Соли алифатических карбоновых кислот и оксикислот, аскорбиновая кислота, алифатические аминокислоты и их производные

Алифатические кислоты играют большую роль в жизнедеятельности организма (молочная, пировиноградная, лимонная, уксусная). Их соли, применяемые как лекарственные средства, имеют анионы, не чуждые организму, хотя на организм действуют в основном катионы (за исключением натрия цитрата для инъекций).

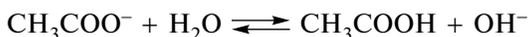
Изучаемая в данной теме аскорбиновая кислота (витаминное ЛС) — лактон ненасыщенной оксикислоты, проявляет кислотные свойства за счет присутствия в молекуле енольных гидроксильных групп.

Поскольку ни один живой организм не обходится без аминокислот, их широко используют как лекарственные средства, участвующие в азотистом обмене и функционировании нервной системы.

Соли алифатических карбоновых кислот

Приведенные в табл. 6.1 лекарственные средства — растворимые в воде соли алифатических карбоновых кислот.

Калия ацетат при растворении в воде дает щелочную реакцию среды вследствие гидролиза:



Натрия цитрат в виде 4–5% растворов используют для консервирования крови, так как он связывает ионы кальция, участвующие в процессе свертывания крови. Растворимость для натрия цитрата указана в частях, что связано со способом его применения.

Гигроскопичность калия ацетата необходимо учитывать при его хранении (хорошо закупоренная тара). Кристаллогидраты (кальция лактат, натрия цитрат для инъекций, кальция глюконат) при хранении выветриваются, поэтому их хранят в аналогичных условиях.

Определение подлинности

Ацетат-ион:

1) Реакция с железом(III) хлоридом:

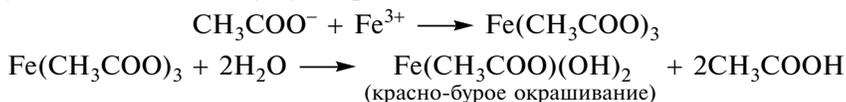
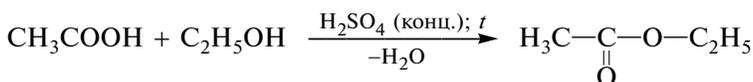


Таблица 6.1

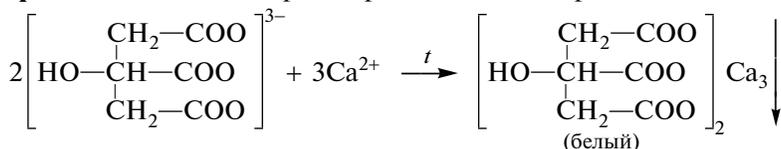
Соли алифатических карбоновых кислот

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
Калия ацетат (<i>Kalii acetat</i>) CH_3COOK М.м. ($\text{C}_2\text{H}_3\text{KO}_2$) — 98,15	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 (<i>Calcii lactas</i>) $\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{COO} \end{array} \right]_2\text{Ca} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ М. м. ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) — 308,30	Белый мелкий порошок почти без запаха. На воздухе выветривается. Растворим в воде (медленно). Легко растворим в горячей воде. Источник ионов кальция. Антиаллергическое средство
Кальция глюконат (<i>Calcii gluconas</i>) $\left[\begin{array}{ccccccc} & \text{H} & \text{H} & \text{OH} & \text{H} & & \\ & & & & & \text{O} & \\ \text{CH}_2 & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & \\ & & & & & & \\ \text{OH} & \text{OH} & \text{OH} & \text{H} & \text{OH} & \text{H} & \end{array} \right]_2 \text{Ca} \cdot \text{H}_2\text{O}$ М. м. ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$) — 448,4	Белый зернистый или кристаллический порошок без запаха. Медленно растворим в 50 ч. воды, растворим в 5 ч. кипящей воды. Источник ионов кальция, антиаллергическое средство. Используют в виде инъекционного раствора
Натрия цитрат для инъекций (<i>Natrii citras pro injectionibus</i>) $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{COONa} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{COONa} \\ \\ \text{CH}_2-\text{COONa} \end{array} \cdot 5,5\text{H}_2\text{O}$ М. м. ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{Na}_3 \cdot 5,5 \text{H}_2\text{O}$) — 258,07	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, солоноватого вкуса, выветривается на воздухе. Растворим в 1,5 ч. воды. Используют в виде растворов для консервирования крови

2) Реакция образования этилацетата, обладающего характерным запахом:



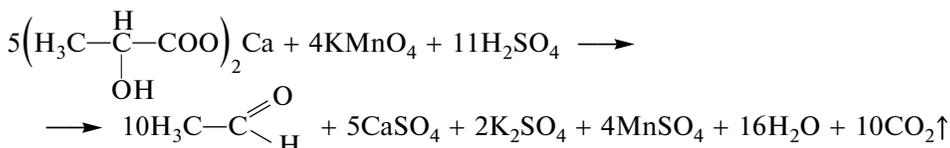
Цитрат-ион. Реакция с раствором кальция хлорида:



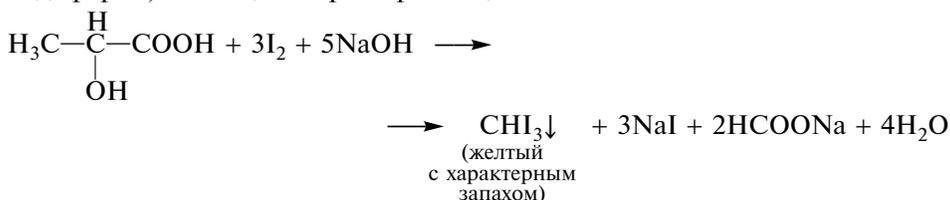
Осадок образуется только при кипячении. При комнатной температуре кальция цитрат растворим в воде.

Глюконат-ион — реакция с железа(III) хлоридом. Наличие нескольких оксигрупп и карбоксильной группы позволяет образовать соль с FeCl_3 светло-зеленого цвета. Соль в воде растворима. В анализе подлинности кальция глюконата используют снятие ИК-спектра.

Лактат-ион. Используют способность оксикислот к окислению с образованием различных продуктов. При окислении лактат-иона калия перманганатом получается ацетальдегид, обнаруживаемый по характерному запаху:



Окисление лактатов йодом в щелочной среде приводит к образованию йодоформа, имеющего характерный цвет и запах:



Катионы натрия, калия, кальция идентифицируют обычными аналитическими реакциями.

Ион натрия:

- 1) по окрашиванию пламени в желтый цвет;
- 2) по реакции с калия пироксидом.

Ион калия:

- 1) по окрашиванию пламени в фиолетовый цвет;
- 2) по реакции с виннокаменной кислотой.

Ион кальция:

- 1) по кирпично-красному окрашиванию пламени;
- 2) по реакции с аммония оксалатом.

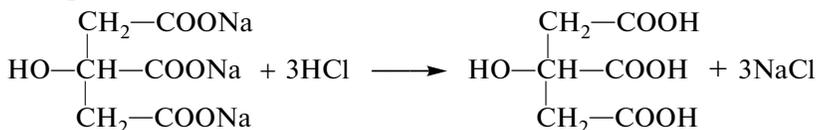
Методы количественного определения

Ацидиметрия в водной среде. Метод основан на способности сильных минеральных кислот вытеснять органическую кислоту из ее соли.

При определении калия ацетата индикатор — тропеолин 00 не меняет окраску от выделяющейся уксусной кислоты, но изменяет окрашивание от избыточной капли хлороводородной кислоты:



Количественное определение натрия цитрата проводят титрованием хлороводородной кислотой:



К реакционной смеси добавляют эфир диэтиловый, не смешивающийся с водой, но извлекающий лимонную кислоту, которая в нем растворяется, — окраска индикатора (метиленовый синий + метиловый оранжевый) меняется от лишней капли HCl.

Кислотно-основное титрование в неводной среде. Неводный растворитель — уксусная кислота ледяная, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый.

Калия ацетат растворяют в уксусной кислоте ледяной:



Титрант готовят растворением хлорной кислоты в уксусной кислоте ледяной, поэтому титрант представляет собой ионную пару:



Титрование завершается образованием слабого электролита, в данном случае уксусной кислоты:



В таких же условиях определяют натрия цитрат для инъекций.

Комплексометрия. Кальция лактат и кальция глюконат определяют по иону кальция комплексометрически (см. с. 153).

Аскорбиновая кислота

Аскорбиновая кислота — γ -лактон, содержащий два спиртовых гидроксила в положениях С5 и С6 и два енольных гидроксила в положениях С2 и С3. Имеет 2 асимметрических атома углерода. Оптически активна. Биологически активен только один изомер — L-аскорбиновая кислота (табл. 6.2), называемый также витамином С, который содержится в органах многих культурных и диких растений.

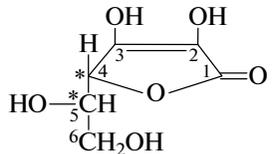
ГФ требует определить угол вращения $[\alpha]$ раствора 2% и рассчитать удельное вращение по следующей формуле:

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

где c — концентрация раствора; l — длина трубки поляриметра, 1 дм.

Таблица 6.2

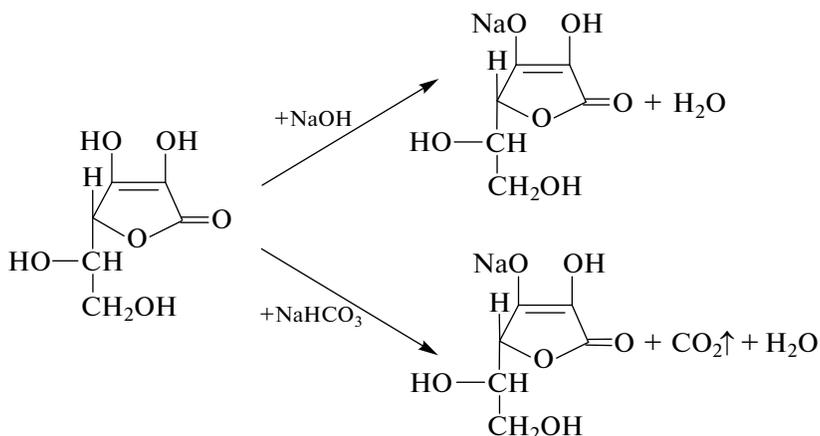
Свойства аскорбиновой кислоты

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Аскорбиновая кислота <i>(Acidum ascorbinicum)</i> (5R)5-5[(1S)-1,2-Дигидроксиэтил]-2,3-дигидроксифуран 2(5H)-ОН</p>  <p>М. м. (C₆H₈O₆) — 176,13</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса. Легко растворим в воде. Витаминное средство</p>

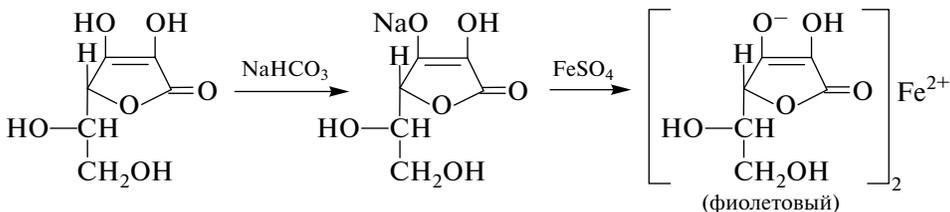
Определяют рН раствора водного 5%.

В анализе подлинности аскорбиновой кислоты используют спектрофотометрию в УФ-области и спектрометрию в ИК-области спектра.

Кислотные свойства. Енольные гидроксилы обладают кислотными свойствами, дают кислую реакцию на лакмус, взаимодействуют и с NaOH, и с NaHCO₃. Кислотные свойства более выражены у гидроксила в положении С3:



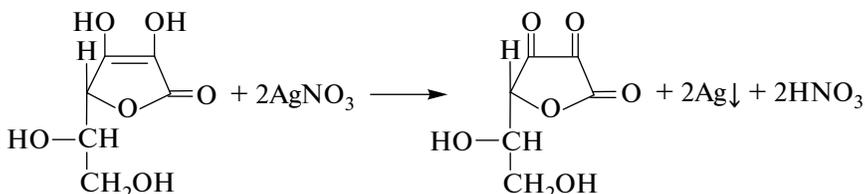
На наличии кислотных свойств основана реакция образования железа аскорбината. Реактив — железа(II) сульфат, не обладающий свойствами окислителя.



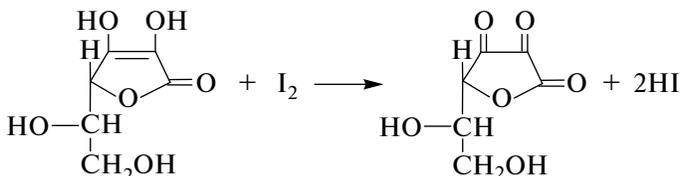
Следует иметь в виду, что аскорбиновая кислота — лактон, и при действии сильных щелочей лактонное кольцо гидролизуется.

Восстановительные свойства. Окислители (AgNO₃, KMnO₄, I₂, FeCl₃, реактив Фелинга и др.) окисляют аскорбиновую кислоту до дикетоаскорбиновой кислоты.

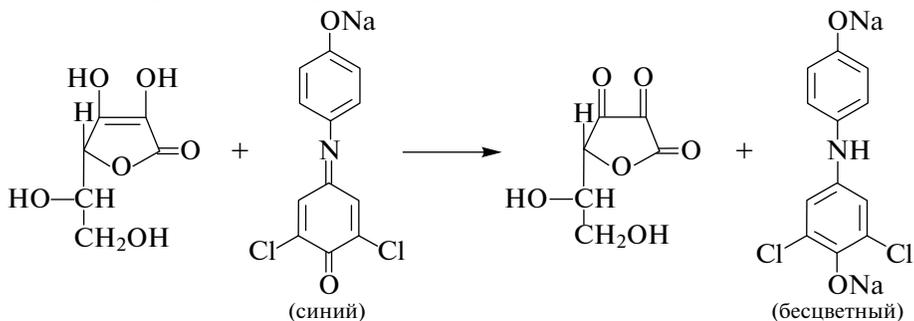
Для **определения подлинности** препарата ГФ использует в качестве окислителей растворы йода и серебра нитрата. При взаимодействии аскорбиновой кислоты с раствором серебра нитрата выпадает темный осадок металлического серебра:



Раствор йода обесцвечивается:



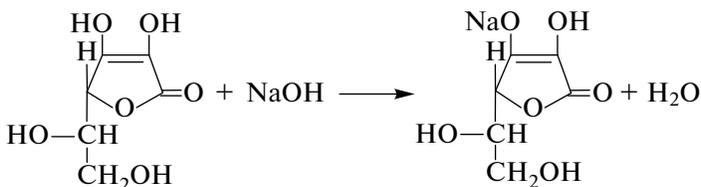
Синее окрашивание натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята исчезает от действия на реактив аскорбиновой кислотой:



При действии сильных окислителей образуется фурфурол.

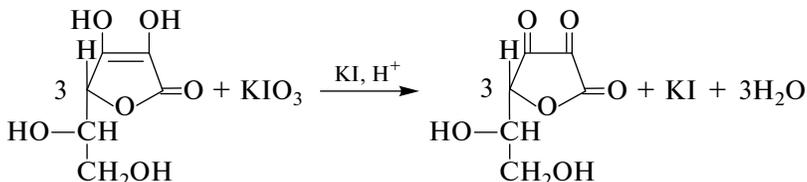
Методы количественного определения

Алкалиметрия. Кислотные свойства аскорбиновой кислоты выражены в достаточной степени, что позволяет количественно определять лекарственное средство алкалиметрически. Аскорбиновая кислота титруется стандартным раствором натрия гидроксида как одноосновная кислота по енольному гидроксилу в положении С3:

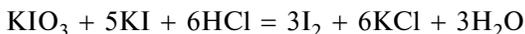


Восстановительные свойства аскорбиновой кислоты лежат в основе нескольких методик количественного определения данного лекарственного средства (йодатометрия, йодометрия, йодхлорметрия).

Йодатометрия. Аскорбиновую кислоту титруют в присутствии калия йодида, небольшого количества хлороводородной кислоты и крахмала 0,1 н. стандартным раствором калия йодата до синего окрашивания:



Избыточная капля стандартного раствора калия йодата реагирует с калия йодидом, выделяя йод, указывающий на конец титрования (индикатор — раствор крахмала):

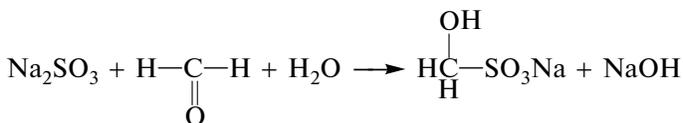


Йодометрия. Аскорбиновая кислота окисляется стандартным раствором йода в нейтральной, слабокислой или слабощелочной среде до дегидроаскорбиновой кислоты (см. «Восстановительные свойства»). Индикатор — раствор крахмала.

Определение аскорбиновой кислоты в инъекционных растворах

Аскорбиновую кислоту используют в виде порошков, таблеток и растворов для инъекций. Поскольку в растворах она легко окисляется, то инъекционные растворы готовят на воде, насыщенной CO_2 , с добавлением стабилизаторов-антиоксидантов (Na_2SO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$). В раствор для инъекций добавляют натрия гидрокарбонат, так как препарат имеет кислую реакцию среды, раздражающую ткани.

При йодатометрическом методе количественного определения аскорбиновой кислоты в инъекционном растворе следует учитывать наличие антиоксидантов-стабилизаторов, которые будут реагировать с титрантом — KIO_3 . Поэтому сначала к раствору добавляют раствор формальдегида, связывающий антиоксиданты:



Затем аскорбиновую кислоту титруют стандартным раствором калия йодата в присутствии калия йодида и хлороводородной кислоты. Индикатор — раствор крахмала.

Аминокислоты и их производные

Аминокислоты алифатического ряда содержат в своей структуре карбок-ильную группу и алифатическую аминогруппу (табл. 6.3).

Препараты из группы аминокислот — обычно белые кристаллические порошки со слабым характерным запахом.

За счет образования внутренних солей аминокислоты растворимы в воде.

У оптически активных лекарственных средств ГФ требует определять величину удельного вращения. Метионин — рацемат.

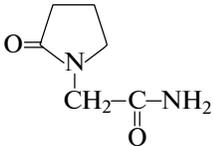
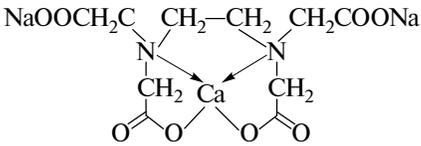
В анализе подлинности глутаминовой кислоты и пираретама используют ИК-спектрометрию.

Таблица 6.3

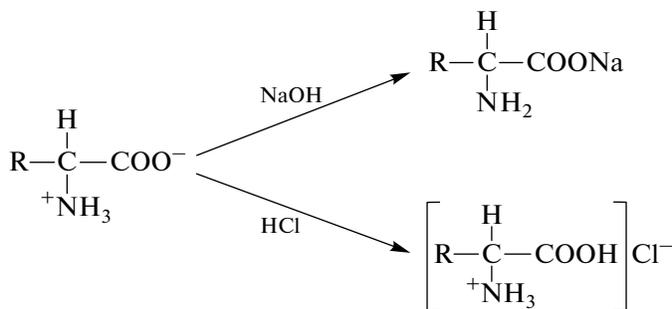
Аминокислоты и их производные

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Глутаминовая кислота <i>(Acidum glutaminicum)</i> α-Аминоглутаровая, или 2(S)-2-аминопентандионовая кислота</p> $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ <p>М. м. (C₅H₉NO₄) — 147,13</p>	<p>Белый кристаллический порошок с едва ощутимым запахом. Мало растворим в воде, растворим в горячей воде, практически нерастворим в спирте и эфире. Применяется при эпилепсии и психозах</p>
<p>Гамма-аминомасляная кислота. <i>Аминалон (Aminalonum)</i> γ-Аминомасляная, или 4-аминобутановая кислота</p> $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ <p>М. м. (C₄H₉NO₂) — 103,12</p>	<p>Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте. Ноотропное средство</p>
<p>Цистеин (Cysteinum) L-Цистеин</p> $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{SH} \end{array}$ <p>М. м. (C₃H₇NO₂S) — 121,16</p>	<p>Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Растворим в воде, разведенных серной и хлороводородной кислотах. Регулирует процессы обмена веществ хрусталика глаза</p>
<p>Метионин (Methioninum) D,1-α-Амино-γ-метилтио-масляная кислота</p> $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \end{array}$ <p>М. м. (C₅H₁₁NO₂S) — 149,21</p>	<p>Белый кристаллический порошок с характерным запахом. Трудно растворим в воде, легко растворим в минеральных кислотах разведенных, растворах едких щелочей и аммиака, растворим в растворе натрия карбоната. Применяют при заболеваниях печени</p>
<p>Пеницилламин (Penicillaminum) D-2-Амино-3-меркапто-3- метилмасляная кислота</p> $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{SH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>М. м. (C₅H₁₁NO₂S) — 149,21</p>	<p>Белый со специфическим запахом порошок. Легко растворим в воде. Противовоспалительное средство</p>

Окончание таблицы 6.3

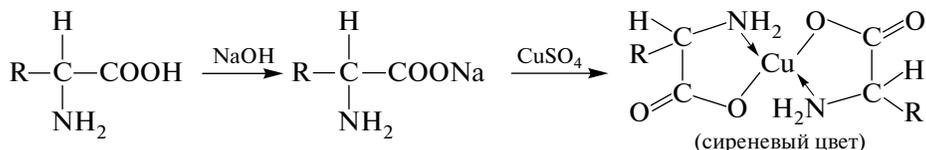
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Пирацетам (<i>Pyracetatum</i>) 2-Оксо-1-пирролидинацетамид</p>  <p>М. м. (C₆H₁₀N₂O₂) — 142,16</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Ноотропное средство</p>
<p>Натрия кальция эдетат 10%. Тетацин-кальция раствор для инъекций 10% (<i>Solutio tetacini-calcii pro injectionibus 10%</i>)</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₂Ca₂N₂O₈Na₂ · 7H₂O) — 500,4</p>	<p>Бесцветная прозрачная жидкость. Детоксицирующее средство</p>

Кислотно-основные свойства. Аминокислоты — амфолиты (основные свойства NH₂-группы и кислотные свойства COOH-группы). В нейтральной среде, а также и в твердом виде аминокислоты находятся в виде биполярного иона (цвиттер-иона). Растворяются в кислотах и щелочах:

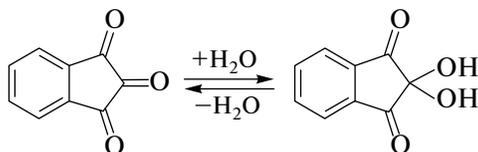


Наличием кислотных свойств обусловлены реакции комплексообразования с солями Ag⁺, Cu²⁺, Hg²⁺, Co²⁺. Групповая реакция — реакция обра-

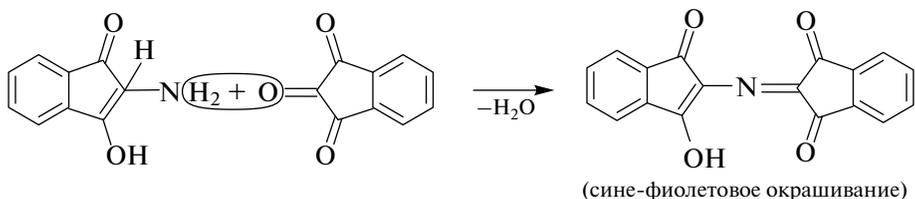
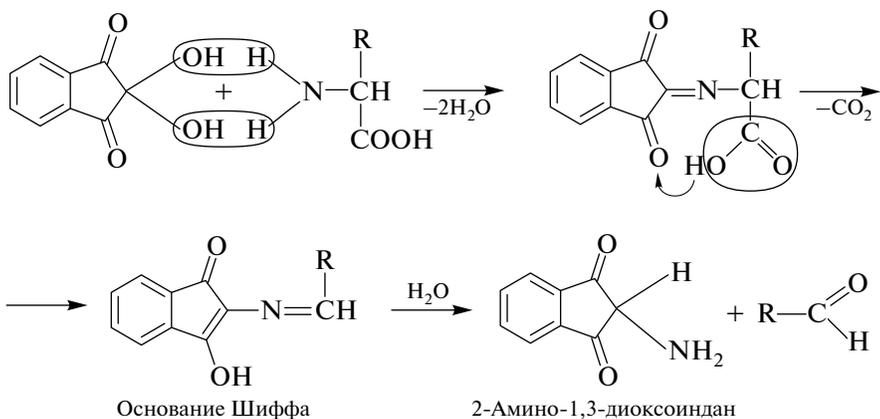
зования медной соли. Аминокислоту предварительно переводят в натриевую соль, избегая избытка щелочи:



Реакция с нингидрином — общая реакция на аминокислоты. Нингидрин — стабильный гидрат 1,2,3-триоксогидриндана:



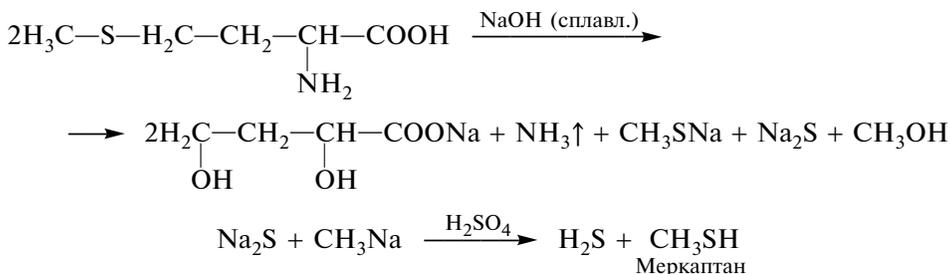
Обе равновесные формы вступают в реакцию:



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.

Метионин

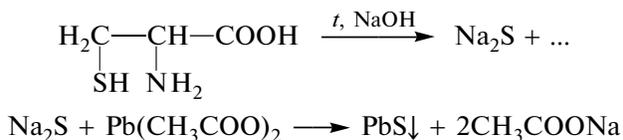
При взаимодействии с раствором щелочи 30% и последующем подкислении возникает резкий запах меркаптанов:



При нагревании лекарственного средства с раствором щелочи концентрированным 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:



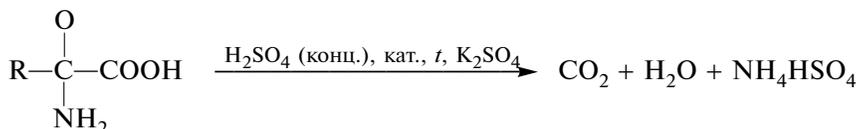
Пеницилламин

Пеницилламин с фосфорно-вольфрамовой кислотой ($\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3$) дает голубое окрашивание (меркапто-группа).

Методы количественного определения

Определение содержания общего азота (метод Кьельдаля). Определение проводят в несколько стадий в приборе для определения азота.

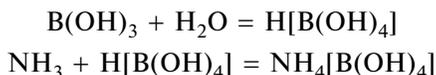
На первой стадии аминокислота минерализуется нагреванием с серной кислотой концентрированной в присутствии катализаторов (соли Cu^{2+} , Hg^{2+} , металлический Se) и калия сульфата (для увеличения температуры кипения):



На второй стадии в реакционную среду добавляют избыток щелочи и выделившийся аммиак отгоняют с водяным паром в приемник с борной кислотой:



Борная кислота улавливает аммиак с образованием аммония тетрагидроксобората:

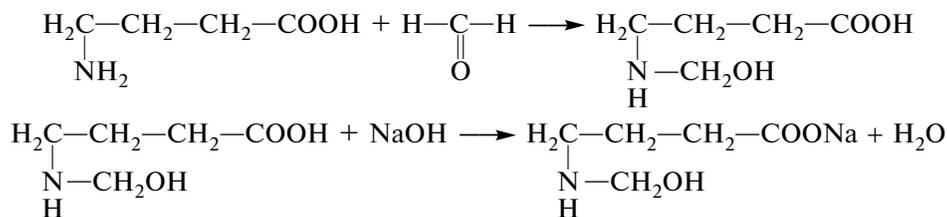


Третья стадия — титрование аммония тетрагидроксобората стандартным раствором хлороводородной кислоты:

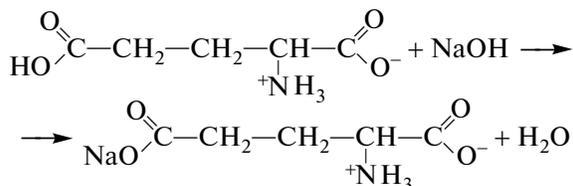


Параллельно проводят контрольный опыт.

Алкалиметрия. Аминалон и другие аминокислоты, имеющие одну карбоксильную группу, можно оттитровать щелочью, заблокировав предварительно формальдегидом аминогруппу (формольное титрование):

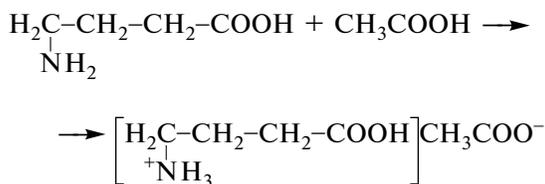


Глутаминовую кислоту можно определить по одной карбоксильной группе:

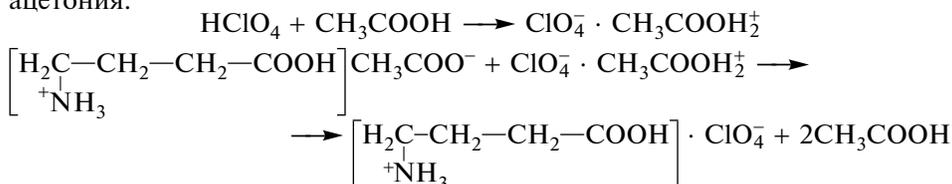


Если же применить формольное титрование, то глутаминовую кислоту можно количественно определить по двум карбоксигруппам.

Кислотно-основное титрование в неводных средах. Титруют аминокислоты как основания, растворяя в уксусной кислоте ледяной. В среде протогенного растворителя лекарственное средство (в данном случае — аминалон) принимает протон:



Титрант — раствор хлорной кислоты на уксусной кислоте ледяной. Титрант представляет собой ионную пару из перхлорат-иона и иона ацетония:

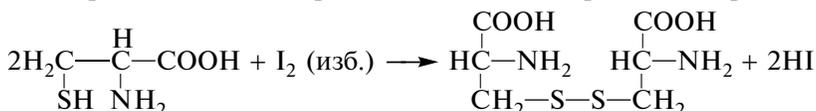


Индикатор — кристаллический фиолетовый.

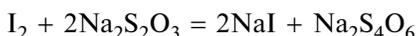
Для серосодержащих аминокислот используют йодометрию, основанную на окислении серы.

Цистеин

Цистеин определяют йодометрически способом обратного титрования:

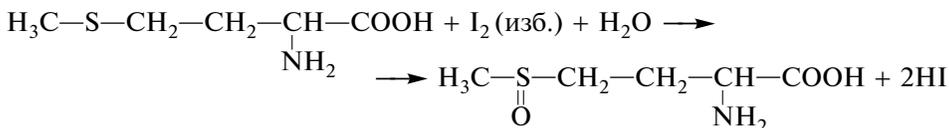


Затем избыток йода оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



Метионин

Количественное определение метионина также проводят йодометрически способом обратного титрования. В среде фосфатного буферного раствора метионин окисляется до сульфоксида:



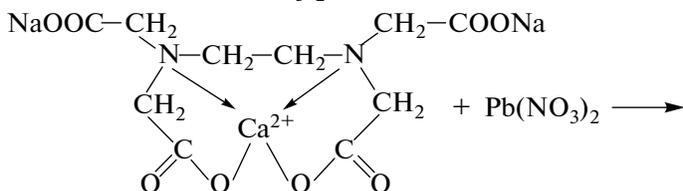
Избыток йода оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.

Пеницилламин

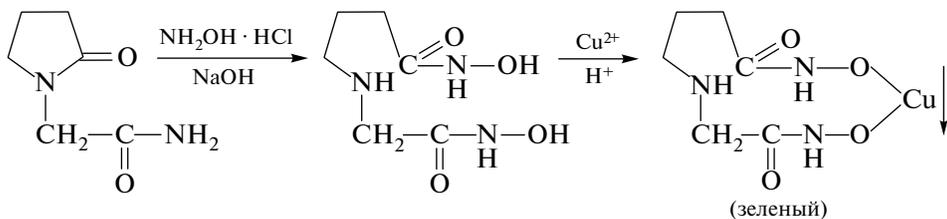
Количественное определение пеницилламина проводят с помощью метода меркуриметрии с индикатором дитизоном.

Тетацин-кальция раствор для инъекций 10%

Чтобы идентифицировать кальций, связанный с ЭДТА, его необходимо вытеснить из комплекса металлом, образующим более прочный комплекс. С этой целью используют $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$:



Как лактам и амид, лекарственное средство вступает в гидроксамовую реакцию:



Количественное определение проводят, определяя содержание азота после щелочного гидролиза по количеству образовавшегося аммиака.

Производные β -лактамидов и аминогликозидов

β -Лактамыды и аминогликозиды относятся к антибиотикам — большой группе органических соединений с различной химической структурой, обладающих выраженной биологической активностью. Все изучаемые лекарственные средства — полифункциональные соединения сложной химической структуры. Изучение их физических, физико-химических и химических свойств, выявление общих и частных признаков основано на знании общих закономерностей, приобретенном ранее в курсах теоретических химических и биологических дисциплин, ранее изученных тем курса фармацевтической химии и других специальных дисциплин.

Антибиотики — это химиотерапевтические вещества, образуемые микроорганизмами или полученные из других природных источников, а также их производные и синтетические аналоги, обладающие способностью избирательно подавлять в организме больного возбудителей заболеваний или задерживать развитие злокачественных новообразований.

Антибиотики отличаются от других лекарственных средств гетерогенностью, т. е. многокомпонентностью состава. Например, аминогликозид гентамицин состоит из трех компонентов; в солях бензилпенициллина сумма пенициллинов должна быть не менее 96,0%, а содержание бензилпенициллина — не менее 90,0%.

Для антибиотиков характерно отношение к действию определенных ферментных систем. Для каждого антибиотика существует фермент, который его инактивирует, например пенициллиназа инактивирует природные и некоторые полусинтетические пенициллины.

При оценке качества природных и полусинтетических антибиотиков определяют дополнительный показатель — токсичность, а для некоторых, например стрептомицина сульфата, — вещества гистаминоподобного действия. Эти определения проводят биологическими методами на животных.

Значительную часть антибиотиков выпускают в виде герметически укупоренных сухих распылок вследствие их нестабильности в водных растворах.

Антибиотики занимают первое место среди препаратов, вызывающих побочные действия, например прямую токсичность, дисбактериозы, нефро- и ототоксичность (стрептомицин), аллергические реакции (пенициллины).

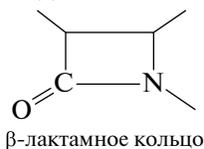
Поскольку антибиотики в большинстве случаев представляют собой смеси веществ, их активность определяют в единицах действия (ЕД). Биологическую активность природных антибиотиков определяют методом диффузии в агар. Метод основан на сравнении угнетения роста тест-микроба определенными концентрациями испытуемого 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».

β-Лактамыды

К β-лактамам антибиотикам относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Они имеют сходную химическую структуру: содержат β-лактамное кольцо, что необходимо для проявления противомикробной активности этих соединений:



Пенициллины

Бензилпенициллин был открыт А. Флемингом (1929) и до сих пор широко используется в медицине.

Русские исследователи и врачи еще в XIX в. задолго до выделения Флемингом пенициллина наблюдали антибиотическое действие зеленой плесени (В. А. Манассеин и др.). Русские врачи А. Г. Полотебнов и М. Г. Тарковский применяли зеленую плесень в лечебных целях. Но эти замечательные открытия русских ученых не получили тогда широкой известности.

Заслуга создания советского пенициллина (1942), разработка способа его получения из отечественных штаммов плесени принадлежит профессору З. В. Ермольевой, впоследствии академику.

Во Всесоюзном НИИ антибиотиков (с 1991 г. — Государственный научный центр по антибиотикам) были 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 исследования антибиотиков внесли советские ученые М. М. Шемякин, А. С. Хохлов, а в изучение молекулярных механиз-

мов 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*.

Все пенициллины по способу получения делятся на природные и полусинтетические.

К *природным* пенициллинам относят бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин.

Бензилпенициллин — довольно сильная кислота, гигроскопичен, быстро инактивируется, поэтому его применяют в виде солей с неорганическими и органическими основаниями (натриевой, калиевой, новокаиновой, N,N'-добензилэтилендиаминовой и др.). Соли бензилпенициллина активны в отношении грамположительных микроорганизмов (относительно узкий спектр действия), неустойчивы к действию кислот и пенициллиназы, поэтому применяются только парентерально.

Феноксиметилпенициллин обладает большей устойчивостью к кислотам и пенициллиназе, применяется в виде кислоты и является препаратом энтерального введения.

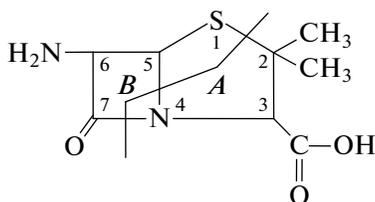
Недостатки природных пенициллинов стимулировали поиск новых антибиотиков. В конце 1950-х гг. начались работы по созданию активных полусинтетических антибиотиков на основе 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), которая была выделена в качестве продукта биосинтеза пенициллина в 1959 г. 6-АПК может быть получена и ферментативным гидролизом бензилпенициллина. Ацилирование 6-АПК хлорангидами различных кислот позволило получить ряд полусинтетических пенициллинов, устойчивых к кислотам (можно применять внутрь), пенициллиназе и имеющих более широкий спектр действия.

К *полусинтетическим* пенициллинам относятся: оксациллин, диклоксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, тикарциллин, азлоциллин, пиперациллин, мезлоциллин.

Строение, физические и физико-химические свойства

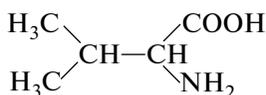
В основе строения пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), представляющая собой гетероциклическую систему из двух конденсированных колец:

- четырехчленного — β-лактамного (*B*);
- пятичленного — тиазолидинового (*A*).



6-Аминопенициллановая кислота (6-АПК)

6-АПК можно представить как дипептид, состоящий из L-цистеина и L-валина:



L-Валин (L-α-аминоизовалериановая кислота)

Пенициллины являются ацильными производными 6-АПК и отличаются друг от друга строением ацильного остатка в аминогруппе 6-АПК (табл. 7.1, 7.2). Общая формула пенициллинов:

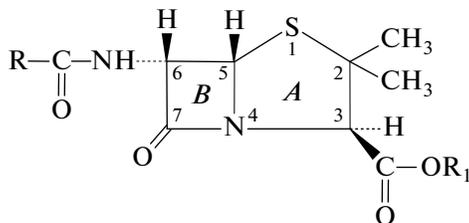


Таблица 7.1

Строение радикалов R и R₁ природных пенициллинов

Название препарата	R	R ₁
1. Бензилпенициллина натриевая соль	 бензил	Na ⁺
2. Бензилпенициллина калиевая соль	 бензил	K ⁺
3. Прокаина бензилпенициллин (Бензилпенициллина новокаиновая соль)	 бензил	 Новокаин
4. Бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1)	 бензил	 N,N'-Дибензилэтилендиамин
5. Феноксиметилпенициллин	 феноксиметил	H ⁺

Получение природных антибиотиков осуществляется по схеме:

1) Получение и поддержание штамма-продуцента (селекционеры и генетики). Например, для пенициллинов — *Penicillium notatum* и *Penicillium chrysogenum*.

2) Подбор оптимальной среды для роста и размножения микроорганизмов (углеводы, аминокислоты, температура, pH среды, аэрация и т. д.). Введение предшественников, т. е. веществ, структура которых сходна с соответствующим данному антибиотику радикалом. Например, предшественником бензилпенициллина является фенилуксусная кислота, феноксиметилпенициллина — феноксипуксусная кислота.

3) Биосинтез: рост мицелия, накопление антибиотика (140–180 ч).

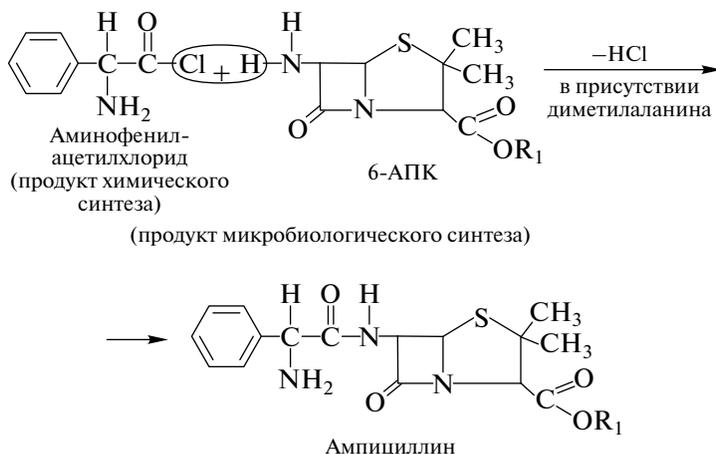
4) Выделение и очистка антибиотика. Отделение культуральной жидкости. Экстракция (пенициллины), прямое осаждение (тетрациклины), ионный обмен (аминогликозиды).

5) Сушка (лиофильная в вакууме, методом распыления при температуре от $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$). Получение субстанции.

6) Оценка качества.

7) Получение лекарственных форм (сухие рассылки, укупоренные герметично; таблетки, капсулы).

Полусинтетические β-лактамы получают путем модификации природной молекулы антибиотика (6-АПК, 7-АЦК), целенаправленно вводя радикал, придающий определенные фармакологические свойства (широкий спектр действия, устойчивость в кислой среде и т. д.). Примером может служить получение ампициллина:



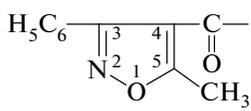
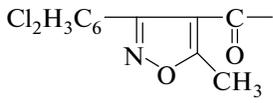
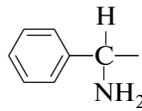
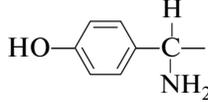
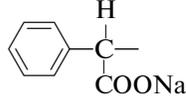
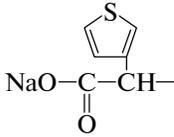
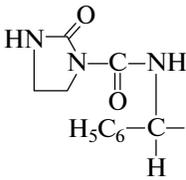
Строение радикалов R и R₁ полусинтетических пенициллинов представлено в табл. 7.2.

Получение синтетических антибиотиков осуществляется в результате химического синтеза.

Химическое строение, описание, растворимость и применение некоторых пенициллинов представлены в табл. 7.3.

Таблица 7.2

Строение радикалов R и R₁ полусинтетических пенициллинов

Название препарата	R	R ₁
1. Оксациллин (натриевая соль)	 <p>3-фенил-5-метил- 4-изоксазолон</p>	Na ⁺
2. Диклоксациллин (натриевая соль)	 <p>3-дихлорфенил-5-метил- 4-изоксазолон</p>	Na ⁺
3. Ампициллин (натриевая соль)	 <p>аминобензил</p>	H ⁺ (Na ⁺)
4. Амоксициллин	 <p>4-гидроксиаминобензил</p>	H ⁺
5. Карбенициллин (динатриевая соль)	 <p>карбоксибензил</p>	Na ⁺
6. Тикарциллин (динатриевая соль)	 <p>тиенилацетил</p>	Na ⁺
7. Азлоциллин (натриевая соль)	 <p>2-оксо-1-имидазолидинил- карбонил-аминобензил</p>	H ⁺ (Na ⁺)

Окончание таблицы 7.2

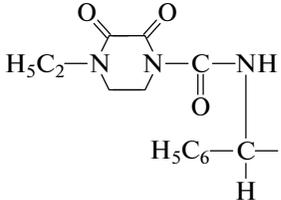
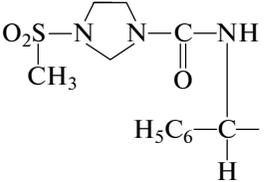
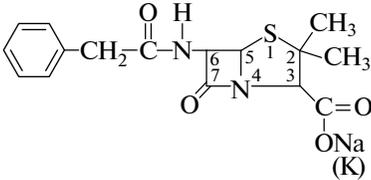
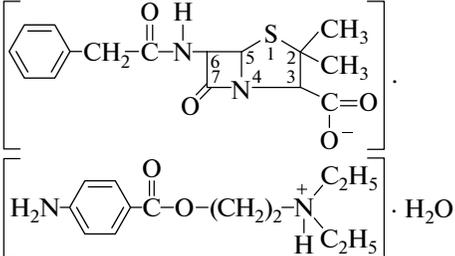
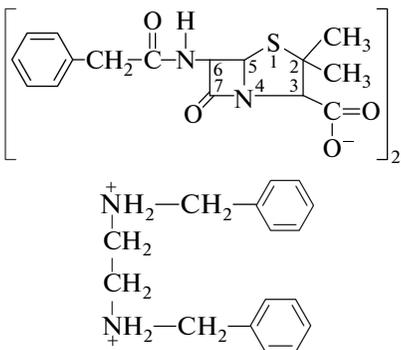
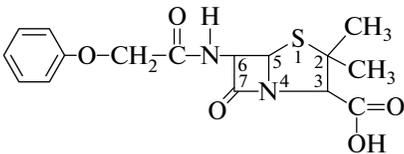
Название препарата	R	R ₁
8. Пиперациллин (натриевая соль)	 <p>4-этил-2,3-диоксо-1-пиперазинилкарбонил-аминобензил</p>	H ⁺ (Na ⁺)
9. Мезлоциллин (натриевая соль)	 <p>3-метилсульфанил-1-имидазолидинилкарбонил-аминобензил</p>	H ⁺ (Na ⁺)

Таблица 7.3

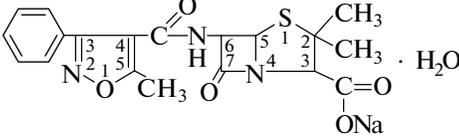
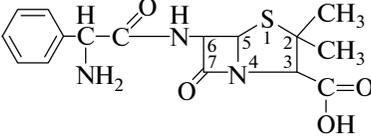
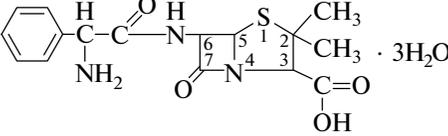
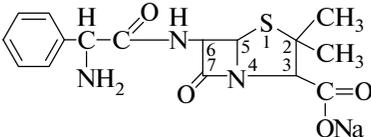
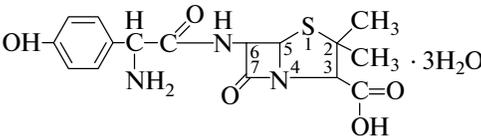
Лекарственные средства группы пенициллинов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль (Benzylpenicillinum-natrium (kalium))</p>  <p>М. м. (C₁₆H₁₇N₂O₄SNa) — 356,40 М. м. (C₁₆H₁₇N₂O₄SK) — 372,51</p>	<p>Белые мелкокристаллические порошки горького вкуса, слегка гигроскопичны. Легко разрушаются при действии кислот, щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы. Медленно разрушаются при хранении в растворах при комнатной температуре.</p> <p>Очень легко растворимы в воде, растворимы в этиловом и метиловом спиртах.</p> <p>Активны в отношении грамположительных микроорганизмов</p>

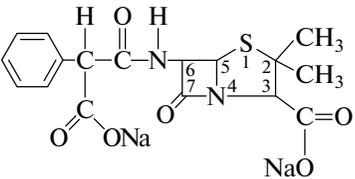
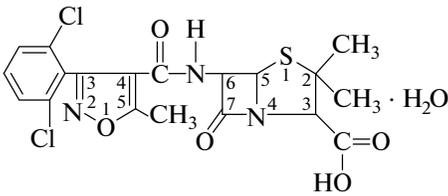
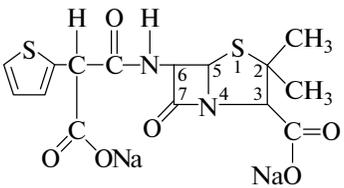
Продолжение таблицы 7.3

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Прокаин-Бензилпенициллин (<i>Benzylpenicillin procaine</i>). Бензилпенициллина новокаиновая соль</p>  <p>М. м. (C₂₉H₃₈N₄O₆S · H₂O) — 587,78</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко разрушается при действии кислот, щелочей, фермента пенициллиназы.</p> <p>Мало растворим в воде, этиловом и метиловом спиртах, трудно растворим в хлороформе.</p> <p>По спектру антимикробного действия не отличается от натриевой и калиевой солей бензилпенициллина</p>
<p>Бензатина бензилпенициллин (<i>Benzathini benzylpenicillinum</i>). Бициллин-1 (<i>Bicillinum-1</i>) N,N'-Дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина</p>  <p>М. м. (C₄₈H₅₆N₆O₈S₂) — 909,22</p>	<p>Белый порошок почти без запаха и почти без вкуса.</p> <p>Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в хлороформе и эфире</p>
<p>Феноксиметилпенициллин (<i>Phenoxymethylpenicillinum</i>) [2S-(2α,5α,6β)]-3,3-Диметил-7-оксо-6-[(феноксиацетил)амино]-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₆H₁₈N₂O₅S) — 350,42</p>	<p>Белый кристаллический порошок кисловато-горького вкуса. Устойчив в слабокислой среде. Легко разрушается при кипячении в растворах щелочей, при действии окислителей и пенициллиназы.</p> <p>Очень мало растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах, ацетоне, хлороформе, бутилацетате и глицерине</p>

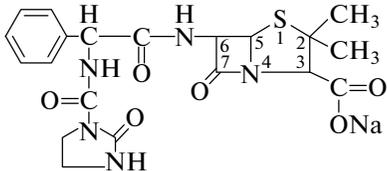
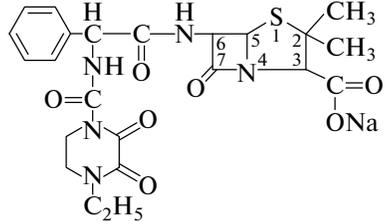
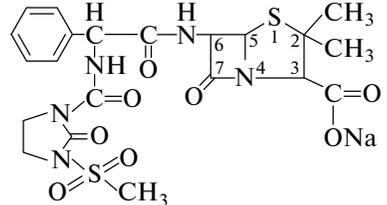
Продолжение таблицы 7.3

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Оксациллина натриевая соль (Oxacillinum-natrium) Натриевой соли 3-фенил-5-метил-4-изоксазолил-пенициллина моногидрат</p>  <p>М. м. (C₁₉H₁₈N₃O₅S · H₂O) — 441,47</p>	<p>Белый кристаллический порошок горького вкуса. Устойчив в слабокислой среде и к действию пенициллиназы.</p> <p>Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте 95%, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в ацетоне, эфире и бензоле</p>
<p>Ампициллин (Ampicillinum) 6-[D(-)-α-Аминофенилацетиламино]-пенициллановая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₆H₁₉N₃O₄S) — 349,44</p>	<p>Мелкокристаллический порошок белого цвета, горького вкуса, устойчив в кислой среде, неустойчив к пенициллиназе.</p> <p>Мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте</p>
<p>Ампициллина тригидрат (Ampicillini trihydras)</p>  <p>М. м. (C₁₆H₁₉N₃O₄S · 3H₂O) — 403,50</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Растворим в воде (1:300), практически нерастворим в спирте</p>
<p>Ампициллина натриевая соль (Ampicillinum-natrium)</p>  <p>М. м. (C₁₆H₁₈N₃O₄SNa) — 371,42</p>	<p>Порошок или пористая масса белого (или с кремоватым оттенком) цвета, горького вкуса. Гигроскопичен.</p> <p>Легко растворим в воде, растворим в спирте</p>
<p>Амоксициллин (Amoxycillinum) 6-(α-n-Гидроксибензил-D-глициламино)-пенициллановая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₆H₁₉N₃O₅S · 3H₂O) — 419,94</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок.</p> <p>Растворим в 400 ч. воды, в 1000 ч. этанола 96%, в 200 ч. метанола, практически нерастворим в эфире и хлороформе.</p> <p>Устойчив к кислотам, неустойчив к пенициллиназе</p>

Продолжение таблицы 7.3

<p>Название (МНН, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Применение</p>
<p>Карбенициллина динатриевая соль (Carbenicillinum-dinatricum) Динатриевая соль 6-(α-карбокси-фенилацетамидо)-пенициллановой кислоты</p>  <p>М. м. (C₁₇H₁₇N₂O₆SNa₂) — 423,40</p>	<p>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 бактерий. Неустойчив по отношению к кислотам и пенициллиназе</p>
<p>Диклоксациллин (Dicloxacillinum) (2S,5R,6R)-6-[[3-(2,6-Дихлорфенил)-5-метил-оксазол-4-карбонил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₅S) — 470,35</p>	<p>Белый кристаллический порошок или пористая масса горького вкуса, со слабым специфическим запахом, гигроскопичен, легко растворим в воде. Спектр действия — грамположительные бактерии. Применяют перорально, реже внутримышечно или внутривенно</p>
<p>Тикарциллин динатрия (Ticarcillinum-dinatrium) (2S,5R,6R)-6-[[2-(2-Карбокси-2-(3-тиенил)ацетил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота (в виде динатриевой соли)</p>  <p>М. м. (C₁₅H₁₅N₂O₆ S₂Na₂) — 429,42</p>	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в метаноле. Неустойчив к действию пенициллиназы, поэтому чаще применяется в комбинации с клавулановой кислотой. Активен в отношении широкого спектра микроорганизмов (за исключением штаммов, продуцирующих β-лактамазы)</p>

Окончание таблицы 7.3

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Азлоциллин (<i>Azlocillin</i>) Натриевая соль [2S-[2α,5α,6β(S*)]]-3,3-диметил-7-оксо-6-[[[(2-оксо-1-имидазолидинил)карбонил]амино]фенилацетил]амино]-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты</p>  <p>М. м. (C₂₀H₂₂N₅O₆SNa) — 483,52</p>	<p>Бледно-желтый кристаллический порошок. Растворим в воде, метаноле, диметилформамиде, мало растворим в этаноле, изопропанол. Активен в отношении большинства аэробных грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий. Применяют внутривенно, реже внутримышечно</p>
<p>Пиперациллин (натриевая соль) (<i>Pipracillin</i>) Натриевая соль 6-[[[(4-этил-2,3-диоксо-1-пиперазинил)карбонил]амино]фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты</p>  <p>М. м. (C₂₃H₂₆N₅O₇SNa) — 539,59</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте. Обладает широким спектром действия, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, облигатных анаэробов, бактероидов, клостридий. Применяют внутривенно, реже внутримышечно</p>
<p>Мезлоциллин (натриевая соль) (<i>Mezlocillin</i>) Натриевая соль [2S-[2α,5α,6β(S*)]]-3,3-диметил-6-[[[(3-(метилсульфонил)-2-оксо-1-имидазолидинил)карбонил]амино]фенилацетил]амино]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты</p>  <p>М. м. (C₂₁H₂₄N₅O₈S₂Na) — 561,61</p>	<p>Кристаллический порошок от белого до бледно-желтого цвета. Легко растворим в воде. Обладает широким спектром действия. Применяют внутривенно</p>

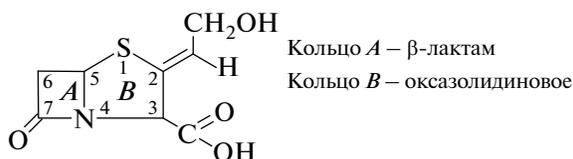
Из таблицы 7.3 следует, что пенициллины — белые или почти белые кристаллические порошки. Пенициллины со свободной карбоксильной группой в 3-м положении (например, феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксициллин) мало растворимы в воде. Соли щелочных металлов (бензилпенициллина натриевая и калиевая соли, оксациллина натриевая соль, ампициллина натриевая соль, карбенициллина динатриевая соль) легко растворимы в воде; соли органических оснований (бензилпенициллина новокаиновая соль и бензатина бензилпенициллин) малорастворимы в воде.

Соли бензилпенициллина неустойчивы в растворах и разрушаются при приеме внутрь (в кислой среде), поэтому их выпускают в виде герметически укупоренных сухих распылок для парентерального введения. Феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксициллин более устойчивы в кислой среде, их можно применять внутрь в виде таблеток и капсул.

Ингибиторозащищенные пенициллины

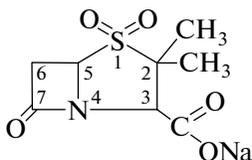
Устойчивость к пенициллиназам и расширение спектра действия пенициллинов достигается комбинированием препаратов пенициллинов с ингибиторами β -лактамаз: клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам.

Клавулановая кислота (*Acidum clavulanicum*) — первый ингибитор β -лактамаз, открыта в 1975 г. учеными фирмы «Beecham». Выделена из культуры *Streptomyces clavuligerus*. Структура установлена методом спектрального и рентгеноструктурного анализа.



Препараты: амоксициллин, потенцированный клавулановой кислотой (Амоксиклав, Клавоцин, Аугментин). Тикарциллин + клавулановая кислота (Тиментин).

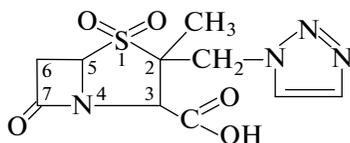
В 1981 г. было синтезировано соединение, обладающие всеми свойствами ингибитора β -лактамаз — **натриевая соль сульбактама** (*Sulbactamum natrium* — 1,1-диоксид пеницилловой кислоты).



Сульбактам получают из 6-АПК путем замены NH_2 -группы в 6-м положении на бром, окислением до диоксида пенициллиновой кислоты и восстановительного дегалогенирования над палладиевым катализатором.

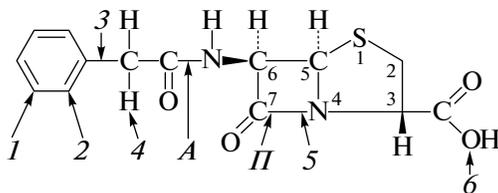
Препараты: Амоксициллин + сульбактам (Трифамокс). Ампициллин + сульбактам (Сульгасин).

Тазобактам (1,1-диоксид-триазолил пеницилловой кислоты) получен в 1984 г.



Препараты: Пиперациллин + тазобактам (Тазоцин).

Зависимость между строением и биологическим действием пенициллинов



1 — характер радикала определяет степень связывания пенициллина белками; *2* — заместитель в *o*-положении фенильного радикала влияет на устойчивость к пенициллиназе; *3* — характер связи фенильного радикала с метиленовой группой определяет кислотоустойчивость пенициллинов; *4* — заместитель атома водорода в метиленовой группе определяет спектр действия пенициллина; *5* — расщепление β-лактамовой связи приводит к исчезновению свойств антибиотика и появлению аллергического действия; *6* — заместитель в карбоксильной группе дает возможность получения солевых форм пенициллинов. *П* — пенициллиназа расщепляет β-лактамовое ядро; *А* — амидаза расщепляет амидную связь

Поскольку в молекулах пенициллинов содержатся асимметрические атомы углерода (С3, С5 и С6), растворы пенициллинов оптически активны и вращают плоскость поляризации вправо, что используется для характеристики их качества (определение удельного вращения).

β-лактамы поглощают в ИК-области спектра. При наличии стандартных образцов это универсальный способ идентификации препаратов, который используют в НД, главным образом, для полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов. Определение проводят либо 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 см⁻¹, от 1800 до 1500 см⁻¹ 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-лактамовому кольцу, сопряженному с тиазолидиновым циклом.

Амидная группа пенициллинов обуславливает первую и вторую амидные полосы вторичного нециклического амида в областях 1690–1645 см⁻¹, вы-

званную валентными колебаниями карбонильной группы, и 1585–1550 см^{-1} , соответствующую деформационным колебаниям группы $-\text{NH}$.

Большинство пенициллинов являются солями, образованными органической кислотой, поэтому их 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.

Например, 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. Последнюю иногда обозначают 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 $-\text{NH}$ вторичного амида. Наличие второй амидной группировки в оксациллине проявляется в виде дублета полос при 3210 см^{-1} и 3180 см^{-1} , которые относятся к *транс*- и *цис*-изомерам. Полоса валентных колебаний группы $-\text{NH}$ около 3060 см^{-1} очень слабо выражена. Эту полосу можно рассматривать как соответствующую обертоны полосы амид-2. Полоса валентных колебаний группы $-\text{OH}$ 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 около 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 в УФ-области спектра за счет ароматического ацильного радикала в аминогруппе 6-аминопенициллановой кислоты.

Сама 6-аминопенициллановая кислота не имеет максимума поглощения в УФ-области спектра. УФ-спектры поглощения бензилпенициллина, ампициллина, карбенициллина и других пенициллинов аналогичны спектрам соответствующих кислот.

Бензилпенициллин и его соли имеют в УФ-области спектра два выраженных максимума при 257 нм 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 $\lambda_{\max} = 280$ нм.

В процессе получения бензилпенициллина посторонние пенициллины могут достигать 10%, что определяют методом УФ-спектрофотометрии.

Данный показатель (280 нм) используют для нормирования содержания побочных продуктов в бензилпенициллина калиевой и натриевой солях. Оптическая плотность растворов лекарственных средств 0,18% в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 280 нм составляет не более 0,18. Разность между оптическими плотностями при длинах волн 263 нм и 280 нм должна быть не менее 0,72.

Феноксиметилпенициллин имеет две полосы поглощения с интенсивными максимумами при 268 нм и 274 нм, обусловленными фенокси-группой. 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 используют также для количественного определения феноксиметилпенициллина в растворе гидрокарбоната натрия при длине волны 268 нм.

По МФ III УФ-спектрофотометрию используют для определения подлинности (оптическая плотность раствора феноксиметилпенициллина в 0,1 М растворе натрия гидроксида должна быть не менее 0,56 и не более 0,60) и чистоты феноксиметилпенициллина (примесь *n*-оксифеноксиметилпенициллина в феноксиметилпенициллине определяют в растворе лекарственного средства в том же растворителе; при длине волны 306 нм оптическая плотность должна быть не более 0,36).

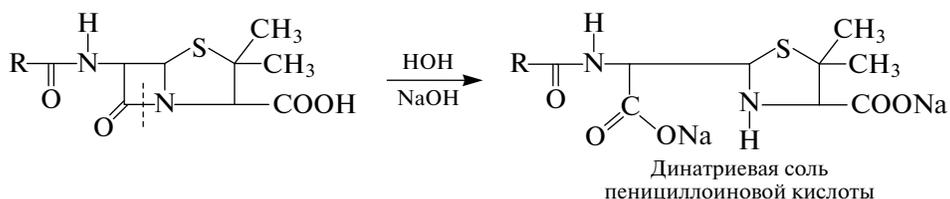
Светопоглощающие примеси в ампициллине натриевой соли определяют методом УФ-спектрофотометрии (оптическая плотность раствора лекарственного средства в воде при 325 нм должна быть не более 0,3).

Спектрофотометрический метод применяют также для количественного определения некоторых полусинтетических пенициллинов.

Химические свойства и реакции подлинности

Наиболее лабильная часть молекулы пенициллина — β -лактамное кольцо, которое подвергается гидролитическому расщеплению под действием щелочей, кислот, фермента пенициллиназы с потерей биологической активности.

Щелочи и пенициллиназа гидролизуют β -лактамное кольцо с образованием неактивной пенициллоиновой кислоты:

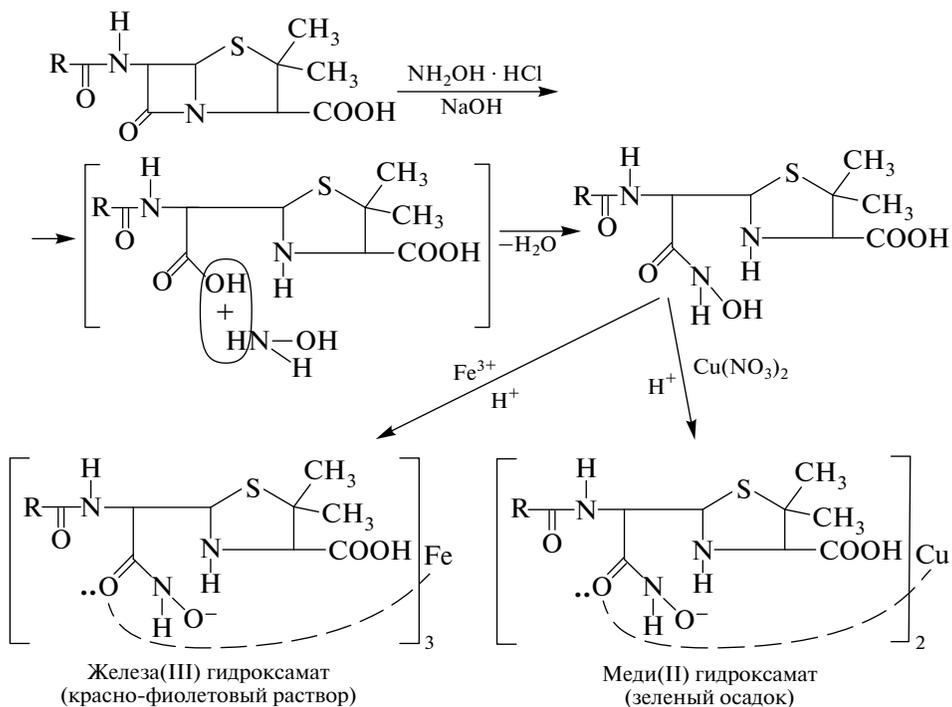


Легкий гидролиз β -лактамного цикла пенициллинов по сравнению с другими β -лактамами обусловлен влиянием соседнего серосодержащего тиазолидинового цикла.

Реакцию щелочного гидролиза пенициллинов используют в гидроксамовой реакции, в количественном йодометрическом определении суммы пенициллинов в солях бензилпенициллина и феноксиметилпенициллине, а также в алкалиметрическом определении суммы пенициллинов в полусинтетических пенициллинах.

Гидроксамовая реакция — эта общегрупповая реакция на β -лактамиды основана на наличии β -лактамного кольца в молекуле пенициллина. При взаимодействии пенициллинов со щелочным раствором гидроксилана гидрохлорида происходит реакция гидроксиланолиза с образованием гидроксамовой кислоты, которая после подкисления образует окрашенные комплексные соли с солями тяжелых металлов: с солями железа(III) — фиолетового цвета раствор железа(III) гидроксамата и зеленого цвета осадок меди(II) гидроксамата.

Сначала происходит щелочной гидролиз лекарственного средства с образованием пенициллоиновой кислоты; в момент гидролиза пенициллоиновая кислота реагирует с гидроксиланом, образуя гидроксамовую кислоту:

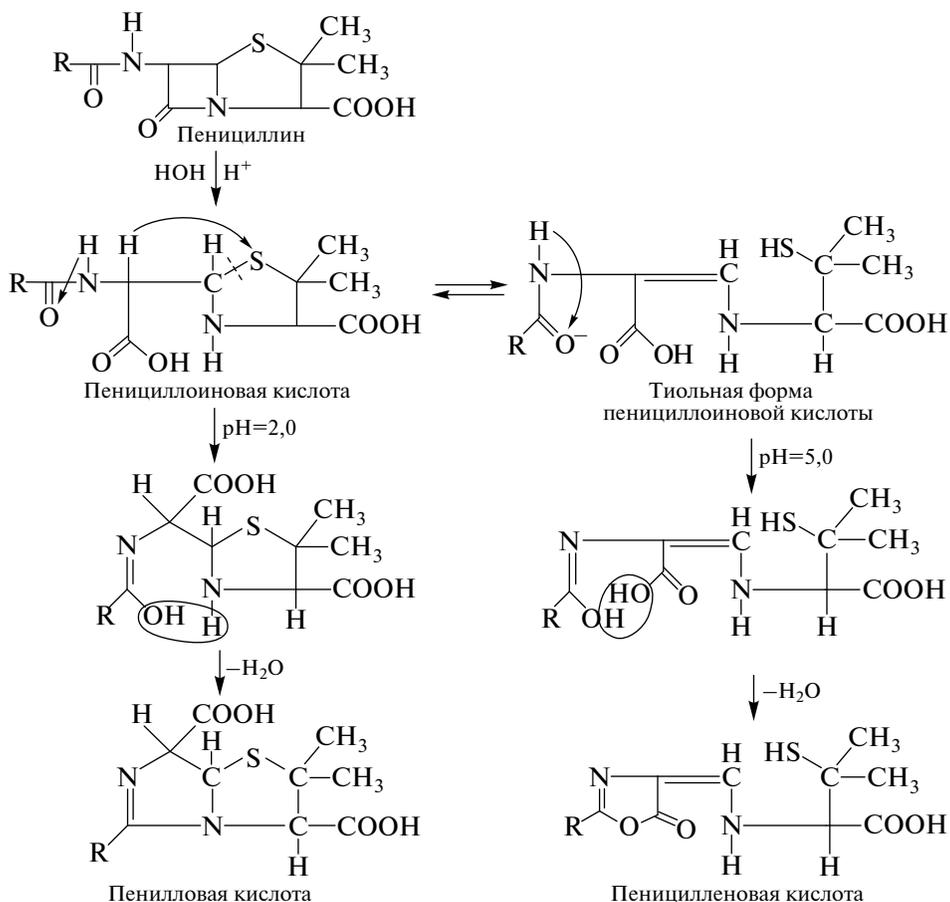


Реакции используют для идентификации, определения доброкачественности и количественного спектрофотометрического в видимой области

спектра или фотоэлектроколориметрического (меди гидроксамат — после растворения в подходящем растворителе) определения пенициллинов.

Пенилловая и пеницилленовая кислоты, их использование в анализе. Под действием кислот пенициллины инактивируются с образованием пенилловой и пеницилленовой кислот — продуктов изомеризации пенициллина. Пенилловая кислота образуется при $\text{pH} \sim 2,0$, а пеницилленовая — при $\text{pH} \sim 5,0$.

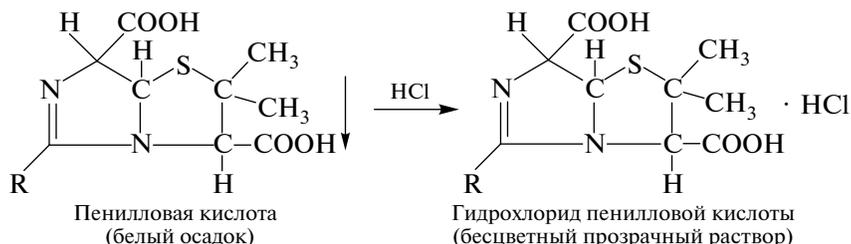
В обоих случаях на первом этапе расщепляется β-лактамный цикл с образованием пенициллоиновой кислоты. Затем происходит конденсация карбоксильной группы (пеницилленовая кислота) или аминогруппы (пенилловая кислота) с гидроксильной группой ацильного радикала:



На образовании пенилловой кислоты основана одна из реакций подлинности на растворимые соли пенициллинов.

При взаимодействии растворимых солей пенициллина (натриевых, калиевых) с хлороводородной кислотой 25% выделяется белый осадок кислотной формы пенициллина, который растворяется при добавлении избытка реактива.

Кислотная форма пенициллина при взаимодействии с избытком хлороводородной кислоты подвергается гидролитическому расщеплению и изомеризации до пенилловой кислоты, которая является амфолитом и за счет основных свойств атомов азота образует с хлороводородной кислотой растворимую соль — гидрохлорид:

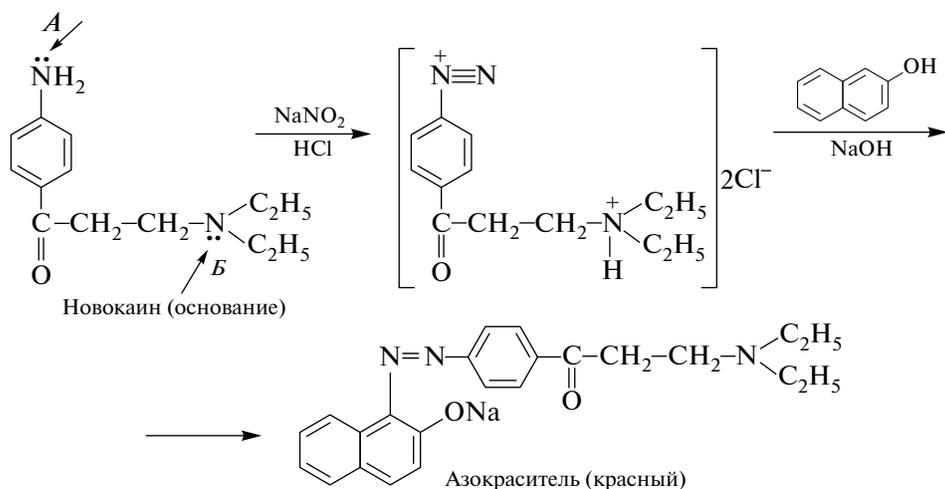


Образование солей пеницилленовой кислоты с солями ртути(II) и меди(II) используют в спектрофотометрическом количественном определении ряда пенициллинов (ампициллина натриевой соли, амоксициллина и др.)

Реакции на катионы солей пенициллинов. *Реакция на калий:* около 0,1 г препарата сжигают в тигле. Остаток дает характерную реакцию на калий — с виннокаменной кислотой.

Реакция на натрий: препарат дает характерную реакцию на натрий — по окраске пламени.

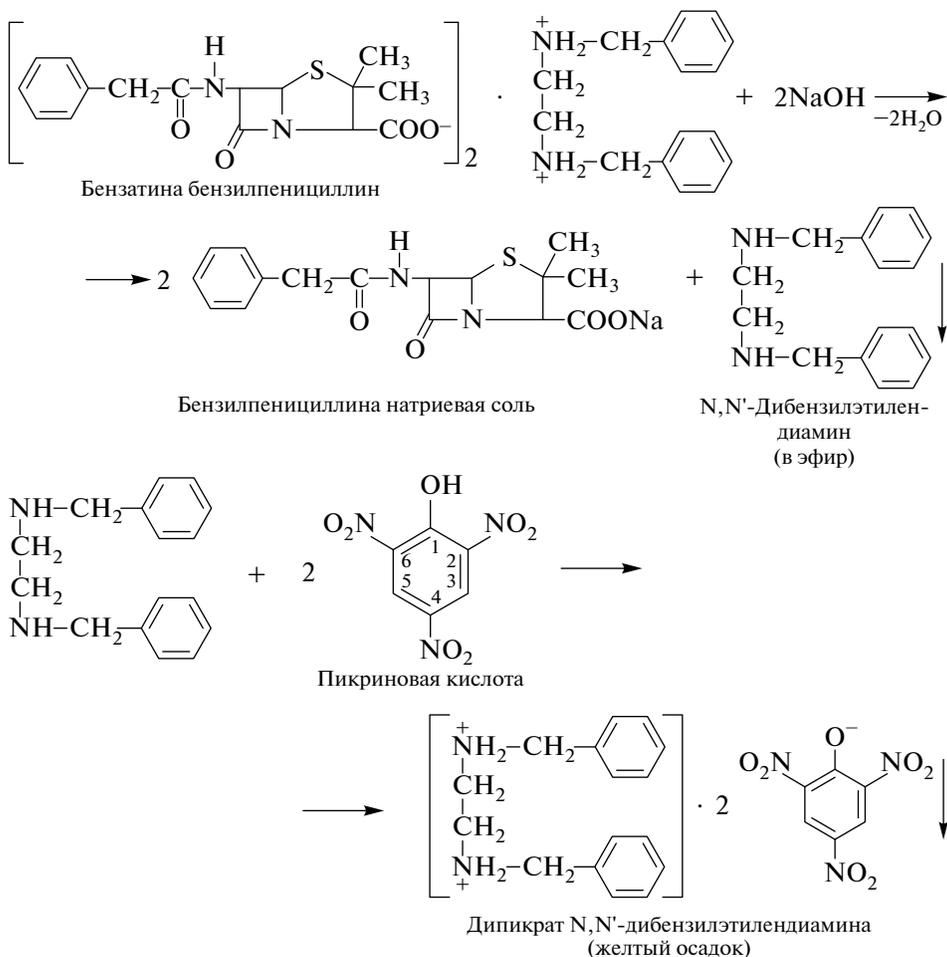
Реакция на новокаин — основание в новокаиновой соли бензилпенициллина: *A* — реакция образования азокрасителя на первичную ароматическую аминогруппу; *B* — реакции на азотистое основание:



Новокаин дает осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами, так как в его молекуле содержатся два основных центра (более сильный — алифатическая диэтиламиногруппа и более слабый — первичная ароматическая аминогруппа). При добавлении к насыщенному раствору

бензилпенициллина новокаиновой соли реактива Люголя выпадает бурый осадок перйодида, а с реактивом Майера образуется белый осадок.

Реакция на дибензилэтилендиамин в бензатине бензилпенициллина (бицилине-1). Дибензилэтилендиамин извлекают в эфир из щелочного раствора лекарственного средства. После выпаривания эфира остаток растворяют в этаноле и прибавляют раствор пикриновой кислоты. Образуется желтый осадок дипикрата дибензилэтилендиамина. Реакция протекает за счет основных свойств дибензилэтилендиамина. Осадок перекристаллизовывают после растворения в горячем этаноле. Температура плавления полученного пикрата 214 °С.



Реакция с хромотроповой кислотой. Международная фармакопея и некоторые зарубежные фармакопеи для отличия пенициллинов друг от друга рекомендуют применять реакцию с хромотроповой кислотой. Для этого пробирку с 2 мг препарата, 2 мг натриевой соли хромотроповой кислоты и 2 мл серной кислоты концентрированной помещают в баню

Таблица 7.4

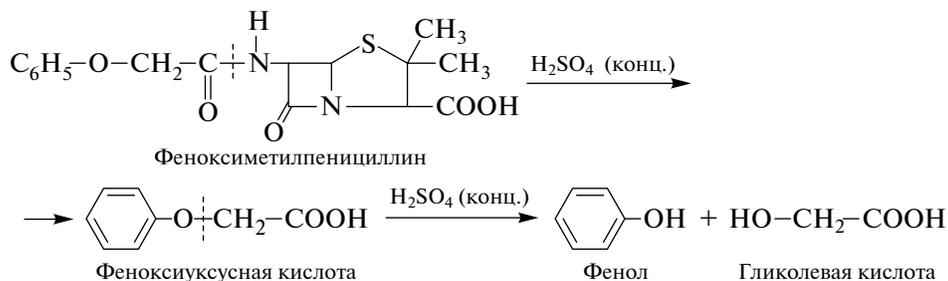
Реакция некоторых пенициллинов с хромотроповой кислотой

Время (мин)	Бензилпенициллин	Феноксиметилпенициллин	Оксациллин	Ампициллин
0	бесцветная	бесцветная	бесцветная	бесцветная
0,5	бесцветная	бесцветная	зеленовато-желтая	бесцветная
1	бесцветная	бесцветная	оливково-зеленая	бесцветная
1,5	светло-желтая	светло-розовая	зеленая	пурпурная
2	светло-желтая	пурпурная	зеленовато-пурпурная	темно-пурпурная
2,5	желто-зеленая	фиолетовая	пурпурная	фиолетовая
3	желто-коричневая	сине-фиолетовая	пурпурная	фиолетовая
3,5	обугливание	темно-синяя	пурпурная	обугливание
4		темно-синяя	пурпурная	
4,5		темно-синяя	пурпурная	
5		темно-синяя	обугливание	

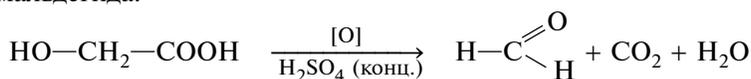
с температурой 150 °С (масляную или глицериновую) и отмечают секундомером время погружения. Пробирку встряхивают каждые 30 с и отмечают окраску. Происходят следующие изменения окраски (табл. 7.4).

Наиболее специфична и изучена реакция феноксиметилпенициллина с хромотроповой кислотой.

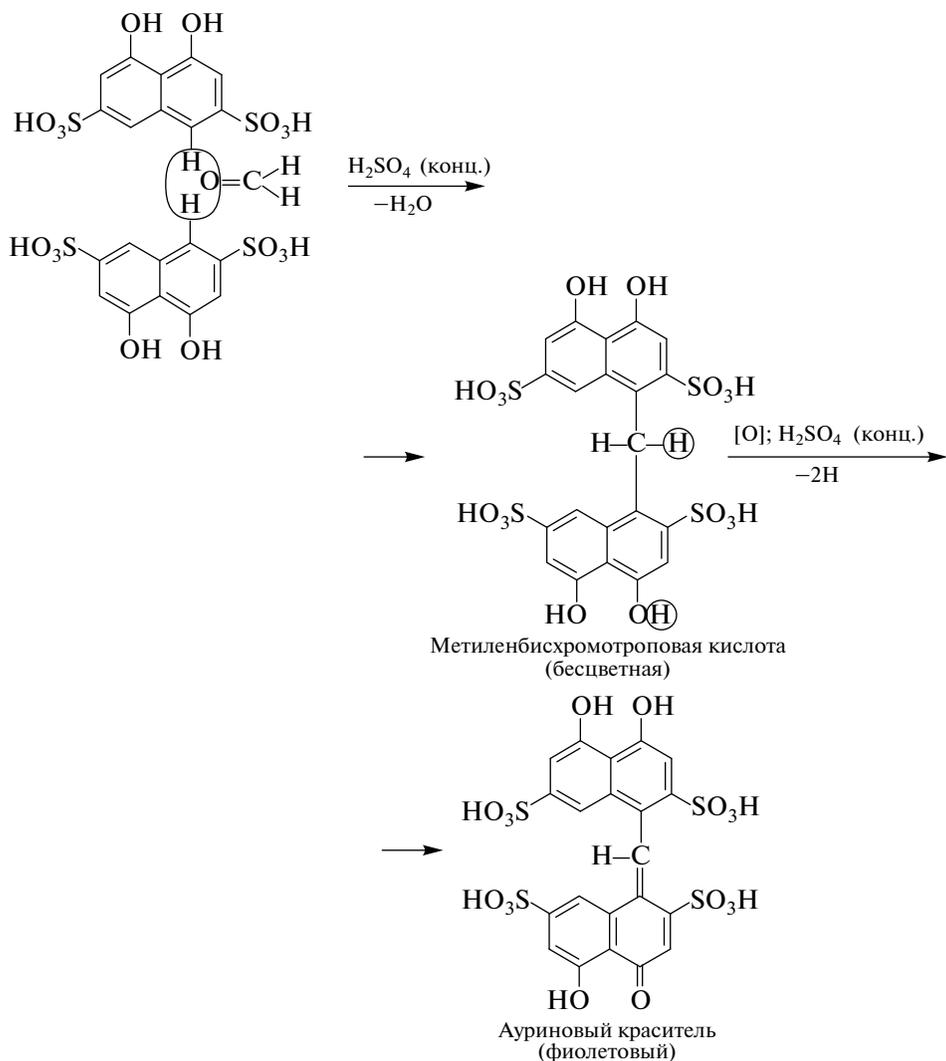
Феноксиметилпенициллин с серной кислотой концентрированной образует феноксиуксусную кислоту. При дальнейшем гидролизе феноксиуксусная кислота образует фенол и гликолевую кислоту:



Гликолевая кислота окисляется серной кислотой концентрированной до формальдегида:



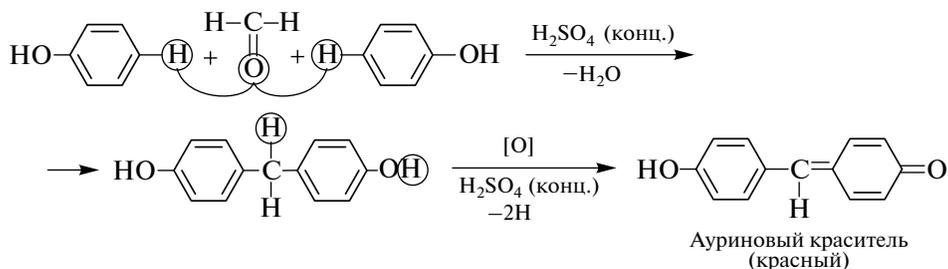
Далее формальдегид с хромотроповой кислотой образует ауриновый краситель фиолетового цвета:



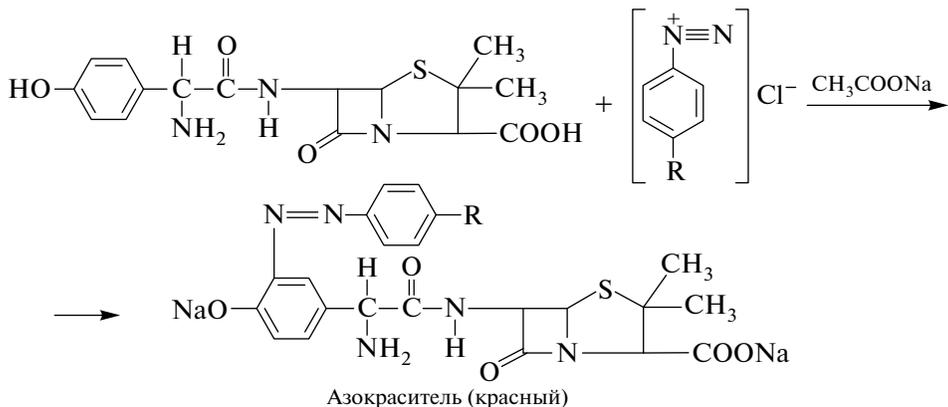
Реакция с реактивом Марки. Пенициллины с реактивом Марки (раствор формалина в серной кислоте концентрированной) образуют окрашенные продукты.

Наиболее характерна эта реакция для феноксиметилпенициллина (красное окрашивание при комнатной температуре и углубление окраски при нагревании). Реакция протекает за счет фенола, образующегося при гидролизе феноксиуксусной кислоты, которая в свою очередь образуется из феноксиметилпенициллина при действии серной кислоты концентрированной (см. выше).

Фенол с реактивом Марки образует ауриновый краситель красного цвета.



Реакция образования азокрасителя на амоксициллин. Амоксициллин в отличие от ампициллина содержит в молекуле фенольный гидроксил, поэтому с солью диазония образует азокраситель:



Реакция на остаток аминокислоты в ампициллине и амоксициллине. 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).

Реакции окисления. Пенициллины за счет гетероатома серы обладают восстанавливающими свойствами и способны восстанавливать серебро из аммиачного раствора серебра нитрата, меди(I) оксид — 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.

Хроматография в тонком слое сорбента. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора пенициллина по положению, величине и интенсивности окрашивания должна соответствовать зоне адсорбции раствора сравнения.

ИК-спектроскопия. Все современные фармакопеи рекомендуют проводить испытания на подлинность методом ИК-спектрофотометрии,

предписывая при этом использование стандартного образца данного лекарственного средства.

Испытания на чистоту. Так как пенициллины могут легко изменяться при внешних воздействиях, для них обязательным является испытание на прозрачность и цветность. Растворы бензилпенициллина натриевой и калиевой солей должны быть бесцветными и прозрачными.

Все пенициллины оптически активны (правовращающие), поэтому в НД представлены значения удельного вращения.

УФ-спектрофотометрию используют для определения посторонних примесей. Поглощение при 320 нм обусловлено образованием тиольной формы пенициллоиновой кислоты. В фармакопейных статьях регламентировано значение рН растворов (или суспензий) лекарственных средств данной группы (табл. 7.5).

Таблица 7.5

Значения рН растворов некоторых пенициллинов

Лекарственное средство	рН раствора
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
Оксациллин (натриевая соль)	4,5–7,5
Ампициллин, ампициллина тригидрат	3,5–6,0
Ампициллина натриевая соль	8,0–9,5
Карбенициллин (динатриевая соль)	6,0–8,0
Диклосациллин (натриевая соль)	4,5–7,5
Пиперациллин (натриевая соль)	5,5–7,5

Из таблицы следует, что нейтральные соли пенициллина устойчивы в нейтральной и слабокислой средах; феноксиметилпенициллин как кислота устойчив в слабокислой среде. Карбенициллина динатриевая соль устойчива в слабощелочной среде. Ампициллин — амфолит, его натриевая соль устойчива в слабощелочной среде. Все пенициллины в щелочной среде гидролизуются, а в кислой — гидролизуются и подвергаются изомеризации с потерей активности.

В лекарственных средствах пенициллина регламентировано **содержание воды**. Определение проводят либо путем высушивания в сушильном шкафу (для некоторых лекарственных средств в вакуум-сушильном), либо титрованием по методу К. Фишера. Допустимое содержание воды в некоторых пенициллинах представлено в табл. 7.6.

Таблица 7.6

Допустимое содержание воды в некоторых пенициллинах

Лекарственное средство	Допустимое содержание воды
Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль	Не более 1,0%
Бензилпенициллина новокаиновая соль	Не более 4,2% (по К. Фишеру)
Бензатина бензилпенициллин (бициллин-1)	Не менее 5,0% и не более 8,0% (по К. Фишеру)
Феноксиметилпенициллин	Не более 1,5% (в вакуум-сушильном шкафу)
Оксациллина натриевая соль	Не менее 3,5% и не более 5,0% (по К. Фишеру)
Ампициллин	Не более 1,5% (по К. Фишеру)
Ампициллина тригидрат	Не менее 12,0% и не более 15,0% (по К. Фишеру)
Ампициллина натриевая соль	Не более 2,5% (по К. Фишеру)
Карбенициллина динатриевая соль	Не более 5,5% (по К. Фишеру)

Определение йодсорбирующих примесей основано на том, что сами пенициллины йодом не окисляются. Окисление йодом пенициллинов проводят 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 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 раствора ацетатного буфера (pH 4,7), 25 мл 0,01 М раствора йода с калия йодидом, перемешивают и оставляют на 20 мин в темном месте.

Избыток йода оттитровывают 0,01 М раствором натрия тиосульфата до слабо-желтого окрашивания, затем добавляют 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:

$$X = \frac{V \cdot k \cdot \mathcal{E} \cdot 100}{a \cdot 10} \cdot 100,$$

где V — разность объемов 0,01 М раствора натрия тиосульфата между контрольным и основным титрованием, мл; k — поправочный коэффициент к титру 0,01 М раствора натрия тиосульфата; a — навеска лекарственного средства в пересчете на сухое вещество, г; \mathcal{E} — количество $C_{16}H_{19}N_3S$ (ампициллина), эквивалентное 1 мл 0,01 М раствора йода ($\mathcal{E} = 0,0004359$ г/мл).

Содержание йодсорбирующих примесей в лекарственном средстве в пересчете на сухое вещество должно быть не более 3,5%.

Со всеми лекарственными средствами пенициллина проводят испытание 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 с целью получения 6-АПК — исходного вещества для получения полусинтетических пенициллинов).

Родственные примеси в препаратах определяются методом ВЭЖХ, остаточные органические растворители — методом ГЖХ.

Лекарственные средства пенициллина для парентерального введения испытывают на пирогенность (или бактериальные эндотоксины), стерильность (метод мембранной фильтрации), а также аномальную токсичность (испытание на животных).

Методы количественного определения

Для определения препаратов пенициллинов природного и полусинтетического происхождения используют титриметрические, гравиметрический (весовой), физико-химические и биологический методы.

Титриметрические методы (общие за счет β -лактамного кольца)

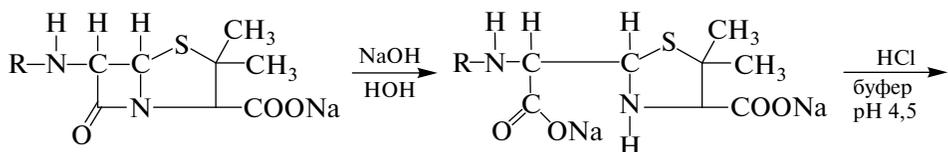
Йодометрия. Поскольку пенициллины являются гетерогенными соединениями, по НД требуется определение суммы пенициллинов и определяемого пенициллина. Сумму пенициллинов в солях бензилпенициллина и феноксиметилпенициллине определяют йодометрическим титрованием.

Бензилпенициллина натриевую и калиевую соли растворяют в воде, а феноксиметилпенициллин — в фосфатном буфере (рН 7,0). Затем добавляют раствор натрия гидроксида и оставляют на 20 мин. После щелочного гидролиза к смеси добавляют хлороводородную кислоту, раствор ацетатного буфера (рН 4,5) и избыток 0,01 М раствора йода. Оставляют на 20 мин в темном месте и титруют избыток 0,01 М раствора йода 0,01 М раствором натрия тиосульфата. Параллельно проводят контрольный опыт с таким же количеством лекарственного средства, но без щелочного гидролиза.

При щелочном гидролизе происходит раскрытие β -лактамного кольца с образованием пенициллоиновой кислоты в открытой тиольной форме.

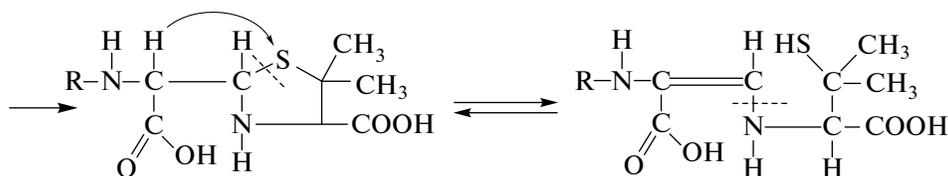
Пенициллоиновая кислота при рН 4,5 гидролизуеться в присутствии окислителя (йода) до пенальдиновой кислоты и пеницилламина, которые окисляются раствором йода до дегидропенальдиновой и пеницилламиновой

(диметилцистеиновой) кислот соответственно:



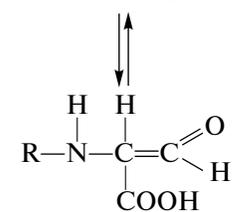
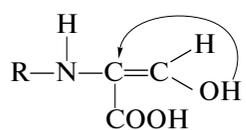
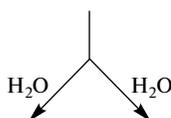
Пенициллин (натриевая соль)

Динатриевая соль
пенициллоиновой кислоты

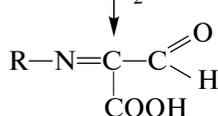
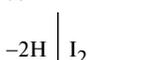


Пенициллоиновая кислота

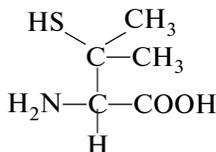
Тиольная форма
пенициллоиновой кислоты



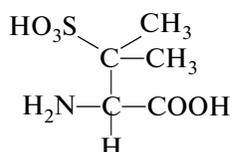
Пенальдиновая кислота



Дегидропенальдиновая кислота

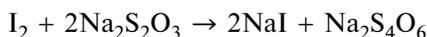


Пеницилламин
(диметилцистеин)



Пеницилламиновая
(диметилцистеиновая)
кислота

Избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата. На окисление расходуется 8 эквивалентов йода. Разность в объемах между титрованиями соответствует сумме пенициллинов в лекарственном средстве.



Содержание суммы пенициллинов в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot k \cdot \mathcal{E} \cdot 100 \cdot C}{a \cdot 5} \cdot 100,$$

где V — разность объемов 0,01 М раствора йода между опытным и контрольным титрованием (или разность объемов 0,01 М раствора натрия

тиосульфата между контрольным и опытным титрованием), мл; k — поправочный коэффициент к 0,01 М раствору натрия тиосульфата; \mathcal{E} — величина эквивалента 1 мл 0,01 М раствора йода в граммах стандартного образца бензилпенициллина натриевой соли 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:

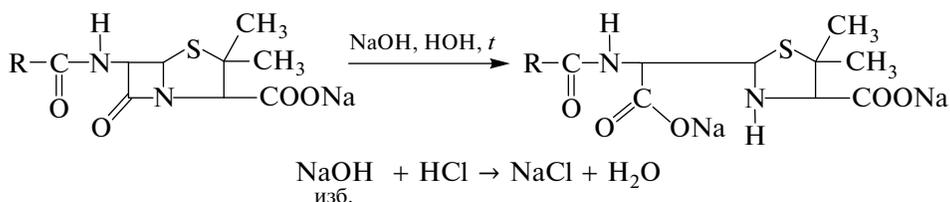
- получение пенициллоиновой кислоты (щелочной гидролиз или действие пенициллиназы);
- превращение пенициллоиновой кислоты в пенальдиновую и пеницилламин (рН 4,5, в присутствии йода);
- окисление йодом пеницилламина и пенальдиновой кислоты до пеницилламиновой и дегидропенальдиновой кислот соответственно;
- титрование избытка йода раствором натрия тиосульфата.

Аналогичным образом проводят количественное определение полусинтетических цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов.

При йодометрическом определении β-лактамов 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 рН среды и времени анализа.

Алкалиметрия. Сумму пенициллинов в полусинтетических пенициллинах по ГФ и другим НД определяют методом нейтрализации после щелочного гидролиза препаратов избытком титрованного раствора натрия гидроксида при нагревании. Титрование проводят по фенолфталеину, поэтому воду для растворения препарата, а также раствор препарата в воде до гидролиза нейтрализуют 0,01 н. раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

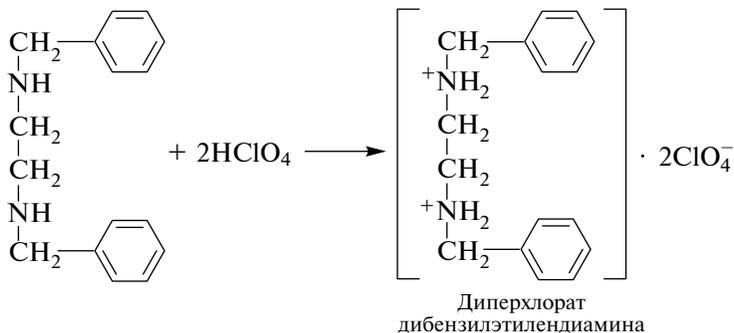
При охлаждении раствора его предохраняют от поглощения углерода диоксида из воздуха натронной известью — смесью натрия гидроксида и гашеной извести $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Избыток щелочи после охлаждения раствора титруют 0,1 н. раствором хлороводородной кислоты:



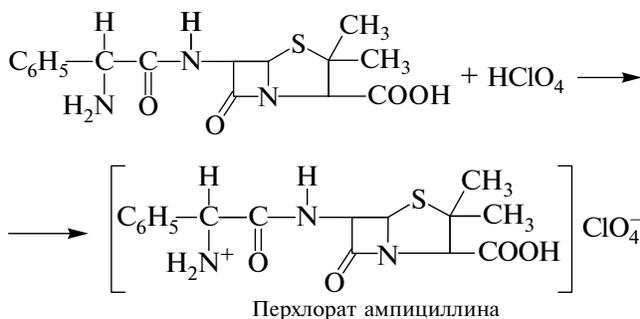
Титриметрические методы (частные)

Кислотно-основное титрование в неводной среде (титрование по основному центру). Количественное определение бензатина бензилпенициллина проводят после экстрагирования эфиром из щелочного раствора

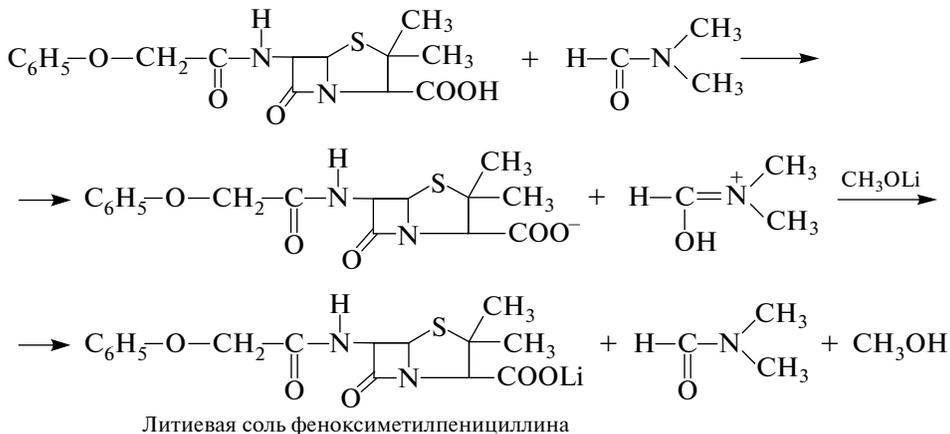
препарата. Эфирный слой выпаривают до малого объема, добавляют 2 мл этанола безводного и выпаривают досуха. К остатку добавляют уксусную кислоту ледяную и титруют хлорной кислотой:



Ампициллин определяют по алифатической аминогруппе. Препарат растворяют в уксусной кислоте ледяной и титруют хлорной кислотой:



Кислотно-основное титрование в неводной среде (по кислотному центру). В литературе описан метод кислотно-основного титрования феноксиметилпенициллина в неводной среде за счет кислотных свойств. Препарат растворяют в диметилформамиде и титруют раствором натрия (лития, калия) метоксида:



Гравиметрия (весовой метод)

Определение бензилпенициллина в его солях проводят гравиметрическим методом, основанным на образовании N-этилпиперидиновой соли бензилпенициллина, которая нерастворима в смеси амилацетата и ацетона:

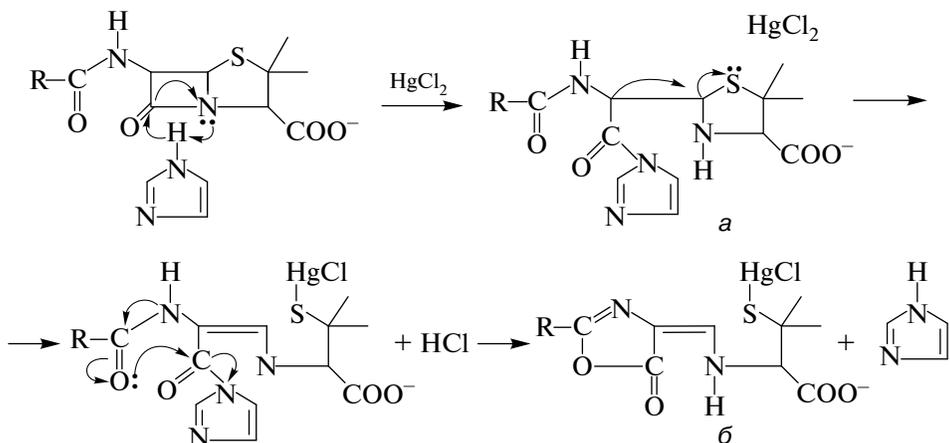


Соли других пенициллинов растворимы в этой смеси и осадка не образуют.

Физико-химические методы

Спектрофотометрия в УФ-области. Метод основан на кислотном гидролизе (pH 5) пенициллинов до пеницилленовой кислоты и образовании комплексов с солями Cu(II) и Hg(II) по SH-группе (λ_{\max} соответственно 320 нм и 325 нм).

По Международной и некоторым зарубежным фармакопеям для количественного определения пенициллинов спектрофотометрическим методом применяется реакция с раствором имидазола и ртути(II) хлоридом, которая протекает следующим образом. Имидазол атакует β-лактамное кольцо с образованием промежуточного продукта N-пенициллоимидазола (а), на атом серы которого действует ртути(II) хлорид, образуя устойчивый комплекс ртути(II) пеницилленовой кислоты (б) с максимумом поглощения при 325 нм:



Фотозлектроколориметрия — по гидроксамовой реакции.

Методом *ВЭЖХ* определяют пенициллины по современным зарубежным фармакопеям.

Биологический метод

Активность препаратов пенициллина устанавливают микробиологическим методом по антибактериальному действию на определенный штамм золотистого стафилококка — метод диффузии в агар.

Цефалоспорины

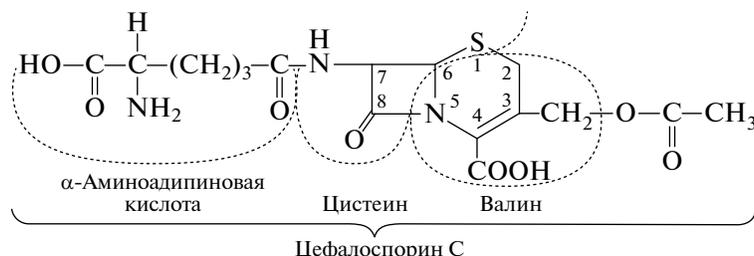
Строение, физические и физико-химические свойства, применение

Первые сведения о цефалоспориных относятся к 1945 г., когда итальянский микробиолог Джузеппе Бротцу при исследовании флоры морской воды около берегов Сардинии обнаружил микроорганизмы с выраженной антибактериальной активностью. Развиваясь в питательной среде, эти организмы выделяют вещество, ингибирующее развитие многих бактерий.

В 1948 г. было установлено, что изолированная Д. Бротцу культура относится к виду *Cephalosporium salmosynnematum* и продуцирует 7 различных антибиотиков, один из которых — цефалоспорин С.

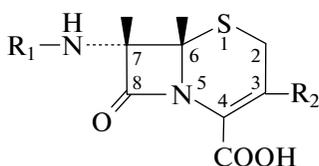
Структура ядра цефалоспоринов сходна со структурой пенициллинов. Как оказалось, биогенез ядер этих двух типов антибиотиков идентичен за исключением способа замыкания серосодержащего кольца. У цефалоспоринов атом углерода, соответствующий одной из двух метильных групп у С2 молекулы пенициллина, входит в состав шестичленного дигидротиазинового кольца.

Цефалоспорин С — трипептид (состоит из валина, цистеина и α-аминоадипиновой кислоты):



Сам цефалоспорин С не нашел широкого применения в качестве антибактериального средства. Поэтому все антибиотики цефалоспоринового ряда являются полусинтетическими.

Общая формула цефалоспоринов:

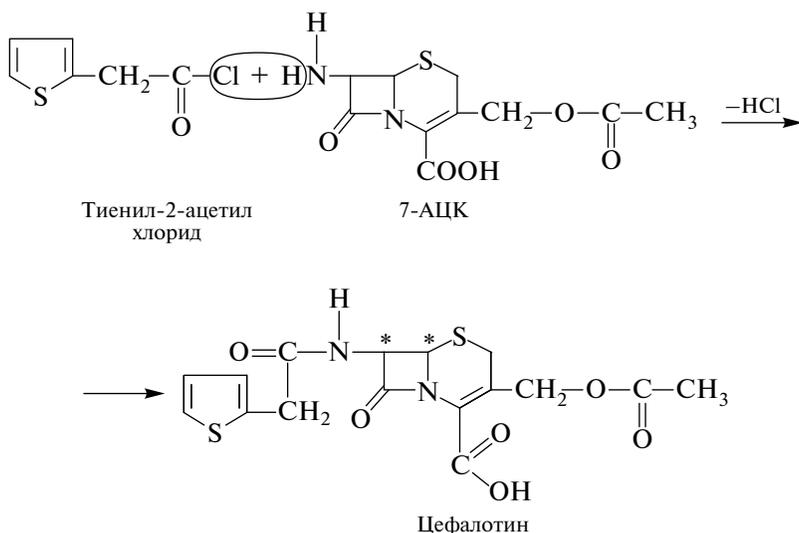


Различают две классификации цефалоспоринов: по медико-биологическим свойствам (основана на устойчивости препаратов к действию цефалоспориназ; четыре поколения) и химическая (по характеру заместителя R_2 ; четыре группы).

Установлено, что микробиологическая активность отдельных цефалоспориновых антибиотиков, полученных путем химической модификации природной молекулы, зависит от типа дополнительно введенных заместителей.

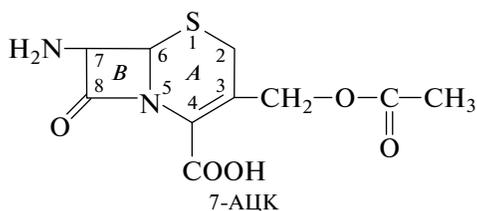
Получение полусинтетических цефалоспоринов осуществляется по двум направлениям:

1) путем химического ацилирования хлорангидами кислот (по аналогии с полусинтетическими пенициллинами) — введение радикала R_1 , например получение цефалотина:



2) химическая трансформация природной ацетоксиметильной группы в положении R_2 (рис. 7.1).

К препаратам цефалоспоринового ряда производным 7-аминоцефалоспоровой кислоты (7-АЦК) относятся цефалотин и цефотаксим. Ферментативное удаление боковой цепи (α -аминоадипиновой кислоты) приводит к образованию 7-АЦК:



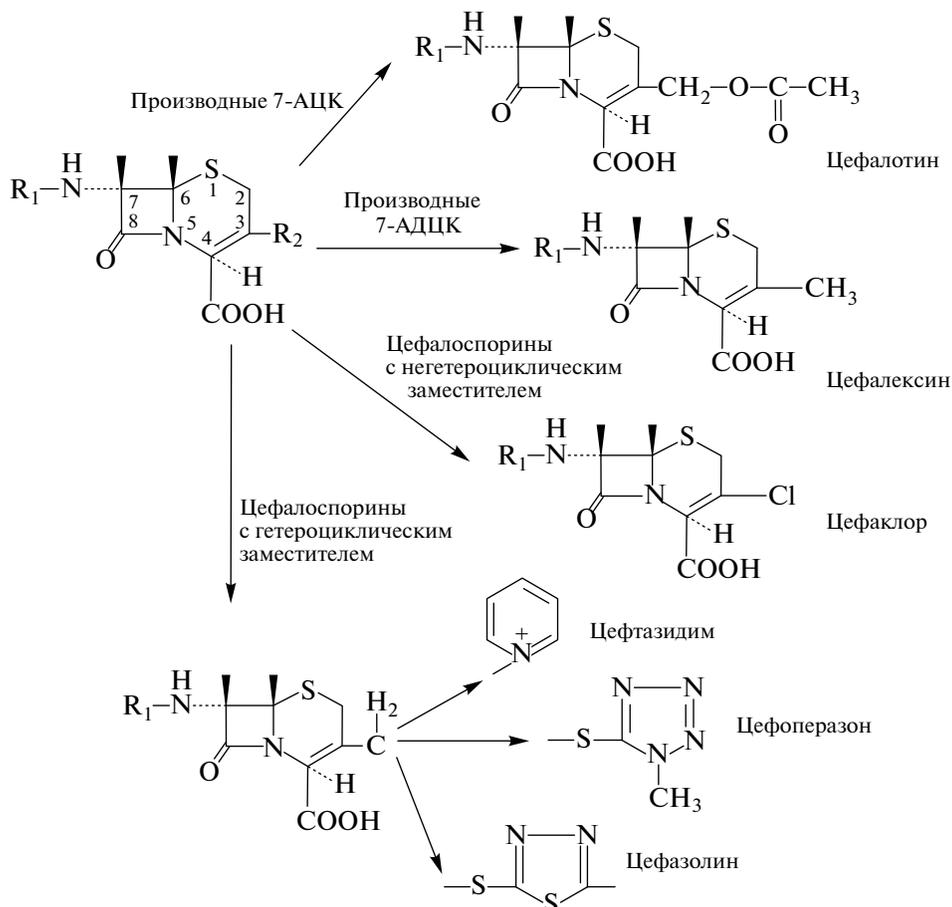
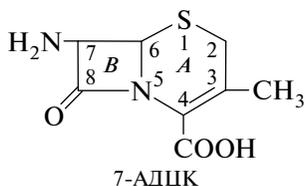


Рис. 7.1. Химическая классификация по характеру заместителя R_2

При удалении из 7-АЦК ацетоксигруппы при С3 образуется 7-АДЦК (7-аминодезацетоксицефалоспоровая кислота):

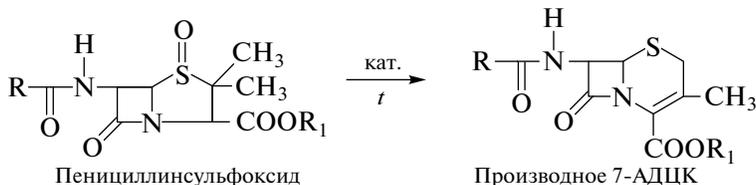


На основе 7-АДЦК получен цефалексин.

К препаратам цефалоспоринового ряда с негетероциклическим заместителем относятся цефаклор, цефуроксим, цефокситин и цефиксим.

К препаратам цефалоспоринового ряда с гетероциклическим заместителем относятся цефазолин, цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксона натрия соль и цефепим.

В 1963 г. в США сотрудниками фирмы «EliLilli» была обнаружена химическая трансформация пенициллинсульфоксидов в дезацетоксицефалоспоровые производные (при нагревании в присутствии катализаторов):



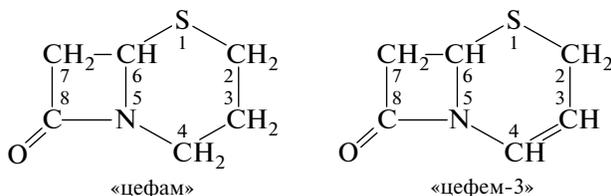
Рентгеноструктурный анализ позволил установить идентичность пространственной структуры β-лактамовых колец в пенициллинах и цефалоспоринов. Различие заключается только в расположении экзоциклических карбоксильных групп. Поэтому различие в активности и устойчивости пенициллинов и цефалоспоринов можно объяснить только различием стереоспецифичности карбоксильных групп, а также геометрии конденсированных циклических систем.

Медико-биологическая и химическая классификация антибиотиков цефалоспоринового ряда представлена в табл. 7.7.

Химическая структура, названия, описание и применение цефалоспоринов представлены в табл. 7.8.

Химические свойства

Реакции подлинности. Для наименования цефалоспоринов удобно использовать номенклатурную систему «цефам»:

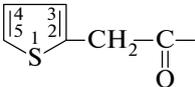
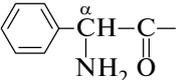
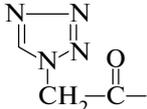
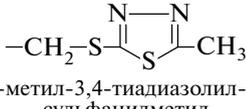
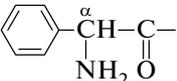
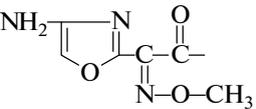


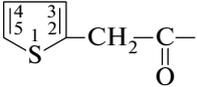
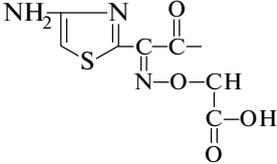
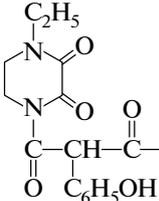
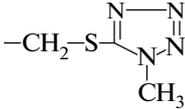
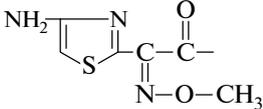
Ядро «цефам» представляет собой конденсированную β-лактамтетрагидрометиазиновую систему. Если в цефалоспориновом ядре присутствует двойная связь, окончание «ам» заменяется на «ем», при этом указывают местоположение двойной связи.

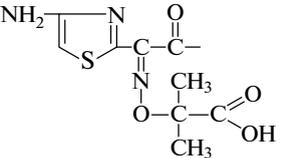
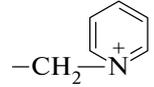
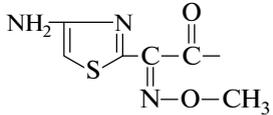
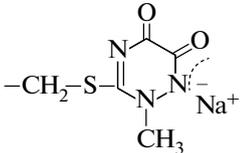
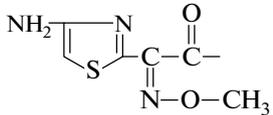
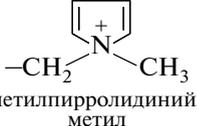
Как следует из табл. 7.8, эти лекарственные средства представляют собой белые или белые со слегка желтоватым оттенком (за счет возможного окисления метадигидротиазинового кольца) порошки. Кислотные формы трудно и мало растворимы в воде, натриевые соли — легко растворимы. Лекарственные средства оптически активны (асимметрические атомы углерода в положениях 6 и 7), правовращающие. В НД нормируют значение удельного вращения.

Цефалоспорины обладают кислотными свойствами (за счет карбоксильной группы в положении 4), некоторые из них используют в виде натриевых солей.

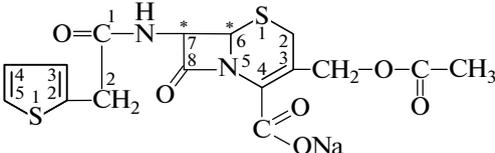
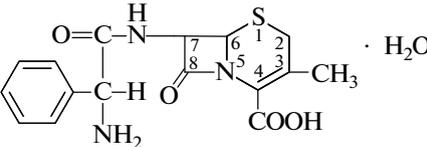
Медико-биологическая и химическая классификация антибиотиков цефалоспоринового ряда

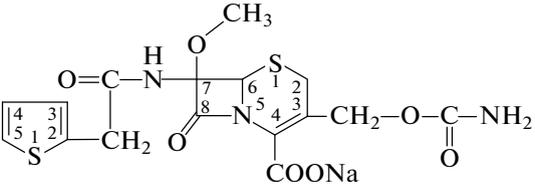
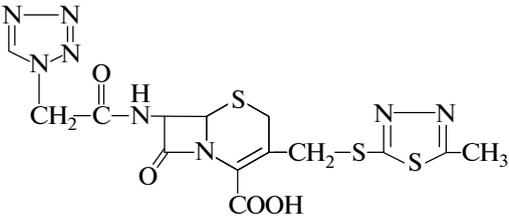
Антибиотик	R ₁	R ₂	Примечание
Цефалотин I поколение	 <p>тиенил-2-ацетил</p>	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ ацетоксиметил	Производное 7-АЦК
Цефалексин I поколение	 <p>α-амино-фенилацетил</p>	$-\text{CH}_3$ метил	Производное 7-АДЦК
Цефазолин I поколение	 <p>тетразолил-1-ацетил</p>	 <p>5-метил-3,4-тиадиазолил-2-сульфанилметил</p>	Цефалоспорин с гетероциклическим заместителем
Цефаклор II поколение	 <p>α-амино-фенилацетил</p>	$-\text{Cl}$ хлорид	Цефалоспорин с негетероциклическим заместителем
Цефуроксим II поколение	 <p>фуранил-2-метоксиимино</p>	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ карбамоилметил	Цефалоспорин с негетероциклическим заместителем

Цефокситина натриевая соль	 <p>тиенил-2-ацетил</p>	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ карбамоилметил	Цефалоспорин с негетероциклическим заместителем
Цефиксим III поколение	 <p>2-амино-4-тиазолилкарбокси- метоксииминоацетил</p>	$-\text{CH}=\text{CH}_2$ винил	Цефалоспорин с негетероциклическим заместителем
Цефоперазон III поколение	 <p>4-этил-2-3-диоксо-1-пиперазинилкарбоксил- 4-гидроксифенилацетил</p>	 <p>1-метил-тетразол-5-ил- тиометил</p>	Цефалоспорин с гетероциклическим заместителем
Цефотаксим III поколение	 <p>2-амино-4-тиазолил-метоксииминоацетил</p>	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ ацетоксиметил	Производное 7-АЦК

Антибиотик	R_1	R_2	Примечание
Цефтазидим III поколение	 <p>2-амино-4-тиазолил-1-карбокси-1-метил-этоксиминоацетил</p>	 <p>метилпиридин</p>	Цефалоспорин с гетероциклическим заместителем
Цефтриаксона натрия соль III поколение	 <p>2-амино-4-тиазолил-метоксиминоацетил</p>	 <p>2-метил-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-ил-тиометил натрия</p>	Цефалоспорин с гетероциклическим заместителем
Цефепим IV поколение	 <p>2-амино-4-тиазолил-метоксиминоацетил</p>	 <p>1-метилпирролидиний-1-метил</p>	Цефалоспорин с гетероциклическим заместителем

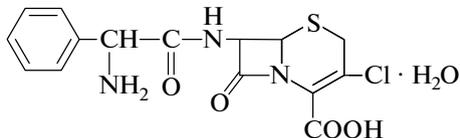
Цефалоспорины

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p style="text-align: center;">Цефалотина натрия соль (<i>Cephalotinum-natrium</i>)</p> <p>(7R)-7-(2-Тиенилацетиамидо)-цефалоспороновой кислоты натрия соль</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₁₆H₁₅N₂O₆S₂Na) — 418,44</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворе натрия хлорида 0,9%, растворе глюкозы 5%.</p> <p>Антибиотик широкого спектра действия. Неустойчив в кислой среде, устойчив к пенициллиназе. Применяют внутримышечно или внутривенно</p>
<p style="text-align: center;">Цефалексин (<i>Cefalexinum</i>)</p> <p>7-(D-α-Аминофенилацетиамидо)-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты моногидрат</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₁₆H₁₇N₃O₄S · H₂O) — 365,44</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Трудно и медленно растворим в воде, практически нерастворим в спирте, эфире, хлороформе.</p> <p>Антибиотик широкого спектра действия. Устойчив в кислой среде и к пенициллиназе</p>

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p style="text-align: center;">Цефокситина натрия соль (<i>Cefoxitinum natrium</i>)</p> <p>(7S)-3-[(Карбамоилокси)-метил]-7-метокси-7-(2-тиенил-ацетиламино)-3-цефем-4-карбоновой кислоты натрия соль</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₁₆H₁₆N₃O₇S₂Na) — 426,47</p>	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Легко растворим в воде.</p> <p>Антибиотик широкого спектра действия III поколения. Устойчив к пенициллиназе, неустойчив к кислотам.</p> <p>Назначают внутримышечно или внутривенно</p>
<p style="text-align: center;">Цефазолин (<i>Cefazolinum</i>)</p> <p>(6R-<i>транс</i>)-3-[[5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-тио]метил]-8-оксо-7-[(1H-тетразол-1-ил-ацетил)амино]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₁₄H₁₄N₈O₄S₃) — 454,54</p>	<p>Кристаллический порошок белого или желтовато-белого цвета, с горько-соленым вкусом.</p> <p>Легко растворим в воде, слабо растворим в метаноле и этаноле, практически нерастворим в бензоле, ацетоне, хлороформе.</p> <p>Антибиотик широкого спектра действия I поколения.</p> <p>Применяют внутривенно или внутримышечно</p>

Цефаклор
(*Cefaclor*)

[6R-[6α,7β-(R*)]]-7-[(Аминофенилацетил)амино]-3-[хлор-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота



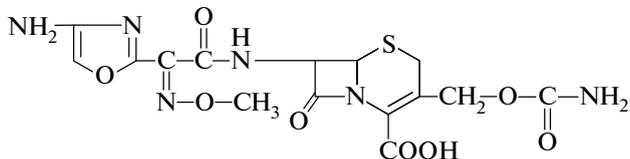
М. м. (C₁₅H₁₄ClN₃O₄S · H₂O) — 385,85

Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, практически нерастворим в метаноле и метиленхлориде.

Антибиотик широкого спектра действия II поколения

Цефуроксим
(*Cefuroximum*)

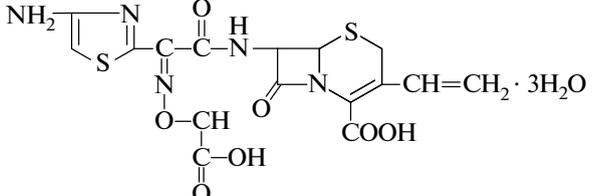
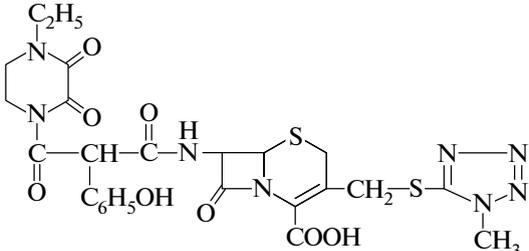
[6R-[6α,7β-(Z)]]-3[[[(Аминокарбонил)окси]метил]-7-[[[2-фуранил(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота



М. м. (C₁₆H₁₆N₄O₈S) — 424,42

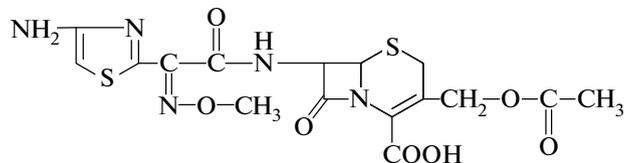
Белый кристаллический порошок, легко растворим в воде и буферных растворах, растворим в метаноле, очень незначительно растворим в этилацетате, диэтиловом эфире, октаноле, бензоле и хлороформе.

Антибиотик широкого спектра действия II поколения. Применяется внутривенно, внутримышечно и перорально

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p style="text-align: center;">Цефиксим (Cefiximum)</p> <p>[6R-[6α,7β-(Z)]]-7-[[[2-Амино-4-тиазолил][(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-этинил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₁₆H₁₅N₅O₇S₂ · 3H₂O) — 507,54</p>	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и этилацетате, легко растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле.</p> <p>Антибиотик широкого спектра действия III поколения. Применяется перорально.</p> <p>Форма выпуска — капсулы по 0,2 и 0,4 г и гранулы для приготовления суспензии по 0,1 г</p>
<p style="text-align: center;">Цефоперазон (Cefoperazonum)</p> <p>[6R-[6α,7β-(R*)]]-7-[[[[[4-Этил-2,3-диоксо-1-пиперазинил)карбонил]амино](4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3-[[[1-метил-1H-тетразол-5-ил]тио]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₂₅H₂₇N₉O₈S₂) — 645,73</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде.</p> <p>Антибиотик широкого спектра действия III поколения. Применяется внутримышечно и внутривенно</p>

Цефотаксим
(*Cefotaximum*)

[6R-[6α,7β-(Z)]]-3-[(Ацетилокси)метил]-7-[[2-амино-4-тиазолил)-(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2- карбоновая кислота



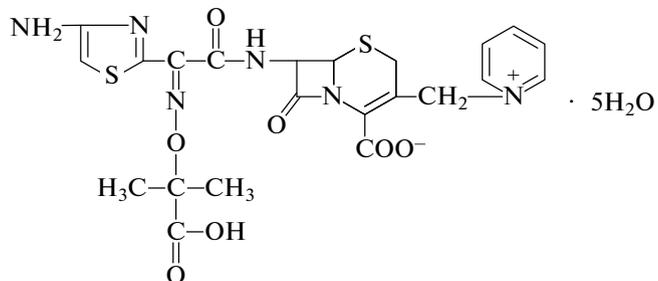
М. м. (C₁₆H₁₇N₅O₇S₂) — 455,50

Белый или слегка желтоватый порошок. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле.

Антибиотик широкого спектра действия III поколения. Применяется внутримышечно и внутривенно

Цефтазидим
(*Ceftazidimum*)

[6R-[6α,7β-(Z)]]-1-[[7-[[2-Амино-4-тиазолил]](1-карбокси-1-метилэтокси)имино]ацетил]амино]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил]пиридиния гидроксид

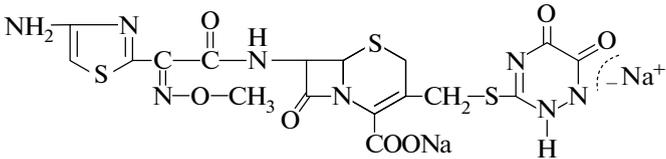
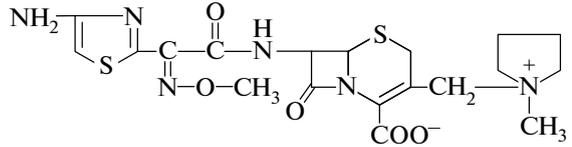


М. м. (C₂₂H₂₂N₆O₇S₂) — 546,62

Белый или почти белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде и метаноле, практически не растворим в ацетоне и спирте. Растворим в кислотах и щелочах.

Антибиотик широкого спектра действия III поколения. Применяется внутримышечно и внутривенно.

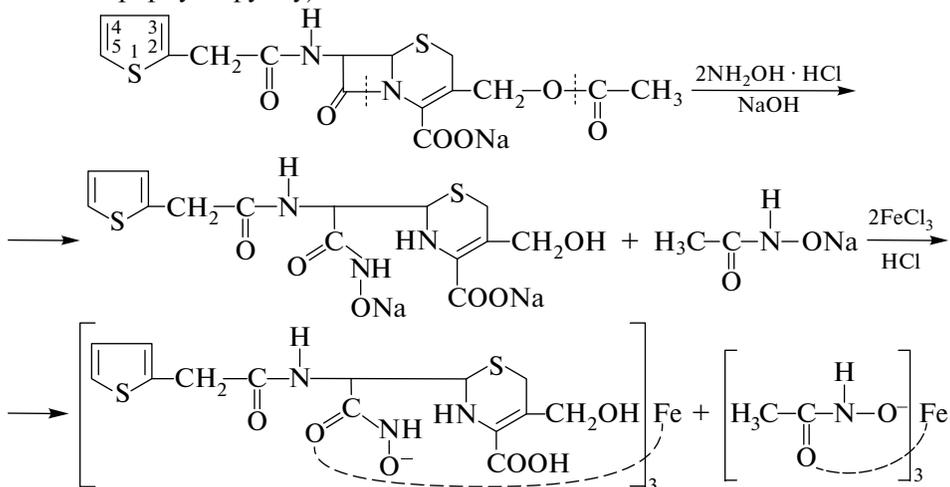
Форма выпуска — порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконах по 1 г

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p style="text-align: center;">Цефтриаксона натрия соль (<i>Ceftriaxonum</i>)</p> <p>[6R-[6α,7β-(Z)]]-7-[[2-Амино-4-тиазолил](метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[[1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-ил]тио]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (и в виде динатриевой соли)</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₁₈H₁₇N₉O₇S₃Na) — 576,60</p>	<p>Кристаллический порошок от белого до желтовато-оранжевого цвета.</p> <p>Легко растворимый в воде, умеренно — в метаноле, очень слабо — в этаноле.</p> <p>Антибиотик широкого спектра действия III поколения.</p> <p>Применяется внутримышечно и внутривенно</p>
<p style="text-align: center;">Цефепим (<i>Cefepimum</i>)</p> <p>1-[[7-[[2-Амино-4-тиазолил)-(метоксиимино)ацетил]амино]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-3-ил]метил]-1-метилпирролидиния гидроксид</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₁₉H₂₄N₆O₅S₂) — 480,61</p>	<p>Кристаллический порошок белого или бледно-желтого цвета.</p> <p>Хорошо растворим в воде.</p> <p>Антибиотик широкого спектра действия IV поколения.</p> <p>Применяется внутримышечно и внутривенно</p>

Общие реакции

Поскольку препараты цефалоспоринового ряда относятся к группе β-лактамовных антибиотиков, то все реакции, характерные для β-лактамного кольца (см. «Пенициллины»), характерны и для цефалоспоринов.

Гидроксамовую реакцию на β-лактамное кольцо можно продемонстрировать на примере цефалотина (он дает гидроксамовую реакцию и на сложноеэфирную группу):



Общие химические свойства цефалоспоринов обусловлены наличием в составе их молекул атома серы в дигидротиазиновом кольце (способность к окислению).

Реакцию окисления проводят раствором серной кислоты 80%, содержащей 1% азотной кислоты: цефалексин дает желтое окрашивание, цефалотина натриевая соль — оливково-зеленое, переходящее в красновато-коричневое.

Частные реакции

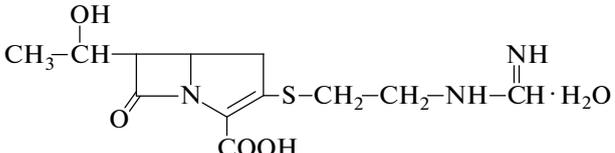
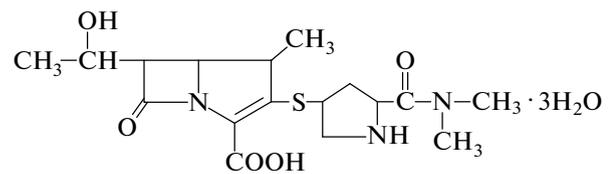
Для отличия препаратов цефалоспоринового ряда друг от друга в современной НД используют метод спектрофотометрии в УФ- и ИК-областях с применением растворов стандартных образцов. Высокоэффективная жидкостная хроматография также позволяет проводить идентификацию цефалоспоринов по величине времени удерживания.

Цефалоспорины, имеющие в структуре катион Na^+ , должны выдерживать испытания на данный ион.

Цефалексин и цефаклор (как и ампициллин, и амоксициллин) содержат в ацильной части молекулы остаток α-фениламиноуксусной кислоты и поэтому дают реакции с нингидрином (вишневое окрашивание) и с меди сульфатом после нейтрализации раствором натрия гидроксида (оливково-зеленое окрашивание).

Испытания на чистоту. В испытаниях на чистоту регламентируются значение рН, удельное вращение, оптическая плотность растворов, содержа-

Лекарственные средства группы карбапенемов

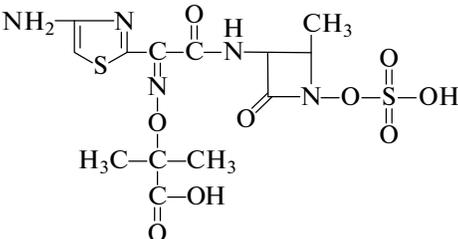
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p align="center">Импипенем (<i>Imipenem</i>)</p> <p>N-Формимидоилтиенамицин, или (5S,6R)-3-[[2-(формимидоиламиноэтил)тио]-6[R]-1-гидроксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота</p>  <p align="center">М. м. (C₁₂H₁₇N₃O₄S · H₂O) — 317,40</p>	<p>Белый или желтовато-белый кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде.</p> <p>Широкий спектр действия.</p> <p>Выпускается в виде порошка для приготовления раствора для инфузий, применяется внутривенно</p>
<p align="center">Меропенем (<i>Meropenem</i>)</p> <p>[4R-[3(3S*,5S*)4α,5β,6β-(R*)]]-3-[[5-[(Диметиламино)карбонил]-3-пирролидинил]тио]-6-(1-гидроксиэтил)-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты тригидрат</p>  <p align="center">М. м. (C₁₇H₂₅N₃O₅S · 3H₂O) — 437,57</p>	<p>Белый или бледно-желтый кристаллический порошок. Растворим в растворе калия гидроксифосфата 5%, плохо растворим в воде, этаноле, практически нерастворим в ацетоне и эфире.</p> <p>Спектр антибактериальной активности включает большинство клинически значимых грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных штаммов бактерий.</p> <p>Выпускается в виде порошка для приготовления раствора, применяется внутривенно</p>

Монобактамы

В настоящее время в медицинской практике среди монобактамов применяется только один антибиотик — азтреонам (табл. 7.10). Он устойчив к действию β -лактамаз, продуцируемых грамотрицательными бактериями, но разрушается при действии β -лактамаз грамположительных микроорганизмов.

Таблица 7.10

Азтреонам

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Азтреонам (<i>Aztreonam</i>) [2S-[2α,3β-(Z)]]-2-[[[1-(2-Амино-4-тиазолил)-2-[(2-метил-4-оксо-1-сульфо-3-азетидинил)амино]-2-оксоэтилиден]амино]окси]-2-метилпропановая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₃H₁₇N₅O₈S₂) — 435,47</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в этаноле, мало растворим в метаноле, растворим в диметилформамиде, диметилсульфоксиде. Практически нерастворим в толуоле, хлороформе, этилацетате. Выпускается в виде лиофилизированного порошка для приготовления инъекций, применяется внутримышечно и внутривенно</p>

Подлинность. Поскольку азтреонам относится к β -лактамам антибиотикам, для него характерны все реакции на β -лактамное кольцо.

Для идентификации препарата используется спектрометрия в ИК-области.

Чистота. В испытаниях на чистоту регламентируются значения показателя удельного вращения, остаток после прокаливания, содержание тяжелых металлов и воды. Дополнительными испытаниями являются определение бактериальных эндотоксинов и стерильности.

Количественное определение. По современной НД — метод ВЭЖХ.

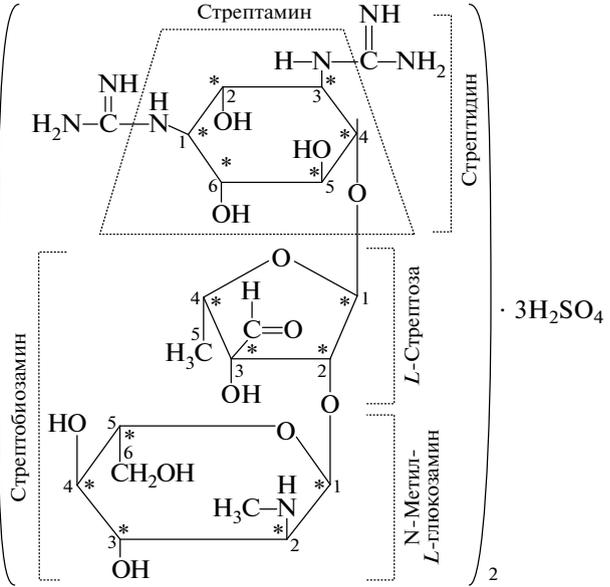
Аминогликозиды

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 аминсахара, связанные гликозидной связью с агликоном.

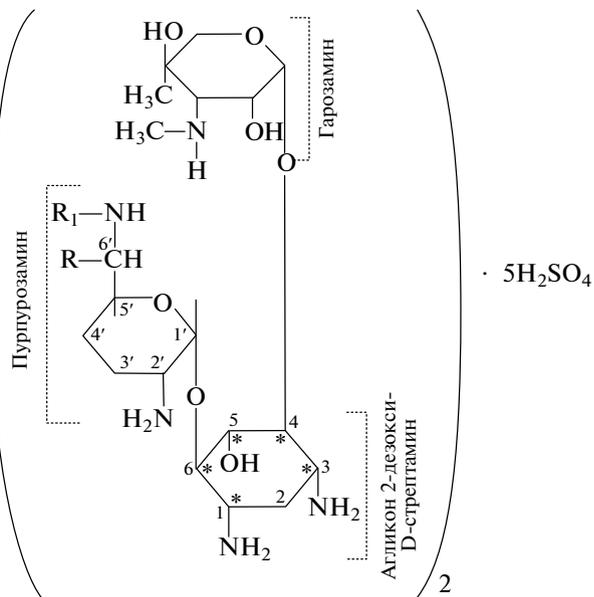
По механизму действия аминогликозиды являются ингибиторами синтеза белка и характеризуются широким спектром антимикробного действия.

Лекарственные средства аминогликозидов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p data-bbox="223 205 809 230">Стрептомицина сульфат (<i>Streptomycini sulfas</i>)</p>  <p data-bbox="491 931 543 953">или</p>	<p data-bbox="965 205 1550 259">Порошок белого или почти белого цвета без запаха.</p> <p data-bbox="965 263 1550 347">Легко растворим в воде, практически нерастворим в этиловом и метиловом спиртах, хлороформе и эфире. Гигроскопичен.</p> <p data-bbox="965 350 1453 380">Антибиотик широкого спектра действия</p>

Название (МНН, русское). Химическая структура

Гентамицина сульфат
(*Gentamycini sulfas*)



Гентамицин C₁: R = —R₁ = —CH₃

Гентамицин C₂: R = —CH₃; R₁ = —H

Гентамицин C_{1A}: R = R₁ = —H

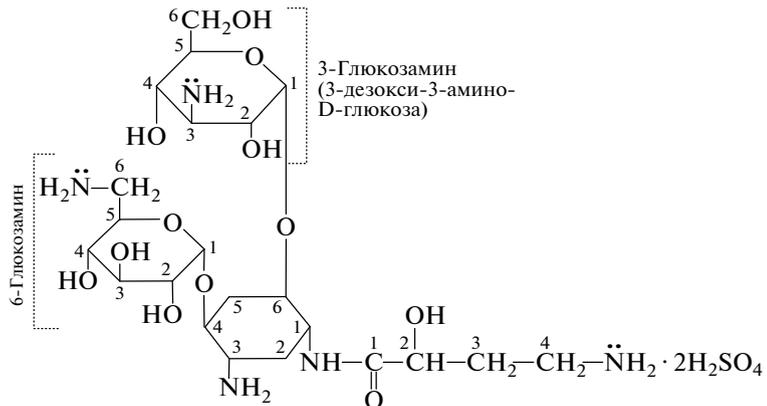
Физико-химические свойства. Применение

Представляет собой смесь сульфатов гентамицинов C₁, C₂, C_{1A}.

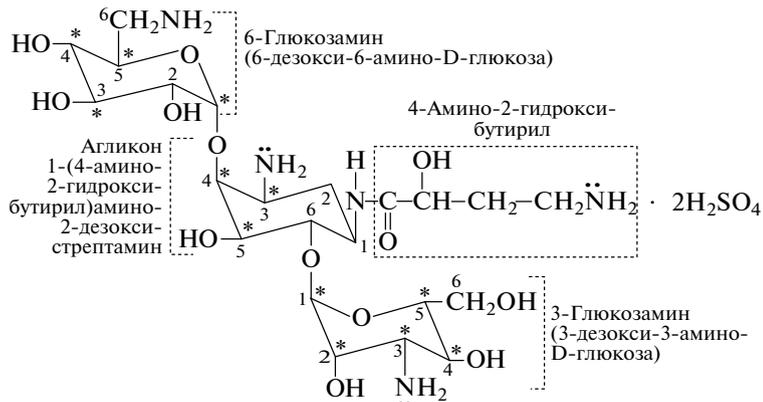
Белый порошок или пористая масса с кремоватым оттенком. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, хлороформе и эфире. Гигроскопичен.

Антибиотик широкого спектра действия

Амикацина сульфат (*Amicacini sulfas*)



или



М. м. ($C_{22}H_{43}N_5O_{13}$) — 585,70

Аморфный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Легко растворим в воде. Гигроскопичен.

Полусинтетический аминогликозид широкого спектра действия.

Применяют внутримышечно и внутривенно

Стрептомицин — сильное трехкислотное основание (за счет гуанидиновых групп стрептидина и N-метильной группы N-метил-L-глюкозамина). Фармакопейным лекарственным средством является стрептомицина сульфат: $(\text{стрептомицин})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{SO}_4$.

Канамицина моносульфат — соль органического основания. Основание представляет собой аминогликозид, агликоном которого является 2-дезоксистрептамин (1,3-диамино-4,5,6-тригидроксициклогексан). С агликоном связаны два сахара: через гидроксил в положении 4 агликона присоединяется 6-глюкозамин (6-дезоксиглюкоза), а через гидроксил в положении 6 — 3-глюкозамин (3-дезоксиглюкоза).

Лекарственное средство состоит в основном из канамицина А. Однако в качестве примеси может присутствовать более токсичный канамицин В, у которого в отличие от канамицина А в остатке 6-глюкозамина в С2 вместо гидроксила находится аминогруппа. Примесь канамицина В в канамицина моносульфате определяют микробиологическим методом после кислотного гидролиза.

Основание канамицина содержит 4 основных центра (две аминогруппы в агликоне 2-дезоксистрептамина и аминогруппы в 3-глюкозамине и 6-глюкозамине). Поэтому формула канамицина моносульфата (основная соль) — $\text{канамицин} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$; канамицина сульфата (средняя соль) — $\text{канамицин} \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$.

Гентамицина сульфат. Агликоном гентамицина является 2-дезоксистрептамин, который связан с двумя сахарами: по положению 4 — с гарозамином, по положению 6 — с пурпурозамином. Основание гентамицина состоит из трех веществ, которые различаются по строению пурпурозамина.

Основание гентамицина содержит пять основных центров: две аминогруппы в агликоне 2-дезоксистрептамина, две аминогруппы в пурпурозамине и метиламиногруппу в гарозамине. Поэтому формула гентамицина сульфата имеет следующую структуру: $(\text{гентамицин})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{SO}_4$.

Амикацин. Полусинтетический аминогликозид амикацин по химической структуре близок к канамицину и отличается от канамицина структурой агликона: в аминогруппе (в положении 1) 2-дезоксистрептамина атом водорода замещен на остаток 4-амино-2-гидроксимасляной кислоты.

С агликоном связаны два сахара: через гидроксил в положении 4 агликона присоединяется 6-глюкозамин (6-дезоксиглюкоза), а через гидроксил в положении 6 — 3-глюкозамин (3-дезоксиглюкоза).

Основание амикацина содержит четыре основных центра: два в остатке агликона (в положении 3 и в положении 4 гидроксипропилового остатка) и по аминогруппе в остатках сахаров (3-глюкозамина и 6-глюкозамина), поэтому формула амикацина сульфата: $(\text{амикацин-основание}) \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$.

Лекарственные средства данной группы оптически активны, так как содержат в своем составе остатки D- или L-сахаров.

В НД нормируют значение удельного вращения этих лекарственных средств (табл. 7.12).

Таблица 7.12

Значения удельного вращения некоторых аминогликозидов

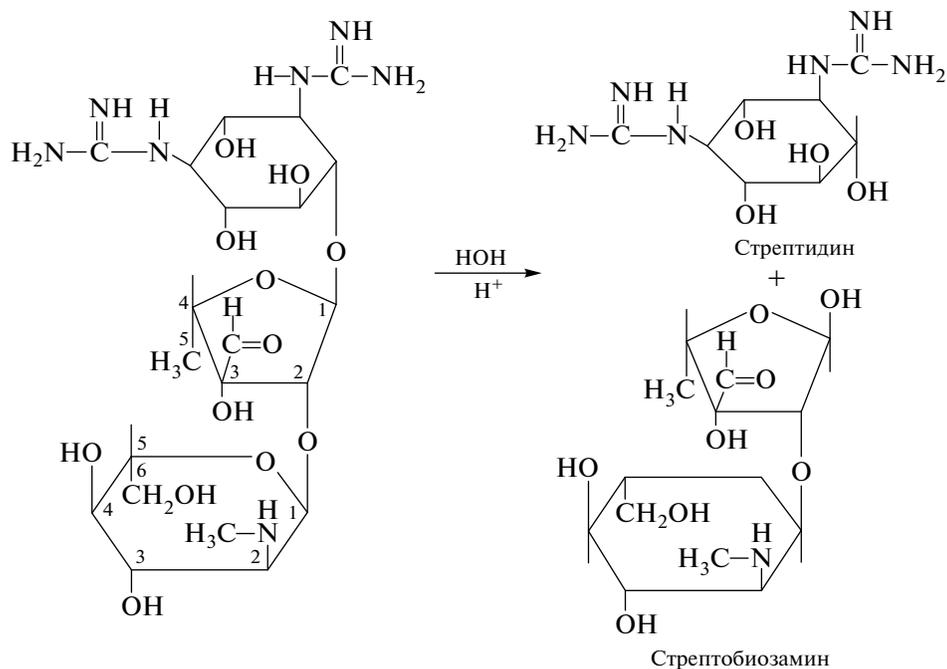
Название	Удельное вращение и растворитель
Стрептомицина сульфат	От -78° до -83° (водный раствор 3%)
Канамицина моносульфат	От $+112^\circ$ до $+123^\circ$ (водный раствор 5%)
Гентамицина сульфат	От $+107^\circ$ до $+121^\circ$ (водный раствор 1%)
Амикацина сульфат	От $+76^\circ$ до $+84^\circ$ (водный раствор 5%)

Аминогликозиды не имеют характерных максимумов поглощения в УФ-области спектра от 200 до 400 нм.

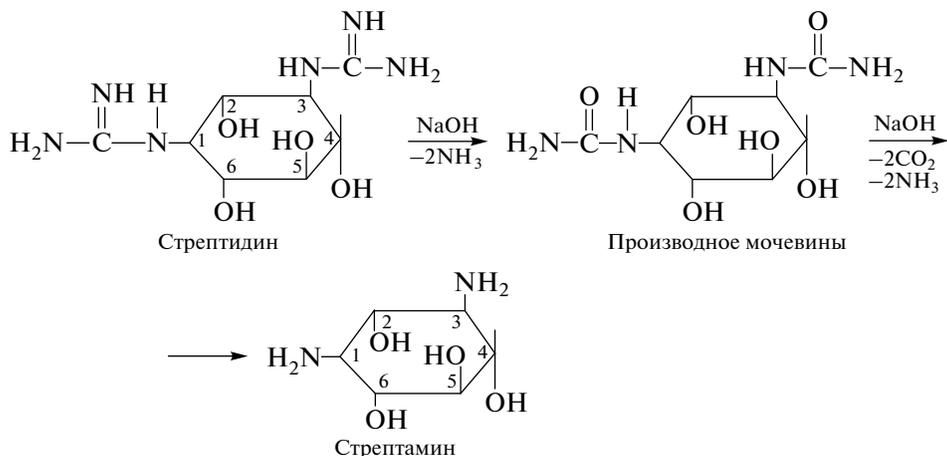
Для испытания на **подлинность** канамицина и гентамицина используют ИК-спектроскопию и спектроскопию протонного магнитного резонанса (ПМР-спектроскопию). ИК- и ПМР-спектры испытуемых и стандартных образцов должны быть идентичны.

Химические свойства

Реакции подлинности. Все лекарственные средства данной группы как гликозиды подвергаются гидролитическому расщеплению в кислой среде с образованием агликона и сахаров. Так, например, при кислотном гидролизе стрептомицина образуется агликонстрептидин и сахарная часть в виде биозы — стрептобиозамина:



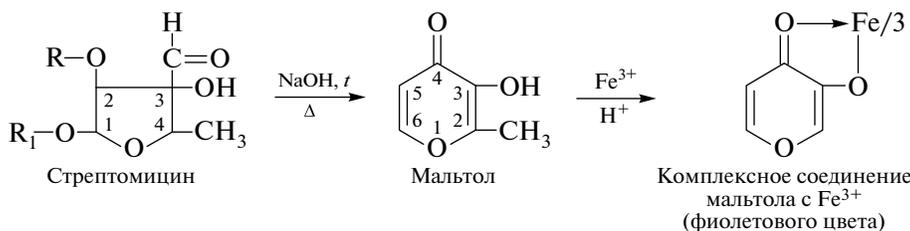
Стрептидин — двухосновное соединение: при действии на него щелочью он превращается сначала в производное мочевины, а затем в стрептамин:



Стрептомицина сульфат

Стрептомицин в отличие от других аминогликозидов подвергается гидролитическому расщеплению не только в кислой, но и в щелочной среде. При щелочном гидролизе стрептомицина при нагревании из остатка L-стрептозы образуется мальтол, который открывается по получению окрашенного в фиолетовый цвет комплекса с солями железа(III). Эту реакцию используют для идентификации и количественного определения препарата спектрофотометрическим или фотоэлектроколориметрическим методом. Кроме того, при щелочном гидролизе из остатков гуанидина выделяется аммиак, который идентифицируют по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

Реакция образования мальтола — специфическая реакция для обнаружения стрептомицина. В основе реакции лежит превращение остатка L-стрептозы молекулы стрептомицина под действием натрия гидроксида в производное пирана — мальтол. Наличие в молекуле мальтола енольного гидроксила (С3) и карбонильной группы (С4) позволяет получать окрашенные комплексы с солями железа(III):

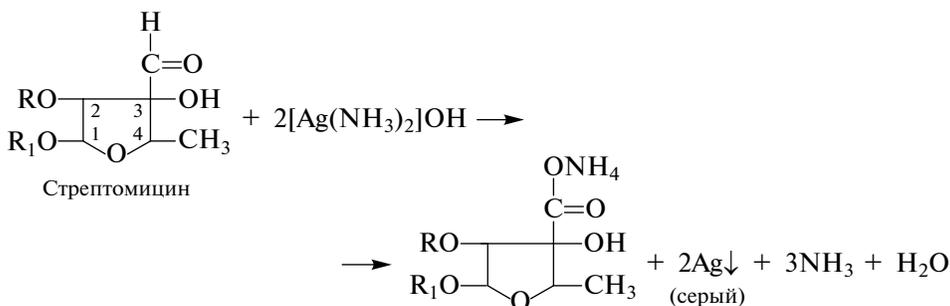


Дигидрострептомицин, который вместо альдегидной группы в остатке L-стрептозы содержит оксиметильную группу, не образует мальтола, что отличает его от стрептомицина.

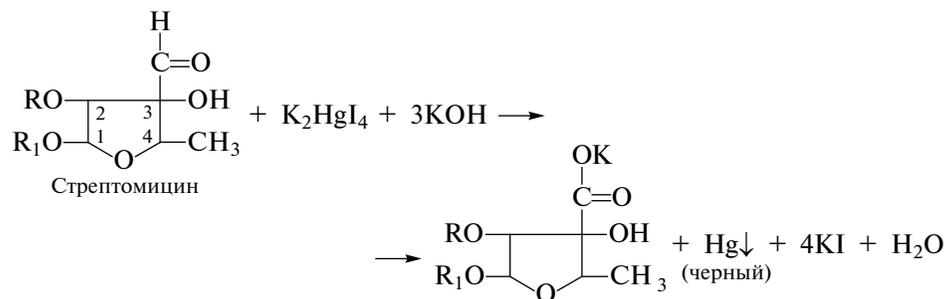
Наличие свободной альдегидной группы в остатке L-стрептозы молекулы стрептомицина обуславливает ряд характерных реакций:

- окисления — за счет восстанавливающих свойств альдегидной группы (с реактивом Фелинга, аммиачным раствором серебра нитрата, с реактивом Несслера);
- конденсации с фенолами и др.

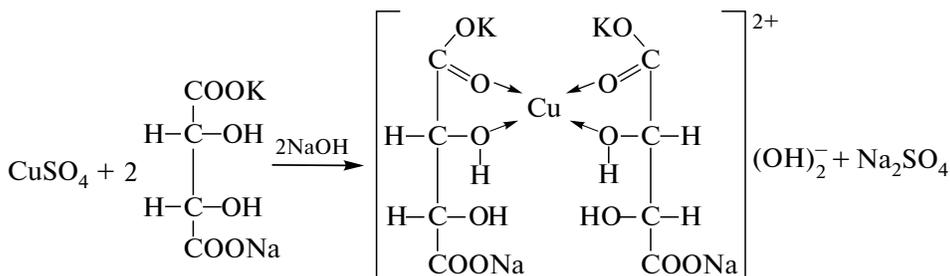
С аммиачным раствором серебра нитрата (реактив Толленса) на стенках пробирки образуется «серебряное зеркало»:

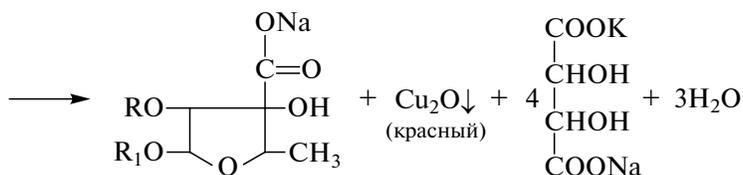
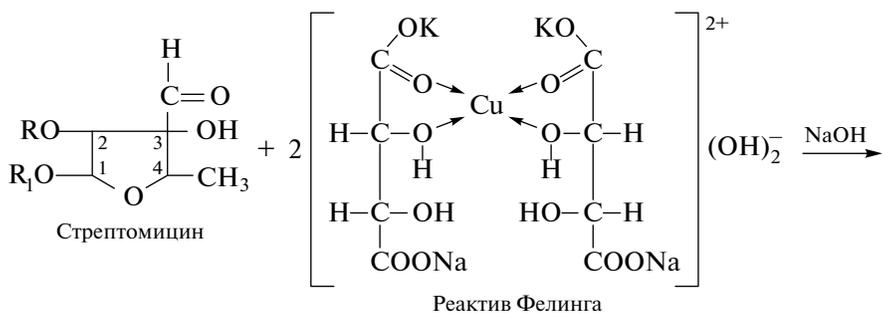


С реактивом Несслера — темный осадок металлической ртути:

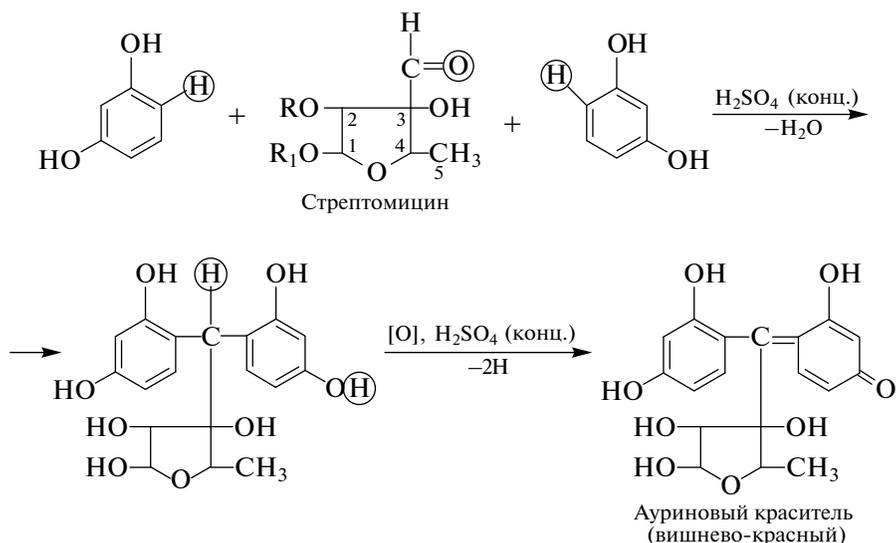


С реактивом Фелинга образуется красный осадок меди(I) оксида. Реактив Фелинга состоит из двух растворов, приготовленных отдельно: раствора меди сульфата, подкисленного 2–3 каплями серной кислоты разведенной, и водного раствора сегнетовой соли (натриево-калиевой соли винной кислоты) и натрия гидроксида. Реактивом служит свежеприготовленная смесь равных объемов обоих растворов.





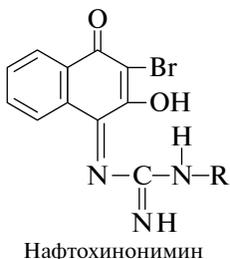
При взаимодействии с фенолами (например, с резорцином) в присутствии серной кислоты концентрированной образуется ауриновый краситель вишнево-красного цвета:



Остатки гуанидина в молекуле стрептомицина сульфата можно идентифицировать с помощью реакции Сакагучи и реакции с окисленным натрием нитропруссидом (реактив Вебера).

В реакции Сакагучи реактивами на остатки гуанидина являются α -нафтол в щелочной среде и натрия гипобромит. Происходит окисление

и бромирование α-нафтола, а далее образование окрашенного в малиновый цвет нафтохинонимина:

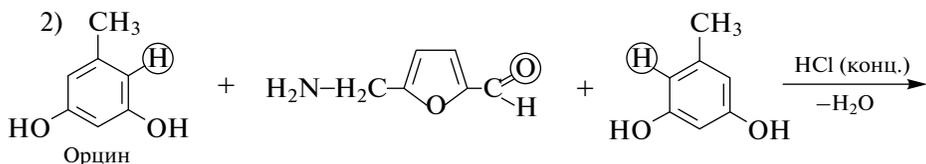
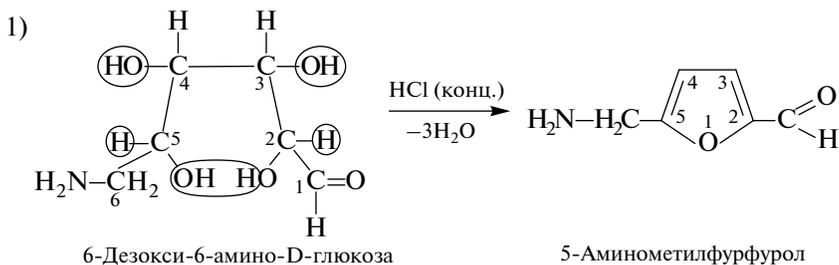


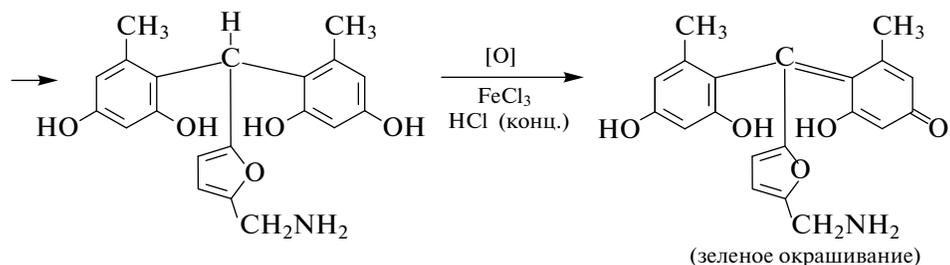
С окисленным натрия нитропруссидом — $\text{Na}[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] + \text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6] + \text{NaOH}$ (реактив Вебера) — появляется красное окрашивание.

Канамицина моносульфат

Канамицина моносульфат как гликозид способен гидролизываться 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 хлороводородной кислотой концентрированной образуется 5-аминометилфурфурол, который можно обнаружить с орцином в присутствии железа(III) хлорида. Предполагают, что реакция протекает следующим образом:



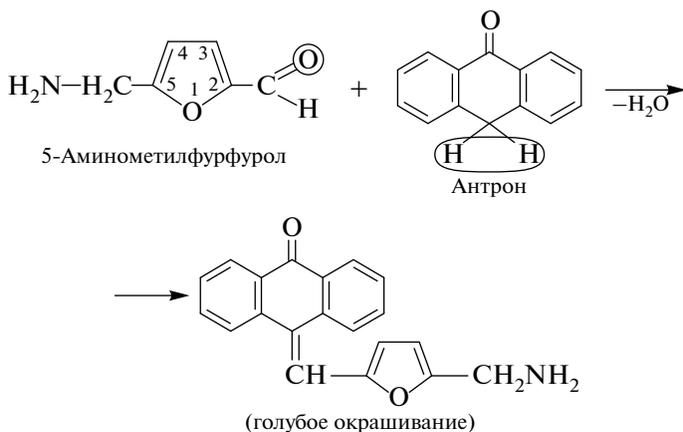


Гентамицина сульфат

Для определения подлинности гентамицина сульфата, представляющего собой смесь сульфатов гентамицина C_1 , C_2 и C_{1A} , применяют метод тонкослойной хроматографии на стеклянных пластинках с закрепленным слоем силикагеля КСК N-2,5. Определение проводят параллельно с использованием стандартного образца гентамицина сульфата. Три основных пятна на хроматограмме, полученные с испытуемым препаратом, должны соответствовать пятнам на хроматограмме, полученным со стандартным образцом.

Амикацина сульфат

Амикацина сульфат как гликозид подвергается гидролитическому расщеплению с полной потерей активности. После кислотного гидролиза амикацин дает реакции на сахара (с реактивами Фелинга, Несслера, аммиачным раствором серебра нитрата и др.). Так же как и канамицина сульфат, амикацин при нагревании с концентрированными минеральными кислотами образует из сахаров 5-аминометилфурфурол, который открывают по цветной реакции с антроном:



В отличие от канамицина амикацин за счет амидной группы образует окрашенные комплексы с солями тяжелых металлов. Для идентификации амикацина применяют реакцию с кобальта нитратом после нейтрализации раствором натрия гидроксида (фиолетовое окрашивание).

Испытания на чистоту. Поскольку аминогликозиды могут окисляться с образованием окрашенных и нерастворимых продуктов, в НД рекомендовано определение прозрачности и цветности. Раствор стрептомицина сульфата должен быть прозрачным и бесцветным в течение 24 ч. Растворы канамицина моносульфата и гентамицина сульфата должны быть прозрачными, допускается окраска, которая не должна быть интенсивнее определенного эталона цветности.

В НД приведены значения рН водных растворов аминогликозидов (табл. 7.13).

Таблица 7.13

Значения рН растворов аминогликозидов разной концентрации

Лекарственное средство	рН и 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 в массе** при высушивании в вакуум-сушильном шкафу (для стрептомицина сульфата она не должна превышать 5,0%, для канамицина моносульфата — 4,0%, для гентамицина сульфата — 18,0%, для амикацина — не более 13,0%).

Аминогликозиды получают методом биосинтеза, поэтому в них определяют **токсичность**, а у стрептомицина, кроме того, содержание **веществ гистаминоподобного действия**. Для лекарственных форм, предназначенных для парентерального применения, определяют **стерильность** и **пирогенность**.

В канамицина моносульфате регламентировано содержание более токсичного канамицина В — не более 5,0%. Определение проводится микробиологическим методом после кислотного гидролиза. В процессе кислотного гидролиза канамицин А разрушается полностью, а канамицин В — на 80% от исходной активности. После нейтрализации раствора щелочью до рН 8,0–8,8 и добавления ацетатного буфера определяют активность в нейтрализованном гидролизате.

В гентамицина сульфате определяют, кроме того, специфические примеси и сульфаты. Определение специфических примесей проводят методом УФ-спектрофотометрии после нагревания лекарственного средства с раствором серной кислоты 40%. 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%.

Количественное определение аминогликозидных антибиотиков проводят микробиологическим методом диффузии в агар с определенным тест-микробом по соответствующему стандарту.

Для стрептомицина сульфата описаны также спектрофотометрические методы в видимой области спектра, основанные на цветных реакциях (мальтозной, с нингидрином и др.). Канамицин можно определять по цветной реакции с орцином.

Для этих же лекарственных средств разработаны методы газофазной и жидкостной хроматографии, полярографический метод и др.

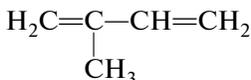
Производные терпенов и циклопентанпергидрофенантрена

Производные терпенов

Терпенами называют углеводороды состава $(C_5H_8)_n$, где $n \geq 2$. Они встречаются в природе, особенно в смоле хвойных деревьев, а также во многих эфирных маслах растений. Одновременно с терпенами там же содержатся и их кислородные производные (спирты, альдегиды, кетоны и др.), а также большое количество родственных им соединений с разными функциональными группами.

Состав их, так же как и терпенов, является кратным C_5H_8 . Поэтому название «терпены», первоначально обозначавшее такие углеводороды, утратило свое назначение и было заменено более общим термином — терпеноиды.

В основе строения терпеноидов лежит углеводород изопрен:



2-Метил-бутадиен-1,3

Изопреновые звенья в молекулах терпенов связаны между собой по типу «голова» к «хвосту» (правило Л. Ружички). Молекулы терпенов могут быть ациклическими, моноциклическими, бициклическими и т. д.

В зависимости от количества изопреновых остатков в молекуле терпеноиды классифицируют на следующие группы: монотерпены — $C_{10}H_{16}$, сесквитерпены — $C_{15}H_{24}$ (полуторакратные), дитерпены — $C_{20}H_{32}$, тритерпены — $C_{30}H_{48}$, тетратерпены — $C_{40}H_{64}$, политерпены — $(C_5H_8)_n$, где $n > 8$.

Первые работы по химии терпенов относятся к концу XVIII — началу XIX в. Так, в 1803 г. аптекарь Кинд действием хлористого водорода на скипидар получил борнилхлорид, по запаху напоминающий камфору и названный «искусственной камфорой». В 1815–1818 гг. французский ученый Био установил способность скипидара и камфоры отклонять поляризованный луч, что было положено в основу характеристики терпенов и одного из методов их идентификации.

Одним из первых в России исследование отечественных эфирных масел и растительных смол начал Д. И. Менделеев. Изучая терпентинное масло отечественной смолы, Менделеев доказал, что наши «исконно русские товары — скипидар и канифоль — нисколько не хуже привозных иностранных».

Наибольший расцвет химия терпенов достигла к концу XIX — началу XX в., когда появились работы выдающихся химиков этого времени — Е. Е. Вагнера, А. Байера, Ф. М. Флавицкого, Л. А. Чугаева, С. С. Наметкина, Б. Н. Рutowского, Л. Ружички, В. М. Землера и др.

Большую роль в изучении терпенов сыграл профессор Варшавского университета Е. Е. Вагнер. Разработанный им метод исследования терпенов (окисление слабым раствором калия перманганата), позволяющий перейти от более сложной молекулы к более простой без сопровождающих изомеризаций, открыл путь к решению проблемы строения терпенов. Известная в науке вагнеровская перегруппировка сыграла большую роль в установлении строения терпенов.

Благодаря Е. Е. Вагнеру мы знаем строение пинена, камфена, лимонена, терпинеола, терпина. Ф. М. Флавицкий, Б. А. Арбузов, В. Н. Крестинский и др. установили состав смоляных кислот живицы (канифоль) различных отечественных хвойных пород.

В нашей стране впервые была высказана идея о возможности получения скипидара и канифоли из отходов сосновых деревьев (В. М. Руднев).

Лекарственные средства из группы терпеноидов, применяемые в медицинской практике, классифицируют по количеству циклов на моноциклические (табл. 8.1): левоментол, валидол, терпингидрат; бициклические (табл. 8.2): камфора, бромкамфора, сульфокамфорная кислота, прокаин + сульфокамфорная кислота (сульфопрокаин, сульфокамфокаин); моноциклические дитерпены (табл. 8.3): ретинол (ретинола ацетат, витамин А).

В медицине терпеноиды применяются как антисептические, местнораздражающие средства, слабые обезболивающие (левоментол). Валидол оказывает седативное действие, обладает умеренным рефлекторным сосудорасширяющим действием, обусловленным раздражением чувствительных нервных окончаний. Некоторые из них способны раздражать слизистые оболочки и применяются как отхаркивающие средства (терпингидрат), некоторые действуют возбуждающе на сердце и ЦНС (камфора, прокаин + сульфокамфорная кислота (сульфопрокаин, сульфокамфокаин).

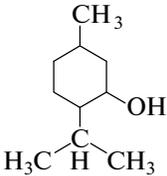
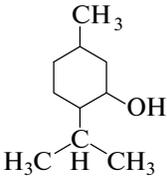
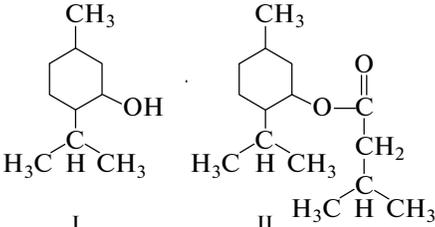
В практическом отношении терпеноиды имеют большое значение не только в медицине. Так, терпеноиды ряда эфирных масел благодаря приятному запаху служат источником для синтеза душистых веществ в парфюмерной промышленности.

Физические и физико-химические свойства

Как правило, все терпены — это легколетучие соединения с характерным запахом (действуют на дыхательный центр). Таким свойством обладают левоментол, валидол, камфора, в меньшей степени — ретинол. Терпингидрат запаха не имеет. Левоментол летуч, имеет температуру плавления 41–44 °С, у камфоры $T_{пл.} = 174–180$ °С, но она легко возгоняется при комнатной температуре. Поэтому левоментол и камфору хранят в аптеках в отдельном шкафу в плотно закрытых банках («пахучие» вещества).

Таблица 8.1

Лекарственные средства производных моноциклических терпенов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Левоментол (<i>Levomentholum</i>). Ментол (1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-Метил-2-(пропан-2-ил)- циклогексанол</p>  <p>М. м. (C₁₀H₂₀O) — 156,27</p>	<p>Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с сильным запахом мяты перечной. Очень мало растворим в воде. Очень легко растворим в спирте 96%, эфире, уксусной кислоте, легко растворим в жидком парафине и жирных маслах. Летуч при комнатной температуре</p>
<p>Рацементол (<i>Racementholum</i>) <i>rac</i>-(1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-Метил-2-(пропан- 2-ил)циклогексан-1-ол</p>  <p>М. м. (C₁₀H₂₀O) — 156,27</p>	<p>Бесцветные кристаллы, или белый кристаллический порошок, или плавящаяся масса с сильным запахом мяты перечной. Очень мало растворим в воде. Очень легко растворим в спирте 96%, эфире, уксусной кислоте, легко растворим в жидком парафине и жирных маслах</p>
<p>Левоментола раствор в ментил изовалерате. Валидол (<i>Validol</i>) 5-Метил-2-(пропан-2-ил)циклогексанол (ментол)[5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил](3-метилбутаноат) (ментил изовалерат)</p>  <p>I — М. м. (C₁₀H₂₀O) — 156,27 II — М. м. (C₁₅H₂₈O₂) — 240,38</p>	<p>Содержит не менее 21,0% и не более 31,0% ментола; не менее 68,5% и не более 75,0% ментил изовалерата. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная маслянистая жидкость с запахом ментола. Смешивается со спиртом 96% и хлороформом, не смешивается с водой</p>

Окончание таблицы 8.1

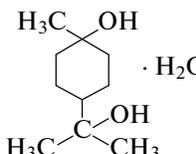
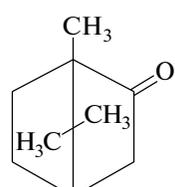
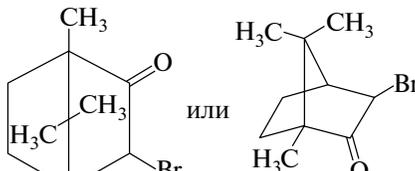
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Терпингидрат (<i>Terpinhydras</i>) 4-(2-Гидроксипропан-2-ил)- 1-метилциклогексан-1-ол моногидрат</p>  <p>М. м. (C₁₀H₂₀O₂ · H₂O) — 190,28</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. На воздухе выветривается.</p> <p>Допускается наличие слабого запаха.</p> <p>Растворим в спирте 96%, легко растворим в кипящем спирте 96%, мало растворим в воде и хлороформе</p>

Таблица 8.2

Лекарственные средства производных бициклических терпенов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Камфора (<i>Camphora</i>) 1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан- 2-он</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₆O) — 152,24</p>	<p>Белые кристаллические куски, или бесцветный кристаллический порошок, или прессованные плитки с кристаллическим строением, легко режущиеся ножом и слипающиеся в комки.</p> <p>Обладает сильным характерным запахом. Легко возгоняется даже при комнатной температуре, образуя в верхних частях сосуда, в котором хранится, кристаллический возгон. При осторожном нагревании улетучивается, не обугливаясь. Мало растворима в воде, легко растворима в спирте, эфире, хлороформе, петролейном эфире, жирных и эфирных маслах</p>
<p>Бромкамфора (<i>Bromcamphora</i>) 3-Бром-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-он</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₅BrO) — 231,13</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок с камфорным запахом.</p> <p>Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе и жирных маслах</p>

Окончание таблицы 8.2

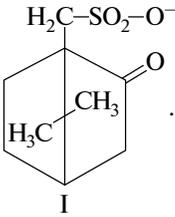
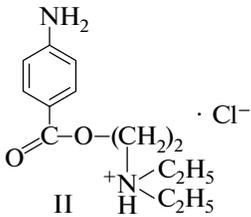
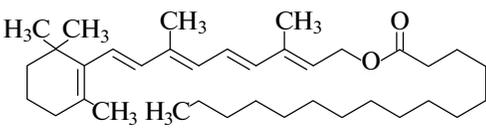
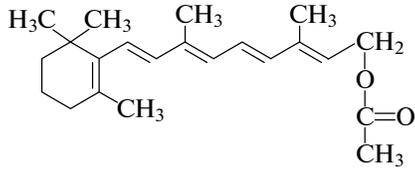
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p style="text-align: center;">Прокаин + Сульфокамфорная кислота. Сульфопрокаин, Сульфокамфокаина раствор 10% для инъекций (Solutio Sulfocamphocaini 10% pro injectionibus)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>I</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>II</p> </div> </div> <p>I — М. м. (C₁₀H₁₆O) — 152,24 II — М. м. (C₁₃H₂₀N₂O₂) — 236,30</p>	<p>Бесцветная или слегка желтоватая жидкость</p>

Таблица 8.3

Лекарственные средства производных моноциклических дитерпенов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Ретинола пальмитат (Retinoli palmitas) [(2E,4E,6E,8E)-3,7-Диметил-9-(2,6,6-триметилциклогексен-1-ен-1-ил)-нона-2,4,6,8-тетраен-1-ил]гексадеканоат</p>  <p>М. м. (C₃₆H₆₀O₂) — 524,9</p>	<p>Жироподобное светло-желтое твердое вещество или желтая масляная жидкость в расплавленном состоянии. Легко растворим в 2-пропанол, мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде. Для выражения активности витамина А используют Международные единицы (МЕ)</p>
<p>Ретинола ацетат (Retinoli acetat). Витамин А [(2E,4E,6E,8E)-3,7-Диметил-9-(2,6,6-триметилциклогексен-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраен-1-ил]ацетат</p>  <p>М. м. (C₂₂H₃₂O₂) — 328,49</p>	<p>Бледно-желтые кристаллы. После однократного плавления склонен давать переохлажденный расплав. Очень чувствителен к действию воздуха, окислителей, кислот, света и тепла, так как содержит в своей структуре систему сопряженных двойных связей. Легко растворим в петролейном эфире, растворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде</p>

Ретинола ацетат имеет температуру плавления 51–57 °С, очень легко окисляется на воздухе, поэтому его хранят в запаянных в токе азота ампулах в холодильнике.

Левоментол и камфора образуют друг с другом и с различными фенолами эвтектические смеси, что используется в стоматологии.

Все лекарственные средства этой группы сходны по растворимости: не растворимы в воде, но растворимы в органических растворителях и жирных маслах. Это обуславливает выбор соответствующих лекарственных форм: ментол применяют в виде спиртовых и масляных растворов, мазей и аэрозолей; камфору и ретинола ацетат — в виде масляных растворов. Водорастворимое производное камфору — прокаин + сульфокамфорная кислота (сульфопрокаин, сульфокамфокаин) — применяют в виде водного раствора для инъекций 10%, что исключает осложнения в виде олеом, которые возможны при инъекциях масляных растворов камфору.

Многие терпены имеют в своей структуре центры хиральности, оптически активны или обладают *цис*-, *транс*-изомерией. Это свойство используется как характеристика подлинности, доброкачественности и для количественного определения соединений (определение концентрации в растворе поляриметрическим методом). Фармакологической активностью обладают не все изомеры ЛС. У ментола активен только L-ментол, но применяют и рацемат; у терпингидрата в медицинской практике применяется только *цис*-изомер в виде гидратной формы, *транс*-изомер гидратную форму не образует и фармакологической активностью не обладает. У камфору применяется и право- и левовращающие изомеры, а для наружных целей допускается применение рацемата.

Характерное свойство терпенов — их легкая изомеризация под действием света, влаги, температуры, рН среды, катализаторов, что обуславливает их многообразные взаимопревращения. Это свойство используется при получении ЛС данной группы, но может иметь место и в процессе хранения.

Некоторые терпеноиды поглощают в УФ-области спектра: камфора и ее производные благодаря наличию кетогруппы в структуре молекулы, ретинол — благодаря наличию сопряженных двойных связей.

Производные моноциклических терпенов

Химические свойства и контроль качества

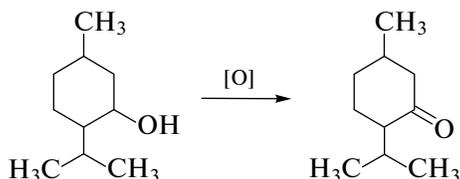
Левоментол

Левоментол содержится в эфирном масле мяты перечной, которое получается из растений *Menthapiperita* и *Menthaarvensis*. В эфирном масле он присутствует главным образом в свободном состоянии и частично в связанном виде как эфир уксусной кислоты.

Для ментола известны четыре диастереоизомера, различающиеся по физическим свойствам и запаху. Лекарственным средством является только L-ментол. В ГФ описан также рацементол (ментол рацемический), он отличается от левовращающего изомера температурой затвердевания (27–32 °С) и отсутствием оптической активности.

Ментол имеет три асимметрических атома углерода (в положениях C1, C2, C5), поэтому он существует в виде восьми оптических изомеров и четырех рацематов. Изомеры ментола отличаются друг от друга по вкусу, запаху и физиологическому действию.

С химической точки зрения левоментол является вторичным спиртом и при его окислении образуется кетон (ментон), который также может присутствовать в эфирных маслах.



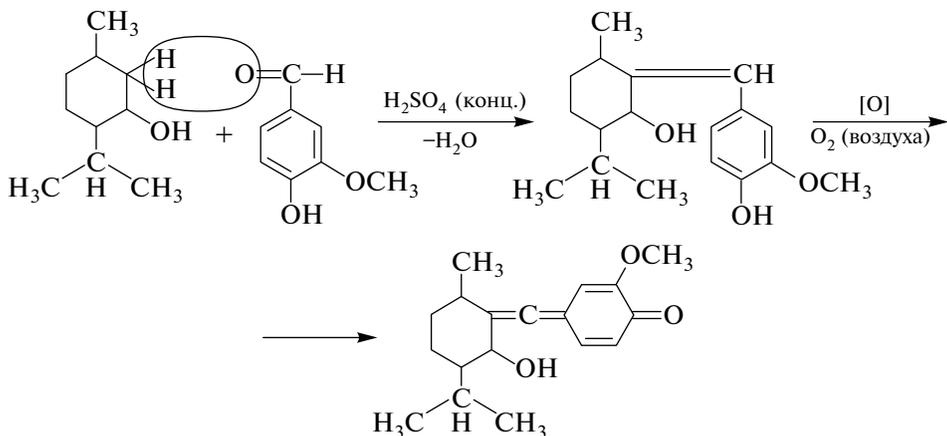
При действии сильных окислителей (в кислой среде) ментол разрушается с образованием муравьиной, уксусной, масляной и щавелевой кислот.

При растирании с равным количеством камфоры, хлоралгидрата, фенола, резорцина или тимола получаются жидкие эвтектические смеси.

Подлинность

1. *ИК-спектр*. Согласно требованиям ГФ, инфракрасный спектр образца субстанции левоментола или рацементола, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 см^{-1} до 400 см^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра левоментола.

2. Для идентификации как левоментола, так и рацементола ГФ рекомендует цветную реакцию с ванилином в среде серной кислоты концентрированной. Наблюдается желтое окрашивание, которое при добавлении воды переходит в малиново-красное. Механизм реакции конденсации обусловлен тем, что кислород во вторичной спиртовой группе за счет своей электроотрицательности перераспределяет электронную плотность в кольце и делает подвижными протоны у рядом стоящего углерода в метиленовой группе:



Продукт реакции окрашен в малиновый цвет за счет наличия в структуре системы сопряженных двойных связей (*пара*-хинон).

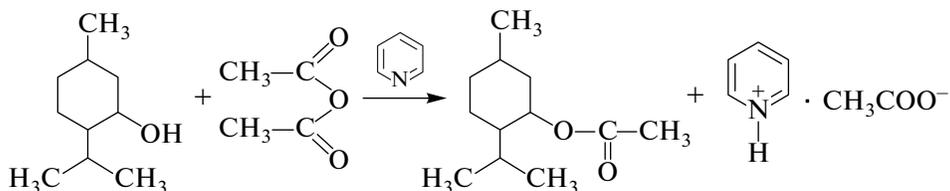
В анализе **чистоты** левоментола определяют:

- 1) физические показатели: температуру плавления (41–44 °С), удельное вращение раствора 10% в спирте 96% (от –48° до –51°);
- 2) кислотность или щелочность (индикатор — метиловый красный);
- 3) родственные примеси методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектором (не более 3,0%);
- 4) нелетучий остаток (гравиметрически, не должен превышать 0,05%);
- 5) микробиологическую чистоту.

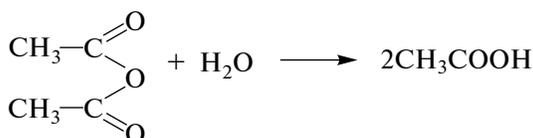
Контроль **качества** рацементола включает испытания: температуры затвердевания (27–32 °С, удельного вращения (от –0,2° до +0,2°, раствор 10% в спирте этиловом 96%), прозрачности и цветности спиртового раствора, кислотности, родственных примесей методом ГХ (не более 3,0%), нелетучего остатка (не более 0,05%), легко окисляющихся веществ, микробиологической чистоты.

Количественное определение левоментола и рацементола по ГФ проводят методом ацелирования, нагревая ЛС на песчаной бане в течение 2 ч с раствором уксусного ангидрида в пиридине безводном, с обратным холодильником. Метод основан на образовании сложного эфира левоментола с уксусным ангидридом. Избыток уксусного ангидрида после этерификации переводят в уксусную кислоту, добавляя воду. Образовавшуюся уксусную кислоту титруют 0,5 М раствором натрия гидроксида (индикатор — фенолфталеин). Прямое алкалометрическое определение левоментола провести невозможно, так как вторичные спирты имеют слабые кислотные свойства и устойчивых солей со щелочами не образуют.

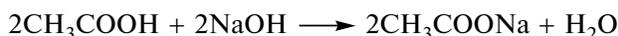
- 1) ацелирование левоментола:



- 2) гидролиз остатка уксусного ангидрида:



- 3) титрование щелочью уксусной кислоты:



Параллельно проводят контрольный опыт при комнатной температуре, так как уксусный ангидрид не является стандартным раствором.

Расчет количества вещества проводят с учетом контрольного опыта.

Левоментол количественно можно определять:

- 1) методом ГХ;
- 2) фотоэлектроколориметрически на основе цветной реакции с ванилином в серной кислоте концентрированной.

Левоментол следует хранить в хорошо закупоренной таре в прохладном месте, так как он летуч даже при комнатной температуре. При хранении защищать от действия света и влаги. Температура воздуха при хранении не должна превышать +15 °С.

Являясь вторичным спиртом, левоментол с кислотами может образовывать эфиры. Сложный эфир левоментола с изовалериановой кислотой входит в состав валидола.

Левоментола раствор в ментил изовалерате (валидол)

Подлинность

1. *Метод ГХ.* На хроматограмме испытуемого образца время удерживания первого из двух основных пиков должно соответствовать времени удерживания пика ментола, второго пика — времени удерживания пика ментил изовалерата на хроматограмме стандартного раствора (методика определения «Родственных примесей»).

2. Подлинность по ГФ XIV доказывают аналогично левоментолу по цветной реакции с ванилином в среде серной кислоты концентрированной. Должно появиться малиново-красное окрашивание и характерный запах изовалериановой кислоты.

В анализе **чистоты** ЛС определяют:

- 1) показатель преломления (от 1,4490 до 1,4515, «Рефрактометрия»);
- 2) кислотность — ЛС растворяют в спирте 96%, предварительно нейтрализованном по фенолфталеину, добавляют несколько капель фенолфталеина — розовое окрашивание должно появляться от добавления к валидолу не более 0,1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида;
- 3) нелетучий остаток (не более 0,1%);
- 4) родственные примеси методом ГХ одновременно с количественным определением ментола и ментил изовалерата (не более 4,0 %);
- 5) микробиологическую чистоту.

Количественное определение проводят двумя методами.

1. Методом ГХ с использованием стандартных образцов левоментола и ментил изовалерата. Рассчитывают содержание ментил изовалерата (не менее 68,5% и не более 75,0%) и левоментола (не менее 21,0% и не более 31,0%).

2. Методом ацетилирования аналогично левоментолу.

Расхождение между двумя методами не должно превышать 2%.

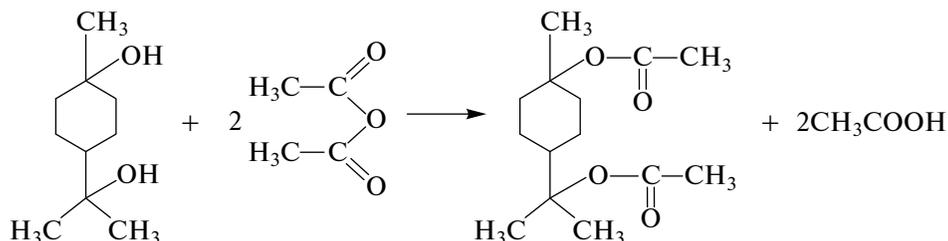
Хранят ЛС в хорошо закупоренной упаковке, в защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.

Терпингидрат

Строение терпингидрата установлено Е. Е. Вагнером. Его можно рассматривать как соединение, имеющее характер двутретичного спирта, кото-

рый в природе в свободном виде не встречается, но легко получается при действии раствора серной кислоты 25–30% на скипидар.

При осторожном нагревании до 100 °С терпингидрат возгоняется, образуя игольчатые кристаллы. В сухом теплом воздухе выветривается, теряя кристаллизационную воду, при этом его температура плавления понижается. Как двутретичный спирт может давать диацетильное производное:



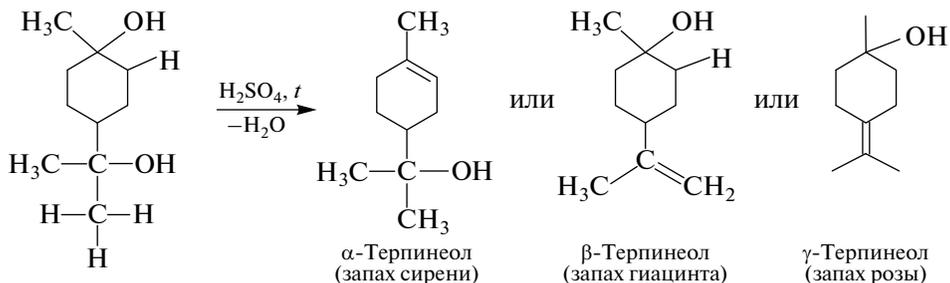
Терпингидрат может существовать в двух формах: *цис*- и *транс*-изомеров. Эта изомерия (геометрическая) обусловлена наличием насыщенного шестичленного кольца, имеющего два заместителя в пара-положении.

Цис-изомер образует гидрат с температурой плавления 115–117 °С. *Транс*-изомер гидрата не образует и фармакологически не активен, его температура плавления ниже.

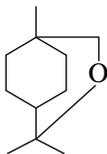
Подлинность

1. *ИК-спектрометрия в дисках с калия бромидом.* ИК-спектр в области от 4000 см⁻¹ до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца терпингидрата.

2. Характерной реакцией на терпингидрат является реакция дегидратации в присутствии серной кислоты концентрированной. Для проведения реакции терпингидрат растворяют в горячей воде. От прибавления нескольких капель серной кислоты концентрированной раствор мутнеет и приобретает ароматный запах терпинеолов (твердые вещества). Дегидратация двух молекул воды (одна кристаллизационная, другая внутримолекулярная) сопровождается образованием смеси терпинеолов, но α-терпинеол преобладает:



Обычно при проведении этой пробы реакция идет дальше и образует предельное соединение — цинеол или эвкалиптол — жидкость с камфорным запахом:



3. Терпингидрат при выпаривании со спиртовым раствором железа(III) хлорида в фарфоровой чашке досуха образует карминно-красное, фиолетовое и зеленое окрашивание в различных местах чашки, переходящее в синий цвет при добавлении бензола. Бензол извлекает эти продукты, окрашиваясь в синий цвет.

В анализе **чистоты** ЛС определяют:

- 1) температуру плавления (115–117 °С, с разложением);
- 2) кислотность или щелочность (индикатор — бромтимоловый синий);
- 3) наличие воды (9,0–10,0%, метод К.Фишера);
- 4) остаточный скипидар (ЛС помещают в выпарительную чашку и оставляют на воздухе, через 15 мин не должно ощущаться запаха скипидара);

- 5) сульфаты (не более 0,04%);
- 6) сульфатную золу (не более 0,1%);
- 7) тяжелые металлы (не более 0,001%);
- 8) остаточные органические растворители;
- 9) микробиологическую чистоту.

Количественное определение терпингидрата согласно требованиям ГФ XIV проводят методом ГХ с пламенно-ионизационным детектором (не менее 98,0% и не более 100,5%).

В таблетках терпингидрат количественно определяют гравиметрическим методом: навеску растертых таблеток взбалтывают со спиртом 96% в бюксе, спирт испаряют на водяной бане, остаток высушивают до постоянной массы и взвешивают.

Хранят в плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Производные бициклических терпенов

Химические свойства и контроль качества

Камфора

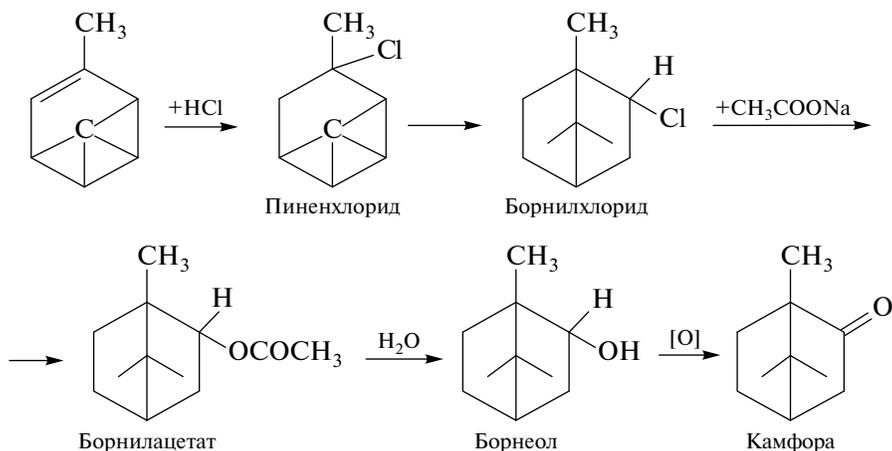
В молекуле камфоры имеются два асимметрических атома углерода, поэтому можно было бы ожидать наличие четырех оптически активных изомеров и двух оптически неактивных рацематов. Однако известны только два оптически активных изомера и одна рацемическая форма. Это свя-

зано с тем, что асимметрические атомы камфоры являются «мостиковыми» (общими для двух циклов) атомами, а *транс*-расположение «мостика», группы $\text{>C}(\text{CH}_3)_2$, между ними невозможно.

В эфирных маслах лавра камфорного и базилика камфорного содержится правовращающая D-камфора. Левовращающая L-камфора содержится в эфирных маслах розмарина, шалфея и некоторых видов полыни. Из всех этих видов растительного сырья наибольшую ценность для получения камфоры представляет лавр камфорный — *Cinnamotum Camphora* семейства лавровых (*Lauraceae*).

В настоящее время камфору получают исключительно синтетически или полусинтетически.

Одним из первых и наиболее распространенных методов долгое время был борнилхлоридный метод. В свежеперегнанную фракцию пинена при сильном охлаждении (-5°C) и помешивании пропускали сухой хлористый водород — получался крайне неустойчивый пиненхлорид, существующий только при очень низких температурах. При комнатной температуре он легко изомеризовался, причем неустойчивое четырехчленное кольцо превращалось в более устойчивое — пятичленное, что сопровождалось перемещением атома хлора к соседнему углеродному атому. Борнилхлорид нагревали с натрия ацетатом и получали борнилацетат, дающий при омылении спирт борнеол. Борнеол представляет собой вторичный спирт, который при окислении превращается в кетон — камфору.



В России более ценным сырьем для производства камфоры, чем скипидар, является масло пихты, которая широко распространена в Сибири, на Дальнем Востоке, Урале и в некоторых других районах. Ценность пихтового масла заключается в том, что оно содержит в своем составе уже готовый борнилацетат и борнеол — «полуфабрикаты» камфорного производства.

Сырьем для получения пихтового масла служат молодые пихтовые веточки — так называемые пихтовые «лапки». Их подвергают перегонке

с водяным паром, при этом отгоняется пихтовое масло — зеленовато-желтоватого цвета прозрачная жидкость с ароматом хвои. Состав пихтового масла химически неоднороден. Основную часть его составляет борнилацетат (30–45%), а также борнеол (3–5%), камфен (18–25%), пинен (около 10%) и другие вещества, не имеющие значения для синтеза камфоры.

Таким образом, пихтовое масло является весьма ценным сырьем для получения камфоры.

Синтетическая камфора, полученная из пихтового масла, отличается от натуральной японской камфоры лишь тем, что она вращает плоскость поляризации влево, (L-камфора).

Впервые получение камфоры из пихтового масла осуществил П. Г. Голубев в фармацевтической лаборатории Военно-медицинской академии. В 1934 г. в Новосибирске был организован опытный завод по производству сибирской синтетической камфоры, который стал основным центром ее промышленного производства.

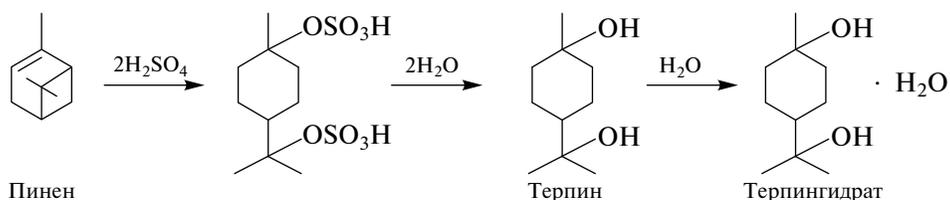
Большая заслуга по внедрению сибирской L-камфоры в медицину принадлежит заведующему кафедрой фармакологии Томского медицинского института академику АМН СССР проф. Н. А. Вершинину.

Долгое время существовало мнение, что лечебное действие на организм оказывает только D-камфора. Работами Н. В. Вершинина и его сотрудников было доказано, что качественно сибирская синтетическая камфора идентична японской, а по силе терапевтического действия даже превосходит ее.

В настоящее время ГФ допускает использование D- и L-изомеров камфоры. Рацемическая камфора, получаемая борнилхлоридным и изомеризационным методами, разрешена только для наружного применения. Такое ограничение обусловлено более низкой степенью чистоты рацемической камфоры (в качестве примесей она содержит изоборнеол, борнеол, камфен и др.).

Камфора вследствие вязкости трудно растирается в порошок. Чтобы облегчить растирание, ее смачивают небольшим количеством эфира или спирта.

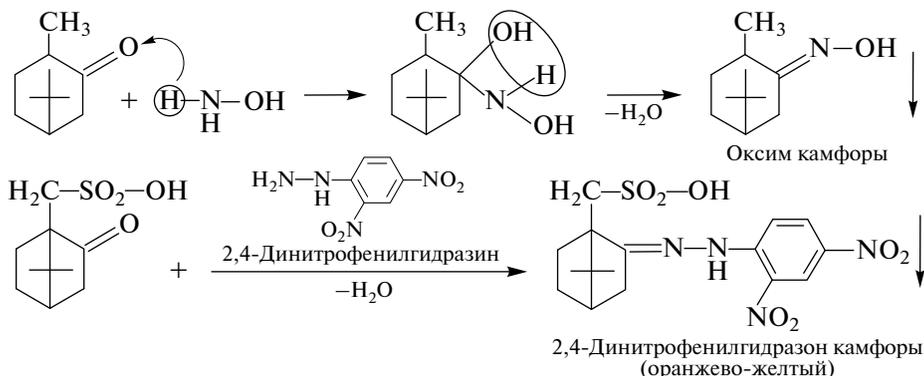
При растирании с фенолом, ментолом, тимолом, хлоралгидратом камфора образует густые прозрачные жидкости (эвтектические смеси):



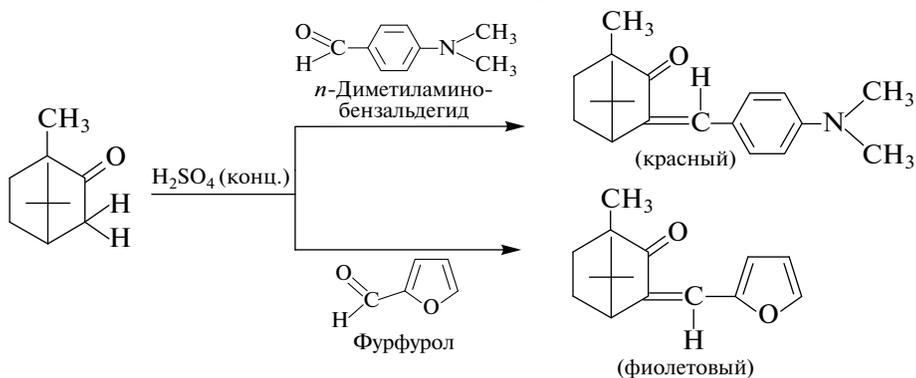
Реакции подлинности

1. *Реакции на кетогруппу.* Имея в молекуле кетогруппу, камфора реагирует с гидросиламином с образованием оксима белого цвета ($T_{\text{пл.}} = 119,5^\circ\text{C}$) и с 2,4-динитрофенилгидразином, образуя

2,4-динитрофенилгидразон оранжево-желтого цвета:



2. Реакции на активную метиленовую группу в С3. За счет активной метиленовой группы в третьем положении используют реакции конденсации с альдегидами: фурфуролом (сине-фиолетовое окрашивание), *n*-метиламино-бензальдегидом (красное окрашивание).



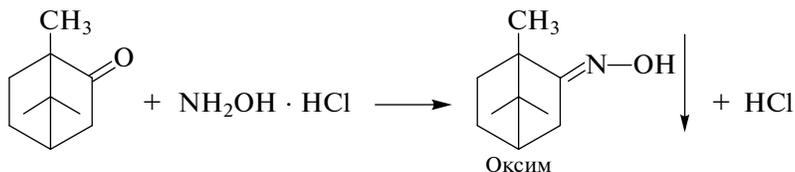
Также для подтверждения подлинности камфоры в НД включена реакция конденсации с ванилином в среде серной кислоты концентрированной (аналогично реакции конденсации левоментола с ванилином).

Согласно ГФ, в анализе **чистоты** ЛС определяют:

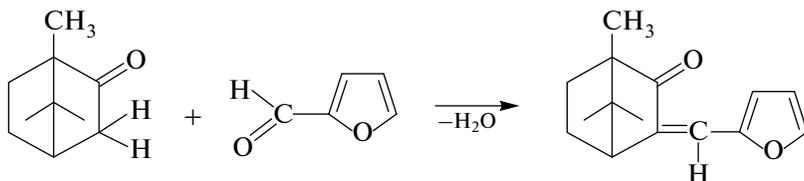
- 1) прозрачность и цветность спиртового раствора;
- 2) примесь воды (раствор в петролейном эфире должен быть прозрачным);
- 3) при отжимании ЛС между листами белой писчей бумаги не должно возникать жирных пятен;
- 4) температуру плавления (174–180 °С без предварительного высушивания);
- 5) удельное вращение (от +41° до +44° — правовращающая; от –39° до –44° — левовращающая).

Количественное определение. ГФ не требует количественного определения камфоры в субстанции, но в масляном растворе камфоры для инъекций (*Solutio Camphorae oleosa 20% pro injectionibus*) рекомендуется проводить количественное определение камфоры гравиметрическим методом.

Кроме того, для количественного определения камфоры можно использовать реакцию с гидросиламина гидрохлоридом (оксимный метод), основанный на гравиметрическом определении оксима или на алкалиметрическом определении эквивалента хлороводородной кислоты (косвенный метод титрования, алкалиметрия):

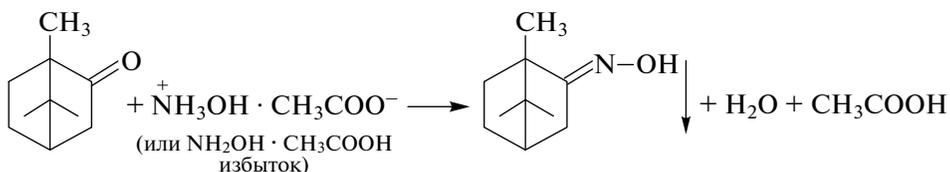


Камфору можно также определить фотоэлектроколориметрически (ФЭК) по реакции конденсации с фурфуролом (продукт реакции синефиолетового цвета):

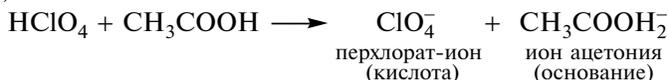


Количественное определение камфоры можно проводить методом кислотно-основного титрования в неводных средах после реакции оксилорования (обратное титрование).

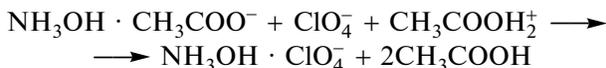
1. Реакция образования оксима с гидросиламином в уксусной кислоте ледяной:



2. Реакция в растворе титранта (HClO_4 готовится на уксусной кислоте ледяной):



3. Титрование остатка гидросиламина ацетата раствором хлорной кислоты:

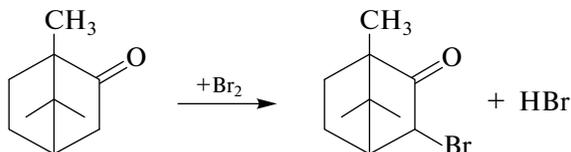


Хранить камфору следует в хорошо укуренной упаковке.

Бромкамфора

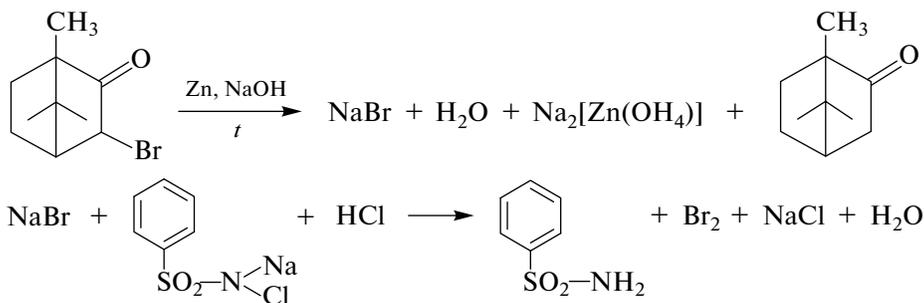
Из производных камфоры большое значение получило моногалоидное производное — бромкамфора. Бромкамфору получают действием бро-

ма на камфору при нагревании в хлороформном растворе; одновременно выделяется бромоводород, который улавливается водой. Растворитель отгоняют, а бромкамфору перекристаллизовывают.



Реакции подлинности. Бромкамфоре присущи все реакции, характерные для камфоры, но отличительной служит реакция обнаружения брома после минерализации (дегалогенирования) ЛС.

1) ЛС подвергают минерализации путем нагревания спиртового раствора с цинковой пылью в щелочной среде; после охлаждения и фильтрования в фильтрате обнаруживают бромид-ионы по реакции с хлорамином в среде хлороводородной кислоты в присутствии хлороформа:



выделившийся бром извлекают хлороформом, который окрашивается при этом в желто-бурый цвет;

2) температура плавления (74–76 °С);

3) кислотность или щелочность (спиртовой раствор 0,1% по метиловому красному);

4) родственные примеси определяют методом ГХ с пламенно-ионизационным детектором: камфоры — не более 0,1%; любой другой единичной примеси — не более 0,3%; суммы всех примесей — не более 0,5%;

5) галогениды (не более 0,004%);

6) сульфатная зола (не более 0,1%);

7) тяжелые металлы (не более 0,001%);

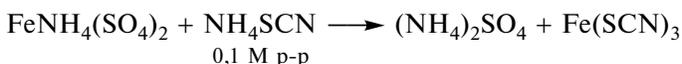
8) остаточные органические растворители;

9) микробиологическая чистота.

Количественное определение бромкамфоры проводят по ковалентно связанному бромю после перевода его в ионное состояние минерализацией (Zn + КОН в присутствии 2 капель меди сульфата). Кипятят с обратным холодильником 30–40 мин на водяной бане. Образовавшийся после минерализации бромид-ион определяют *прямым аргентометрическим методом* в азотнокислой среде. Индикатор железа(III) тиоцианат образуется из железоаммониевых квасцов (железа(III) аммония суль-

фата) и 0,1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата. Реакция состоит из пяти стадий:

- 1) Минерализация бромкамфоры цинком в среде калия гидроксида.
- 2) Добавление азотной кислоты до pH ~3. Подкисление среды обусловлено тем, что аргентометрическое титрование нельзя проводить в щелочной среде, в которой разлагается титрант. Кроме того, кислая среда благоприятствует образованию индикатора в комплексном виде.
- 3) Приготовление индикатора:



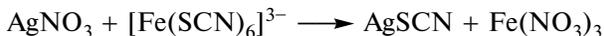
Индикатор образует окрашенные комплексы различного состава:



- 4) Титрование:



5) В конечной точке титрования избыточная капля титранта (0,1 М раствор серебра нитрата) обесцвечивает красное окрашивание железа тиоцианата:



Так как для приготовления индикатора было взято 0,1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата, в формуле расчета учитывается разность объемов 0,1 М раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование навески ЛС, и 0,1 М раствора аммония тиоцианата:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \cdot K - V_{\text{NH}_4\text{SCN}} \cdot K) \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{бромкамфора}}}{V_{\text{навеска бромкамфора}}} \cdot 100\%$$

Количественное содержание бромкамфоры должно составлять не менее 99,0% и не более 101,0%.

Хранят бромкамфору в плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

Раствор сульфокамфокаина 10% для инъекций

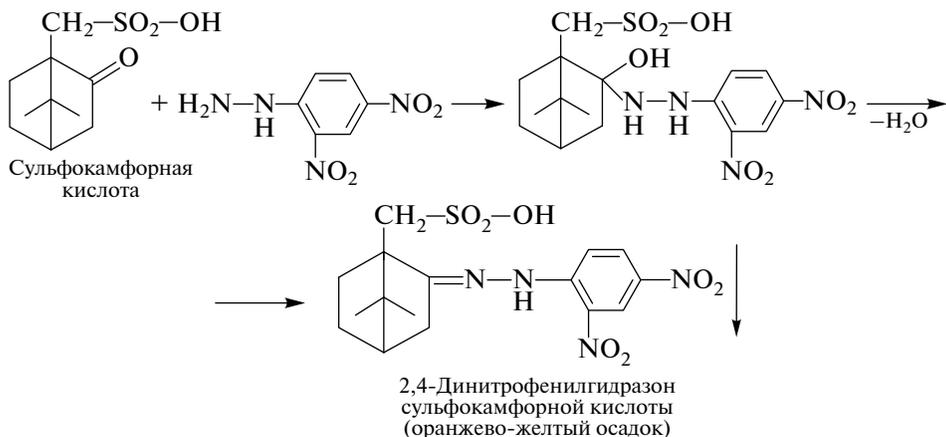
Большим недостатком камфоры является то, что она мало растворима в воде и применяется как дыхательный аналептик для подкожного введения в виде масляного раствора. Она всасывается довольно медленно, введение болезненно и вызывает олеомы. Производное камфоры — прокаин + сульфокамфорная кислота — это ЛС, которое легко растворяется в воде и применяется как дыхательный аналептик «скорой помощи» для внутривенного введения.

Состав раствора: сульфокамфорная кислота безводная — 49,6 г; прокаин (новокаина основание) — 50,4 г; вода для инъекций — до 1 л. Раствор фильтруют, разливают по 2 мл в ампулы из нейтрального стекла и стерилизуют при 120 °С в течение 8 мин.

Комбинированный препарат, оказывает аналептическое и местноанестезирующее действие. Стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры. Применяется при кардиогенном и анафилактическом шоке.

Реакции подлинности

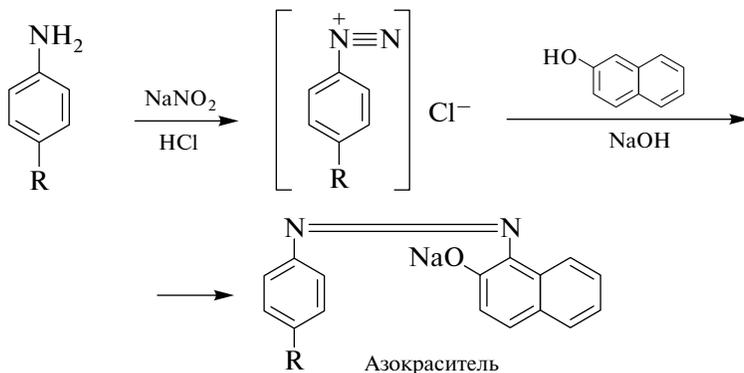
1. *Доказательство сульфокамфорной кислоты.* Проводят реакцию образования 2,4-динитрофенилгидразона за счет наличия кетогруппы в молекуле сульфокамфорной кислоты:



Наличие сульфогруппы в структуре молекулы доказывают по реакции с бария хлоридом после минерализации ЛС путем сплавления с натрия карбонатом и натрия нитратом:



2. *Доказательство основания новокаина.* Новокаин открывают после добавления к раствору ЛС натрия гидроксида. При этом образуется натриевая соль сульфокамфорной кислоты и основание новокаина, который извлекают в хлороформ. Затем хлороформ отгоняют и новокаин определяют по реакции образования азокрасителя (первичная ароматическая аминогруппа):

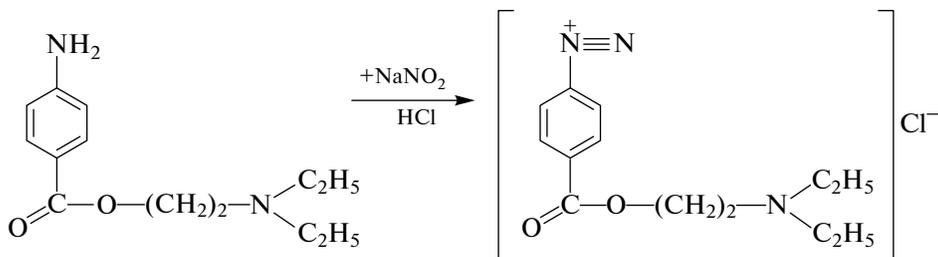


В анализе **чистоты** ЛС определяют:

- 1) цветность раствора эталонным методом;
- 2) рН (4,2–5,8).

Количественное определение

1. *Определение новокаина.* Новокаин как первичный ароматический амин определяют методом нитритометрии (индикатор — 4 капли раствора тропеолина 00 и 2 капли раствора метиленового синего, титрование ведут от красно-фиолетовой окраски до голубой) в кислой среде в присутствии калия бромида:



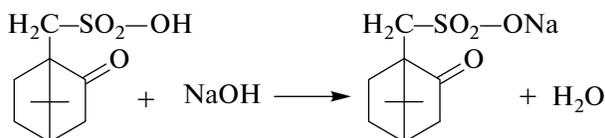
Нитритометрия — метод титриметрического анализа, при котором в качестве реактива для титрования используется раствор натрия нитрита.

Применяется для количественного определения соединений, содержащих первичную или вторичную ароматическую аминогруппу, для определения гидразидов, а также ароматических нитросоединений после предварительного восстановления нитрогруппы до аминогруппы.

Если не указано иначе, точную навеску образца ЛС, указанную в частной фармакопейной статье, растворяют в смеси воды и хлороводородной кислоты разведенной 8,3%. Прибавляют воду, калия бромид (для стабилизации соли диазония) и при постоянном перемешивании медленно титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. В начале титрования прибавляют раствор натрия нитрита со скоростью 2 мл/мин, а в конце (за 0,5 мл до эквивалентного количества) — 0,05 мл/3 мин.

Титрование проводят при температуре раствора 15–20 °С, однако в некоторых случаях требуется охлаждение до 0–5 °С. Конечную точку титрования фиксируют по изменению окраски индикатора.

2. *Определение сульфокамфорной кислоты* проводят алкалиметрическим методом в присутствии предварительно нейтрализованной по фенолфталеину смеси спирта и хлороформа (для экстрагирования новокаина). Индикатор — фенолфталеин.



Хранят ЛС в защищенном от света месте.

Производные моноциклических дитерпенов

По химической природе ретинол является первичным спиртом ненасыщенного характера. Наличие первичной спиртовой группы подтверждается тем, что при окислении ретинола образуется альдегид, и, кроме того, характер спиртовой группы характеризуется способностью ретинола образовывать сложные эфиры с кислотами.

Ненасыщенный характер ретинола доказывают тем, что при каталитическом гидрировании поглощается 5 молей водорода на каждый моль витамина. Это говорит о том, что в молекуле ретинола имеется пять двойных связей.

Строение ретинола подтверждено синтезом, в результате которого получено шесть его стереоизомеров. Природный ретинол является полным тетра-*транс*-изомером. Известны также *цис*-изомеры, обладающие А-витаминной активностью.

Печень рыб — основной источник получения витаминов комплекса А (ретинолов). Свежую или свежемороженую печень измельчают, обрабатывают раствором натрия гидроксида 25% при 82–85 °С и рН 9,0–10,0. В результате гидролиза разрушается связь ретинола с белками и он извлекается печеночным жиром. Полученный концентрат очищают хроматографическим методом, и ретинол извлекают дихлорэтаном. Растворитель отгоняют, а ретинол подвергают перекристаллизации.

В ГФ XIV включен ЛС ретинола ацетат, однако А-витаминной активностью обладают и другие эфиры ретинола, самый активный из них ретинола пальмитат. Ретинол очень легко окисляется и изомеризуется под действием кислорода воздуха и света. Ретинол, как и другие жирорастворимые витамины, практически нерастворим в воде и растворим в органических растворителях и жирных маслах.

Витамин А оказывает многообразное влияние на жизнедеятельность организма. Играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах, участвует в синтезе мукополисахаридов, белков, липидов. Эфиры ретинола в составе мазей применяются в качестве регенерирующего эпителий средства. Тормозит процессы кератинизации (способствует адаптации человека к темноте).

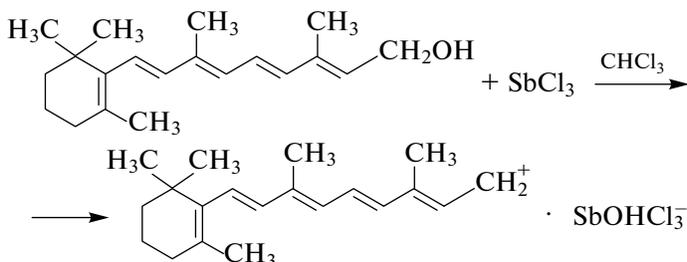
Реакции подлинности

1. *Спектрофотометрия*. Раствор, приготовленный для испытания на «Родственные примеси», должен иметь максимум поглощения при длине волны 326 ± 1 нм.

2. *Тонкослойная хроматография* в системе растворителей: эфир–циклогексан 20 : 80. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции ретинола ацетата на хроматограмме раствора сравнения.

3. Подлинность ретинола ацетата также можно определить цветной реакцией с сурьмы(III) хлоридом в хлороформном растворе. Образует-

ся межмолекулярный комплекс, окрашенный в интенсивно-синий цвет с максимумом поглощения в области 620 нм. Реакция может быть использована для количественного определения спектрофотометрическим или фотоэлектроколориметрическим методом.



В анализе **чистоты** ретинола ацетата ГФ XIV регламентирует определение родственных примесей (спектрофотометрия в УФ-области). Рассчитывают отношения A_{300}/A_{326} , A_{350}/A_{326} , A_{370}/A_{326} .

Метод УФ-спектрофотометрии широко используется в контроле качества ретинола ацетата (подлинность, родственные примеси и активность).

Активность. Определение проводят методом спектрофотометрии. Используют раствор, приготовленный для теста «Родственные примеси». 100 мг субстанции растворяют в 5,0 мл пентана и разбавляют 2-пропанолом так, чтобы получить концентрацию от 10 до 15 МЕ/мл. Измеряют оптическую плотность при 326 нм и активность ретинола ацетата вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_{326} \cdot V \cdot 1900}{100 \cdot a},$$

где A_{326} — оптическая плотность при 326 нм; a — навеска субстанции, г; V — объем раствора, мл.

Ретинола ацетат содержит не менее 95,0% и не более 110,0% от заявленной активности. Активность не менее 0,5 млн МЕ/г. Для выражения активности ретинола ацетата используют Международные единицы (МЕ). 1 МЕ ретинола ацетата соответствует активности 0,3 мкг неэтерифицированного ретинола. 1 МЕ ретинола соответствует активности 0,344 мкг ретинола ацетата. Активность 1 мг ретинола ацетата 100% составляет 2907 МЕ.

Ретинола ацетат хранят (ввиду легкой окисляемости) в плотно закрытой упаковке, заполненной инертным газом, в защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С. Растворы ретинола ацетата в масле хранят в заполненных доверху, хорошо укупореженных склянках оранжевого стекла при температуре не выше 10 °С.

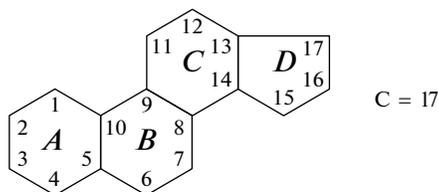
Контроль качества ретинола пальмитата аналогичен испытаниям на ретинола ацетат, за исключением того, что активность должна составлять не менее 1,0 млн МЕ/г. 1 МЕ ретинола пальмитата соответствует активности 0,3 мкг неэтерифицированного ретинола. 1 МЕ ретинола соответ-

ствуует активности 0,550 мкг ретинола пальмитата. Активность 1 мг ретинола пальмитата 100% составляет 1817 МЕ.

Производные циклопентанпергидрофенантрена

К производным циклопентанпергидрофенантрена относятся карденолиды, стероидные гормоны (глюкокортикоиды, анаболические гормоны, гестагены, андрогены, эстрагены), витамины группы D и некоторые другие соединения, которые легко подвергаются изменениям и имеют сложную химическую структуру.

Циклопентанпергидрофенантрен состоит из 4 циклов (*A*, *B*, *C*, *D*):



Классификация

Производные прегнана:

- гестагенные гормоны (гормоны желтого тела) и их синтетические аналоги: прогестерон, норэтистерон (норколут), медроксипрогестерона ацетат (Депо-Провера);
- глюкокортикоиды: дезоксикортикостерона ацетат, кортизона ацетат, гидрокортизон, преднизолон, фторзамещенные вещества (дексаметазон и др.).

Производные андростана:

- андрогенные гормоны и полусинтетические производные, обладающие анаболическим действием (анаболические стероиды): тестостерона пропионат, метилтестостерон, метандиенон (метандростенолон), метандриол (метиландростендиол), производные нандролонна (феноболин, ретаболил), ципротерон (андрокур), пипекурония бромид.

Производные эстрана:

- эстрогенные гормоны: этинилэстрадиол, эфиры эстрадиола.

Сердечные гликозиды:

- карденолиды (сердечные гликозиды): вещества групп наперстянки (дигитоксин, ацетилдигитоксин, дигоксин) и строфантинина (строфантин-К), гликозиды ландыша (коргликон).

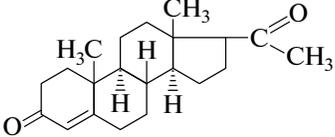
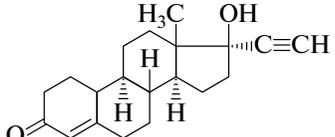
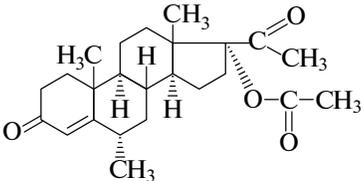
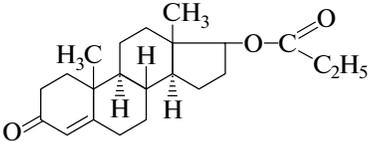
Витамины группы D:

- циклогексанолэтиленгидриндановые соединения — кальциферолы (витамины группы D): эргокальциферол (витамин D₂), холекальциферол (витамин D₃).

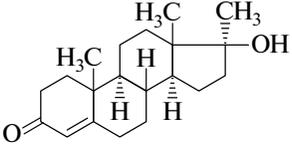
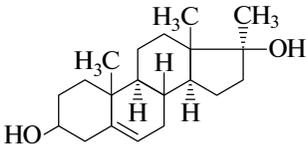
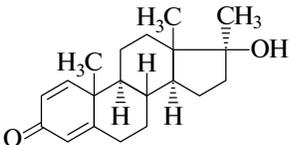
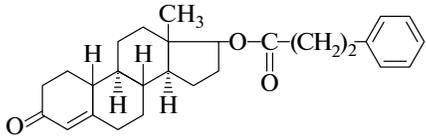
Общие свойства ЛС рассматриваемой группы представлена в табл. 8.4

Таблица 8.4

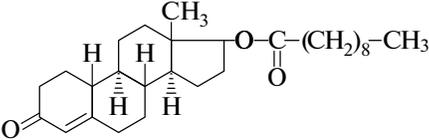
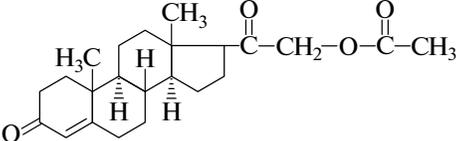
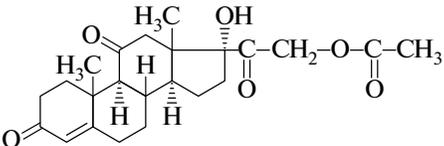
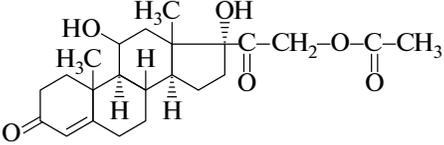
Лекарственные средства группы циклопентанпергидрофенантрена

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
Производные гестагенных гормонов и их полусинтетических аналогов	
<p>Прогестерон (<i>Progesteronum</i>) Прегнен-4-дион-3,20</p>  <p>М. м. (C₂₁H₃₀O₂) — 314,47</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Температура плавления 127–131 °С. Удельное вращение от +190° до +200° (раствор 0,5% в спирте)</p>
<p>Норэтистерон (<i>Norethisteronum</i>). Норколут 19-Норpregнен-4-ин-10-ол-17β-он-3 или 17α-этинил-12-нортестостерон</p>  <p>М. м. (C₂₀H₂₆O₂) — 300,47</p>	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 270–276 °С. Удельное вращение от +28° до +32° (раствор 0,5% в смеси равных объемов спирта и хлороформа)</p>
<p>Медроксипрогестерона ацетат (<i>Medroxyprogesteroni acetat</i>). Депо-Провера 6α-Метил-pregнен-4-ол-17α-дион-3,20-17 ацетат</p>  <p>М. м. (C₂₂H₃₂O₄) — 360,49</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 205 °С. Удельное вращение от +45° до +51° (раствор 1,0% в диоксане)</p>
Производные андрогенных и синтетических анаболических гормонов	
<p>Тестостерона пропионат (<i>Testosteroni propionas</i>). Тестостерон Андростен-4-ол-17β-она-3-пропионат</p>  <p>М. м. (C₂₂H₃₂O₃) — 344,50</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Температура плавления 118–123 °С. Удельное вращение от +87° до +90° (раствор 1,0% в спирте)</p>

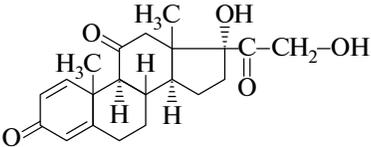
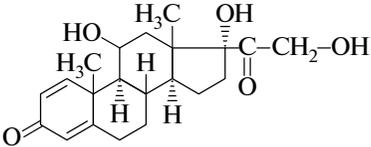
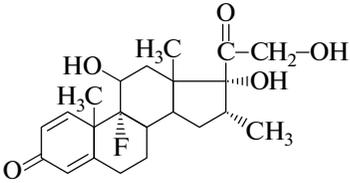
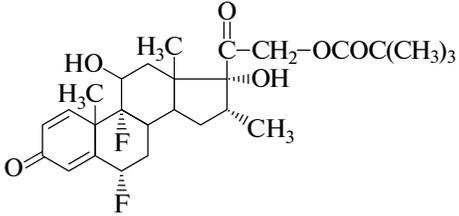
Продолжение таблицы 8.4

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Метилтестостерон (Methyltestosteronum) 17β-Метиландростен-4-ол-17β-он-3</p>  <p>М. м. (C₂₀H₃₀O₂) — 302,46</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Слегка гигроскопичен. Температура плавления 162–168 °С. Удельное вращение от +82° до +85°</p>
<p>Метандриол. Метиландростендиол (Methylandrostendiolum) 17α-Метиландростен-5-диол-3β,17β</p>  <p>М. м. (C₂₀H₃₂O₂) — 304,48</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 199–206 °С. Удельное вращение от –70° до –77° (раствор 1,0% в спирте)</p>
<p>Метандростенолон (Methandrostenolonum). Метандиенон 17α-Метиландростадиен-1,4-ол-17β-он-3</p>  <p>М. м. (C₂₀H₂₈O₂) — 300,44</p>	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Температура плавления 162–170 °С. Удельное вращение от 0° до +5° (раствор 1,0% в хлороформе)</p>
<p>Нандролон фенилпропионат. Феноболин (Phenobolinum) 17β-Окси-19-нор-4-андростен-3-он-17-фенилпропионат, или фенилпропионат 19-нортестостерона</p>  <p>М. м. (C₂₇H₃₄O₃) — 406,56</p>	<p>Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок. Трудно растворим в спирте, практически нерастворим в воде. Температура плавления 95–99 °С. Удельное вращение от +48° до +51° (раствор 2,0% в диоксане)</p>

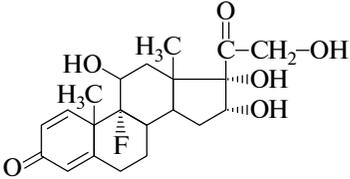
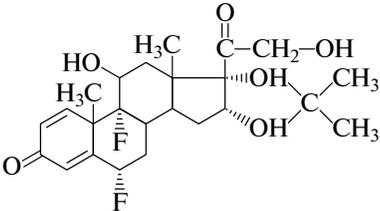
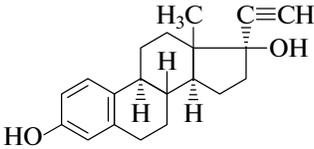
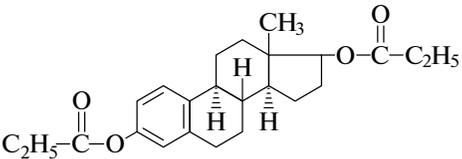
Продолжение таблицы 8.4

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p align="center">Нандролон (Ретаболил. Нандролона деканоат) (Retabolil)</p> <p align="center">19-Нор-тестостерон-17-деканоат</p>  <p align="center">М. м. (C₂₈H₄₅O₃) — 429,37</p>	<p>Белый или кремовато-белый тонкий кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Температура плавления 33–37 °С.</p> <p>Удельное вращение от +32° до +36° (раствор 1,0% в диоксане)</p>
Кортикостероиды и их синтетические аналоги	
<p align="center">Дезоксикортикостерона ацетат (Desoxycorticosteroni acetat)</p> <p align="center">Прегнен-4-ол-21-диона-3,20-ацетат</p>  <p align="center">М. м. (C₂₃H₃₂O₄) — 372,5</p>	<p>Белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок.</p> <p>Температура плавления 155–160 °С. Удельное вращение от +176° до +184° (раствор 1% в хлороформе)</p>
<p align="center">Кортизона ацетат (Cortisoni acetat)</p> <p align="center">Прегнен-4-диол-17α,21-триона-3,11,20-ацетат</p>  <p align="center">М. м. (C₂₃H₃₀O₆) — 402,5</p>	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок.</p> <p>Температура плавления 238–243 °С (с разложением). Удельное вращение от +178° до +194° (раствор 0,5% в ацетоне)</p>
<p align="center">Гидрокортизон. Гидрокортизона ацетат (Hydrocortisoni acetat)</p> <p align="center">Прегнен-4-триол-11β,17α,21-диона-3,20-ацетат-21</p>  <p align="center">М. м. (C₂₁H₃₀O₆) — 378,46</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Температура плавления 217–221 °С. Удельное вращение от +157° до +167° (раствор 1,0% в диоксане)</p>

Продолжение таблицы 8.4

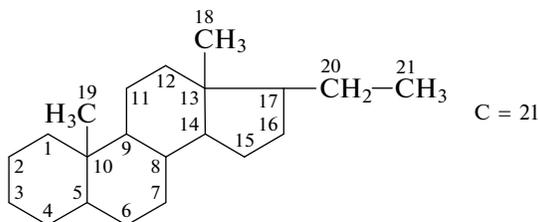
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p align="center">Преднизон (Prednisonum)</p> <p align="center">Прегнадиен-1,4-диол-17α,21-трион-3,11,20</p>  <p align="center">М. м. (C₂₁H₂₆O₅) — 358,44</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Температура плавления 223–228 °С (с разложением). Удельное вращение от +168° до +176° (раствор 0,5% в диоксане)</p>
<p align="center">Преднизолон (Prednisolonum)</p> <p align="center">Прегнадиен-1,4-триол-11β,17α,21-дион-3,20</p>  <p align="center">М. м. (C₂₁H₂₈O₅) — 360,45</p>	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Температура плавления 227–230 °С. Удельное вращение от +96° до +104° (раствор 1,0% в диоксане)</p>
<p align="center">Дексаметазон (Dexamethasonum)</p> <p align="center">16α-Метил-9α-фторпреднизолон</p>  <p align="center">М. м. (C₂₂H₂₉FO₅) — 392,47</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Стабилен на воздухе.</p> <p>Температура плавления около 250 °С. Удельное вращение от +72° до +80° (раствор 1,0% в диоксане)</p>
<p align="center">Флуметазона пивалат (Лоринден) (Flumethasoni pivalas)</p> <p align="center">6α,9α-Дифтор-16α-метилпреднизолон-21-триметилацетат</p>  <p align="center">М. м. (C₂₇H₃₆F₂O₆) — 494,25</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Удельное вращение от +71° до +82° (раствор 1,0% в диоксане)</p>

Окончание таблицы 8.4

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Триамцинолон (Кеналог. Фторокорт) <i>(Triamcinolonum)</i> 9α-Фтор-16α-оксипреднизолон</p>  <p>М. м. (C₂₄H₃₁FO₆) — 394,41</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Удельное вращение от +65° до +72° (раствор 1,0% в диметилформамиде)</p>
<p>Флуоцинолона ацетонид <i>(Sinaflan. Синалар. Флуцинар)</i> <i>(Fluocinolonum acetonidum)</i> 6α,9α-Дифтор-16α-оксипреднизолон-16,17-ацетонид</p>  <p>М. м. (C₂₄H₃₀F₂O₆) — 452,50</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Стабилен на воздухе. Температура плавления около 270 °С с разложением.</p>
Производные эстрадиола	
<p>Этинилэстрадиол (<i>Aethinyloestradiolum</i>) 17α-Этинилэстратриен-1,3,5(10)-диол-3,17β</p>  <p>М. м. (C₂₀H₂₄O₂) — 296,41</p>	<p>Белый или кремовато-белый мелкокристаллический порошок без запаха. Температура плавления 181–186 °С. Удельное вращение от 0° до +3° (раствор 1,0% в диоксане)</p>
<p>Эстрадиола дипропионат <i>(Oestradioli dipropionas)</i> Эстратриен-1,3,5(10)-диола-3,17β дипропионат</p>  <p>М. м. (C₁₈H₂₄O₂) — 272,37</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 104–108 °С. Удельное вращение от +37° до +41° (раствор 1,0% в диоксане)</p>

Гестагенные (лутоидные) гормоны и их полусинтетические аналоги

В основе химического строения лежит углеводород прегнан:



В ГФ включен препарат естественного гормона прогестерона. Прогестерон может быть получен из гормонов желтого тела свиней и полусинтетическим способом из саласодина как промежуточный продукт синтеза кортизона. В качестве прогестагенных, контрацептивных и противоопухолевых средств в медицинской практике применяют полусинтетические аналоги прогестерона — норэтистерон (таблетки Норколут) и медроксипрогестерона ацетат — суспензия для внутримышечных инъекций (Депо-Провера).

Физические свойства

Прогестерон и его производные — белые с желтоватым оттенком мелкокристаллические порошки, практически нерастворимы в воде, растворимы в жирных маслах и хлороформе, умеренно растворимы в спирте, ацетоне и диоксане.

Все вещества имеют общий хромофор: карбонильная группа в положении 3 и двойная связь в положении 4–5. За счет этого хромофора они поглощают в УФ-области спектра и имеют $\lambda_{\max} = 240 \pm 2$ нм. Кроме того, норэтистерон дает дополнительное поглощение за счет этинильной группы в положении C17.

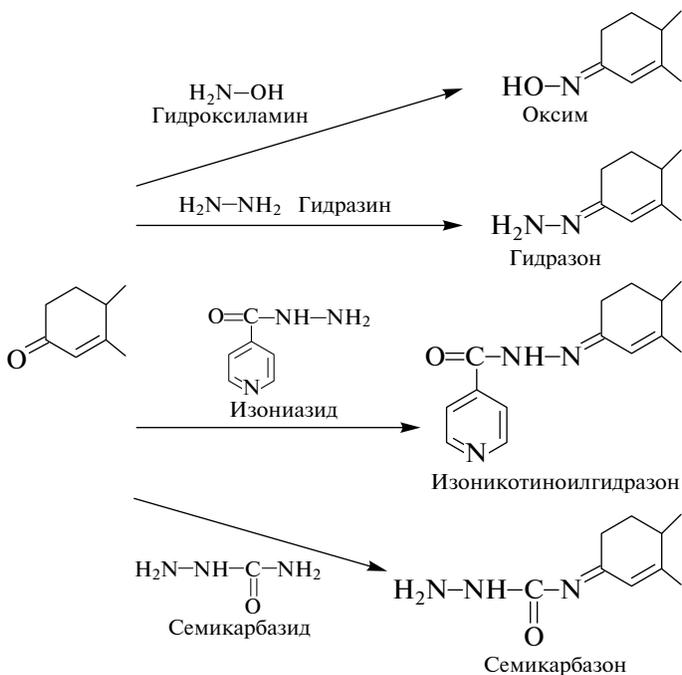
Метод УФ-спектрофотометрии применяют для контроля качества лекарственных средств по величине удельного показателя поглощения ($A_1^{1\% \text{ см}}$), в частности для количественного определения ЛС относительно стандартных образцов.

Прогестерон и его аналоги обладают оптической активностью, так как содержат центры хиральности. В контроле качества предусмотрено определение удельного вращения.

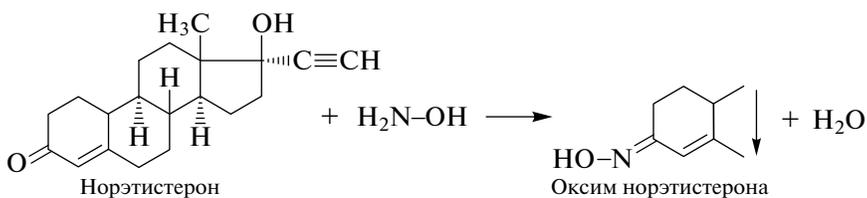
Химические свойства и методы анализа

Серная кислота концентрированная — общий внутригрупповой специфический реактив, подтверждающий наличие стероидного цикла. При взаимодействии с ней образуются окрашенные в желтый (прогестерон) или малиновый (норэтистерон) цвет флюоресцирующие растворы. Специфичность данной реакции низкая. Для более надежной идентификации веществ применяют ИК-спектроскопию.

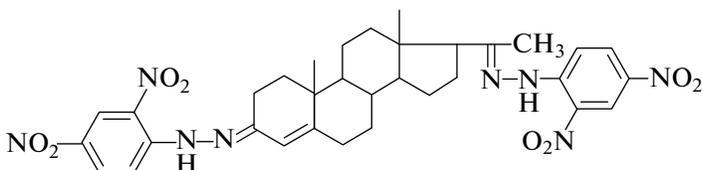
Гестагенные гормоны содержат в С3 карбонильную группу, поэтому способны к взаимодействию с аминопроизводными, образуя окрашенные продукты или продукты с характерными температурами плавления (подлинность).



Реакцию образования оксима ГФ рекомендует для испытания подлинности норэтистерона ($T_{\text{пл.}} = 226\text{--}232\text{ }^\circ\text{C}$):



Прогестерон образует дигидразон с 2,4-динитрофенилгидразином:

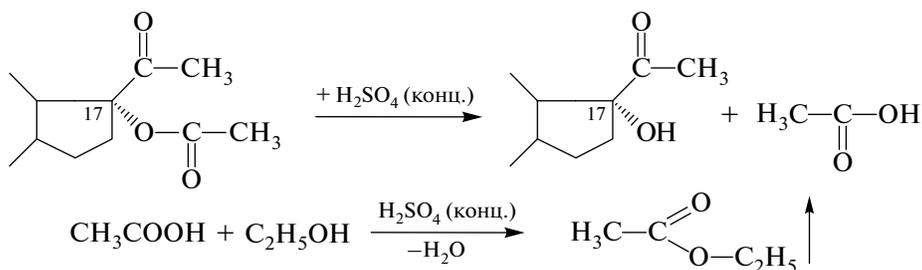


2,4-Динитрофенилдигидразон оценивают по температуре разложения $270\text{--}275\text{ }^\circ\text{C}$ (подлинность) и используют как гравиметрическую форму при количественном определении субстанции и масляного раствора прогестерона.

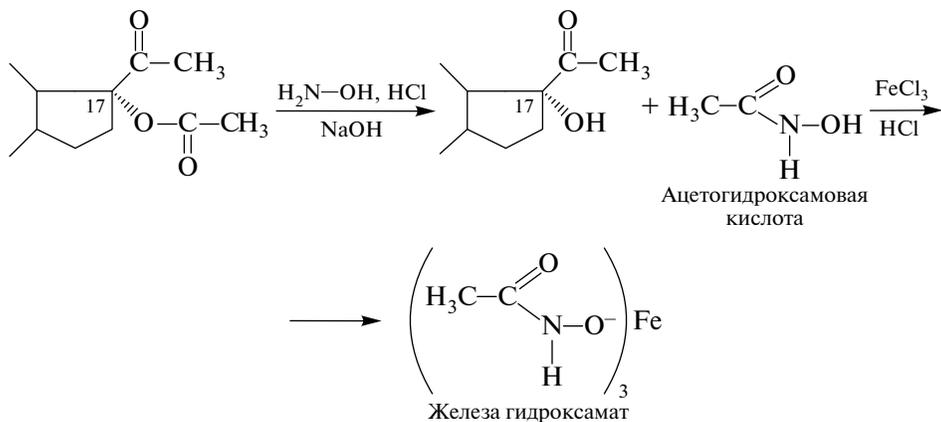
По ГФ спиртовой раствор прогестерона со спиртовым раствором *m*-динитробензола 1,0% в среде раствора натрия гидроксида 10% дает розовое окрашивание, постепенно переходящее в красно-коричневое.

Медроксипрогестерона ацетат как сложный эфир идентифицируют следующим образом:

1) по реакции гидролиза в среде серной кислоты концентрированной и реакции переэтерификации со спиртом этиловым 95% (образующийся этилацетат определяют по запаху):

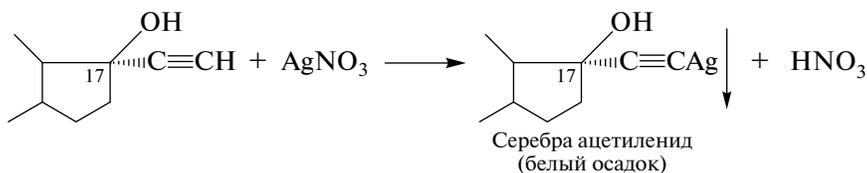


2) в щелочной среде он дает гидроксамовую пробу:



Прогестерон и его полусинтетические аналоги отличаются по заместителям при С17. Прогестерон содержит ацетильный фрагмент. При нагревании с раствором йода 5% спиртовым в растворе натрия гидроксида 10% образуется желтый осадок с характерным запахом — йодоформ (CHI_3).

Отличительная особенность строения норэтистерона — наличие этильной группы (остатка ацетилена), проявляющей кислотные свойства и взаимодействующей с раствором серебра нитрата:



Азотная кислота выделяется в количестве, эквивалентном норэтистерону, что можно использовать для количественного алкалометрического определения:



Методы количественного определения. Норэтистерон в субстанции и таблетках Норколут определяют спектрофотометрически при $\lambda = 241$ нм (по отношению к раствору стандартного образца норэтистерона 0,001%):

$$X(\%) = \frac{D_1 \cdot c_0 \cdot 100}{D_0 \cdot c_1}$$

Реакцию образования 2,4-динитрофенилгидразона используют по ГФ для количественного определения прогестерона (гравиметрический метод) в субстанции и масляном растворе (см. с. 329).

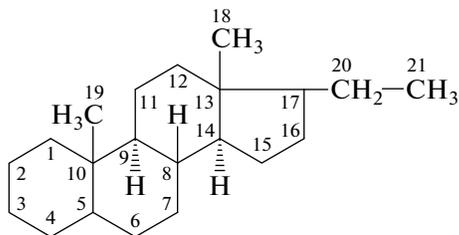
Норэтистерон определяют косвенным способом нейтрализации по эквиваленту азотной кислоты, выделяющейся в реакции с серебра нитратом.

Хранение. Лекарственные средства светочувствительны, поэтому их хранят в защищенном от света месте в хорошо укуповенной таре.

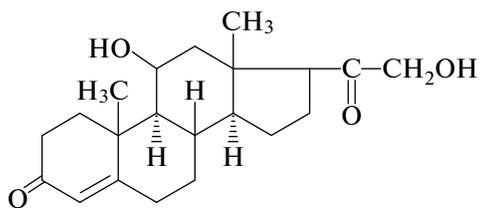
Прогестерон применяют в качестве гестагенного средства при нарушениях функций яичников, связанных с недостаточностью желтого тела. Норэтистерон — оральное противозачаточное средство. Медроксипрогестерона ацетат применяют в качестве прогестагенного, противоопухолевого и противозачаточного средства.

Кортикостероиды и их полусинтетические аналоги

Гормоны коркового слоя надпочечников (кортикостероиды) являются производными кортикостерона, структура которого включает стероидный цикл — прегнан:



Прегнан



Кортикостерон, или
прегнен-4-диол-11,21-дион-3,20

По действию на организм кортикостероиды условно делят на две группы: минералокортикоиды и глюкокортикоиды.

Минералокортикоиды активно регулируют минеральный обмен и слабо влияют на углеводный и белковый обмен.

Глюкокортикоиды активно регулируют углеводный и белковый обмен и слабо влияют на минеральный.

Лекарственные средства — производные глюкокортикоидов — по своей активности превосходят природные соединения, могут применяться внутрь и имеют меньше побочных действий.

Источниками получения кортикостероидов служат надпочечники убойного скота (свиней) или природные вещества стероидной структуры, в частности холестерин, который считают предшественником кортикостероидов в организме.

Физические и химические свойства ЛС кортикостероидов и их полусинтетических аналогов сходны между собой. Это обусловлено общностью химической структуры. Являясь производными прегнана, все они имеют карбонильную (кетонную) группу в положении С3, гидроксильную или кетонную группу в положении С11. В С17 все кортикостероиды содержат лабильную α -кетольную группировку, отличающуюся высокой восстановительной способностью. Спиртовая группа в положении С21 позволяет получать сложные эфиры кортикостероидов (ацетаты, гемисукцинаты).

Фторпроизводные преднизолона

Фторпроизводные преднизолона отличаются более активным противовоспалительным и антиаллергическим действием. Они высокоэффективны при местном применении. К фторпроизводным преднизолона относятся дексаметазон, флуометазона пивалат (мазь Лоринден), триамцинолон (таблетки Кеналог, мазь Фторокорт), флуоцинолона ацетонид (мази Синаflan, Синалар, Флуцинар). Дексаметазон в 7 раз активнее преднизона и в 35 раз активнее кортизона.

Физические свойства

ЛС гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов — белые кристаллические вещества, имеющие желтоватый или кремовый оттенок, без запаха. Они практически нерастворимы в воде, трудно или мало растворимы в большинстве органических растворителей (спирте, хлороформе, ацетоне и диоксане).

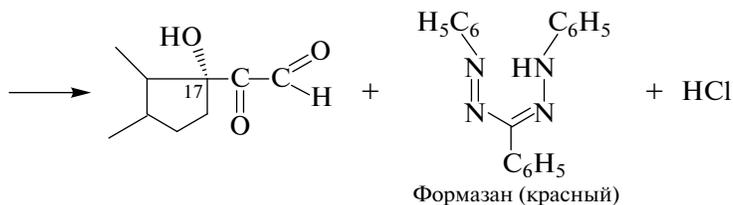
Кортикостероидов и их аналоги — правовращающие оптические изомеры. Они поглощают в УФ-спектре за счет хромофора в кольце А ($\lambda_{\max} = 238\text{--}244$ нм).

Химические свойства и методы анализа

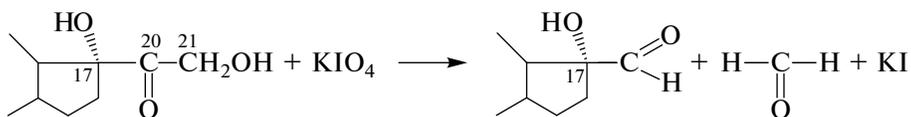
Стероидный цикл. Вещества идентифицируют общегрупповой цветной реакцией с серной кислотой концентрированной. Реакцию проводят с кристаллическими веществами. Образуются окрашенные, а иногда и флуоресцирующие в УФ-свете продукты:

- дезоксикортикостерона ацетат дает вишневое окрашивание с зелено-коричневой флуоресценцией; при добавлении хлороформа верхний слой — зеленый, нижний — желтый;
- кортизон дает желтое окрашивание, через 15–20 мин наблюдается желтая флуоресценция в УФ-свете;
- преднизон дает зеленовато-желтое окрашивание с желто-зеленой флуоресценцией;
- преднизолон дает красное окрашивание.

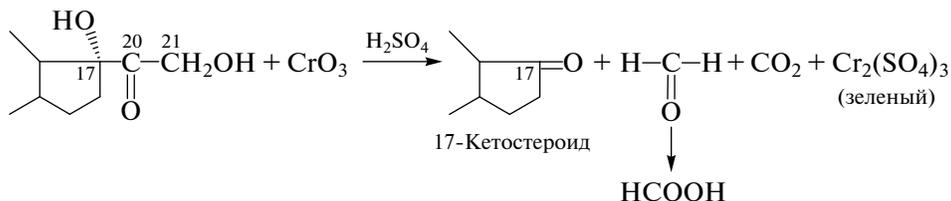
α -Кетольная группа. Все кортикостероиды благодаря наличию α -кетольной (20-кето-21-гидрокси-) группы обладают восстановительны-



Под действием калия периодата, хлорной кислоты или фосфорно-молибденовой кислоты образуется 17-карбоновая кислота, выделяется формальдегид, который можно определить по реакции с хромотроповой кислотой (получение ауринового красителя фиолетового цвета, см. с. 213).

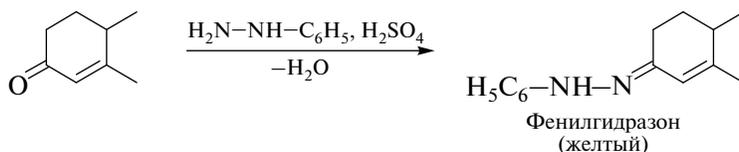


В жестких условиях, с сильными окислителями (например, хромовым ангидридом), происходит окисление кортикостероида до 17-кетостероида, декарбосилирование и выделение формальдегида, который легко окисляется до муравьиной кислоты. Результат реакции определяют по зеленой окраске хрома(III) сульфата:



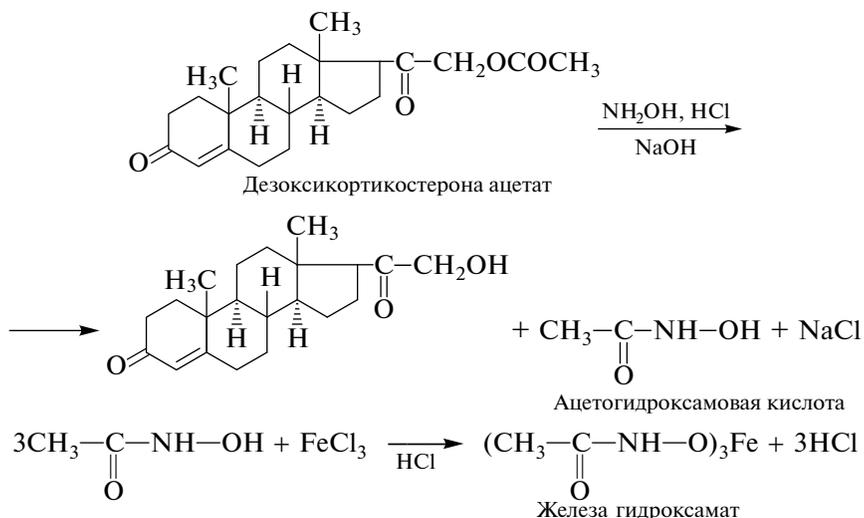
Карбонильная группа в С3. Реакции присоединения с элиминированием воды приводят к образованию окрашенных продуктов или веществ, имеющих определенную температуру плавления.

Эти реакции применяют для подтверждения подлинности ЛС и их количественной оценки (например, кортизона ацетат определяют методом ФЭК по фенолгидразону желтого цвета):

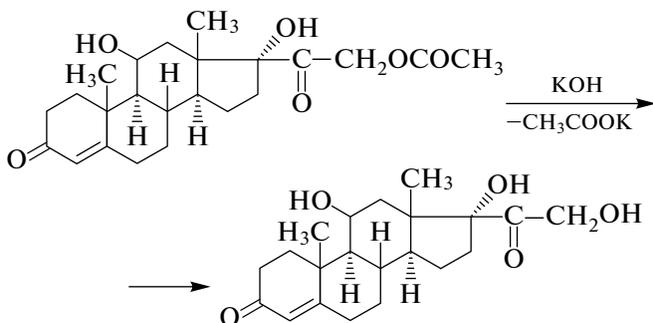


Сложноэфирная группа. Для идентификации лекарственных средств, представляющих собой сложные эфиры, используют реакцию получения ацетогидроксамовой кислоты (гидролиз сложноэфирной связи в 10% растворе натрия гидроксида и взаимодействие с NH_2OH), которая затем с солями железа (III) образует соединения, окрашенные в красно-коричневый цвет.

невый (дезоксикортикостерона ацетат) или темно-вишневый (кортизона ацетат) цвет:



Гидролитическое расщепление. Ацетильную группу можно обнаружить после гидролиза ацетатов в спиртовом растворе калия гидроксида. Последующее прибавление H_2SO_4 концентрированной и спирта приводит к образованию этилацетата, имеющего характерный запах. Эта реакция рекомендована для испытания на подлинность гидрокортизона ацетата:



Доказательство ковалентно-связанного фтора. Во фторсодержащих ЛС (дексаметазоне и др.) фтор идентифицируют после минерализации (сжигание в колбе с кислородом) по реакции с циркониево-ализариновым комплексом.

Синтетические глюкокортикоиды можно отличить по реакции с безводным алюминия хлоридом (сине-фиолетовое окрашивание), природные не дают окрашивания.

Методы количественного определения. Спектрофотометрическое определение в УФ-области (кортизона ацетат, преднизон). Все кортикоиды дают реакцию с H_3PO_4 концентрированной. Ее используют для

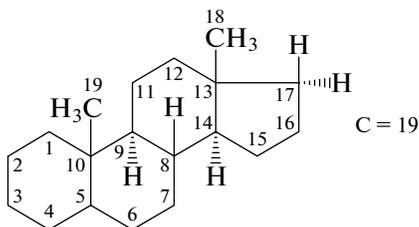
количественного определения дезоксикортикостерона ацетата (красное окрашивание) и фотоэлектроколориметрического определения ЛС в масляном растворе для инъекций.

Чистота. В качестве примесей во всех ЛС этой группы определяют посторонние стероиды. Используют ВЭЖХ или ТСХ. Также определяют ряд общих показателей доброкачественности: прозрачность, цветность, потерю в массе при высушивании, сульфатную золу, тяжелые металлы, кислотность (для сложных эфиров), температуру плавления, удельное вращение, удельный показатель поглощения.

Хранение. В защищенном от света месте.

Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические ЛС

Андрогенные гормоны синтезируются мужскими половыми железами (тестикулами) в период половой зрелости. В химическом отношении эти вещества представляют собой производные андростана:



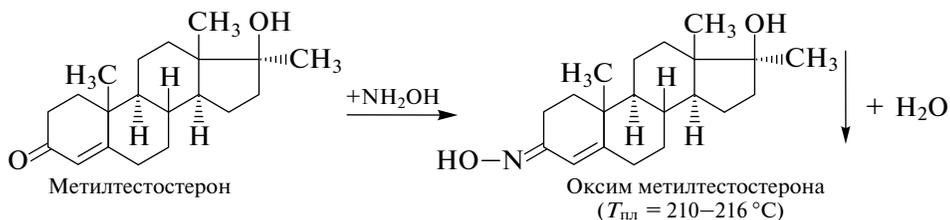
Физические свойства

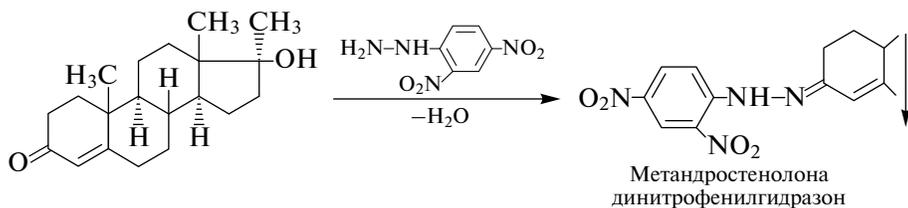
Белые с желтоватым оттенком мелкокристаллические порошки, нерастворимы в воде, растворимы в спирте, хлороформе и жирных маслах.

Химические свойства и методы анализа

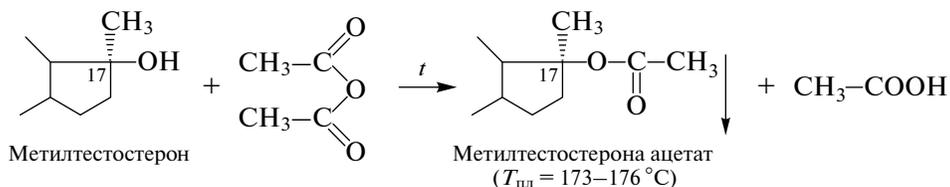
Для идентификации веществ используют общегрупповую реакцию на стероидный цикл с серной кислотой концентрированной: метилтестостерон и метиландростендиол образуют желто-оранжевое окрашивание с характерной флюоресценцией, метандростенолон — красное окрашивание.

Для обнаружения кетогруппы в С3 (тестостерона пропионат, метилтестостерон, метандиенон (метандростенолон) проводят общие реакции образования оксимов, гидразонов, изоникотиноилгидразонов, фенилгидразонов:



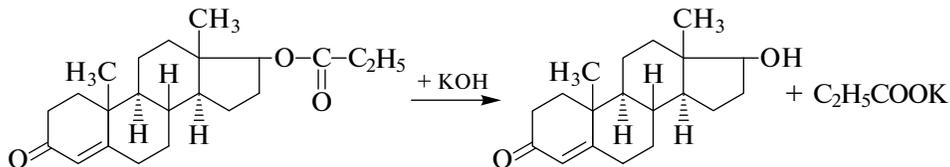


Спиртовые группы (тестостерона, метилтестостерона и метандиенона (метандростенолона) — в положении 17β, метандриола (метиландростендиола) — в положениях 3β,17β) обуславливают реакции образования сложных эфиров, которые имеют характерные температуры плавления:

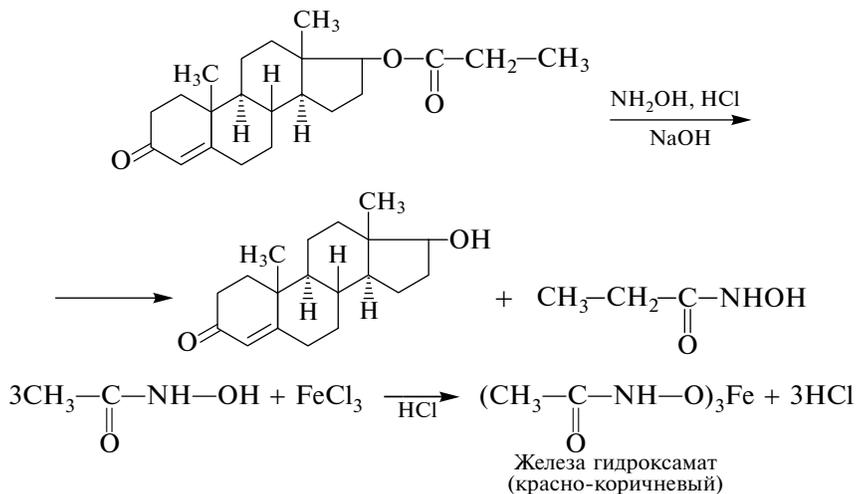


Тестостерона пропионат можно идентифицировать по сложноэфирной группе:

1) по реакции гидролиза с последующей проверкой температуры плавления выделяющегося тестостерона (150–156 °C):



2) по гидроксамовой реакции:



Количественное определение ЛС проводят методами:

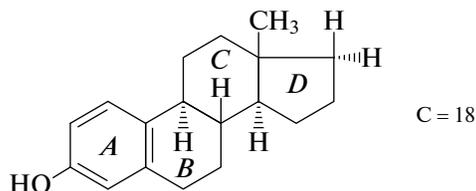
- УФ-спектрофотометрии (субстанцию ЛС растворяют в спирте 95%);
- гравиметрии (оксимы, гидразоны);
- фотоколориметрии (растворы тестостерона пропионата 1% и 5% масляные определяют по окраске изоникотиноилгидразона тестостерона пропионата).

Субстанции анаболических гормонов количественно не определяют.

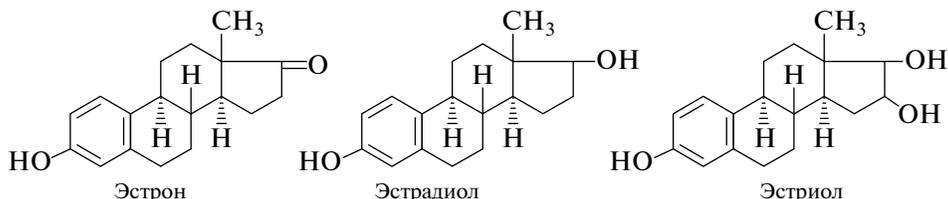
Хранение. Андрогенные и анаболические стероидные ЛС хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги.

Эстрогенные гормоны

Эстрогенные гормоны синтезируются в фолликулах. Они являются производными эстрана (кольцо *A* — ароматическое):



Известно три природных эстрогенных гормона:



Один из основных эстрогенов — эстрадиол. Он имеет 2 гидроксильных группы: в положении С3 — фенольный, в положении С17 — спиртовой. В качестве ЛС применяют эстрадиола дипропионат. В этой форме вещество более устойчиво и оказывает пролонгированное действие.

Наряду с этим применяют синтетический аналог с этинильной группой (не гормон, но обладает эстрогенной активностью) — этинилэстрадиол. Назначают при гипофункции яичников как средство заместительной терапии. Также этинилэстрадиол входит в состав пероральных контрацептивных средств (вместе с гестагенами).

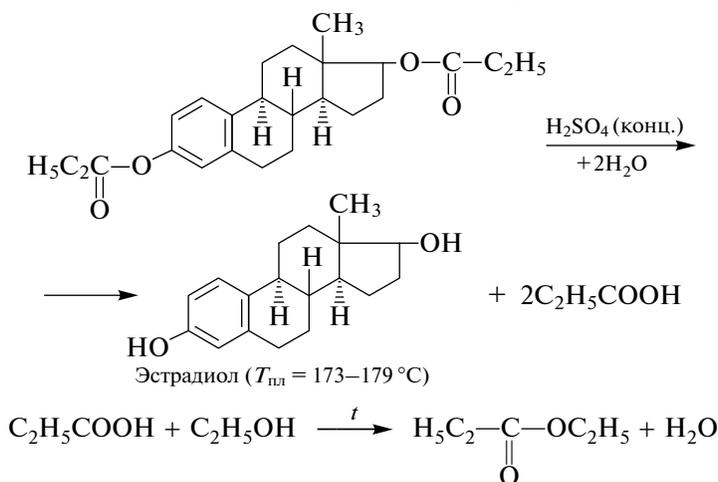
Физические свойства

Белые, слегка желтоватого цвета или с кремоватым оттенком мелкокристаллические порошки, очень мало растворимы в воде, растворимы в спирте и натрия гидроксида растворе 10%, так как являются фенолами. За счет ароматического кольца *A* поглощают в УФ-области спектра ($\lambda_{\text{max}} = 280 \text{ нм}$).

Химические свойства и методы анализа

Подлинность ЛС устанавливают общей цветной реакцией на стероидный цикл с серной кислотой концентрированной: этинилэстрадиол дает оранжево-красную окраску с желтовато-зеленой флюоресценцией, при добавлении одной капли железоаммонийных квасцов выделяется красно-вато-коричневый осадок.

Эстрадиола дипропионат под действием серной кислоты концентрированной гидролизуется с образованием пропионовой кислоты. Последующее нагревание в присутствии этанола ведет к образованию этилового эфира пропионовой кислоты, имеющего характерный запах:

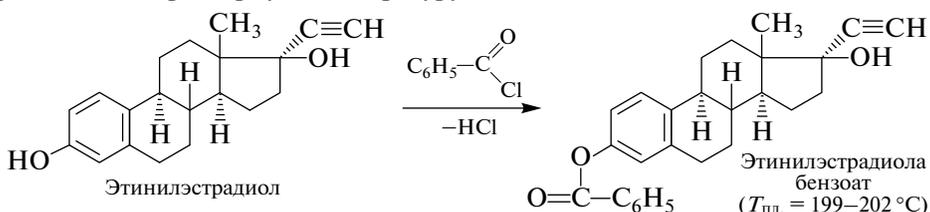


Ароматическое кольцо *A* в стероидном цикле имеет фенольный гидроксил, и его можно идентифицировать по следующим реакциям:

1) электрофильного замещения (бромирование, нитрование, образование азокрасителя, ауринового красителя). К примеру, азокраситель получают путем сочетания фенола с солью диазония (получают из сульфаниловой кислоты) в щелочной среде. Образуется раствор темно-красного цвета. Эту реакцию применяют для количественного определения этинилэстрадиола в таблетках. С реактивом Марки (формальдегид в серной кислоте концентрированной) образуется ауриновый краситель малинового или фиолетового цвета;

2) солеобразования и комплексообразования с солями тяжелых металлов, например с FeCl_3 ;

3) образования сложных эфиров, например с бензоилхлоридом, которые имеют характерную температуру плавления:

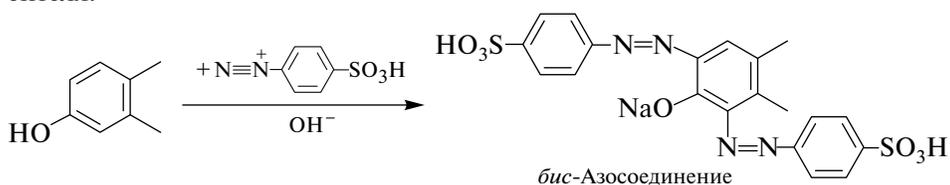


Для идентификации используют методы ИК-спектроскопии и УФ-спектрофотометрии ЛС стероидной природы.

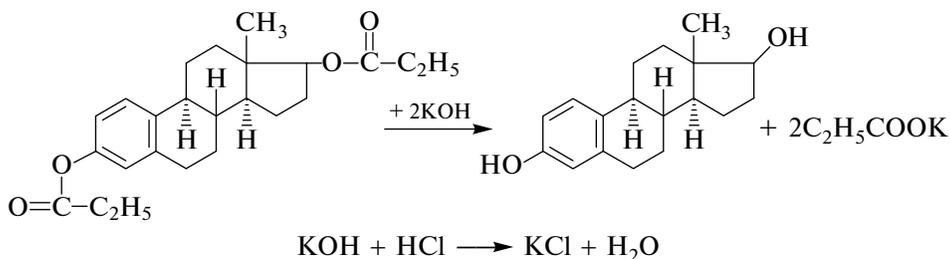
Для доказательства этинильной группы в структуре этинилэстрадиола используют реакцию с AgNO_3 . Этинилэстрадиол количественно определяют методом косвенной нейтрализации, так же как и норэтистерон.

Количественное определение

ФЭК. Этинилэстрадиол (таблетки) определяют по окраске азокрасителя:



Реакцию щелочного гидролиза используют для количественного определения эстрадиола дипропионата: избыток точно отмеренного количества 0,1 М спиртового раствора калия гидроксида титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор — фенолфталеин):



Хранение. Этинилэстрадиол хранят в хорошо укупореженных банках оранжевого стекла, а эстрадиола дипропионат — в сухом, защищенном от света месте.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды — группа физиологически активных веществ природного происхождения, оказывающих специфическое действие на сердечную мышцу, при этом действие их проявляется в весьма малых дозах.

ЛС сердечных гликозидов применяют для компенсации недостаточности сердечной деятельности, многие из них оказывают и диуретический эффект.

По строению гликозиды — эфиры циклических форм сахаров (циклические ацетали), где сахарная и несхарная (агликон) части соединены через полуацетальный гидроксил сахарной части. Циклические формы сахаров носят название полуацеталей, так как они действительно представляют собой внутренние полуацетали, образовавшиеся в результате взаимодействия альдегидной и спиртовой групп в пределах одной и той же молекулы.

Несхарную часть гликозидов называют агликоном. Агликоны стероидной природы (в сердечных гликозидах) носят также название генинов.

Сахарная часть может быть моносахаридом, дисахаридом, трисахаридом и т. д.

Гликозиды как циклические ацетали под действием кислот и ферментов легко расщепляются на составные части.

Ферменты 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 — все это способствует инактивации ферментов, а гликозиды остаются нерасщепленными.

Строение

Установление строения сердечных гликозидов сводилось к установлению строения агликона. Агликоны сердечных гликозидов содержат 23 (карденолиды) или 24 (буфадиенолиды) углеродных атома и различаются по степени окисленности. Они содержат не менее двух гидроксильных групп, некоторые — альдегидную группу. Все агликоны содержат ненасыщенное лактонное кольцо.

В процессе многочисленных исследований было установлено, что в основе строения всех сердечных гликозидов лежит ядро циклопентанпергидрофенантрена, к которому в положении С17 присоединяется ненасыщенное лактонное кольцо с двойной связью в β,α -положении, а в положении С3 через атом кислорода — остаток сахара:



Для проявления кардиотонической активности, кроме β,α -ненасыщенного γ -лактонного кольца при С17, обязательно наличие третичной β -ориентированной ОН-группы при С14 и углеводного фрагмента при С3, а также (в отличие от других природных стероидов) *цис*-сочленение колец С и D. Агликоны различаются конфигурацией и количеством заместителей. Пространственная конфигурация определяется сочленением колец А, В, С и D, а также расположением заместителей при С10, С12, С13, С14 в β -конфигурации. Кроме упомянутого для кардиостероидов *цис*-сочленения колец С и D, характерно *цис*- или *транс*-сочленение колец А и В и *транс*-сочленение колец В и С.

Сердечные гликозиды (карденолиды) по характеру заместителя в положении С10 можно разделить на 2 группы:

- подгруппа наперстянки — в положении С10 содержит группу —СН₃;
- подгруппа строфанта — в положении С10 содержит альдегидную группу.

Таблица 8.5

Химический состав первичных гликозидов наперстянок

Вид наперстянки	Первичные гликозиды	Продукты гидролиза	Вторичные гликозиды
Наперстянка пурпурная	Пурпуреогликозид А	Глюкоза	Дигитоксин
	Пурпуреогликозид В	Глюкоза	
Наперстянка шерстистая	Дигиланид А	СН ₃ СООН + глюкоза	Гитоксин, дигитоксин
	Дигиланид В	СН ₃ СООН + глюкоза	Гитоксин
	Дигиланид С	СН ₃ СООН + глюкоза	Дигоксин

Таблица 8.6

Химический состав вторичных гликозидов наперстянок

Вторичный гликозид	Агликон	Сахарная часть
Дигитоксин	Дигитоксигенин	Три молекулы дигитоксозы
Гитоксин	Гитоксигенин	
Дигоксин	Дигоксигенин	

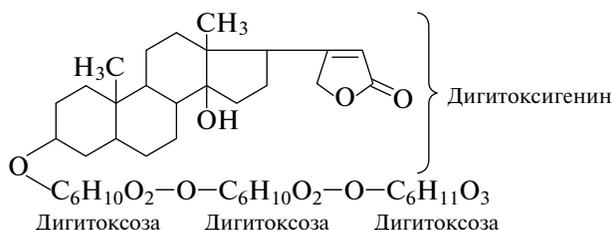
Различают естественные гликозиды (первичные, генинные) и вторичные, образовавшиеся из первичных и содержащие на одну или две молекулы сахара меньше, чем первичные.

Химический состав первичных гликозидов наперстянок представлен в табл. 8.5.

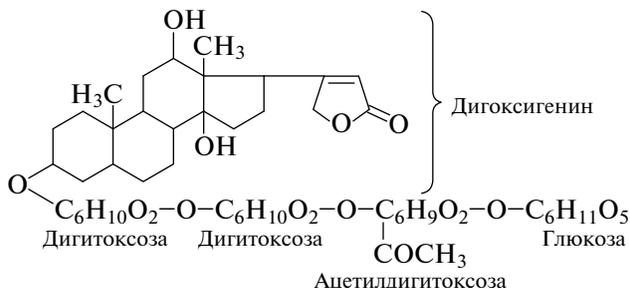
Вторичные гликозиды наперстянок (табл. 8.6) состоят из агликонов и сахарной части, причем последняя у всех трех вторичных гликозидов одинакова.

На основе данных табл. 8.5 и 8.6, а также сведений о химическом составе агликонов можно написать формулы первичных и вторичных гликозидов наперстянок.

Формула дигитоксина (вторичный гликозид):



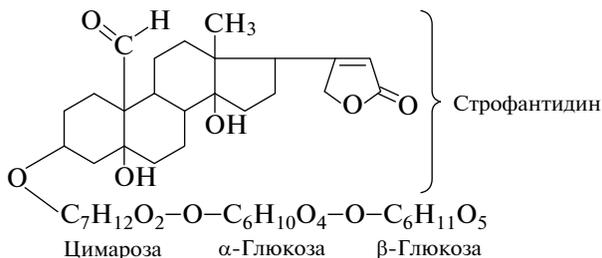
Формула ланатозида Ц (целанид, первичный гликозид):



Первичный гликозид наперстянки шерстистой — Ланатозид Ц под названием целанид (*Celanidum*), а также вторичный гликозид наперстянки пурпурной — дигитоксин (*Digitoxinum*) включены в ГФ.

В ГФ включен также строфантин-К (*Strophanthinum-K*). Его получают из семян строфанта Комбе. ЛС содержит в основном два гликозида, состав которых приведен в табл. 8.7.

К-строфантин-β можно рассматривать как вторичный гликозид К-строфантозида. Последний, теряя молекулу глюкозы, превращается в К-строфантин-β. Формула К-строфантозида такова:



Свойства сердечных гликозидов представлены в табл. 8.8.

Сахарная часть гликозидов. Как было отмечено ранее, сахарный компонент может быть моно-, ди-, трисахаридом и т. д. У сахаров различают α- и β-формы, D- и L-ряд, а также оптическую активность (+ или -). Сахарная часть связана через спиртовой гидроксил в С3 положении агликона с полуацетальным гидроксилом сахара, образуя полный ацеталь.

Сахара, если их два или более, связаны между собой O-гликозидной связью (1 → 4).

Оптическая активность сахаров зависит от конфигурации атомных групп у всех асимметрических атомов углерода.

Таблица 8.7

Химический состав гликозидов строфантина-К

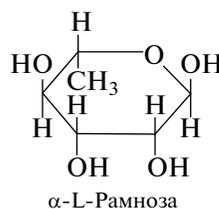
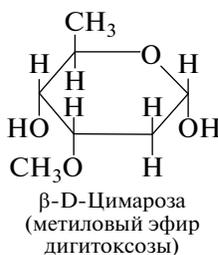
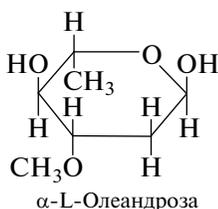
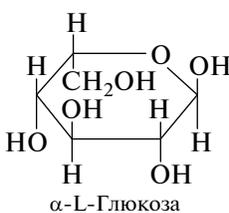
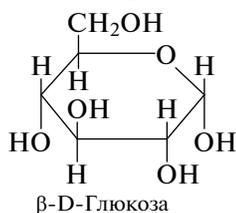
Гликозид	Агликон	Сахарная часть
К-строфантин-β	Строфантинин	Глюкоза, цимароза
К-строфантозид	Строфантинин	Две молекулы глюкозы, цимароза

Таблица 8.8

Свойства лекарственных средств сердечных гликозидов

Название (МНН, русское)	Физико-химические свойства
Ланатозид Ц (<i>Lanatosidum C</i>). Целанид (<i>Celanidum</i>)	Бесцветный или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе поглощает до 7,5% влаги. Гигроскопичен
Дигитоксин (<i>Digitoxinum</i>)	Белый кристаллический порошок
Дигоксин (<i>Digoxinum</i>)	Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, очень мало — в этаноле
Строфантин-К (<i>Strophanthinum-K</i>)	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок

В состав сердечных гликозидов могут входить сахара:



а также β -ацетилдигитоксоза (сложный эфир дигитоксозы с уксусной кислотой):



Дигитоксоза, цимароза и олеандроза — 2,6-дезоксисахара. Агликоны сердечных гликозидов практически нерастворимы в воде. Сахарный компонент, сам по себе неактивный, способствует улучшению растворимо-

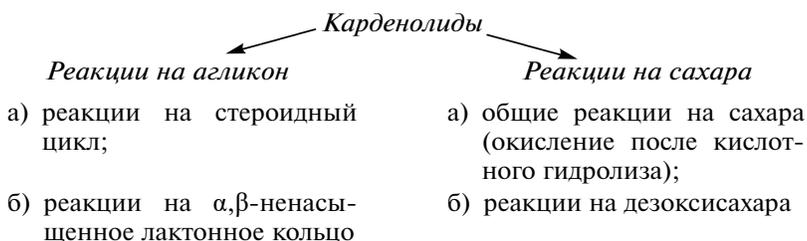
сти сердечного гликозида, усиливает его проницаемость через клеточные мембраны, тем самым усиливает действие агликона.

Физические свойства

Сердечные гликозиды — кристаллические вещества, мало растворимы в воде, оптически активные. Поглощают в УФ-области спектра в низко-волновой области спектра (220–230 нм) за счет ненасыщенного лактонного кольца. Характеризуются по температурам плавления без предварительного высушивания.

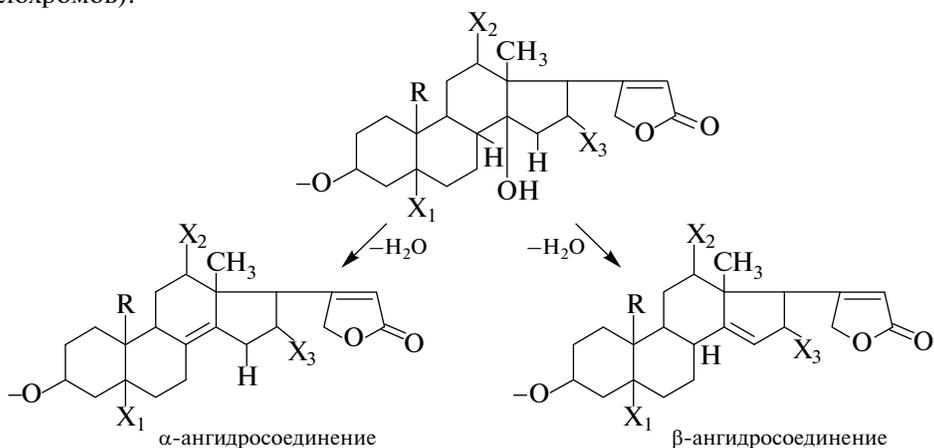
Методы идентификации

Идентификация затруднена, для ее проведения используются общие реакции (обычно несколько на структурные фрагменты).

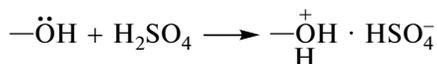


Анализ стероидного цикла. Реакции стероидного цикла основаны на цветных реакциях, имеющих место при взаимодействии с реактивами, вызывающими дегидратацию гидроксильных групп (особенно при C5 и C10) стероидного скелета с образованием ангидропроизводных. Обычно эти реакции происходят в среде концентрированных кислот ($\text{HF} > \text{H}_2\text{SO}_4 > \text{P}_2\text{O}_5 > \text{H}_3\text{PO}_4$) или под влиянием катализаторов Фриделя–Крафтса ($\text{AlCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{SnCl}_4; \text{BCl}_3; \text{BF}_3 > \text{TiCl}_4 > \text{ZnCl}_2$). Однако эти реакции дают и другие стероидные соединения (например, гормоны). Чаще используется серная кислота концентрированная.

Дегидратация происходит путем отщепления гидроксила и водорода от соседнего атома углерода с образованием α - и β -ангидросоединений (галохромов):



Если гидроксил есть и в С12 или С16 положении ЛС, то образуются диангидросоединения, в результате получается сумма неактивных ангидросоединений различного состава. В дальнейшем ангидросоединения окисляются и расщепляются, так как являются менее устойчивыми системами, имеющими двойные связи. Могут также образовываться резонансные структуры типа карбониевых или оксониевых ионов (доказательство — при добавлении воды происходит обесцвечивание).



При нагревании до 100 °С раствора гликозидов в уксусном ангидриде с раствором сурьмы треххлористой 20–25% образуется лиловое окрашивание.

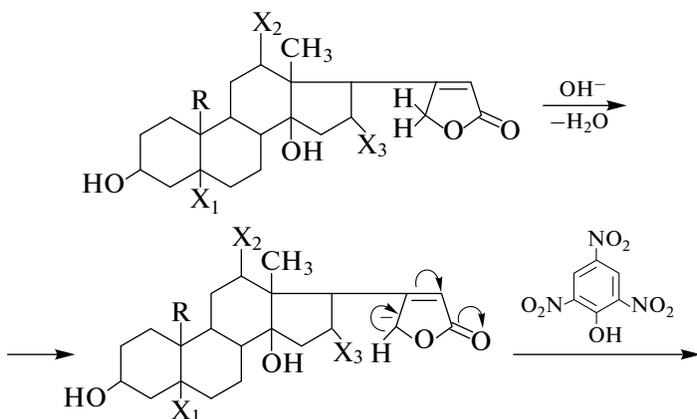
Тест Либермана–Бурхарда. Раствор испытуемого вещества в уксусной кислоте смешивают с 2 мл смеси, состоящей из 50 частей уксусного ангидрида и 1 части серной кислоты концентрированной. Появляется розовое окрашивание, постепенно переходящее в зеленое или синее. Окраска определяется строением генина: строфантин и его гликозиды в этих условиях окрашиваются в оливково-зеленый цвет, переходящий в желтый.

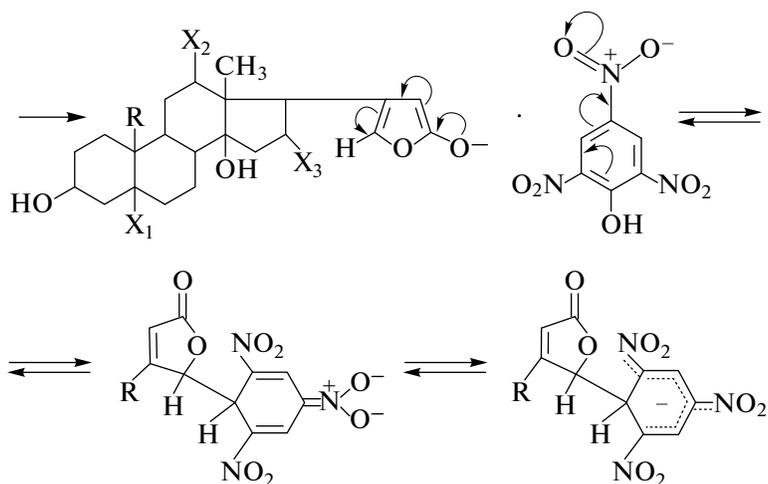
Тест Рейхштейна. Несколько кристалликов гликозида смачивают 2 каплями серной кислоты 84% и отмечают изменение окраски во времени. Лабильность окраски специфична и используется для первичной идентификации сердечных гликозидов.

Для идентификации карденолидов также используют их способность давать в УФ-свете флюоресценцию различной окраски при взаимодействии, например с фосфорной кислотой концентрированной.

Реакции на β,α-ненасыщенное лактонное кольцо. При взаимодействии сердечного гликозида с некоторыми полинитропроизводными в щелочной среде образуется окрашивание.

Сердечные гликозиды в присутствии щелочи дают с пикриновой кислотой (тринитрофенолом) оранжевую окраску (реакция Балье):





Пятичленный лактонный цикл можно также обнаружить по образованию окрашенных в красно-фиолетовый цвет продуктов взаимодействия в щелочной среде с *m*-динитробензолом (реакция Раймонда) или с 2,4-динитродифенилсульфоном (реактив Татъе) — синего цвета, а с натрия нитропруссидом (реактив Легалья) — красного цвета.

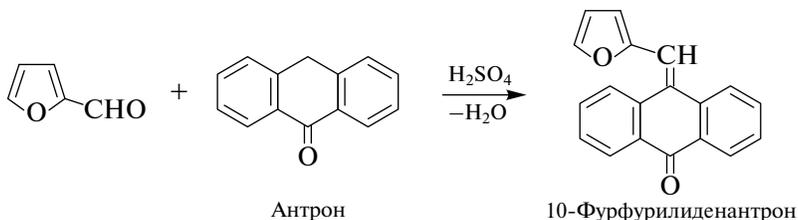
Анализ сахаров проводят после кислотного гидролиза, приводящего к образованию восстанавливающих сахаров. Сахара, входящие в состав сердечных гликозидов, дают все цветные реакции, свойственные углеводам: восстанавливают реактив Фелинга, аммиачный раствор серебра нитрата. Следует учитывать, что аналогичные реакции гликозиды строфанта дают и без кислотного гидролиза за счет восстановительных свойств альдегидной группы.

Для обнаружения 2,6-дезоксисахаров (специфических сахаров сердечных гликозидов) применяют *тест Келлера–Килиани*. ЛС растворяют в уксусной кислоте ледяной, содержащей небольшое количество железа(III) хлорида (0,05%), полученный раствор наслаивают на серную кислоту концентрированную. На границе слоев образуется бурое или коричневое окрашивание, а слой уксусной кислоты ледяной (верхний) окрашивается в сине-зеленый или синий цвет. Наиболее распространенным реактивом для открытия сердечных гликозидов по углеводному фрагменту служит ксантгидрол, возможны также реакции конденсации с антроном или *n*-метиламинобензальдегидом.

При нагревании смеси ксантгидрола (добензо- γ -пиранола) с испытуемым гликозидом в присутствии уксусной кислоты ледяной и последующем добавлении нескольких капель серной (или фосфорной) кислоты появляется красное окрашивание.

Аналогичную цветную реакцию дает антрон. Методика основана на образовании фурфурола или его производных из сахарных компонентов под действием серной кислоты концентрированной. Фурфурол с ан-

троном затем дает продукт конденсации, окрашенный в зеленый или сине-зеленый цвет:



Испытание на чистоту. Чистота характеризуется по различным физико-химическим параметрам (удельное вращение, ИК- и УФ-спектры, $T_{пл}$). Кроме того, регламентировано содержание влаги (способствует гидролизу гликозидной связи и изомеризации), сульфатной золы и тяжелых металлов (факторы, катализирующие окисление ЛС). Для оценки доброкачественности инъекционных растворов дополнительно оценивают их прозрачность и цветность.

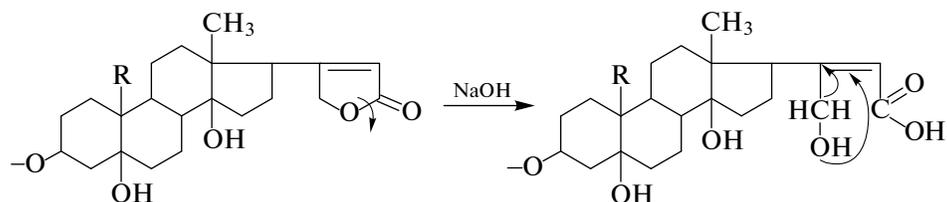
Особое внимание обращают на наличие примесей посторонних гликозидов. Это относится прежде всего к ЛС, полученным из растений, содержащих несколько сходных по структуре сердечных гликозидов. Примесь посторонних стероидов обнаруживают с помощью бумажной хроматографии по величине R_f (отношение пути, пройденного центром хроматографической зоны, к пути, пройденному фронтом растворителя) и флюоресценции пятен.

Несовместимость гликозидов сердечного действия

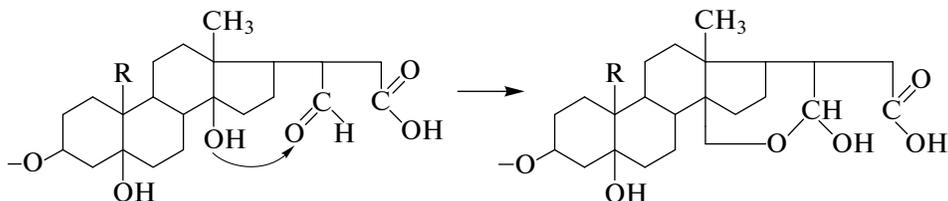
С кислотами и соединениями, дающими кислую реакцию среды, происходит гидролиз по гликозидной связи (отщепление сахаров). Реакция проходит без видимых внешних изменений (с аскорбиновой кислотой и другими витаминами кислой реакции среды), но с потерей фармакологической активности.

Со щелочами и соединениями, дающими щелочную реакцию среды (NaHCO_3 , барбитал натрия и др.), не происходит гидролиз гликозидной связи, а идет алломеризация с образованием неактивного гликозида (расщепляется лактонное кольцо), при этом образуется неактивный изоагликон.

На первой стадии происходит расщепление β, α -ненасыщенного лактонного кольца с образованием соответствующей оксикислоты:



Затем происходит образование полуацетала:



Далее образовавшаяся γ -кислота способна образовывать внутренний сложный эфир (лактон), что приводит к созданию новой циклической системы (лактонизация):



Образовавшийся неактивный изоагликон имеет УФ-спектр, который резко отличается от нативного гликозида (возможность оценки чистоты методом УФ-спектрофотометрии).

Гликозиды несовместимы с дубильными веществами (например, отвар толокнянки и др.), **препаратами валерианы** (уменьшение фармакологической активности сердечных гликозидов), **производными барбитуровой кислоты** (уменьшение амплитуды сердечных сокращений), **диуретиками** (усиление действия сердечных гликозидов, гипокалиемия).

Соли тяжелых металлов осаждают сердечные гликозиды из растворов.

Нагревание — карденолиды разлагаются при нагревании.

Методы количественного определения кардиоактивных стероидов

Кардиоактивные стероиды — терапевтически важная группа веществ. Для понимания роли этих соединений в жизни растений проводили исследования их метаболизма в живом организме. Результаты этих исследований позволили успешно применять их в медицине (налажен выпуск сердечных гликозидов промышленностью). Однако для безопасного использования этих веществ необходимо проводить стандартизацию не только самих ЛС, но и природных источников (лекарственного растительного сырья) всевозможными методами количественного определения.

До настоящего времени количественную оценку кардиоактивных стероидов проводят в основном с помощью биологических тестов на животных (ГФ). Биологические методы трудоемки, длительны, плохо воспроизводимы, малодостоверны (ошибки в пределах 10–20%). Результаты биологического анализа зависят от индивидуальных особенностей животных и не позволяют получать объективную качественную и количественную информацию о действующем веществе.

Стандартизация сердечных гликозидов с помощью биологического метода основана на способности карденолидов вызывать в токсических дозах остановку сердца животных в стадии систолы. Их активность оценивают по сравнению с активностью стандартных образцов и выражают в единицах действия (ЕД): кошачьих (КЕД), лягушачьих (ЛЕД) или голубиных (ГЕД).

В настоящее время разработано много методик, в основе которых лежит титриметрическое, фотометрическое, флуориметрическое и полярографическое определение кардиостероидов. Эти методы следует рассматривать как вспомогательные, так как их результаты необходимо сопоставлять с данными биологической стандартизации.

Кислотно-основное титрование в неводной среде (подгруппа строфанта). И. А. Казаринов и Н. П. Дзюба предложили объемный метод, основанный на способности альдегидной группы при С10 (агликон строфантидина) образовывать оксим при взаимодействии с гидроксиламином в среде диэтиламина. Диэтиламин связывает хлороводородную кислоту, образующуюся при оксимировании, а избыток его титруют хлорной кислотой. Ошибка метода составляет 0,7–2,6%. Хотя метод быстр в исполнении, он не нашел распространения, так как пригоден только для анализа стандартных образцов. Метод требует тщательной очистки реактивов от соединений, содержащих карбонильные группы.

УФ-спектрофотометрия — используют в анализе сырья и стандартного образца при 217–219 нм.

Фотометрический метод:

- ланатозид Ц (целанид) — с ксантгидроловым реактивом;
- реактив Татъе (2,4-динитродифенилсульфон) рекомендован для анализа сырья и ЛС.

Хроматографические методы — ВЭЖХ, ГХ.

Флуориметрические методы анализа основаны на способности сердечных гликозидов флуоресцировать под действием сильных кислот и окислительных агентов после кратковременного облучения УФ-светом. Так, при действии на гитоксин фосфорной кислоты концентрированной образуется диангидрогитоксин, который под влиянием УФ-лучей флуоресцирует. При этом интенсивность флуоресценции пропорциональна концентрации гликозида, что позволяет проводить количественную оценку.

Хранение. В хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, в сухом, предохраняющем от света месте.

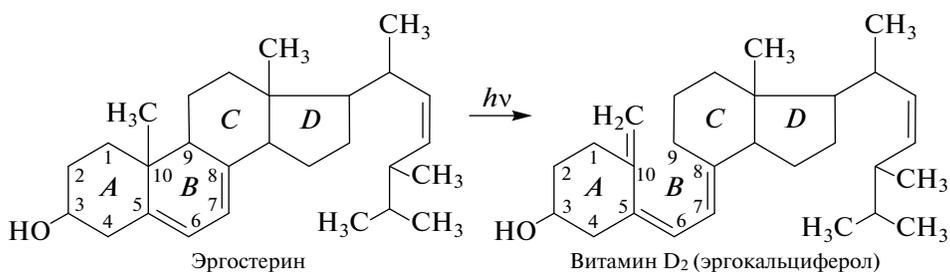
Циклогексанолэтиленгидриндановые соединения (витамины группы D)

Витамин D (кальциферол, антирахитический витамин) существует в виде нескольких соединений, различающихся по химическому строению и биологической активности. Для человека и животных активными веществами

считают 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 — эргостерин и холестерин соответственно.

В 1924 г. А. Гесс и М. Вейншток, а также независимо Г. Стинбок из растительных масел и продуктов питания после воздействия УФ-излучением с длиной волны 280–310 нм получили активное соединение, предотвращающее развитие рахита у детей. Оказалось, что это действие оказывает 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 назван витамином D_2 , или кальциферолом. В 1956 г. Международная комиссия по химической номенклатуре предложила для витамина D_2 новое название — эргокальциферол.

С химической точки зрения эргостерин — одноатомный ненасыщенный циклический спирт, в основе структуры которого лежит конденсированная кольцевая система циклопентанпергидрофенантрена. Под действием УФ-излучения эргостерин через ряд промежуточных продуктов (люмистерин, тахистерин) превращается в витамин D_2 :



Как видно, витамин D_2 образуется из эргостерина в результате разрыва между C_9 и C_{10} углеродными атомами кольца B под действием УФ-излучения. В дальнейшем установлено, что для более рационального получения витамина D_2 (эргокальциферола) на первом этапе необходимо УФ-облучение при длине волны 255–313 нм, а на втором — нагревание превитамина D до образования витамина D_2 .

В 1936 г. в лаборатории А. Виндауса было выделено активное в отношении рахита соединение из рыбьего жира и названо витамином D_3 . Предшественник витамина D_3 — 7-дегидрохолестерин, который при УФ-облучении превращается в активный витамин D_3 :

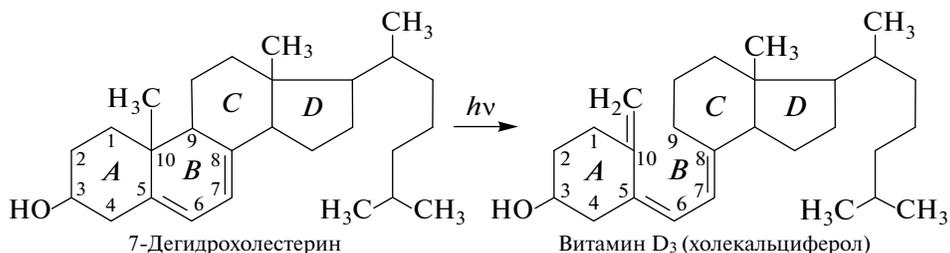
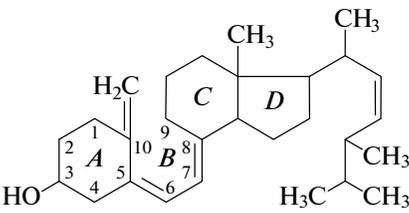
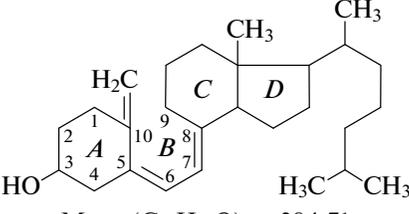


Таблица 8.9

Лекарственные средства витаминов D₂ и D₃

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Эргокальциферол (<i>Ergocalciferol</i>). Витамин D₂ Секо-9,10-эргостатетраен-5,7,10(19),22-ол-3β-(5Z,7E,22E)</p>  <p>М. м. (C₂₈H₄₄O) — 396,72</p>	<p>Бесцветные или слегка желтоватые кристаллы без запаха или почти без запаха. Практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле, хлороформе, ацетоне и эфире. Удельное вращение от +103° до +107°</p>
<p>Холекальциферол (<i>Colecalciferol</i>). Витамин D₃ Секо-9,10-холестатриен-5,7,10(19)-ол-3β-(5Z,7E)</p>  <p>М. м. (C₂₇H₄₄O) — 384,71</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле, хлороформе и эфире. Удельное вращение от +105° до +112°</p>

Отмечено, что благодаря наличию холестерина и 7-дегидрохолестерина в составе липидов кожи человека есть возможность синтеза витамина D₃ при облучении поверхности тела солнечном светом или лампой ультрафиолетового излучения. Этим приемом широко пользуются при лечении рахита у детей.

Описание витаминов D₂ и D₃ представлено в табл. 8.9.

Физические свойства

Витамины D₂ и D₃ — бесцветные кристаллы с температурой плавления 115–117 °С, нерастворимые в воде, но растворимые в жирных маслах, хлороформе, эфире.

Характеризуются специфическими ИК-спектрами, поглощают в УФ-свете ($\lambda_{\max} = 265 \text{ нм}$), обладают оптической активностью.

Метод УФ-спектрофотометрии применим для оценки чистоты ЛС и количественного определения (холекальциферола) с использованием стандартного образца.

Методы анализа качества

Оценка подлинности основана на подтверждении наличия специфических функциональных групп. Так, стероидная часть молекулы обуславливает реакцию Либермана. Вещества растворяют в хлороформе, добавляют уксусный ангидрид, содержащий небольшое количество серной кислоты. После энергичного встряхивания образуется ярко-красное окрашивание, которое быстро превращаются в фиолетовое, затем синее и, наконец, зеленое. Эти изменения связаны с процессами окисления и дегидратации молекул.

Специфическое испытание на холекальциферол, согласно МФ, проводят при растворении его в дихлорэтаноле — появляется желто-оранжевое окрашивание. В отличие от витамина D₃, эргокальциферол в среде этанола при добавлении серной кислоты концентрированной дает красное окрашивание.

Кроме того, эргокальциферол дает различные цветные реакции. С сурьмой треххлористой в хлороформе появляется оранжевое окрашивание, которое постепенно становится розовым (МФ). Эта реакция специфична и в присутствии витамина А, который с этим же реактивом дает синее окрашивание. Известны и другие нефармакопейные реакции, например с пирогалловой кислотой, трихлоруксусной кислотой, сахарозой, ароматическими альдегидами и др. Все эти реакции можно использовать как для качественного, так и для количественного определения (ФЭК).

Витамины группы D за счет наличия спиртового гидроксильного в положении С3 стероидного цикла образуют сложные эфиры (ацетаты, бензоаты и др.), характеризующиеся определенной температурой плавления.

Хранение. Хранят в герметически закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в инертной атмосфере (азот), не содержащей кислорода воздуха, в прохладном месте. Даже при отсутствии света ЛС постепенно разрушаются во влажной атмосфере, разрушение ускоряется при повышении температуры. Хранят при температуре 2–8 °С.

Производные фенолов, хинонов, ароматических кислот, фенолокислот, ароматических аминокислот

Группа фенолов

Термин «фенолы» происходит от названия бензола «фен», что означает «светящиеся» ароматические вещества. Фенолы рассматривают как ароматические спирты, у которых одна или несколько гидроксильных групп связаны непосредственно с ароматическим ядром. Этим обусловлены главные отличия фенолов от алифатических спиртов.

Простые фенолы, содержащие в молекуле один или более фенольных гидроксильных групп (фенол, резорцинол), применяются в качестве антисептических средств, вызывают у микроорганизмов денатурацию белков, нарушают коллоидное состояние клеток, растворяются в липидах мембран и увеличивают их проницаемость, воздействуют на окислительно-восстановительные процессы. На слизистые оболочки и кожу фенолы оказывают прижигающее и раздражающее действие, легко всасываются через слизистые оболочки и кожу, хорошо адсорбируются пищевыми продуктами. Выводятся почками, окрашивая мочу в темно-коричневый или зеленый цвет.

Фенолы содержатся в лекарственных средствах как природного, так и синтетического происхождения с различным фармакологическим действием (морфина гидрохлорид, рутозид, гексэстрол, пиридоксина гидрохлорид и др.), но не несут самостоятельной фармакофорной функции. Свойства ЛС группы фенолов представлены в табл. 9.1.

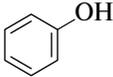
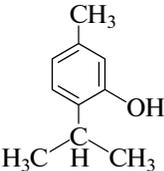
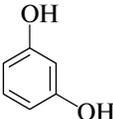
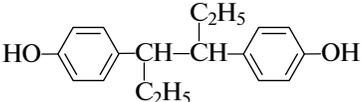
Способы получения

Получают фенолы как из природных источников, так и синтетически. Природными источниками получения фенолов являются каменный уголь и нефть. При коксовании угля образуется каменноугольная смола. Ее разделяют перегонкой на фракции, из одной фракции ($T_{\text{кип.}} = 170\text{--}250\text{ }^{\circ}\text{C}$) извлекают фенол и ряд его гомологов.

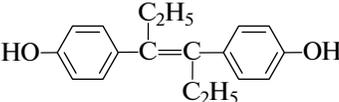
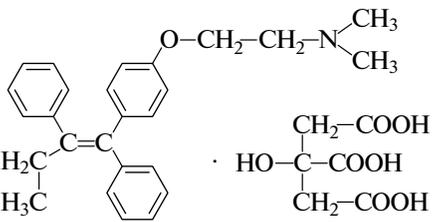
Значительную часть фенолов получают синтетически. Основные способы получения основаны на введении гидроксильной группы в бензольное кольцо.

Таблица 9.1

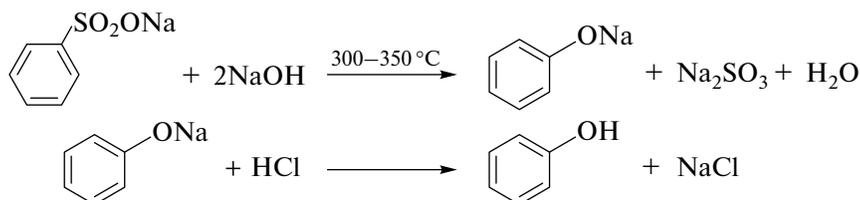
Лекарственные средства группы фенолов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Фенол (<i>Phenolum</i>)</p>  <p>М. м. (C₆H₆O) — 94,1</p>	<p>Бесцветные кристаллы или кристаллическая масса со своеобразным запахом. На воздухе постепенно розовеет. Гигроскопичен. Растворим в воде; легко растворим в спирте, глицерине, метиленхлориде.</p> <p>Температура затвердевания 39,5 °С.</p> <p>Антисептическое средство, консервант, дезинфицирующее, бактерицидное</p>
<p>Тимолол (<i>Thymolum</i>). Тимол</p> <p>2-Изопропил-5-метилфенол</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₄O) — 150,22</p>	<p>Крупные бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом. Летуч с водяным паром. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, эфире, жирных маслах и уксусной кислоте ледяной. $T_{пл.} = 48-52\text{ °С}$.</p> <p>Противоглистное средство</p>
<p>Резорцинол (<i>Resorcinolum</i>). Резорцин</p> <p>1,3-Дигидрооксibenзол</p>  <p>М. м. (C₆H₆O₂) — 110,1</p>	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Под влиянием света и воздуха постепенно окрашивается в розовый цвет. Очень легко растворим в воде и спирте 95%, легко растворим в эфире, мало растворим в хлороформе.</p> <p>pH 4,5–6,5.</p> <p>УФ-спектр раствора 0,003% имеет максимум поглощения при $275 \pm 2\text{ нм}$.</p> <p>$T_{пл.} = 109-112\text{ °С}$.</p> <p>Антисептическое, противомикробное средство, фунгицид</p>
<p>Гексэстрол. Синэстрол (<i>Synoestrolum</i>)</p> <p>Мезо-3,4-ди-(<i>n</i>-оксифенил)-гексан</p>  <p>М. м. (C₁₈H₂₂O₂) — 270,37</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок.</p> <p>Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте 95%, эфире, мало растворим в хлороформе, умеренно растворим в персиковом масле.</p> <p>$T_{пл.} = 184-187\text{ °С}$.</p> <p>Аналог эстрогенов нестероидной структуры</p>

Окончание таблицы 9.1

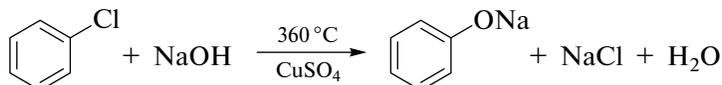
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Диэтилстильбэстрол (<i>Diaethylstilboestrolum</i>) (E)-4,4'-(1,2-Диэтилэтен-диил-1,2) дифенол</p>  <p>М. м. (C₁₈H₂₀O₂) — 268,4</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Растворим в спирте 95%, эфире, мало растворим в хлороформе. УФ-спектр раствора препарата 0,0006% имеет максимум поглощения при 242 нм. T_{пл.} = 168–174 °С. Аналог эстрогенов нестероидной структуры</p>
<p>Тамоксифена цитрат (<i>Tamoxifeni citras</i>) 2-[4-[(z)-1,2-Дифенилбут-1-энил]фенокси- N,N-метилэтанаминоцитрат</p>  <p>М. м. (C₃₂H₃₇NO₈) — 563,6</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в ацетоне и спирте 96%. УФ-спектр раствора препарата 0,002% имеет максимумы поглощения при 237 ± 2 нм и 275 ± 2 нм. Антиэстроген, блокирует рецепторы эстрогенов и таким образом тормозит прогрессирование опухолевого заболевания, стимулируемого эстрогенами</p>

1. *Щелочное плавление солей бензолсульфокислот* — наиболее старый промышленный способ синтеза фенолов. Метод заключается в сплавлении щелочных арилсульфонатов с твердыми гидроксидами калия или натрия:



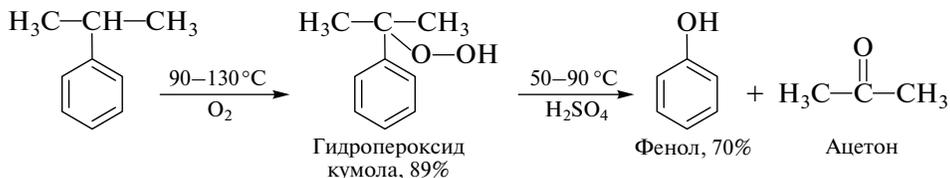
Основной недостаток — большое количество отходов, загрязняющих окружающую среду.

2. *Замещение галогена на гидроксил*. При нагревании хлорбензола с раствором натрия гидроксида водным 15–20% при 360–390 °С и давлении 280–300 атм. (катализатор — CuSO₄) образуется фенол:

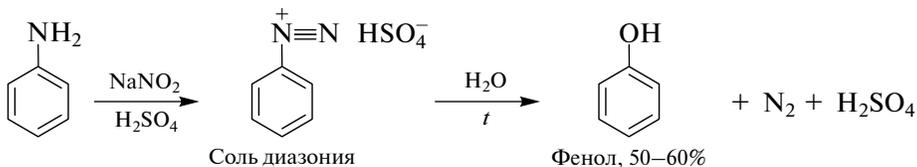


3. Наибольшее значение имеет экономичный промышленный способ получения фенола путем *окисления изопропилбензола (кумола)*.

Исходное вещество кумол окисляют кислородом воздуха при 100–130 °С до гидропероксида кумола, который далее разлагается серной кислотой разбавленной до фенола и ацетона:



4. *Замещение диазогруппы на гидроксил* — универсальный метод замены аминогруппы на гидроксил. Для этого первичную ароматическую группу переводят в диазогруппу, а затем ее замещают на гидроксильную:



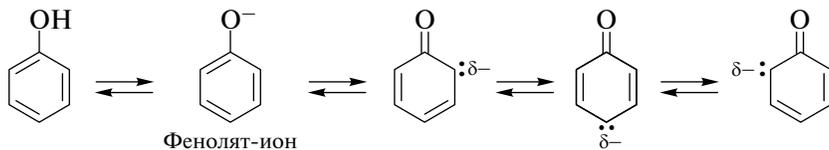
По этому способу фенол получается наиболее чистым, но из-за дороговизны промышленного значения не имеет.

Химические свойства и анализ качества

Реакционным центром в молекулах фенолов является фенольная гидроксильная группа и ароматическое кольцо, взаимно влияющие друг на друга.

Кислотные свойства. Фенольный гидроксил за счет *p,π*-сопряжения с кольцом является электронодонором. Сопряжение обуславливает дефицит электронной плотности на атоме кислорода, в результате протон гидроксильной группы становится более подвижным, благодаря чему фенолы и проявляют кислотные свойства.

Кислотность определяется образованием соответствующего аниона:



Чем стабильнее анион, тем сильнее кислота. Фенолы проявляют значительно большую кислотность, чем спирты и вода, однако они слабее угольной и карбоновых кислот, не окрашивают лакмус.

Значения pK_a следующие:

Фенол	9,89
Уксусная кислота	4,76
Угольная кислота	6,4
Резорцин	9,4

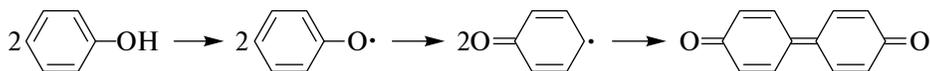
Внутри данной группы кислотность различна и зависит от количества гидроксильных групп у заместителей: электронодонорные замести-

Восстановительные свойства. Фенолы легко окисляются даже кислородом воздуха, поэтому при хранении фенолов возможно появление оттенков (розовый, желтый, бурый).

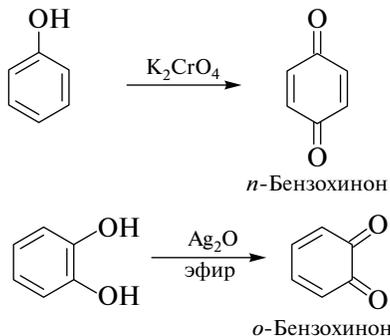
Двухатомные фенолы окисляются быстрее, чем одноатомные. Скорость окисления зависит также от pH среды. В щелочной среде окисление идет быстрее. Вследствие легкости окисления фармакопея вводит показатель — цветность.

Реакция окисления фенолов протекает сложно и характер продуктов зависит во многом от природы заместителей и самих окислителей.

Начальная стадия заключается в образовании феноксирадикала, который затем подвергается дальнейшим превращениям и приводит к образованию окрашенных хиноидных соединений:

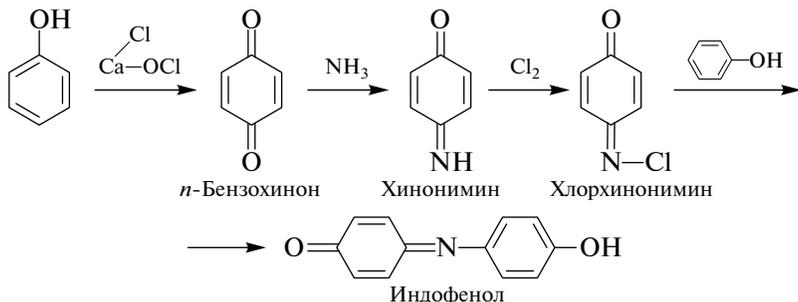


Можно представить схему окисления фенола и таким образом:

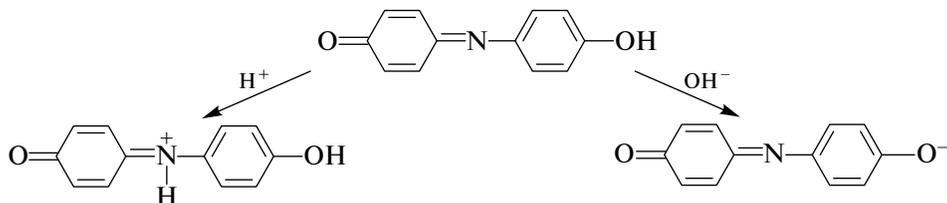


Резорцин окисляется с образованием сложной смеси продуктов, но без *m*-хинонов.

На способности препаратов окисляться основана одна из реакций подлинности — *индофеноловая проба*. В качестве окислителя используют хлорную известь, хлорамин, бромную воду. Фенол окисляется до хинона, который при взаимодействии с аммиаком превращается в хинонимин. Непрореагировавший фенол вступает в реакцию с фенолом с образованием индофенола. Реакции идут легко, если *o*- и *n*-положения не заняты.



Индофенол амфотерен и может образовывать хорошо диссоциируемые соли как с кислотами, так и с основаниями:



Соли имеют различную окраску (табл. 9.3).

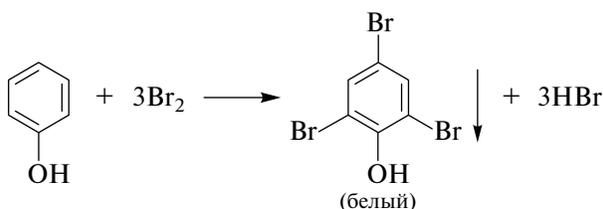
Таблица 9.3

Окраска индофенолов

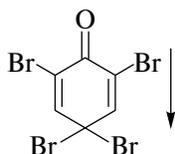
Лекарственное средство	Окраска	
	без добавления кислот	при добавлении кислот
Фенол	сине-зеленая	красная
Тимол	слабо-розовая	желтая
Резорцин	буровато-желтая	красная

Реакции электрофильного замещения. Гидроксильная группа, связанная с ароматическим ядром, в щелочном растворе сильнейший *o*- и *p*-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:

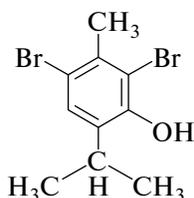


При избытке бромной воды образуется 2,4,4,6-тетра-бромциклогексадиен-2,5-он желтого цвета:



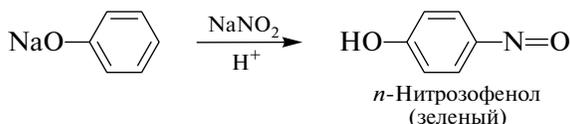
Наиболее легко идет галогенирование фенолов в щелочной среде, но в сильнощелочной среде фенол окисляется. Резорцин бромруется в кислой среде, образуя трибромрезорцин, который в воде растворим. Если

одно из положений занято (как у тимола), то образуется дибромпроизводное:

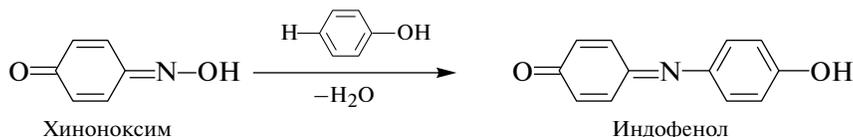


Реакции галогенирования используются также для количественного определения фенолов.

Нитрозирование. Нитрозореакция Либермана — это разновидность индофеноловой пробы. Реакцию проводят, как правило, не с самими фенолами, а с растворами фенолятов.

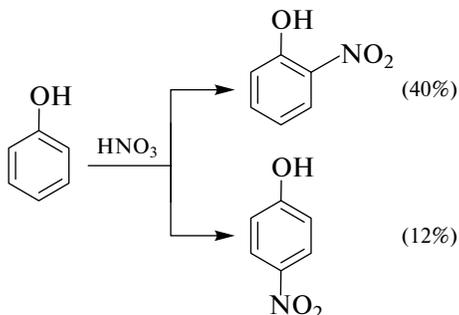


Нитрозогруппа усиливает подвижность водорода у фенольного гидроксила, происходит изомеризация. Образующийся хиноноксим конденсируется с непрореагировавшим фенолом в кислой среде:



Индофенолы, полученные по реакции Либермана, тоже имеют различную окраску (табл. 9.4).

Нитрование. Фенолы нитруются азотной кислотой 20% при комнатной температуре с образованием смеси *o*- и *p*-нитрофенола:



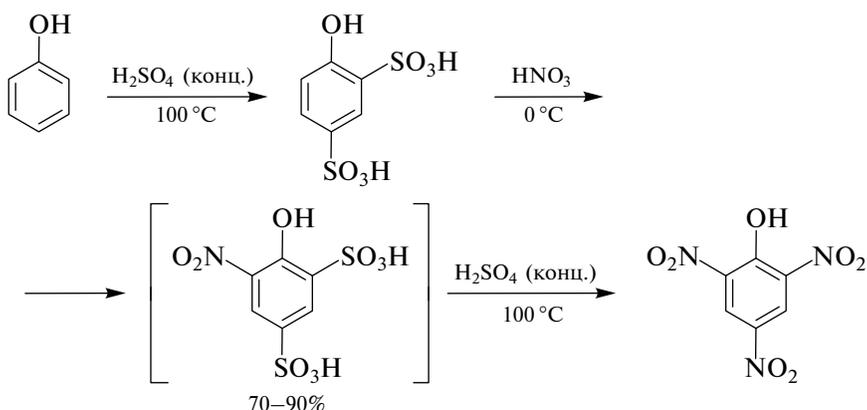
Даже в таких мягких условиях нитрование сопровождается окислением фенолов. Поэтому для получения 2,4,6-тринитрофенола (пикриновой кислоты) используют видоизмененный способ нитрования.

Таблица 9.4

Окраска индофенолов, полученных по реакции Либермана

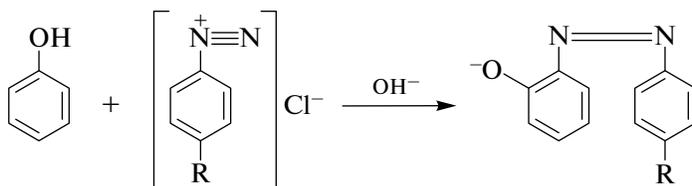
Лекарственное средство	Окраска индофенола	
	без добавления щелочи	после добавления щелочи
Фенол	вишнево-красная	темно-зеленая
Тимол	сине-зеленая	фиолетовая
Резорцин	фиолетово-черная	фиолетовая
Синэстрол	красно-фиолетовая	вишневая

Фенол сначала превращают в дисульфоновую кислоту, а затем нитруют азотной кислотой (повышается устойчивость к окислению).

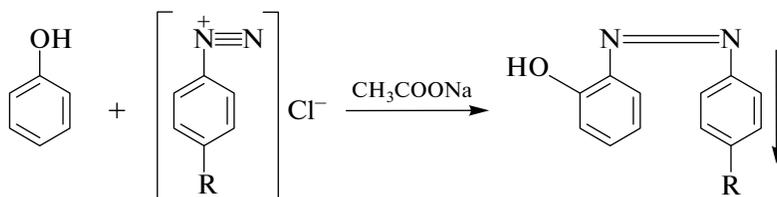


Реакции сочетания фенолов с солью диазония в щелочной среде.

Фенолы легко вступают в эту реакцию, образуя азокрасители, имеющие в щелочной среде окраску от оранжевой до вишнево-красной:

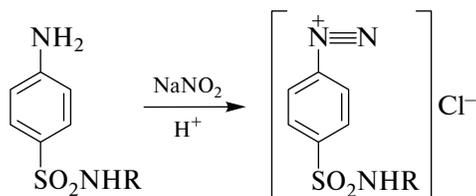


При сочетании фенолов в слабощелочной среде (в среде натрия ацетата) выпадает окрашенный от желтого до коричневого цвета осадок:

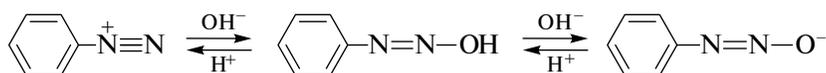


Это общая реакция на фенолы, не имеющие заместителей в *o*- и *n*-положениях. Легче сочетание происходит в *n*-положении из-за образования длинной цепи сопряженных связей.

Образование соли диазония происходит в кислой среде:



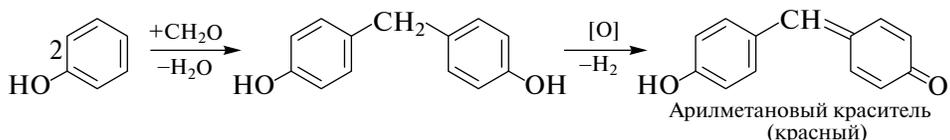
В щелочной среде при pH ~ 10 соль диазония инактивируется вследствие образования диазотат-иона:



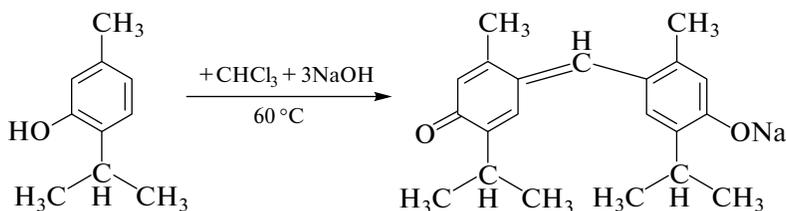
Из-за неустойчивости реактив готовят непосредственно перед использованием.

Реакции окисления и конденсации. Для подтверждения подлинности как открытого, так и заблокированного фенольного гидроксила в анализе широко используются реакции окисления и конденсации.

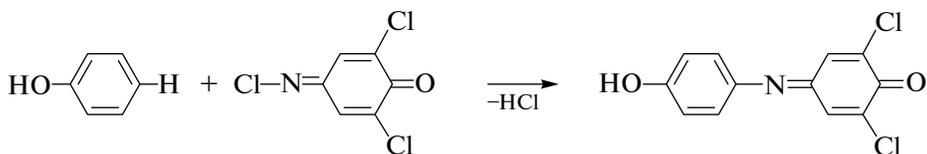
Образование арилметановых красителей происходит при конденсации фенолов с альдегидами, ангидридами кислот, кетонами:



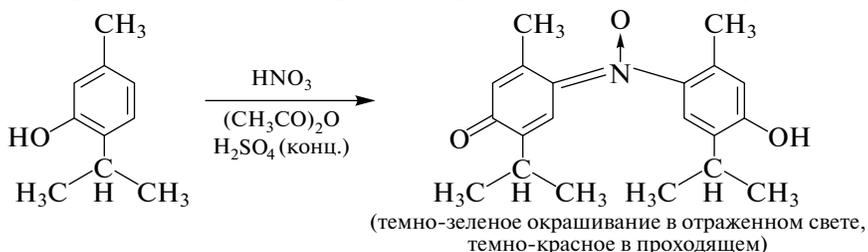
Для тимола предлагается реакция конденсации с хлороформом в щелочной среде. Продукт реакции окрашен в красно-фиолетовый цвет:



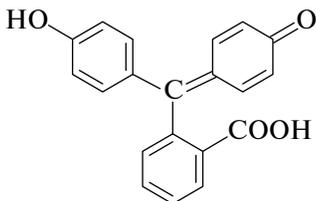
Характерна реакция конденсации с 2,6-хлорхинонхлоримидом для фенолов со свободным *n*-положением, при этом образуется индофенол:



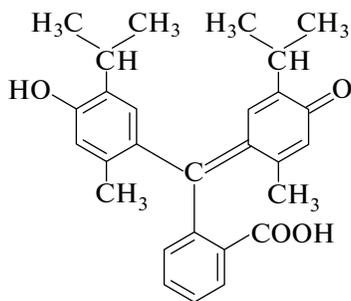
Образование производного индофенола возможно при нитровании тимола в среде уксусного ангидрида и серной кислоты концентрированной:



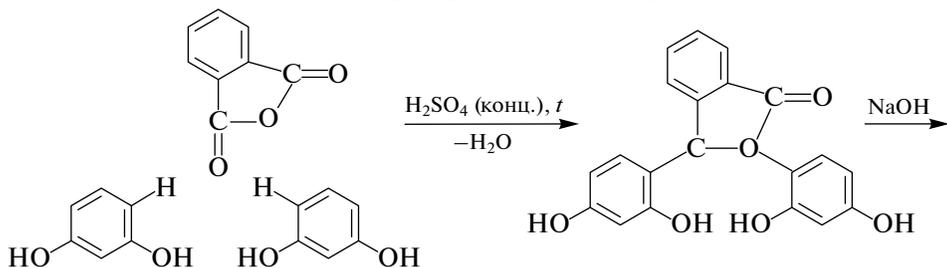
Часто используются реакции конденсации фенолов с лактонами. Например, при конденсации фенола с фталевым ангидридом образуется фенолфталеин, который используют как индикатор, дающий в щелочной среде малиновую окраску:

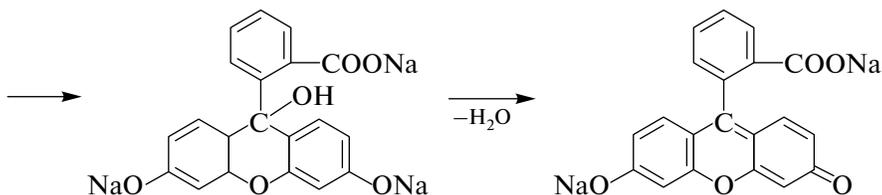


С тимолом получается тимолфталеин — индикатор, окрашенный в щелочной среде в синий цвет:



Флуоресцеин образуется при сплавлении резорцина в фарфоровом тигле с избытком фталевого ангидрида в присутствии нескольких капель серной кислоты концентрированной. Полученный плав желто-красного цвета после охлаждения выливают в разбавленный раствор щелочи. Появляется интенсивно-зеленая флуоресценция флуоресцеина:





Анализ чистоты. Прозрачность и цветность растворов субстанций определяется эталонным способом. Индикаторным методом проверяется кислотность и щелочность. Регламентируется масса сухого остатка после высушивания навески препарата в сушильном шкафу, для тимолола — на водяной бане.

В резорцине определяется недопустимая примесь пирокатехина по реакции со свинца ацетатом. Другая примесь резорцина — фенол — обнаруживается по характерному запаху. Для этого лекарственное средство с небольшим количеством воды нагревают на водяной бане.

Спектрофотометрически контролируют 4,4-дигидроксистильбен и родственные эфиры в диэтилстильбэстроле. Оптическая плотность раствора испытуемого препарата 1% в спирте не должна быть более 0,5 при длине волны 325 нм.

Методом ТСХ оцениваются посторонние примеси в резорцине (не более 0,3%), диэтилстильбэстроле (не более 0,5%). Допускается в препарате одно постороннее пятно, величина и интенсивность окраски которого не должны превышать таковые у пятна свидетеля.

Родственные примеси в тимоле (не более 1%) контролируются методом газовой хроматографии. Сравнивают сумму площадей всех пиков (кроме основного) с площадью основного пика.

Обнаружение родственных примесей в тамоксифене цитрате проводят методом ВЭЖХ. Любая единичная примесь не должна быть более 0,3%, а сумма всех примесей — не более 0,5%.

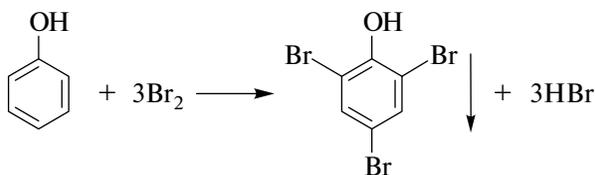
Количественное определение. Для количественного определения фенолов используется метод броматометрии как прямой способ (тимол), так и обратный (фенол, резорцин, гексэстрол).

Прямой способ: навеску тимола растворяют в растворе натрия гидроксида, добавляют калия бромид, хлороводородную кислоту разведенную, индикатор метиловый оранжевый и титруют раствором калия бромата до исчезновения розового окрашивания (к концу титрования прибавляют еще 2 капли индикатора). Параллельно проводят контрольный опыт.

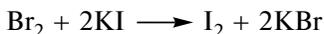
Обратный способ: в склянку с притертой пробкой помещают приготовленный раствор препарата, избыток титрованного раствора калия бромата, калия бромида, хлороводородную кислоту концентрированную. Закрывают пробкой. Выдерживают 30 мин, периодически перемешивая. Оставляют в темном месте на 15 мин.



Выделившийся в результате реакции бром расходуется на галогенирование фенола:



Затем к реакционной смеси прибавляют раствор калия йодида и хлороформ.



Выделившийся йод оттитровывают раствором натрия тиосульфата. Индикатор — крахмал. Параллельно проводят контрольный опыт.

Следует помнить, что на процесс бромирования влияют длительность реакции и концентрация кислоты.

Молярные массы эквивалентов следующие:

Фенол	1/6 М. м.
Резорцин	1/6 М. м.
Тимол	1/4 М. м.
Синэстрол	1/8 М. м.

Тамоксифена цитрат количественно определяют кислотно-основным титрованием в неводной среде. Навеску препарата растворяют в протонном растворителе — уксусной кислоте ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. $M(1/z) = 1 \text{ М}$.

Ацелирование применяется для количественного определения гексэстрола и диэтилстильбэстрола. Навеску препарата помещают в колбу с избытком уксусного ангидрида и нагревают с обратным холодильником в течение 45 мин в присутствии пиридина (реакцию см. «Спирт этиловый»). Затем в реакционную среду добавляют воду — непрореагировавший уксусный ангидрид гидролизует. Образовавшуюся уксусную кислоту оттитровывают титрованным раствором натрия гидроксида. Индикатор — фенолфталеин.

Проводят контрольный опыт. Молярная масса эквивалента равна 1/2 молярной массы препарата.

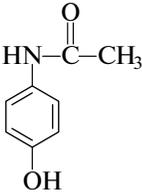
Производные *p*-аминофенола

К данной группе относится лекарственное средство парацетамол (табл. 9.5) из группы амидов. Принцип действия парацетамола основан на подавлении синтеза простагландинов — ингибиторов воспалительных и болевых процессов в организме.

Парацетамол — многофункциональное соединение, так как его молекула наряду с фенольным гидроксилом содержит блокированную остатком уксусной кислоты первичную ароматическую аминогруппу (карбамидная

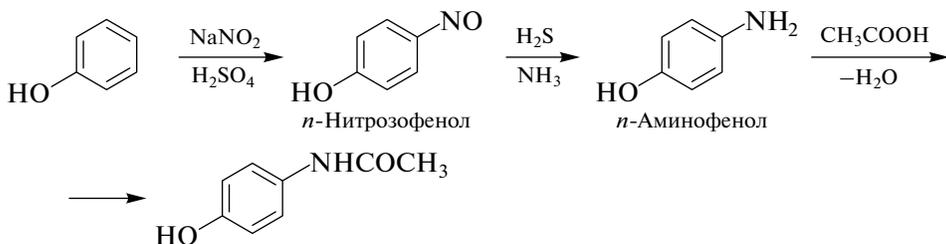
Таблица 9.5

Общие свойства парацетамола

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Парацетамол (<i>Paracetamolum</i>) N-(4-Гидроксифенил) ацетамид</p>  <p>М. м. (C₈H₉NO₂) — 151,17</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Умеренно растворим в воде, легко растворим в спирте 95%, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей. Водный раствор 0,05% имеет pH 5,4–6,5. $T_{пл.} = 168–172\text{ }^{\circ}\text{C}$ (в пределах 3 °C). УФ-спектр поглощения раствора препарата в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты и спирте 96% должны иметь максимум 249 нм. Жаропонижающее, болеутоляющее средство. Принцип действия основан на подавлении синтеза простагландинов, вследствие чего устраняются болевые симптомы и температурные реакции</p>

группа). Исходя из этого, анализ качества лекарственного средства базируется на свойствах каждой из функциональных групп и их сочетаниях.

Парацетамол получают синтетически из фенола, который нитрозируется натрия нитритом в кислой среде. Затем *n*-нитрофенол восстанавливается сероводородом в аммиачной среде до *n*-аминофенола и ацетилируется.

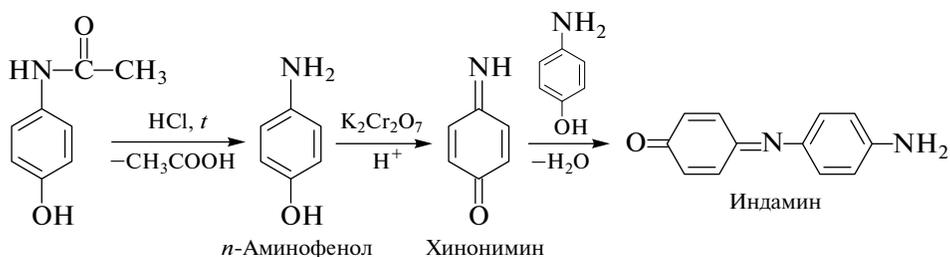


Химические свойства и анализ качества

Кислотные свойства. Препарат взаимодействует со щелочами, с солями тяжелых металлов — феноляты (реакция на фенольный гидроксил). Соль парацетамола с железа(III) хлоридом окрашена в сине-фиолетовый цвет.

Реакция окисления. При кипячении с хлороводородной кислотой разведенной парацетамол подвергается гидролитическому расщеплению с образованием уксусной кислоты и *n*-аминофенола. Последний окисляется калия дихроматом в хинонимин, который вступает во взаимодействие с непрореагировавшим *n*-аминофенолом. В результате реакции

образуется индаминовый краситель (по свойствам родственный индофенолу) фиолетового цвета:

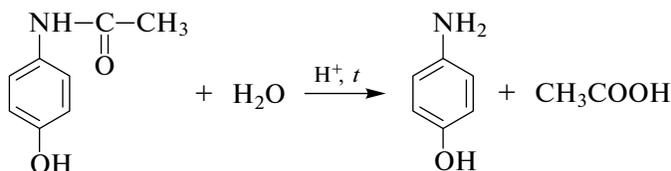


Образование азокрасителя. Реакция образования азокрасителя обусловлена фенольным гидроксилом. Препарат растворяют в щелочи, добавляют натрия ацетат и 1–2 капли свежеприготовленной соли диазония. Появляется красный осадок.

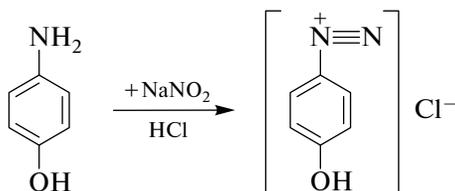
Азокраситель можно получить также после гидролиза карбамидной группы. С продуктом гидролиза *n*-аминофенолом взаимодействует натрия нитрит в кислой среде, образуется соль диазония. В качестве азосоставляющей можно использовать какой-либо фенол (например, β -нафтол).

Анализ чистоты. В парацетамоле регламентировано содержание примеси *n*-аминофенола (не более 0,005% в лекарственном средстве) и *n*-хлорацетанилида (не более 0,001%), которые определяют методом ВЭЖХ. ГФ допускает содержание примесей хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5% от массы навески.

Количественное определение парацетамола проводят с помощью метода нитритометрии. Предварительно лекарственное средство подвергают кислотному гидролизу при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч:



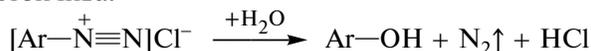
Затем титруют натрия нитритом, используя в качестве индикатора йодкрахмальную бумагу:



В точке эквивалентности натрия нитрит взаимодействует с калия йодидом, выделившийся йод окрашивает крахмал в синий цвет:



Реакция образования соли диазония идет во времени, поэтому особенностью нитритометрии является медленное титрование. Кроме того, соль диазония неустойчива:



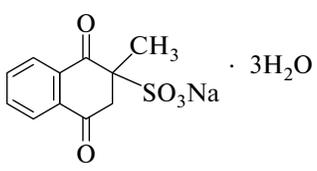
Для стабилизации соли диазония в реакционную среду добавляют калия бромид, а титрование проводят при температуре 18–20 °С. $M(1/z) = 1 \text{ М}$.

Производные хинона

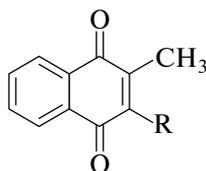
В данной группе рассматривается лишь синтетический препарат Викасол — водорастворимый витамин К (табл. 9.6).

Таблица 9.6

Лекарственное средство викасол

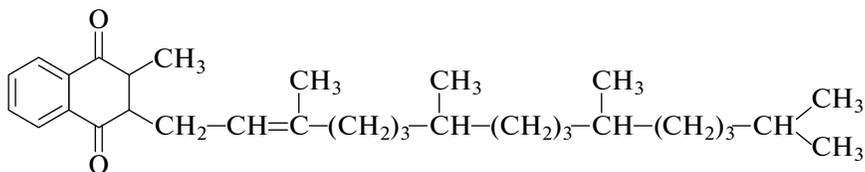
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Менадиона натрия бисульфит. Викасол (<i>Vikasolum</i>) 2,3-Дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия тригидрат</p>  <p>М. м. ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NaO}_5\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$) — 330,29</p>	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 95%, очень мало растворим в эфире.</p> <p>Препарат группы витамина К.</p> <p>Гемостатическое лекарственное средство и коагулянт. Кофактор синтеза протромбина и других факторов свертывания крови в печени, способствует нормализации процессов свертывания крови</p>

Витамин К — групповое название производных 2-метил-1,4-нафтохинонов с общей формулой:

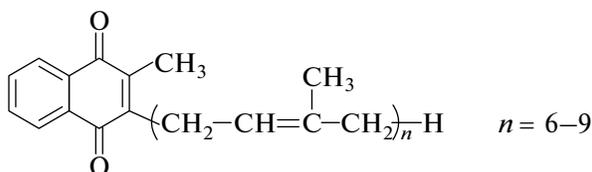


Это природные лекарственные витамины.

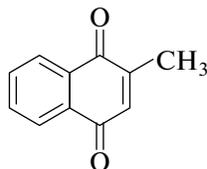
Витамин К₁ (филлохинон) — 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон. Вязкое маслообразное вещество желтого цвета. Широко распространен в природе, главным образом, в зеленых частях растений, особенно в листьях люцерны, шпината, каштана, цветной капусте.



Витамин К₂ (менахинон) — 2-метил-1,4-нафтохинон-3-дифарнизил. Кристаллическое вещество желтого цвета, нерастворимый в воде, легко растворим в органических растворителях. Продукт жизнедеятельности микроорганизмов пищевого тракта; выделен из гниющей рыбной муки. Синтезируется в тонком кишечнике, поступает в организм с продуктами питания: соя, свиная и гусиная печень, твердые сыры, яичный желток и творог.

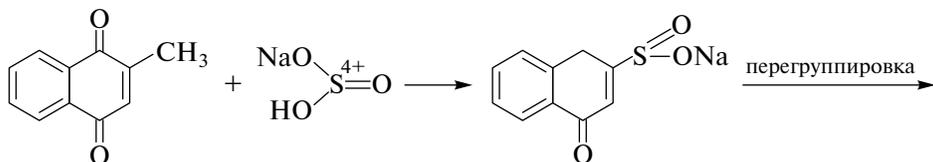


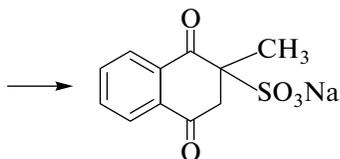
При изучении зависимости физиологической активности от структуры веществ витаминов группы К установлено, что К-витаминное действие обусловлено, главным образом, ядром метилнафтохинона. Данное соединение, названное витамином К₃, или менадионом, превосходило по активности природные витамины К, но оказалось очень токсичным и не нашло своего применения.



Менадион (витамин К₃)

В медицине широкое применение получил синтетический аналог витамина К₃ — менадиона натрия бисульфит. Это водорастворимый аналог К₃ был синтезирован А. В. Палладиным.





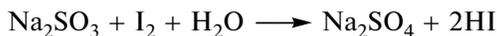
Подлинность менадиона натрия бисульфита определяется по сравнению ИК-спектров препарата и стандарта. УФ-спектры раствора препарата 0,0005% в воде имеют максимум 230 нм и 265 нм, а спектр раствор препарата 0,002% в воде — 305 нм.

Взаимодействие с кислотами и щелочами. Препарат лабилен под действием щелочей и кислот, что используется в анализе.

Взаимодействие со щелочами. При действии щелочи менадиона натрия бисульфит распадается на натрия сульфит и нерастворимый 2-метил-1,4-нафтохинон. Образовавшийся желтый осадок извлекают хлороформом, очищают от примесей и устанавливают температуру плавления (104–107 °С):

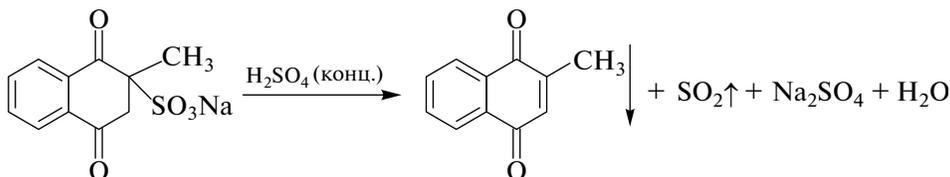


Натрия сульфит определяют после удаления избытка щелочи раствором йода по реакции обесцвечивания йода. Сам препарат с йодом не взаимодействует.



Реакция используется при определении примеси натрия бисульфита и для количественного анализа йодометрическим методом.

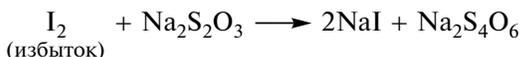
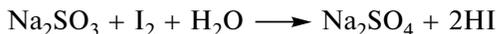
Взаимодействие с кислотами. При добавлении серной кислоты концентрированной к менадиона натрия бисульфиту ощущается запах сернистого газа:



Анализ чистоты. Неустойчивость менадиона натрия бисульфита в щелочной среде определяет требование ГФ к прозрачности и цветности при испытании на чистоту. Раствор препарата 2% должен выдерживать срав-

нение с эталоном 1 (прозрачность), при проверке цветности сравнение проводят с эталоном В₉.

Регламентируется примесь натрия сульфита (не более 2%). Определение проводят йодометрическим методом (обратный способ). Индикатор — крахмал:



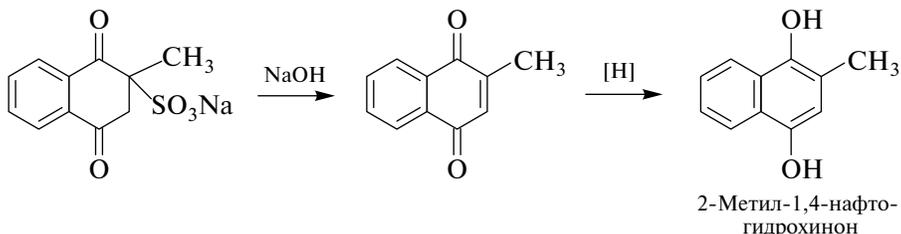
Содержание тяжелых металлов должно быть не более 0,001%.

Недопустимой примесью является 2-метил-1,4-дигидрокси-3-нафталин-сульфонат натрия, которую определяют по взаимодействию с *o*-фенантролином. Не должна появляться муть.

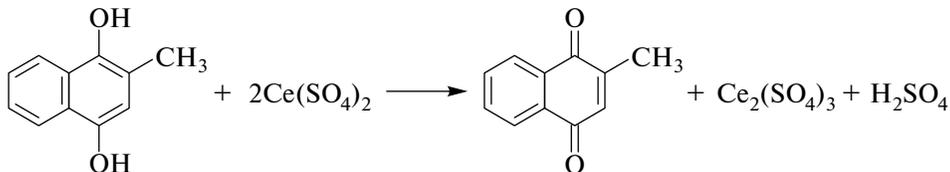
Посторонние примеси контролируют методом ТСХ. Пятна посторонних примесей на хроматограмме испытуемого раствора и раствора стандартного образца 2-метил-1,4-нафтохинона сравнивают по величине и интенсивности поглощения.

Количественное определение

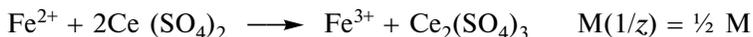
Цериметрический метод. Предварительно препарат переводят при действии щелочи в 2-метил-1,4-нафтохинон. Соединение извлекают хлороформом и восстанавливают водородом (образуется при действии хлороводородной кислоты на цинковую пыль) в 2-метил-1,4-нафтогидрохинон:



Титруют 2-метил-1,4-нафтогидрохинон 0,1 М раствором церия(IV) сульфата по индикатору ферроину:



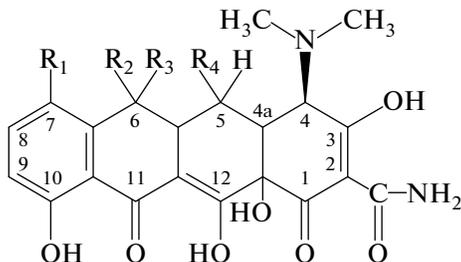
Индикатор содержит Fe^{2+} . При действии избыточной капли титранта происходит окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} , окраска меняется на зеленую:



Тетрациклины

Группа тетрациклинов включает ряд природных антибиотиков, к которым относятся тетрациклин, окситетрациклин, а также полусинтетические тетрациклины — тигециклин, доксициклин (см. табл. 9.4).

По химической структуре эти антибиотики близки между собой: в основе их молекул лежит конденсированная четырехъядерная система — гидронафтацен, а различаются заместителями в положениях C5, C6 и C7:



Первый антибиотик тетрациклинового ряда — ауреомицин — был выделен в 1948 г. Миссури Дуггар из актиномицета *Streptomyces ambofaciens*. В 1952 г. в нашей стране был получен аналог ауреомицина, который был назван биомицин. В дальнейшем биосинтетическим способом получены различные производные тетрациклина.

Тетрациклины относятся к антимикробным препаратам с широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, кислотоустойчивых палочек, риккетсий и крупных вирусов. Механизм противомикробного действия основан на способности антибиотиков проникать в бактериальные клетки и нарушать белковый синтез. Тетрациклины пришли на замену пенициллинам, к которым большинство микроорганизмов выработало устойчивость.

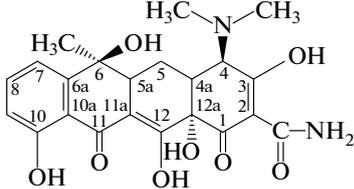
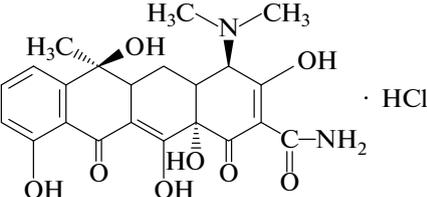
Структурное родство с антибиотиками тетрациклинового ряда имеет тигециклин — представитель нового класса полусинтетических антибиотиков глициндциклинов.

Тигециклин обладает широким спектром антимикробной активности, способен преодолевать два основных механизма резистентности к тетрациклинам («защиту рибосом» и эффлюкс) и характеризуется несравнимо большим потенциалом эффективного применения в современной клинической практике.

По химической структуре тетрациклины (табл. 9.7) принадлежат к ряду частично гидрированных производных нафтацена, содержащих несколько функциональных групп (фенольный, енольные и спиртовые гидроксилы, карбамидная группа, алифатическая аминогруппа, оксогруппа).

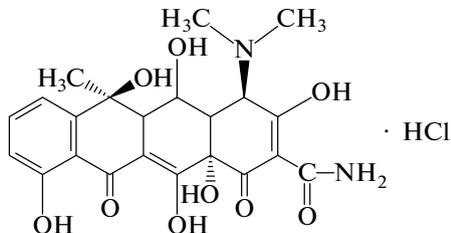
Тетрациклины рассматриваемой группы окрашены в желтый цвет. Окраска обусловлена наличием в их структуре хромофоров, благодаря чему тетрациклины способны поглощать как в УФ-, так и в видимой областях спектра (табл. 9.8). Характерные УФ-спектры используются

Лекарственные средства тетрациклинов

<p>Название (МНН, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Применение</p>
<p>Тетрациклин (<i>Tetracyclinum</i>) (4S,4aS,5aS,2aS)-3,6,10,12,12a-Пентогидрокси-4-(диметиламино)-6-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид</p>  <p>М. м. (C₂₂H₂₄N₂O₈) — 444,4</p>	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. При хранении на свету темнеет. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в спирте 95%. Удельное вращение от -260° до -280°. Удельный показатель поглощения раствора препарата при длине волны 380 нм должен быть не менее 380 и не более 410. рН 3,0–7,0 (ионометрически). Антибиотик</p>
<p>Тетрациклина гидрохлорид (<i>Tetracyclini hydrochloridum</i>) 4-Метиламино-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидро-3,6,10,12,12a-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₂₂H₂₄N₂O₈·HCl) — 480,6</p>	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Водные растворы становятся мутными при стоянии вследствие осаждения основания тетрациклина. Растворим в 10 ч. воды и 100 ч. спирта 95%. Антибиотик</p>

Окситетрациклина гидрохлорид
(*Oxytetracyclini hydrochloridum*)

4-Метиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,6,10,12,12а-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид гидрохлорид



М. м. (C₂₂H₂₄N₂O₉·HCl) — 496,9

Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Раствор при стоянии мутнеет. При хранении на свету темнеет.

Растворим в 3 ч. воды и трудно растворим в спирте 95%.

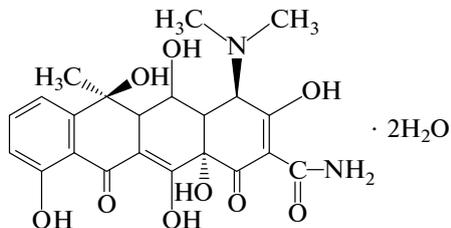
Удельное оптическое вращение от -188° до -200° .

Удельный показатель поглощения при 353 нм не менее 270 и не более 290.

Антибиотик

Окситетрациклина дигидрат
(*Oxytetracyclini dihydraz*)

4-Метиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,6,10,12,12а-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид дигидрат



М. м. (C₂₂H₂₄N₂O₉ · 2H₂O) — 496,5

Светло-желтый кристаллический порошок без запаха.

При хранении на свету темнеет.

Мало растворим в воде, легко растворим в разбавленных кислотах и щелочах.

Антибиотик

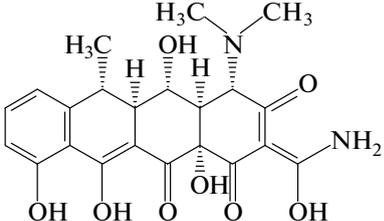
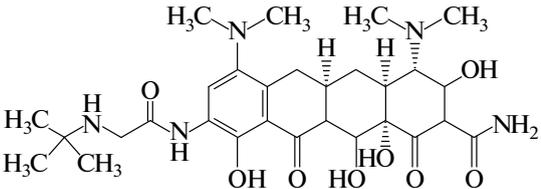
<p align="center">Название (МНН, русское). Химическая структура</p>	<p align="center">Физико-химические свойства. Применение</p>
<p align="center">Доксициклин (<i>Doxycyclinum</i>) 6-Дезокси-5-окситетрациклин (в виде гидрохлорида, моногидрата или гиклата)</p>  <p align="center">М. м. (C₂₂H₂₄N₂O₈) — 444,435</p>	<p>Желтый кристаллический порошок. Медленно растворим в 3 ч. воды. Удельное вращение от –105° до –120° Удельный показатель поглощения не менее 280 и не более 310 при длине волны 349 нм. рН 2,0–3,0 (ионометрически). Антибиотик</p>
<p align="center">Тигециклин (<i>Tigecyclinum</i>) N-[(5αR,6αS,7S,9Z,10αS)-9-[Амино(гидрокси)метилен]-4,7-бис(диметиламино)-1,10α,12-тригидрокси-8,10,11-триоксо-5,5α,6,6α,7,8,9,10,10α,11-декагидротетрацен-2-ил]-2-(<i>tert</i>-бутиламино)ацетамид</p>  <p align="center">М. м. (C₂₉H₃₉N₅O₈) — 585,65</p>	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Медленно растворим в воде (1 : 80). Антибиотик</p>

Таблица 9.8

**Спектральные характеристики некоторых лекарственных средств
(фенолов и тетрациклина)**

Лекарственное средство	Растворитель	Концентрация, %	λ_{max} , нм
Фенол	Водно-спиртовой раствор (1 : 2)	0,003%	270 ± 2 нм
Резорцин	Водно-спиртовой раствор (1 : 2)	0,003%	275 ± 2 нм
Гексэстрол	0,1 М раствор NaOH	0,0006%	240 ± 2 нм
Диэтилстильбэстрол	Спиртовой раствор	0,001%	262 ± 2 нм
Парацетамол	0,1 М раствор HCl в спирте	0,0005%	249 ± 2 нм
Тетрациклин	0,1 М раствор HCl	0,01%	220 ± 2 нм 265 ± 2 нм 335 ± 2 нм
Тамоксифен ацетат	Вода	0,002%	237 ± 2 нм 275 ± 2 нм

в анализе. Наличие в спектре определенных полос поглощения может указывать на определенные группы в структуре лекарственного средства. Характер спектра у производных фенола может изменяться в зависимости от pH раствора.

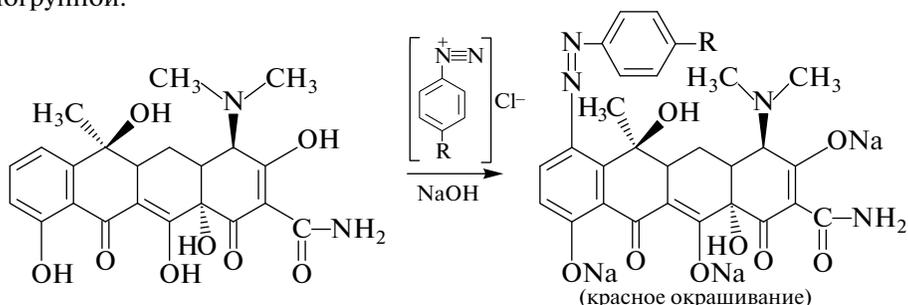
Кислотно-основные свойства. Тетрациклины являются амфотерными соединениями. Диметиламиногруппа обладает основными свойствами ($pK_{\text{BH}^+} = 9,2$), поэтому тетрациклины образуют соли с органическими и неорганическими кислотами. Реакция используется в количественном определении — кислотно-основное титрование в неводных средах.

За счет енольных и фенольных гидроксильных групп 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 железом(III) хлоридом.

Кроме того, можно провести ряд реакций на фенольный гидроксил, например реакцию образования азокрасителя.

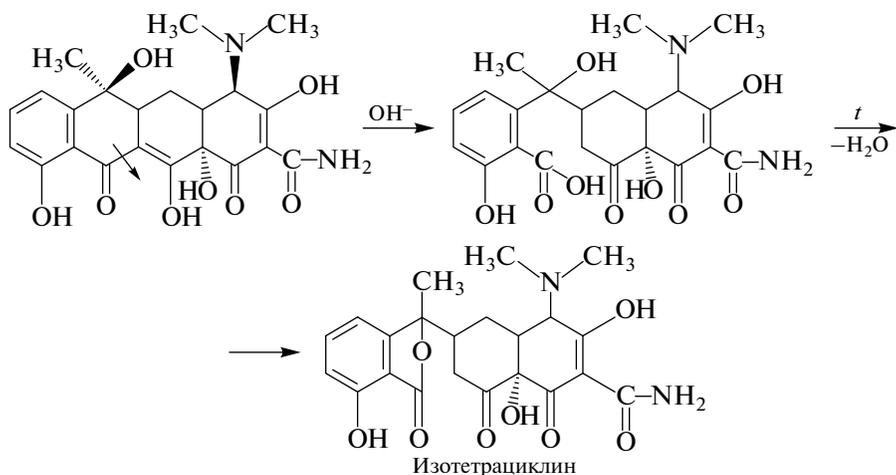
Образование азокрасителя. Тетрациклин растворяют в растворе натрия гидроксида и добавляют 1–2 капли соли диазония. Соль диазония из-за нестойкости готовят непосредственно перед проведением испыта-

ния, при этом используют соединения с первичной ароматической аминогруппой:

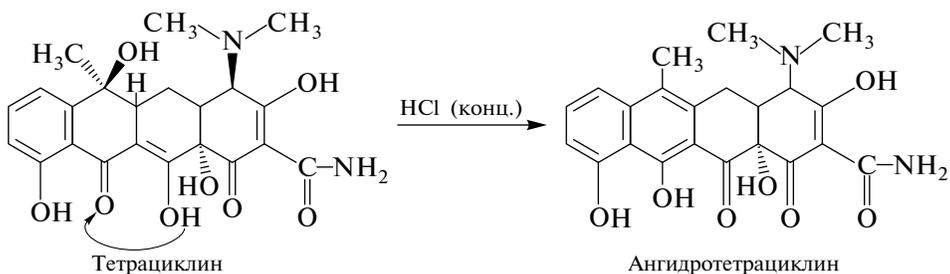


Данная реакция используется для качественного и количественного анализа (фотоэлектроколориметрический метод).

Реакция изомеризации под действием щелочи используется для идентификации и спектрофотометрического количественного определения тетрациклинов ($\lambda_{\max} = 380$ нм). В результате реакции происходит усиление желтого окрашивания флуорисцирующих продуктов:



Образование ангидротетрациклина. В сильноокислой среде, например при действии хлороводородной кислоты концентрированной, тетрациклины превращаются в ангидротетрациклины, которые имеют темно-желтую окраску ($\lambda_{\max} = 437$ нм) и желтую флуоресценцию в УФ-свете:



Реакция отличия тетрациклина от окситетрациклина. В присутствии серной кислоты концентрированной на первой стадии образуется ангидротетрациклин, а затем проходит реакция окисления с образованием окрашенных в различный цвет продуктов: тетрациклины — фиолетовое окрашивание, окситетрациклины — вишнево-красное.

Если к субстанции тетрациклина прибавить серную кислоту концентрированную, а затем добавить воду, то фиолетовое окрашивание становится темно-желтым. При добавлении капли раствора железа(III) хлорида 3% окраска переходит в коричневую.

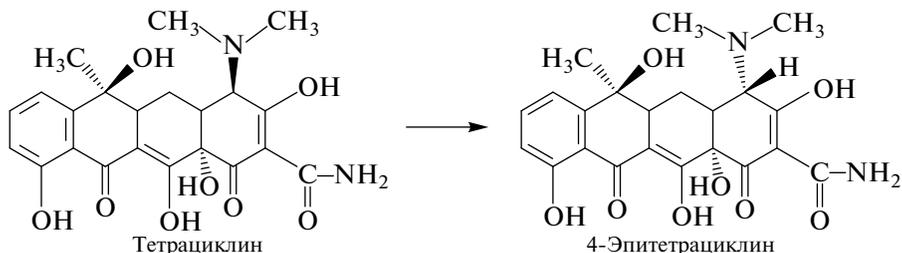
Для определения **подлинности** препаратов применяют тонкослойную хроматографию. На линию старта пластинки наносят испытуемый раствор препарата и стандартный образец. После хроматографирования пластинку просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Анализ чистоты. Препараты оптически активны, что используется для контроля чистоты. Определяют *удельное вращение* раствора субстанции 5% в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты.

Измеряют *удельный показатель поглощения* щелочных растворов при определенной длине волны (для тетрациклина — 380 нм).

Родственные примеси идентифицируются методом ВЭЖХ. Для проведения испытания готовят растворы испытуемого препарата, стандарта препарата, стандартов примесей: 4-эпитетрациклина гидрохлорида, ангидротетрациклина гидрохлорида, 4-эпиангидротетрациклина гидрохлорида. Сравниваются относительное время удерживания соединений и площади пиков примесей в растворах исследуемого препарата и стандартных образцов.

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:



При **хранении** препараты постепенно темнеют, что связано с окислением их кислородом воздуха. Наиболее легко окисление протекает в водных щелочных растворах.

Ароматические кислоты и аминокислоты

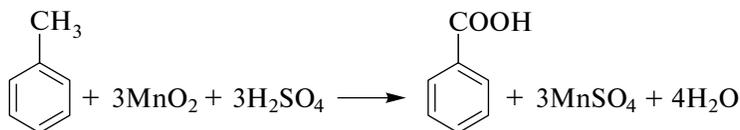
К данной группе лекарственных средств относятся бензойная кислота и ее натриевая соль, салициловая кислота и ее натриевая соль, сложные эфиры салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота); амиды салициловой кислоты (осалмид); производные *n*-аминосалициловой кислоты (натрия *n*-аминосалицилат); производные орто-замещенного амина (натрия диклофенак); ацетанилиды (лидокаин).

Среди них различаются лекарственные средства как природного происхождения (бензойная, салициловая кислоты), так и полученные синтетически.

Фармакологическое действие у перечисленных лекарственных средств разнообразное (табл. 9.9–9.13): антисептическое (бензойная кислота, натрия салицилат), противовоспалительное (ацетилсалициловая кислота, натрия диклофенак), желчегонное — осалмид, местноанестезирующее (бензокаин, прокаин).

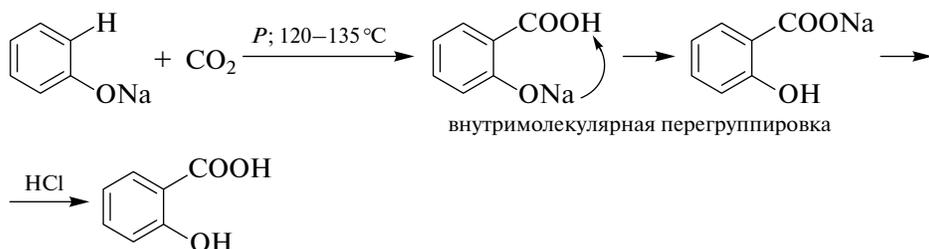
Способы получения

Бензойная кислота была открыта в бензойной камеди в 1608 г. В свободном состоянии она встречается в некоторых смолах и бальзамах, клюкве. Часто находится в виде эфира или амида. Получают окислением толуола.



Салициловая кислота широко распространена в природе. В свободном состоянии находится в листьях *Cassia acutifolia*, в цветках ромашки. В виде метилового эфира салициловая кислота содержится во многих эфирных маслах.

Впервые салициловая кислота была получена из гликозида салицина, содержащегося в коре ивы. От латинского названия ивы — *Salix* и произошло ее название. В настоящее время препарат получают синтетически путем непосредственного карбоксилирования фенолятов щелочных металлов (метод Кольбе–Шмидта):



Лекарственные средства группы ароматических кислот

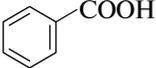
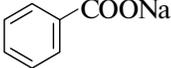
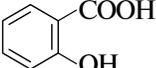
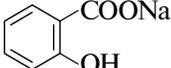
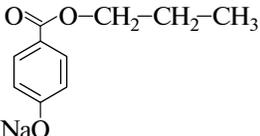
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
Бензойная кислота (<i>Acidum benzoicum</i>)  М. м. (C ₇ H ₉ O ₂) — 122,12	Бесцветные игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок. При нагревании возгоняется. Мало растворима в воде, растворима в кипящей воде и жирных маслах, легко растворима в спирте, хлороформе. Антисептическое средство, фунгицидное (противогрибковое) средство, консервант пищевых продуктов (E210)
Натрия бензоат (<i>Natrii benzoas</i>)  М. м. (C ₇ H ₉ NaO ₂) — 144,11	Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте. Отхаркивающее средство, консервант пищевых продуктов (E211)
Салициловая кислота (<i>Acidum salicylicum</i>)  М. м. (C ₇ H ₆ O ₃) — 138,13	Белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок без запаха. Летуч с водяным паром. При осторожном нагревании возгоняется. Мало растворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в спирте, эфире, умеренно растворима в хлороформе. Антисептическое, кератолитическое средство
Натрия салицилат (<i>Sodium salicylate</i>) 2-Гидроксibenзойная кислота моноватриевая соль  М. м. (C ₇ H ₅ NaO ₃) — 160,11	Белый кристаллический порошок или мелкие чешуйки. Легко растворим в воде, глицерине, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире. Противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее средство
Пропилпарабен. Натрия пропилпара- гидроксibenзоат (<i>Sodium propylis parahydroxybenzoas</i>) Натрия пропил(4-оксикарбонил)фенолят  М. м. (C ₁₀ H ₁₁ NaO ₃) — 202,18	Белый кристаллический порошок, гигроскопичен. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96%, практически нерастворим в метиленхлориде. Встречается во многих растениях и некоторых насекомых как природное соединение. В значительных количествах производится как консервант, обычно для косметических средств на водной основе. Как пищевая добавка (E218) используется в производстве мясных и кондитерских изделий. Антисептический и антигрибковый агент. Используется против грамположительных бактерий, реже против плесневых грибов и грамотрицательных бактерий

Таблица 9.10

Лекарственные средства амидов салициловой кислоты

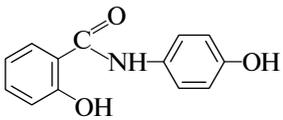
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Осалмид (<i>Osalmidum</i>). Оксафенамид <i>n</i>-Оксифенилсалициламид</p>  <p>М. м. (C₁₃H₁₁NO₃) — 229,25</p>	<p>Белый или белый с лилово-серым оттенком порошок без запаха.</p> <p>Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте 95% и растворах щелочей, умеренно растворим в эфире.</p> <p>Желчегонное средство</p>

Таблица 9.11

Лекарственные средства сложных эфиров салициловой кислоты

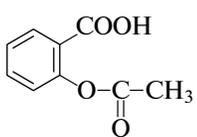
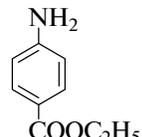
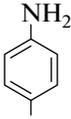
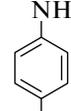
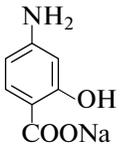
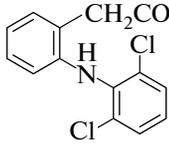
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Ацетилсалициловая кислота (<i>Acidum acetylsalicylicum</i>) 2-(Ацетилокси)-бензойная кислота</p>  <p>М. м. (C₉H₈O₄) — 180,2</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса.</p> <p>Во влажном воздухе постепенно гидролизуется с образованием уксусной и салициловой кислот.</p> <p>Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе, эфире, в растворах едких и углекислых щелочей.</p> <p>Действие аналогично натрия салицилату, но ввиду того, что фенольный гидроксил заблокирован, раздражающее действие меньше.</p> <p>Противовоспалительное, жаропонижающее, болеутоляющее, антиагрегатное (уменьшает процесс слипания тромбоцитов) средство</p>

Таблица 9.12

Лекарственные средства производных ароматических аминокислот

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Бензокаин. Анестезин (<i>Anesthesinum</i>) Этиловый эфир <i>n</i>-аминобензойной кислоты</p>  <p>М. м. (C₉H₁₁NO₂) — 165,19</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения.</p> <p>Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе, умеренно растворим в жирных маслах и хлороводородной кислоте разведенной.</p> <p>Местноанестезирующее средство</p>

Продолжение таблицы 9.12

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Прокаин (<i>Procainum</i>). Новокаина гидрохлорид [2-(Диэтиламино)этил]- 4-амино-бензоата гидрохлорид</p>  $\text{COOCH}_2\text{-CH}_2\text{-N}\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \cdot \text{HCl}$ <p>М. м. ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$) — 272,78</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения.</p> <p>Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, мало растворим в хлороформе.</p> <p>Местноанестезирующее средство</p>
<p>Тетракаин. Дикаин (<i>Dicainum</i>) [2-(Диметиламино)этил]- 4-бутиламино-бензоата гидрохлорид</p>  $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \cdot \text{HCl}$ <p>М. м. ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$) — 300,82</p>	<p>Белый кристаллический порошок, без запаха.</p> <p>Легко растворим в воде, легко растворим в спирте 95%, умеренно растворим в хлороформе.</p> <p>Местноанестезирующее средство</p>
<p>Натрия пара-аминосалицилат (<i>Sodium para-aminosalicylate</i>) Натриевая соль <i>p</i>-амино- салициловой кислоты дигидрат</p>  $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ <p>М. м. ($\text{C}_7\text{H}_6\text{NNaO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) — 211,15</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым или слегка розоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Водные растворы при стоянии темнеют.</p> <p>Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте.</p> <p>Оказывает бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза, находящиеся в состоянии активного размножения, блокирует метаболизм фолиевой кислоты и железа в микробной клетке</p>
<p>Натрия диклофенак (<i>Sodium diclofenac</i>) [2-(2,6-Дихлоранилино)фенил] ацетат натрия</p>  <p>М. м. ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NNaO}_2$) — 318,14</p>	<p>Белый кристаллический порошок.</p> <p>Умеренно растворим в воде, мало растворим в ацетоне.</p> <p>УФ-спектр раствора препарата 0,001% в 0,1 М растворе натрия гидроксида должен иметь максимум при 276 нм.</p> <p>Нестероидное противовоспалительное, анальгезирующее средство, жаропонижающее, антиагрегатное средство</p>

Окончание таблицы 9.12

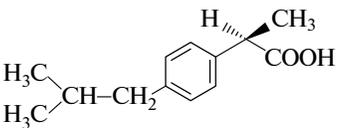
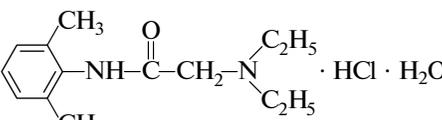
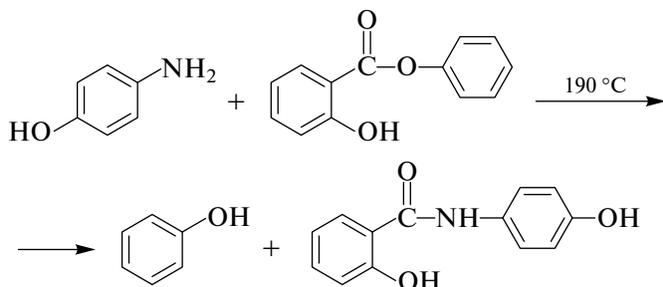
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p align="center">Ибупрофен <i>(Ibuprofenum)</i></p> <p>(2<i>RS</i>)-2[4-(2-Метилпропил)фенил] пропионовая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₃H₁₈O₂) — 206,3</p>	<p>Белые или бесцветные кристаллы. Практически нерастворим в воде, легко растворим в воде, ацетоне, метаноле, метиленхлориде. Растворяется в разбавленных растворах щелочей и карбонатов.</p> <p>Анальгезирующее и противовоспалительное, жаропонижающее средство. Ингибитор циклооксигеназы</p>

Таблица 9.13

Лекарственные средства — производные ацетанилидов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p align="center">Лидокаин <i>(Lidocaini hydrochloridum)</i></p> <p>N-(2,6-Метилфенил)-2-(диэтиламино)ацетамида гидрохлорид моногидрат</p>  <p>М. м. (C₁₄H₂₂N₂O · HCl · H₂O) — 288,82</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96%. Местноанестезирующее, антиаритмическое действие.</p> <p>Обладает более интенсивным действием и более длительным эффектом, чем новокаин</p>

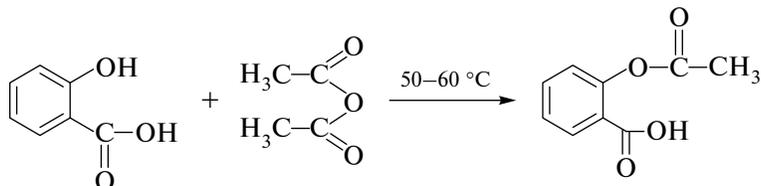
Осалмид образуется при взаимодействии *n*-аминофенола и фенолсалицилата по схеме:



Ацетилсалициловая кислота является сложным эфиром салициловой и уксусной кислот. Впервые была получена в 1853 г. французским хими-

ком Ч. Герхардом, но ученый не придал значения своему открытию. Заново препарат был открыт в 1899 г. немецким химиком Ф. Хоффманн, работавшим в немецкой компании «Байер». В 1900 г. аспирин был запатентован.

Получают ацетилсалициловую кислоту взаимодействием сублимированной салициловой кислоты с уксусным ангидридом:

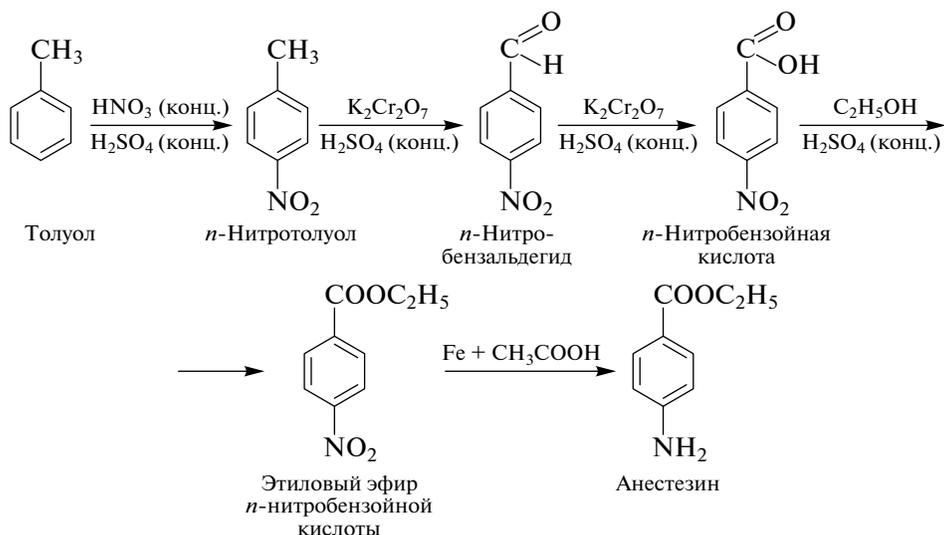


Бензокаин — анестетик, был получен в 1830 г., но в медицине стал применяться лишь в 1902 г. Впервые местноанестезирующее действие было обнаружено у природного алкалоида кокаина, получаемого из листьев южноамериканского растения *Erythroxylon Coca*.

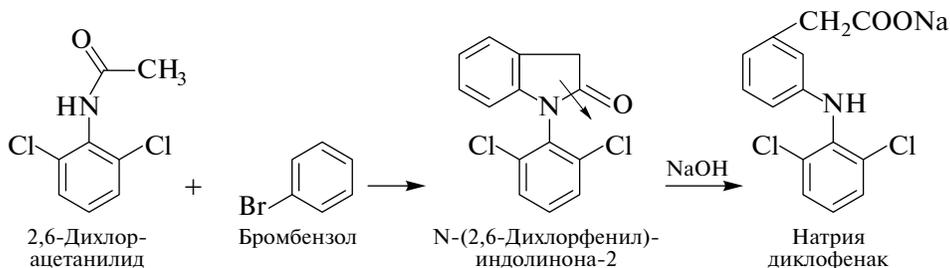
Позже в молекуле кокаина была выявлена группа, обеспечивающая анестезирующий эффект. Эта группа по структуре представляет сложный эфир бензойной кислоты и метиламинопропионола. В результате работ по созданию синтетических препаратов были получены эфиры *n*-аминобензойной кислоты с местноанестезирующим действием.

Преимущество этих соединений перед кокаином состоит в том, что они менее токсичны, не вызывают привыкания и побочных явлений.

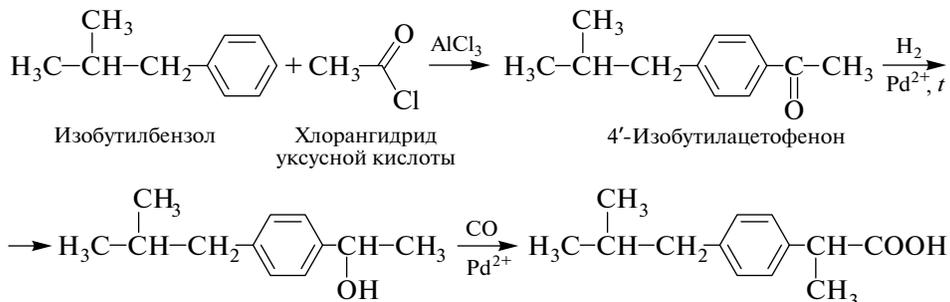
Исходным сырьем в синтезе бензокаина служит толуол, который нитруют азотной кислотой концентрированной. Затем метильную группу в *n*-нитротолуоле окисляют. Полученную *n*-нитробензойную кислоту этерифицируют этиловым спиртом в присутствии серной кислоты. Этиловый эфир *n*-нитробензойной кислоты восстанавливают железными опилками в присутствии уксусной кислоты. Слабую органическую кислоту применяют во избежание омыления эфирной группы.



Синтез **натрия диклофенака** осуществляют из 2,6-хлорацетанилида и бромбензола. Образующийся N-(2,6-хлорфенил)-индолинона-2 подвергают щелочному гидролизу:

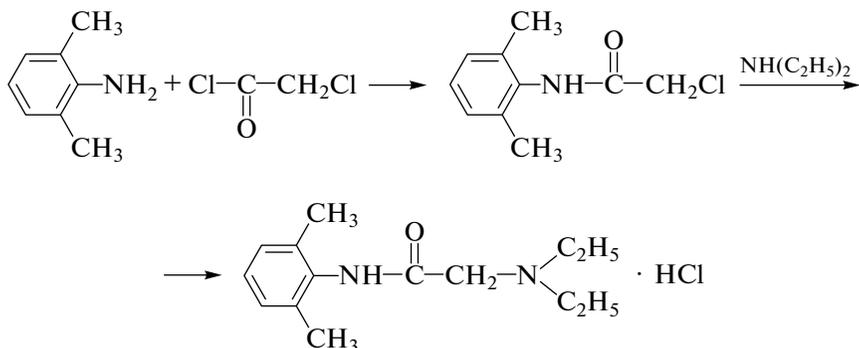


Ибупрофен синтезирован в Великобритании и зарегистрирован в 1962 г. На изобутилбензол воздействуют ацетилирующим средством с получением 4-изобутилацетофенона. Продукт восстанавливают водородом в присутствии катализатора. Затем проводят карбонилирование углерода(II) оксидом 1-(4-изобутилфенил)этанола:



Лидокаин. Это первый местный анестетик амидного ряда, синтезированный в Швеции в 1943 г. В настоящее время это один из наиболее эффективных местноанестезирующих препаратов.

Исходным продуктом для лидокаина является 2,6-метиланилин. При взаимодействии его с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты образуется производное амида. Следующей стадией является ввод диэтиламиногруппы в кислой среде:



Ароматические кислоты и их производные

Все лекарственные средства этой группы представляют собой кристаллические вещества белого цвета, натрия *n*-аминсалицилат может иметь желтоватый или розоватый оттенок.

Нерастворимы в воде кислоты (бензойная, салициловая), их эфиры (ацетилсалициловая кислота, анестезин) и амиды.

Растворимы в воде: соли щелочных металлов (натрия бензоат, натрия салицилат, натрия *n*-аминсалицилат), соли органического основания и минеральной кислоты (прокаин, тетракаин, лидокаин). Но натрия диклофенак, являясь солью органической кислоты и минерального основания, трудно растворим в воде.

Регламентируются температуры плавления (табл. 9.14) и pH водных растворов (табл. 9.15). При измерении pH растворов используется ионометрический метод.

Подлинность препаратов идентифицируется по ИК-спектрам. Инфракрасный спектр субстанций, снятый в диске с калия бромидом, в об-

Таблица 9.14

Температуры плавления лекарственных средств производных ароматических кислот

Лекарственное средство	Температура плавления, $T_{пл}$, °C
Бензойная кислота	122–124,5
Салициловая кислота	158–161
Осалмид	175–178
Бензокаин	89–92
Прокаин	154–158
Тетракаин	147–150
ПАСК натрия	Сублимат 120–124
Лидокаин	74–79
Ибупрофен	75–78

Таблица 9.15

pH растворов лекарственных средств производных ароматических кислот

Лекарственное средство	Концентрация раствора, %	pH
Прокаин	5	5,0–6,5
Тетракаин	1	4,0–6,0
Лидокаин	0,1	4,0–5,5
ПАСК натрия	3	6,0–8,0
Диклофенак натрия	1	7,0–8,0

Таблица 9.16

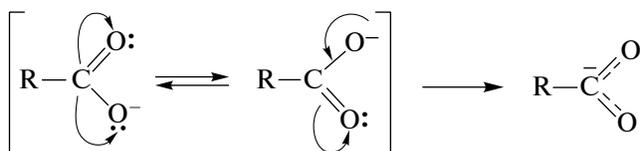
**Спектральные характеристики некоторых лекарственных средств
производных ароматических кислот**

Лекарственное средство	Растворитель	Концентрация, %	λ_{\max} , нм
Ацетилсалициловая кислота	0,1 М Раствор серной кислоты	0,001	228 ± 2 нм 276 ± 2 нм
Осалмид	Спиртовой раствор	0,001	298 ± 2 нм
Бензокаин	Спирт : 0,1 М NaOH (1 : 10)	0,0005	281 ± 2 нм
Тетракаин	Водный раствор в фосфатном буфере рН 6,0	0,001	227 ± 2 нм 310 ± 2 нм
Лидокаин	Спирт : 0,1 М HCl (1 : 10)	0,04	262 ± 2 нм 271 ± 2 нм
ПАСК натрия	Вода	0,01	265 ± 2 нм 269 ± 2 нм $A_{265} : A_{294} = 1,50-1,56$
Диклофенак	0,1 М NaOH	0,001	276 ± 2 нм
Ибупрофен	0,1 М NaOH	0,05	264 ± 2 нм 272 ± 2 нм 258 ± 2 нм $A_{272} : A_{258} = 1,0-1,1$ $A_{264} : A_{258} = 1,20-1,30$

ласти от 4000 см^{-1} до 400 см^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца.

Исследуемые лекарственные средства имеют характерные спектры поглощения в УФ-области, что используется в их анализе. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца должны иметь максимумы, минимумы и плечи при одних и тех же длинах волн (табл. 9.16).

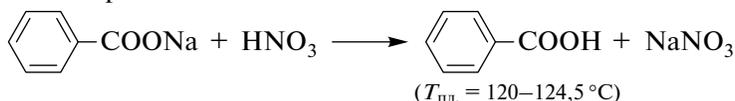
Кислотные свойства ароматических кислот более выражены, чем у кислот жирного ряда и угольной кислоты. Это объясняется влиянием ароматического ядра. Кислотные свойства обусловлены подвижностью протона водорода в карбоксильной группе, при этом образуется резонансный стабилизированный анион, у которого отрицательный заряд распределяется поровну между электроотрицательными атомами кислорода:



Для сравнения приведем значение pK_a некоторых кислот:

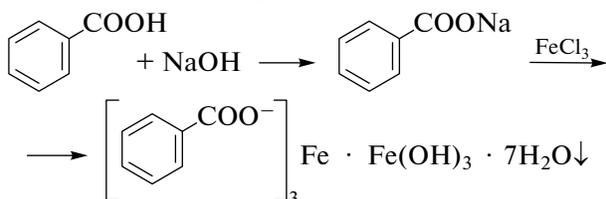
угольная кислота	6,12
уксусная кислота	4,76
бензойная кислота	4,19
салициловая кислота	3,00

Минеральные кислоты вытесняют органические кислоты из их солей. При действии минеральных кислот (например, азотной кислоты) на соль натрия бензоата или натрия салицилата образуется осадок ароматической кислоты. ГФ рекомендует проводить определение температуры плавления выделившихся органических кислот:



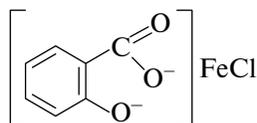
Проявляя кислотные свойства, ароматические кислоты взаимодействуют со щелочами, а также, в отличие от фенолов, и с гидрокарбонатами щелочных металлов.

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. Так, бензоат-ион идентифицируется по образованию осадка телесного цвета с железом(III) хлоридом:



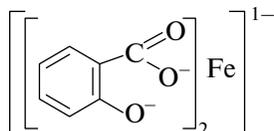
Часто окраска и состав комплекса зависят от соотношения реактива и препарата, а также от pH среды.

Например, при pH 2,0–3,0 образуется моносалицилат, окрашенный в фиолетовый цвет:

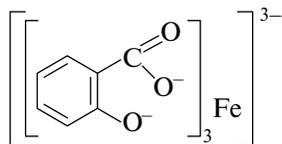


Комплекс разрушается при добавлении хлороводородной кислоты, а при добавлении органической кислоты (уксусной) окраска сохраняется.

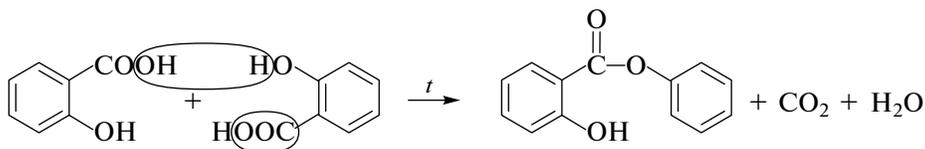
При pH 3,0–8,0 образуется дисалицилат красного цвета:



При pH 8,0–10,0 образуется трисалицилат желтого цвета:

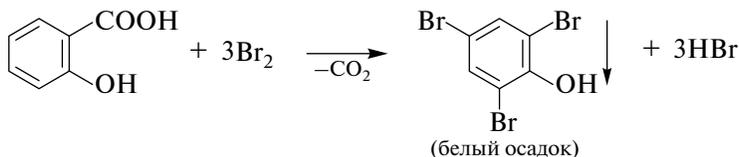


Реакция декарбоксилирования. При нагревании салициловой кислоты с серной кислотой концентрированной образуется феноловый эфир салициловой кислоты. При этом выделяется углерода диоксид, который пропускают через раствор кальция гидроксида. Наблюдается помутнение раствора:

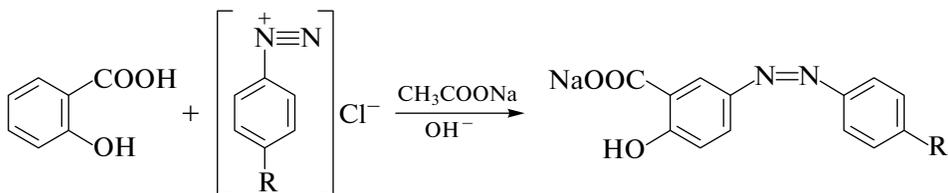


Реакции электрофильного замещения. Салициловая кислота, являясь полифункциональным соединением, вступает в реакции, характерные для фенолов.

1. *Бромирование:*



2. *Образование азокрасителя с солями диазония:*



Наблюдается чаще всего появление красного окрашивания или красного осадка. Особенностью азокрасителя салициловой кислоты и ее соли является желтое окрашивание, переходящее в розовое.

Соль диазония из-за своей нестойкости готовят непосредственно перед проведением реакции, используя соединения, содержащие первичную ароматическую аминогруппу.

Реакции конденсации и окисления. Образование арилметанового красителя происходит при взаимодействии препаратов с реактивом Мар-

ки. При этом серная кислота концентрированная на первой стадии является водоотнимающим агентом, а на второй стадии — окислителем:



Анализ чистоты. В бензойной кислоте определяют примесь фталевой кислоты, используя различное растворение препарата и примеси в бензоле. Препарат должен полностью растворяться в бензоле, в случае наличия фталевой кислоты наблюдается муть.

Раствор должен быть прозрачным и бесцветным при растворении 1 г препарата в 10 мл натрия карбоната.

Допустимым в пределах эталонов являются примеси хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов.

Восстанавливающие вещества определяют перманганатометрией.

В салициловой кислоте родственные примеси (фенол; 4-гидроксибензол-1,3 дикарбоновая кислота; 4-гидроксибензойная кислота) определяют ВЭЖХ. Подвижная фаза вода—метанол—уксусная кислота ледяная (60 : 40 : 1). Детектор спектрофотометрический (270 нм). На хроматограмме сравниваются площади пиков примесей в испытуемом растворе и растворе стандарта. Сумма примесей должна быть не более 0,2%.

Наличие допустимых примесей (хлориды, сульфаты, тяжелые металлы, железо) определяют соответствующими реакциями.

Потеря в массе при высушивании не более 0,5%.

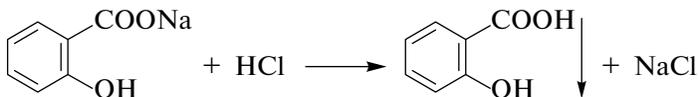
Для натрия бензоата и натрия салицилата кроме перечисленных испытаний определяют щелочность и кислотность по фенолфталеину. Раствор должен оставаться бесцветным, а от прибавления строго определенного количества 0,05 М раствора натрия гидроксида должно появляться розовое окрашивание.

Потеря в массе при высушивании не превышает 3%.

Количественное определение ароматических кислот проводят методом алкалиметрии с индикатором фенолфталеином или феноловым красным. В результате реакции образуется соль сильного основания и слабой органической кислоты, такая соль легко гидролизуеться и, следовательно, окраска индикатора может измениться до наступления точки эквивалентности. Для подавления гидролиза в анализе используют спирт. $M(1/z) = 1 M$.

Количественное содержание натрия бензоата и натрия салицилата определяют ацидиметрически. Индикатор — метиловый оранжевый или

смесь метилового оранжевого и метилового синего:



Титруют в присутствии эфира для удаления из реакционной среды кислот, которые имеют рН 2,5–3,0 и могут изменить окраску индикатора до наступления точки эквивалентности.

Амиды салициловой кислоты

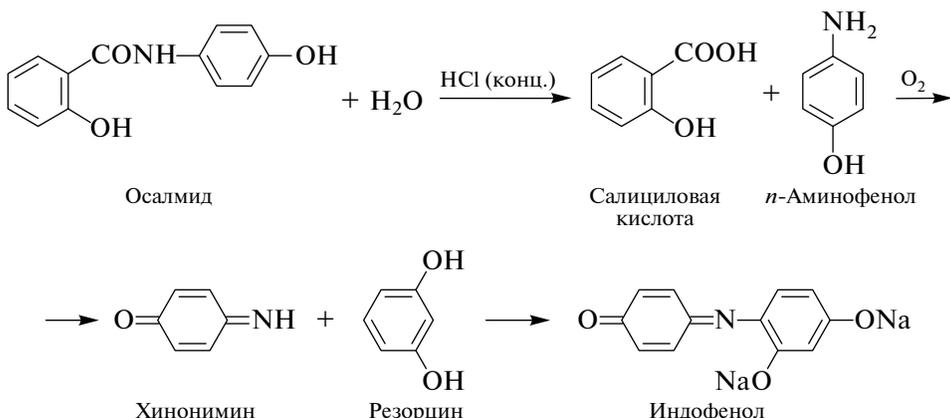
Кислотные свойства. Осалмид, являясь производным фенола, образует соли со щелочами и солями тяжелых металлов. Препарат плохо растворим в воде, поэтому его растворяют в водно-спиртовом растворе, затем добавляют раствор железа(III) хлорида, появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Реакции электрофильного замещения. За счет фенольного гидроксильного соединения данное соединение вступает в реакции электрофильного замещения:

- *бромирование;*
- *образование азокрасителя.*

Гидролитическое расщепление. Амиды неустойчивы в кислой и щелочной среде. Для обнаружения продуктов гидролиза в фармацевтическом анализе используют реакцию образования индофенола.

Осалмид гидролизуется в среде хлороводородной кислоты концентрированной. Продукт гидролиза (*n*-аминофенол) легко окисляется кислородом воздуха в щелочной среде до хинонимина. Затем проводят конденсацию хинонимина с резорцином. Появляется красно-фиолетовое окрашивание индофенола:



Анализ чистоты. При выполнении теста на прозрачность раствор сравнивают с эталоном мутности № 1.

В осалмиде определяется примесь *n*-аминофенола (не более 0,3%). Обнаружение проводится методом тонкослойной хроматографии. Пластинку

с нанесенными на линию старта испытуемым раствором и стандартным образцом 4-аминофенола хроматографируют в системе метанол–этилацетат (1 : 1). Детектор — пары йода. На хроматограмме должно появляться только одно постороннее пятно, которое по величине и интенсивности не должно превышать пятна стандарта примеси.

ГФ допускает содержание в препарате хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов в пределах эталона.

Потеря в массе при высушивании не должна превышать 1%.

Для **количественного определения** осалмида используют метод кислотно-основного титрования в неводных средах. Препарат для усиления кислотных свойств растворяют в протофильном растворителе диметилформамиде и титруют 0,1 М раствором натрия метилата. Конец титрования определяют потенциометрически. $M(1/z) = 1$ М.

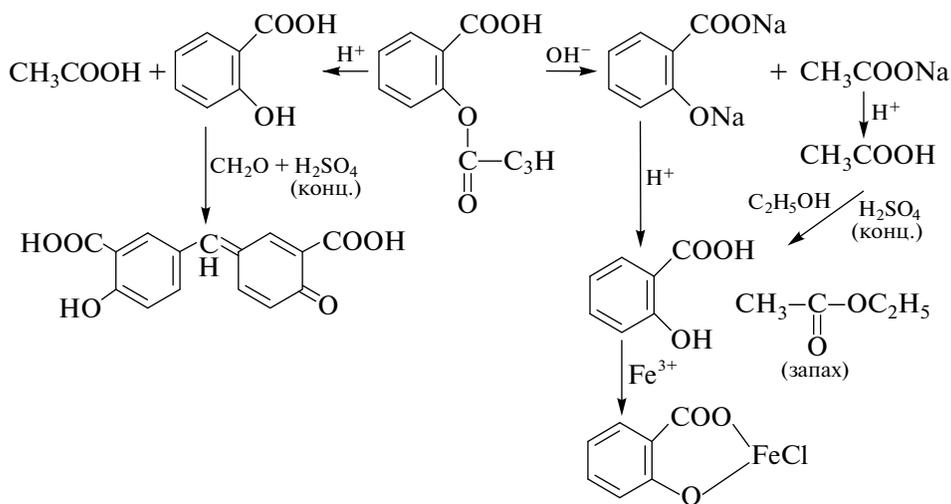
Осалмид в таблетках определяют спектрофотометрически по реакции с железа(III) хлоридом.

Эфиры салициловой кислоты

Кислотные свойства. Ацетилсалициловая кислота за счет нахождения в ее структуре свободной карбоксильной группы образует соли со щелочами и с натрия гидрокарбонатом, но не взаимодействует с железа(III) хлоридом.

Гидролитическое разложение. Известно, что данные соединения легко гидролизуются под действием воды, кислот, щелочей. Образующиеся вещества определяются соответствующими реакциями.

Например, салициловая кислота по образованию комплекса фиолетового цвета с железа(III) хлоридом и арилметанового красителя (красного цвета):



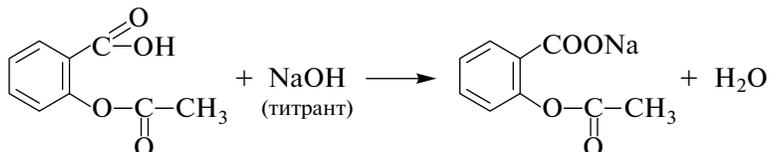
Анализ чистоты. При испытании на чистоту определяется прозрачность и цветность 10% раствора в спирте сравнением с эталоном. Также

раствор препарата должен быть прозрачным при растворении в карбонате натрия.

Содержание родственных примесей (салициловая кислота в ацетилсалициловой кислоте) определяют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Сравниваются площади пика раствора испытуемого препарата с площадью пика стандартного раствора примеси (любой идентичной примеси должно быть не более 0,1%, а суммарное содержание всех примесей не должно превышать 0,25%).

Количественное определение. У ацетилсалициловой кислоты очень лабильна сложноэфирная группа. Поэтому необходимо предпринимать особые предосторожности как при количественном определении, так и при хранении.

Для ацетилсалициловой кислоты ГФ предлагает прямой способ метода нейтрализации:



Предотвращая гидролиз, препарат растворяют в спирте, определение проводят при температуре 8–10 °С, индикатор — фенолфталеин. $M(1/z) = 1 M$.

Ароматические аминокислоты

Кислотно-основные свойства. По одной из химических классификаций исследуемые препараты можно подразделить на следующие группы:

- кислоты — ибупрофен;
- основания — бензокаин;
- соли органических оснований и минеральных кислот — прокаин, тетракаин, лидокаин;
- соли органических кислот и минеральных оснований — натрия диклофенак, ПАСК натрия;
- амфотерные соединения — лидокаин и ПАСК натрия.

Кислотные свойства: карбоксигруппа ибупрофена идентифицируется по реакции со щелочами и с солями тяжелых металлов (растворы железа(III) хлорида, кобальта нитрата, серебра нитрата).

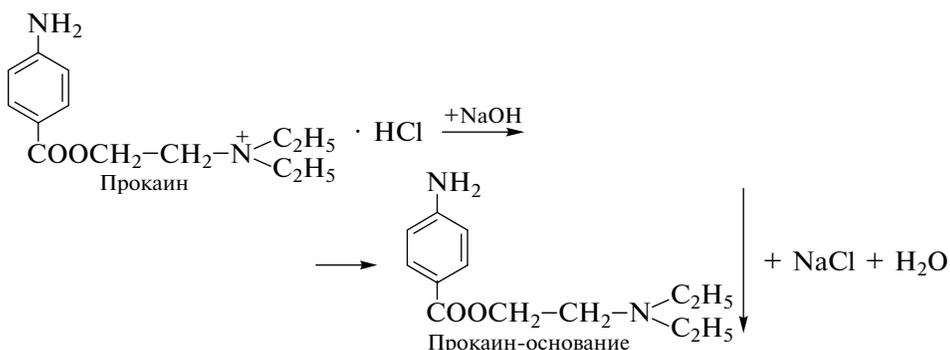
Особые условия для лидокаина. Препарат предварительно осаждают щелочью. Полученный осадок основания растворяют в спирте. Добавляют раствор кобальта(II) нитрата, появляется синевато-зеленое окрашивание и выпадает осадок (реакция на амидную группу).

Натрия *n*-аминосалицилат образует комплекс красно-фиолетового цвета с железом(III) хлоридом (реакция на карбоксильную группу и фенольный гидроксил). Эту реакцию используют для обнаружения токсичной примеси 5-амино-2-гидроксибензойной кислоты. Примесь тоже образует комплекс красно-фиолетового цвета, но при стоянии в течение 3 ч выпадает коричневый осадок (примесь недопустимая).

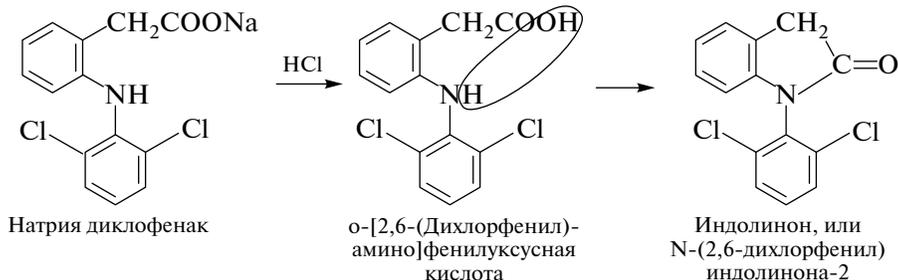
При взаимодействии натрия диклофенака с солями тяжелых металлов выпадают осадки солей, имеющие окраску реактива.

Основные свойства. Бензокаин, прокаин, тетракаин, лидокаин проявляют основные свойства. Бензокаин, прокаин, являясь первичными ароматическими аминами, образуют неустойчивые соли с минеральными кислотами.

У прокаина, тетракаина и лидокаина основные свойства выражены сильнее за счет третичной алифатической аминогруппы. Поэтому прокаин, тетракаин, лидокаин образуют соли с кислотами и с общеалкалоидными осадительными реактивами (пикриновая, фосфорно-вольфрамовая кислоты). Соль их оснований и хлороводородной кислоты выпускается промышленностью. Реакция среды раствора такой соли слабкокислая, а при действии щелочи выделяется осадок органического основания:



Диклофенак-кислота с натрия гидроксидом образует устойчивую соль. При добавлении к раствору соли минеральной кислоты выпадает осадок кислотной формы диклофенака и индолинона:



Окислительно-восстановительные свойства. Лекарственные средства, содержащие первичную ароматическую аминогруппу, относительно легко окисляются как кислородом воздуха, так и реактивами-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 прокаина.

В структуре натрия диклофенака имеется остаток дифениламина, за счет которого происходит окисление в жестких условиях (калия дихро-

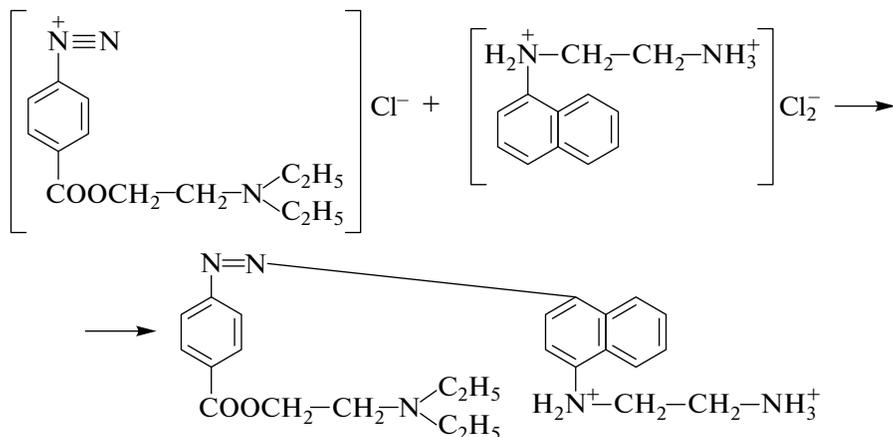
матом в серной кислоте концентрированной; натрия нитритом в серной кислоте концентрированной).

Реакция образования азокрасителя. При действии на бензокаин и натрия прокаин нитритом в кислой среде образуется соль диазония, которая вступает в реакцию с азосоставляющей с образованием азокрасителя.

В качестве азосоставляющей могут быть:

- в слабощелочной среде — фенолы (см. «Фенолы»);
- в кислой среде pH 5–7 — ароматические амины.

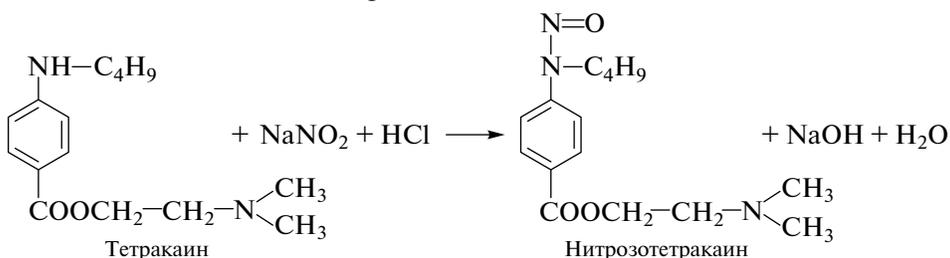
Наиболее широкое применение в качестве реагента нашел N-(1-нафтил)-этилендиамина дихлорид (реагент Браттона–Маршала):



Затруднено получение азокрасителя с лидокаином, необходим предварительный гидролиз амидной группы (нагревание в течение 3 ч с серной кислотой 50%).

Образование азокрасителя наблюдается по появлению красного окрашивания или красного осадка. Реакция используется для определения подлинности препаратов и в количественном определении.

Тетракаин, являясь вторичным амином, при взаимодействии с натрия нитритом в кислой среде образует нитрозотетракаин. Дальнейшее сочетание с азосоставляющей не происходит:



Реакции гидролитического расщепления. Бензокаин, прокаин, тетракаин как эфиры *m*-аминобензойной кислоты легко гидролизуются в кислой и щелочной средах. Образующиеся после гидролиза вещества

Анализ чистоты. Прозрачность и цветность водных растворов субстанций прокаина, натрия диклофенака, спиртовые растворы бензокаина, ибупрофена проверяются сравнением с эталонами. Для натрия диклофенака проводится дополнительное определение цветности спектрофотометрически при 440 нм. Оптическая плотность спиртового раствора не должна превышать 0,05.

Кислотность бензокаина (спиртовой раствор) оценивается по изменению фенолфталеина при добавлении регламентированного количества 0,05 М раствора натрия гидроксида.

pH водорастворимых соединений тестируется ионометрическим методом (см. табл. 9.15).

Родственные примеси идентифицируются высокоэффективной жидкостной, газовой и тонкослойной хроматографией (табл. 9.17). Сравниваются площади пиков на хроматограмме раствора исследуемого препарата и растворов стандартов (ВЭЖХ, ГХ). По величине и интенсивности посто-

Таблица 9.17

Определение родственных примесей в некоторых лекарственных средствах

Лекарственное средство	Метод	Идентифицируемая примесь	Содержание, %
Бензокаин	ТСХ	4-Аминобензойная кислота	0,25
Прокаин	ТСХ	4-Аминобензойная кислота	0,05
		Анестезин	0,05
Тетракаин	ТСХ	<i>n</i> -Аминобензойная кислота, суммарное содержание посторонних примесей	0,15
ПАСК натрия	ВЭЖХ	3-Аминофенол	0,15
		5-Амино-2-гидроксибензойная кислота	1,0
Лидокаин	ВЭЖХ	2,6-Метиланилин	0,01
		2-Хлор-N(2,6-метилфенилацетамид	0,1
Натрия диклофенак	ВЭЖХ	1-[2,6-Хлорфенил]-1,3дигидро-2Н-оиндол-2-он	0,2
Ибупрофен	ВЭЖХ	(2RS)-2-(4-Бутилфенил)пропановая кислота	0,15
	ГХ	3-[4-(Метилпропил)фенил]пропионовая кислота	0,1

ронных пятен на пластинке после хроматографирования растворов испытуемого препарата и стандарта оцениваются родственные примеси в ТСХ.

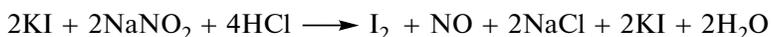
Поляриметрически определяют угол вращения оптически активного ибупрофена. Показания угла вращения раствора ибупрофена 2,5% в метаноле должны быть в пределах от $-0,05^\circ$ до $+0,05^\circ$.

Количественное определение бензокаина, прокаина, натрия *n*-аминосалицилата проводят по первичной ароматической, а тетракаин по вторичной аминогруппе методом нитритометрии.

Препараты титруют натрия нитритом в кислой среде. Образующаяся соль диазония неустойчива, легко разрушается, для стабилизации соли в реакционную среду добавляют калия бромид. Рекомендуемая температура — ниже комнатной, а для ПАСК натрия титрование проводят при охлаждении до $0-5^\circ\text{C}$. Скорость реакции небольшая, титруют медленно (вначале со скоростью 2 мл/мин, а в конце 0,05 мл/мин).

В случае тетракаина при взаимодействии с натрия нитритом образуется нитрозосоединение.

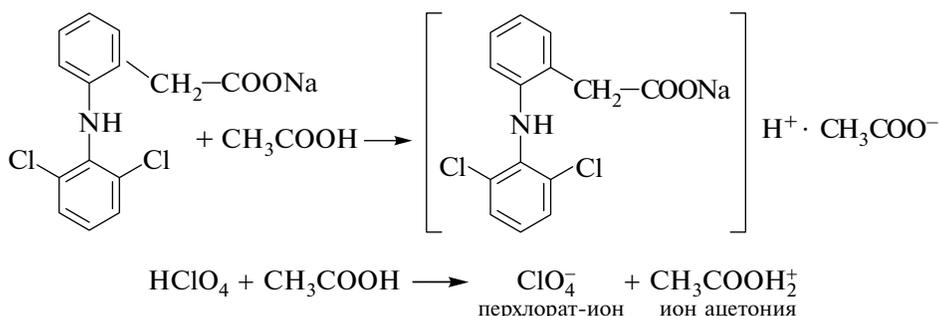
Точку эквивалентности определяют потенциометрически или индикаторным способом с помощью внутреннего индикатора — тропеолина 00 или смеси тропеолина 00 с метиленовым синим. Для ПАСК натрия используют внешний индикатор — йодкрахмальную бумагу. Титрование проводят до тех пор, пока капля жидкости, взятая через 3 мин после прибавления натрия нитрита, не будет вызывать немедленного посинения йодкрахмальной бумаги. $M(1/z) = 1 \text{ M}$.

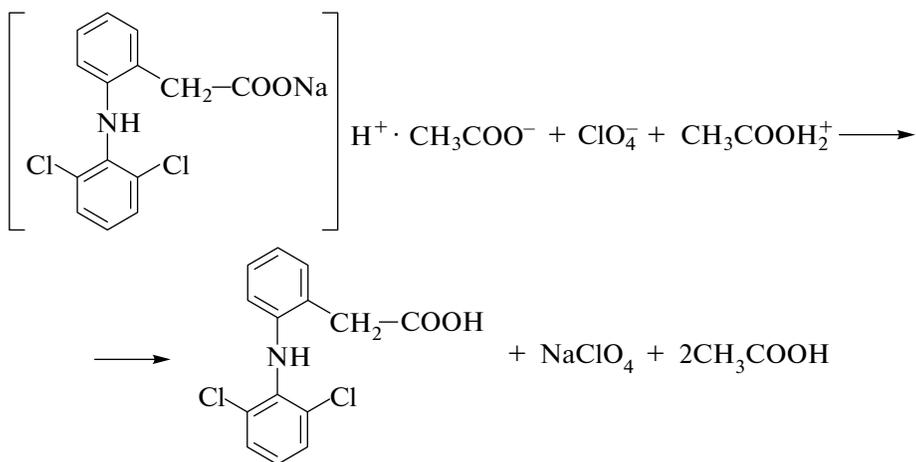


Количественное содержание ибупрофена проводят алкалиметрически в водно-спиртовой среде. Титруют 0,1 М натрия гидроксида в присутствии индикатора фенолфталеина. $M(1/z) = 1 \text{ M}$.

Для лекарственных форм ибупрофена применяют метод ВЭЖХ.

Натрия диклофенак определяется кислотнo-основным титрованием в неводной среде с использованием протогенного растворителя, который усиливает основные свойства уксусной кислоты ледяной. Титруют раствором хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. $M(1/z) = 1 \text{ M}$.





Количественное определение лидокаина в субстанции также проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Препарат помещают в муравьиную кислоту, добавляют уксусный ангидрид и титруют хлорной кислотой.

Лидокаин в глазных каплях количественно оценивается спектрофотометрически при длине волны 262 нм.

Производные арилалкиламинов

Лекарственные средства, производные арилалкиламинов, представляют собой большую группу веществ природного и синтетического происхождения, которые обладают широким спектром фармакологических свойств, как представлено на схеме.



Арилалкиламинам соответствует общая формула.

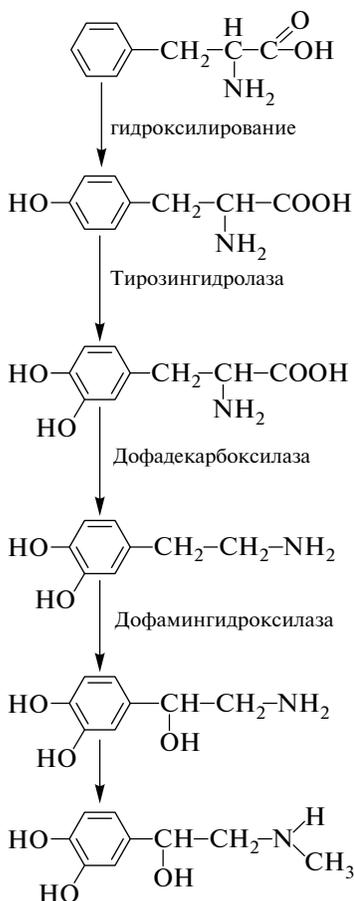


Многие лекарственные средства группы арилалкиламинов были созданы на основе молекул природных соединений, играющих важную роль в биохимических процессах. Впервые адреналин был открыт в 1895 г. в надпочечниках (от лат. *adrenalis* — надпочечный). Установленная для адреналина структурная формула была подтверждена синтезом, осуществленным в 1903 г. Насколько важную роль играет в организме адреналин, видно на примере его биосинтеза (схема 10.1).

Приведенная схема показывает, что арилалкиламины следует рассматривать не только как известные и прочно вошедшие в практику препараты, но и как перспективные соединения для создания новых лекарств.

Схема 10.1

Биосинтез адреналина



Фенилаланин — незаменимая аминокислота, встречается во всех организмах в составе белков (инсулин, гемоглобин и др.)

Тирозин — аминокислота, входит в состав ферментов. Из тирозина синтезируются такие БАВ, как ДОФА, тиреоидные гормоны (тироксин, трийодтиронин)

Диоксифенилаланин (ДОФА) — предшественник нейромедиатора дофамина, адреналина, норадреналина и пигмента меланина. Дофаминергическое лекарственное средство — леводопа.

Дофамин — нейромедиатор, влияющий на деятельность ЦНС. Кардиостимулирующее ЛС — дофамин.

Норадреналин — нейромедиатор адренергической системы. Лекарственное средство — норадреналина гидротартрат — гипертензивное и кардиотропное средство

Адреналин — нейромедиатор адренергической системы; влияет на углеводный обмен. Лекарственное средство — адреналина гидротартрат — симпатомиметическое средство

Классификация

По фармакологическому эффекту препараты арилалкиламинов делят на следующие группы:

- адреномиметики — норадреналина гидротартрат, адреналина гидротартрат, эфедрина гидрохлорид, изадрин и др.;
- β -адреноблокаторы — анаприлин, атенолол, тимолол;
- антибиотики — левомецетин и его производные;
- дофаминергические — дофамин;
- противопаркинсонические — леводопа, карбидопа;
- антигипертензивные — метилдопа (метилдофа); синонимы: допегид, альдомед;
- гормоны — лиотиронин, адреналин;
- психомоторные стимуляторы — амфетамин и его производные.

Арилалкиламинами являются и некоторые другие лекарственные средства, например рентгеноконтрастные йодсодержащие вещества.

По химическому строению лекарственные средства этой группы можно разделить на следующие:

- производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов (табл. 10.1) — допамин (дофамин), эфедрина гидрохлорид, эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин), а также их соли, изопреналин (изадрин), фенотерол (беротек, партусистен), сальбутамол, верапамил;
- производные оксифенилалкилатических аминокислот (табл. 10.2) — леводопа, метилдопа;
- производные арилоксипропаноламинов (табл. 10.3) — пропранолол (анаприлин), атенолол, тимолол, флуоксетин (прозак);
- производные нитрофенилалкиламинов (табл. 10.4) — хлорамфеникол (левомицетин) и его эфиры (левомицетина стеарат и левомицетина сукцинат натрия);
- йодсодержащие арилалкилатические аминокислоты (табл. 10.5) — препараты гормонов щитовидной железы, содержащие тироксин и трийодтиронин: тиреоидин, лиотиронин (трийодтиронин 50 Берлин-Хеми);
- аминоксифенилалкиламины (табл. 10.6) — бромгексина гидрохлорид, амброксола гидрохлорид.

Общие химические свойства

Несмотря на принадлежность к одной химической группе, препараты арилалкиламинов обладают по-разному выраженными кислотно-основными и окислительно-восстановительными свойствами, а также способностью к гидролитическому расщеплению.

Кислотно-основные свойства. Наиболее выраженными основными свойствами обладают препараты группы фенилалкиламинов, например 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 средств в виде солей с минеральными или органическими кислотами.

Как азотистые основания, лекарственные средства 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, метилдопа и др.) также образуют окрашенные комплексные соединения с солями двухвалентной меди. Препараты группы оксифенилалкиламинов содержат один

или два фенольных гидроксила. При этом основность соединений снижается. Так, значение pK_a норадреналина составляет 8,58, а адреналина (способного образовывать цвиттер-ион) — 8,55. Эти препараты (особенно производные аминокислот — леводопа, метилдопа и др.) проявляют амфотерные свойства.

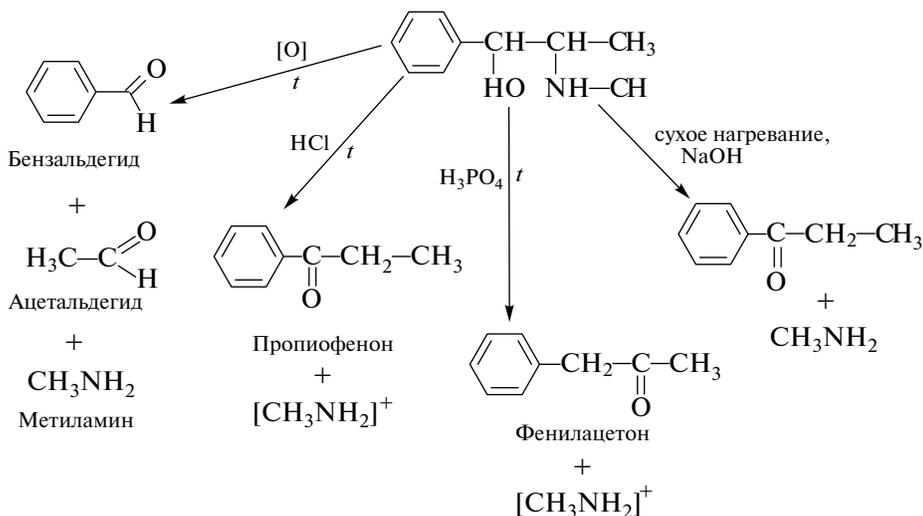
Как фенольные производные указанные препараты образуют окрашенные феноляты железа.

Окислительно-восстановительные свойства. Восстановительные свойства препаратов группы гидроксифенилалкиламинов (норадреналина гидротартрат, адреналина гидротартрат, изадрин) резко возрастают из-за наличия фенольных гидроксильных групп. Однако способность к окислению зависит от сопутствующих факторов: расположения фенольных гидроксильных групп, ионизации молекулы и др.

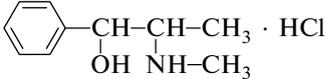
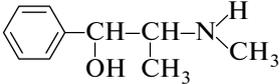
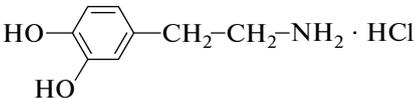
Препараты, являющиеся по структуре *o*-дифенолами, окисляются до окрашенных продуктов хиноидной структуры (например, адреналин окисляется раствором йода до адренохрома). Реакция окисления йодом включена в ГФ для подтверждения подлинности адреналина гидротартрата, норадреналина гидротартрата и изопреналина.

Лекарственные средства, содержащие вторичный спиртовый гидроксил (норадреналина гидротартрат, адреналина гидротартрат, эфедрина гидрохлорид и др.) окисляются до кетонов. Образующиеся кетоны можно обнаружить по реакциям конденсации с гидросиламином, гидразинами, семикарбазидами с получением 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:

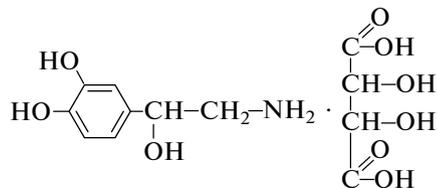


Лекарственные средства производных фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Эфедрина гидрохлорид (<i>Ephedrine hydrochloridum</i>) L-Эритро-2-метиламино-1-фенилпропанола-1 гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₅NO HCl) — 201,70</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, растворим в спирте 96%. Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций, капли в нос, капсулы. Адреномиметическое, сосудосуживающее, бронходилатирующее, антиконгестивное средство. Входит в состав бронхолитина, теофедрина. Эфедрин также выпускается в виде эфедрина сульфата</p>
<p>Псевдоэфедрин (<i>Pseudoephedrinum</i>). Дэфедрин (<i>Dephadrine</i>) D-Трео-2-метиламино-1-фенилпропанола-1 гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₅NO) — 201,69</p>	<p>Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, растворим в спирте 96%, умеренно в хлороформе. Лекарственные формы: порошок, таблетки, капсулы, раствор для приема внутрь. Входит в состав каффетина, гриппекса и др. препаратов. Адреномиметик. По фармакологическим свойствам близок к эфедрину, но менее активен и токсичен</p>
<p>Дофамин (<i>Dopaminum</i>). Дофамин 2-(3,4-Дигидроксифенил)-этиламина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₈H₁₁NO₂ · HCl) — 189,64</p>	<p>Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте, практически не растворим в хлороформе. Лекарственные формы: растворы для инъекций. Кардиотоническое средство негликозидной структуры</p>

**Норэpineфрина гидротартрат
(*Norepinehrini hydrotartras*).****Норадреналина гидротартрат**

4-[(1R)-2-Амино-1-гидроксиэтил]бензол-1,2-диола(2R,3R)-2,3-дигидроксибутандиоат (1 : 1),
моногидрат



М. м. ($C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$) — 337,28

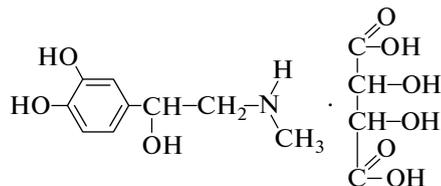
Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха.

Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в хлороформе.

Адреномиметик

**Эpineфрина гидротартрат
(*Epinehrini hydrotartras*).****Адреналина гидротартрат**

4-[(1R)-1-Гидрокси-2-(метиламино)этил]бензол-1,2-диола(2R,3R)-2,3-дигидроксибутандиоат (1 : 1)



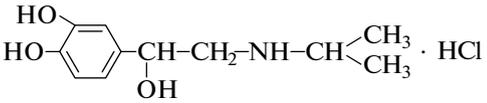
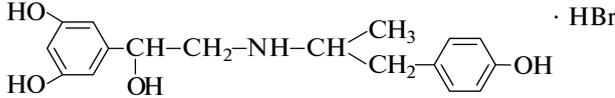
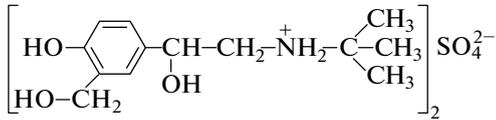
М. м. ($C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$) — 333,29

Белый, или белый с сероватым оттенком, или белый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок. Чувствителен к свету и кислороду воздуха.

Легко растворим в воде, мало или очень мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в хлороформе.

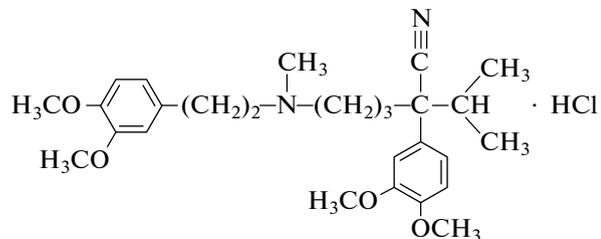
Лекарственные формы: растворы для наружного применения и для инъекций: адреналина гидротартрат раствор 0,18% и адреналина гидрохлорида раствор 0,1%

Адреномиметик

<p>Название (МНН, русское). Химическая структура</p>	<p>Физико-химические свойства. Применение</p>
<p>Изопреналина гидрохлорид (<i>Isoprenalini hydrochloridum</i>). Изадрин 1-(3,4-Дигидроксифенил)-2- изопропиламиноэтанол гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₁₁H₁₇NO₃) — 211,258</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде. Лекарственные формы: порошок, таблетки, растворы для в/в инъекций, растворы для ингаляций. Адреномиметик. Обладает выраженным бронхолитическим свойством</p>
<p>Фенотерол (<i>Fenoterolum</i>) 1-(3,5-Диоксифенил)-2-(пара-окси- α-метилфенетиламино)-этанол гидробромид</p>  <p>М. м. (C₁₇H₂₁NO₄ · HBr) — 303,35 Синонимы: беротек</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде и этаноле. Адреномиметик</p>
<p>Сальбутамол (<i>Salbutamolum</i>) 2-Трет-бутиламино-1-(4-окси-3оксиметилфенил)- этанол сульфат</p>  <p>М. м. (C₁₃H₂₁NO₃ · H₂SO₄) — 239,31</p>	<p>Белый или почти белый мелкокристаллический порошок. Легко растворим в воде и практически нерастворим в этаноле. Лекарственные формы: порошок и растворы для ингаляций, сироп, аэрозоли, таблетки 2 мг, 4 мг. Адреномиметик. Бронхорасширяющий препарат из группы селективных агонистов β₂-адренорецепторов</p>

Верапамил гидрохлорид
(Verapamilum hydrochloridum)

(2RS)-2-(3,4-Диметоксифенил)-5-[[2-(3,4-метоксифенил)этил](метил)амино]-2-(пропан-2-ил) пентаннитрила гидрохлорид



М. м. (C₂₇H₃₈N₂O₄) — 491,1

Синонимы: изоптин, финоптин и др.

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легко растворим в хлороформе и метаноле, растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96%.

Содержит не менее 99,0% C₂₇H₃₈N₂O₄ · HCl.

Лекарственные формы: таблетки, драже, раствор для инъекций.

Антиангинальное и антиаритмическое средство из группы блокаторов медленных кальциевых каналов

Таблица 10.2

Лекарственные средства производных оксифенилалифатических аминокислот

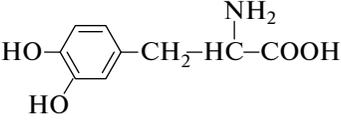
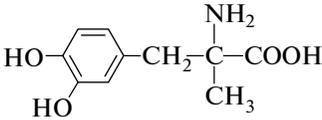
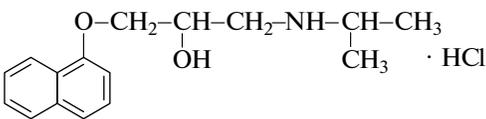
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Леводопа (<i>Levodopum</i>). ДОФА. ДОПА L-3-(3',4'-Диоксифенил)- 2-аминопропионовая кислота</p>  <p>М. м. (C₉H₁₁NO₄) — 197,19</p>	<p>Белый или почти белый порошок без запаха. Мало растворим в воде, нерастворим в этаноле 96%. Лекарственные формы: таблетки, капсулы. Противопаркинсоническое средство.</p>
<p>Метилдопа (<i>Methyldopum</i>). Метилдофа L-3-(3,4-Дигидроксифенил)-2-метил- 2-аминопропионовая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₃NO₄) — 238,24 Синонимы: допегит</p>	<p>Белый или желтовато-желтый мелкий порошок или кусочки, без запаха. Лекарственные формы: таблетки, суспензия для внутреннего применения. Гипотензивное средство</p>

Таблица 10.3

Лекарственные средства производных арилоксипропаноламинов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Пропранолола гидрохлорид (<i>Propranololi hydrochloridum</i>. <i>Propranololum</i>). Анаприлин (<i>Anaprilinum</i>) (2RS)-1-(Нафталин-1-илокси)-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ола гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₁₆H₂₁NO₂ · HCl) — 295,80 Синонимы: обзидан</p>	<p>Белый или почти белый порошок. Растворим в воде и спирте 96%, мало растворим в хлороформе. Лекарственные формы: таблетки, раствор для инъекций, глазные капли при глаукоме. β-адреноблокатор</p>

Окончание таблицы 10.3

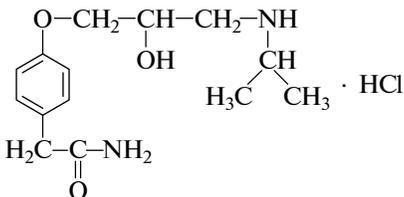
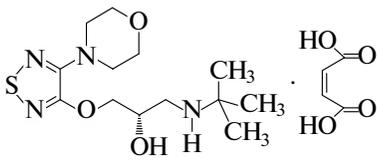
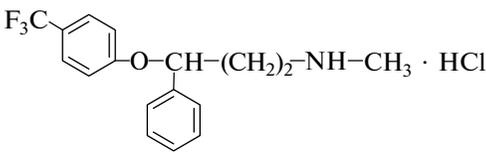
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Атенолол (<i>Atenolol</i>) 2-{4-[(2<i>RS</i>)-2-Гидрокси-3-[(пропан-2-иламино] пропокси]фенил}ацетамид</p>  <p>М. м. (C₁₄H₂₂N₂O₃) — 266,34</p>	<p>Белый или почти белый порошок. Умеренно растворим в воде, растворим или умеренно растворим в спирте 96%, мало растворим в метиленхлориде. Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой, раствор для инъекций, раствор для приема внутрь. Селективный β-адреноблокатор длительного действия</p>
<p>Тимолола малеат (<i>Timololol maleatum</i>) (2<i>S</i>)-1-(<i>трет</i>-Бутиламино)-3-{[4-(морфолин-4-ил)-1,2,5-тиадиазол-3-ил]окси}пропан-2-ола (2<i>Z</i>)-бут-2-ендиоат — малеат (1 : 1)</p>  <p>М. м. (C₁₃H₂₄N₄O₃S) — 432,49</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Растворим в воде и спирте 96%. Лекарственные формы: гель глазной, глазные капли. Неселективный β-адреноблокатор</p>
<p>Флуоксетин гидрохлорид (<i>Fluoxetine hydrochloridum</i>). Прозак (<i>Prozak</i>) (±)-<i>N</i>-Метил-γ-[4-(трифторметил) фенокси] бензолпропанамина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₁₇H₁₈F₃NO · HCl) — 345,79</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Растворим в воде. Антидепрессант</p>

Таблица 10.4

Лекарственные средства производных нитрофенилалкиламинов

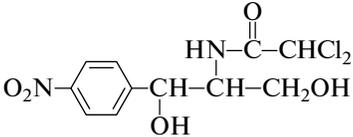
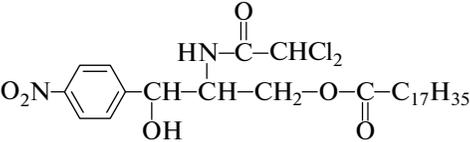
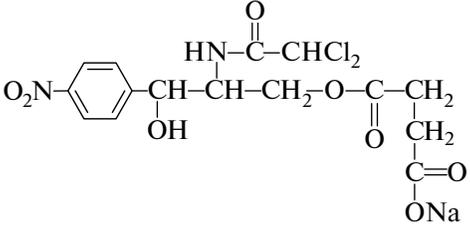
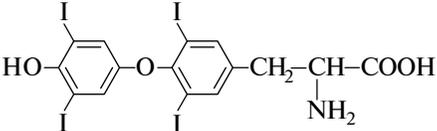
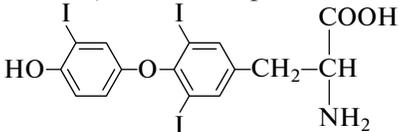
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Хлорамфеникол (Chloramphenicol). Левомецетин (Levomycetinum) N-[(1R,2R)-2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-2,2-дихлорацетамид</p>  <p>М. м. (C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅) — 323,13</p>	<p>Белый или белый с сероватым, желтоватым или желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок, тонкие кристаллы или продолговатые пластинки. Легко растворим в спирте 96%, растворим в этилацетате, мало растворим в воде. Лекарственные формы: таблетки, капсулы, глазные капли, мази, растворы для наружного применения. Антибиотик</p>
<p>Хлорамфеникола стеарат (Chloramphenicolum stearatum). Левомецетина стеарат (Levomycetini stearas) D-(–)-Трео-1-<i>n</i>-нитрофенил-2-хлор-ацетиламинопропандиола-1,3; 3-стеарат</p>  <p>М. м. (C₂₉H₄₆Cl₂N₂O₆) — 589,6</p>	<p>Белый с желтоватым оттенком порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте. Лекарственные формы: порошок, таблетки. Антибиотик</p>
<p>Хлорамфеникола натрия сукцинат (Chloramphenicoli sodium succinas). Левомецетина сукцинат D-(–)-Трео-1-ацетиламино-натрия сукцинат-<i>n</i>-нитрофенил-2-хлорпропандиола-1,3; 3 сукцинат</p>  <p>М. м. (C₁₅H₁₅Cl₂N₂Na) — 333,19</p>	<p>Сухая пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, мало — в спирте. Антибиотик</p>

Таблица 10.5

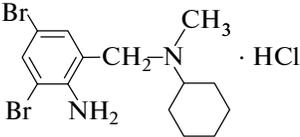
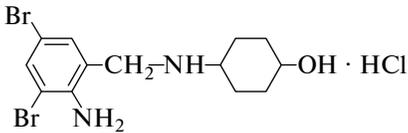
**Лекарственные средства йодированных производных
арилалифатических аминокислот**

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p align="center">Тиреоидин (<i>Thyreoidinum</i>)</p> <p>Действие тиреоидина связано с наличием в нем двух гормонов: тироксина и трийодтиронина — оба в организме являются левовращающими изомерами. Химически тироксин отличается от трийодтиронина наличием в молекуле одного дополнительного атома йода</p>	<p>Гормональный препарат, получаемый из высушенных обезжиренных щитовидных желез убойного скота. Порошок желто-серого цвета со слабым запахом, характерным для высушенных животных тканей. Нерастворим в воде, спирте и других растворителях. Стандартизуют по содержанию органически связанного йода (0,1–0,23%)</p>
<p align="center">Левотироксин натрия (<i>Levothyroxine sodium</i>) L-тироксин</p> <p align="center">O-(4-Гидрокси-3,5-йодфенил)-3,5-дйод-L-тирозин натрий</p>  <p align="center">М. м. (C₁₅H₁₀I₄NNaO₄) — 798,85</p>	<p>Левовращающий изомер тироксина, прогормон трийодтиронина. Лекарственные формы: таблетки L-Тироксин 50 Берлин-Хеми, L-Тироксин 100 Берлин-Хеми</p>
<p align="center">Лиотиронин (<i>Liothyronine</i>). Трийодтиронин</p> <p align="center">O-(4-Гидрокси-3-йодфенил)-3,5-дйод-L-тирозин</p>  <p align="center">М. м. (C₁₅H₁₂I₃NO₄) — 650,73</p>	<p>Левовращающий изомер трийодтиронина. Выпускается в виде натриевой соли или гидрохлорида</p>

Гормональный препарат щитовидной железы тормозит тиреотропную активность гипофиза и понижает функцию щитовидной железы (по механизму обратной связи). Оказывает метаболическое действие: усиливает энергетические процессы, повышает потребность тканей в кислороде, стимулирует рост и дифференцировку тканей. Оказывает влияние на функциональное состояние ССС, ЦНС, печени, почек. Показания к применению: первичный гипотиреоз и микседема, кретинизм; церебрально-гипофизарные заболевания и ожирение, протекающее с гипотиреозом; эндемический и спорадический зоб; рак щитовидной железы.

Таблица 10.6

**Лекарственные средства производных
аминодибромфенилалкиламинов**

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Бромгексина гидрохлорид (<i>Bromhexini hydrochloridum</i>) 2,4-Дибром-6-метил (циклогексил) аминометил анилина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₁₄H₂₀Br₂N₂ · HCl) — 412,6</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Обладает полиморфизмом. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте 96% и метиленхлориде. Лекарственные формы: таблетки, сироп, раствор для приема внутрь и для ингаляции. Обладает муколитическим действием</p>
<p>Амброксол (<i>Ambroxolum</i>) <i>транс</i>-4-{(2-Амино-3,5- дибромфенил)метил}амино} циклогексан-1-ола гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₁₃H₁₈Br₂N₂O · HCl) — 414,6</p>	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в метиленхлориде. Обладает секретомоторным, секретолитическим и отхаркивающим действием. Таблетки, сироп, раствор для приема внутрь и для ингаляции. Парентерально в/м, п/к, в/в (медленно струйно или капельно). Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, является метаболитом бромгексина.</p>

Другие типы реакций. Лекарственные средства, являющиеся аминокислотами, вступают в реакцию с нингидрином.

Для некоторых препаратов арилалкиламинов, имеющих характерные функциональные группы, применяют специальные методики анализа. Так, у левомицетина нитрогруппу восстанавливают до первичной ароматической аминогруппы, а далее проводят диазотирование и азосочетание. В йодированных производных определяют ковалентно связанный йод.

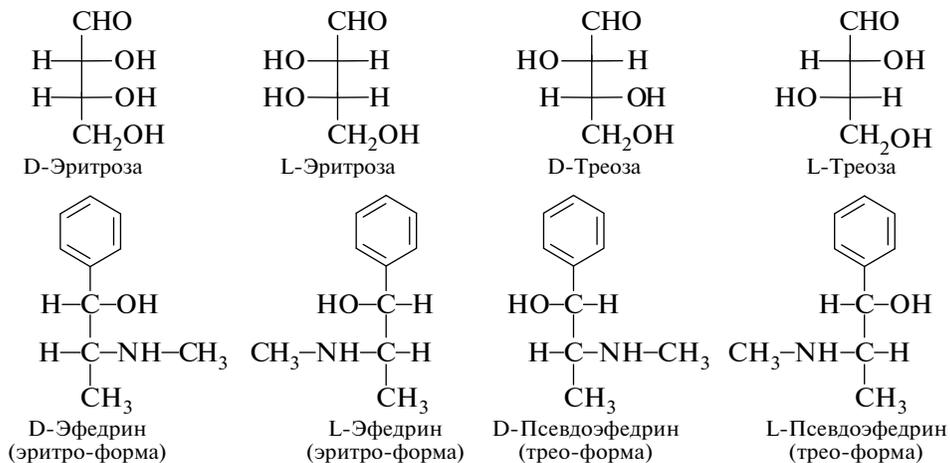
Анализ индивидуальных лекарственных средств

Производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов

Эфедрина гидрохлорид

В молекуле эфедрина имеется два смежных асимметрических атома углерода, поэтому он может существовать в виде двух диастереомеров — эритро- и трео-. Каждый из них — рацемат двух оптических изомеров.

Стереизомеры с расположением заместителей, сходным с расположением таковых у эритрозы, относятся к эритроформе. К треоформе принадлежат стереизомеры с расположением заместителей аналогичным треозе:

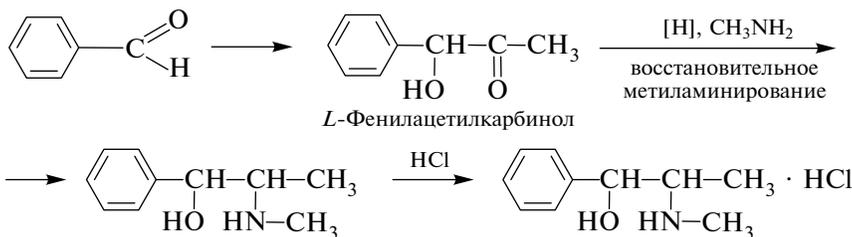


Эфедрина гидрохлорид — производное алкалоида эритро-L-эфедрина (содержащегося в эфедре забайкальской). В эфедре хвощевой совместно с эфедрином содержится алкалоид дэфедрин-трео-D-псевдоэфедрин.

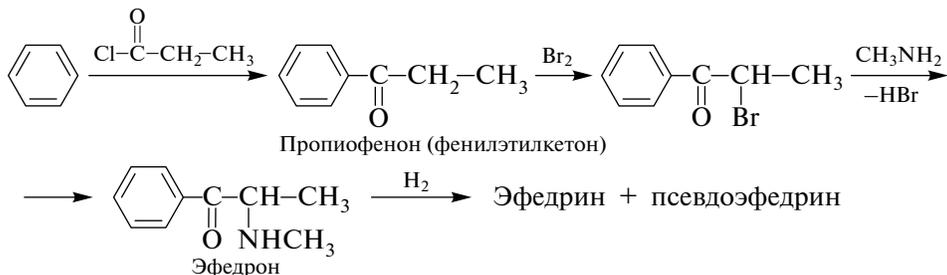
Эфедрин и псевдоэфедрин (дэфедрин) различаются по физическим константам: температуре плавления, удельному вращению. Эфедрин: температура плавления 216–220 °С; удельное вращение от –33° до –36° Псевдоэфедрин: температура плавления 182–186 °С; удельное вращение: от +61,0° до +62,5°.

В настоящее время эфедрин получают путем синтеза и биосинтеза.

Биосинтез основан на сбраживании патоки дрожжами в присутствии бензальдегида:



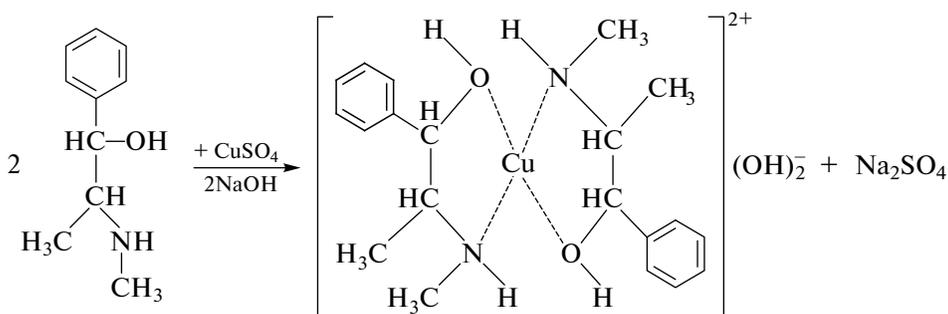
Синтезируют эфедрин из бензола и хлорангидрида пропионовой кислоты:



Далее псевдоэфедрин изомеризуют в эфедрин кипячением в хлороводородной кислоте разведенной. Образовавшийся рацемат эфедрина разделяют на оптические изомеры путем перекристаллизации оксалатов из спирта.

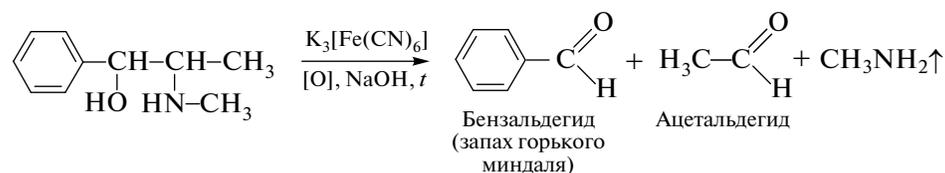
Кислотно-основные свойства. Препараты эфедрина и псевдоэфедрина — соли (гидрохлориды) природных оснований. Указанные алкалоиды в отличие от других растворяются в воде. При этом эфедрин (как эритроизомер) лучше растворим в воде из-за большей подвижности атома водорода спиртового гидроксила, связанной с соседством атома азота.

Как и другие соли азотистых оснований эфедрина, гидрохлорид взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами. Будучи α -аминоспиртами указанные препараты обладают слабо выраженными кислотными свойствами. Соседнее расположение 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). Это обстоятельство следует учитывать при хранении.

Окисление эфедрина гидрохлорида калия гексацианоферратом(III) с одновременным гидраминным расщеплением ГФ регламентирует в качестве одного из **испытаний подлинности**:

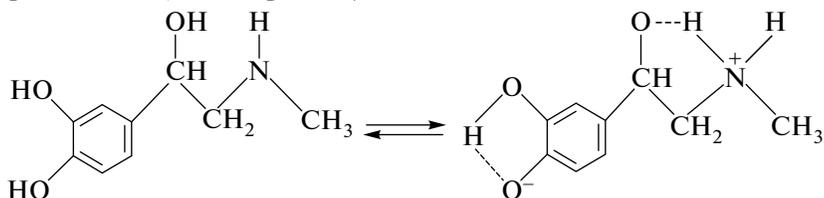


Количественное определение. ГФ на эфедрина гидрохлорид и дэфедрин включает методики кислотно-основного титрования в среде муравьиной кислоты с добавлением уксусного ангидрида (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты).

Известны также методики количественного определения эфедрина гидрохлорида (кислотно-основное титрование в водной среде, аргентометрия, УФ-спектрофотометрия, ФЭК).

Адреналина гидротартрат и норадреналина гидротартрат

Адреналин — L-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-метиламиноэтанол — производное β-этанолamina и пирокатехина. Имеет хиральный центр при C1. Природному адреналину присуще левое вращение плоскости поляризованного света. Удельное вращение основания от -48° до -54° . Адреналин-основание, несмотря на наличие гидрофильных групп в молекуле, в воде практически нерастворим из-за образования бетаиновой системы (внутренней соли, цвиттер-иона):



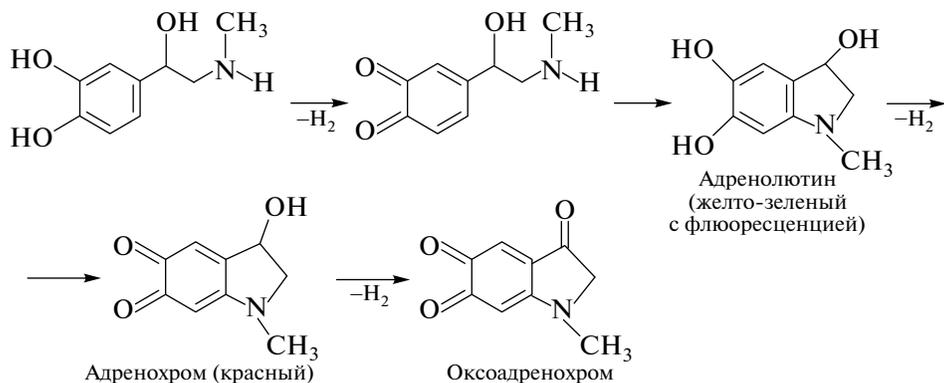
Лекарственными средствами адреналина служат его соли — гидротартрат или гидрохлорид, а норадреналина — гидротартрат.

Из водных растворов солей, например адреналина гидротартрата, можно осадить адреналин-основание действием водного раствора аммиака, далее отфильтровать, высушить и использовать для определения удельного вращения.

За счет наличия в структуре двух фенольных гидроксильных групп адреналин и норадреналин при взаимодействии с катионами Fe^{3+} образуют окрашенные в изумрудно-зеленый цвет феноляты. При добавлении в пробирку капли раствора аммиака окрашивание переходит в вишнево-красное. Подобное окрашивание дают продукты окисления адреналина и норадреналина под действием других окислителей, например калия йодата и натрия нитрита.

Это испытание включено в ГФ на адреналина и норадреналина гидротартраты, а также и на другие лекарственные средства, являющиеся по структуре *o*-дифенолами (леводопа, метилдопа и др.).

Препараты адреналина и норадреналина легко изменяются под действием света и кислорода воздуха. Их разложение 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.

Различную способность к окислению ГФ использует не только для определения подлинности, но и для отличия адреналина от норадреналина. Так, адреналина гидротартрат окисляется 0,1 М раствором йода до адrenoхрома при рН 3,56 и рН 6,5, так как ионизирует и в слабо кислой, и нейтральной средах. Норадреналина гидротартрат образует окрашенный норадренохром только при рН 6,5, где ионизирует лучше по фенольному гидроксилу.

Подлинность указанных препаратов более достоверно подтверждают по ФС с помощью физико-химических методов: ИК- и УФ-спектроскопии, ВЭЖХ.

Чистота. Специфической примесью в адреналине бывает кетон — адреналон (в норадреналине — норадреналон). Определяют адреналон спектрофотометрически в УФ-области спектра. Окисление вторичного спиртового гидроксила до кетогруппы приводит к образованию нового хромофора с максимумом поглощения $\lambda_{\max} = 310$ нм.

Примесь норадреналина в адреналине по ГФ определяют с помощью хроматографии в тонком слое сорбента с использованием в качестве вещества-свидетеля норадреналина гидротартрата.

Количественное определение индивидуальных веществ адреналина гидротартрата и норадреналина гидротартрата по ФС проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Другие методы — спектрофотометрические в УФ- и видимой частях спектра.

Количественное определение адреналина гидротартрата и норадреналина гидротартрата в растворах для инъекций проводят спектрофотометрическим или фотоэлектроколориметрическим методом на основе реакции образования окрашенных комплексных солей с катионами железа(II). Для повышения устойчивости комплексов используют железцитратный реактив и буферную смесь на основе аминокислоты.

В настоящее время для количественного определения широко используется высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). В хроматограф по отдельности вводят равные объемы стандартного и испытуемого растворов, регистрируют хроматограммы и вычисляют параметры главных пиков. Количество эpineфрина в препарате рассчитывают (в мг/мл) по формуле:

$$X = \frac{183,20 \cdot 10 \cdot c \cdot r_{\text{исп.}}}{333,29 \cdot V \cdot r_{\text{ст.}}},$$

где 183,20 и 333,29 — молекулярные массы эpineфрина и эpineфрина гидротартрата соответственно; c — концентрация эpineфрина гидротартрата СО в стандартном растворе, мг/мл; V — взятый объем препарата, мл; $r_{\text{исп.}}/r_{\text{ст.}}$ — площади пиков на хроматограмме соответственно испытуемого и стандартного растворов.

Стабилизация лекарственных форм. Адреналин и норадреналин неустойчивы при хранении. Инъекционные водные растворы их солей (гидротартратов) стабилизируют добавлением антиоксиданта — натрия метабисульфита. Для изотоничности раствора добавляют натрия хлорид.

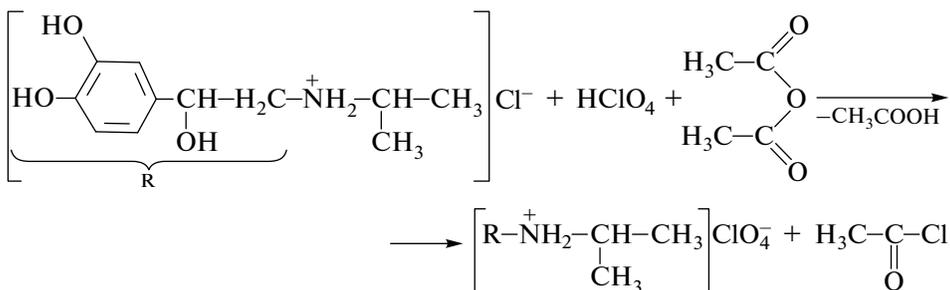
Водный раствор адреналина гидрохлорида для инъекций не стерилизуют при нагревании, раствор готовят в асептических условиях и кроме метабисульфита и натрия хлорида добавляют консервант — хлорбутанола гидрат.

Изопреналин (изадрин)

Изадрин — синтетический адреномиметик, созданный на основе молекул природных нейромедиаторов — норадреналина и адреналина. Изадрин окисляется легче других препаратов группы оксифенилалкиламинов, что связано с электронодонорным эффектом изопропильной группы. При окислении препарата раствором йода образуется окрашенный в розовый цвет изопропиладренохром даже в среде хлороводородной кислоты, где диссоциация фенольных гидроксильных групп подавлена (при pH 3,5 появляется красное окрашивание, а при pH 6,5 — красно-фиолетовое).

Адреналин, норадреналин, изадрин взаимодействуют также с аммиачным раствором серебра нитрата, реактивом Фелинга и другими окислителями.

Количественное определение изадрина проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде — уксусной кислоте ледяной с добавлением уксусного ангидрида. Присутствие уксусного ангидрида необходимо при количественном определении лекарственных средств, являющихся солями галогеноводородных кислот. Это обусловлено тем, что галогенид-ионы в среде уксусной кислоты ледяной — слабые сопряженные основания, поэтому их невозможно точно оттитровать. Чтобы избежать ошибки, галогенид-ионы переводят с помощью уксусного ангидрида (или ртути(II) ацетата по методике ГФ) в неионогенное состояние:



Производные оксифенилалифатических аминокислот

Леводопа и метилдопа

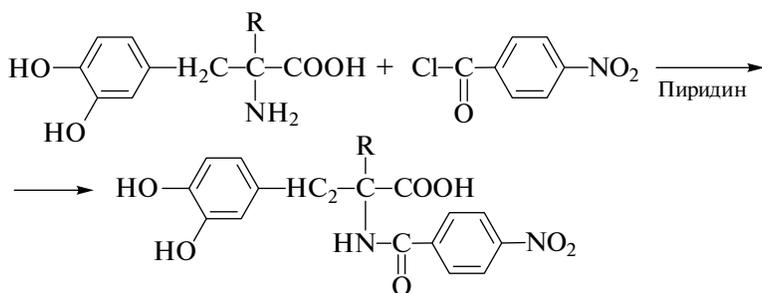
По внешнему виду оба препарата — белые кристаллические вещества, мало растворимые в воде и спирте. Плохая растворимость указанных лекарственных средств, относящихся к классу α-аминокислот, обусловлена способностью образовывать прочные внутренние соли.

Наличием в молекулах препаратов асимметрических атомов углерода обусловлена их оптическая активность. Леводопа и метилдопа — левовращающие изомеры.

Как и другие α -аминокислоты, эти препараты — амфолиты. Вступают в биуретовую и нингидриновую реакции.

Будучи производными двухатомного фенола пирокатехина, леводопа и метилдопа вступают во все реакции, характерные для фенолов (с железа(III) хлоридом, индофенольная проба и др.).

Подлинность лекарственных средств по ГФ подтверждают с применением ИК- и УФ-спектроскопии, а также по реакции замещения с 4-нитробензоилхлоридом:



Данная реакция служит групповой для производных арилалкиламинов. При взаимодействии леводопы с 4-нитробеноилхлоридом появляется фиолетовое окрашивание, а метилдопы — оранжевое. Цвета и оттенки могут меняться в зависимости от условий проведения реакции (нагревания, добавления натрия карбоната и др.).

Количественное определение леводопы и метилдопы проводят методом кислотно-основного титрования в среде безводных протогенных растворителей.

Нефармакопейные методы — определение азота по методу Кьельдаля, ВЭЖХ.

Производные арилоксипропаноламинов

Анаприлин

Этот представитель данного класса является (\pm)-1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлоридом.

Подлинность препарата определяют с помощью ИК- и УФ-спектрофотометрии. Также определяют температуру плавления основания, полученного при подщелачивании водного раствора препарата и дальнейшего извлечения основания эфиром (ГФ).

Для препарата возможны также реакции гидраминного расщепления, образование осадков с общеалкалоидными реактивами, окисление вторичного спиртового гидроксила, S_E -реакции.

Количественное определение пропранолола по ГФ проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной с добавлением уксусного ангидрида, так как препарат является солью галогеноводородной кислоты.

Производные нитрофенилалкиламинов

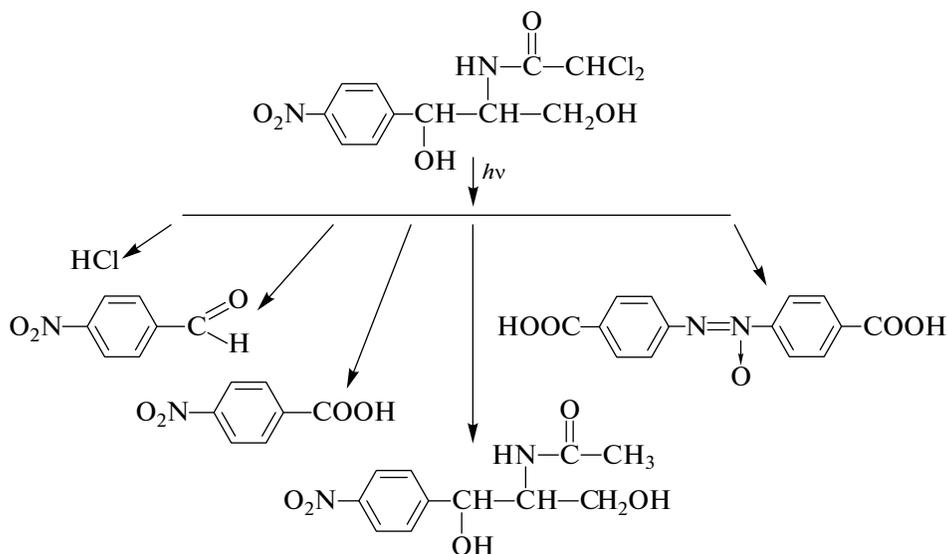
Хлорамфеникол (левомицетин)

Хлорамфеникол — антибиотик, выделенный из актиномицетов в 1947 г. Это первое из нитросоединений, найденных в природе, и в то же время это первый из антибиотиков, полученных синтетически.

Лекарственным средством с наибольшей антибактериальной активностью служит левовращающий D-трео-изомер. Другие изомеры (D- и L-эритро) токсичны, а L-(+)трео — неактивен. Синтомицин — смесь D-(-)-трео- и L-(+)-трео-изомеров используют как лекарственный препарат для наружного применения.

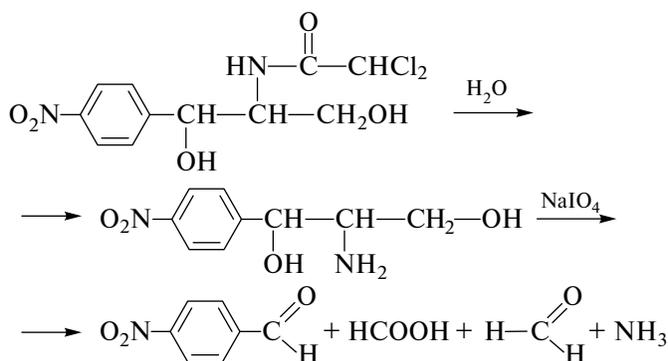
Кислотно-основные свойства. Амидная группа в сочетании с двумя спиртовыми гидроксилами придает левомицетину слабые кислотные свойства. Подобно эфедрину и другим α -аминоспиртам, левомицетин образует с солями меди(II) сине-фиолетовый комплекс, экстрагируемый в бутанол.

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. Например, под воздействием солнечного света левомицетин (водный раствор препарата) превращается в такие продукты:

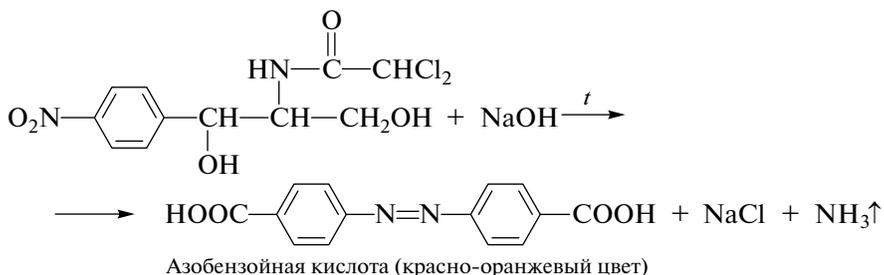


Как и другие фенилалкиламины, левомицетин подвергается гидраминному расщеплению в различных условиях. Так, гидролиз с последующим

окислением перйодатом натрия приводит к образованию 4-нитробензальдегида, муравьиной кислоты, формальдегида и аммиака:



Подлинность. По ГФ левомецетин нагревают с раствором натрия гидроксида. Появляется желтое окрашивание, переходящее в оранжевое. При дальнейшем нагревании выпадает кирпично-красный осадок и появляется запах аммиака, определяемый по запаху и по посинению влажной лакмусовой бумаги:



Образование азосоединений можно объяснить диспропорционированием левомецетина. При этом спиртовые группы окисляются до карбоксильной группы, а нитрогруппа восстанавливается до азогруппы.

Фильтрат после подкисления азотной кислотой дает характерную реакцию на хлорид-ион.

Другим испытанием подлинности левомецетина по ГФ являются: ИК-спектр в области от 4000 см^{-1} до 400 см^{-1} и регистрация спектра в УФ-области (раствор субстанции в хлороводородной кислоте имеет поглощения: $\lambda_{\text{max}} = 278 \text{ нм}$ и $\lambda_{\text{min}} = 237 \text{ нм}$).

Левомецетина стеарат и натрия сукцинат гидролизуются по сложноэфирной группе. Образующаяся при кислотном гидролизе левомецетина стеарата стеариновая кислота всплывает в виде масляных капель, застывающих при охлаждении. Остаток янтарной кислоты сукцината определяют при нагревании препарата с резорцином в присутствии серной кислоты концентрированной. Образуется желтого цвета раствор, флуоресцирующий в УФ-свете. Все препараты левомецетина вступают в реакцию гидроксамовой пробы.

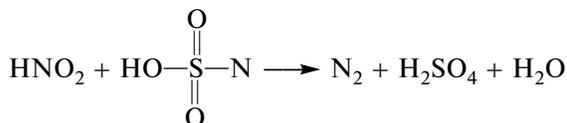
Количественное определение. По ГФ левомецетин количественно определяют нитритометрически после восстановления нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы.

Неофициальные методики — аргентометрия (после минерализации ковалентно связанных атомов хлора), куприметрия, физико-химические методы: УФ-спектрофотометрия, ФЭК, ВЭЖХ.

Йодированные производные арилалифатических аминокислот

Тиреоидин

Применение тиреоидина (действующие вещества которого — L-тироксин и трийодтиронин) и других препаратов этой группы обуславливает определение в них органически связанного йода. По ГФ йод в тиреоидине качественно и количественно определяют методом сжигания в колбе с кислородом. В качестве поглощающей жидкости используют раствор крахмала с добавлением сульфаминовой кислоты. Сульфаминовая кислота связывает нитриты, образующиеся при горении белковой части молекулы:



Выделяющийся при горении препарата йод окрашивает крахмал в характерный синий цвет.

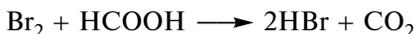
При количественном определении тиреоидина образующийся после сжигания препарата в кислороде йод поглощают раствором натрия гидроксида:



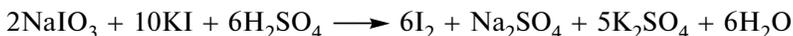
Далее в реакционную среду добавляют уксусную кислоту ледяную, содержащую определенное количество брома — для окисления йодида и гипойодита до йодата:



Затем избыток брома удаляют муравьиной кислотой:



После связывания нитритов сульфаминовой кислотой в колбу добавляют серную кислоту разбавленную и избыток калия йодида:



Выделившийся йод титруют раствором натрия тиосульфата:



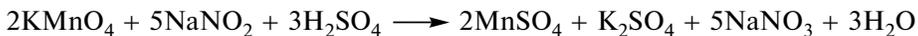
Наряду с методом сжигания в колбе с кислородом существуют и другие способы минерализации органически связанного йода. По одному из них (восстановительному) навеску препарата кипятят в растворе щелочи

с добавлением цинка. Образующийся при этом йодид далее количественно определяют аргентометрически.

При окислительной минерализации навеску препарата кипятят с калия перманганатом в присутствии серной кислоты. Йод при этом окисляется до йодата:



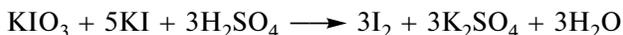
Избыток калия перманганата удаляют добавлением по каплям раствора натрия нитрита:



Образующийся при этом небольшой избыток натрия нитрита удаляют мочевиной или сульфаминовой кислотой:



После этого в реакционную среду добавляют калия йодид, в результате чего образуется йод:



Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:

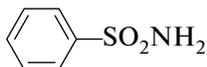


Возможны физико-химические методы анализа: оба препарата поглощают в УФ-области спектра; определяют удельное вращение.

Для количественного определения применяют высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). В хроматограф отдельно вводят равные объемы стандартного и испытуемого растворов, регистрируют хроматограммы и определяют площади основных пиков.

Производные бензолсульфониамидов

В основе строения лекарственных средств этой группы лежит бензолсульфониамид:

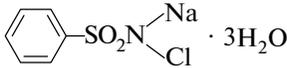
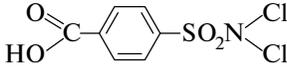


Бензолсульфониамиды (табл. 11.1) объединяют разнообразные по медицинскому применению лекарственные средства:

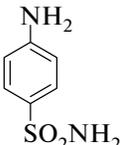
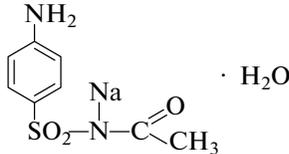
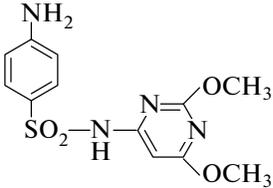
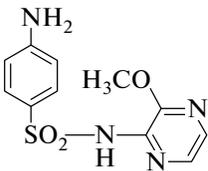
- антибактериальные — производные сульфаниламида;
- гипогликемические — производные бензолсульфонилмочевины;
- диуретические — производные амида хлорбензолсульфоновой кислоты;
- антисептические — производные бензолсульфохлорамида.

Таблица 11.1

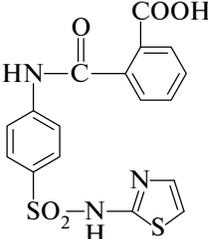
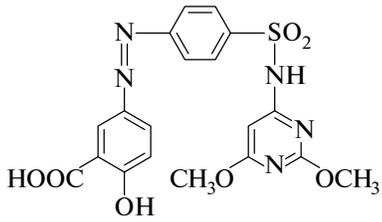
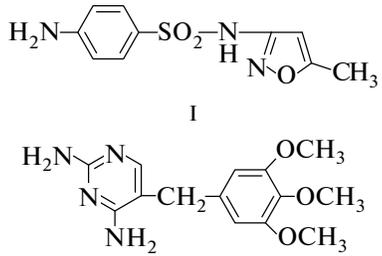
Лекарственные средства группы бензолсульфониамидов

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
Производные бензолсульфохлорамида	
<p>Бензолсульфохлорамида-натрий. Хлорамин Б (<i>Chloraminum B</i>)</p>  <p>М. м. (C₆H₅O₂SNNaCl · 3H₂O) — 267,68</p>	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок со слабым запахом хлора. Растворим в воде, легче — в горячей. Растворим в спирте. Антисептик</p>
<p>Галазон. Пантоцид (<i>Pantocidum</i>) N-Хлор-<i>n</i>-карбоксибензол-сульфамид</p>  <p>М. м. (C₇H₅Cl₂NO₄S) — 270,09</p>	<p>Белый порошок со слабым запахом хлора. Очень мало растворим в воде и разведенных кислотах, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов. Антисептик</p>

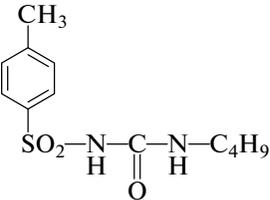
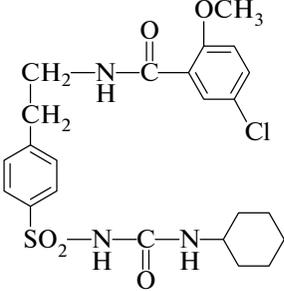
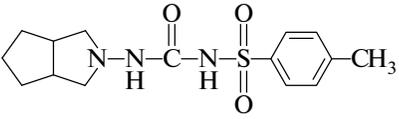
Продолжение таблицы 11.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
Производные сульфаниламида	
<p style="text-align: center;">Сульфаниламид. Стептоцид белый (<i>Streptocidum</i>) <i>n</i>-Аминобензолсульфамид</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₆H₈N₂O₂S) — 172,22</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, легко — в кипящей воде, растворим в хлороводородной кислоте разведенной, растворах щелочей и ацетоне. Антибактериальное средство</p>
<p style="text-align: center;">Сульфацетамид. Сульфацил-натрий (<i>Sulfacylum-sodium</i>) <i>n</i>-Аминобензолсульфонилацетамид-натрий</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₈H₉N₂O₃SNa · H₂O) — 254,26</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте. Антибактериальное средство</p>
<p>Сульфадиметоксин (<i>Sulfadimetoxinum</i>) 4-Амино-N-(2,6-метоксипиримидин-4-ил) бензолсульфонамид</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₁₂H₁₄N₄O₄S) — 310,36</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко — в разбавленных растворах кислот и щелочей. Антибактериальное средство длительного действия</p>
<p style="text-align: center;">Сульфален (<i>Sulfalenum</i>) 4-Амино-N-(3-метоксипиразин-4-ил) бензолсульфонамид</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₁₁H₁₂N₄O₃S) — 280,33</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей. Антибактериальное средство длительного действия</p>

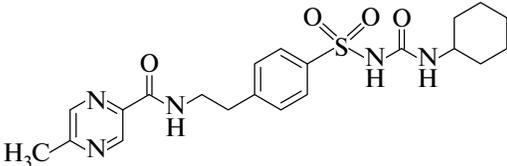
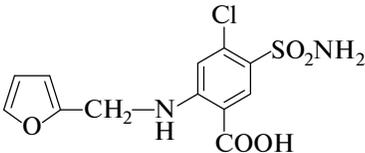
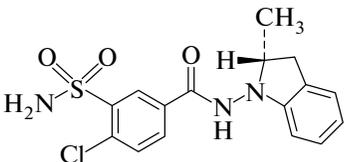
Продолжение таблицы 11.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Фталилсульфатиазол. Фталазол (<i>Phthalazolom</i>) 2[4-(2-Карбоксибензамидо)-бензол-сульфамидо-]тиазол</p>  <p>М. м. (C₁₇H₁₃N₃O₅S₂) — 403,45</p>	<p>Белый или почти белый порошок. Очень мало растворим в воде, растворим в спирте, легко растворим в растворе натрия гидроксида. Антибактериальное средство</p>
<p>Салазодиметоксин (<i>Salazodimethoxinum</i>) 5-[<i>n</i>-[N-(2,4-Диметоксипиримидинил)-6]-сульфамидо]фенилазо]салициловая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₉H₁₇N₅O₇S) — 459,43</p>	<p>Мелкокристаллический порошок оранжевого цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, растворим в растворе натрия гидроксида. Антибактериальное средство</p>
<p>Сульфаметоксазол + триметоприм. Ко-тримоксазол (<i>Co-trimoxazol</i>)</p>  <p>I — М. м. (C₁₀H₁₁N₃O₃S) — 253,28 II — М. м. (C₁₄H₁₈N₄O₃) — 290,32</p>	<p>Комбинированный препарат, содержащий сульфаметоксазол (I) и триметоприм (II). Антибактериальное средство</p>

Продолжение таблицы 11.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
Производные бензолсульфонилмочевины	
<p>Толбутамид (<i>Tolbutamide</i>). Карбутамид. Бутамид. 1-Бутил-3-(<i>N</i>-<i>n</i>-метилбензолсульфонилмочевина)</p>  <p>М. м. (C₁₂H₁₈N₂O₃S) — 270,38</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде. Растворим в спирте, легко растворим в ацетоне и хлороформе. Антидиабетическое средство</p>
<p>Глибенкламид (<i>Glibenclamidum</i>) 2-[[4-[2-[5-Хлор-2-метоксибензоил]амино]этил]фенил]сульфонил-3-циклогексилмочевина</p>  <p>М. м. (C₂₃H₂₈ClN₃O₅S) — 494,05</p>	<p>Белый или почти белый мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте. Антидиабетическое средство</p>
<p>Гликлазид (<i>Gliclazidum</i>) 2-[3-(4-Толилсульфонил)уреидо]октагидроциклопента[с]пиррол</p>  <p>М. м. (C₁₅H₂₁N₃O₃S) — 323,45</p>	<p>Белый или почти белый порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте и метилхлориде, растворим в ацетоне. Антидиабетическое средство</p>

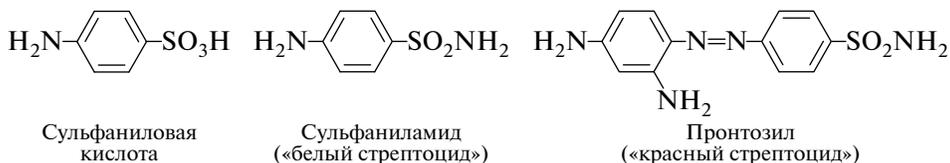
Окончание таблицы 11.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Глипизид (<i>Glipizidum</i>)</p> <p>1-Циклогексил-3[[[4-[(5-метилпиразин-2-ил)карбонил]амино]этил]фенил]сульфонил]мочевина</p>  <p>М. м. (C₂₁H₂₇N₅O₄S) — 445,59</p>	<p>Белый или почти белый порошок.</p> <p>Практически нерастворим в воде, легко растворим в метиленхлориде и ацетоне, растворим в разбавленных щелочах, практически нерастворим в спирте.</p> <p>Антидиабетическое средство</p>
Производные амида хлорбензолсульфоновой кислоты	
<p>Фуросемид (<i>Furosemidum</i>)</p> <p>4-Хлор-2[(фуран-2-илметил)амино]-5-сульфамоилбензойная кислота</p>  <p>М. м. (C₁₂H₁₁ClN₂O₅S) — 330,76</p>	<p>Белый кристаллический порошок.</p> <p>Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, мало растворим в эфире.</p> <p>Диуретическое средство</p>
<p>Дихлотиазид (<i>Dichlothiazidum</i>) Гидрохлортиазид</p> <p>6-Хлор-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-сульфонамид</p>  <p>М. м. (C₇H₈ClN₃O₄S₂) — 297,75</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок.</p> <p>Очень мало растворим в воде, мало — в спирте, легко — в растворах щелочей.</p> <p>Диуретическое средство</p>
<p>Индапамид (<i>Indapamidum</i>)</p> <p>4-Хлор-N[(2RS)-метил-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил]-3-сульфамоилбензамид</p>  <p>М. м. (C₁₆H₁₆ClN₃O₃S) — 365,86</p>	<p>Белый или почти белый порошок.</p> <p>Практически нерастворим в воде, растворим в спирте.</p> <p>Диуретическое средство</p>

Бензолсульфониламиды антибактериального действия (химиотерапевтические средства)

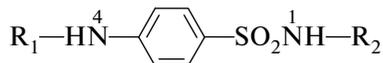
Лекарственные средства этой группы являются производными амида 4-аминобензолсульфоновой (сульфаниловой) кислоты и часто называются сульфаниламидами. Наряду с рядом красителей (метиленовый синий, трипановый красный) и антибиотиками они составляют класс химиотерапевтических средств, которые применяются для лечения инфекций, вызванных большой группой грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Сульфаниламид был синтезирован в 1908 г., и около 30 лет исследования этого класса соединений были связаны с химией красителей. В 1932 г. Г. Домагк обнаружил эффективность красного красителя прontosила при стрептококковой инфекции. Позднее было установлено, что прontosил является «пролекарством», а образующийся в организме вследствие восстановительного расщепления азогруппы его основной метаболит — сульфаниламид («белый стрептоцид») — действующим веществом:



Дальнейшее развитие этой группы лекарственных средств связано с модификацией молекулы сульфаниламида с целью повышения эффективности, пролонгирования действия, улучшения переносимости.

Общую структурную формулу производных сульфаниламида можно представить следующим образом:



Большинство лекарственных средств этой группы представляют N1-замещенные сульфаниламида. Природа заместителя в N1 положении влияет на период полувыведения вещества и, следовательно, на продолжительность действия.

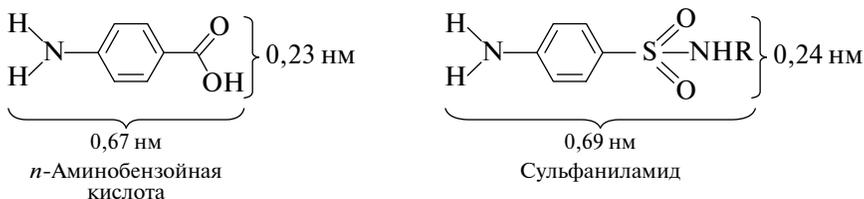
Большинство сульфаниламидов хорошо всасываются при приеме внутрь и оказывают системное действие. Вместе с тем фталилсульфатиазол (фталазол) и сульфагуанидин (сульгин) при приеме внутрь всасываются ограниченно и поэтому применяются при кишечных инфекциях. Сульфацил-натрий (сульфацил-натрий), хорошо растворимый в воде, применяется преимущественно в виде глазных капель для лечения глазных инфекций.

Особую группу сульфаниламидов составляют лекарственные средства, применяемые при лечении язвенного колита и болезни Крона. К ним относится месалазин (салазопиридазин).

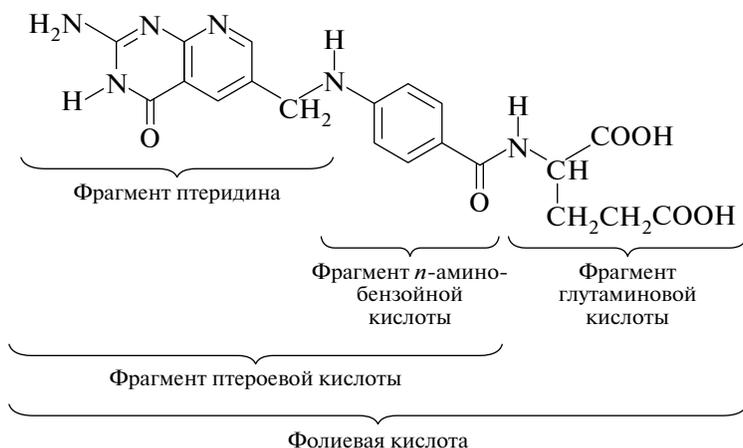
По структуре он может рассматриваться как «пролекарство», состоящее из сульфаниламидного и салицилового фрагментов. Он медлен-

но всасывается из желудочно-кишечного тракта, накапливается в основном в нижних отделах кишечника, где распадается на сульфаниламидный компонент, действующий антибактериально, и салицилат, оказывающий противовоспалительный эффект.

Механизм антибактериального действия производных сульфаниаида. Гипотеза об антимикробном действии сульфаниамидов основана на том, что сульфаниамиды конкурируют с *p*-аминобензойной кислотой (ПАБК) благодаря изостеричности (подобию геометрических параметров) их молекул на стадии биосинтеза фолиевой кислоты и других веществ, необходимых для жизни и развития многих форм микроорганизмов:



Таким образом, сульфаниамиды являются антиметаболитами ПАБК и принцип их действия заключается в блокировании биохимических процессов связывания ПАБК, в результате чего нарушается рост и размножение микроорганизмов. Очевидно, что сульфаниамиды действуют только на те микроорганизмы, которые утилизируют ПАБК в готовом виде.



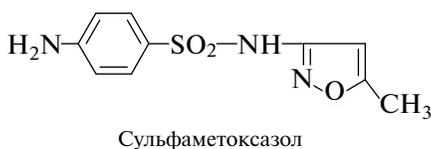
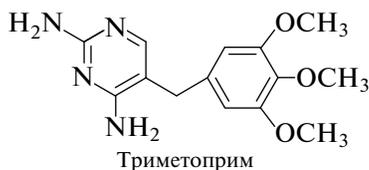
Общие закономерности связи строения и биологической активности в ряду сульфаниамидов:

- сульфониламидная группа должна быть связана через атом серы с бензольным ядром, в *p*-положении которого содержится NH_2 -группа;
- в NH_2 -группе могут присутствовать только такие заместители (ацил-, азо- и т. д.), которые в организме легко отщепляются с образовани-

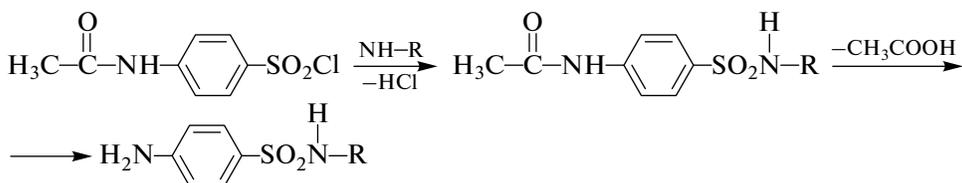
ем NH_2 -группы. Другие варианты замещения первичной ароматической аминогруппы, ее перемещение в иные положения бензольного ядра, а также введение в это ядро любых дополнительных заместителей приводят к потере антибактериальных свойств;

- заместители у азота сульфамидной группы, не подавляя химиотерапевтической активности, влияют на спектр, продолжительность и силу антимикробного действия. Доказано, что наибольшей активностью обладают сульфамидодиазины и пролонгирование их действия достигается введением в гетероциклический заместитель метокси-групп.

Кроме производных сульфаниламида антибактериальную активность проявляет производное диаминопиридина — триметоприм, который наряду с сульфаметоксазолом входит в состав комбинированного препарата Ко-тримаксазол.



Получение производных сульфаниламида основано на взаимодействии 4-ацетиламинобензолсульфохлорида с различными аминами преимущественно гетероциклического ряда с последующим снятием защитной ацетильной группы с аминной части молекулы:

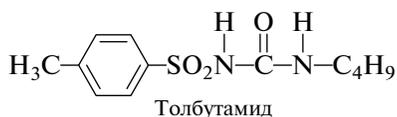


На стадиях синтеза, выделения технического продукта и его очистки для получения субстанции фармакопейного качества используются кислоты, щелочи, органические растворители. В лекарственных средствах регламентируются примеси хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов, кислотность, остаточные органические растворители, посторонние примеси (исходные соединения, побочные продукты синтеза).

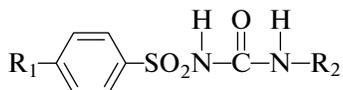
Бензолсульфониламиды антидиабетического и диуретического действия

Антидиабетическое действие впервые было выявлено в 1942 г. у сульфаниламида и отнесено к побочным реакциям организма. Первым оральным антидиабетическим средством стал карбутамид — производное бензолсульфонилмочевины. Имея в своей структуре фрагмент сульфаниламида, он наряду с гипогликемическим действием проявлял и антибактериальные свойства, что рассматривалось как нежелательный побочный

эффект. Этот недостаток был устранен путем замены первичной ароматической аминогруппы на метильную (толбутамид):



Строение антидиабетических средств производных бензолсульфонилмочевины отвечает общей структурной формуле:



R_2 может иметь алифатическое, гетероциклическое строение, R_1 — замещенный N-этиламид.

В качестве диуретических средств применяются бензолсульфонамиды с открытой сульфамидной группой (фуросемид, индапамид), а также дисульфонамиды, производные дигидробензотидазина (гидрохлортиазид) с атомом хлора в качестве заместителя в бензольном кольце.

Сходство в химическом строении производных бензолсульфонамидов обуславливает общность в свойствах и методах оценки качества лекарственных средств этой группы.

Общие физико-химические и химические свойства

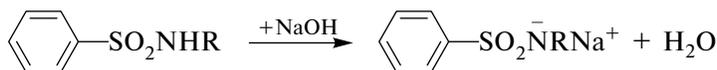
Лекарственные средства данной группы — белые или желтоватые порошки. Месалазин — азокраситель по строению — вещество красно-оранжевого цвета. Большинство из них мало растворимы в воде, растворимы в полярных растворителях, например ацетоне, мало или плохо растворимы в липофильных растворителях: хлороформе и эфире.

Натриевые соли (сульфацил-натрий, хлорамин Б) растворимы в воде.

Наличие хромофорных систем, главным образом, ароматического кольца, обуславливает наличие основной полосы поглощения в области 270–280 нм. Метод УФ-спектрофотометрии применяют в испытаниях на подлинность и для количественного определения лекарственных средств в препаратах.

Все бензолсульфонамиды имеют характерные спектры поглощения в ИК-области. ИК-спектроскопия с использованием стандартных образцов или спектров сравнения применяется для идентификации лекарственных средств.

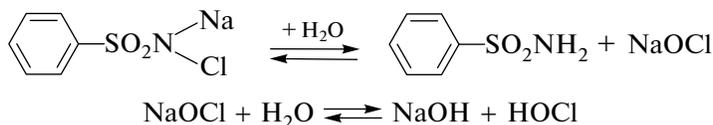
Кислотно-основные свойства. Из-за отрицательного индуктивного эффекта SO_2 -группы бензолсульфонамиды обладают свойствами NH-кислот и растворяются в щелочах с образованием солей:



Ацилирование сульфамидной группы приводит к образованию имидов, которые обладают более выраженными NH-кислотными свойствами по сравнению с амидами и растворяются не только в щелочах, но и в карбонатах.

Соли бензолсульфониламидов хорошо растворяются в воде и применяются в виде инъекционных растворов и глазных капель (сульфацил-натрий). Водные растворы таких лекарственных средств вследствие гидролиза имеют щелочную реакцию среды.

Гидролиз хлорамина Б в водном растворе с образованием натрия гидроксида и гипохлорита объясняет характерное изменение красной лакмусовой бумаги: сначала — посинение, затем — обесцвечивание:



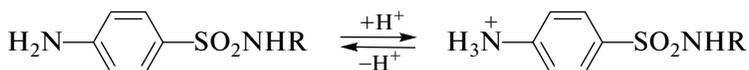
В натриевых солях сульфаниламидов регламентируется предел щелочности как примесь, связанная со способом их получения, а также образующаяся при хранении растворов вследствие гидролиза. Такие лекарственные средства количественно можно определять методом ацидиметрии.

Производные сульфаниламида, наряду с NH-кислотным центром, имеют центр основности — первичную ароматическую аминогруппу.

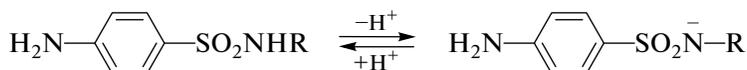
Вследствие индуктивного эффекта сульфогруппы основность ароматической аминогруппы еще более ослаблена. Величина pK_a по аминогруппе колеблется в интервале 2,0–2,75. Эти лекарственные средства растворяются в кислотах, однако устойчивых солей не образуют.

Таким образом, сульфаниламиды — это амфолиты с преобладанием кислотных свойств.

Протонирование этих веществ приводит к образованию катиона:



Депротонирование — к образованию аниона:



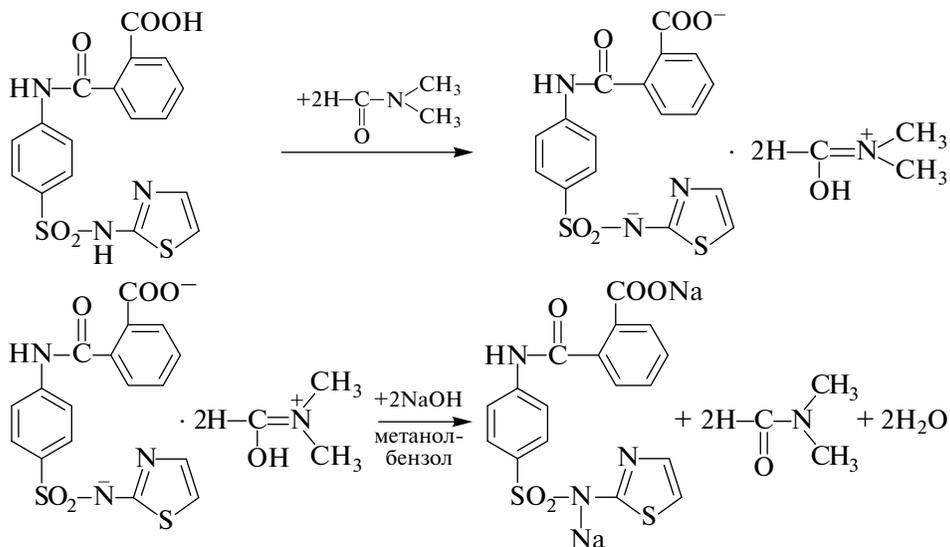
Производные бензолсульфонилмочевины (толбутамид, глибенкламид) титруют в спирте водным раствором щелочи по тимофталейну. Гликлазид определяют как основание в среде уксусной кислоты ледяной, титрант — раствор хлорной кислоты с потенциометрическим фиксированием точки эквивалентности.

Как кислоты бензолсульфониламиды могут быть количественно определены методом нейтрализации в спирте и протофильных растворителях.

Лучшим растворителем для титрования производных бензолсульфониламидов, величина pK_a которых не превышает 10,5–11,0, является диметилформамид, так как он имеет высокую диэлектрическую проницае-

мость, доступен, дешев, мало летуч. Этот растворитель содержит примеси кислотного характера, поэтому его непосредственно перед титрованием нейтрализуют. Титрант — раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола. Такая слабая кислота, как стрептоцид, не может быть оттитрована в диметилформамиде, но титруется в среде *n*-бутиламина растворами натрия метоксида или тетрабутиламмония гидроксида (индикатор — азафиолетовый).

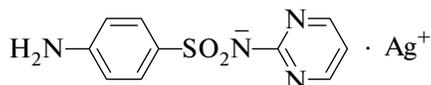
Метод кислотно-основного титрования в диметилформамиде позволяет количественно определять фталилсульфатазол в присутствии побочных продуктов синтеза:



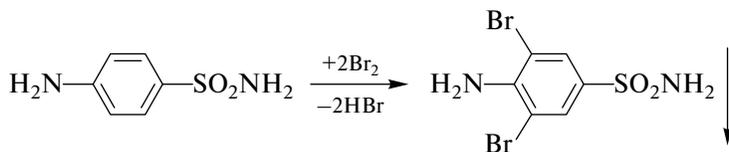
В аналогичных условиях проводится количественное определение глипида и фуросемида.

Образование комплексных солей. За счет кислотных свойств бензолсульфонамиды и их производные взаимодействуют с солями тяжелых металлов: меди, серебра, кобальта. В результате реакции образуются комплексные соединения, как правило, нерастворимые в воде, имеющие характерную окраску. Взаимодействие с меди(II) сульфатом имеет дифференцирующее значение и может применяться для подтверждения подлинности лекарственных средств данной группы. Реакция проводится в умеренно-щелочной среде, при этом бензолсульфонамиды нейтрализуют 0,1 н. раствором щелочи по тимолфталеину.

С солями серебра лекарственные средства данной группы образуют соединения в виде белого осадка. Реакция протекает количественно. Известны серебряные соли бензолсульфонамидов, которые применяются как лекарственные средства — сульфадiazин серебра:

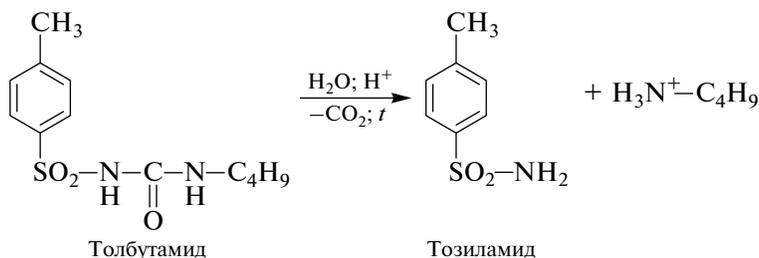


Реакции ароматического цикла. Большинство сульфаниламидов из подкисленных растворов при действии бромной воды выделяют белый или желтоватый осадок дибромпроизводного. Легче других бромруется стрептоцид:

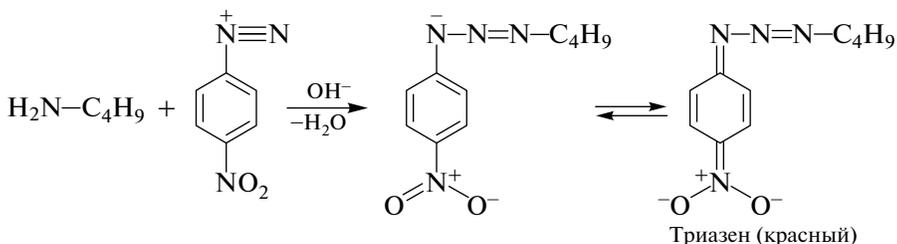


Реакция протекает количественно и может быть использована для его броматометрического определения во внутриаптечном контроле лекарственных форм.

Гидролитическое расщепление — одна из характерных реакций, подтверждающих структуру бензолсульфонамидов. В результате гидролиза образуются продукты, которые могут быть легко охарактеризованы по особенностям химического строения. Это имеет важное значение для характеристики качества лекарственных средств. Гидролитическое разложение легче происходит в кислой среде:



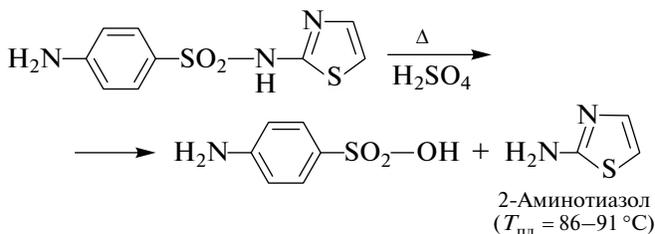
Бутиламин при добавлении щелочи всплывает на поверхность реакционной смеси в виде маслянистых капель с характерным запахом. Его можно перегнать с водяным паром и провести реакцию с диазотированным *n*-нитроанилином:



Большинство производных сульфаниламида, имеющих гетероциклический заместитель, может подвергаться гидролитическому разложению при нагревании в кислой среде по сульфамидной группе с образованием 4-аминобензолсульфоновой кислоты и соответствующего амина, по тем-

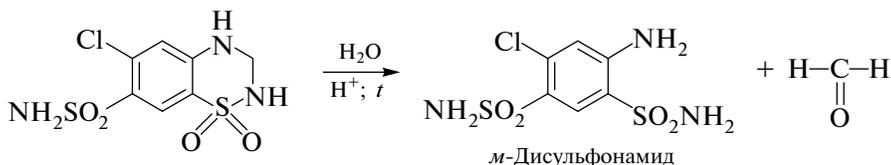
пературе плавления которого можно идентифицировать лекарственные средства.

Так, при кислотном гидролизе сульфатиазола (норсульфазола) образуется 2-аминотиазол, имеющий определенную температуру плавления:



Сульфацетамид, в отличие от других сульфаниламидов, гидролизуеться как в кислой, так и в щелочной среде по ацетамидной связи с образованием уксусной кислоты или ацетата и сульфаниламида. Эта реакция применяется для испытания на подлинность. Реакция гидролитического расщепления сульфацетамида-натрия в водном растворе с образованием осадка стрептоцида может протекать в глазных каплях и является причиной их нестабильности.

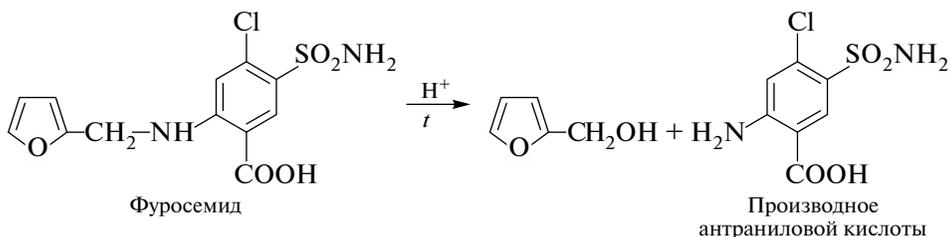
Гидролиз дихлотиазида в кислой среде приводит к образованию метадисульфонамида и формальдегида:



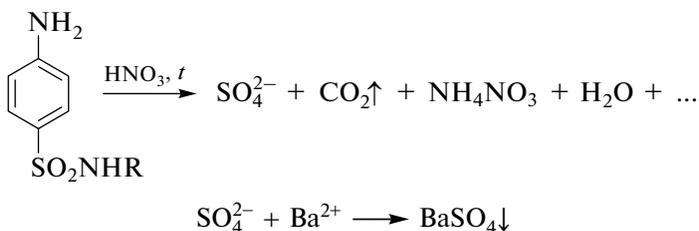
м-Дисульфонамид идентифицируется по температуре плавления (260–263 °С), а также по реакции диазотирования и азосочетания.

Для доказательства формальдегида используют реакцию конденсации с динатриевой солью хромотроповой кислоты (образуется краситель пурпурного цвета, см. с. 213).

В результате гидролитического расщепления фуросемида в кислой среде образуется производное антралиловой кислоты, которое подтверждается реакцией диазотирования и азосочетания с дигидрохлоридом N-(1-нафтил) этилендиамина с образованием основного азокрасителя:



Обнаружение сульфамидной серы. Вещество подвергают минерализации кипячением с азотной кислотой концентрированной:

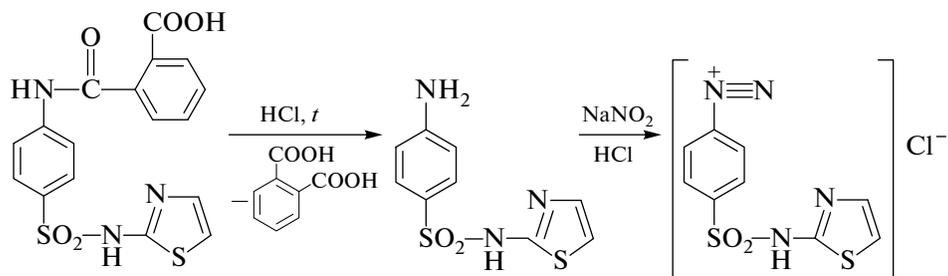


Химические свойства, обусловленные частными особенностями производных сульфаниламида

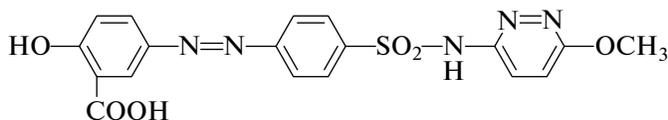
Для производных сульфаниламида характерен ряд химических превращений, связанных с наличием в их структуре первичной ароматической аминогруппы. Из-за неподеленной пары электронов на азоте амины ведут себя как нуклеофилы.

Диазотирование и азосочетание. Реакция диазотирования и азосочетания со щелочным раствором β -нафтола в присутствии натрия ацетата рекомендована ГФ как общегрупповое испытание на подлинность лекарственных средств, содержащих первичную ароматическую аминогруппу. При этом конечный продукт реакции представляет собой окрашенный осадок.

Лекарственные средства с ацилированной аминогруппой, например фталазол, вступают в реакцию диазотирования после кислотного гидролиза:

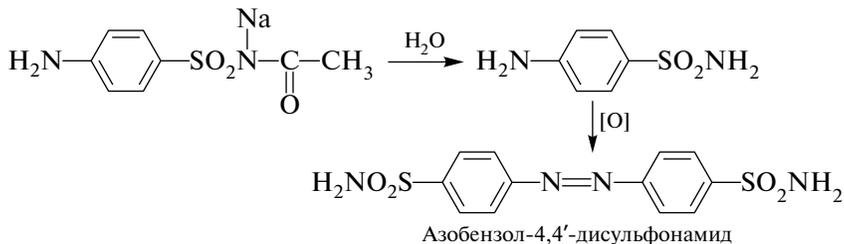


К группе азокрасителей относится лекарственное средство салазопиридазин, полученное на основе салициловой кислоты и сульфापипридазина:



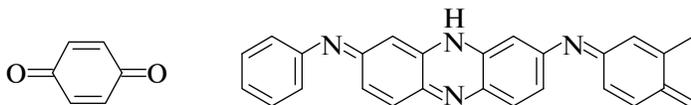
Окисление. Сульфаниламиды легко окисляются даже под действием кислорода воздуха, что приводит к изменению их внешнего вида при

хранении. Наиболее легко окисление этих веществ происходит в водных растворах. Пожелтение глазных капель сульфацил-натрия обусловлено окислением продукта его гидролитического разложения — сульфаниламида — до азобензол-4,4'-дисульфонида и азоксибензол-4,4'-дисульфонида:

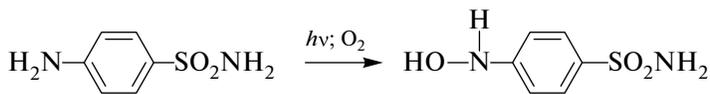


Для стабилизации глазных капель сульфацил-натрия в промышленных условиях применяется натрия тиосульфат в количестве 0,1–0,15% и 1 Н раствор хлороводородной кислоты до pH~7,5–8,5, а также натрия метабисульфит 0,5% раствор и 1 Н раствор натрия гидроксида до этого же значения pH раствора.

При окислении веществ с первичной ароматической аминогруппой образуются различные соединения, структура которых зависит от природы окислителя. Установлено, что это могут быть:



Доказано, что одним из основных продуктов окисления сульфаниламида кислородом воздуха при участии света является гидроксиаминопроизводное:



Так как реакцию окисления катализируют соли тяжелых металлов, при испытании на чистоту лекарственных средств этой группы требуется определение примеси тяжелых металлов.

Взаимодействие сульфаниамидов с окислителями (калия бромат, хлорамин Б, калия дихромат и др.) является их общим свойством. Образование окрашенных продуктов, характерных часто только для одного из них, позволяет осуществлять выбор реактива для надежного определения соответствующего лекарственного средства. Так, все сульфаниамиды реагируют с водородом пероксида в присутствии железа(III) хлорида. Однако только стрептоцид образует при этом пурпурное окрашивание, поэтому данная реакция широко применяется для определения стрептоцида в различных лекарственных формах.

При окислении сульфаниламидов хлорамином Б в щелочной среде в сочетании с фенолами образуются индофеноловые красители. Эта реакция может применяться для количественного фотометрического определения этих веществ в лекарственных формах.

Способность веществ данной группы к окислению проявляется при пиролизе, в результате которого образуются окрашенные плавы и газообразные продукты, по которым можно идентифицировать лекарственное средство. Так, стрептоцид при пиролизе образует плавы сине-фиолетового цвета, при этом выделяются анилин и аммиак. Если в структуре соединения имеется гетероатом серы, то при пиролизе образуется сероводород.

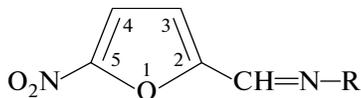
Производные фурана, бензопирана, пиррола, пиразола, имидазола, индола

На основе гетероциклических систем создано множество современных лекарственных средств. Получение многих из них — следствие изучения биологической активности гетероциклических природных соединений. В свою очередь, изучение их синтетических аналогов служит основой для дальнейшего развития синтеза новых лекарств. В последнее время достаточно широко применяют программу компьютерного моделирования лекарств.

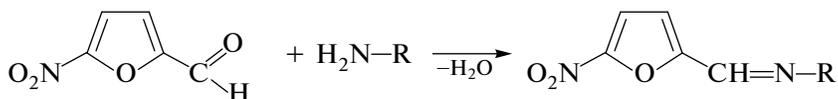
Лекарственные средства, относящиеся к данной теме, — разнообразные химические соединения, в которых проявляются закономерности, присущие другим классам и группам химических веществ. Это дает возможность широких обобщений для применения химических и физико-химических закономерностей в решении профессиональных задач провизора.

Производные 5-нитрофурана

Фуран — пятичленный гетероцикл с гетероатомом кислорода, подобно бензолу обладает ароматическим характером. Лекарственные средства данной группы используют как антибактериальные средства. Строение большинства из них можно представить общей формулой:



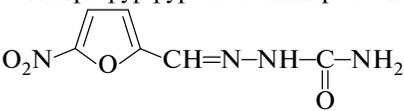
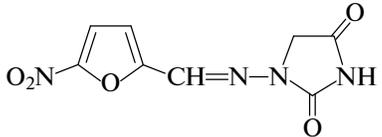
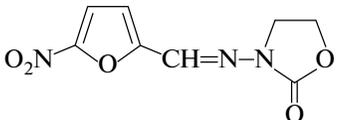
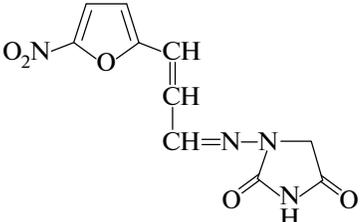
По строению эти вещества можно рассматривать как продукт конденсации альдегида 5-нитрофурфура с соответствующим аминопроизводным:



Таким образом, лекарственные средства данной группы построены по типу оснований Шиффа и содержат азометинную связь —CH=N— (табл. 12.1).

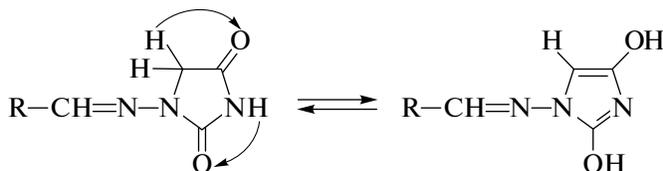
Таблица 12.1

Лекарственные средства производных 5-нитрофурана

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Нитрофурал. Фурацилин (Furacilinum)</p> <p>5-Нитрофурфурола семикарбазон</p>  <p>М. м. (C₆H₆N₄O₄) — 198,14</p>	<p>Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте 95%, практически нерастворим в эфире, растворим в щелочах. Антибактериальное средство</p>
<p>Нитрофурантоин. Фурадонин (Furadoninum)</p> <p>N-(5-Нитро-2-фурфурилиден)- 1-аминогидантоин</p>  <p>М. м. (C₈H₆N₄O₅) — 238,16</p>	<p>Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде и спирте 95%, мало растворим в ацетоне. Антибактериальное средство</p>
<p>Фуразолидон (Furazolidonum)</p> <p>N-(5-Нитро-2-фурфурилиден)- 3-аминооксазолидон-2</p>  <p>М. м. (C₈H₇N₃O₈) — 225,16</p>	<p>Желтый или зеленовато-желтый порошок, практически нерастворим в воде и эфире, очень мало растворим в спирте 95%. Антибактериальное и антипротозойное средство</p>
<p>Фуразидин. Фурагин (Furaginum)</p> <p>N-(5-Нитро-2-фурил)- аллилиден-аминогидантоин</p>  <p>М. м. (C₁₀H₈N₄O₅) — 264,19</p>	<p>Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте 95%. Антибактериальное средство</p>

Кислотно-основные свойства. Производные 5-нитрофурана — вещества кислотного характера. У фурацилина кислотные свойства обусловлены подвижным атомом водорода амидной группы в остатке семикарбазида.

Фурадонин проявляет кислотные свойства за счет кето-енольной и лактим-лактаманной таутомерии в гидантоиновом фрагменте:



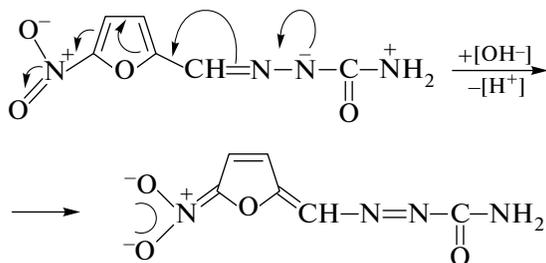
Лактим-лактаманная таутомерия обуславливает возможность существования фурагина в двух формах — кислотной (лактаманной) и солевой (лактимной).

У фуразолидона кислотные свойства выражены слабее, чем у других лекарственных средств группы 5-нитрофурана.

Кислотные свойства лекарственных средств группы 5-нитрофурана проявляются во взаимодействии с:

- водными растворами щелочей;
- протофильными растворителями (пиридином, диметилформамидом);
- ионами тяжелых металлов.

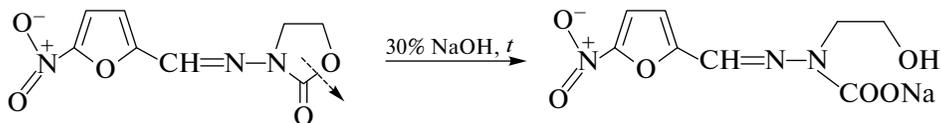
Все лекарственные средства данной группы реагируют с раствором натрия гидроксида, что приводит к углублению их окраски, поэтому реакция со щелочью — общегрупповая для данных веществ. Фурацилин при растворении в растворе натрия гидроксида 10% дает оранжево-красное окрашивание. При этом происходит депротонирование NH-кислотного центра, что вызывает перераспределение электронной плотности, а это, в свою очередь, приводит к ионизации вещества и образованию новой сопряженной системы двойных связей. Эти два фактора и являются причиной углубления окраски:



Появление темно-красного окрашивания при действии раствора натрия гидроксида на фурадонин обусловлено таутомерными превращениями в ядре гидантоина (см. выше), что также приводит к образованию дополнительных двойных связей и ионизации.

Фуразолидон дает бурое окрашивание с раствором щелочи 30% при нагревании, что связано с расщеплением лактонного цикла (ядро

оксазолидона) и получением ионизированной соли:

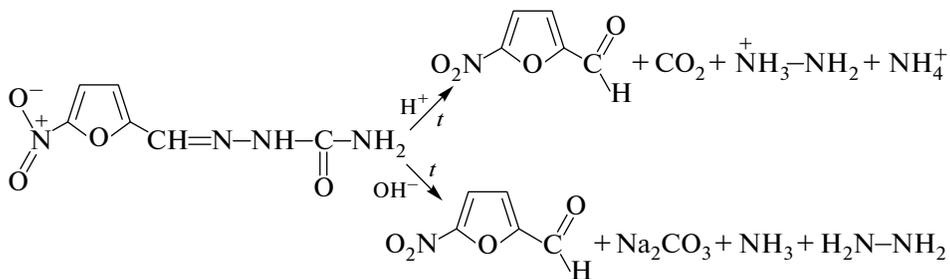


Реакция с групповым реагентом — раствором натрия гидроксида — лежит также в основе количественного фотометрического определения лекарственных средств группы 5-нитрофурана.

За счет кислотных свойств производные 5-нитрофурана растворяются в протопфильных растворителях (пиридине, диметилформамиде) с образованием окрашенных анионов, которые с катионами щелочных металлов образуют соли различного цвета. Это свойство позволяет дифференцировать данные вещества.

Кислотный характер производных 5-нитрофурана дает возможность проводить реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов (Cu^{2+} , Co^{2+} , Ag^+). Эти реакции неспецифичны.

Гидролитическое расщепление. Данное свойство связано с наличием в структуре производных 5-нитрофурана азометиновой, амидной и сложноэфирной групп. Его используют для отличия фурацилина от других веществ этого ряда. Являясь семикарбазоном, фурацилин подвергается гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде при нагревании с образованием соответствующих продуктов:

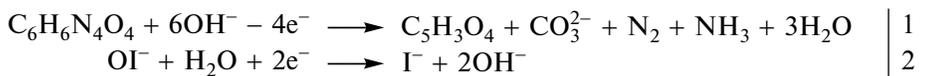
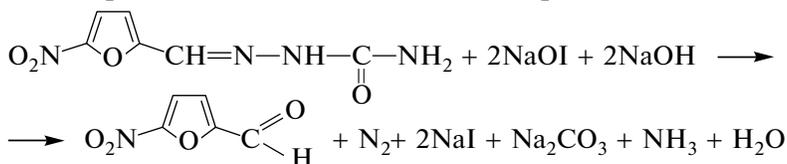


Методы количественного анализа

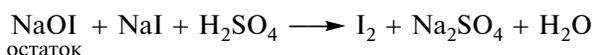
Кислотно-основное титрование в неводной среде. Как вещества кислотного характера производные 5-нитрофурана можно титровать в среде протопфильных растворителей (например, диметилформамида, пиридина, бутиламина) стандартными растворами натрия или лития метоксидов. Так, Международная фармакопея (3-е издание, том III) рекомендует этот метод для фурадонина (среда — диметилформамид, титрант — 0,1 М раствор лития метоксида), который титруется как одноосновная кислота.

Метод фотометрии основан на измерении поглощения света в видимой области спектра растворов производных 5-нитрофурана в протопфильных растворителях (как окрашенных соединений, имеющих собственные хромофорные группы). Иногда для лучшей ионизации добавляют спиртовые или водные растворы щелочей.

Йодометрическое определение. Метод обратной йодометрии используют для количественного определения фурацилина. Определение основано на окислении остатка гидразина йодом в щелочной среде. Щелочь необходима для гидролиза фурацилина и освобождения остатка гидразина. При этом образуется натрия гипойодит, который и окисляет фурацилин:



При дальнейшем добавлении серной кислоты идет следующая реакция:



Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



В расчете молярной массы эквивалента, $M(1/z)$, 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 фуруфурола.

Производные бензопирана

Данная группа включает лекарственные средства различного фармакологического действия:

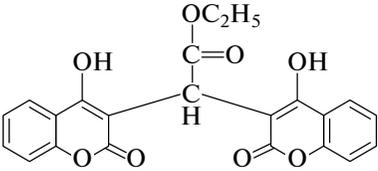
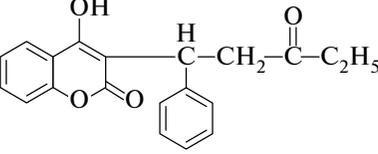
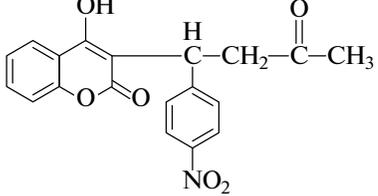
- производные кумарина (табл. 12.2) — этилбискумацетат (неодикумарин), фепромарон, аценокумарол (синкумар) — антикоагулянты;
- хромановые соединения — токоферола ацетат (витамин группы E);
- фенилхромановые соединения — рутозид (рутин), кверцетин, дигидрокверцетин (витамины группы P).

Производные кумарина

В основе молекулы этилбискумацетата лежит ядро кумарина — лактона *o*-оксикоричной кислоты. С другой стороны, лекарственное средство является сложным эфиром (этиловым) замещенной уксусной кислоты и содержит два енольных гидроксила. Эти структурные фрагменты обуславливают химические свойства и методы анализа этилбискумацетата и близких к нему по строению фепромарона и аценокумарола.

Таблица 12.2

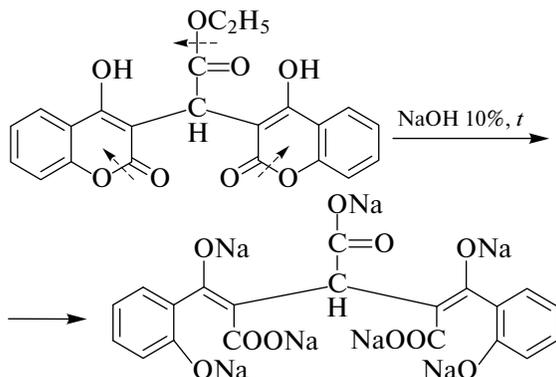
Лекарственные средства производных кумарина

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Этилбискумацетат (<i>Ethylbiscoumacetate</i>). Неодикумарин</p> <p>Этиловый эфир 4-гидрокси-α-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-ил)-2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-уксусной кислоты</p>  <p>М. м. (C₂₂H₁₆O₈) — 408,36</p>	<p>Белый или со слегка кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок.</p> <p>Очень мало растворим в воде, трудно — в ацетоне, мало растворим в спирте 95% и эфире.</p> <p>Антикоагулянт</p>
<p>Фепромарон (<i>Fepromaron</i>) 3-α-Фенил-β-пропионил-3-этил-4-оксикумарин</p>  <p>М. м. (C₂₀H₁₈O₄) — 322,36</p>	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок.</p> <p>Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте 95%.</p> <p>Антикоагулянт</p>
<p>Аценокумарол (<i>Acenocumarol</i>). Синкумар</p> <p>3-[α-(4-Нитрофенил)-β-ацетил-этил]-4-оксикумарин</p>  <p>М. м. (C₁₉H₁₅NO₆) — 353,33</p>	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Нерастворим в воде, мало растворим в спирте.</p> <p>Антикоагулянт</p>

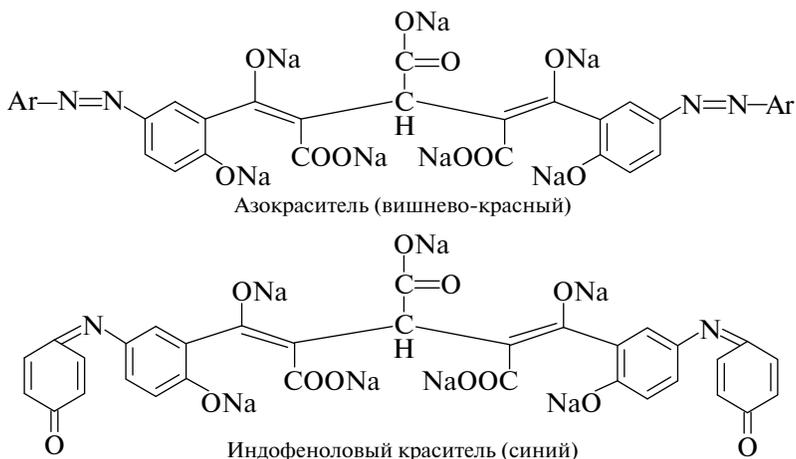
Кислотные свойства. Как енол, неодикумарин относится к ОН-кислотам, поэтому он реагирует с раствором натрия гидроксида (эту реакцию применяют в количественном определении), а также дает окрашенную комплексную соль с железа(III) хлоридом (реакция подлинности).

Гидролитическое разложение. Как лактон и сложный эфир, неодикумарин подвергается гидролитическому разложению. Характер продуктов реакции зависит от условий ее проведения.

Так, при нагревании с раствором натрия гидроксида 10% идет раскрытие лактонного цикла с образованием фенолоксилоты:



Продукт реакции (уже как фенол) можно идентифицировать с помощью реакций электрофильного замещения — образования азокрасителя (путем сочетания с солями диазония) и индофенолового красителя (с хинонином):



При гидролизе в жестких условиях (при сплавлении с кристаллическим калия гидроксидом) идет деструкция молекулы с образованием калиевой соли салициловой кислоты, которую идентифицируют с железа(III) хлоридом:



Гидроксамовая реакция. За счет лактонного цикла и сложноэфирной группы неодикумарин вступает в гидроксамовую реакцию, что можно использовать для его качественной и количественной оценки. Реакция не является специфичной, так как ее дают и другие сложные эфиры, лактоны, амиды, лактамы.

Для проведения реакции лекарственное средство нагревают со щелочным раствором гидроксилamina. При этом образование гидроксамовой кислоты идет по трем фрагментам молекулы: сложноэфирной группе и двум лактонным циклам. Затем получают окрашенную соль — железа(III) гидроксамат или меди(II) гидроксамат.

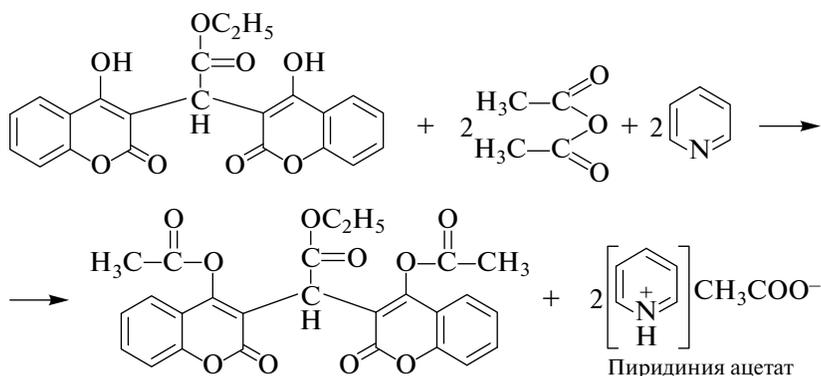
Реакция ацетилирования. Енольные гидроксилы обуславливают способность неодикумарина давать сложные эфиры — при действии уксусного ангидрида идет реакция ацетилирования с образованием диацетата, который идентифицируют по температуре плавления. Эту реакцию используют также для количественного определения.

Методы количественного определения

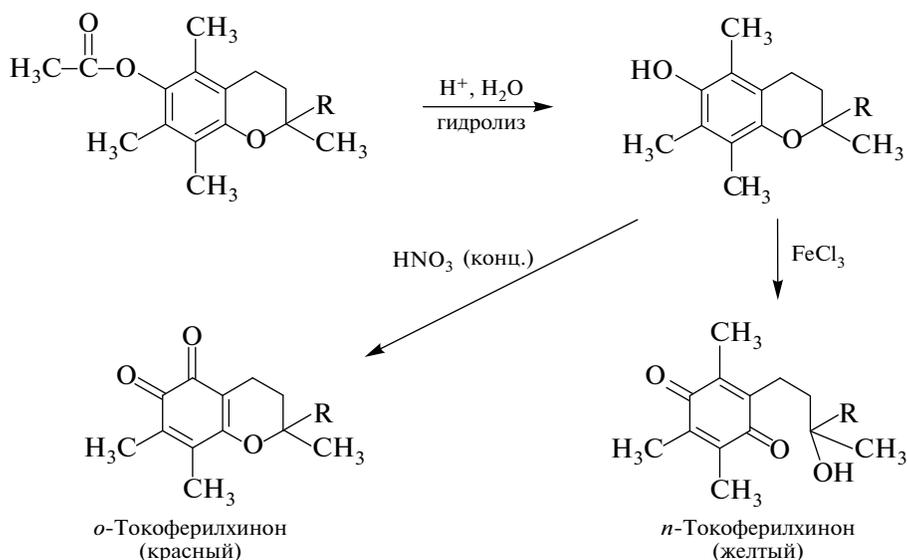
Алкалиметрия. За счет кислотных свойств неодикумарин после растворения в ацетоне титруют водным раствором натрия гидроксида. В этих условиях этилбискумацетат ведет себя как одноосновная кислота, образуя однозамещенную соль (енолят). Молярная масса эквивалента в данном случае равна молярной массе лекарственного средства.

Кислотно-основное титрование в неводной среде. Навеску этилбискумацетата растворяют в протопфильном растворителе (бутиламине) и титруют стандартным раствором лития метоксида. Здесь лекарственное вещество ведет себя как двухосновная кислота и молярная масса эквивалента равна $\frac{1}{2}$ молярной массы этилбискумацетата.

Ацетилирование. Метод основан на реакции этерификации. На первой стадии неодикумарин нагревают с уксусным ангидридом в присутствии пиридина. При этом образуется диацетат и выделяется уксусная кислота, связываемая пиридином:

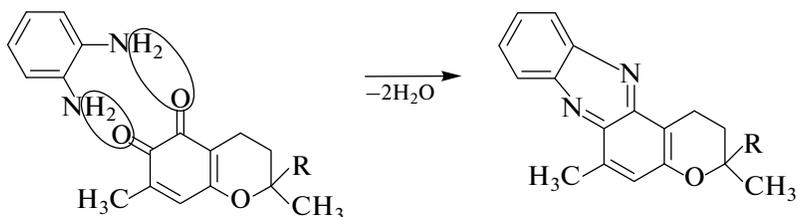


Восстановительные свойства. Характерное свойство токоферола ацетата — способность к окислению из-за наличия в молекуле фенольного гидроксила. Химическая структура продуктов окисления и их окраска зависят от характера окислителя. При действии железа(III) хлорида и церия(IV) сульфата образуется *n*-токоферилхинон желтого цвета. Взаимодействие токоферола с сильными окислителями, например с азотной кислотой концентрированной, приводит к образованию *o*-токоферилхинона красного цвета:



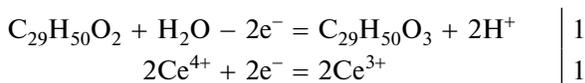
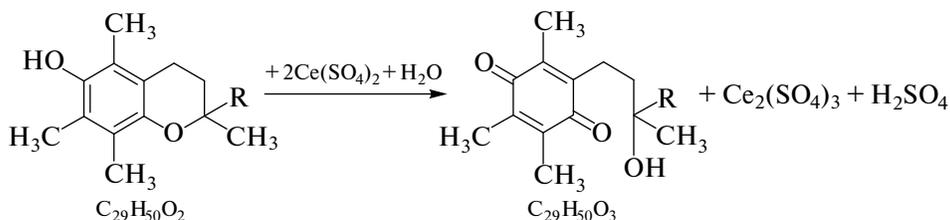
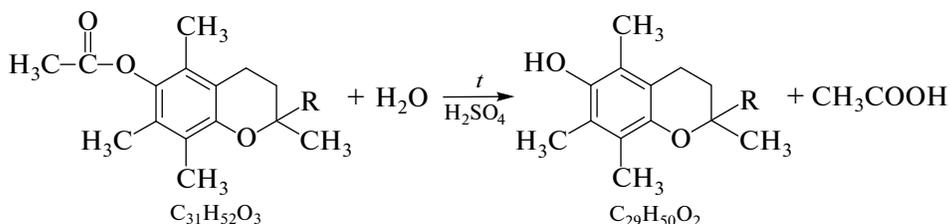
Слабые окислители действуют на токоферола ацетат только после гидролиза. При взаимодействии лекарственного средства с железа(III) хлоридом ион Fe^{3+} восстанавливается до иона Fe^{2+} , который с *o*-фенантролином или α, α -дипиридилем образует хелатные комплексы оранжево-красного цвета.

При конденсации продукта окисления токоферола азотной кислотой (*o*-токоферилхинона) с *o*-фенилендиаминем образуется феназиновый краситель красно-оранжевого цвета с желто-зеленой флюоресценцией:



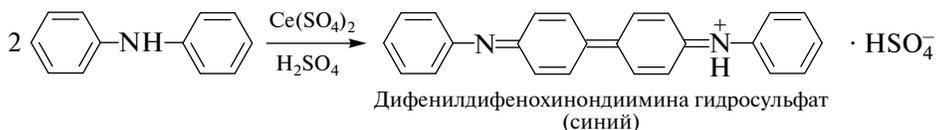
Количественное определение. Токоферола ацетат количественно определяют цериметрически, используя выраженные восстановительные свойства лекарственного средства. После предварительного гидролиза то-

коферола ацетата (нагревание с раствором серной кислоты) образовавшийся токоферол титруют стандартным раствором церия(IV) сульфата. При этом токоферол окисляется до *n*-токоферилхинона:



Как видно из уравнения реакции, молярная масса эквивалента равна $\frac{1}{2}$ молярной массы токоферола ацетата.

В качестве индикатора применяют дифениламин (бесцветный), который в точке эквивалентности окисляется избыточной каплей титранта до окрашенного в синий цвет дифенилдифенохинондиимина гидросульфата:



Легкая окисляемость токоферола ацетата, особенно на свету, — причина его нестабильности при хранении.

Фенилхромановые соединения

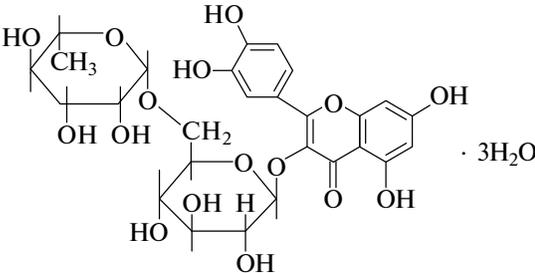
К данной группе лекарственных средств относятся флавоноиды (витамины группы P) — рутозид (табл. 12.3), кверцетин и дигидрокверцетин.

По химическому строению рутин — гликозид. Сахарная часть (дисахарид рутиноза) включает D-глюкозу и L-рамнозу. Агликонкверцетин относится к флавоноидам, содержащим ядро хромана.

Для рутина характерно поглощение в УФ-области спектра при двух максимумах — 259 нм и 362,5 нм. Это свойство используют для определения подлинности, доброкачественности (при идентификации примеси кверцетина) и количественного анализа.

Таблица 12.3

Лекарственные средства производных фенолхромановых соединений

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p style="text-align: center;">Рутозид (<i>Rutosidum</i>). Рутин 3-Рутинозид кверцетина или 3-рамногликозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонон</p>  <p style="text-align: center;">· 3H₂O</p> <p style="text-align: center;">М. м. (C₂₇H₃₀O₁₆) — 866,57</p>	<p>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</p>

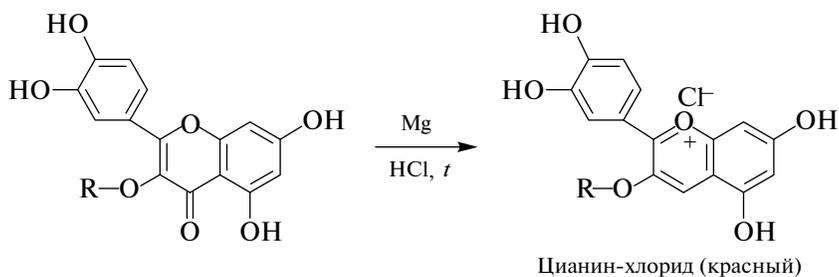
Кислотные свойства. Наличие фенольных гидроксильных групп придает соединению кислотные свойства и, как следствие, способность растворяться в разбавленных щелочах с углублением окрашивания до желто-оранжевого.

Образование азокрасителя. Как фенол, рутин способен вступать в реакцию азосочетания с образованием азокрасителя. Для этого необходимо сначала получить соль диазония и добавить ее к щелочному раствору рутина. Появляется темно-красное окрашивание.

Реакции на сахарный компонент. Будучи гликозидом, рутин дает положительную реакцию на сахарный компонент с реактивом Фелинга, что позволяет отличить его от кверцетина (агликона). Для этого рутин предварительно подвергают кислотному гидролизу при нагревании, в результате чего разрушается гликозидная связь и освобождаются сахара, обладающие восстановительными свойствами. Далее при кипячении с реактивом Фелинга образуется красный осадок меди(I) оксида.

Образование пирилиевых солей (цианидиновая проба). Специфическая реакция подлинности на рутин и кверцетин — цианидиновая проба. Она основана на образовании окрашенных пирилиевых солей при восстановлении водородом флавоноидного фрагмента. Для этого на спиртовой раствор рутозида действуют хлороводородной кислотой концентрированной и порошком магния. Появляется красное окрашивание, присущее

цианин-хлориду — соли бензопирилия или бензопироксония:

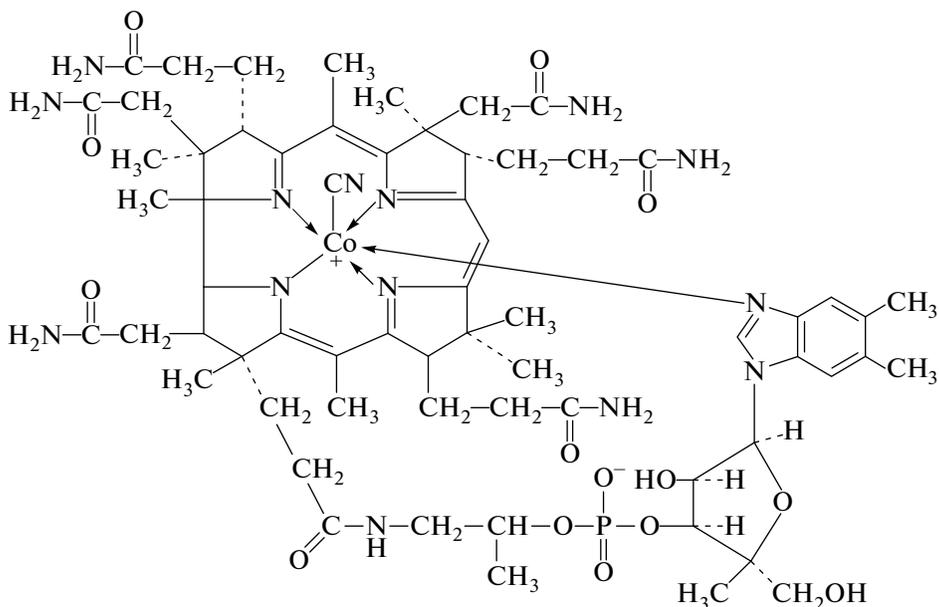


Количественное определение. За счет ароматичности системы и наличия сопряженных двойных связей в сочетании с карбонильной группой рутин поглощает в УФ-области спектра. Измеряют оптическую плотность спиртового раствора лекарственного средства при определенной длине волны.

Производные пиррола

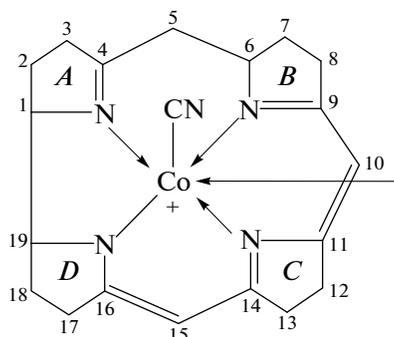
Витамины группы В₁₂

К лекарственным средствам данной группы относятся цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид. По своей структуре витамин В₁₂ — кобальтовый комплекс нуклеотида бензимидазола и макроциклической корриновой системы:



Нуклеотидная часть молекулы включает нуклеиновое основание (5,6-метилбензимидазол), углеводный фрагмент (рибозу) и остаток фос-

форной кислоты. Корриновая система состоит из 3 пирролиновых циклов (*A*, *B*, *C*) и 1 пирролидинового (цикл *D*):



В центре этой системы находится атом кобальта, который связан координационными связями с гетероатомами азота трех пирролиновых циклов и четвертой ковалентной связью — с атомом азота пирролидинового кольца *D*.

Кроме того, кобальт связан ковалентной связью с цианогруппой и координационной связью с гетероатомом азота 5,6-метилбензимидазола нуклеотидной части молекулы. Связь кобальта с остатком фосфорной кислоты является электровалентной, т.е. положительный заряд кобальта частично нейтрализован отрицательным зарядом фосфорной кислоты. Таким образом, цианокобаламин представляет собой одновременно и хелат, и внутреннюю соль, где катионом является корриновый фрагмент, а анионом — нуклеотидная часть.

В корриновой части присутствуют 3 ацетамидных группы (в положениях 2, 7, 18) и 4 пропионамидных (в положениях 3, 8, 13, 17), а также 8 метильных групп, причем в положении 17 амидная группа замещена остатком аминок спирта.

Таким образом, нуклеотидная и корриновая части молекулы соединены между собой следующими связями:

- пептидной и сложной эфирной связью (через 1-аминопропанол-2, этерифицированный фосфорной кислотой), поскольку последняя этерифицирована также рибозой, витамин B_{12} можно рассматривать и как диэфир;
- координационной связью атома кобальта с гетероатомом азота бензимидазола;
- электровалентной связью между остатком фосфорной кислоты и атомом кобальта.

В молекуле цианокобаламина есть несколько асимметрических атомов углерода, поэтому лекарственные средства этой группы оптически активны (левоповорачивающие).

Оксикобаламин отличается от цианокобаламина тем, что атом кобальта связан не с CN-группой, а с оксигруппой, и, кроме того, является солью (гидрохлоридом).

В кобамамиде атом кобальта соединен ковалентной связью не с CN-группой, а с β -дезоксиаденозильным остатком.

Физические и физико-химические свойства

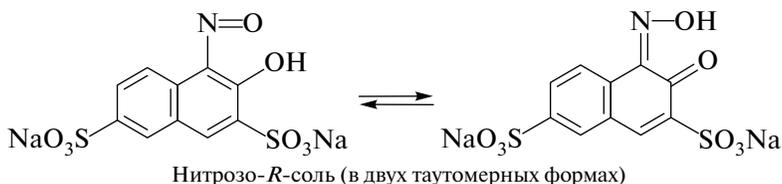
По внешнему виду цианокобаламин, оксикобаламин и кобамамид — кристаллические порошки темно-красного цвета. Цианокобаламин умеренно и медленно растворим в воде, растворим в спирте 95%, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне. Кобамамид трудно растворим в воде; оксикобаламин растворим в воде.

Все указанные лекарственные средства поглощают свет в УФ — и видимой областях спектра, поэтому спектрофотометрию широко используют в их анализе: для идентификации, количественной оценки, определения поглощающих примесей. Спектр поглощения цианокобаламина характеризуется тремя полосами поглощения с максимумами при 278, 361 и 550 нм. Поглощение при 278 нм обусловлено наличием фрагмента 5,6-метилбензимидазола, при 361 нм — корриновой системой с шестью сопряженными двойными связями, при 550 нм — наличием атома кобальта.

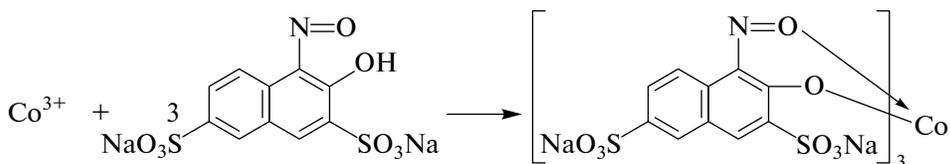
Методы анализа

Кроме определения спектральных характеристик при испытании на подлинность проводят реакции на кобальт и цианогруппу.

Определение кобальта. Предварительно кобальт переводят в ионное состояние, для чего лекарственное средство сплавляют с калия гидросульфатом. Затем плав нейтрализуют щелочью, добавляют уксусную кислоту и натрия ацетат (буферная смесь), а затем раствор нитрозо-*R*-соли (1-нитрозо-2-нафтол-3,6-дисульфонат натрия):



Появляется красное окрашивание, сохраняющееся после добавления хлороводородной кислоты и кипячения. Последнее указывает на прочность комплекса, образованного трехвалентным кобальтом с реактивом:



Определение цианогруппы. Навеску цианокобаламина нагревают в пробирке с щавелевой кислотой, под действием которой выделяется циановодородная кислота. Последнюю обнаруживают с помощью фильтровальной бумаги, смоченной раствором бензидина и меди(II) ацета-

та, в результате чего образуется окрашенное в синий цвет комплексное соединение.

Цианокобаламин (а также оксикобаламин и кобамамид) количественно определяют спектрофотометрически с применением стандартного образца лекарственного средства.

Стабильность и хранение

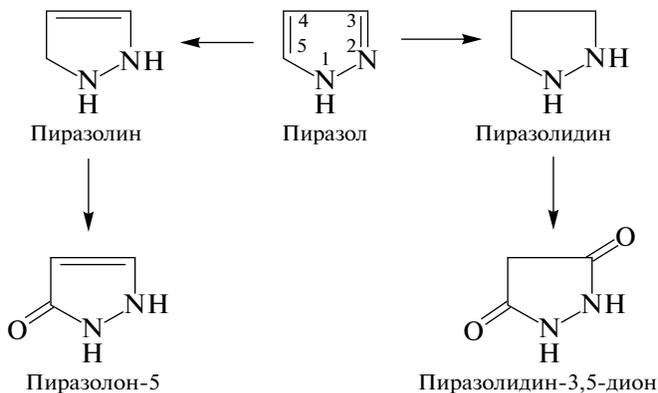
Цианокобаламин неустойчив в кислой и щелочной средах, где происходит его инактивация как витамина. Наиболее устойчив цианокобаламин при pH 4,0–6,0. Оксикобаламин и кобамамид устойчивы в слабокислых буферных средах.

Микрофлора поглощает витамины группы B₁₂, поэтому необходимо хранение в асептических условиях. Окислители, восстановители, соли тяжелых металлов также инактивируют эти вещества.

Цианокобаламин хранят в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре; кобамамид — при температуре не выше +5 °С, а оксикобаламин — при температуре не выше +10 °С, так как два последних вещества термолабильны.

Производные пиразола

Пиразол — пятичленный гетероцикл ароматического характера с двумя гетероатомами азота в положениях 1 и 2. В медицине применяют производные пиразолина (частично гидрированной системы), окисленная форма которого называется пиразолон-5:

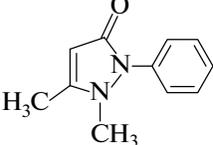
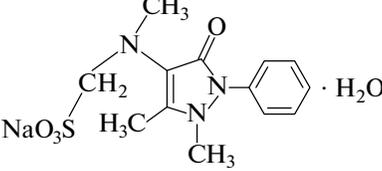
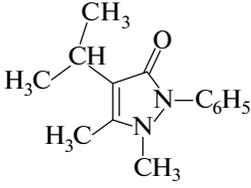
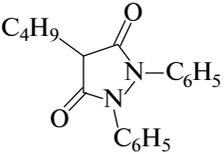


К этой группе относится антипирин, анальгин и пропифеназон. Другое лекарственное средство — бутадиион является производным пиразолидин-3,5-диона. Препараты этого ряда относятся к группе анальгетиков-антипиретиков (табл. 12.5).

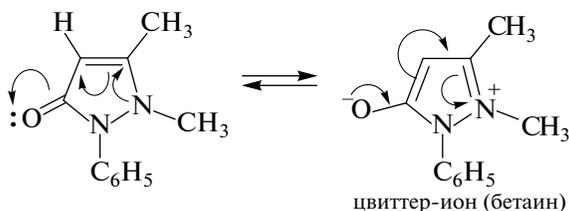
Антипирин и анальгин растворимы в воде, что связано с особенностями их химического строения. Анальгин — натриевая соль замещенной серной кислоты. Растворимость антипирина в воде обусловлена его способностью

Таблица 12.5

Лекарственные средства производных пиразола

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Феназон (<i>Phenazonum</i>). Антипирин (<i>Antipyrinum</i>) 1-Фенил-2,3-метилпиразолон-5</p>  <p>М. м. (C₁₁H₁₂N₂O) — 188,23</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабгорького вкуса. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, трудно растворим в эфире</p>
<p>Метамизол натрия (<i>Metamizole sodium</i>). Анальгин (<i>Analginum</i>) 1-Фенил-2,3-метил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия</p>  <p>М. м. (C₁₃H₁₆N₃NaO₄S) — 311,36</p>	<p>Белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок. В присутствии влаги быстро разлагается. Растворим в 1,5 ч. воды, 160 ч. спирта 95%, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне</p>
<p>Профифеназон (<i>Propyphenazonum</i>) 1-Фенил-2,3-метил-4-изопропилпиразолон-5</p>  <p>М. м. (C₁₄H₁₈N₂O) — 230,31</p>	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, метиленхлориде, хлороформе и эфире</p>
<p>Фенилбутазон (<i>Phenylbutazonum</i>). Бутадион (<i>Butadionum</i>) 1,2-Дифенил-4-бутилпиразолидиндион-3,5</p>  <p>М. м. (C₁₉H₂₀N₂O₂) — 308,37</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически нерастворим в воде и разведенных кислотах, трудно растворим в спирте, легко растворим в хлороформе, эфире, ацетоне и растворе натрия гидроксида</p>

образовывать при растворении в воде внутреннюю соль (цвиттер-ион), или бетаиновую структуру, которая хорошо сольватируется водой:



Для производных пиразолона характерно поглощение в ИК- и УФ-областях спектра. УФ-спектры имеют два максимума в интервалах 243–245 нм и 265–275 нм. Данное свойство используют как для идентификации, так и для количественной оценки препаратов в лекарственных формах.

Химические свойства и методы анализа

Кислотно-основные свойства. Производные пиразолона имеют слабо выраженный основной центр — гетероатом азота в положении 2. Атом азота в положении 1 практически не проявляет основных свойств из-за влияния атома кислорода карбонильной группы и фенильного радикала.

Таким образом, антипирин — слабое однокислотное основание. Водный раствор его нейтрален (рН 6,0–7,5).

Анальгин — натриевая соль довольно сильной замещенной сульфокислоты, поэтому его водные растворы имеют нейтральную реакцию среды (рН 6,0–7,5).

Как азотсодержащие органические основания, лекарственные средства группы пиразолона образуют с общеалкалоидными реактивами осадки комплексных солей. Следует отметить особенность проведения реакции с реактивом Люголя (раствор йода в калия йодиде). Антипирин с раствором йода сначала образует бесцветный йодопирин, поэтому при добавлении первых капель реактива происходит обесцвечивание йода, а затем (при избытке реактива) выпадает бурый осадок комплексной соли — перйодида.

В случае анальгина при действии первых капель реактива идет окисление лекарственного средства с образованием окрашенных продуктов, а при добавлении избытка реактива образуется осадок перйодида (или полийодида) анальгина.

Антипирин

Реакция комплексообразования. За счет способности давать в водном растворе цвиттер-ион антипирин образует с железа(III) хлоридом комплексную соль красного цвета, обесцвечивающуюся при добавлении минеральных кислот.

Реакции электрофильного замещения. Вследствие образования бетаиновой структуры и ее ароматического характера антипирин вступает в S_E -реакции по положению 4. Электрофилами являются нитрозо-

Метамизол натрия. Анальгин

Реакции окисления. Анальгин проявляет выраженные восстановительные свойства, обусловленные наличием неустойчивой частично гидрированной системы пиразолина и гидразиновой группировки. Кроме того, его реакционная способность усилена радикалом при С4. Способность к окислению определяет реакции идентификации, метод количественного анализа и особенности хранения.

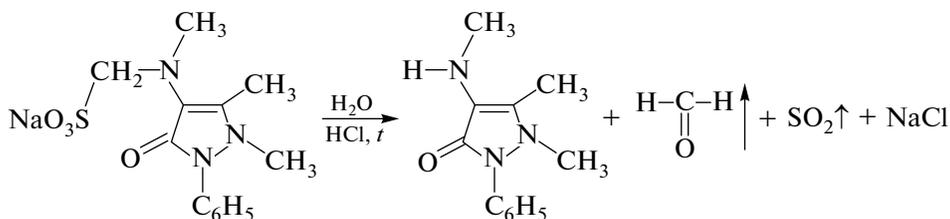
В качестве окислителей для идентификации анальгина используют железа(III) хлорид, серебра нитрат, натрия нитрит, калия йодат и др.

Анальгин с раствором серебра нитрата сначала дает белый осадок соли серебра, затем окрашенный продукт окисления и выделение осадка металлического серебра.

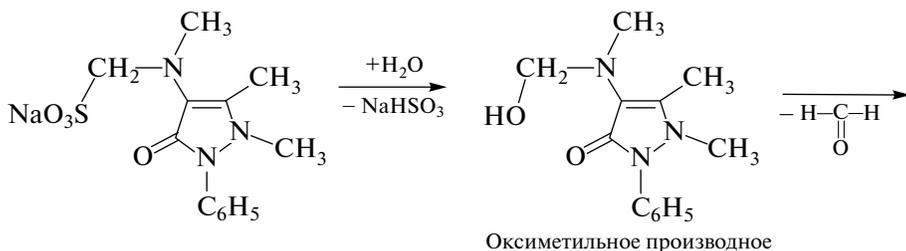
При взаимодействии анальгина с калия йодатом в кислой среде сначала возникает малиновое окрашивание (продукты окисления анальгина), затем (вследствие восстановления калия йодата до йода) — образование бурого осадка перйодида.

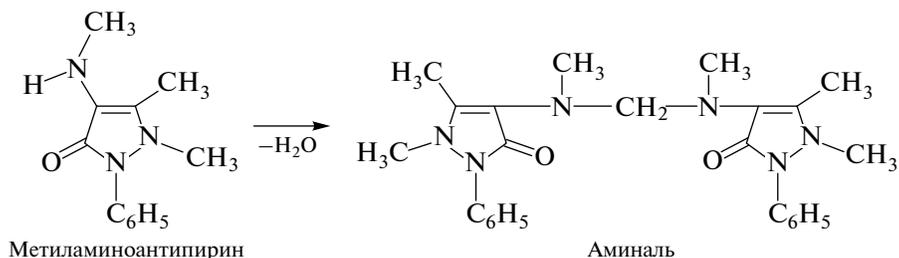
Анальгин дает также реакцию образования берлинской лазури.

Реакции гидролитического расщепления. Анальгин подвергается гидролитическому расщеплению в кислой, нейтральной и щелочной средах, особенно при нагревании. Реакцию кислотного гидролиза используют для идентификации анальгина: серы(IV) оксид и формальдегид обнаруживают по запаху. Кроме того, наличие формальдегида можно подтвердить реакцией образования ауринового красителя с хромотроповой кислотой или салициловой кислотой в присутствии серной кислоты концентрированной:



Образование равновесной системы. В водном растворе анальгин образует равновесную систему, включающую непосредственно лекарственное средство и продукты его разложения: оксиметильное производное, натрия гидросульфит, формальдегид, метиламиноантипирин и аминаль:



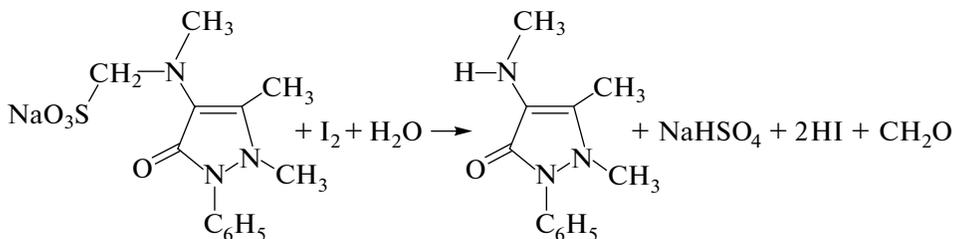


Под действием света и кислорода воздуха может происходить окисление аналгина, поэтому фармакопей нормирует прозрачность, а вследствие возможного гидролиза — кислотность и щелочность.

При испытании **на чистоту** определяют также потерю массы при высушивании, так как аналгин — кристаллогидрат.

Количественное определение йодометрическим методом основано на способности аналгина к окислению. При этом идет окисление сульфитной серы до сульфатной. Во избежание преждевременного гидролиза лекарственного средства навеску растворяют в спирте (колба сухая!), прибавляют 0,01 М раствор хлороводородной кислоты для разложения аналгина и титруют 0,1 М раствором йода до желтого окрашивания. Кислота необходима для гидролиза остатка натрия метилсульфоната и предотвращения окисления выделяющегося формальдегида (альдегиды окисляются в щелочной среде).

Суммарное уравнение химической реакции:

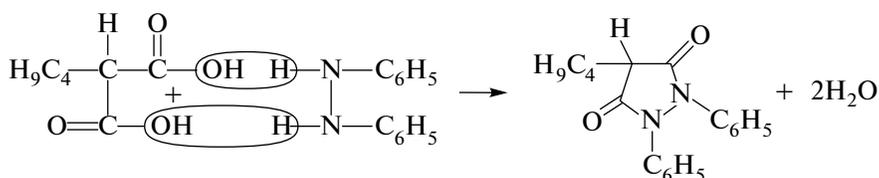


Пропифеназон

В отличие от антипирин пропифеназон проявляет выраженные восстановительные свойства. Это связано с принадлежностью лекарственного средства к производным частично гидрированного пиразолина и наличием алкильного радикала при С₄, препятствующего S_E-реакциям, характерным для антипирин. Пропифеназон (подобно аналгину) окисляется слабыми окислителями. Так, при действии на водно-спиртовой раствор пропифеназона нескольких капель раствора железа(III) хлорида возникает красно-коричневое окрашивание, переходящее в желтое после добавления хлороводородной кислоты.

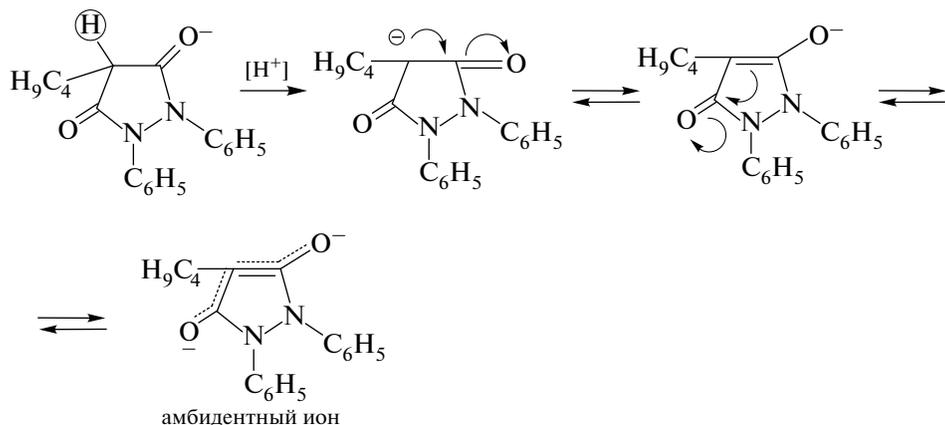
Фенилбутазон. Бутадион

По химическому строению бутадион — циклический гидразид бутилмалоновой кислоты и 1,2-дифенилгидразина:



Бутадион поглощает в УФ- и ИК-областях спектра, что используют для его идентификации. УФ-спектры имеют одну полосу поглощения с максимумами при 240 нм в нейтральной и кислой средах и при 264 нм в щелочной среде.

Кислотно-основные свойства. Бутадион проявляет кислотные свойства за счет подвижного атома водорода у С4, стоящего рядом с электроотрицательными карбонильными группами и, как следствие, способности к кето-енольной таутомерии. В щелочной среде идет депротонирование СН-кислотного центра и образование мезомерно-стабилизированных ионов:

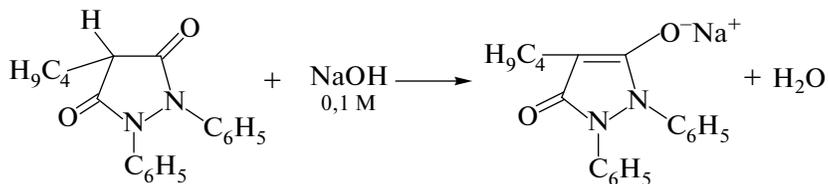


Таким образом, в растворах щелочей бутадион находится в виде амбидентного иона.

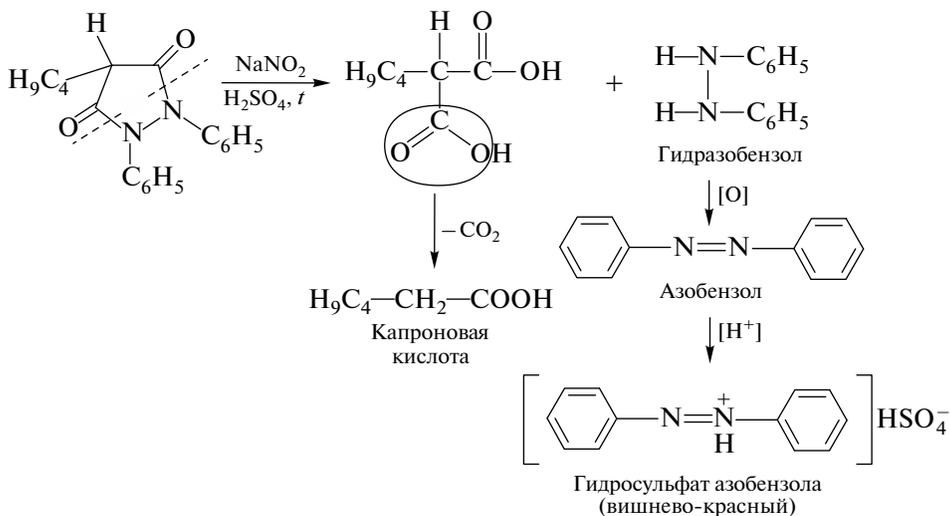
За счет выраженных кислотных свойств препарат образует нерастворимые окрашенные комплексные соли с ионами тяжелых металлов. Так, реакцию с раствором меди(II) сульфата используют для определения подлинности фенилбутазона (образуется осадок серо-голубого цвета).

Кислотные свойства бутадиона лежат в основе его количественного определения методом алкаиметрии. При этом навеску препарата титруют 0,1 М стандартным раствором натрия гидроксида в среде ацетона, который растворяет лекарственное средство и препятствует гидролизу

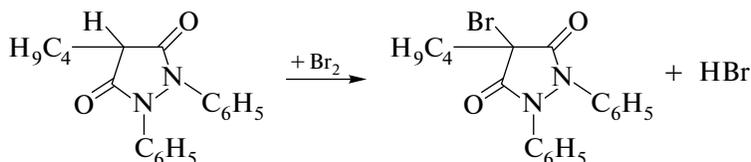
образующейся натриевой соли:



Реакции окисления. Бутадион как производное полностью гидрированной системы довольно устойчив к окислению. По этой причине он окисляется только в жестких условиях, например при действии кристаллического натрия нитрита в присутствии серной кислоты концентрированной при нагревании. В данной реакции бутадион как циклический гидразид подвергается гидролитическому расщеплению с образованием бутилмалоновой кислоты и гидразобензола. Бутилмалоновая кислота декарбоксилируется (происходит выделение пузырьков CO_2), а гидразобензол окисляется до азобензола, имеющего вишнево-красное окрашивание:



Реакции электрофильного замещения. Атом водорода при C4 может замещаться на электрофилы, например Br^+ . При действии бромной воды образуется бромзамещенное с определенной температурой плавления:



Данную реакцию можно использовать для количественного определения фенолбутазона броматометрическим методом (титрант — 0,1 М раствор калия бромата в присутствии калия бромида в сернокислой среде).

Производные имидазола

У имидазола (1,3-диазола) гетероатомы азота неравноценны по своим свойствам. Азот в положении 1 — «пиррольный». Его пара электронов находится в сопряжении с двойными связями цикла. Отсюда атом водорода в положении 1 приобретает некоторую подвижность, обуславливая слабые кислотные свойства. Гетероатом азота в положении 3 — «пиридиновый». Это центр основности, так как пара электронов локализована на гетероатоме N3:



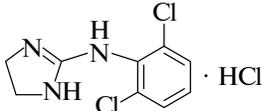
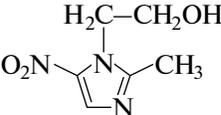
К этой группе относятся лекарственные средства, различные по химическому строению и медицинскому применению (табл. 12.6).

Таблица 12.6

Лекарственные средства производных имидазола

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Пилокарпина гидрохлорид (<i>Pilocarpini hydrochloridum</i>) (3S,4R)-3-Этил-4-[(1-метил-1Н-амидазол-5-ил) метил]дигидро-3Н-фуран-2-она гидрохлорид, или (3-этил-4,5-дигидрофуранон-2)-метилен-1-метилимидазола гидрохлорид</p> <p>М. м. (C₁₁H₁₆N₂O₂) — 208,29 (без HCl)</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>
<p>Бендазола гидрохлорид (<i>Bendazoli hydrochloridum</i>). Дибазол (<i>Dibazolium</i>) 2-Бензилбензимидазола гидрохлорид, или 2-(фенилметил)-1Н-бенз-мидазола гидрохлорид</p> <p>М. м. (C₁₄H₁₂N₂) — 208,26 (без HCl)</p>	<p>Белый или белый со слегка сероватым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен. Трудно растворим в воде и хлороформе, легко растворим в спирте, мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире</p>

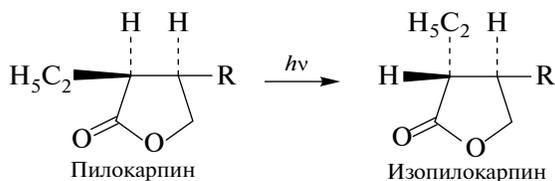
Окончание таблицы 12.6

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Клонидина гидрохлорид (<i>Clonidini hydrochloridum</i>). Клофелин (<i>Clophelinum</i>) 2-(2,6-Дихлорфениламино)-2-амид-азолина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₉H₉Cl₂N₃) — 230,09 (без HCl)</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Растворим в воде, трудно растворяется в спирте</p>
<p>Метронидазол (<i>Metronidazolium</i>) 1-(β-Оксиэтил)-2-метил-5-нитро-амидазол</p>  <p>М. м. (C₆H₉N₃O₃) — 171,15</p>	<p>Белый или слегка зеленоватый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, трудно — в спирте</p>

Физико-химические свойства. По внешнему виду лекарственные средства данной группы представляют собой белые кристаллические порошки. Для бендазола гидрохлорида допустим сероватый, а для метронидазола — зеленоватый оттенок. Пилокарпина гидрохлорид и клонидина гидрохлорид легко растворимы в воде, дибазол и метронидазол — мало.

Все лекарственные средства данной группы имеют характерные спектры поглощения в ИК- и УФ-областях спектра. Пилокарпина гидрохлорид как оптически активное соединение характеризуется величиной удельного вращения.

Пилокарпин и метронидазол фотолabileны. Пилокарпин на свету изомеризуется и превращается в изопилокарпин, что приводит к потере фармакологической активности:



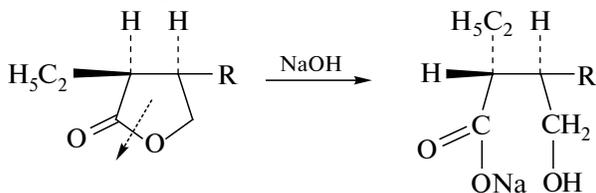
Кислотно-основные свойства. Производные имидазола — слабые однокислотные основания. Их соли с минеральной хлороводородной кислотой подвергаются гидролизу и придают раствору кислую реакцию среды, поэтому при оценке качества нормируется предел кислотности или значение рН.

За счет основных свойств лекарственные средства 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 дибазола давать соль с ионами серебра (осадок белого цвета) учитывают при определении хлорид-иона в остатке хлороводородной кислоты. Основание предварительно осаждают раствором аммиака, осадок отфильтровывают, в фильтрате, подкисленном азотной кислотой, открывают хлорид-ион раствором серебра нитрата.

Гидролитическое разложение 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 «проба Хелча». Она основана на образовании комплексной соли основания пилокарпина с хромпероксидом (CrO_5). К раствору пилокарпина гидрохлорида добавляют реактивы: серную кислоту, калия дихромат, водорода пероксид и хлороформ. При этом образуются надхромовые кислоты и хромпероксид, который с основанием пилокарпина дает окрашенную в сине-фиолетовый цвет комплексную соль, растворимую в хлороформе. Эту реакцию дают и другие органические основания, растворимые в воде и не способные к окислению хромпероксидом (эфедрин, антипирин).

Для метронидазола характерна реакция образования азокрасителя после предварительного восстановления нитрогруппы в аминогруппу, имеющую ароматический характер.

Количественное определение

Кислотно-основное титрование в неводной среде (для субстанций) проводят в среде уксусной кислоты безводной (или муравьиной кислоты), титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты. Для связывания хлорид-иона добавляют ртути(II) ацетат или уксусный ангидрид. Все вещества титруются как однокислотные основания.

Алкалиметрия (при внутриаптечном контроле). Титруют щелочью по остатку хлороводородной кислоты. Учитывая нестабильность пилокарпина гидрохлорида и клонидина гидрохлорида, выделяющиеся в процессе титрования органические основания извлекают в хлороформ.

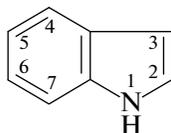
Присутствие хлороформа необходимо также при титровании дибазола, так как основание его за счет NH-кислотного центра может частично реагировать с раствором натрия гидроксида, что может привести к завышению результатов титрования.

Физико-химические методы:

- УФ-спектрофотометрия;
- фотоэлектроколориметрия для пилокарпина гидрохлорида на основе гидроксамовой реакции.

Производные индола

Индол (бензопиррол) представляет собой конденсированную систему, состоящую из двух циклов — бензола и пиррола:



Индол

Для индола характерна ароматичность, что проявляется в его способности к реакциям электрофильного замещения в положениях 2, 3 и 6, причем наиболее реакционноспособно положение 3 с максимальной электронной плотностью.

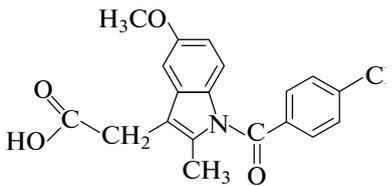
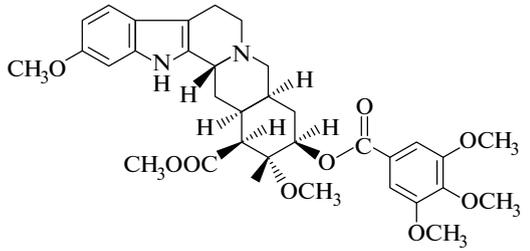
Гетероатом азота — пиррольный, поэтому группа —NH проявляет слабые кислотные свойства.

К производным индола относятся лекарственные средства природного и синтетического происхождения, обладающие различным фармакологическим действием:

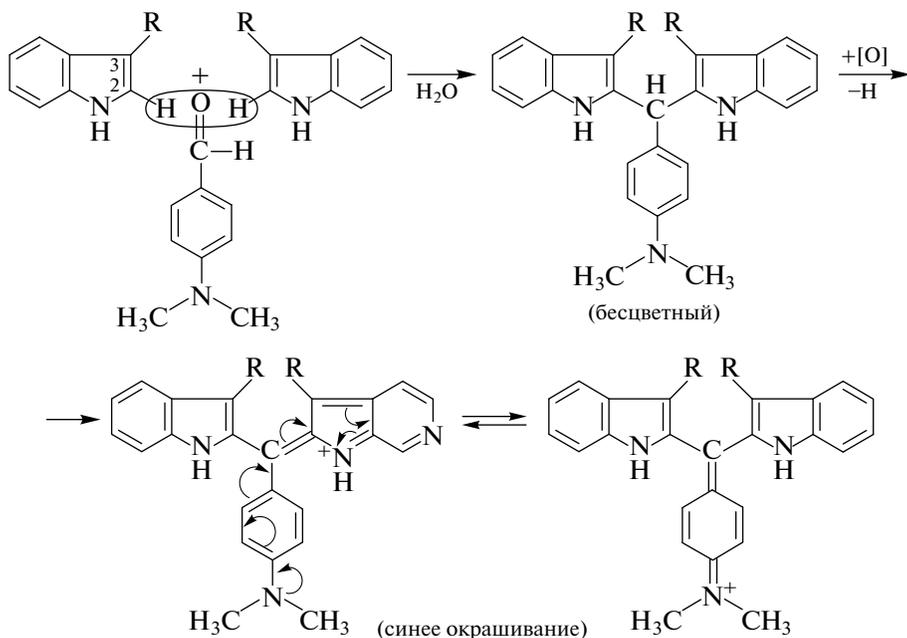
- резерпин (алкалоид раувольфии змеиной) — антигипертензивное и нейролептическое средство);
- индометацин — синтетическое противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое средство;
- триптофан (природная аминокислота) — метаболит;
- серотонина адипинат — медиатор;
- суматриптана сукцинат — серотонинергическое средство;
- ондансетрон, трописетрон — блокаторы серотонина;
- арбидол — противовирусное средство;
- винпоцетин — улучшает мозговое кровообращение;
- производные эрголина (алкалоиды спорыньи и их производные: дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, ницерголин, эргометрин, эрготамин, метилэргометрин, бромкриптин).

Описание некоторых из них приведено в таблице 12.7.

Лекарственные средства производных индола

Название (МНН, латинское, русское) Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Индометацин (<i>Indometacinum</i>) 1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-уксусная кислота</p>  <p>М. м. (C₁₉H₁₆ClNO₄) — 357,79</p>	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок со слабым запахом. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте и эфире, растворим в метаноле и диметилформамиде</p>
<p>Резерпин (<i>Reserpinum</i>) Метилловый эфир (3β,16β,17α,18β,20α)-11,17-метокси-18-[(3,4,5-триметоксибензоил)окси]йохимбан-16-карбоновой кислоты</p>  <p>М. м. (C₃₃H₄₀N₂O₉) — 608,68</p>	<p>Белый или желтоватый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, спирте 95% и эфире, легко растворим в хлороформе и уксусной кислоте</p>

Групповая реакция на производные индола — реакция ван-Урка. В ее основе лежит процесс электрофильного замещения. Реагентом служит 4-метиламинобензальдегид. Испытание проводят в присутствии серной кислоты концентрированной и железа(III) хлорида в качестве окислителя:



Продукт реакции может существовать в двух формах. Цвет продукта реакции зависит от химической структуры исходных веществ и условий проведения реакции. Ее можно проводить и с другими альдегидами. Так, для резерпина используют раствор ванилина в хлороводородной кислоте.

Анализ качества индивидуальных лекарственных средств

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 кислоты, для которой $pK_a = 4,2$). 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.

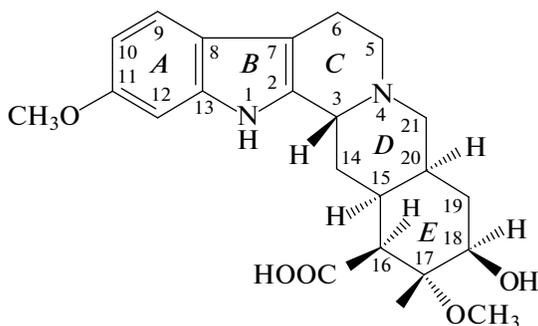
Гидроксамовая реакция. Гидроксамовая реакция обусловлена наличием амидной группы (химизм см. в разделе «Лекарственные средства группы β -лактамидов и аминогликозидов», калия ацетат).

Образование ауринового красителя с реактивом Марки возможно за счет метоксигруппы в положении 5 (химизм см. в главе 9 «Производные фенолов, ароматических кислот, фенолоксилов, ароматических аминов и их производных»).

Количественное определение. Кислотные свойства индометацина позволяют проводить количественное определение лекарственного средства методом алкалометрии. Растворитель — ацетон или метанол, которые предварительно освобождают от углерода(IV) оксида путем пропускания азота. Титруют по фенолфталеину 0,1 М раствором натрия гидроксида в токе азота.

Резерпин

По химическому строению резерпин — дважды сложный эфир резерпиновой кислоты (оксикислота), у которой карбоксильная группа этерифицирована метанолом, а спиртовой гидроксил — 3,4,5-триметоксибензойной кислотой. В основе резерпиновой кислоты лежит пентациклическая система иохимбана, включающая 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 в ИК- и УФ-областях спектра. Хромофорные группы — индол и триметоксибензойная кислота — обуславливают характерный УФ-спектр, имеющий 2 полосы поглощения с максимумами при 268 нм и 295 нм. Эти данные также используют для идентификации и оценки чистоты лекарственного средства.

Кислотно-основные свойства. Резерпин — слабое однокислотное основание. Центр основности — атом азота в положении 4 хинолизидинового цикла, имеющего локализованную пару электронов. Группа —NH, где атом азота пиррольный, — центр кислотности.

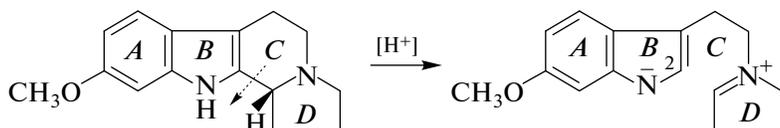
Как азотсодержащее органическое основание, резерпин дает осадки комплексных солей с общеалкалоидными реактивами, например комплексную соль с аммония рейнекатом, которую идентифицируют по характерной температуре плавления.

За счет основности он также образует 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 трех соединений: резерпиновой кислоты, спирта метанола и триметоксибензойной кислоты. Указанные продукты разложения подтверждают химическую структуру резерпина.

Гидроксамовая проба обусловлена наличием сложноэфирных групп.

Электрофильное замещение (реакция ван-Урка). Сам резерпин непосредственно не вступает в S_E -реакции, но в присутствии кислот происходит раскрытие кольца *C* и освобождается реакционно-способное положение 2, по которому происходит взаимодействие с ароматическим альдегидом:

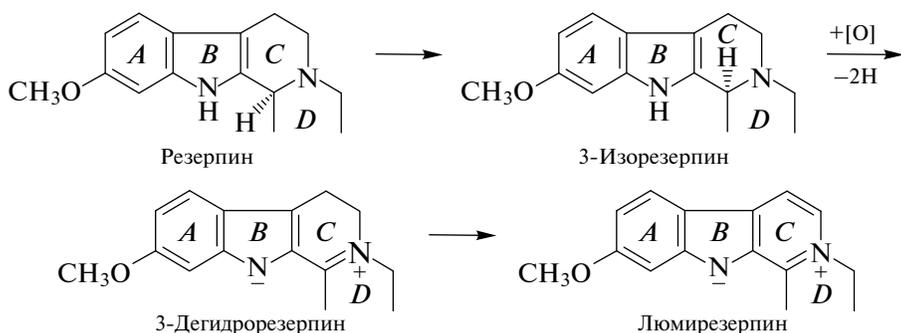


ГФ для определения подлинности резерпина предлагает в качестве электрофила альдегид ванилин — в присутствии хлороводородной кислоты возникает розовое окрашивание.

Окисление и эпимеризация. Резерпин — лабильное соединение, изменяющееся под действием кислорода и ультрафиолетового излучения.

Эпимеризация происходит под действием УФ-излучения. При этом идет изменение конфигурации при C_3 : атом водорода переходит в α -положение, в результате чего образуется неактивный 3-изорезерпин.

Окисление обусловлено действием кислорода воздуха или других окислителей:



Данное свойство используют для определения подлинности резерпина. Фармакопея рекомендует окисление лекарственного средства раствором натрия нитрита в кислой среде — возникает 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 — уксусная кислота безводная; титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты.

Производные пиридина и тропана

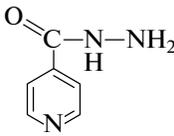
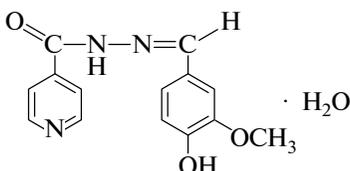
Производные пиридина

К этой группе относятся лекарственные средства как природного, так и синтетического происхождения, обладающие различным фармакологическим эффектом. По химическому строению их можно разделить на следующие подгруппы:

- производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты (табл. 13.1);
- производные пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты (табл. 13.2);
- производные пиридинметанола и оксипиридина (табл. 13.3);
- производные дигидропиридина (табл. 13.4).

Таблица 13.1

Лекарственные средства производных пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Изониазид (<i>Isoniazidum</i>) Гидразид изоникотиновой кислоты</p>  <p>М. м. (C₆H₇N₃O) – 137,14</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Легко растворим в воде, кислотах и щелочах, трудно — в спирте.</p> <p>Противотуберкулезное средство</p>
<p>Фтивазид (<i>Phthivazidum</i>) 3-Метокси-4-оксibenзилиденгидразид изоникотиновой кислоты</p>  <p>М. м. (C₁₄H₁₃N₃O₃ · H₂O) – 289,29</p>	<p>Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина.</p> <p>Очень мало растворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей с усилением окрашивания</p>

Окончание таблицы 13.1

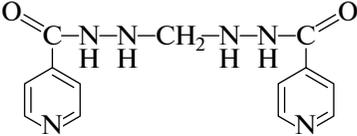
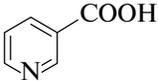
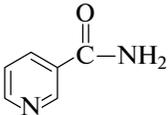
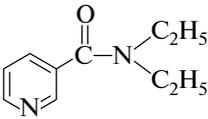
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Метазид (<i>Methazidum</i>) 2,2-Метилен-бис-гидразид изоникотиновой кислоты</p>  <p>М. м. (C₁₃H₁₄N₆O₂) — 286,30</p>	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок.</p> <p>Практически нерастворим в воде, спирте и хлороформе, легко растворим в разведенных неорганических кислотах.</p> <p>Противотуберкулезное средство</p>

Таблица 13.2

**Лекарственные средства производных
пиридин-3-карбоновой кислоты**

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Никотиновая кислота (<i>Acidum nicotinicum</i>) Пиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>М. м. (C₆H₅NO₂) — 123,10</p>	<p>Белый кристаллический порошок.</p> <p>Трудно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде, растворах кислот и щелочей.</p> <p>Витамин PP</p>
<p>Никотинамид (<i>Nicotinamidum</i>) Амид никотиновой кислоты</p>  <p>М. м. (C₆H₆N₂O) — 122,10</p>	<p>Белый кристаллический порошок.</p> <p>Легко растворим в воде, спирте, растворах кислот и щелочей.</p> <p>Витамин PP</p>
<p>Никетамид (<i>Niketamidum</i>). Кордиамин N,N-Диэтил-3-пиридинкарбоксамид</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₄N₂O) — 178,23</p>	<p>Маслянистая жидкость желтого цвета со своеобразным запахом. Смешивается с водой и спиртом.</p> <p>Аналептик</p>

Окончание таблицы 13.2

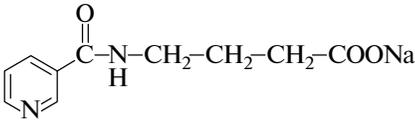
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Никотиноил гамма-аминомасляной кислоты натриевая соль (<i>Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid</i>). Пикамилон Натриевая соль N-никотиноил-4-аминомасляной кислоты</p>  <p>М. м. (C₉H₁₁NaN₂O₃) — 218,60</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте, практически нерастворим в хлороформе. Ноотропное средство</p>

Таблица 13.3

Лекарственные средства производных пиридинметанола и оксипиридина

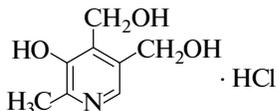
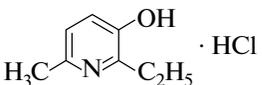
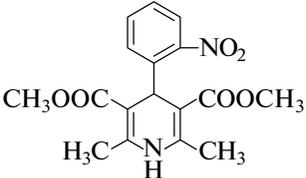
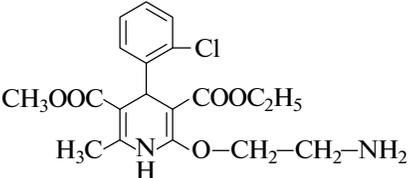
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Пиридоксин. Пиридоксина гидрохлорид (<i>Pyridoxini hydrochloridum</i>) 2-Метил-3-окси-4,5-диоксиметилпиридина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₈H₁₁NO₃ · HCl) — 205,64</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Витамин В₆</p>
<p>Метилэтилпиридинол (<i>Methylethylpyridinolum</i>). Эмоксипин 3-Окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₈H₁₁NO · HCl) — 175,3</p>	<p>Белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Антиоксидант, ангиопротектор, антикоагулянт</p>

Таблица 13.4

Лекарственные средства производных дигидропиридина

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Нифедипин (<i>Nifedipinum</i>) 2,6-Диметил-4-(2'-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты диметиловый эфир</p>  <p>М. м. (C₁₇H₁₈N₂O₆) — 346,33</p>	<p>Желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде. Антиангинальное, гипотензивное средство</p>
<p>Амлодипин (<i>Amlodipinum</i>) 2-[(2-Аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты 3-этил-5-метилового эфира</p>  <p>М. м. (C₂₀H₂₅ClN₂O₅) — 408,88</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, растворим в этаноле. Антиангинальное, гипотензивное средство</p>

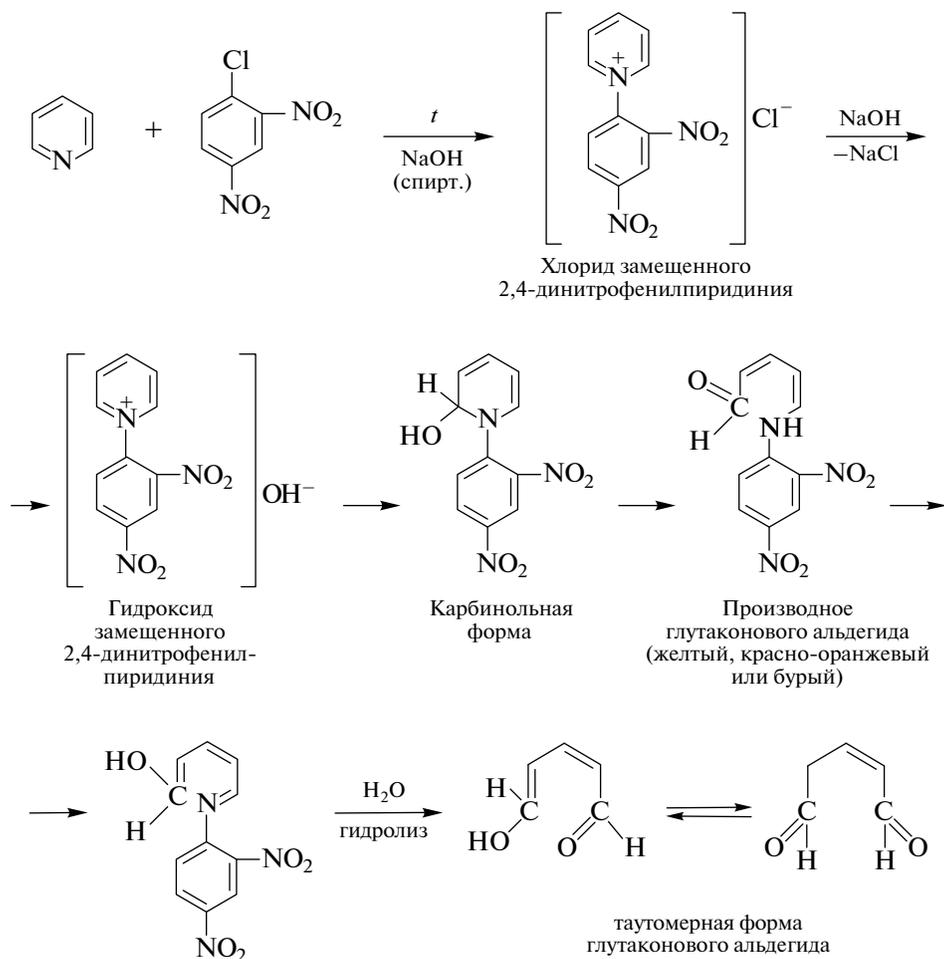
Общие реакции на незамещенный цикл пиридина

Пиролиз. При нагревании кристаллических производных пиридина с натрия карбонатом образуется пиридин, обнаруживаемый по характерному неприятному запаху.

Цветная реакция. При нагревании препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом возникает вишневое окрашивание.

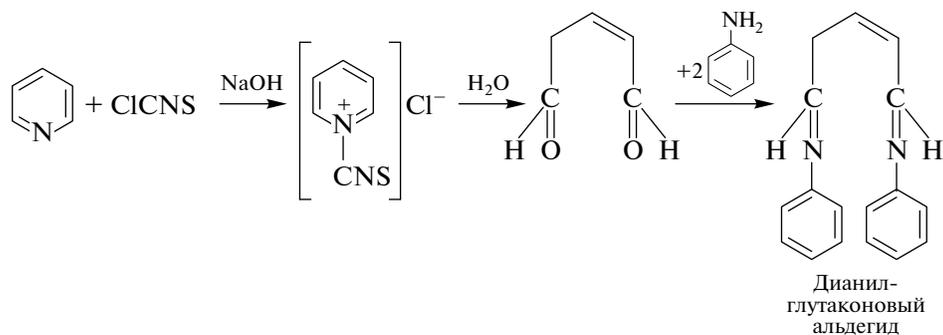
Образование полиметиновых красителей производных глутаконового альдегида. Данная реакция характерна для производных пиридина, имеющих свободные положения 2 и 6 относительно гетероатома азота. Сущность реакции заключается в расщеплении пиридинового цикла

при действии 2,4-динитрохлорбензола в щелочной среде с образованием производного глутаконового альдегида. Сначала происходит образование соли пиридиния, которая под действием натрия гидроксида после размыкания пиридинового цикла превращается в производное глутаконового альдегида, окрашенное в бурый или красный цвет. Производные глутаконового альдегида — малоустойчивые соединения, в результате гидролиза превращающиеся в глутаконовый альдегид, существующий в двух таутомерных формах. Натриевая соль енольной формы глутаконового альдегида имеет желтую окраску:



В качестве расщепляющего агента вместо 2,4-динитрохлорбензола можно использовать и другие соединения, например хлорродан (получают из аммония роданида и хлорамина Б) или бромродан. При этом образуется глутаконовый альдегид, который далее конденсируют с анилином для

получения азометинового красителя:



Реакции кислотного-основного типа. Лекарственные средства 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 (например, реактивами Люголя, Драгендорфа, Майера, растворами фосфорно-молибденовой, кремневольфрамовой кислот, танином и др.).

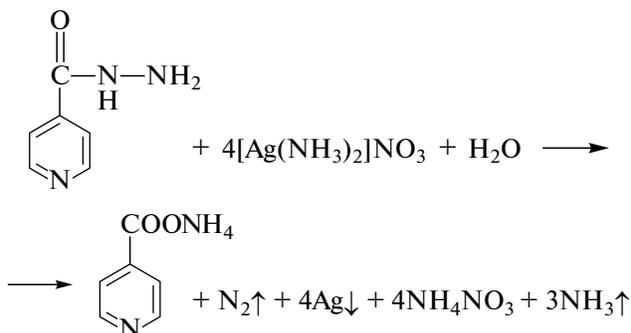
Лекарственные средства данной группы, содержащие функциональные группы кислотного характера (карбоксильную, амидную, фенольную и др.), вступают во взаимодействие с солями тяжелых металлов с образованием солей (чаще комплексных), имеющих характерный внешний вид.

Анализ качества индивидуальных лекарственных средств

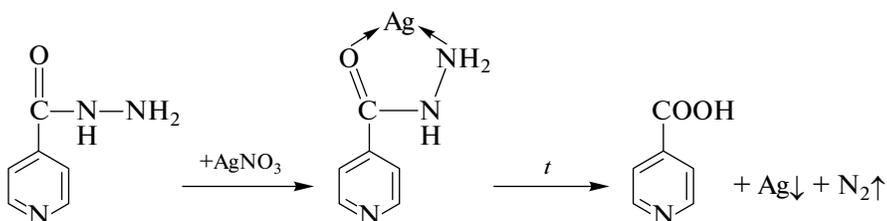
Изониазид

Кислотно-основные свойства. Изониазид — амфолит. Основные свойства связаны с наличием пиридинового атома азота и аминогруппы в гидразиновом фрагменте, кислотные — с наличием амидной группы.

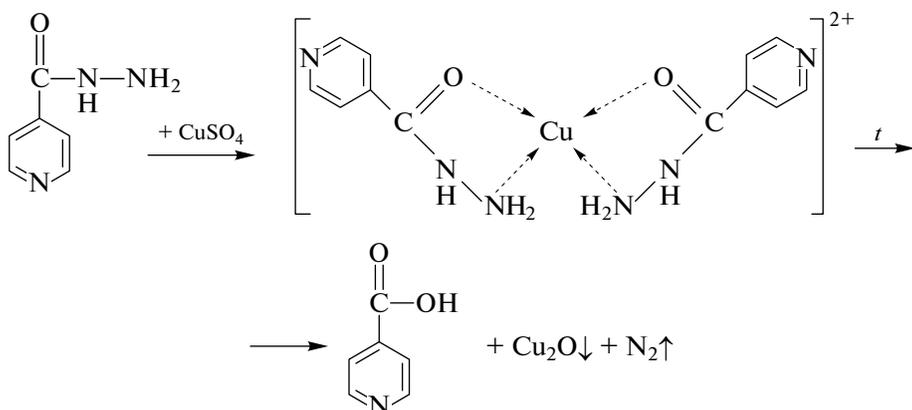
Восстановительные свойства изониазида обусловлены присутствием остатка гидразина. ГФ для идентификации препарата предлагает реакции окисления изониазида аммиачным раствором серебра нитрата и меди сульфата:



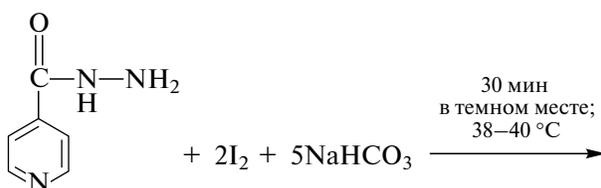
Если реакцию проводить в нейтральной среде, сначала происходит образование комплексной соли, а затем (при нагревании) процесс переходит в окислительно-восстановительный с выделением металлического серебра:

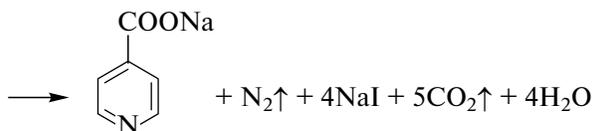


Реакция с меди сульфатом также проходит в две стадии. Сначала образуется комплексная соль голубого цвета. При последующем нагревании происходит окисление препарата (как гидразида) до желто-зеленого, а затем грязно-желтого окрашивания с одновременным выделением пузырьков газа:



Методы количественного определения. Различные способы количественного определения изониазида связаны с наличием у препарата, как у изоникотиноилгидразида, восстановительных и основных свойств. Восстановительные свойства изониазида используют, в частности, для обратного йодометрического определения в присутствии небольшого количества щелочи и натрия гидрокарбоната для нейтрализации образующейся йодоводородной кислоты:

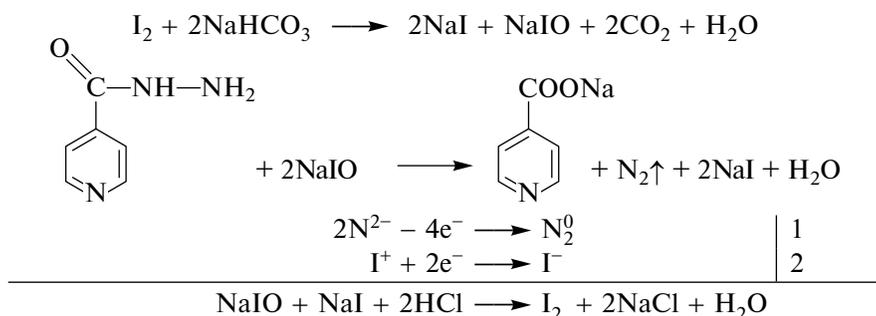




Избыток стандартного раствора йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата:

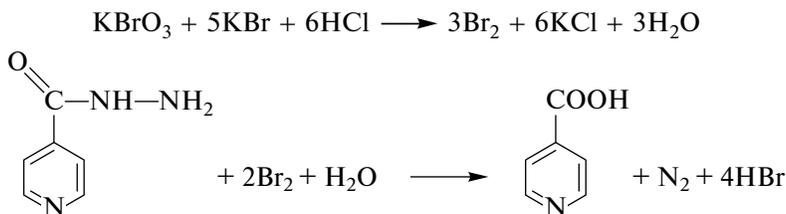


Полностью процесс можно представить так:

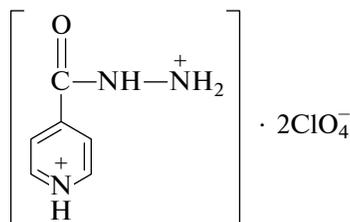


Молярная масса эквивалента $M(1/z) = \frac{1}{4} M$ изониазида.

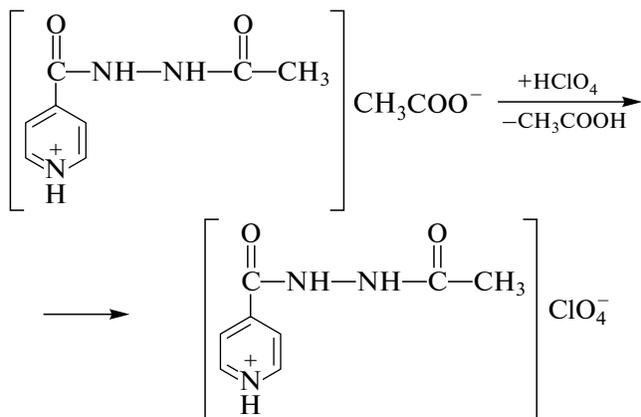
Для количественного определения изониазида применяют также броматометрический метод (в прямом и обратном вариантах). При прямой броматометрии навеску препарата в подкисленном растворе в присутствии калия бромиды и индикатора метилового красного титруют 0,1 М (0,0167 М) раствором калия бромата до исчезновения красного окрашивания:



Как вещество основного характера, изониазид можно количественно определять и методом кислотно-основного титрования в неводной среде (метод принят ГФ). В среде уксусной кислоты ледяной при добавлении хлорной кислоты образуется диперхлорат изониазида:



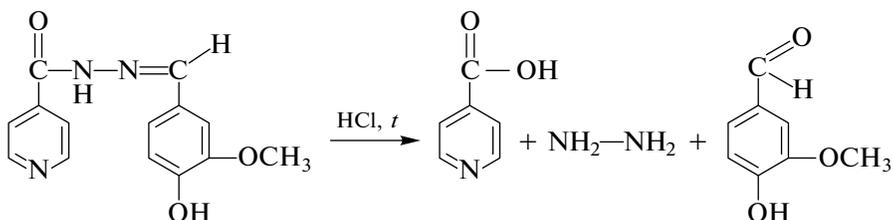
Но поскольку уксусная кислота ледяная содержит некоторое количество уксусного ангидрида, изониазид частично ацетилируется по аминогруппе гидразинового фрагмента. По этой причине в колбу для титрования вместе с уксусной кислотой ледяной добавляют 20–25% уксусного ангидрида и образовавшийся ацетилизониазид титруют как однокислотное основание хлорной кислотой:



Фтивазид

Кислотно-основные свойства. Фтивазид — амфолит, и это свойство использует ГФ как одно из испытаний подлинности. При добавлении к спиртовому раствору фтивазида нескольких капель раствора щелочи светло-желтое окрашивание переходит в ярко-желтое (образование фенолята). Последующее постепенное добавление раствора соляной кислоты приводит сначала к ослаблению окрашивания (молекулярная форма), затем к усилению вновь до ярко-желтого цвета (солевая форма по основному центру).

Как гидразон, фтивазид подвергается гидролитическому расщеплению по амидной и азометиновой группам с образованием изоникотиновой кислоты, гидразина и ванилина (обнаруживают по характерному запаху). Эта реакция также принята ГФ в качестве испытания подлинности:

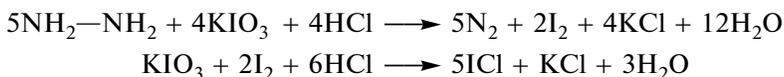


Восстановительные свойства фтивазида проявляются после гидролиза.

Фтивазид может также вступать в различные реакции, характерные для присутствующих в его молекуле фрагментов и функциональных групп (например, в реакцию Цинке по пиридиновому фрагменту, окислению гидразина после гидролиза реактивом Фелинга, реакции на фенольный гидроксил и др.).

Количественное определение фтивазида по ГФ проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты).

Можно также использовать окислительно-восстановительные методы, например йодатометрию. Препарат сначала подвергают кислотно-му гидролизу при кипячении с раствором кислоты хлороводородной (см. выше). По окончании гидролиза добавляют хлороформ и титруют образовавшийся свободный гидразин 0,1 М раствором KIO_3 до обесцвечивания хлороформного слоя:

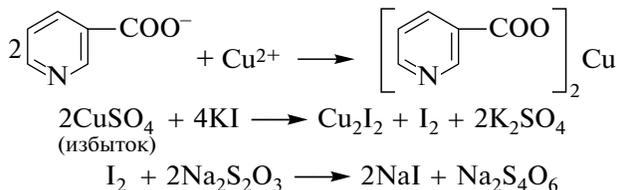


Никотиновая кислота

Наличие в молекуле пиридинового атома азота (центр основности) и карбоксильной группы (центр кислотности) обуславливают амфотерный характер препарата. Проект ФС предусматривает в качестве испытания подлинности применение ИК- и УФ-спектроскопии, а также реакции на пиридиновый цикл (нагревание порошка препарата с натрия карбонатом безводным, при этом появляется характерный неприятный запах пиридина) и карбоксильную группу (образование нерастворимой, окрашенной в синий цвет комплексной соли с меди ацетатом).

Так как 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 натрия гидроксида).

Лекарственная форма никотиновой кислоты — раствор 1% для инъекций — содержит кроме действующего вещества натрия гидрокарбонат, поэтому применение кислотно-основного титрования невозможно. Данную лекарственную форму количественно определяют куприметрически. При этом к раствору препарата добавляют раствор меди сульфата, выпавший осадок отфильтровывают и в фильтрате определяют избыток реактива:



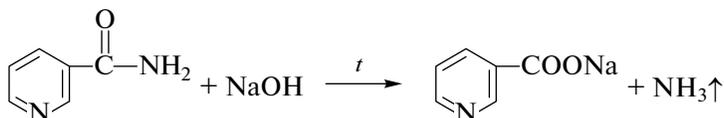
Так как меди сульфат в данной методике не является титрованным раствором, обязательно проведение контрольного опыта.

Никотинамид

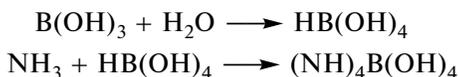
Свойства никотинамида и никотиновой кислоты во многом схожи.

Испытание подлинности препарата, отличающее его от никотиновой кислоты, заключается в образовании аммиака при щелочном гидролизе никотинамида.

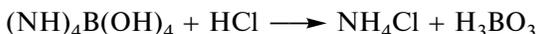
Эта же реакция лежит в основе количественного определения препарата модифицированным методом Кьельдаля. Навеску препарата кипятят в растворе щелочи в аппарате Кьельдаля и выделяющийся аммиак перегоняют с водяным паром в раствор борной кислоты:



Борная кислота в водном растворе частично существует в виде гидратной формы, улавливающей аммиак:



Образовавшийся аммония тетрагидроксидборат титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



Параллельно проводят контрольный опыт.

Количественное определение никотинамида по ГФ проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты).

Никетамид

Лекарственное средство отличается от предыдущих агрегатным состоянием (маслянистая жидкость).

Испытание подлинности препарата в соответствии с проектом ФС проводят физико-химическими методами (ИК- и УФ-спектроскопия), щелочным гидролизом, в результате которого выделяется диэтиламин (характерный запах), и реакциями комплексообразования (образование синего комплекса с меди сульфатом, а при последующем добавлении раствора аммония роданида — 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 (водный раствор 25%) количественно определяют рефрактометрически.

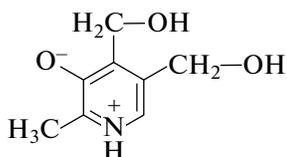
Пикамилон

Испытание подлинности включают регистрацию УФ-спектра поглощения, а также реакции на пиридиновый цикл и аминокислотный фрагмент препарата. На цикл пиридина проводят реакцию с уксусным ангидридом и лимонной кислотой при нагревании (появляется интенсивное фиолетово-красное окрашивание). Нингидриновую пробу аминокислотной части проводят после предварительного гидролиза амидной группы.

Количественное определение проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде (смесь уксусной кислоты ледяной и уксусного ангидрида, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты).

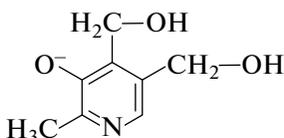
Пиридоксина гидрохлорид

Пиридоксина гидрохлорид — амфотерное соединение. При этом характер его спектров поглощения в УФ-области зависит от значения pH среды:



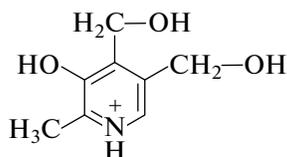
цвиттер-ион,
pH нейтральный,

$\text{max}_1 = 253 \text{ нм}$,
 $\text{max}_2 = 324 \text{ нм}$



фенолят,
pH > 7,

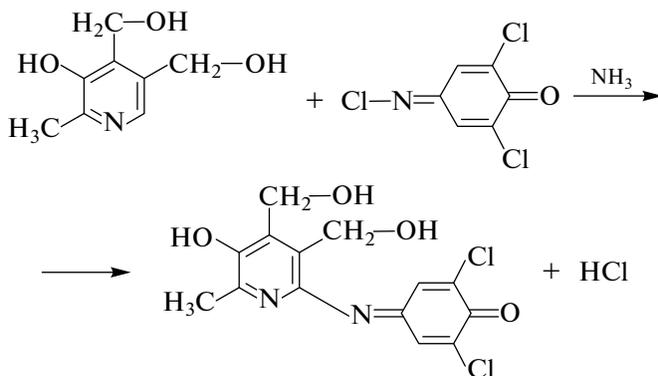
$\text{max}_1 = 245 \text{ нм}$,
 $\text{max}_2 = 349 \text{ нм}$



соль по пиридиновому
атому азота,
pH < 7,

$\text{max}_1 = 232 \text{ нм}$,
 $\text{max}_2 = 290 \text{ нм}$

Фенольный гидроксил открывают взаимодействием с раствором железа(III) хлорида, образованием ауринового красителя с реактивом Марки, образованием азокрасителей и индофенолов. Индофенольная реакция с 2,6-хлорхинонхлоримидом служит одной из реакций подлинности на пиридоксин гидрохлорид, принятых ГФ:



Получившийся индофеноловый краситель извлекают в слой бутанола, который окрашивается в голубой цвет.

Количественное определение пиридоксина гидрохлорида проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде (уксусная кислота ледяная, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты). Пиридоксина гидрохлорид можно количественно определять и алкалиметрически.

Нифедипин

Подлинность ЛС подтверждают физико-химическими методами (ИК- и УФ-спектроскопия).

Наличие нитрогруппы, обладающей электроакцепторными свойствами, обуславливает углубление окрашивания при взаимодействии ни-

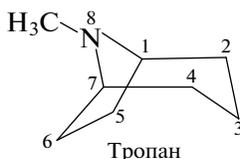
федипина в среде диметилформаида с 0,1 М раствором калия гидроксида спиртовым.

Как сложный эфир, препарат вступает в реакции **гидролитического расщепления** и дает **гидроксамовую пробу**.

Количественное определение проводят с помощью УФ-спектрофотометрии с применением стандартного образца лекарственного средства.

Производные тропана

К данной группе лекарственных средств 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:



Алкалоиды группы тропана разделяют на две подгруппы:

- производные аминспирта тропина — атропин;
- производные оксиаминокислоты экгонина — кокаин:



В тропине спиртовая группа находится в аксиальном положении, а в экгонине — в экваториальном. Пространственное строение лекарственных средств группы тропана имеет прямую связь с фармакологическим эффектом. Так, производные тропина проявляют антихолинергическое действие, а кокаин (производный экгонина) обладает местноанестезирующим и наркотическим эффектом. По химическому строению лекарственное средство группы тропана — сложный эфир с органической кислотой (троповой).

Производные тропина

Лекарственные средства этой группы, преимущественно *m*-холиноблокаторы, в свою очередь, можно подразделить на 3 подгруппы:

- природного происхождения (табл. 13.5);
- синтетические и полусинтетические, модифицированные по кислотному фрагменту;
- синтетические, модифицированные по спиртовому и кислотному фрагментам (табл. 13.6).

Таблица 13.5

Лекарственные средства холиноблокаторов природного происхождения

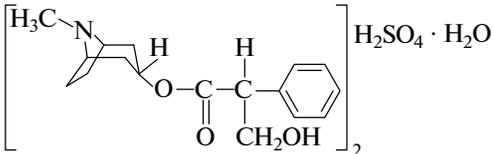
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Атропина сульфат (<i>Atropini sulphas</i>) Тропинового эфира-D,L-троповой кислоты сульфат моногидрат или (<i>R,S</i>)-3-тропоилокситропана сульфат</p>  <p>М. м. (C₃₄H₄₆N₂O₆ · H₂SO₄ · H₂O) — 694,82</p>	<p>Белый кристаллический или зернистый порошок без запаха. Легко растворим в воде и спирте</p>

Таблица 13.6

Лекарственные средства синтетических холиноблокаторов, модифицированных по спиртовому и кислотному фрагментам

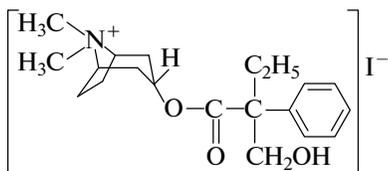
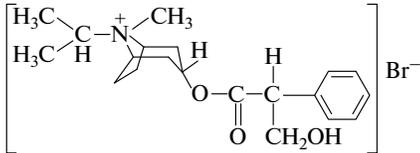
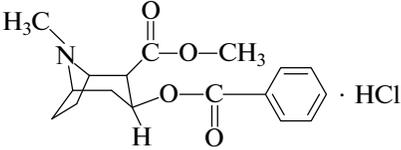
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Трентол (<i>Troventolum</i>) Тропинового эфира-D,L-(2-гидроксиметил-2-фенил)масляной кислоты йодметилат</p>  <p>М. м. (C₂₀H₃₀INO₃) — 459,0</p>	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Мало растворим в воде, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Бронхорасширяющее средство</p>
<p>Ипратропия бромид (<i>Ipratropii bromidum</i>). Атровент (8γ)-3-α-Гидрокси-8-изопропил-1-α Н,5-α-Н-тропания бромид-тропат моногидрат</p>  <p>М. м. (C₂₀H₃₀BrNO₃) — 412,37</p>	<p>Раствор для ингаляций. Бронхорасширяющее средство. Лекарственные формы индивидуального и комплексного препаратов атровента (в сочетании с β-адреностимулятором под названием Беродуал) — аэрозольные баллончики с дозатором</p>

Таблица 13.7

Лекарственные средства производных эргонина

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p data-bbox="188 280 503 338">Кокаина гидрохлорид (<i>Cocaini hydrochloridum</i>).</p> <p data-bbox="298 338 394 363">Кокаин</p> <p data-bbox="126 368 565 423">Метилового эфира бензоилэргонина гидрохлорид</p>  <p data-bbox="150 621 541 650">М. м. (C₁₇H₂₁NO₄ · HCl) –339,85</p>	<p data-bbox="628 280 1002 363">Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха.</p> <p data-bbox="628 368 1002 423">Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте</p>

Производные эргонина

В южно-американском растении *Erythroxylon coca* содержится несколько алкалоидов — сложных эфиров эргонина. Но в качестве лекарственных средств применяют только солянокислую соль кокаина (табл. 13.7).

Химические свойства и анализ качества

Все приведенные выше лекарственные средства группы тропина и эргонина — соли третичных или четвертичных аммониевых оснований, поэтому для всех характерно взаимодействие с общеалкалоидными осадительными реактивами.

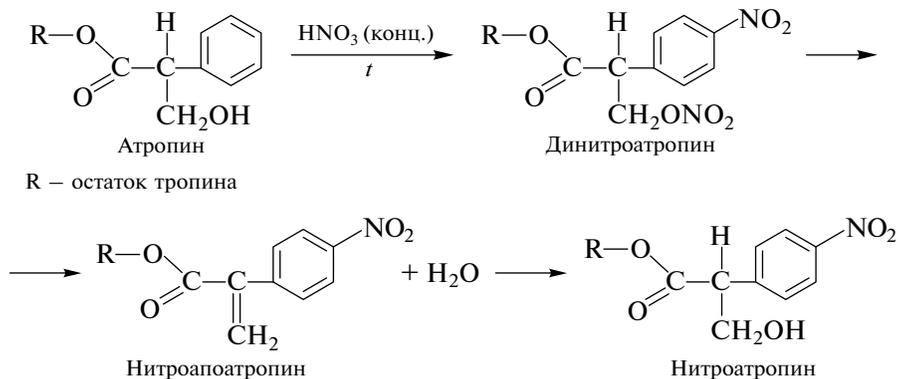
Выделение нерастворимых оснований из водных растворов лекарственных средств группы тропана (солей) проводят при добавлении раствора аммиака. Применение для осаждения оснований водных растворов щелочей нежелательно, так как при этом будет проходить гидролиз препаратов (сложных эфиров).

Как сложные эфиры, указанные препараты вступают в реакцию **гидрокси-самовой пробы, гидролитического расщепления и перэтерификации**.

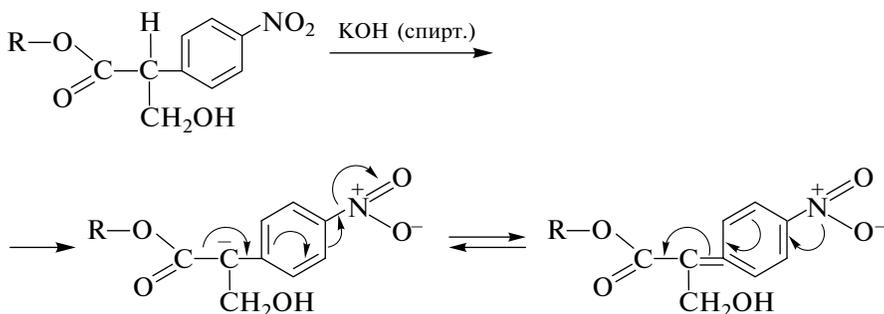
Реакция Витали—Морена характерна для сложных эфиров некоторых ароматических кислот. Рассмотрим ее механизм на примере атропина.

К нескольким кристаллам вещества в выпаривательной чашке добавляют 3–4 капли азотной кислоты концентрированной и упаривают до суха. Остаток (желтого цвета) смачивают несколькими каплями спиртового раствора калия гидроксида и ацетона. Возникает фиолетовое окрашивание.

При нагревании препарата с дымящей азотной кислотой происходит нитрование ароматического кольца в положении 4 (нитроатропин):



Нитроатропин в щелочной среде образует мезомерно стабилизированный краситель азаоксанолового типа (фиолетовое окрашивание):



Реакция открыта Витали в 1881 г., а позднее модифицирована Мореном. Без добавления ацетона реакция мало чувствительна, но более специфична. Следует отметить, что в реакцию вступают именно сложные эфиры, а не кислоты (например, троповая).

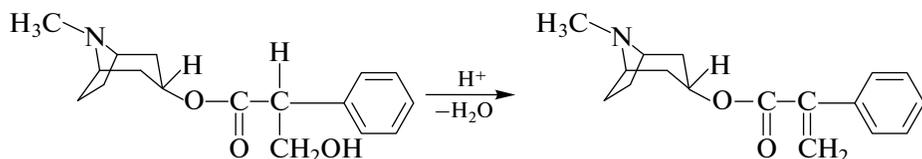
Анализ качества индивидуальных лекарственных средств

Атропин

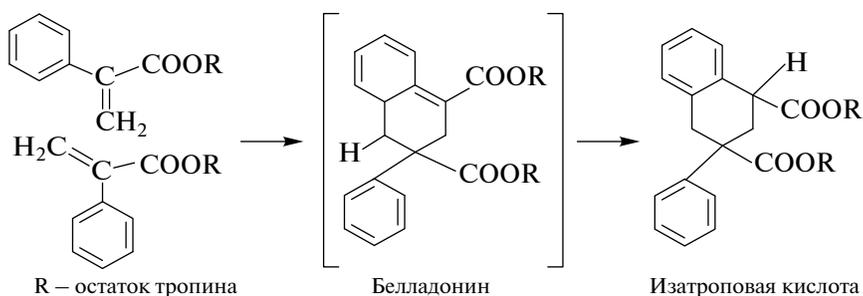
Атропин — рацемическая форма природного левовращающего алкалоида гиосциамин. Степень и скорость рацемизации зависят от значения pH, характера растворителей, температуры и других условий. Так, повышение pH, увеличение температуры в присутствии полярных растворителей приводят к быстрой рацемизации.

Оптимальные значения pH, при которых атропин стабилен как сложный эфир, лежат в пределах 3,0–4,0.

В определенных условиях атропин подвергается дегидратации с образованием апоатропина:



Далее апоатропин может довольно легко димеризоваться до белладонина (промежуточного соединения) и изатроповой кислоты:



ГФ регламентирует определение в атропине апоатропина как специфической примеси.

Количественное определение атропина по ГФ проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты). Особенность методики заключается в том, что сульфаты в среде уксусной кислоты ледяной титруются только по первой ступени. Это обусловлено тем, что двухосновная серная кислота в среде протонного растворителя только по первой ступени диссоциирует как сильная:



Трентол

Трентол — соль четвертичного производного тропана.

Испытания подлинности включают реакции Витали–Морена, с реактивом Драгендорфа и на йодид-ион.

Количественное определение проводят с помощью физико-химических методов.

Кокаина гидрохлорид

Препарат — сложный эфир аминокислоты экгонина. Изучение строения алкалоида и вычленение в нем анестезиофорной группы привело к направленному синтезу местных анестетиков (новокаина, дикаина, три-мекаина и др.).

Испытание подлинности кокаина по ГФ включает реакции переэтерификации и образования характерных кристаллов препарата с калия перманганатом. Для первого испытания кокаин нагревают с серной кислотой концентрированной, что приводит к образованию метилбензоата, обладающего характерным запахом. По второму испытанию препарат взаимодействует с раствором калия перманганата в определенных условиях, в результате чего получают характерной формы кристаллы. Эта реакция позволяет отличить кокаин от синтетических анестетиков.

Количественное определение кокаина гидрохлорида проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной с добавлением ртути(II) ацетата.

Производные хинолина и изохинолина

Производные хинолина

Хинолин — бензопиридин, содержится (наряду с хинуклидином) в молекуле алкалоида хинного дерева хинина. В коре хинного дерева кроме хинина содержится еще около 30 алкалоидов.

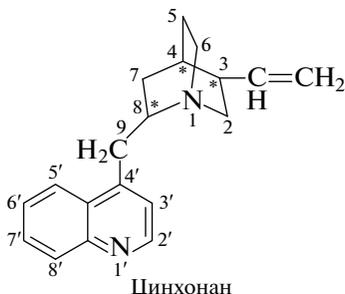
В 1792 г. А. Ф. Фуркруа и в 1809 г. Л. Н. Воклен ввели в медицинскую практику препарат под названием «хина», являющийся суммой неочищенных алкалоидов коры хинного дерева. В 1842 г. Ш. Ф. Жерар получает хинолин при гидролизе хинина. Истинную структуру хинина установили Кениг и З. Х. Скрауп в 1880 г. После установления структуры хинина был проведен ряд целенаправленных синтезов противомаларийных, антибактериальных и других лекарственных средств.

Большинство производных хинолина можно разделить на 4 группы:

- производные цинхонана;
- производные 8-оксихинолина;
- производные 4-аминохинолина;
- производные 4-хинолона.

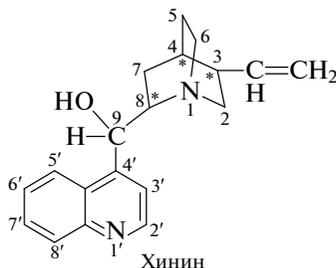
Производные цинхонана

Гетероциклическая система цинхонана лежит в основе химического строения хинина и его оптического изомера хинидина.



Цинхонан состоит из хинолинового ядра, связанного через метиленовый мостик с хинуклидиновым фрагментом, имеющим винильную группу. Хинуклидиновый фрагмент содержит 3 асимметрических атома углерода.

Хинин (и его правовращающий изомер хинидин) — 9-окси-6'-метокси-цинхонан. У хинина появляется четвертый асимметричный атом углерода. Хинин — двухкислотное основание, поэтому может образовывать одно- и двузамещенные соли. Более выраженный центр основности — ядро хинуклидина, где неподеленная пара электронов локализована на гетероатоме азота:



Препараты хинина применяют в качестве антималярийных, антипиретических лекарственных средств. Хинин также является стимулятором мускулатуры матки.

Хинидин — антиаритмическое средство.

В ГФ включены следующие лекарственные средства: хинина гидрохлорид, хинина сульфат (табл. 14.1).

Таблица 14.1

Лекарственные средства производных цинхонана

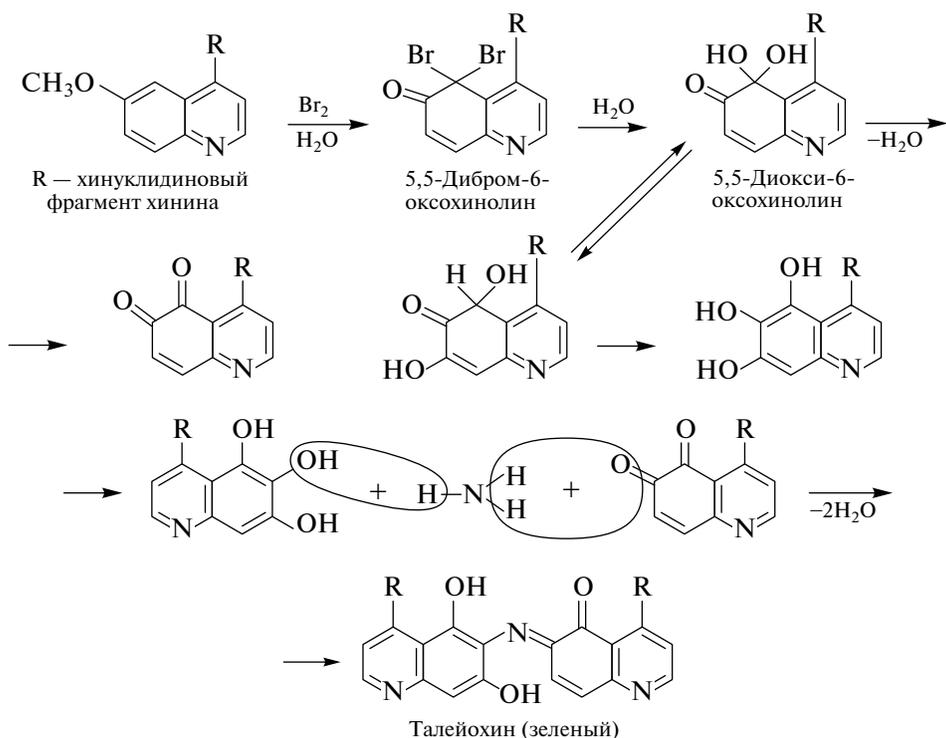
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Хинина гидрохлорид (<i>Chinini hydrochloridum</i>) Гидрохлорид 9-окси-6'-метокси-цинхонана</p> <p style="text-align: center;">· HCl · 2H₂O</p> <p>М. м. (C₂₀H₂₄N₂O₂ · HCl) — 396,9</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Растворим в воде. рН водного раствора 6,0–7,0</p>
<p>Хинина сульфат (<i>Chinini sulfas</i>) Сульфат 9-окси-6'-метокси-цинхонана</p> <p style="text-align: center;">SO₄²⁻ · 2H₂O</p> <p>М. м. (C₂₀H₂₄N₂O₂)₂ · H₂SO₄ · 2H₂O — 783,0</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде. рН суспензии 5,7–6,6</p>

Общие химические свойства и анализ качества

Как соли азотистых оснований, препараты хинина взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Общегрупповая реакция алкалоидов группы 6'-метоксицинхонана — талейохинная проба. Другие алкалоиды хинной корки, не имеющие заместителей в положении 6', в эту реакцию не вступают. Для проведения реакции к водному раствору соли хинина добавляют хлорную или бромную воду, а затем разбавленный раствор аммиака. Появляется зеленое окрашивание.

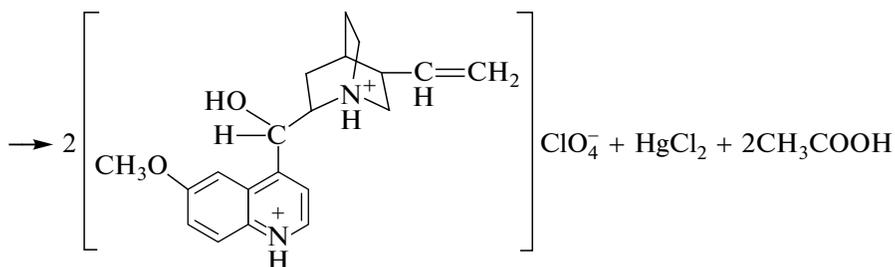
Механизм реакции заключается в окислении и галогенировании хинолинового фрагмента с образованием 5,5-дибром-6-оксохинолинпроизводного, его дальнейшей гидратации, изомеризации, конденсации с аммиаком, в результате чего получается оксооловый краситель зеленого цвета:



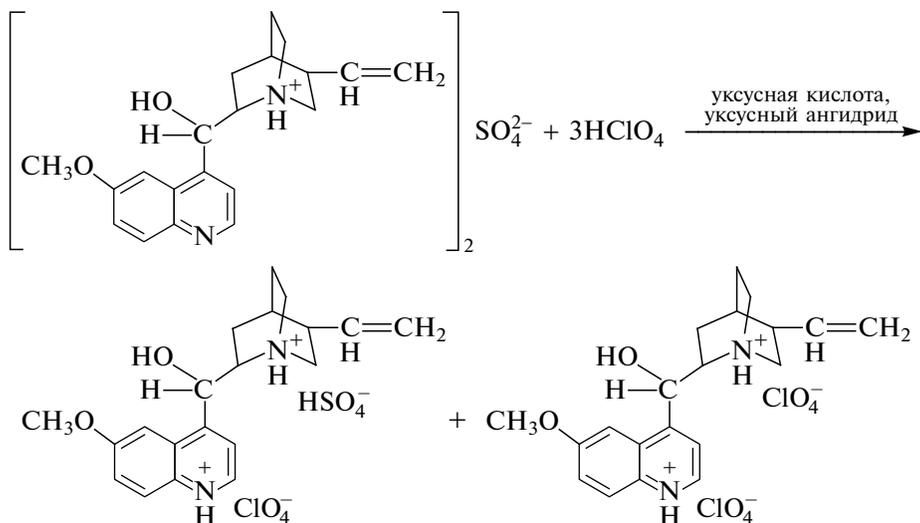
Наряду с приведенной структурой талейохина образуются и другие подобного строения талейохины, в которых возможны связи аммиака с углеродными атомами 5,5 и 5,6. Талейохинная проба принята ГФ в качестве испытания подлинности препаратов хинина.

Также фармакопейным испытанием подлинности служит флюоресценция хинина в растворах кислородсодержащих кислот (серной, уксусной и др.). Это испытание отрицательно для цинхонина и других алкалоидов хинной коры, не имеющих метоксигруппы в положении 6'.

ГФ регламентирует также определение удельного вращения препаратов хинина в растворе хлороводородной кислоты.



В аналогичных условиях проводят количественное определение хинина сульфата:



Броматометрическое количественное определение хинина основано на бромировании винильного радикала в хинуклидиновом фрагменте алкалоида.

Международная фармакопея регламентирует одновременное определение препаратов хинина двумя методиками: кислотно-основным титрованием в неводной среде и броматометрически. Первой методикой определяют хинин в сумме с возможной примесью — дигидрохинином (имеет в хинуклидиновом фрагменте предельный этильный радикал), а второй — только хинин. Разница в результатах, полученных по двум методикам, показывает содержание примеси дигидрохинина в препарате.

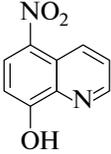
Таблетки хинина гидрохлорида и хинина сульфата определяют методом кислотно-основного титрования в водной среде по остатку минеральных кислот или с помощью УФ-спектрофотометрии.

Производные 8-оксихинолина

К производным 8-оксихинолина относится довольно многочисленная группа лекарственных средств, представителями которой являются хинозол, клиохинол, нитроксолин, хлорхиналдол (табл. 14.2).

Таблица 14.2

Производные 8-оксихинолина

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Нитроксолин (<i>Nitroxolinum</i>). 5-НОК 5-Нитро-8-оксихинолин</p>  <p>М. м. (C₉H₆N₂O₃) –190,0</p>	<p>Мелкокристаллический порошок желто-зеленого цвета. Практически нерастворим в воде. Антибактериальное средство</p>

Общие химические свойства и реакции подлинности

Приведенные лекарственные средства 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 хлорхиналдола приводит к еще большему усилению кислотных свойств.

Одним из испытаний подлинности хинозола служит взаимодействие раствора препарата с водным раствором натрия карбоната. Выпадает осадок (8-оксихинолин), растворяющийся при добавлении избытка реактива.

Амфотерные свойства лекарственных средств группы 8-оксихинолина обуславливают их различную диссоциацию, а также специфику спектров поглощения в УФ-области в растворах кислот и щелочей. Так, ФС на хлорхиналдол предусматривает определение УФ-спектров поглощения препарата в 0,5 М растворе хлороводородной кислоты (максимумы поглощения при 330 нм и 357 нм) и в 0,5 М растворе натрия гидроксида (максимум поглощения при 263 нм).

Другая особенность указанных лекарственных средств как производных 8-оксихинолина — образование хелатных комплексных соединений с ионами металлов (Mg²⁺, Fe³⁺, Cu²⁺ и др.). При этом прочность некоторых комплексов такова, что они не разрушаются разбавленными минеральными кислотами. Реакции комплексообразования проводятся в качестве испытания подлинности на хинозол, хлорхиналдол и нитроксолин.

Частные химические свойства и реакции подлинности

Ароматическую нитрогруппу в нитроксолине восстанавливают до первичной ароматической аминогруппы, далее проводят диазотирование (добавление раствора натрия нитрита с образованием соли диазония) и азосочетание со щелочным раствором β-нафтола с образованием азокрасителя красно-оранжевого цвета.

Хинозол и нитроксолин способны также вступать в реакции Марки и индофенольную, галогенирования.

Методики количественного определения

Общегрупповыми методиками количественного определения лекарственных средств рассматриваемой группы служат:

- кислотно-основное титрование в водной и неводной средах;
- комплексометрия;
- гравиметрия (при образовании нерастворимых комплексных соединений).

Хинозол количественно определяют по остатку серной кислоты алкалометрически (титрант — 0,1 М раствор натрия гидроксида).

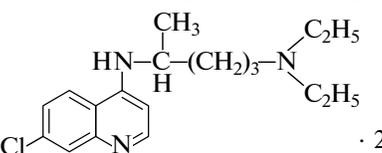
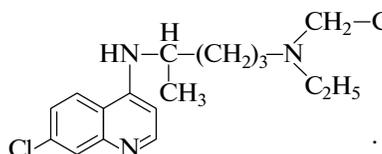
Нитроксолин определяют в среде протопфильного растворителя — диметилформамида. При этом усиливаются кислотные свойства препарата. Титрант — 0,1 М раствор натрия метилата.

Производные 4-аминохинолина

Определение подлинности хлорохина фосфата и гидроксихлорохина сульфата (табл. 14.3) проводят по общегрупповым реакциям, характерным для солей азотистых оснований, и с помощью физико-химических методов. У хлорохина определяют температуру плавления его пикрата и реги-

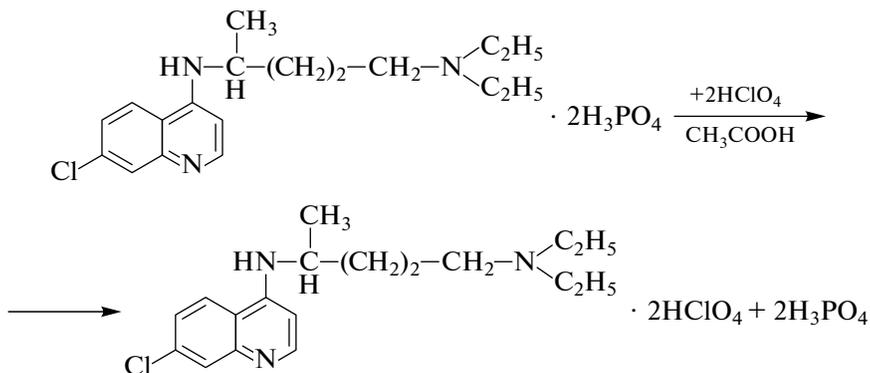
Таблица 14.3

Лекарственные средства производных 4-аминохинолина

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Хлорохина фосфат <i>(Chloroquinum phosphas)</i> 4-(1'-Метил-4'-диэтиламинобутил-амино)-7-хлорхинолина дифосфат</p>  <p style="text-align: right;">· 2H₃PO₄</p> <p>М. м. (C₁₈H₂₆ClN₃ · 2H₃PO₄) — 515,92</p>	<p>Белый или белый с легким кремоватым оттенком кристаллический порошок горького вкуса. Легко растворим в воде, очень мало — в спирте. Противомаларийное средство</p>
<p>Гидроксихлорохина сульфат <i>(Hydroxichloroquin sulfas)</i> 4-(1'-Метил-4'-этил-4оксиэтиламино-бутиламино)-7-хлорхинолина сульфат</p>  <p style="text-align: right;">· H₂SO₄</p> <p>М. м. (C₁₈H₂₆ClN₃O · H₂SO₄) — 433,9</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Без запаха. Легко растворим в воде; практически нерастворим в хлороформе, этаноле и эфире. Антипротозойное и противомаларийное средство</p>

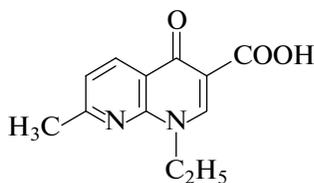
стрируют спектр поглощения солянокислого раствора в УФ-области, имеющий максимумы при 257 нм, 329 нм и 343 нм.

Количественное определение хлорохина фосфата и гидроксихлорохина сульфата проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты). Фосфаты при этом титруются только по первой ступени:

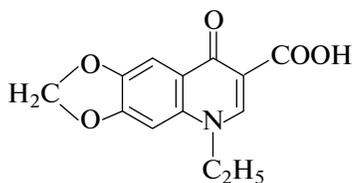


Производные 4-хинолона

Лекарственные средства этой группы — синтетические химические вещества, обладающие широким антибактериальным спектром и применяемые для лечения инфекционных заболеваний различной природы и локализации. К препаратам I поколения относятся налидиксовая кислота (производное нафтиридина) и оксолиниевая кислота (производное хинолона):



Налидиксовая кислота



Оксолиниевая кислота

В настоящее время широкое применение в медицине нашли препараты III поколения, такие как офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин (ципробай) и др., называемые фторхинолонами (табл. 14.4), отвечающие общей структурной формуле:



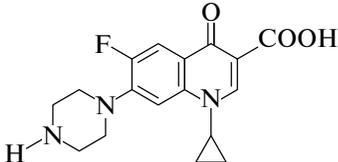
В настоящее время установлена взаимосвязь структуры хинолонов с их фармакологическим действием:

- имеющаяся фармакофорная группа отвечает за ингибирование вирусной ДНК-гиразы;
- введение атома F расширяет антибактериальный спектр;
- пиперазиновый и N-метилпиперазиновый циклы повышают антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов и облигатных анаэробов, придают соединениям липофильные свойства;
- оксазиновое кольцо повышает устойчивость к метаболизму, уменьшает токсичность, придает соединению гидрофильные свойства;
- сочетание оксазина с N-метилпиперазином обуславливает амфотерность, улучшает всасывание и распределение в тканях и различных очагах инфекции.

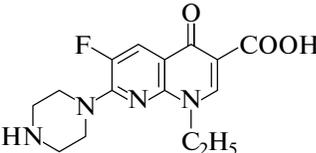
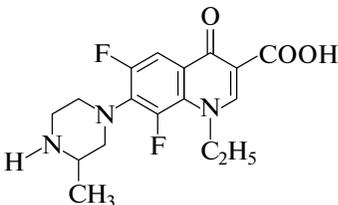
Определение подлинности веществ группы 4-хинолона подтверждается с помощью физико-химических методов (ИК- и УФ-спектроскопия, ВЭЖХ).

Таблица 14.4

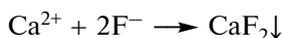
Лекарственные средства производных 4-хинолона

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Офлоксацин (<i>Ofloxacinum</i>) (±)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо-[1,2,3-de]1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₈H₂₀FN₃O₄) — 361,41</p>	<p>Белый с желтым оттенком кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, метаноле, трудно растворим в хлороформе, легко растворим в уксусной кислоте ледяной. Обладает амфотерными свойствами</p>
<p>Ципрофлоксацин (<i>Ciprofloxacinum</i>) 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₇H₁₈FN₃O₃) — 331,38</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, мало растворим в спирте, нерастворим в хлороформе. Выпускается в виде гидрохлорида или лактата</p>

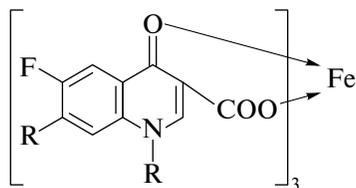
Окончание таблицы 14.4

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Эноксацин (<i>Enoxacinum</i>) 1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-1,8-нафтирин-3-карбоновая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₅H₁₇FN₄O₃) — 320,36</p>	<p>Белый порошок с желтым оттенком</p>
<p>Ломефлоксацин (<i>Lomefloxacinum</i>) 1-Этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₇H₁₉F₂N₃O₃) — 351,39</p>	<p>От белого до бледно-желтого цвета порошок. Слабо растворим в воде и практически нерастворим в спирте. Устойчив к теплоте и влаге. Чувствителен к свету в водном растворе</p>

Органически связанный фтор определяют после минерализации в виде фторида по реакции с раствором кальция хлорида (появляется белый осадок фторида кальция):



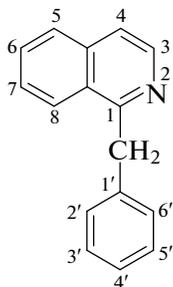
Препараты группы 4-хинолона образуют хелатные комплексы с ионами Fe³⁺ темно-красного цвета:



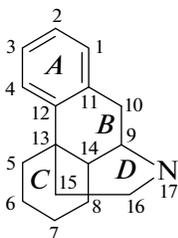
Количественное определение индивидуальных препаратов группы 4-хинолона, а также их лекарственных форм проводят с помощью физико-химических методов и методом кислотно-основного титрования в неводных средах.

Производные изохиолина

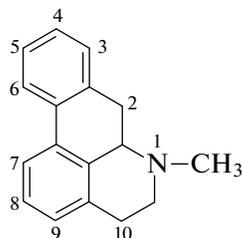
Широкое применение в медицине лекарственных средств, производных изохиолина, связано с изучением алкалоидов мака снотворного. В млечном соке зеленых коробочек мака содержится около 25 алкалоидов. Важнейшие из них: морфин, кодеин, тебаин, наркотин, папаверин. Алкалоиды группы изохиолина (и лекарственные средства, созданные на их основе) относятся главным образом к производным бензилизохиолина, морфинана и апорфина. Морфинан и апорфин относятся к группе фенантренизохиолина:



Бензилизохиолин



Морфинан



Апорфин

Производные бензилизохиолина

К данной группе (табл. 14.5) относятся папаверина гидрохлорид и дротаверина гидрохлорид (производное 1,2,3,4-тетрагидроизохиолина).

Папаверина гидрохлорид

Соль очень слабого азотистого основания, нерастворимого в уксусной кислоте, поэтому при добавлении к раствору препарата раствора натрия ацетата выделяется осадок основания. Это испытание позволяет отличить папаверина гидрохлорид от солей более сильных оснований.

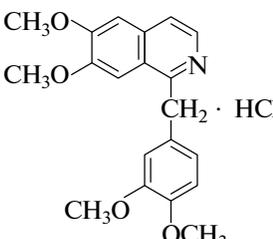
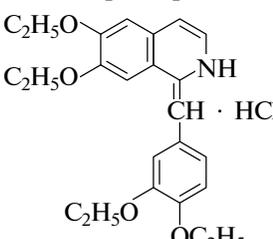
Папаверин взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Восстановительные свойства папаверина гидрохлорида обусловлены наличием в структуре двух ароматических фрагментов, связанных метиленовой группой, а также 4 метоксидных групп. Лекарственное средство легко окисляется на свету и в присутствии примеси ионов тяжелых металлов. Первыми продуктами окисления становятся спирт папаверинол и кетон папаверальдин (окисление происходит по метиленовому фрагменту).

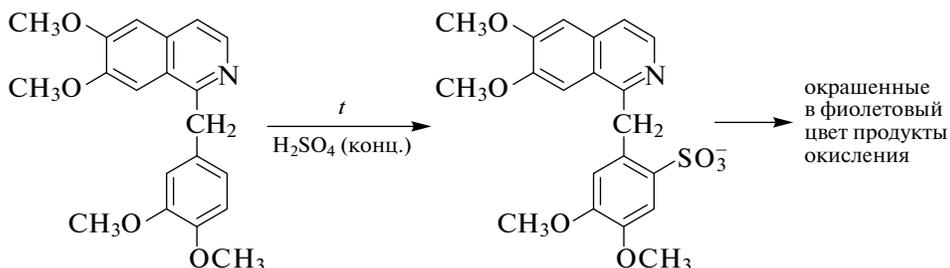
При добавлении к папаверина гидрохлориду сильных окислителей и последующем нагревании образуются различно окрашенные продукты. Так, взаимодействие с азотной кислотой концентрированной приводит к появлению желтого окрашивания, переходящего в оранжево-красное

Таблица 14.5

Лекарственные средства производных бензилизохинолина

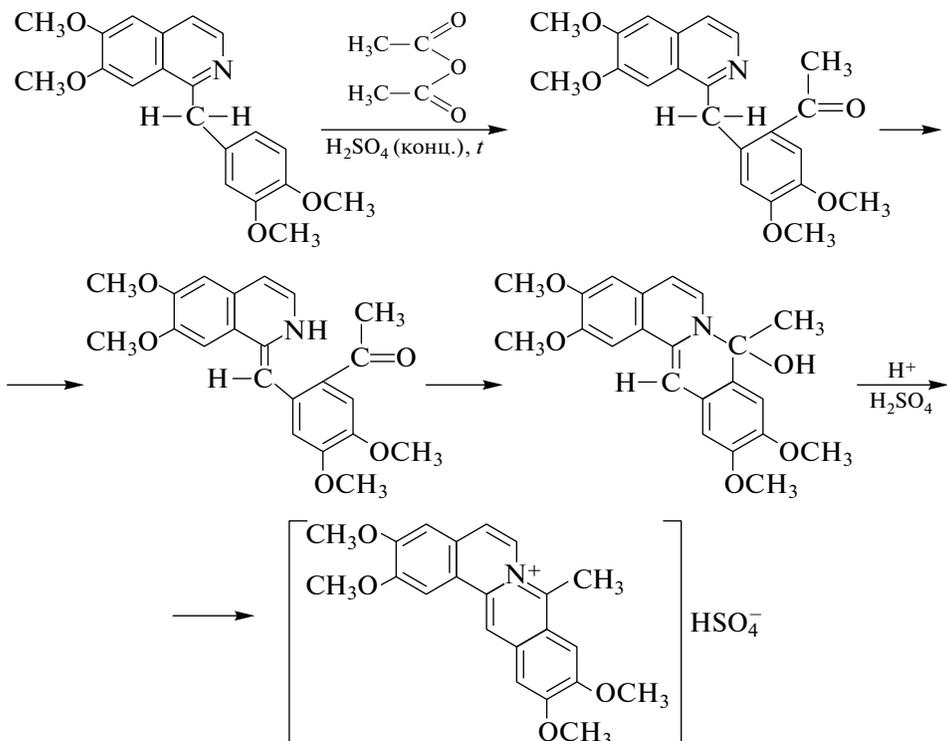
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Папаверин. Папаверина гидрохлорид <i>(Papaverini hydrochloridum)</i> 6,7-Диметокси- 1-(3',4'-метоксибензил)- изохинолина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₂₀H₂₁NO₄ · HCl) — 375,88</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте. Спазмолитическое средство</p>
<p>Дротаверина гидрохлорид <i>(Drotaverini hydrochloridum)</i> 1-(3',4'-Диэтоксбензилиден)- 6,7-диэтокси- 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₂₄H₃₁NO₄ · HCl) — 434,02</p>	<p>Зеленовато-желтый кристаллический порошок со слабым запахом. Спазмолитическое средство</p>

при нагревании. Нагревание с серной кислотой концентрированной 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 выпадению грязно-фиолетового осадка, растворяющегося в этаноле с образованием раствора, окрашенного в фиолетовый или красно-фиолетовый цвет (реакция О. Н. Соболевой).

Одна из наиболее известных реакций на папаверин, включенная в некоторые национальные фармакопеи, — коралиновая проба. При проведении пробы к порошку папаверина гидрохлорида добавляют серную кислоту концентрированную, уксусный ангидрид и нагревают. Возникает ярко-желтое окрашивание с зеленой флюоресценцией:



Краситель (ярко-желтый с зеленой флюоресценцией)

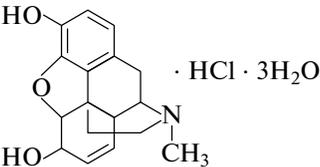
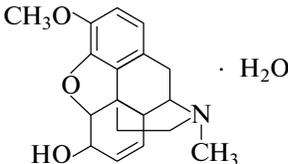
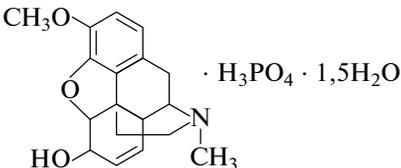
Количественное определение папаверина гидрохлорида (по ФС) проводят в среде уксусного ангидрида и муравьиной кислоты, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты.

Дротаверина гидрохлорид

Синтетический спазмолитик, близкий по химическому строению к папаверину, но спазмолитические свойства дротаверина выражены сильнее, чем у предшественника. Молекулу дротаверина можно рассматривать как продукт конденсации 6,7-диэтокситетрагидроизохинолина и 3,4-диэтоксисбензальдегида. Препарат имеет характерный спектр поглощения в УФ-области.

Таблица 14.6

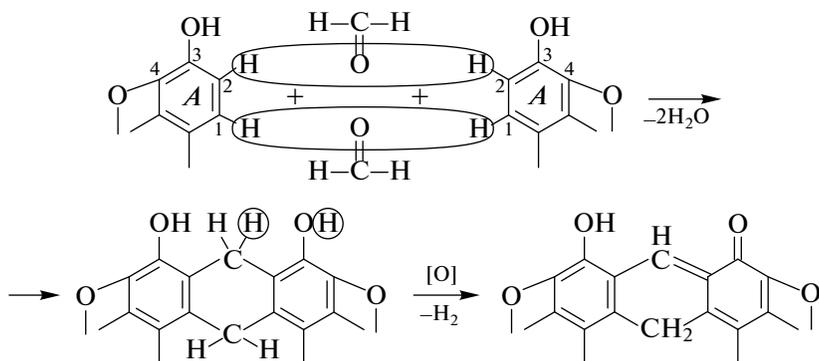
Лекарственные средства производных морфина

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Морфина гидрохлорид (<i>Morphini hydrochloridum</i>) 7,8-Дидегидро-4,5α-эпокси- 17-метилморфинан-3,6α-диола гидрохлорид</p>  <p>· HCl · 3H₂O</p> <p>М. м. (C₁₇H₁₉NO₃ · HCl · 3H₂O) — 375,8</p>	<p>Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, желтеющий при хранении. Медленно растворим в воде, трудно растворим в спирте. Наркотический анальгетик</p>
<p>Кодеин (<i>Codeinum</i>) 7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси- 17-метилморфинан-6-ол</p>  <p>· H₂O</p> <p>М. м. (C₁₈H₂₁NO₃ · H₂O) — 317,38</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Медленно и малорастворим в воде, растворим в горячей воде, легко растворим в спирте. Наркотический анальгетик</p>
<p>Кодеина фосфат (<i>Codeini phosphas</i>) 7,8-Дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси- 17-метилморфинан-6-ола фосфат</p>  <p>· H₃PO₄ · 1,5H₂O</p> <p>М. м. (C₁₈H₂₁NO₃ · H₃PO₄ · 1,5H₂O) — 424,39</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, мало — в спирте. Наркотический анальгетик</p>

Взаимодействие морфина гидрохлорида и других препаратов группы морфина с сильными окислителями приводит к образованию различно окрашенных продуктов окисления.

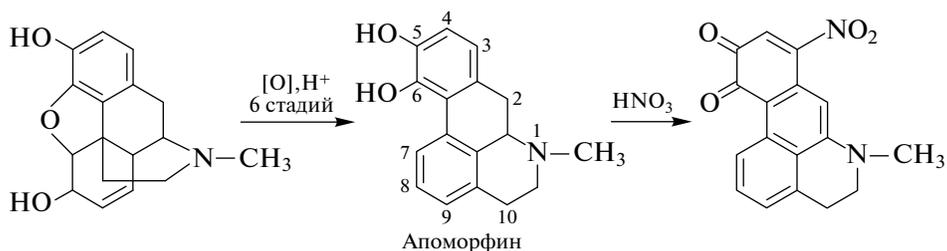
ГФ в качестве **испытаний подлинности** морфина гидрохлорида приводит реакции препарата с реактивом Марки и с раствором аммония молибдата в серной кислоте концентрированной (реактив Фреде).

При взаимодействии морфина с реактивом Марки образуется пурпурное окрашивание, переходящее в фиолетовое:



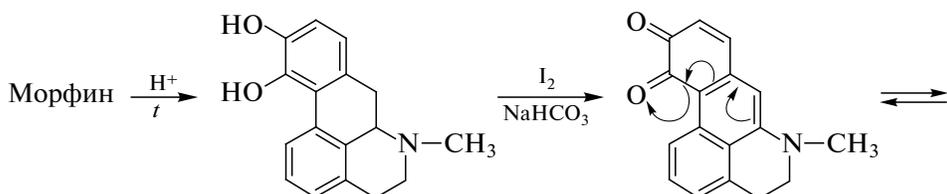
В результате взаимодействия препарата с реактивом Фреде появляется фиолетовое окрашивание, переходящее в синее и затем (при стоянии) в зеленое.

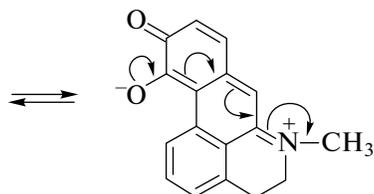
Известны и другие реакции морфина гидрохлорида с различными окислителями. Так, при взаимодействии с реактивом Эрдмана (смесь серной и азотной кислот концентрированных) образуется продукт красного цвета:



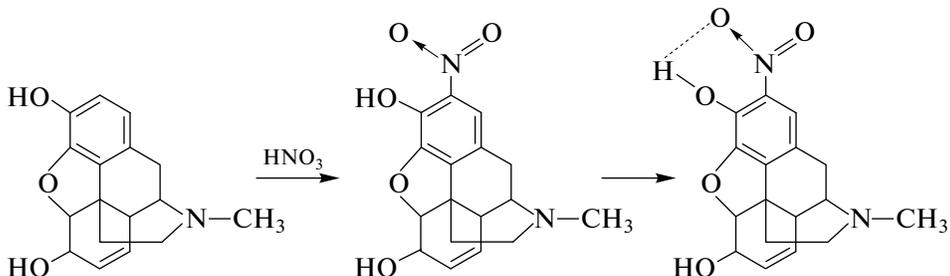
Окисление морфина реактивом Манделина (раствор аммония ванадата в серной кислоте концентрированной) приводит к образованию продукта фиолетового цвета.

Окисление морфина раствором йода (реакция Пеллагри) проходит в 2 стадии. На первой стадии морфин переводят в апоморфин нагреванием с серной кислотой концентрированной. Затем кислоту нейтрализуют, добавляют раствор йода и натрия гидрокарбонат. В результате образуется мезомерно стабилизированный *o*-хинон красного цвета:

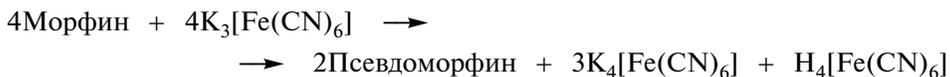




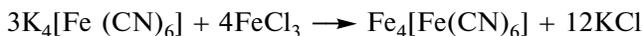
Реакция морфина с азотной кислотой концентрированной приводит к образованию оранжево-красного внутримолекулярного хелата:



При добавлении к раствору препарата раствора калия гексацианоферрата(III) образуются псевдоморфин и калия гексацианоферрат(II):



Дальнейшее добавление раствора железа(III) хлорида приводит к образованию берлинской лазури синего цвета:



Известны реакции морфина гидрохлорида и с другими окислителями.

Наличием в молекуле морфина фенольного и вторичного спиртового гидроксильных обусловлены характерные для этих функциональных групп реакции. Так, при взаимодействии раствора препарата с раствором железа(III) хлорида появляется сине-фиолетовое окрашивание (образование комплексного соединения по фенольному гидроксильной), быстро исчезающее из-за окисления морфина реактивом.

Как и другие фенолы, морфин вступает в S_E -реакции (галогенирование, азосочетание с солями диазония и др.).

Возможно окисление вторичного спиртового гидроксильной до кетона с последующим образованием оксимов, гидразонов, семикарбазонов.

Морфин легко этерифицируется и по фенольному, и по вторичному спиртовому гидроксильным.

ГФ регламентирует также определение величины удельного вращения морфина гидрохлорида.

Количественное определение морфина гидрохлорида проводят методом кислотно-основного титрования в среде уксусной кислоты ледяной с добавлением ртути(II) ацетата.

Кодеин

Содержание кодеина в опио невелико, поэтому препарат получают полусинтетически метилированием морфина. Особенность кодеина, отличающая его от других алкалоидов и синтетических оснований, — растворимость в воде, с чем связаны и 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 препараты.

Реакция кодеина с реактивом Марки приводит к образованию синефиолетового окрашивания, усиливающегося при стоянии.

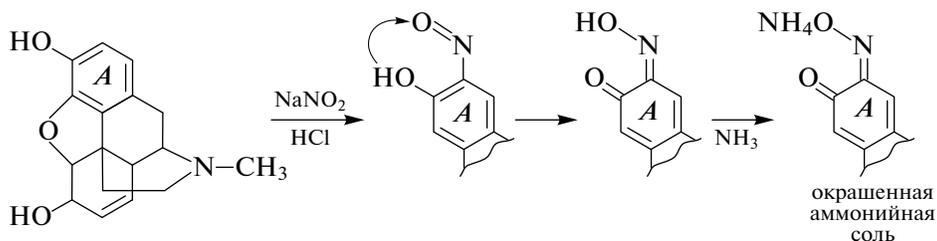
С серной кислотой концентрированной в присутствии железа(III) хлорида как катализатора получается продукт синего цвета, переходящий после добавления небольшого количества разведенной азотной кислоты в красный.

При реакции кодеина с азотной кислотой концентрированной возникает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое.

С реактивом Фреде кодеин реагирует с образованием фиолетового окрашивания, а с реактивом Эрдмана — красного.

Как и морфин, кодеин легко этерифицируется по вторичному спиртовому гидроксилу.

Специфическая примесь в кодеине, допустимая по ГФ до 0,0001%, — морфин. Примесь морфина выявляют в определенной навеске кодеина по реакции с раствором натрия нитрита в кислой среде и последующем добавлении раствора аммиака. Интенсивность возникшего при реакции окрашивания сравнивают с окрашиванием эталонного раствора морфина после взаимодействия с теми же реактивами:



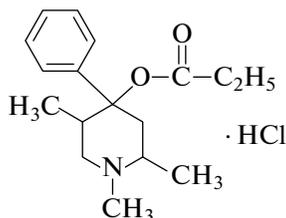
Кодеин, являющийся метиловым эфиром морфина по фенольному гидроксилу, в реакцию с натрия нитритом не вступает.

Количественное определение кодеина по ГФ — кислотно-основное титрование в среде протогенного растворителя (уксусной кислоты ледяной, титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты).

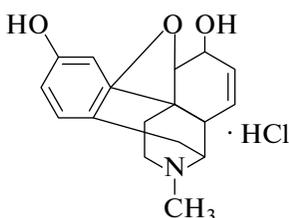
Вместе с тем кодеин отличается от многих алкалоидов и синтетических оснований не только растворимостью в воде, но и силой основности. Водный раствор препарата имеет рН в пределах 9,0. Это позволяет определять количественно кодеин методом кислотно-основного титрования в водной среде. Титрант — 0,1 М раствор хлороводородной кислоты, индикатор — метиловый красный.

Синтетические аналоги морфина по фармакологическому действию

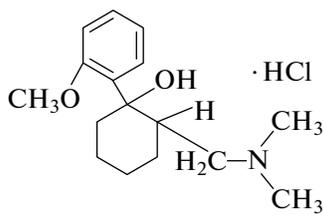
Учитывая степень социального зла, связанного с наркотическими анальгетиками, содержащимися в опиоиды, во многих лабораториях мира проводят большую работу по созданию синтетических аналогов морфина по фармакологическому действию. Одним из первых в ряду был синтезирован промедол, а сравнительно недавно — трамал:



Тримеперидин.
Промедол (*Promedolum*)
1,2,5-Триметил-
4-пропионилокси-
4-фенилпиперидина
гидрохлорид



Морфина
гидрохлорид
(*Morphini
hydrochloridum*)



Трамалол.
Трамал (*Tramalum*)
(±)-*транс*-2-[(Диметил-
амино)-метил]-1-(3-мет-
оксифенил)-1-цикло-
гексанола гидрохлорид

Сравнение приведенных структур показывает преимущество химического строения промедола и трамала от предшественника — морфина, хотя трамал даже не является 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 пириимидина

Лекарственные средства этого класса — производные пириимидина (1,3-дизина) — гетероциклического соединения с двумя гетероатомами азота:



Пириимидин

Пириимидин — слабое основание, растворим в воде; температура плавления — 22,5 °С, температура кипения — 124 °С. В медицине самостоятельно не применяется.

Фрагмент пириимидина — составная часть некоторых жизненно необходимых биологически активных веществ, например нуклеотидов, витаминов групп В₁ и В₂. К производным пириимидина относятся и многие синтетические лекарственные средства, не являющиеся копиями природных соединений (производные барбитуровой кислоты в природе не встречаются).

Классификация

Большинство синтетических лекарственных средств производных пириимидина можно разделить на следующие подгруппы:

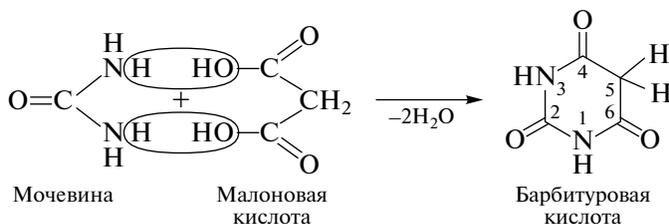
- производные пириимидин-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)-триона, или барбитуровой кислоты, — барбитал, фенобарбитал, бензобарбитал (бензонал) и др.;
- производные пириимидин-4,6-диона — примидон (гексамидин);
- производные пириимидин-2,4-диона, или урацила, — диоксометилтетрагидропириимидин (метилурацил), фторурацил, тегафур (фторафур), зидовудин (азидотимидин);
- производные пириимидин-2-она, или цитозина, — цитарабин.

Производные пириимидин-2,4,6-триона

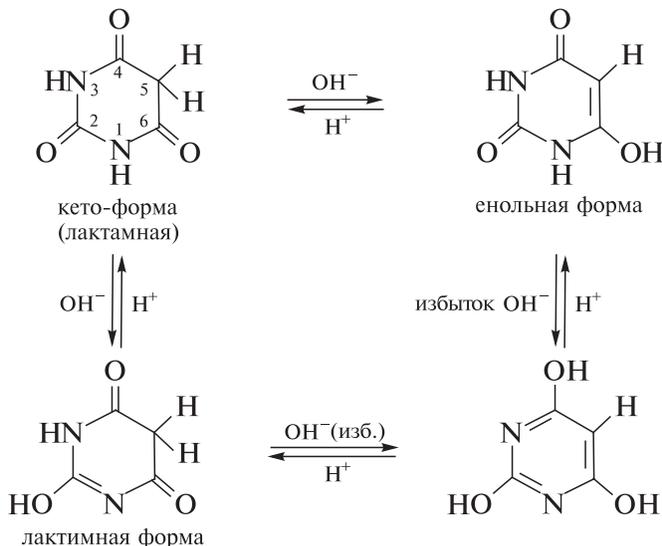
По фармакологическому эффекту барбитураты разделяют на следующие группы:

- снотворные — барбитал, барбитал натрия;
- средства для неингаляционной общей анестезии — гексабарбитал (гексенал), тиопентал натрия;
- противоэпилептические препараты — бензобарбитал (бензонал), фенобарбитал.

В основе структуры данных лекарственных средств лежит барбитуровая кислота — продукт конденсации мочевины и малоновой кислоты:



Барбитуровая кислота — циклический уреид, для которого возможно два типа таутомерии: кето-енольная и лактим-лактаменная:



Лекарственные средства — 5,5-дизамещенные производные барбитуровой кислоты — тоже способны к лактим-лактаменной таутомерии, поэтому существуют два типа ЛС данной группы:

- в кислотной форме (лактаменной, мало растворимой в воде);
- в солевой форме (лактимной, водорастворимой).

Производные лактаменной формы барбитуровой кислоты

Лекарственные средства, относящиеся к этой подгруппе (табл. 15.1), имеют общую формулу:

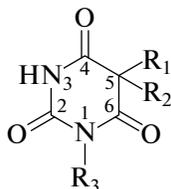
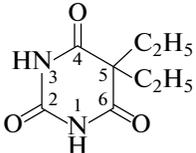
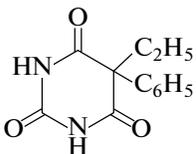
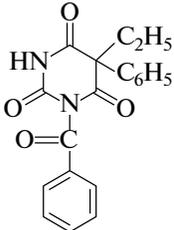


Таблица 15.1

Лекарственные средства лактамной формы барбитуровой кислоты

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Барбитал (<i>Barbitalum</i>) 5,5-Диэтилбарбитуровая кислота, или 5,5-диэтилпиримидин-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)- трион</p>  <p>М. м. (C₈H₁₂N₂O₃) — 184,20</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и спирте 95%, легко растворим в растворах щелочей, трудно растворим в эфире и хлороформе. Снотворное средство</p>
<p>Фенобарбитал (<i>Phenobarbitalum</i>) 5-Этил-5-фенилбарбитуровая кислота, или 5-фенил-5-этилпиримидин-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)-трион</p>  <p>М.м (C₁₂H₁₂N₂O₃) — 232,24</p>	<p>Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Очень мало растворим в холодной воде, трудно растворим в кипящей воде и хлороформе, легко растворим в спирте 95% и растворах щелочей, растворим в эфире. Противоэпилептическое средство</p>
<p>Бензобарбитал. Бензонал (<i>Benzonalum</i>) 1-Бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота, или 1-бензоил-5-этил-5-фенилпиримидин- 2,4,6-(1Н,3Н,5Н)-трион</p>  <p>М. м. (C₁₉H₁₆N₂O₄) — 336,34</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, легко растворим в хлороформе, растворим в эфире, трудно растворим в спирте 95%. Противоэпилептическое средство</p>

Производные лактимной формы барбитуровой кислоты

Лекарственные средства лактимной (водорастворимой) формы барбитуратов (табл. 15.2) отвечают общей формуле:

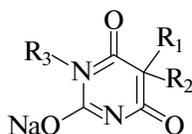


Таблица 15.2

Лекарственные средства лактимной формы барбитуровой кислоты

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Барбитал натрий (Barbitalum-natrium) 5,5-Диэтилбарбитурат натрия, или 5,5-диэтилпириимидин-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)-триона мононатриевая соль</p> <p>М. м. (C₈H₁₁N₂NaO₃) — 206,18</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Водный раствор имеет щелочную реакцию по фенолфталеину. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 95%, практически нерастворим в эфире. Снотворное средство</p>
<p>Гексобарбитал. Гексенал (Hexenalum) 1,5-Диметил-5-(циклогексен-1-ил) — барбитурат натрия, или 1,5-метил-5-(циклогексен-1-ил-пириимидин-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)-триона мононатриевая соль</p> <p>М. м. (C₁₂H₁₅N₂NaO₃) — 258,25</p>	<p>Белая пенообразная масса. На воздухе под влиянием углерода диоксида разлагается. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде и спирте 95%, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Средство для неингаляционной общей анестезии</p>
<p>Тиопентал натрий (Thiopentalum-natrium) Смесь натриевой соли 5-этил-5-(1-метил-бутил)-2-тиобарбитуровой кислоты с безводным натрия карбонатом</p> <p>М. м. (C₁₁H₁₇N₂NaO₂S) — 264,32 М. м. (Na₂CO₃) — 105,99</p>	<p>Сухая пористая масса желтоватого или желтовато-зеленого цвета со своеобразным запахом. Гигроскопичен. Водный раствор имеет щелочную реакцию. Легко растворим в воде, практически нерастворим в бензоле и эфире. Средство для внутривенного наркоза</p>

Общие физико-химические свойства

Все барбитураты имеют характерные спектры поглощения в УФ- и ИК-областях.

УФ-спектры большинства кислотных форм производных барбитуровой кислоты схожи при кислых и нейтральных рН, но имеют выраженный максимум поглощения при рН около 10,0, что используют, например, при проведении теста «Растворение». В соответствии с требованиями Фармакопеи США фенобарбитал в таблетках определяют методом УФ-спектрофотометрии в среде боратного буфера при рН 9,6 при длине волны максимума поглощения около 240 нм. Согласно требованиям ГФ XIII идентификацию фенобарбитала проводят при $\lambda = 220\text{--}280$ нм. УФ-спектр раствора фенобарбитала в спирте 96%, доведенного буферным раствором до рН 10, должен иметь максимум поглощения при 240 нм и минимум поглощения при 224 нм.

Количественное определение тиопентала натрия в соответствии с требованиями Фармакопеи США проводят в среде натрия гидроксида — УФ-спектр имеет максимум поглощения при λ около 304 нм.

Метод ИК-спектроскопии используют для доказательства подлинности согласно требованиям ГФ XIII и зарубежных фармакопей в дисках с калия бромидом. Идентификацию проводят при сравнении с ИК-спектрами стандартных образцов.

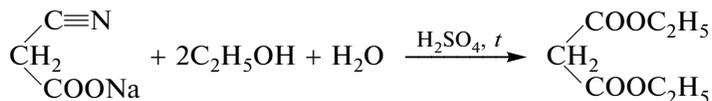
ЛС кислотной формы имеют четкую температуру плавления.

Общая схема синтеза

Синтез барбитуратов включает несколько стадий.

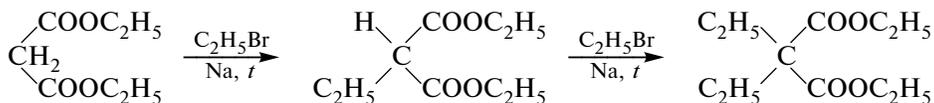
1. Получение диэтилового эфира малоновой кислоты

Так как малоновая кислота легко декарбоксилируется, на первой стадии получают ее диэтиловый эфир из натриевой соли циануксусной кислоты при действии на нее этиловым спиртом в кислой среде:



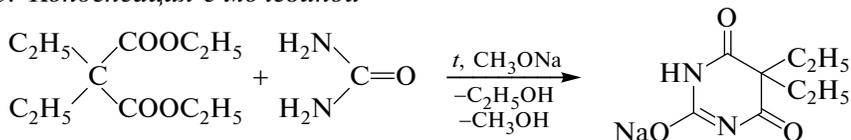
2. Введение соответствующих заместителей в метиленовую группу

Существует несколько способов получения замещенных малоновой кислоты. По одному из них соответствующие алкил- (или арил-)бромиды нагревают с полученным на первой стадии диэтиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии натрия. Так, для получения барбитала действуют этилбромидом:



Образующаяся на этой стадии часть моноэтилзамещенной малоновой кислоты может далее конденсироваться с мочевиной с образованием моноэтилбарбитуровой кислоты, наличие которой проверяют в барбитале в соответствии с требованиями фармакопейной статьи.

3. Конденсация с мочевиной



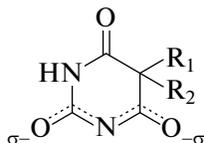
Реакцию проводят в присутствии натрия метилата, поэтому ЛС может содержать в качестве примеси метиловый спирт.

Далее на натриевую соль барбитала действуют раствором серной кислоты 20%, переводя его в кислотную форму.

При получении солевой формы ЛС на барбитал действуют разбавленным раствором натрия гидроксида, поэтому в барбитале натрия и других ЛС лактимной формы определяют в качестве примеси свободную щелочь.

Химические свойства и характерные типы реакций

Кислотные свойства. Вследствие лактам-лактимной таутомерии барбитураты — слабые кислоты или соли слабых кислот (слабее угольной кислоты, $pK_a \sim 8$). Это учитывают при хранении (кислотные формы могут вытесняться из раствора натриевых солей углерода диоксидом воздуха), а также в их анализе. 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 соединяются с жесткими основаниями, а мягкие кислоты — с мягкими основаниями (атом азота в пиридине или аминогруппе). По этой причине натриевые соли барбитуратов следует писать связанными через атом кислорода, а в солях серебра или меди атомы металла связаны с атомом азота.

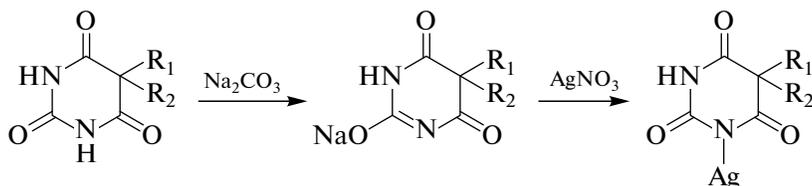
Барбитураты, обладая свойствами NH-кислот, вступают в **реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов** (Co^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{2+}).

Реакцию *с солями кобальта* ГФ использует для установления подлинности всех барбитуратов, кроме тиопентала натрия. Испытание проводят в спиртовой среде (для предотвращения гидролиза комплексной соли) с добавлением раствора кальция хлорида, способствующего образованию более устойчивого комплекса. ЛС лактамной (кислотной) формы предварительно переводят в лактимную (солевую) форму добавлением эквивалентного количества 0,1 М раствора натрия гидроксида (избыток щелочи может привести к образованию нерастворимых гидроксидов металлов, которые маскируют эффект реакции комплексообразования). Реакция является общегрупповой, так как все барбитураты образуют комплексные соли, одинаково окрашенные в сине-фиолетовый цвет.

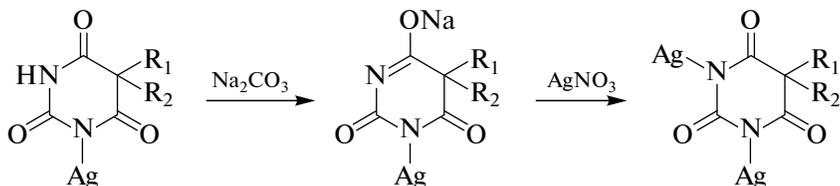
Взаимодействие барбитуратов с солями меди в среде карбонатного буфера (раствора калия гидрокарбоната и калия карбоната) приводит к образованию окрашенных в различный цвет комплексных соединений, что делает испытание более специфичным. ГФ регламентирует комплексообразование с меди сульфатом для определения подлинности всех лекарственных средств группы барбитуратов. Успешное проведение реакций (как и при получении комплексов с солями кобальта) зависит от тщательного соблюдения условий конкретных методик.

С солями серебра барбитураты образуют нерастворимые соли белого цвета. Барбитал, барбитал натрия, фенобарбитал реагируют с серебра нитратом в 2 стадии:

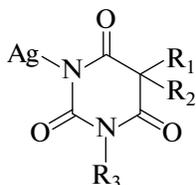
- образование монозамещенной серебряной соли, растворимой в избытке натрия карбоната;
- получение нерастворимой дизамещенной соли при добавлении избытка реактива:



Постепенное добавление по каплям раствора серебра нитрата приводит к помутнению, исчезающему при встряхивании. Дальнейшее добавление реактива приводит к образованию белого осадка двухзамещенной соли:

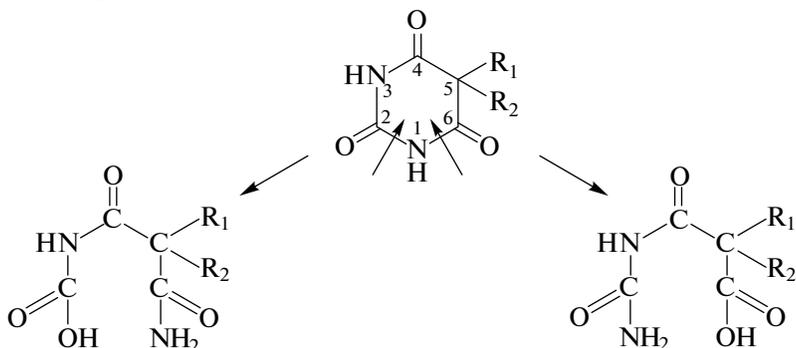


Бензобарбитал (бензонал) и гексобарбитал (гексенал) образуют монозамещенные нерастворимые серебряные соли белого цвета.

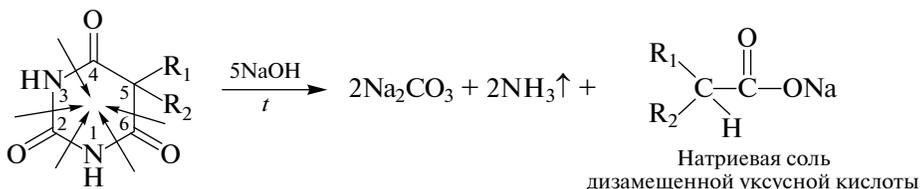


Гидролитическое расщепление. Общее свойство барбитуратов как циклических уреидов — их способность к гидролитическому расщеплению в различных условиях. Так, в относительно мягких условиях (например, при длительном хранении в присутствии влаги и при повышенной температуре) возможен разрыв амидных связей в положениях 1–2 и 1–6 с образованием уровых кислот. В связи с этим снижается растворимость

ЛС, т. е. образуются непрозрачные растворы и рН растворов сдвигается в кислую сторону.

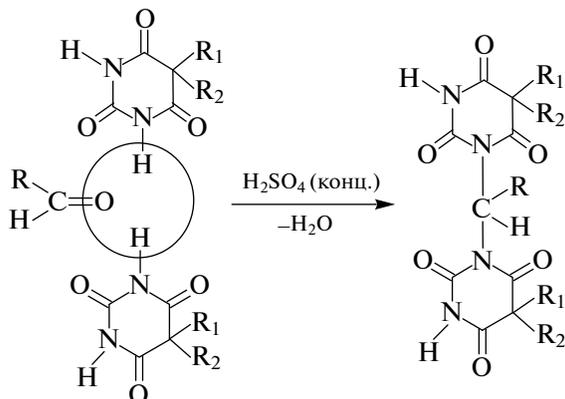


В жестких условиях, например при сплавлении барбитурата с кристаллической щелочью, происходит более полная деструкция молекулы:



Добавление к продуктам реакции избытка хлороводородной кислоты 8,3% приводит к образованию углерода диоксида и диметилзамещенной уксусной кислоты, обладающей характерным запахом.

Конденсация с ароматическими альдегидами. Барбитураты способны также к конденсации с альдегидами в присутствии серной кислоты концентрированной как водоотнимающего и окисляющего реагента. При выборе соответствующего альдегида и условий можно получить специфически окрашенные продукты, позволяющие идентифицировать отдельные лекарственные средства:



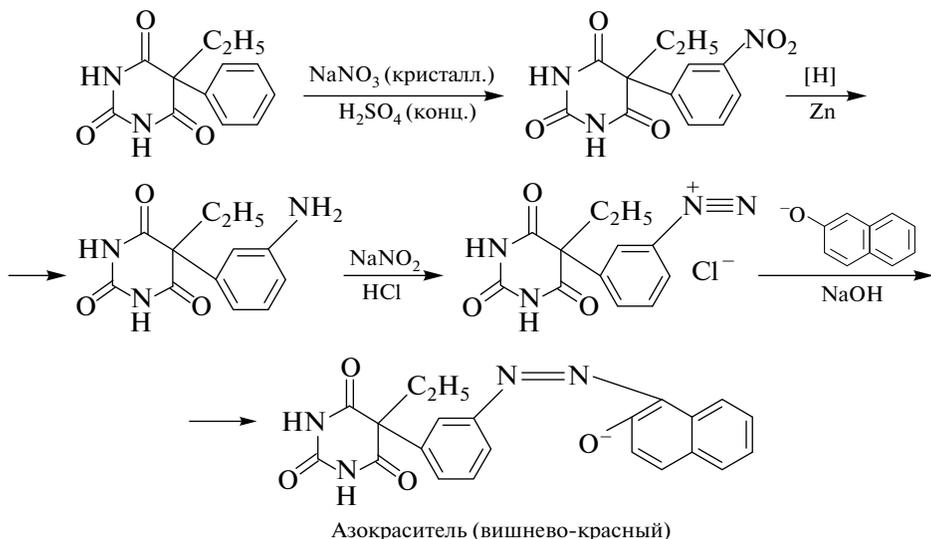
Фенобарбитал с раствором формальдегида в серной кислоте образует продукт розового цвета, а барбитал — желтого. В качестве реагента ис-

пользуют также различные ароматические альдегиды, например раствор *n*-метиламинобензальдегида в серной кислоте концентрированной.

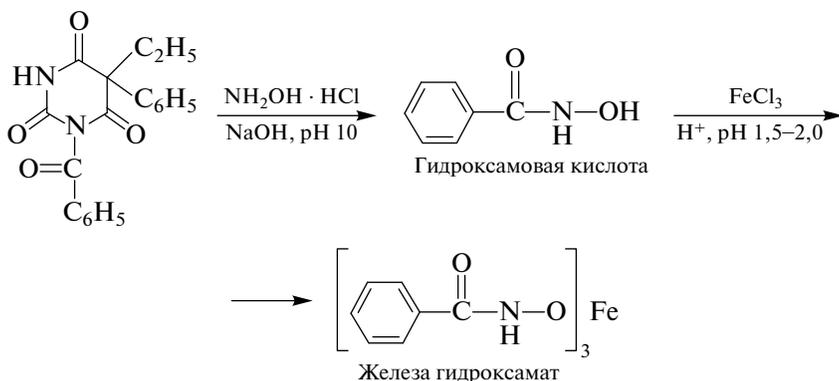
Частные реакции

Частные реакции обусловлены особенностями химического строения отдельных ЛС группы барбитуратов, главным образом наличием заместителей в положениях С1 и С5.

Фенобарбитал имеет в положении С5 фенильный радикал, по которому возможны S_E -реакции, например нитрование с последующим восстановлением нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы и дальнейшим ее диазотированием и азосочетанием:

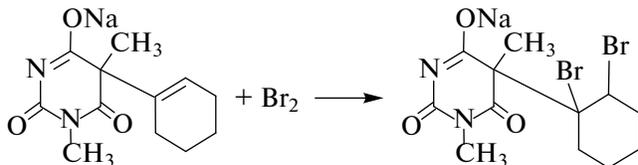


Фрагмент бензойной кислоты в **бензобарбитале (бензонале)** открывают после гидролиза взаимодействием с раствором железа(III) хлорида 3% (появляется осадок розовато-желтого цвета). По амидной группе ЛС обуславливает гидроксамовую пробу:



Железа гидроксаматы — растворы красно-фиолетового цвета, а гидроксаматы Cu^{2+} — осадки бирюзового цвета.

Гексобарбитал (гексенал), имеющий в молекуле фрагмент циклогексена, способен к реакциям присоединения, поэтому он обесцвечивает бромную воду:



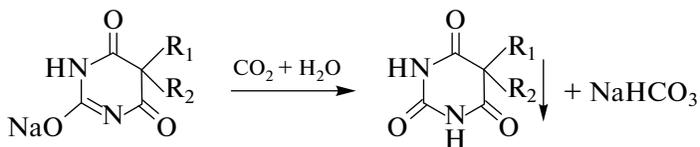
В **тиопентале натрия** атом сульфидной серы можно обнаружить после нагревания с раствором натрия гидроксида 10% по реакции с раствором свинца(II) ацетата 10% (выпадает черный осадок), при охлаждении и подкислении хлороводородной кислотой концентрированной образуется сероводород, который обнаруживают по запаху или по потемнению фильтровальной бумажки, смоченной раствором свинца(II) ацетата.

У **ЛС лактимной (солевой) формы** определяют ионы натрия и температуру плавления кислотных форм после осаждения последних хлороводородной кислотой разведенной 8,3%.

Контроль чистоты

Испытания на чистоту ЛС группы барбитуратов обусловлены их химическими свойствами и способами синтеза. Определение прозрачности проводят как для солевых, так и для кислотных форм барбитуратов. При испытании прозрачности кислотных форм используют их растворимость в натрия карбонате. Некоторые полупродукты синтеза и сопутствующие вещества не растворяются в карбонатах.

Изменение этого показателя для солевых форм обусловлено их возможным взаимодействием с углерода диоксидом и влагой воздуха с образованием нерастворимой кислотной формы:



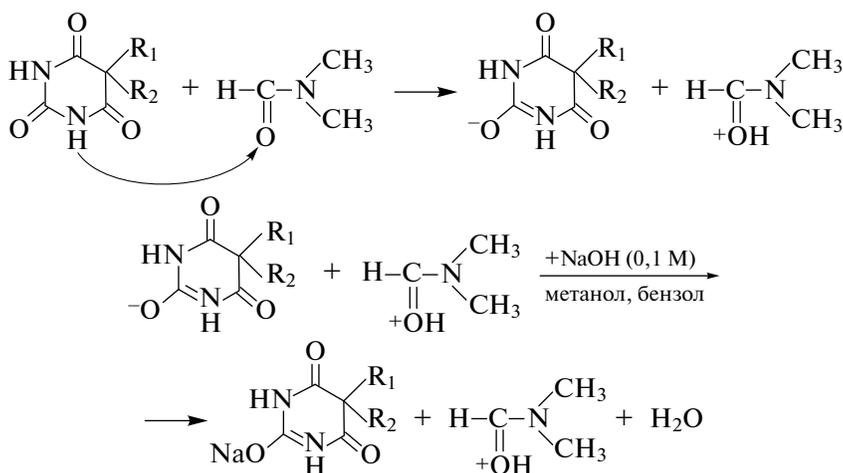
У барбитала и фенобарбитала проверяют наличие моноалкилзамещенных производных барбитуровой кислоты (соответственно этилбарбитуровой и фенилбарбитуровой). При наличии этих примесей, обладающих более выраженными кислотными свойствами, чем ЛС группы барбитуратов, изменяются значения рН (индикатор — метиловый красный). Другие родственные примеси определяют методом ТСХ.

Возможную (допустимую до регламентированного ГФ количества) примесь свободной щелочи определяют титрованием в определенных условиях у ЛС солевой формы (индикатор — тимолфталеин).

В гексобарбитале (гексенале) и тиопентале натрия определяют допустимую до определенного предела примесь метанола. Последний попадает в ЛС при синтезе на стадии конденсации мочевины с дизамещенной малоновой кислотой, где в качестве катализатора используют натрия метилат. При определении примеси метанол окисляют калия перманганатом в среде фосфорной кислоты концентрированной до формальдегида, который далее конденсируют с хромотроповой кислотой. Интенсивность окраски образовавшегося продукта сравнивают с окраской эталонного раствора.

Методы количественного определения

ЛС в лактамной (кислотной) форме количественно определяют методом кислотно-основного титрования в неводной среде. В качестве протонфильного растворителя используют диметилформамид или его смесь с бензолом. Титрант — 0,1 М раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола; индикатор — бромтимоловый синий.



Фенобарбитал также можно определять алкалиметрически в спирте. Фенобарбитал субстанцию растворяют в предварительно нейтрализованном по тимолфталейну спирте 96%, добавляют необходимое количество воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида (индикатор — тимолфталейн). Применение данной методики показывает, что фенобарбитал обладает достаточно выраженными кислотными свойствами и может достоверно количественно определяться и в водной среде. Спирт препятствует гидролизу образующейся при титровании соли.

ЛС в солевой форме количественно определяют ацидиметрически как соли, образованные сильным основанием и слабой кислотой. Навеску ЛС растворяют в свежeproкипяченной (для удаления углерода диоксида) воде и титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты в присутствии индикатора метилового оранжевого до розового окрашивания. При наличии в ЛС свободной щелочи (определяемой при испытании на чистоту) из

найденного процентного содержания вычитают количество (%) свободной щелочи, умноженное на соответствующий для каждого ЛС коэффициент.

Другими методами количественного определения барбитуратов служат аргентометрия (прямой и обратный способ) и гравиметрия.

Гексобарбитал (гексенал) можно определить количественно броматометрически по фрагменту циклогексена.

Тиопентал натрия количественно определяют двумя методами:

- гравиметрией: кислотную форму тиопентала осаждают хлороводородной кислотой и извлекают в хлороформ. Затем хлороформ отгоняют, а остаток высушивают до постоянной массы и взвешивают. Кислотной формы должно быть не менее 84,0% и не более 87,0%;
- ацидиметрией: общее количество натрия (используется для получения солевой формы и содержится в качестве стабилизатора — Na_2CO_3) определяют титрованием 0,1 М раствором серной кислоты по метиловому красному. Натрия должно быть не менее 10,0% и не более 11,0%.

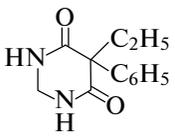
Для количественного определения индивидуальных ЛС группы барбитуратов и особенно для их лекарственных форм применяют физико-химические методы анализа (ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрию).

Производные пиримидин-4,6-диона

К данной группе ЛС относится примидон (гексамидин), близкий по химической структуре к фенобарбиталу, но с отсутствием в его молекуле фрагмента мочевины. Модификация молекулы привела к созданию ЛС с выраженным противоэпилептическим действием и меньшим, по сравнению с фенобарбиталом, снотворным эффектом (табл. 15.3).

Таблица 15.3

Лекарственные средства производных пиримидин-4,6-диона

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Гексамидин (Hexamidinum). Примидон 5-Этил-5-фенилгексагидро- пиримидин-4,6-дион</p>  <p>М. м. ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$) — 218,26</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, эфире и бензоле, мало растворим в спирте и ацетоне. Противоэпилептическое средство</p>

Химические свойства и реакции подлинности

Имея в химическом строении амидные группы, примидон (гексамидин) проявляет **кислотные свойства**, однако выражены они слабее, чем у фенобарбитала, являющегося имидом. Растворяется в щелочах, но образующиеся соли неустойчивы. Из-за слабо выраженных кислотных свойств не образует характерных комплексных соединений с солями тяжелых металлов.

Гидролитическое расщепление. Как и другие амиды, примидон (гексамидин) подвержен гидролитическому расщеплению, которому способствуют повышение температуры и щелочная среда. По ГФ X испытание подлинности проводят при нагревании субстанции ЛС с кристаллическим натрия гидроксидом. Выделяющийся при реакции аммиак окрашивает влажную лакмусовую бумагу в синий цвет.

Другой продукт гидролиза — формальдегид, образующийся из метиленовой группы. При нагревании субстанции ЛС с раствором динатриевой соли хромотроповой кислоты 2% в присутствии серной кислоты концентрированной появляется фиолетовое окрашивание (см. с. 213). Аналогично выделяют формальдегид при гидролизе метенамин (гексаметилентетрамин), стрептоцид растворимый, дихлотиазид, метамизол-натрий (анальгин) и феназепам.

Количественное определение

Так как кислотные свойства примидона (гексамидина) выражены в значительно меньшей степени, чем у фенобарбитала, его количественное определение проводят не кислотно-основным титрованием, а определяют по содержанию азота методом Кьельдаля.

Производные пиримидин-2,4-диона (урацила)

Урацил и его гомолог тимин — нуклеиновые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот в виде нуклеозидов и нуклеотидов. На основе урацила и тимина путем модификации их структуры синтезирован ряд лекарственных средств (табл. 15.4, 15.5), являющихся метаболитами диоксиметилтетрагидропиримидина (метилурацил) и антиметаболитами, антагонистами нуклеиновых оснований (фторурацил, тегафур (фторафур), цитарабин). ЛС-антиметаболиты ингибируют синтез ДНК, их применяют как противоопухолевые средства (табл. 15.4).

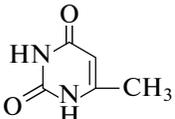
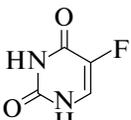
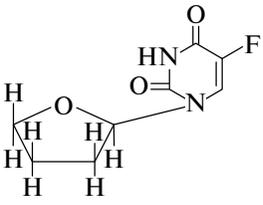
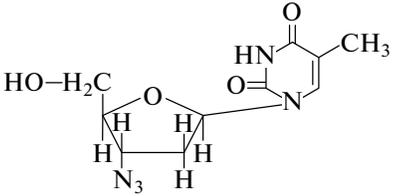
В лактамной (кислотной) форме ЛС мало растворимы в воде, а в виде натриевых солей — легко растворимы.

Все указанные ЛС имеют четкие интервалы температуры плавления (в лактамной форме), характерные ИК- и УФ-спектры поглощения.

Химические свойства и характерные типы реакций

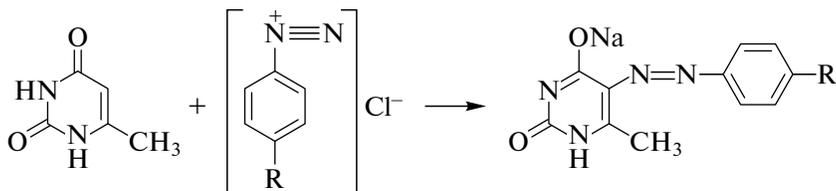
Кислотно-основные свойства. Как и другие имиды, ЛС группы пиримидин-2,4-диона — NH-кислоты. В кислотной форме указанные соединения применяют в пероральных лекарственных формах, а в солевой — в растворах для инъекций и инфузиях.

Лекарственные средства производных пиримидин-2,4-диона

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Диоксометилтетрагидропиримидин. Метилурацил (<i>Methyluracilum</i>) 2,4-Диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидро- пиримидин, или 6-метилурацил</p>  <p>М. м. (C₅H₆N₂O₂) — 126,11</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде. Стимулятор лейкопоза, ранозаживляющее и противовоспалительное средство</p>
<p>Фторурацил (<i>Phthoruracilum</i>) 2,4-Диоксо-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидро- пиримидин, или 5-фторурацил</p>  <p>М. м. (C₄H₃FN₂O₂) — 130,10</p>	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Мало растворим в воде, очень мало — в спирте. Противоопухолевое средство и антиметаболит</p>
<p>Терафур. Фторафур (<i>Phthorafurum</i>) N¹-(2-Фуранидил)-5-фторурацил, или N1-(2-фуранидил)-2,4-диоксо-5-фтор- 1,2,3,4-тетрагидропиримидин</p>  <p>М. м. (C₈H₉FN₂O₃) — 200,17</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Трудно растворим в воде и спирте. Натриевая соль растворима в воде. Противоопухолевое (цитостатическое) средство</p>
<p>Азидотимидин (<i>Azidothymidinum</i>). Зидовудин (<i>Zidovudine</i>) 3'-Азидотимидин</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₃N₅O₄) — 267,25 Синонимы: ретровир, тимазид</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, нерастворим в спирте и хлороформе. Средство для лечения ВИЧ-инфекции, СПИДа</p>

Данную реакцию можно использовать и для количественного броматометрического определения диоксометилтетрагидропиримидина (метилурацила) и других ЛС группы урацила.

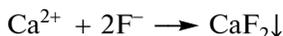
К S_E -реакциям относится и образование азокрасителей с солями диазония:



Данной реакцией определяют подлинность диоксометилтетрагидропиримидина (метилурацила) в мази.

Частные реакции

У **фторурацила** и **тегафура (фторафура)** подтверждают наличие связанного фтора после минерализации. При сухой минерализации навеску субстанции прокаливают со смесью для спекания, содержащую натрия и калия карбонаты и калия нитрат (1 : 1), остаток растворяют в воде и добавляют раствор кальция хлорида 20%. Выпадает осадок кальция фторида белого цвета:



После сжигания в атмосфере кислорода фторид-ионы, поглощенные раствором водорода пероксида, обесцвечивают раствор железа(III) тиоцианата красного цвета:



Также фторид-ионы доказывают с помощью цирконий-ализаринового реактива. При этом циркониево-ализариновый комплекс красного цвета разрушается и образуется ализарин желтого цвета (см. с. 147).

Контроль чистоты. Примесь урацила и близких по строению веществ определяют с помощью хроматографических методов (ВЭЖХ и ТСХ).

Примесь свободных фторидов обнаруживают с помощью ион-селективных электродов (потенциометрически).

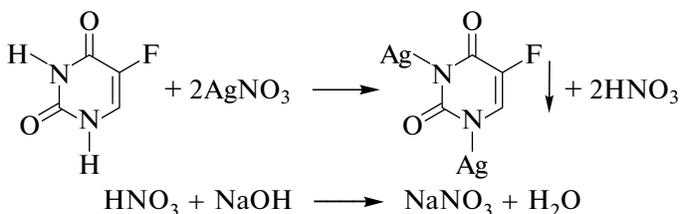
Контролируют также прозрачность и цветность растворов ЛС группы урацила.

Методы количественного определения

Кислотно-основное титрование в неводных средах (например, диоксометил-тетрагидропиримидин (метилурацил) растворяют в диметилформамиде и титруют 0,1 М раствором натрия метоксида в присутствии тимолового синего).

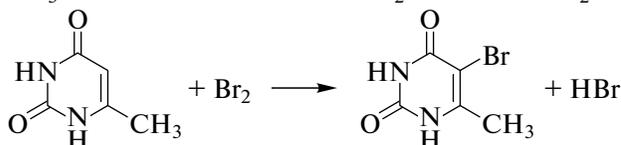
Косвенный метод нейтрализации (официален для фторурацила). Субстанцию растворяют в воде при нагревании и добавлении натрия

сульфата (улучшает растворимость). Добавляют рассчитанное количество 0,1 М раствора серебра нитрата для получения дизамещенной серебряной соли. При этом выделяется эквивалент азотной кислоты, которую титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида по феноловому красному:



Аргентометрия.

Броматометрия. В конечной точке титрования индикатор (раствор метилового оранжевого спиртовой 0,1%) обесцвечивается:



Физико-химические методы (УФ-спектрофотометрия, фотоэлектроколориметрия, ВЭЖХ и др.).

Хранение. Кислотные формы барбитуратов достаточно устойчивы, их хранят в хорошо закупоренной таре. Натриевые соли гидролизуются под действием влаги и углерода диоксида воздуха.

Фторпроизводные урацила хранят в защищенном от света месте.

Производные пурина

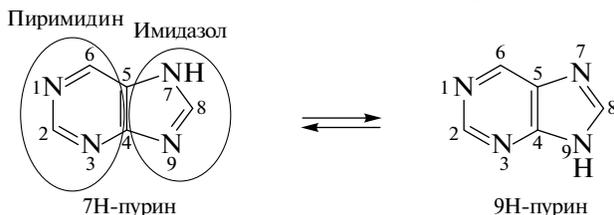
В природе производные пурина имеют большое биологическое значение. Соединения группы пурина содержатся в тканях растений и животных в свободном виде, а также входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Кофеин содержится в листьях чая (до 5%) и зернах кофе (до 1,5%). Впервые кофеин был выделен и описан Ф. Рунге (1819), строение этого алкалоида было доказано Э. Фишером в 1882 г. В листьях чая содержится также теofilлин, 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 средств, обладающих различной фармакологической активностью: бронхолитической, диуретической, кардиотонической, противоопухолевой, действием на ЦНС.

В основе химической структуры указанных ЛС лежит бициклическая система пурина, существующая в виде двух изомеров:



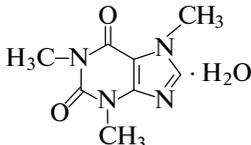
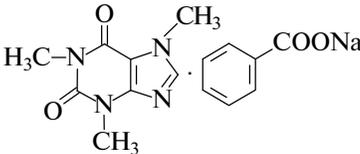
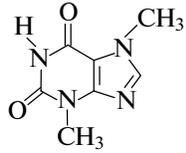
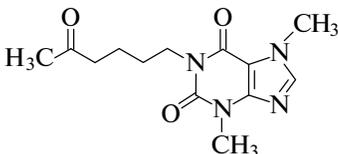
Классификация

Лекарственные средства производных пурина по химическому строению разделяются на группы (табл. 16.1):

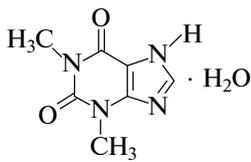
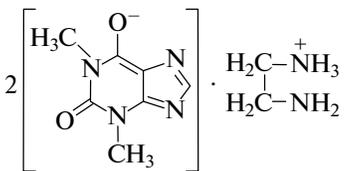
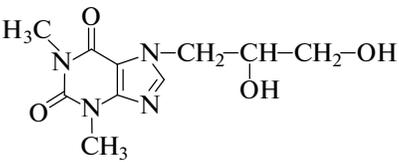
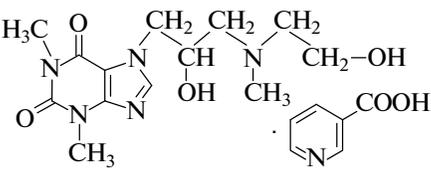
- производные ксантина — кофеин, кофеин-бензоат натрия, теобромин, пентоксифиллин, теofilлин, аминофиллин, дипрофиллин, ксантинола никотинат;
- производные гуанина — ацикловир;
- другие производные пурина — инозин, меркаптопурин, азатиоприн, аллопуринол.

Таблица 16.1

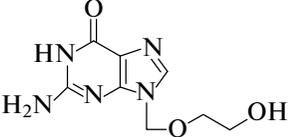
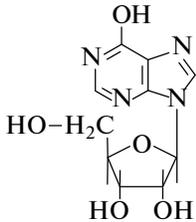
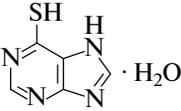
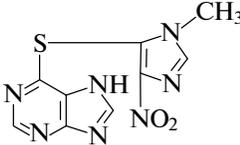
Лекарственные средства группы пурина

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
Производные ксантина (7Н-пурина)	
<p>Кофеин (<i>Coffeinum</i>) 1,3,7-Триметилксантина моногидрат</p>  <p>М. м. (C₈H₁₀N₄O₂) — 194,19</p>	<p>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, мало растворим в спирте. УФ-спектр раствора ЛС 0,001% в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум 273 нм. T_{пл.} = 234–237 °С. Стимулятор ЦНС</p>
<p>Кофеин-бензоат натрия (<i>Coffein-benzoate sodium</i>) Комплексная соль кофеина (40%) с натрия бензоатом</p>  <p>М. м. (C₈H₁₀N₄O₂) — 194,19 М. м. (C₇H₅NaO₂) — 144,10</p>	<p>Белый порошок без запаха. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Стимулятор дыхания, психостимулятор</p>
<p>Теобромин (<i>Theobrominum</i>) 3,7-Диметилксантин</p>  <p>М. м. (C₇H₈N₄O₂) — 180,16</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, эфире, хлороформе, легко растворим в разведенных щелочах и кислотах. T_{пл.} = 351 °С. Спазмолитическое и диуретическое средство</p>
<p>Пентоксифиллин (<i>Pentoxifylline</i>) 3,7-Диметил-1-(5'-оксогексил)-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион</p>  <p>М. м. (C₁₃H₁₈N₄O₃) — 278,31</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Растворим в воде, умеренно растворим в спирте. Вазодилатор</p>

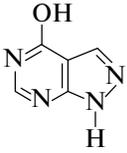
Продолжение таблицы 16.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Теофиллин (<i>Theophyllinum</i>) 1,3-Диметилксантин</p>  <p>М. м. (C₇H₈N₄O₂) — 180,16</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Мало растворим в воде, спирте, эфире и хлороформе. Легко растворим в горячей воде и горячем спирте, растворим в растворах кислот и щелочей.</p> <p>УФ-спектр раствора ЛС 0,001% в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум 270 нм. $T_{пл.} = 270-274^{\circ}\text{C}$.</p> <p>Спазмолитическое и диуретическое средство</p>
<p>Аминофиллин (<i>Aminophyllinum</i>). Эуфиллин 3,7-Дигидро-1,3-метил-1Н-пурин-2,6-дион 1,2-этандиамина (2 : 1)</p>  <p>М. м. (C₁₆H₂₄N₁₀O₄) — 420,4</p>	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом.</p> <p>На воздухе поглощает уголекислоту, при этом растворимость уменьшается.</p> <p>УФ-спектр раствора ЛС 0,001% в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум 270 ± 2 нм. $T_{пл.} = 270-274^{\circ}\text{C}$.</p> <p>Спазмолитическое и диуретическое средство</p>
<p>Дипрофиллин (<i>Diprophyllinum</i>) 7-(2',3'-Диоксипропил)-теофиллин</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₄N₄O₄) — 254,28</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок.</p> <p>Медленно растворим в воде (1 : 10), растворим при кипячении в спирте, практически нерастворим в ацетоне, хлороформе.</p> <p>Аденозинергическое средство</p>
<p>Ксантинола никотинат (<i>Xantinoli nicotinas</i>) 7-[2'-Окси-3'-(N-метил-β-оксиэтиламино)-пропил]-теофиллина никотинат</p>  <p>М. м. (C₁₃H₂₁N₅O₄ · C₆H₅NO₂) — 434,51</p>	<p>Белый кристаллический порошок.</p> <p>Легко растворим в воде, мало — в спирте. $T_{пл.} = 178-182^{\circ}\text{C}$.</p> <p>Улучшает периферическое и церебральное кровообращение</p>

Продолжение таблицы 16.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
Производные гуанина	
<p>Ацикловир (<i>Aciclovir</i>) 2-Амино-9[(2'-гидрокси)-этоксиметил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он</p>  <p>М. м. (C₈H₁₁N₅O₃) — 225,21</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Медленно растворим в воде, растворим в разведенных минеральных кислотах и щелочах. Противовирусное средство</p>
Другие производные пурина	
<p>Инозин (<i>Inosinum</i>). Рибоксин 9-β-D-Рибофуранозилгипоксантин</p>  <p>М. м. (C₁₀H₁₂N₄O₅) — 268,23</p>	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в спирте. Метаболит</p>
<p>Меркаптопурин (<i>Mercaptopurinum</i>) 6-Меркаптопурин</p>  <p>М. м. (C₅H₆N₄O) — 170,18</p>	<p>Желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, растворим в горячей воде, в растворах щелочей. Средство против лейкоза</p>
<p>Азатиоприн (<i>Azathioprinum</i>) 6-(1'-Метил-4'-нитроимидазолил-5)-меркаптопурин</p>  <p>М. м. (C₉H₇N₇O₂S) — 277,26</p>	<p>Светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей. Иммунодепрессант</p>

Окончание таблицы 16.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Аллопуринол (<i>Allopurinolum</i>) 4-Оксипиразоло-[3,4-d]- пиримидин, или 8-азагипоксантин</p>  <p>М. м. (C₅H₄N₄O) — 136,11</p>	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте. Средство для лечения гиперурикемических состояний и подагры</p>

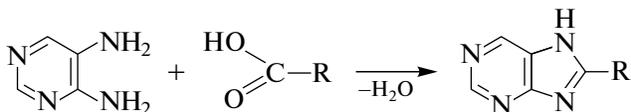
Физико-химические свойства и анализ качества

Все соединения группы пурина — кристаллические порошки белого цвета, имеющие характерные температуры плавления и спектры поглощения в УФ- и ИК-областях.

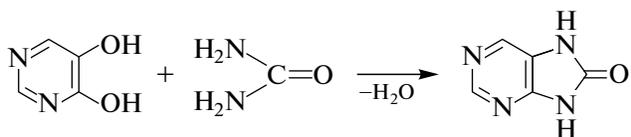
Способы получения. Вещества группы пурина можно получать из природных источников и синтетически. Растительное происхождение имеют пуриновые алкалоиды — кофеин, теofilлин, теобромин.

С конца XIX в. успешно развиваются различные методы синтеза пурина и его производных. Впервые пурин был синтезирован Э. Фишером в 1899 г. при восстановлении 2,6,8-трихлорпурина. В настоящее время наибольшее практическое значение имеют 4 способа синтеза пуринов:

- конденсация 4,5-диаминопиримидинов с карбоновыми кислотами (синтез Траубе, 1910). Этот способ в дальнейшем многократно модифицировался и до сих пор не утратил своего значения:



- конденсация 4,5-диоксипиримидинов с мочевиной (Беренд, Розен, 1888):

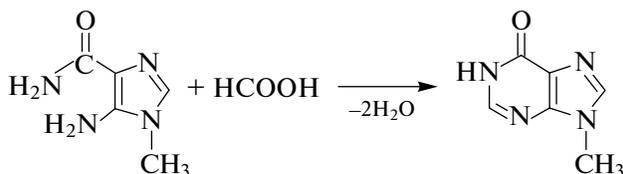


- присоединение цианатов или изотиоцианатов к 5-амино-2,4,6-триоксипиримидину с последующей циклизацией образующегося

карбамида при нагревании в кислой среде (Э. Фишер, Аш, 1895):



- конденсация амида 5-амино-1-метилимидазол-4-карбоновой кислоты с муравьиной кислотой:



Кислотно-основные свойства. Пурин — ароматическая система с сильной делокализацией π -электронов, которые играют большую роль в образовании различных молекулярных комплексов. Обладает электронодонорными свойствами и представляет 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 проявляет слабые кислотные свойства ($pK_a = 8,9$) и образует соли с металлами.

Лекарственные средства группы пурина — слабые основания, образующие с кислотами неустойчивые соли при протонировании гетероатома азота в положении 9.

Как правило, производные ксантина с трудом растворяются в воде, лучше — в горячей воде (табл. 16.2). Для получения хорошо растворимых лекарственных средств используют их способность к комплексообразованию.

Таблица 16.2

Растворимость различных веществ группы пурина в воде

Название вещества	Растворимость в воде
Пурин	1 : 2
Ксантин	1 : 1500
Кофеин	1 : 60
Теofilлин	1 : 120
Теобромин	1 : 300

Различия в растворимости объясняются их различной межмолекулярной ассоциацией. Хорошая растворимость пурина обусловлена тем, что он образует водородные мостики с молекулами воды. Особенно мала растворимость ксантина.

При метилировании атомов азота растворимость значительно улучшается, как видно на примере кофеина, теофиллина и теобромина.

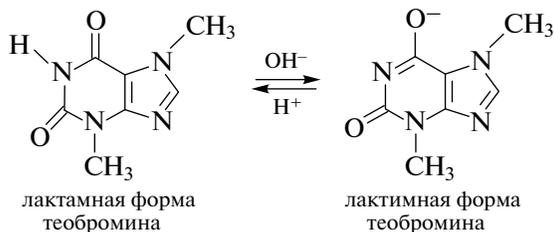
У кофеина три гетероатома азота метилированы. Вещество является мономером (не образует ассоциатов через водородные мостики), что объясняет его лучшую растворимость и низкую температуру плавления. Растворимость кофеина увеличивается в горячей воде, а также в присутствии солей органических кислот за счет образования комплексов.

В теофиллине присутствует одна свободная, но малоактивная NH-группа, способная образовывать слабые межмолекулярные водородные мостики. Как в твердом состоянии, так и в растворе предполагается димеризация. Это обстоятельство подтверждается меньшей, по сравнению с кофеином, растворимостью и более высокой температурой плавления.

Теобромин в твердом состоянии образует еще большие межмолекулярные агрегаты, основанные на активной NH-группе и выгодных в пространственном отношении карбонильных группах. Плохую растворимость и высокую температуру плавления можно также объяснить этой стабильной ассоциацией, что доказано ИК-спектроскопией.

Кофеин — слабое органическое основание ($pK_a = 0,61$). Растворим в 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 периодида $\text{Coff} \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_4$. С танином кофеин образует осадок, растворимый в избытке реактива. В отличие от многих других оснований кофеин не осаждается реактивом Майера, что используют при определении чистоты препарата.

Теобромин и теофиллин — амфотерные соединения. Их основные свойства обусловлены наличием неподеленной пары электронов атома азота в положении 9. Кислотные свойства теобромина ($pK_a = 9,9$) связаны с подвижностью атома водорода имидной группы, а теофиллина ($pK_a = 8,8$) — с подвижностью атома водорода при гетероатоме азота в положении 7. Кислотные свойства теофиллина выражены сильнее, чем у теобромина. Это связано с тем, что теобромин в растворах щелочей образует только лактимную форму, а теофиллин — мезомерно стабилизированный анион:



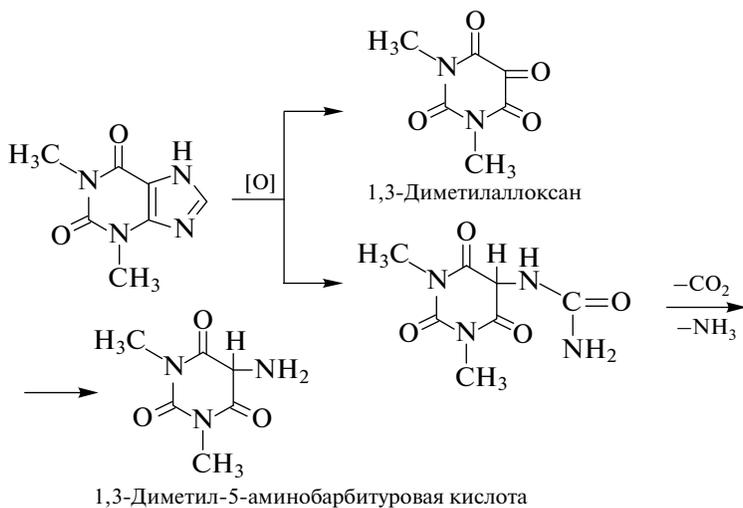
Обладающий более выраженными, чем у теобромина, кислотными свойствами теofilлин растворяется не только в щелочах, но и в растворе аммиака:

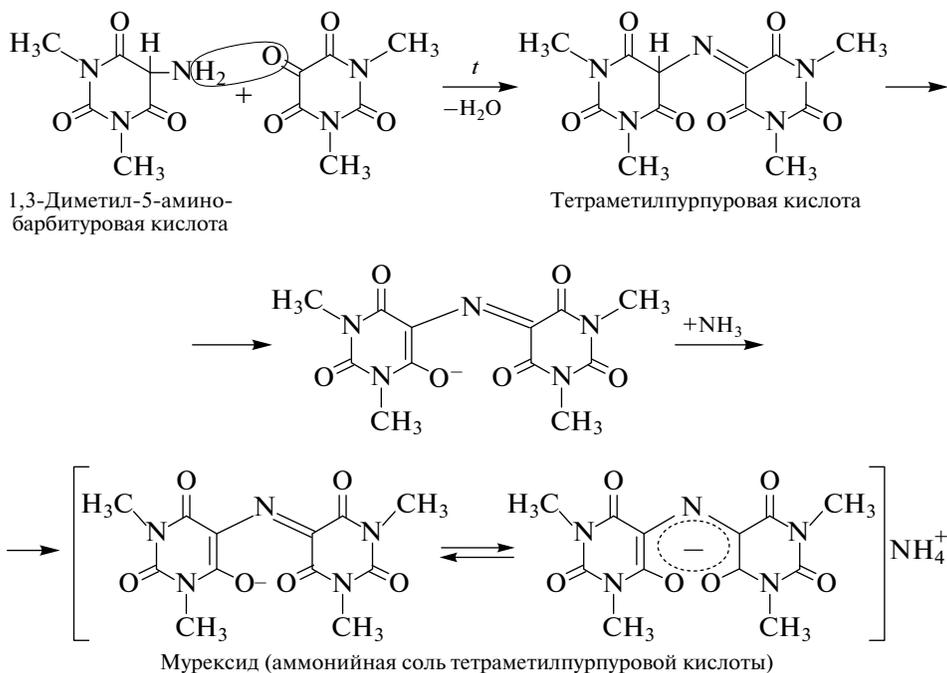


За счет кислотных свойств теofilлин и теобромин образуют растворимые соли не только со щелочами, но и с органическими основаниями. С солями тяжелых металлов (Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+}) получаются нерастворимые соединения.

Мурексидная проба (общегрупповая реакция). Реакция основана на окислительно-гидролитическом разложении веществ группы ксантина до производных пиримидина, в которых 1 или 2 аминогруппы конденсируются друг с другом до образования пурпуровой кислоты, дающей красно-фиолетовое окрашенное соединение в виде аммонийной соли. Для проведения реакции препарат выпаривают на водяной бане досуха с окислителем (H_2O_2 , Br_2) в кислой среде. Затем добавляют раствор аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание (мурексид).

Химизм (на примере теofilлина):





При этом лекарственные средства группы кантина окислительно разлагаются до аллоксана и 5-аминобарбитуровой кислоты. Затем продукт окисления (как карбонильное соединение) конденсируется с продуктом гидролиза до пурпуровой кислоты, которая в присутствии аммиака переходит в мезостабилизированный анион, называемый мурексидом.

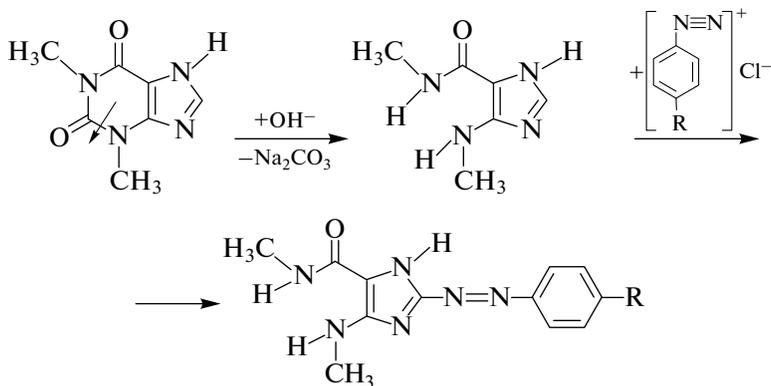
Реакции электрофильного замещения после щелочного гидролиза.

Кофеин, обладающий слабоосновными свойствами, неустойчив в щелочной среде. При значении pH > 9 происходит разложение кофеина до кофеидин-карбоновой кислоты, которая разлагается с образованием кофеидина и соответствующего карбоната. Причем кофеидин — антагонист кофеина по фармакологическому действию, что может привести к нежелательным последствиям при применении разложившегося препарата.



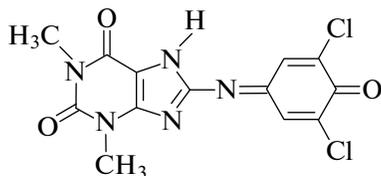
В сернокислой среде кофеин может разложиться до муравьиной кислоты. Аналогично разлагается теofilлин до теofilлидина, который да-

лее может быть идентифицирован по реакции азосочетания с солью диазония с образованием азокрасителя:

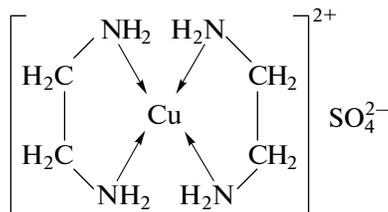


Частные реакции

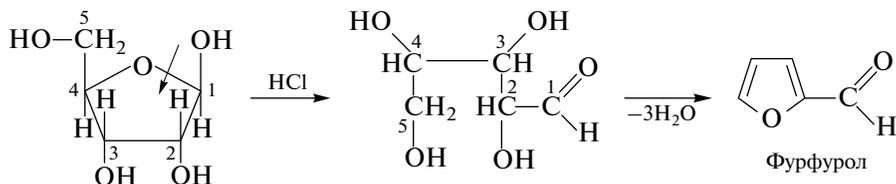
Теофиллин с 2,6-хлорхинонхлоримидом в боратном буферном растворе (рН 8,5) в результате сочетания образует мероцианиновый краситель интенсивно-голубого цвета:

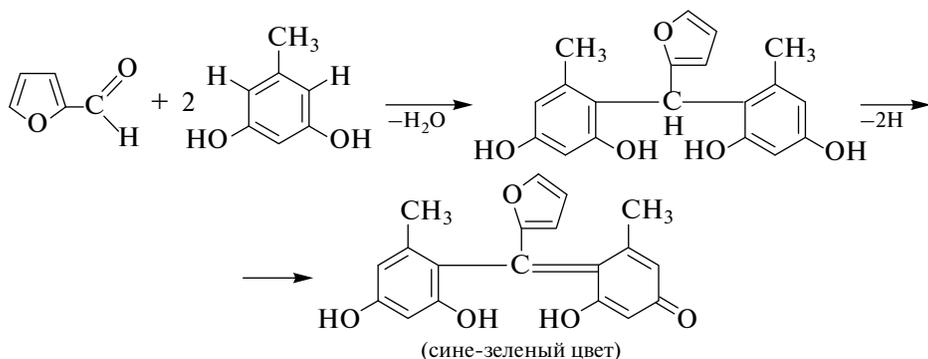


Аминофиллин реагирует с раствором меди сульфата с образованием комплексного соединения красно-фиолетового цвета (реакция на остаток этилендиамина):



Инозин за счет остатка рибозы взаимодействует с орцином в присутствии небольшого количества железа(III) хлорида с образованием продукта конденсации сине-зеленого цвета:





В **азатиоприне** нитрогруппу восстанавливают до первичной ароматической аминогруппы, а далее проводят диазотирование и азосочетание с фенолом (образование азокрасителя).

Остаток бензойной кислоты в **кофеин-бензоате натрия** открывают качественной реакцией с железа(III) хлоридом (образуется осадок телесного цвета).

Методы количественного определения

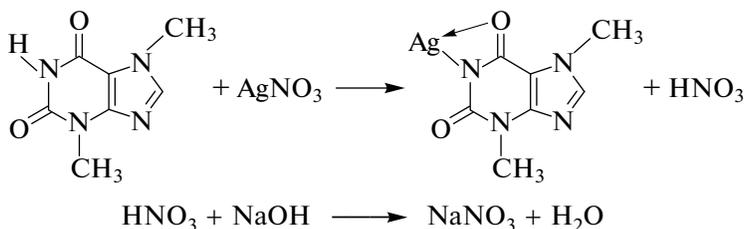
Кислотно-основное титрование в неводной среде. Препараты (основания и соли оснований) определяют в среде уксусного ангидрида (кофеин), смеси уксусной кислоты безводной и уксусного ангидрида (ксантинола никотинат) или в уксусной кислоте безводной (ацикловир). Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты.

Обладающие кислотными центрами теобромин, теофиллин и меркаптопурин растворяют в протофильных растворителях (диметилформамид, пиридин, бутиламин) и титруют растворами натрия или калия метоксида.

Натрия бензоат в кофеин-бензоате натрия растворяют в хлороформе, добавляют уксусный ангидрид и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в метаноле до первой точки эквивалентности, определяемой потенциометрически. Параллельно проводят контрольный опыт.

Кофеин в кофеин-бензоате натрия титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в метаноле от первой до второй точки эквивалентности, определяемой потенциометрически.

Косвенный метод нейтрализации. При взаимодействии теобромина и теофиллина с раствором серебра нитрата образуется эквивалентное препаратам количество азотной кислоты, которую титруют стандартным раствором натрия гидроксида:



Кислотно-основное титрование в водной среде. Этилендиамин в эуфиллине количественно определяют титрованием стандартным раствором хлороводородной кислоты.

Аргентометрия (обратный способ). К раствору теофиллина или теобромина прибавляют аммиак и фиксированный избыток титрованного раствора серебра нитрата, образуется нерастворимая серебряная соль. Осадок отфильтровывают, в фильтрате определяют избыток серебра нитрата титрованием стандартным раствором аммония тиоцианата (индикатор — железо-аммонийные квасцы).

Метод Кьельдаля (определение азота в органических соединениях). Данным методом по ГФ определяют дипрофиллин.

Весовой метод иногда используют для определения кофеина в лекарственных формах заводского производства (кофеин извлекают из смеси в щелочной среде хлороформом, далее хлороформ отгоняют, остаток высушивают и взвешивают).

Физико-химические методы (УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ) применяют для количественного определения препаратов группы пурина в лекарственных формах заводского производства. В аптеке для анализа растворов кофеин-бензоата натрия применяют метод рефрактометрии.

Производные пиримидино-тиазола, птеридина, изоаллоксазина, фенотиазина, бензодиазефина

Лекарственные средства, производные изучаемых групп гетероциклических соединений, широко применяют в медицине. Среди них — лекарственные средства природного происхождения (витамины) и синтетические (производные фенотиазина и бензодиазефина).

Производные фенотиазина применяют в качестве нейролептических, антигистаминных, коронарорасширяющих и антиаритмических средств, а производные бензодиазефина — в качестве седативных.

Производные пиримидино-тиазола

Термин «витамин» (буквально — «амин жизни») был предложен Функом, который в 1911–1912 гг. из водного экстракта рисовых отрубей выделил фракцию, обладающую выраженными основными свойствами. В 1934 г. Вильямс из 1 т рисовых отрубей выделил несколько граммов витамина B_1 , а в 1936 г. доказал его строение.

Организм животных и человека нуждается в поступлении витамина B_1 (тиамина) извне с продуктами питания. 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 -кетоглутаторовой).

Недостаток тиамина ведет к нарушению углеводного обмена, а затем и к другим нарушениям метаболизма (в результате чего в мышечных тканях накапливаются пировиноградная и молочная кислоты), нарушению функций нервной системы (проявляются в полиневритах и мышечной слабости), заболеванию бери-бери, парезам, параличам, кожным заболеваниям.

Применяют препараты тиамина при невритах, невралгиях, радикулите, кожных заболеваниях, а также для профилактики и лечения авитаминоза B_1 .

Потребность человека в тиамине составляет приблизительно 1 мг в день.

Препараты витамина В₁: тиамин бромид (хлорид) и его коферментные формы — кокарбоксилазы гидрохлорид, фосфотиамин таблетки и бенфотиамин (табл. 17.1).

В настоящее время препараты тиамин получают синтетически.

Физико-химические свойства и анализ качества

Тиамин — двуокислотное основание, поэтому образует два рода солей — хлориды и гидрохлориды (бромиды и гидробромиды). Фосфотиамин и кокарбоксилаза — сложные эфиры тиамин и фосфорной кислоты, т. е. коферменты.

Тиамин хлорид и бромид — белые или почти белые порошки с характерным запахом, легко растворимы в воде, имеют кислую реакцию среды (как соли слабых органических оснований с сильными минеральными кислотами).

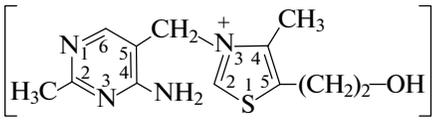
Бенфотиамин — синтетический лекарственный препарат, близкий по строению к тиамину и его коферментным формам. В отличие от препаратов-предшественников практически нерастворим в воде.

Стабильность. Тиамин и его производные принадлежат к числу очень неустойчивых соединений. Так, тиамин под действием кислорода воздуха превращается в тиохром и тиаминдисульфид.

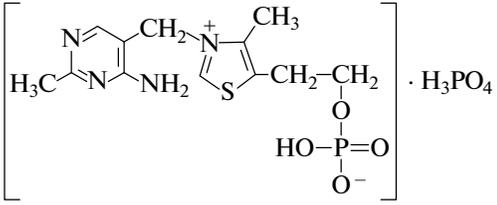
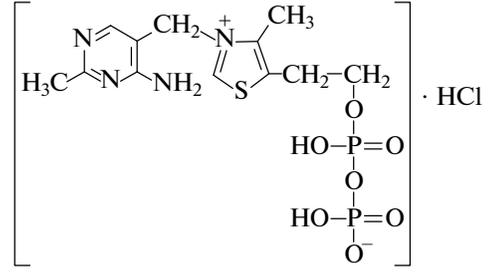
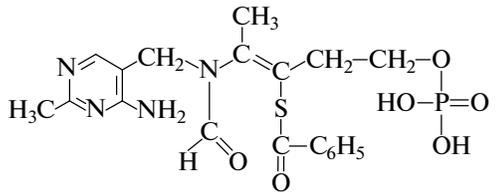
Разрушение тиамин вызывают также восстановители, сильно кислые или щелочные среды, свет (особенно ультрафиолетовый), повышение температуры. В растворах тиамин значение рН не должно превышать 4. За пределами оптимальной области рН повышение температуры сильнее влияет на разложение препарата, чем присутствие кислорода.

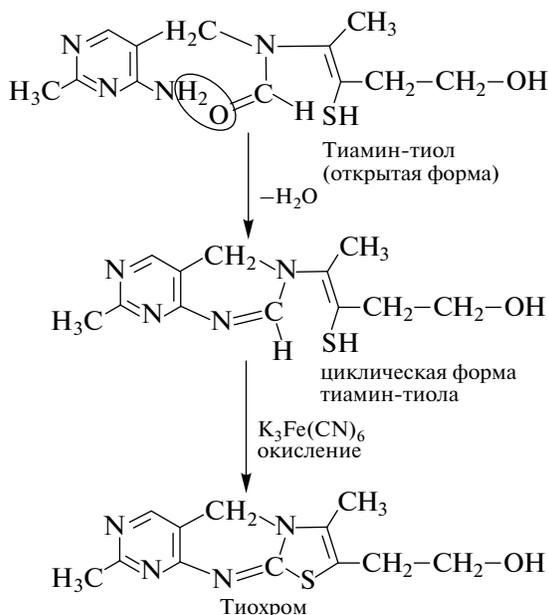
Таблица 17.1

Лекарственные средства производных пиримидино-тиазола

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p style="text-align: center;">Тиамин (Thiaminum)</p> <p>3-[4-Амино-2-метил-5-пиримидинил метил]-5-(2-оксиэтил)-4-метил-тиазолий бромид гидробромид (или хлорид гидроксид)</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">Br⁻ · NB⁺ · ½H₂O или Cl⁻ · HCl</p> <p>М. м. (C₁₂H₁₇BrN₄OS · NB⁺ · ½H₂O) — 435,2 или М. м. (C₁₂H₁₇ClN₄OS · HCl) — 337,27</p>	<p>Тиамин бромид — белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок с характерным запахом.</p> <p>Тиамин хлорид — белый кристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен.</p> <p>Легко растворимы в воде, умеренно растворимы в этиловом спирте, практически нерастворимы в эфире.</p> <p>Витамин В₁</p>

Окончание таблицы 17.1

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p align="center">Монофосфотиамин (<i>Monophosphothiaminum</i>)</p> <p>Монофосфорный эфир 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолия фосфат</p>  <p align="center">М. м. (C₁₂H₁₈ClN₄PS) — 380,5</p>	<p>Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом.</p> <p>Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте.</p> <p>Препарат витамина В₁</p>
<p align="center">Кокарбоксилаза (<i>Cocarboxylasum</i>)</p> <p>Дифосфорный эфир 4-метил-5β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолия гидрохлорид</p>  <p align="center">М. м. (C₁₂H₁₉ClN₄O₇P₂S) — 461,81</p>	<p>Лиофилизированная сухая пористая масса белого цвета со слабым специфическим запахом. Препарат гигроскопичен.</p> <p>Легко растворим в воде (рН водного раствора 2,5% составляет 1,2–1,9).</p> <p>Препарат витамина В₁</p>
<p align="center">Бенфотиамин (<i>Benphothiaminum</i>)</p> <p>2-Метил-4-амино'-5-(1-фосфат-3'-бензоилтио-4'-метилбут-3'-ен-4'-формамидометил)-пиримидин</p>  <p align="center">М. м. (C₁₉H₂₃N₄O₆PS) — 466,45</p>	<p>Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом.</p> <p>Практически нерастворим в воде и спирте.</p> <p>Препарат витамина В₁</p>



Тиохром образуют также монофосфотиамин и кокарбоксилаза, но не бенфотиамин.

Как соли азотистых оснований, препараты тиамин взаимодействуют с *общекатализаторными осадительными реактивами* (реактивами Вагнера, Драгендорфа, Майера, гетерополикислотами — кремневольфрамовой, пикриновой, танином и др.) с образованием характерно окрашенных осадков.

Методы количественного определения

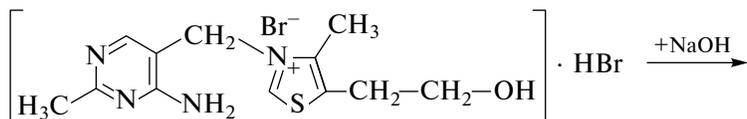
Химическая структура лекарственных средств, производных витамина В₁, позволяет применить различные методы их химического и физико-химического количественного определения:

- кислотно-основное титрование (в водной и неводной средах);
- осадительное титрование (аргентометрия);
- физико-химические методики (спектрофотометрические, фотоэлектродиметрические, нефелометрические);
- гравиметрию.

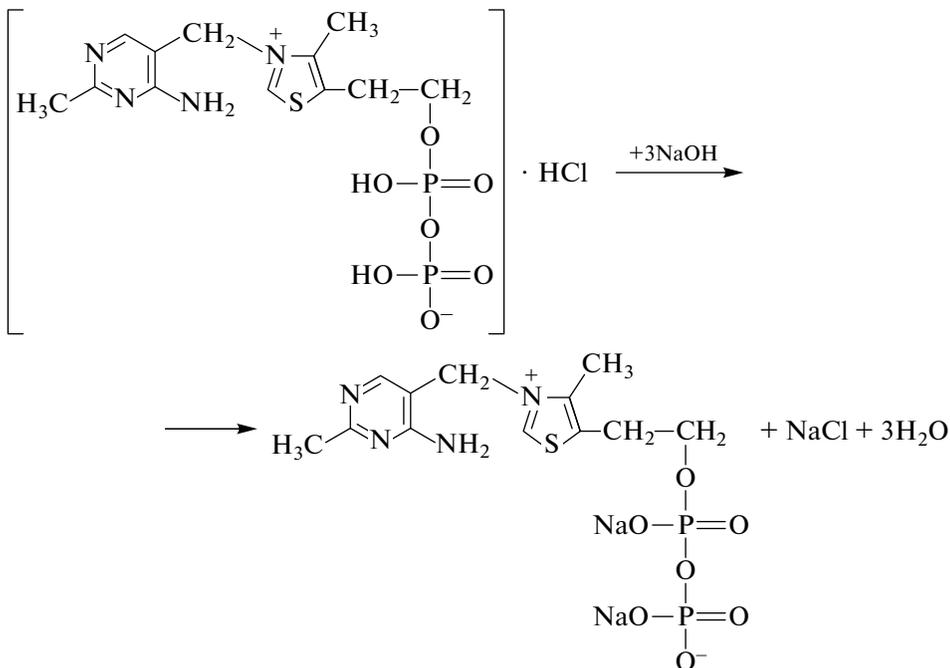
По ГФ **тиамин бромид** количественно определяют гравиметрически в виде комплекса препарата с кремневольфрамовой кислотой.

Для количественного определения тиамин бромид применяют также аргентометрическую методику. Определение проводят в 4 стадии:

1) нейтрализуют тиамин бромид как NH-кислоту 0,1 М раствором натрия гидроксида:

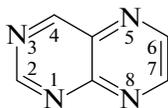


Кокарбоксылазы гидрохлорид количественно определяют алкалиметрически (титрант — 0,1 М раствор натрия гидроксида):



Производные птеридина (пипразино-пиримидина)

Производные птеридина — витамины группы фолиевой кислоты и синтетические авитамины (аминоптерин, аметоптерин, метотрексат). В основе химической структуры данных соединений лежит птеридиновое ядро, представляющее собой бициклическую конденсированную систему пиримидинового и пипразинового колец:



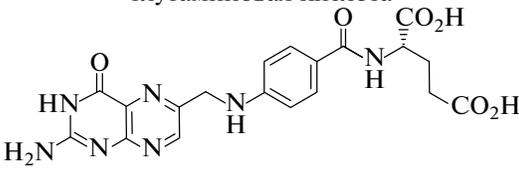
Птеридин — светло-желтый кристаллический порошок, растворимый в воде и органических растворителях. Введение гидроксильных или аминогрупп резко понижает растворимость из-за наличия внутри- и межмолекулярных водородных связей, возникающих между атомами водорода функциональных групп и гетероатомами азота.

Большинство природных птеридиновых соединений — производные 2-амино-4-оксиптеридина, или птерина.

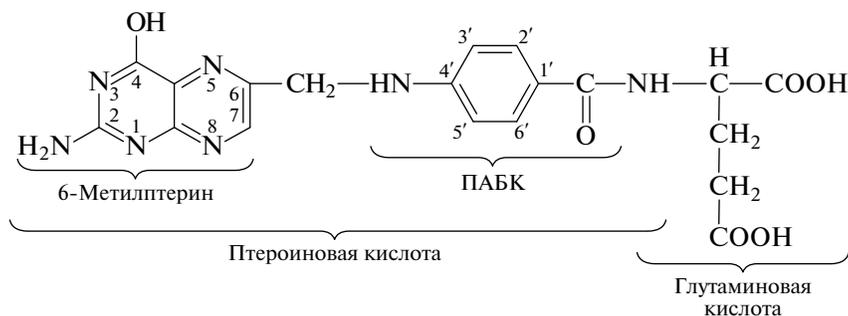
Птеридины широко распространены в природе. Их наличием обусловлена окраска крыльев и глаз у насекомых, окраска кожи амфибий. К этой же химической группе принадлежат и птериновые витамины, главный представитель которых — фолиевая кислота (табл. 17.2).

Таблица 17.2

Лекарственные средства производных птеридина

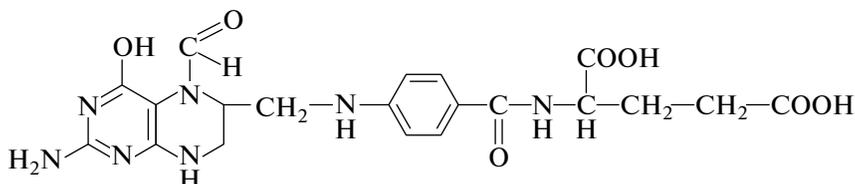
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Фолиевая кислота (<i>Acidium folicum</i>) N-{<i>n</i>-[(2-Амино-4-гидрокси-6-птеридинил)метил]-амино}бензоил-L-глутаминовая кислота</p>  <p>М. м. (C₁₉H₁₉N₇O₆) — 441,45</p>	<p>Кристаллический порошок желтого или желто-оранжевого цвета (за счет птеридиновой системы), без запаха. На свету разлагается, гигроскопичен.</p> <p>Практически нерастворим в воде. Мало растворим в хлороводородной кислоте разведенной, легко растворим в растворах щелочей, аммиака, карбонатов.</p> <p>Разрушается под действием кислот, окислителей, восстановителей, света.</p> <p>Имеет характерные спектры поглощения в УФ-, видимой и ИК-областях.</p> <p>$T_{пл.} = 360^{\circ}\text{C}$ (с разложением).</p> <p>Витамин</p>

Фолиевая кислота содержит фрагменты птеридина, *n*-аминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты. К птероильной части молекулы может быть присоединено несколько остатков глутаминовой кислоты (до 7).



Наиболее активны коферментные формы:

- 5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота;
- фолиновая кислота — 5-формил-5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота:



Недостаток фолиевой кислоты приводит к тяжелым нарушениям кроветворения, анемиям.

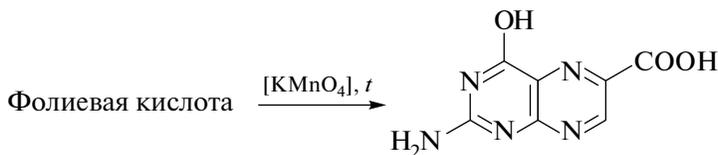
Потребность организма взрослого человека в фолиевой кислоте — 500–700 мкг в сутки. Основные естественные источники фолиевой кислоты аналогичны другим витаминам группы В (дрожжи, печень, капуста, морковь, шпинат и др.).

Физико-химические свойства и анализ качества

В качестве одного из испытаний подлинности фолиевой кислоты ГФ регламентирует регистрацию спектра поглощения раствора препарата 0,001% в 0,1 М растворе натрия гидроксида в УФ-области (максимумы поглощения при 256 нм, 283 нм, 365 нм).

Кислотно-основные свойства. Фолиевая кислота — амфолит с преобладанием кислотных свойств. Обладая несколькими кислотными центрами, фолиевая кислота образует моно-, ди- и тризамещенные растворимые соли со щелочами, карбонатами, гидрокарбонатами и аммиаком, а также нерастворимые комплексные соединения с солями тяжелых металлов.

Гидролитическое расщепление и окисление. Фолиевая кислота легко гидролизуется и окисляется. Эти процессы могут идти одновременно. По методике ГФ навеску препарата растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида, добавляют эквивалентное количество 0,1 М раствора хлороводородной кислоты, определенное количество раствора калия перманганата и нагревают. После охлаждения прибавляют раствор водорода пероксида и фильтруют.



Образовавшаяся в результате гидролиза и окисления птерин-6-карбоновая кислота дает голубую флуоресценцию в ультрафиолетовом свете.

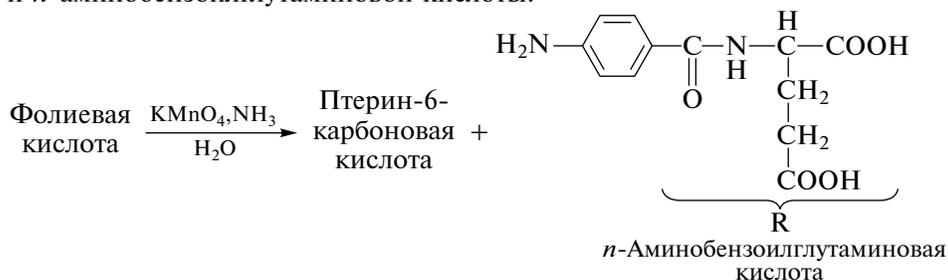
Фолиевая кислота способна также в определенных условиях к реакции образования азокрасителя, что лежит в основе ее фотоэлектроколориметрического количественного определения.

Методы количественного определения

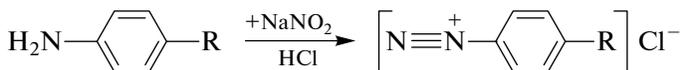
Фотоэлектроколориметрическое определение по реакции образования азокрасителя (ГФ).

На первой стадии навеску лекарственного средства в растворе аммиака концентрированном обрабатывают раствором калия перманганата для окислительного гидролиза с образованием птерин-6-карбоновой кислоты

и *n*-аминобензоилглутаминовой кислоты:



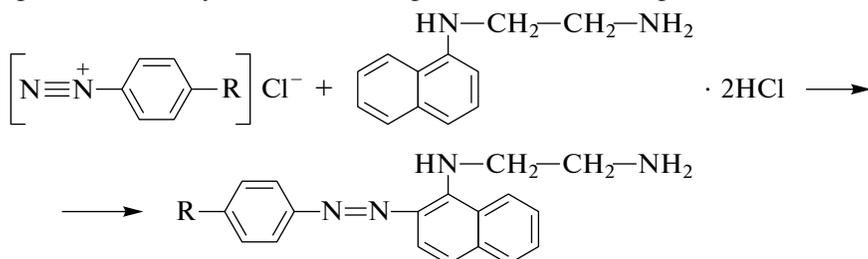
Затем прибавляют раствор натрия нитрита 1% для образования соли диазония:



Образовавшийся избыток азотистой кислоты удаляют аммония сульфатом:



Далее соль диазония сочетают с N-(1-нафтил)-этилендиамином и измеряют оптическую плотность образовавшегося азокрасителя:



Для количественного определения применяют алкалиметрию, УФ-спектрофотометрию, флуориметрию.

Антивитамины фолиевой кислоты

Химическая структура фолиевой кислоты специфична для проявления антианемического биологического действия. Незначительные изменения в структуре приводят к исчезновению витаминной активности или приобретению антивитаминного эффекта.

Один из метаболитов фолиевой кислоты — метотрексат (табл. 17.3), представляющий собой смесь 4-дезоксидеокси-4-амино-N10-метилфолиевой кислоты и простых птеринового соединений:

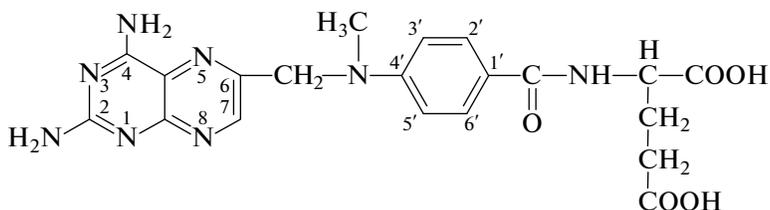
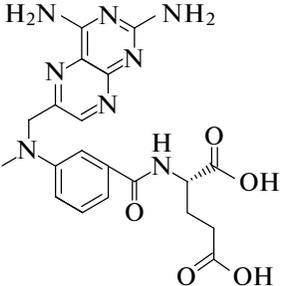


Таблица 17.3

Лекарственные средства метаболитов фолиевой кислоты

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p style="text-align: center;">Метотрексат (Methotrexatum)</p> <p>N-[4-[(2,4-Диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-L-глутаминовая кислота (и в виде динатриевой соли)</p>  <p style="text-align: center;">М. м. (C₂₀H₂₂N₈O₅) — 454,5</p>	<p>Желтый или желто-оранжевый порошок.</p> <p>Практически нерастворим в воде, спирте 95%, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов.</p> <p>Противоопухолевое средство</p>

Физико-химические свойства и анализ качества

Метотрексат по химическим свойствам близок к фолиевой кислоте.

В качестве первого испытания подлинности ФС регламентирует регистрацию спектра поглощения в УФ-области раствора препарата 0,001% в 0,1 М растворе натрия гидроксида (при λ_{\max} 258 нм, 303 нм и 370 нм).

Второе испытание подлинности проводят с помощью метода хроматографии на бумаге, используя в качестве вещества-свидетеля фолиевую кислоту (R_f метотрексата по отношению к фолиевой кислоте находится в пределах 1,8–2,1).

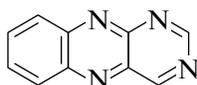
Количественное определение

Количественное определение метотрексата проводят методом хромато-спектрофотометрии. Сначала осуществляют хроматографию препарата на бумаге, используя в качестве подвижной фазы фосфатный буферный раствор. Затем зоны хроматограммы с метотрексатом и фолиевой кислотой, детектированные с помощью УФ-облучения, вырезают, экстрагируют 0,1 М раствором натрия гидроксида и измеряют оптическую плотность фолиевой кислоты при 256 нм и метотрексата при 258 нм. Содержание метотрексата должно быть не менее 85%.

Действующим методом количественного определения метотрексата также служит ВЭЖХ.

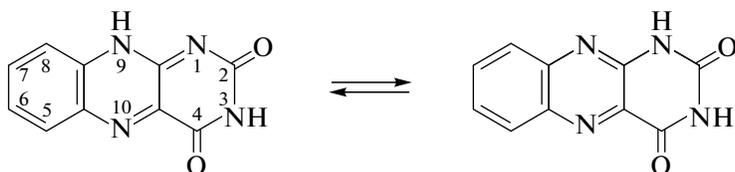
Производные изоаллоксазина

К данной группе относятся вещества природного происхождения с B_2 -витаминной активностью. В основе их химической структуры лежит конденсированная гетероциклическая система бензоптеридина:



Бензоптеридин

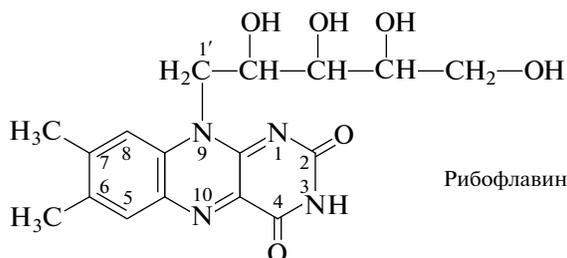
Аллоксазин и изоаллоксазин — таутомеры кислородсодержащих производных бензоптеридина:



Изоаллоксазин

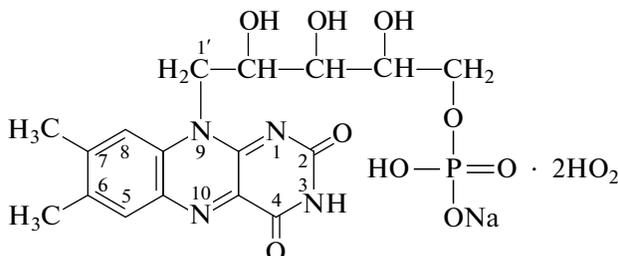
Аллоксазин

Витамин B_2 (рибофлавин) представляет собой 6,7-метил-9-(D-1'-рибитил)-изоаллоксазин:



Рибофлавин

Кроме рибофлавина в медицинской практике применяют его коферментную форму — рибофлавин-моноклеотид:



Рибофлавин-моноклеотид

Физико-химические свойства и анализ качества

Рибофлавин и рибофлавин-моноклеотид — желто-оранжевые кристаллические порошки со слабым специфическим запахом. Мало растворимы в воде, практически нерастворимы в спирте, эфире, хлороформе, раство-

римы в растворах щелочей. Водные растворы препаратов имеют желто-оранжевый цвет с интенсивной флуоресценцией в ультрафиолетовом 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 слабощелочной среде (в кислой и нейтральной средах оптически неактивны). При определении оптической активности рибофлавина в присутствии 0,1 М спиртового раствора калия гидроксида величина удельного вращения регламентирована в пределах от -110° до -130° . В среде 0,1 М раствора натрия гидроксида величина удельного вращения составляет -170° . Если к щелочному раствору препарата прибавить раствор борной кислоты в количестве, необходимом для нейтрализации щелочи, то поменяется направление оптической активности, а величина удельного вращения возрастет и составит $+370^\circ$.

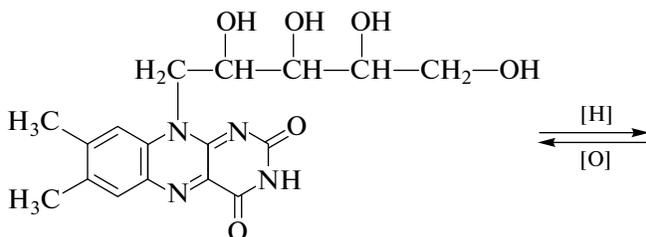
Как полифункциональные вещества, рибофлавин и его производные обладают определенными кислотно-основными и восстановительными свойствами, а также способностью к гидролитическому расщеплению.

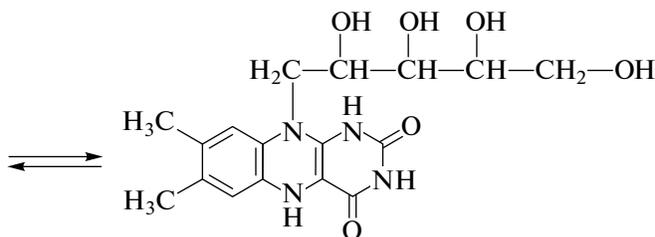
Рибофлавин и его производные — амфотерные соединения. Кислотные свойства связаны главным образом с наличием имидной группы. Очень слабыми кислотными свойствами обладают и спиртовые гидроксильные группы рибитильного остатка. За счет имидного фрагмента молекулы рибофлавина получают комплексные нерастворимые соединения с солями тяжелых металлов (Ag^+ , Co^{2+} , Hg^{2+} и др.).

Основные свойства у рибофлавина выражены слабее кислотных, так как электронные пары у атомов N9 и N10 делокализованы. Как основание, рибофлавин растворяется в уксусной кислоте ледяной и минеральных кислотах, образует осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Рибофлавин мононуклеотид дает характерные реакции на натрий и на фосфаты.

Окислительно-восстановительные свойства рибофлавина и его производных связаны с наличием сопряженной изоаллоксазиновой системы. Восстановление рибофлавина приводит к образованию бесцветного лейкорибофлавина, который в свою очередь может окисляться до характерно окрашенного рибофлавина:

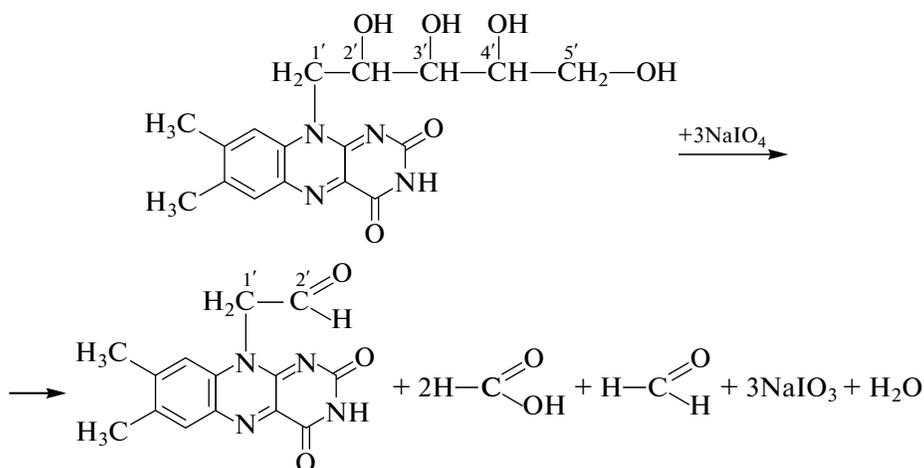




Лейкорибофлавин (бесцветный)

Химическое строение рибофлавина обуславливает различные типы окисления в зависимости от условий проведения процесса. Рибофлавин окисляется при действии различных окислителей (например, калия перманганата, калия дихромата и др.). При окислении препарата серной кислотой концентрированной образуется продукт красного цвета.

При действии на препарат раствора натрия периодата окисляется рибитильный фрагмент молекулы (реакция Малапрада). Данная реакция лежит в основе одной из методик его количественного определения:



Выделившуюся в результате реакции муравьиную кислоту оттитровывают (потенциометрически или в присутствии индикатора) стандартным раствором натрия гидроксида.

По другой методике после действия периодатом к раствору добавляют натрия йодид и серную кислоту:

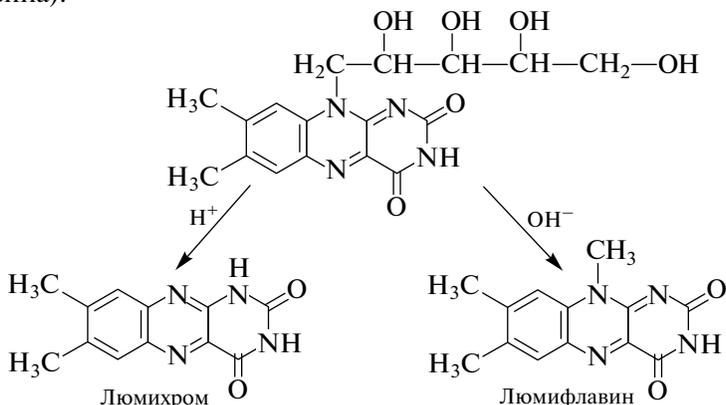


Выделившийся в результате реакции йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.

Флуоресценция. Разбавленный раствор рибофлавина в воде при подсвечивании в УФ-свете дает яркую зеленую флуоресценцию, исчезающую при добавлении кислоты или щелочи.

Добавление натрия гидросульфита приводит к исчезновению и флуоресценции, и окрашивания.

При действии кислоты и УФ-света образуется люмихром (производное аллоксазина), а при действии щелочи — люмифлавин (производное изоаллоксазина):



Количественное определение

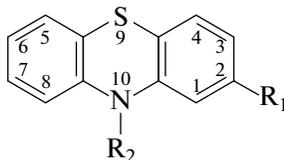
Химическая структура рибофлавина позволяет применять для его количественного определения различные методики химического и физико-химического анализа:

- УФ-спектрофотометрию ($\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ нм}$);
- спектрофотометрию в видимой области ($\lambda_{\text{max}} = 444 \text{ нм}$);
- флуориметрию;
- ВЭЖХ.

Производные фенотиазина

В основе химического строения лекарственных средств данной группы лежит гетероциклическая система фенотиазина (дибензотиазина), включающая гетероатомы азота и серы.

Лекарственные средства антипсихотической группы отвечают общей формуле:



Группу фенотиазина по фармакологическому действию делят на антипсихотические, или нейролептики (к ним относятся 10-алкилпроизводные), и антиаритмические (10-ацилпроизводные).

Лекарственные средства фенотиазинового ряда, обладающие нейролептическим свойством, применяют в клинике около 50 лет для лечения шизофрении, психозов и других состояний. Фармакологический эффект производных фенотиазина связан с блокадой дофаминовых рецепторов.

По структуре заместителя при N10 нейролептики ряда фенотиазина подразделяют на содержащие следующие фрагменты:

- алифатический радикал — аминазин, пропазин, тизерцин и др.;
- пиперидиновый фрагмент — неулептил, сонапакс и др.;
- пиперазиновый фрагмент — трифтазин, фторфеназин, этаперазин и др.

Характер заместителя при N10 влияет и на фармакологический эффект. В мировой медицинской практике применяют около 40 нейрорептиков ряда фенотиазина из синтезированных более 5000 соединений (табл. 17.4, 17.5). Поиск новых лекарств этого ряда продолжается.

Антиаритмические лекарственные средства группы фенотиазина (этмозин, этацизин) — N10-ацилпроизводные (табл. 17.5). Этмозин и этацизин содержат также карбамидную (в составе уретановой) группу.

Наряду с психотропным и антиаритмическим фармакологическим эффектом лекарственные средства группы фенотиазина обладают и другими видами активности: антигистаминной, холинолитической, гипотермальной и др.

Фармакологический эффект зависит главным образом от строения радикала при N10. Так, нейрорептики (aminaзин, пропазин, трифтазин и др.) содержат 3 углеродных атома в главной цепи алифатического фрагмента; обладающий антигистаминным действием прометазин — два углеродных атома; у антиаритмических препаратов (этмозин, этацизин) при N10 находится амидная группа. Радикалы при C2 потенцируют фармакологическую активность.

Физико-химические свойства и анализ качества

Значения pH водных растворов ЛС находятся в пределах 3–4 (алкилпроизводные) и 4–6 (ацилпроизводные).

Характерную температуру плавления имеют сами ЛС (большинство из них — гидрохлориды), их основания и пикраты оснований.

Все препараты имеют определенные УФ- и ИК-спектры поглощения. В анализе препаратов данной группы используют и другие физико-химические методы (ЯМР-спектроскопию, ВЭЖХ, ТСХ и др.).

Кислотно-основные свойства. Большинство лекарственных средств группы фенотиазина — соли сильных минеральных кислот и органических азотистых оснований. Основания выделяются из растворов ЛС действием разбавленных растворов щелочей, карбонатов, аммиака.

Как соли азотистых оснований, они взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами (Майера, Драгендорфа, Бушарда, Вогнера, танином, пикриновой кислотой и др.). Некоторые из осадков хорошо кристаллизуются и имеют определенную температуру плавления. Так как некоторые основания ЛС группы фенотиазина не кристаллические, а аморфные или маслообразные, то определение температуры плавления комплексов с общеалкалоидными реактивами имеет определенное значение в анализе их качества. ГФ рекомендует определение температуры плавления пикрата трифтазина.

Некоторые комплексные соединения препаратов данной группы с реактивом Драгендорфа имеют характерную форму кристаллов, что используется в токсикологической химии.

Таблица 17.4

Лекарственные средства N10-алкилпроизводных фенотиазина

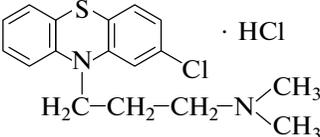
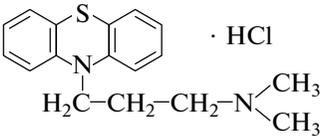
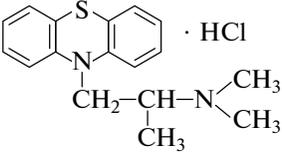
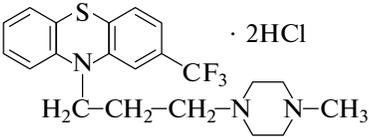
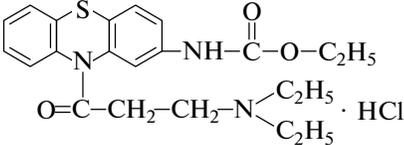
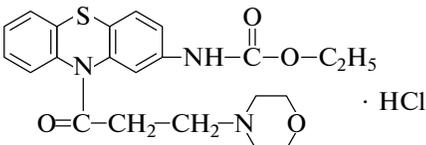
Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Хлорпромазин (<i>Chlorpromazinum</i>). Аминазин 2-Хлор-10-(3'-метиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₁₇H₂₉ClN₂S · HCl) — 355,33</p>	<p>Белый или белый со слабым кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Слегка гигроскопичен, темнеет на свету. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире и бензоле. Нейролептическое средство</p>
<p>Промазин. Пропазин (<i>Propazinum</i>) 10-(3'-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₁₇H₂₀N₂S · HCl) — 320,89</p>	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. При стоянии на свету препарат и его растворы приобретают синевато-зеленую окраску. Гигроскопичен. Нейролептическое средство</p>
<p>Прометазин (<i>Promethazinum</i>). Пипольфен 10-(2'-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₁₇H₂₀N₂S · HCl) — 320,89</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире. Н₁-антигистаминное средство</p>
<p>Трифлуоперазин (<i>Trifluoperazinum</i>). Трифтазин (<i>Triphthazinum</i>) 2-Трифторметил-10-[3'-(1''-метилпиперазинил)-4''-пропил]-фенотиазина дигидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₂₁H₂₄F₃N₂S · 2HCl) — 480,4</p>	<p>Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок без запаха. На свету темнеет. Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и бензоле. Нейролептическое и противорвотное средство</p>

Таблица 17.5

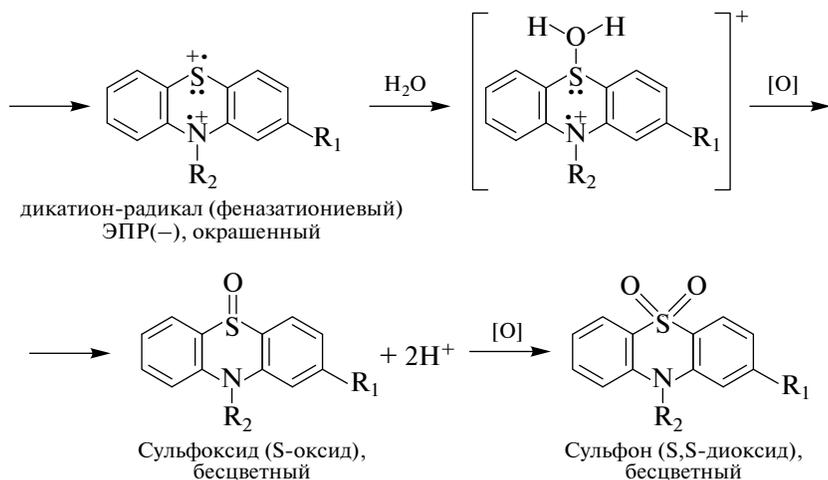
Лекарственные средства N10-ацилпроизводных фенотиазина

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (<i>Diaethylaminopropionylaethoxycarbonylaminothiazinum</i>). Этацизин</p> <p>10-(3'-Диэтиламинопропионил)-2(карбэтоксиамино)фенотиазина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₂₂H₂₇N₃O₃S · HCl) — 450,0</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Медленно растворим в воде, растворим в спирте. Антиаритмическое средство</p>
<p>Морацизин (Moracizinum). Этмозин</p> <p>2-Карбэтоксиамино-10-(3'-морфолилпропионил)фенотиазина гидрохлорид</p>  <p>М. м. (C₂₂H₂₅N₃O₄S · HCl) — 463,95</p>	<p>Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок. На свету темнеет. Растворим в воде, трудно растворим в спирте. Антиаритмическое средство</p>

С палладия(II) хлоридом изучаемые препараты образуют комплексы синего цвета, используемые и для количественного определения лекарственных средств методом фотоэлектроколориметрии.

Восстановительные свойства. Наиболее важное свойство препаратов группы фенотиазина, определяющее анализ их качества, — чрезвычайно легкая способность к окислению. Процессы окисления сложны и протекают *in vitro* и *in vivo* по следующей схеме:





Окрашивание зависит от характера радикала при С2 и не зависит от характера окислителя. В качестве окислителей национальные фармакопеи используют различные реактивы: бромную воду, раствор калия бромата в кислой среде, серную кислоту концентрированную, железа(III) хлорид в кислой среде, церия(IV) сульфат и др.

Частные реакции

В **ЛС-гидрохлоридах** 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, а 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 при N10 позволяет провести гидроксамовую пробу, а также гидролиз с последующим определением его продуктов.

Методы количественного определения

Нормативным методом количественного определения субстанций служит *кисотно-основное титрование в неводной среде*.

Возможны и другие способы количественного определения:

- *алкаиметрия* по остатку связанной хлороводородной кислоты;
- *гравиметрия* — весовой формой может быть основание ЛС или продукт взаимодействия с общеалкалоидными осадительными реактивами;
- *метод Кьельдаля*;

- *нефелометрия* — по взаимодействию с общеалкалоидными осадительными реактивами;
- *экстракционная фотометрия* — по взаимодействию ЛС, как слабых оснований с кислотными индикаторами, например метиловым оранжевым, бромтимоловым синим, бромфеноловым синим и др.;
- 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-спектрофотометрия, ВЭЖХ и др.).

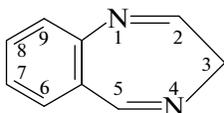
Хранение. Чувствительность препаратов группы фенотиазина к окислению обуславливает хранение их герметично закрытыми в склянках темного стекла в защищенном от света сухом месте.

Растворы для инъекций стабилизируют добавлением антиоксидантов (смесь натрия сульфита, натрия метабисульфита, аскорбиновой кислоты).

Производные 1,4-бензодиазепина

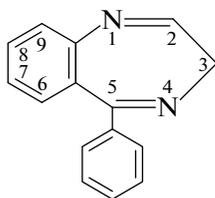
ЛС этой группы относятся к седативным средствам, т. е. оказывают общее успокаивающее действие на ЦНС. В отличие от нейролептиков они не обладают антипсихотической активностью. В медицинской практике бензодиазепины применяют с начала 1960-х гг.

В основе их химического строения лежит бициклическая система 1,4-бензодиазепина:

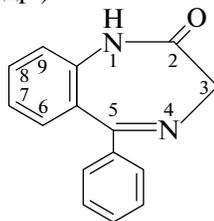


3Н-1,4-Бензодиазепин

Лекарственные средства этой группы (табл. 17.6) содержат фенильный радикал при С5 и являются производными 5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепина (хлозепид) и 2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-она (сибазон, нитразепам, нозепам, феназепам и др.):



5-Фенил-3Н-1,4-бензодиазепин

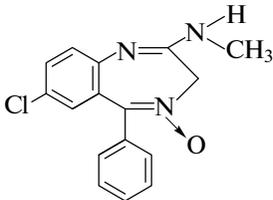
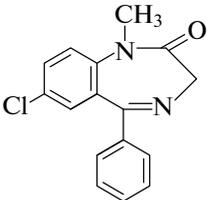
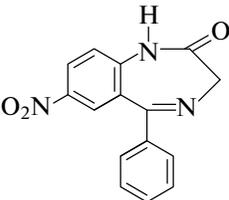


2,3-Дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он

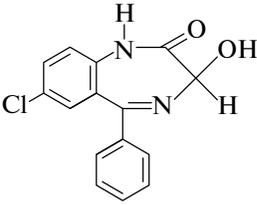
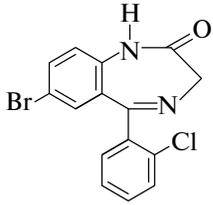
В мировой медицинской практике применяют около 20 препаратов группы 1,4-бензодиазепина, незначительно различающихся по структуре и фармакологическому действию. Продолжается поиск и внедрение новых лекарств этой группы.

Таблица 17.6

Лекарственные средства производных 1,4-бензодиазепина

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Хлордiazепоксид (<i>Chlordiazepoxydum</i>). Элениум. Хлозепид</p> <p>7-Хлор-5-фенил-2-метиламино-3Н- 1,4-бензодиазепин-4-оксид</p>  <p>М. м. (C₁₆H₁₄ClN₃O) — 299,8</p>	<p>Белый или светло-желтый мелкокристаллический порошок без запаха.</p> <p>Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте</p>
<p>Диазепам (<i>Diazepamum</i>). Реланиум. Сибазон. Релиум. Седуксен</p> <p>7-Хлор-5-фенил-1-метил-2,3-дигидро-1Н- 1,4-бензодиазепин-2-он</p>  <p>М. м. (C₁₆H₁₃ClN₂O) — 284,7</p>	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха.</p> <p>Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в эфире, спирте, легко растворим в хлороформе</p>
<p>Нитразепам (<i>Nitrazepamum</i>)</p> <p>7-Нитро-5-фенил-2,3-дигидро-1Н- 1,4-бензодиазепин-2-он</p>  <p>М. м. (C₁₅H₁₁N₃O₃) — 281,27</p>	<p>Светло-желтый или светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.</p> <p>Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте и эфире, умеренно растворим в хлороформе</p>

Окончание таблицы 17.6

Название (МНН, русское). Химическая структура	Физико-химические свойства. Применение
<p>Оксазепам (Oxazepam). Тазепам. Нозепам 7-Хлор-5-фенил-3-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он</p>  <p>М. м. (C₁₅H₁₁ClN₂O₂) — 286,7</p>	<p>Кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, хлороформе, эфире</p>
<p>Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepinum). Феназепам 7-Бром-5(о-хлорфенил)-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он</p>  <p>М. м. (C₁₅H₁₀BrClN₂O) — 349,62</p>	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Нерастворим в воде, мало растворим в спирте</p>

Физико-химические свойства и анализ качества

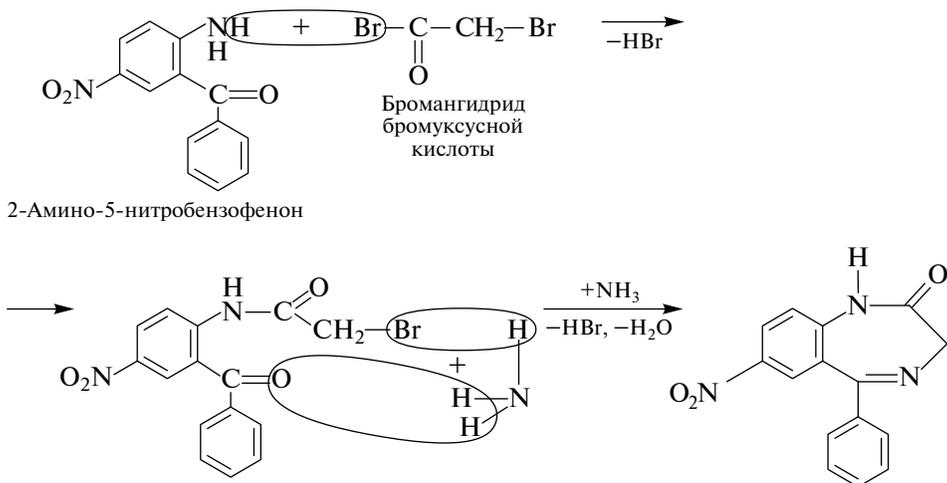
Все ЛС данной группы мало или практически нерастворимы в воде. Плохая растворимость связана с тем, что бензодиазепины, содержащие в молекуле азометиновый фрагмент, — внутренние основания Шиффа, для которых характерна гидрофобность.

Все ЛС имеют определенную температуру плавления.

Общий бензодиазепиновый цикл в сочетании с фенильным радикалом, карбонильной группой и заместителями обуславливает 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 применяемый метод — использование в качестве исходных веществ соответствующих аминокбензофенонов. Примером может служить синтез нитразепама:



Кислотно-основные свойства. Хлозепид обладает выраженными основными свойствами. Нитразепам, феназепам, нозепам — амфолиты. Основные свойства им придает азометиновый фрагмент, а кислотные — способность к лактим-лактамной и кетоенольной таутомерии, обусловленной подвижностью атома водорода метиленовой группы. Кислотные свойства обуславливают их растворение в щелочах и образование нерастворимых комплексных соединений с солями тяжелых металлов, например Co^{2+} .

Благодаря азометиновой группе, как центру основности, все ЛС группы бензодиазепина растворяются в разбавленных кислотах, образуют осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами. Некоторые осадки (например, с реактивами Драгендорфа и Майера) имеют характерные формы кристаллов.

Реакции окисления. Частично гидрированный бензодиазепиновый цикл молекул препаратов данной группы объясняет их легкую способность к окислению в различных условиях. В качестве окислителей используют реактив Марки, калия перманганат и другие реактивы.

Феназепам при нагревании с раствором хлорной кислоты образует продукт окисления желто-зеленого цвета с зеленой флуоресценцией. Аккуратное плавление феназепама приводит к образованию окрашенного в красно-фиолетовый цвет плава.

Гидролитическое расщепление. Реакции гидролитического расщепления и идентификацию продуктов гидролиза используют для опреде-

Опиоидные анальгетики

Препараты этой группы считаются анальгезирующими средствами, которые используются для облегчения или снятия боли без потери сознания. Они воздействуют непосредственно на центральную нервную систему, чем отличаются от болеутоляющих средств (аспирин, другие нестероидные противовоспалительные препараты), которые действуют на ее периферические участки, и от большинства депрессантов (анестетики, барбитураты), в основном воздействующих на участки ЦНС, отвечающие за восприятие боли и дыхание.

В прошлом сильнодействующие морфиноподобные анальгетики, а также любые другие вещества, вызывающие сон, называли наркотическими. Теперь чаще используют термины «опиаты» и «опиоиды».

Опиатами традиционно называют природные производные опия, или естественные алкалоиды (морфин, тебаин и кодеин), которые получают из снотворного мака (*Papaver somniferum*). Этот термин также распространяется на их химические производные — полусинтетические алкалоиды (например, героин) и рецептурные наркотические средства (оксикодон и гидрокодон).

Опий и его алкалоиды человек использует с древнейших времен. Первые сведения о выращивании и применении опийного мака в Нижней Месопотамии (Юго-Восточная Азия) датированы 3400 г. до н. э. Древние шумеры, населявшие южную часть Месопотамии (современные Ирак и Кувейт), называли красные соцветия мака «растением веселья».

Опий (также известный как опий-сырец) — это высушенный млечный сок (латекс), добываемый из надрезов на зеленых коробочках снотворного мака. Слово «опиум» произошло от древнегреческого *ópiou* (уменьш. от *opós* — сок). Латекс снотворного мака содержит до 80 различных алкалоидов. Наиболее активный алкалоид опия — морфин составляет до 12% опийного латекса. Он назван в честь Морфея, древнегреческого бога сновидений. Морфин — очень мощное обезболивающее и вызывает очень сильное привыкание.

Опиоиды — более общий термин, которым называют все вещества, включая естественные опиаты, эндогенные опиоиды (эндорфины и энкефалины), полусинтетические и синтетические наркотические вещества с морфиноподобными свойствами (даже если их химическая струк-

тура отличается от морфина), которые выступают лигандами (агонистами и антагонистами) опиоидных рецепторов.

Естественные опиоидные соединения содержатся в растениях (например, морфин) и вырабатываются в организме (эндогенные опиоиды), где они распространяются по центральной нервной системе (ЦНС). Эти эндогенные соединения представляют собой пептиды различной эффективности и связываются с разными опиоидными рецепторами. Они выполняют разные функции, включая модуляцию боли и контроль над сердечно-сосудистой системой, особенно в состоянии шока. Хотя эндогенные опиоиды представляют интерес для фармакологии, в настоящее время они не имеют клинического применения. Синтетические и полусинтетические опиоиды имеют широкое клиническое применение, в основном благодаря их анальгетическому эффекту и воздействию на те же рецепторы.

Опиоиды являются наиболее клинически эффективными обезболивающими средствами, но при этом вызывают сильное привыкание. Морфин используется как золотой стандарт при оценке всех новых опиоидов. И сегодня, спустя целый век исследования опиоидов, не существует более эффективного обезболивающего, чем морфин. В число побочных эффектов употребления опиатов входят повышение толерантности к ним, привыкание и зависимость. Разработка новых обезболивающих — это постоянная борьба с побочными эффектами, особенно с зависимостью. Изобретение и разработка безопасных, эффективных и не вызывающих привыкания опиоидов для перорального приема остается важной задачей для фармацевтики.

Механизм действия

Опиоиды — это препараты центрального действия, которые повышают способность терпеть боль без потери сознания. В целом опиоиды модулируют входящую информацию о боли в головном и спинном мозге, воздействуя на расположенные там опиоидные рецепторы. По словам пациентов, боль по-прежнему чувствуется, но не такая сильная.

Фармакологическое действие опиоидных агонистов

- *Анальгезия* — опиоиды имитируют действие эндогенных опиоидных пептидов и активируют опиоидные рецепторы для достижения анальгезии или облегчения боли; временно блокируют сигналы нервных клеток и тем самым снижают болевые ощущения.
- *Седация* — часто вызывают сонливость, чувство тяжести и затрудненную концентрацию. Сонливость может появляться вместе со снижением болевых ощущений, хотя опиоиды не являются настоящими снотворными средствами. Некоторые опиоиды являются отличными средствами от кашля (этот эффект не связан с анальгезией).
- *Запоры* — некоторые опиоиды могут использоваться для облегчения симптомов диареи; при использовании для снятия болевых ощущений могут вызывать запоры.
- *Анестезия* — опиоиды могут применяться как анестетики при тщательном расчете дозы, при этом дыхание пациента необходимо

поддерживать искусственно в связи с угнетением респираторной функции.

Однако лечение опиоидами вызывает серьезные побочные эффекты.

Угнетение респираторной функции — опиоиды сильно угнетают дыхательную функцию, что может привести к самым тяжелым последствиям.

Аллергические реакции — локальное высвобождение гистамина вызывает появление волдыря или пузырька на поверхности кожи в месте инъекции.

Аддитивный потенциал — мощные морфиноподобные анальгетики способны вызывать пагубные пристрастия и патологическую зависимость.

Эйфория и дисфория — морфин и другие опиоиды вызывают чувство удовлетворения и комфорта (эйфорию); при отсутствии болевых ощущений морфин может вызывать беспокойство и взволнованность (дисфорию).

Галлюцинации — в основном это свойственно агонистам каппа-рецепторов, но морфин и другие агонисты мю-рецепторов также могут вызывать галлюцинации.

Толерантность — со временем может развиться толерантность к опиоидам, для достижения прежнего анальгетического эффекта будет требоваться все больше препарата.

Привыкание или зависимость. Есть два типа зависимости. При физической зависимости опиоидным рецепторам требуется доза опиоида для предотвращения синдрома отмены. При психологической зависимости опиоиды принимаются бесконтрольно, при этом физическая зависимость отсутствует. Следует признать, что почти все люди с физической зависимостью на каком-то этапе имели и, возможно, сохранили психологическую зависимость.

При продолжительном употреблении опиоидов вырабатывается физическая зависимость, и при отсутствии дозы препарата начинается физическое недомогание. При снижении дозы или резком отказе от препарата проявляется синдром отмены с такими симптомами, как беспокойство, раздражительность, повышенное слюно- и слезоотделение, потливость, мышечные спазмы, рвота и диарея. Этот механизм до конца не изучен, но, возможно, связан с супрессией опиоидных рецепторов или снижением выработки эндогенных опиоидов.

Опиоидные пептиды

Эндогенными лигандами опиоидных рецепторов являются пептиды. Долгое время ученые полагали, что морфин и другие опиоиды не являются естественными лигандами опиоидных рецепторов и в мозге должна существовать некая естественная субстанция. Естественные опиоиды были обнаружены только в середине 1970-х гг. Эти эндогенные опиоидные нейропептиды в совокупности называются эндорфинами (сокращение от «эндогенного морфина»).

Эндогенные опиоидные пептиды — небольшие молекулы, которые естественным образом производятся в ЦНС и различных железах, например в гипофизе и надпочечниках. Они действуют как эндогенная анальгетическая система, преобразующая болевые сигналы. Эндорфины выполняют роль посредников между нервными клетками — нейромедиаторов. И в отличие от морфина активация опиоидных рецепторов эндорфинами не вызывает привыкания или зависимости.

Есть три основные группы эндорфинов: энкефалины, β -эндорфины и денорфины. Они являются производными трех более длинных протеинов-прекурсоров: проопиомеланокортина, продинорфина и проэнкефалина (табл. 18.1, 18.2). Эти протеины преимущественно находятся в ЦНС, но присутствуют и в периферических тканях.

Все эндогенные пептиды, производные этих прекурсоров, содержат тетрапептидную последовательность Tyr-Gly-Gly-Phe на N-конце (последовательность получила название «опиоидный мотив») с пятой аминокислотой лейцином или метионином. Эта последовательность необходима для химической реакции эндогенного опиоида с опиоидным рецептором нейрона.

Эндорфины по-разному воздействуют на мю-, дельта- и каппа-рецепторы, но ни один не действует на какой-либо единственный тип опиоидных рецепторов.

Таблица 18.1

Характеристика прекурсоров эндогенных опиоидов

Прекурсор	Пептид	Аминокислотная последовательность	Воздействует на рецепторы
Проопиомеланокортин	β -Эндорфин	Tyr-Gly-Gly-Phe -Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu	$\mu > \delta > \kappa$
Проэнкефалин	Мет-энкефалин	Tyr-Gly-Gly-Phe -Met	$\delta > \mu \gg \kappa$
	Лей-энкефалин	Tyr-Gly-Gly-Phe -Leu	
Продинорфин	Динорфин А	Tyr-Gly-Gly-Phe -Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln	$\kappa \gg \mu > \delta$
	Динорфин В	Tyr-Gly-Gly-Phe -Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr	
	α -Морфин	Tyr-Gly-Gly-Phe -Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys	
	β -Морфин	Tyr-Gly-Gly-Phe -Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro	

Таблица 18.2

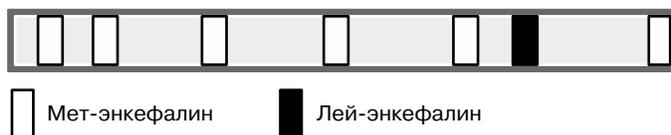
Классификация эндогенных пептидов

Группы	Прекурсоры	Пептиды
Энкефалины	Проэнкефалины (также известны как проэнкефалин А)	Мет-энкефалин Лей-энкефалин
Эндорфины	Проопиомеланокортин	МСГ (неопиоидный пептид) АКТГ (неопиоидный пептид) β -Липопротеин β -Эндорфин
Динорфины	Продинорфин (также известен как проэнкефалин В)	Динорфин А Динорфин В α -Неоэндорфин β -Неоэндорфин

Энкефалины

Энкефалины представляют собой пентапептиды, содержащие пять аминокислот. Существует две формы энкефалинов: метионин-энкефалин и лейцин-энкефалин, которые являются производными одного пептида-прекурсора, проэнкефалина, и различаются только одной аминокислотой на С-конце. В организме человека из одной молекулы проэнкефалина образуется шесть мет-энкефалинов и один лей-энкефалин:

Проэнкефалин



Они имеют сильный опиоидный эффект, но непродолжительное действие. Например, коэффициент эффективности мет-энкефалина по сравнению с морфином равен 0,5, а продолжительность его действия при инъекции в желудочки головного мозга составляет 5–10 мин. Он требует инъекционного введения, так как не может пересечь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

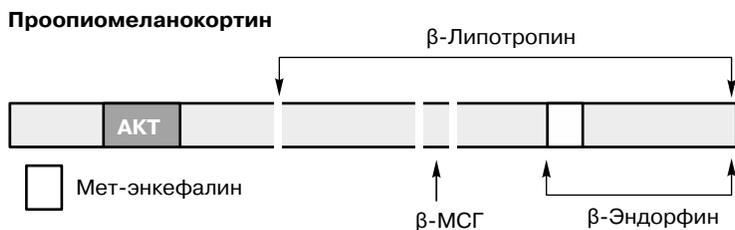
 β -Эндорфин

β -Эндорфин — это большая молекула, содержащая 31 аминокислоту:



Хотя 5 последних аминокислот совпадают с мет-энкефалином, β -эндорфин не расщепляется до образования мет-энкефалина. При инъекции в мозг (интравентрикулярно) β -эндорфин в 40 раз эффективнее морфина и имеет продолжительность действия около 2 ч.

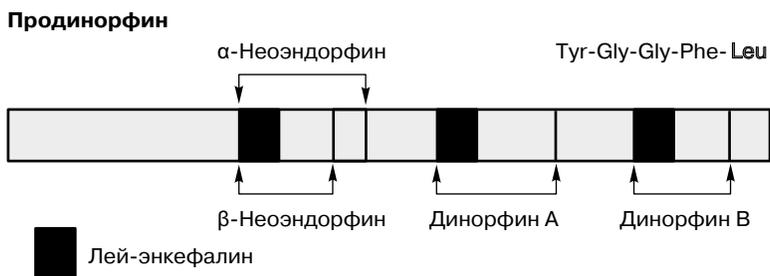
У этого эндорфина также есть свой протеин-прекурсор, проопиомеланокортин:



В этом протеине-прекурсоре можно обнаружить последовательности некоторых других протеинов, в том числе аденокортикотропного гормона (АКТГ), β -меланоцитостимулирующего гормона и β -липотропина.

Динорфины

Третья группа эндорфинов — это динорфины: динорфин А, динорфин В и α/β -неоэндорфины. В их последовательности аминокислот содержится лей-энкефалин, но они никогда не расщепляются до его образования. Динорфины являются производными протеина-прекурсора продинорфина:



Динорфины воздействуют в основном на опиоидные каппа-рецепторы и обычно ассоциируются с отрицательными эмоциями.

Опиоидные рецепторы

Есть три основные группы опиоидных рецепторов: в центральной нервной системе были идентифицированы мю- (μ -), каппа- (κ -) и дельта- (δ -) рецепторы. Большинство опиоидов — эквивалентов морфина являются главным образом мю-агонистами и оказывают некоторый эффект на бета- и каппа-рецепторы. Агонисты-антагонисты являются мю-антагонистами и каппа-агонистами. Поскольку каппа-рецепторы дают более слабый обезболивающий эффект, агонисты-антагонисты подходят для применения при легкой или умеренной боли, в то время как мю-агонисты подходят для сильной и очень сильной боли. Ранее высказывалось мнение, что сигма- (σ -) рецептор также является подтипом опиоидных рецепторов, в настоящее время подтверждено, что он является неопиоидным рецептором и реагирует на различные классы психотропных средств. Опиоидные сигма-рецепторы позволяют легко объяснить психомиметические

побочные эффекты некоторых опиоидов, например каппа-агониста пентазоцина. Пентазоцин обладает психомиметическим эффектом при парентеральном введении в дозировках, превышающих 60 мг. Психомиметические вещества вызывают эффект, сходный с симптомами психоза и включающий не только галлюцинации, но и бредовые иллюзии и делирий. Дисфорическое и психомиметическое действие пентазоцина вызвано активацией опиоидных сигма-рецепторов.

Эффекты, вызванные разными опиоидными рецепторами в организме, можно обобщить следующим образом.

- Мю-(μ -)рецепторы — угнетение дыхательной функции, центральная анальгезия, эйфория и физическая зависимость.
- Каппа-(κ -)рецепторы — спинальная анальгезия, меньшее угнетение дыхательной системы, чем мю-, дисфория.
- Дельта-(δ -)рецепторы — центральная и спинальная анальгезия.
- Сигма-(σ -)рецепторы — психомиметические эффекты.

Опиоиды воздействуют на все опиоидные рецепторы, но в разной степени. Эти рецепторы расположены в головном и спинном мозге, особенно в лимбических отделах.

Сильные мю-агонисты вызывают, помимо желаемого обезболивающего эффекта, угнетение дыхательной системы, эйфорию и физическую зависимость. Каппа-агонисты вызывают так называемую спинальную анальгезию и имеют меньше побочных эффектов. Дельта-рецепторы в основном активируются эндогенными пептидами и некоторыми синтетическими производными пептидов. В настоящее время еще не разработаны эффективные агонисты дельта-рецепторов для клинического применения, но предполагается, что у таких агонистов будет меньше побочных эффектов, чем у ныне существующих мю- и каппа-агонистов. Доказано, что выборочное блокирование опиоидных дельта-рецепторов предотвращает развитие толерантности к морфину и наркотической зависимости у мышей.

Взаимодействие препарата с рецепторами

Опиоидные препараты можно разделить на следующие группы.

- Морфин и подобные ему препараты — в основном мю- и отчасти каппа-агонисты.
- Пентазоцин (агонист-антагонист) — каппа-спинальная анальгезия, отчасти мю-антагонист, сигма-агонист.
- Налоксон (чистый антагонист) — мю-, каппа- и сигма-рецепторы.
- Эндогенные пептиды — различное воздействие на мю-, каппа- и дельта-рецепторы (пока не используются для лечения).

Морфиноподобные соединения являются мощными мю-агонистами и также вызывают все соответствующие побочные эффекты. Препараты, подобные пентазоцину, вызывают спинальную анальгезию, воздействуя на каппа-рецепторы, и в большинстве случаев являются мю-антагонистами. Опиоиды, подобные налоксону, представляют собой чистые антагонисты и обычно используются для блокировки эффектов опиоидов, особенно при передозировке у пациента. Налоксон можно комбинировать с опиоидами для снижения риска нецелевого использования опиоидов.

Клиническое применение пептидов по-прежнему сопряжено с трудностями. Несмотря на недавние значительные успехи в идентификации аналогов опиоидных пептидов и с многообещающим эффектом *in vivo*, на рынке пока нет опиоидных лекарственных средств пептидной структуры. Они требуют эндOLUMбального или интрацеребровентрикулярного введения в ЦНС, поскольку не могут пересечь гематоэнцефалический барьер. Для потенциального использования опиоидных пептидов в качестве лекарственных средств должен быть найден способ сохранения их активности после их системного введения (орального или парентерального).

Другие рецепторы

Низкие дозы опиоидов могут активировать опиоидные мю-рецепторы в триггерной зоне хеморецептора. Стимуляция этих рецепторов, в особенности первой дозой, вызывает тошноту и рвоту. Некоторые опиоиды блокируют рецепторы в центре кашлевого рефлекса, что позволяет применять их как средство от кашля.

Опиоидная стимуляция мю-рецептора в триггерной зоне хеморецептора вызывает тошноту, а в ЦНС, наоборот, предотвращает. Разделение мю-рецепторов гематоэнцефалическим барьером и их противоположное влияние на рвоту объясняют, почему малые дозы опиоидов вызывают тошноту и рвоту, а высокие — предотвращают.

Например, при высокой концентрации опиоидов в большом круге кровообращения или при использовании более липофильного препарата, подобного фентанилу, большее количество опиоидов пересечет ГЭБ, вызывая противорвотный эффект мю-рецепторов мозга и тем самым компенсируя рвотные позывы, вызванные активацией мю-рецепторов вне мозга.

Механизм действия опиоидов

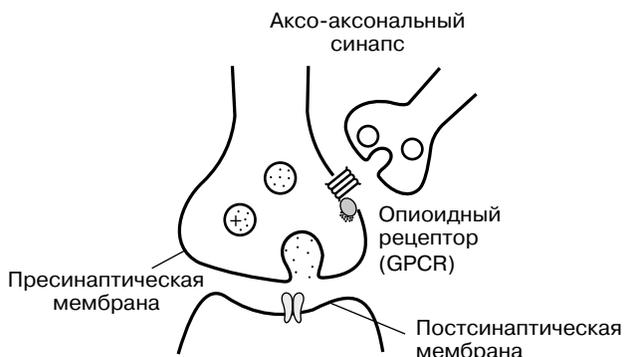
Эндогенные опиоиды являются предсинаптическими тормозными нейромедиаторами, ингибирующими выделение других нейромедиаторов. Опиаты и опиоидные пептиды тормозят передачу сигналов нервными клетками, либо ингибируя постсинаптическое возбуждение клеток, либо снижая предсинаптическое выделение эффекторных нейромедиаторов.

Эффективная связь между нейронами мозга необходима для нормальной работы нервной системы. Обработка информации внутри мозга производится при помощи синаптических связей между нейронами, где молекулы нейромедиаторов, выделяемые предсинаптическими нервными окончаниями, стимулируют постсинаптические клетки.

Синаптическая передача инициируется притоком Ca^{2+} по кальциевым каналам предсинаптических нервных окончаний. Возьмем для примера L-глутаматный нейрон. L-глутамат — это важный эффекторный нейромедиатор в ЦНС. Когда L-глутамат выделяется в синаптическую щель, он связывается с глутаматным рецептором постсинаптического нейрона. Это приводит к изменению мембранного потенциала и заставляет постсинаптический нейрон создать потенциал действия, который вызывает выброс нейромедиаторов из второго нейрона в следующую синаптическую щель.

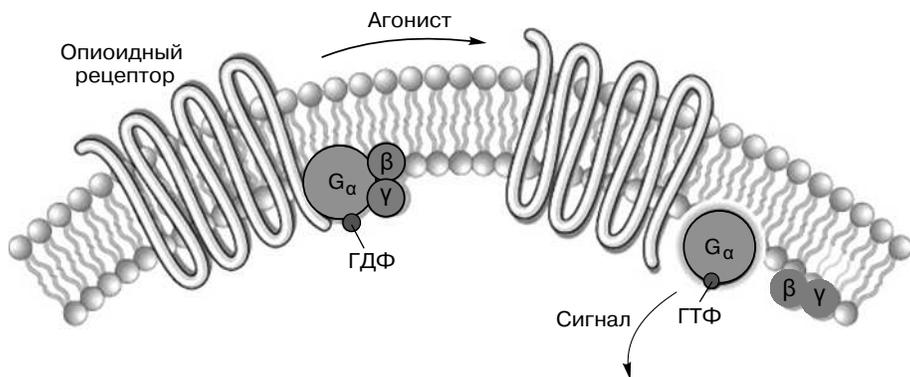
Можно сказать, что синапс трансформирует электрический сигнал (потенциал действия) в химический сигнал в виде выброса нейромедиаторов, а когда медиатор связывается с постсинаптическим рецептором, трансформирует сигнал обратно в электрическую форму, в то время как заряженные ионы поступают в постсинаптический нейрон или покидают его.

На многих участках ЦНС нервные окончания, содержащие опиоидные пептиды, могут формировать аксо-аксональные синапсы:



Второй аксон выбрасывает из везикул тормозной нейромедиатор эндорфин, предназначенный для связывания с пресинаптическим опиоидным рецептором. Опиоиды являются лигандами опиоидных рецепторов, принадлежащих к группе рецепторов, сопряженных с G-протеинами (GPCR).

Каждый G-протеин представляет собой гетеротример, состоящий из трех (α -, β - и γ -) субъединиц. Как правило, α -субъединица связывает G-протеин с рецептором:



Когда тело чувствует боль, выбрасываются эндорфины и связываются с рецепторами. Опиоидные препараты, имитируя действие эндорфинов, связываются с теми же рецепторами. При этом происходит активация G-протеина: он фосфорилируется (ГДФ заменяется на ГТФ) и от него отделяются β - и γ -субъединицы. β - γ -Димер напрямую связывается с кальциевыми каналами в синаптической мембране и ингибирует их, блокируя отправку сигнала, деполяризацию и реполяризацию, а активированный G-протеин, состоящий из ГТФ и α -субъединицы, открывает калиевый ионный канал.

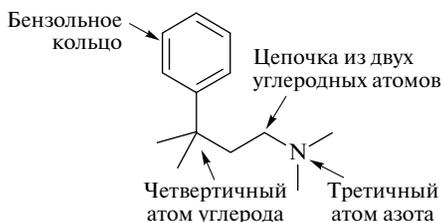
Таким образом активация G-протеина оказывает два хорошо изученных воздействия на нейроны:

- блокируются потенциалозависимые кальциевые каналы и ингибируются поступления Ca^{2+} в пресинаптические нервные окончания, что снижает выброс нейромодуляторов в синаптическое окончание;
- открываются калиевые каналы, что приводит к гиперполяризации нейронов и снижает возможность создания потенциала действия; сигналы нервных клеток тем самым временно блокируются, оказывая болеутоляющий эффект.

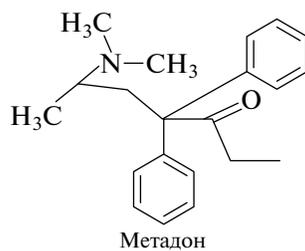
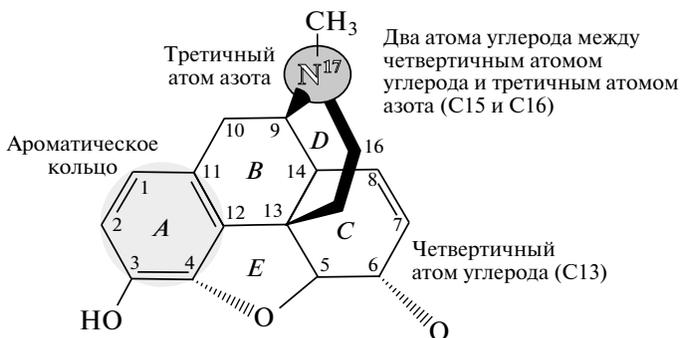
Общий эффект — снижение возбудимости нейронных клеток.

Правило морфина (фармакофор)

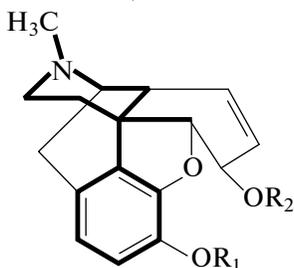
Почти все опиаты и опиоиды объединяют общие структурные особенности, известные как «правило морфина». Согласно этому правилу, соединение, действие которого сходно с морфином, должно содержать бензольное кольцо, четвертичный атом углерода, цепочку из двух углеродных атомов и третичный атом азота:



Вот, например, как можно представить ключевые элементы опиоидного фармакофора в меперидине, декстропропоксифене и метадоне:

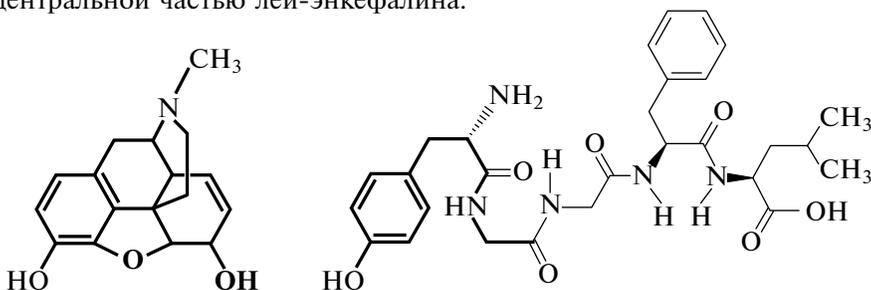


Морфин содержит и кислую фенольную группу, и основную третичную аминную группу. Но поскольку аминная группа обладает намного большей основной силой, чем фенольная группа кислоты, морфин и большинство наркотических анальгетиков являются основными соединениями как фармацевтически (с точки зрения дозировок), так и физиологически. Поэтому при физиологических значениях pH морфин существует в виде катиона и легко образует соли с кислотами (коммерческие продукты — сульфатные и хлоридные соли).

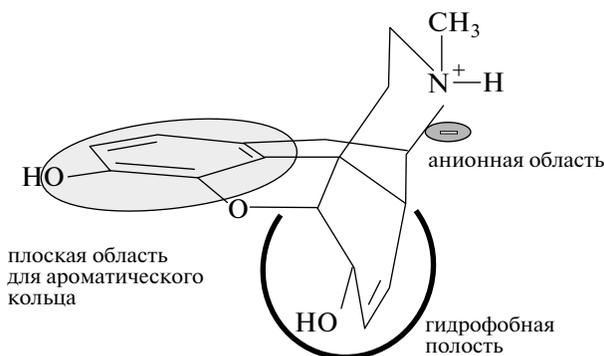


Морфин ($R_1 = R_2 = -H$)
 Кодеин ($R_1 = -CH_3, R_2 = -H$)
 Героин ($R_1 = R_2 = -COCH_3$)

Сравнение кристаллической структуры морфина и лей-энкефалина показывает высокую степень их подобия (в том числе четыре смежные связи, их 3D-ориентация). Это значит, что остов морфина имеет сходство с центральной частью лей-энкефалина.



Так схематично можно представить, как происходит соединение молекулы морфина с опиоидным рецептором:



Важное значение имеют три области: плоская область, куда помещается плоское неполярное ароматическое кольцо (кольцо *A* в морфине); гидрофобная полость, которая принимает перпендикулярное кольцо (кольцо *C* в молекуле морфина); и анионная область, где происходит полярное взаимодействие с третичной аминной группой.

Влияние структуры на активность препарата

Ароматическое кольцо *A* с гидроксильной группой в положении 3 (С3 — фенольная группа) необходимо для связывания с рецептором и, следовательно, имеет большое значение для анальгетической активности. Удаление ОН-группы при С3 снижает анальгетическую активность в 10 раз. Замена этой группы на другую тоже приводит к снижению активности (табл. 18.3). Например этерификация ОН-группы снижает наркотическую анальгетическую активность. Так, в кодеине, где ОН-группа заменяется метоксильной группой, $-\text{OCH}_3$, остается лишь 15% от активности морфина (но при этом кодеин обладает очень полезным противокашлевым эффектом). Группы крупнее метоксильной понижают активность кардинальным образом.

Замещение радикалов при азоте (табл. 18.4) тоже оказывает различное влияние на активность ЛС:

- $\text{R} = -\text{H}$: обычно неактивны.
- $\text{R} = -\text{CH}_3$: морфиноподобные агонисты; рецепторы: μ ++++, κ +.
- Маленькие алкильные группы: κ -агонисты/ μ -антагонисты.
- Арил-алкилы: морфиноподобные.

Рвотные и противорвотные средства

Аналог морфина, апоморфин, применяется как рвотное средство при необходимости быстрого удаления из желудка ядовитых веществ и недоброкачественных продуктов питания (при невозможности проведения промывания желудка). Вызывает рвоту центрального происхождения. Возбуждает дофаминовые D_2 -рецепторы триггерной зоны рвотного центра. Действие наступает через несколько минут после подкожной инъекции.

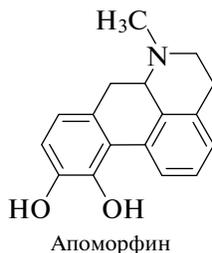


Таблица 18.3

Влияние положения и вида радикала на анальгетическую активность

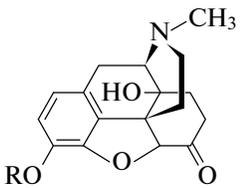
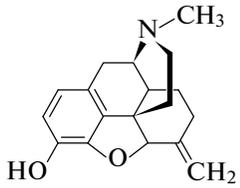
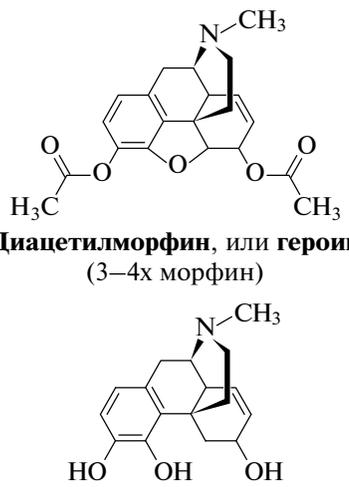
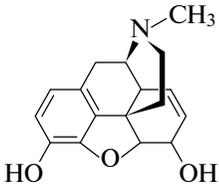
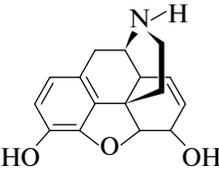
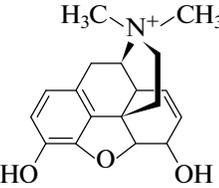
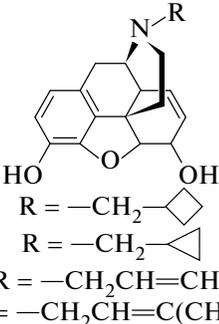
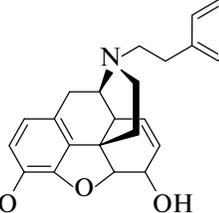
Структура молекулы	Влияние на анальгетическую активность
 <p>Оксиморфон (10x морфин) R = —H Оксикодон (~ морфин) R = —CH₃</p>	<p>В морфине эфирный кислород у С6 и двойная связь при С7—С8 не влияют на анальгетическую активность, так как не участвуют в связывании с рецепторами. Таким образом, их устранение положительно сказывается на активности. Оксидация С6 морфина до кетона не оказывает значительного влияния на анальгетическую активность, если не сопряжена с ослаблением двойной связи при С7—С8</p>
 <p>6-Метилен-дигидроморфин (80x морфин)</p>	<p>Этерификация С6 с помощью относительно небольшой алкильной группы повышает анальгетическую активность благодаря повышенной липофильности этих соединений и более легкому проникновению в ЦНС. Если —ОН при С6 замещается метилом, активность полученного аналога превышает активность морфина в 80 раз. Добавление 14-ета-ОН приводит к кардинальному повышению активности в дигидроморфиновой серии.</p>
 <p>Диацетилморфин, или героин (3—4x морфин)</p> <p>0,1x эффективности морфина</p>	<p>Этерификация —ОН при С3, как правило, лишь незначительно повышает активность. Ацетилирование обеих спиртовых групп при С3 и С6 приводит к образованию героина, более липофильного и более активного соединения. Основным фактором, повышающим анальгетическую активность, является повышенная липофильность и распространение по ЦНС</p>

Таблица 18.4

Влияние радикала при атоме азота на анальгетическую активность

Структура молекулы	Влияние на анальгетическую активность
	<p>Морфин — это третичный амин с метильной группой у азота (>N-CH_3). Метильная группа — оптимальный заместитель для достижения агонистической активности. Такие соединения обычно являются мощными морфиноподобными анальгетиками и имеют все нежелательные побочные эффекты, свойственные морфину (угнетение дыхания, физическая зависимость и толерантность).</p>
	<p>Вторичные амины (>NH) обычно неактивны. Если третичный амин морфина метаболизируется в норморфин путем N-деалкилирования, анальгетический эффект понижается на 75% и риск зависимости также снижается.</p>
	<p>Четвертичные производные аммония, подобные N,N-метилморфину, не имеют анальгетического эффекта, поскольку являются протонированными и не могут пересечь ГЭБ, но вызывают значительный эффект, подобный яду кураре.</p>
 <p>R = $-\text{CH}_2$-</p> <p>R = $-\text{CH}_2$-</p> <p>R = $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$</p> <p>R = $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$</p>	<p>Замещение азота маленькими алкильными группами из 3–5 атомов углерода (например, циклопропилметил, циклобутилметил, аллил, диметилаллил) приводит к появлению мю-антагонистической и иногда каппа-агонистической активности у соединений, подобных пентазоцину. Иногда такие соединения являются чистыми опиоидными антагонистами.</p>
	<p>При наличии более крупных арил-алкильных групп у азота, например бета-фенилэтила ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2-$), снова появляется типичный для морфиноподобных соединений мю-агонистический эффект. Замена метила на фенилэтил приводит к 14-кратному повышению активности по сравнению с морфином. Эта липофильная группа связывается с дополнительной агонистической точкой рецептора.</p>

Классификация опиоидов

Молекулу морфина подвергали многочисленным изменениям в попытке создать вещества с меньшим количеством негативных эффектов, не вызывающие привыкания, толерантности и угнетения дыхательной функции, при этом сохраняющие морфиноподобный эффект. В результате получили полусинтетические производные естественных опиатов и серии синтетических опиоидов. Классифицируют опиоиды следующим образом.

1. Опиаты:

- Естественные — морфин, кодеин, тебаин.
- Полусинтетические производные — героин, гидроморфон, гидроксон, бупренорфин, оксикодон.

2. Синтетические опиоиды:

- Морфинановая серия — левофанол, буторфанол.
- Дифенилпропиламинная серия — метадон.
- Бензоморфинановая серия — пентазоцин.
- Фенилпиперидиновая серия — меперидин, фентанил, суфентанил, альфентанил.
- Дифенилпропиламины.

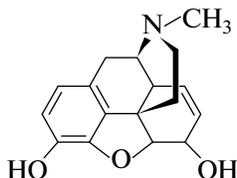
Опиаты

Естественные опиаты

Опиаты содержат типичное для морфина ароматическое кольцо. В эту группу входят естественные алкалоиды (морфин, кодеин и тебаин), содержащиеся в опиуме, и их полусинтетические производные.

Морфин

Морфин является основным компонентом опиума, и его амфотерная природа используется для выделения морфина из опиума.



Опий смешивают с водой, затем добавляют кальция гидроксид. В щелочной среде (рН 12) морфин образует водорастворимую фенолятную кальциевую соль, в то время как остальные алкалоиды опиума из ионизированной водорастворимой формы переходят в неионизированную, нерастворимую в воде форму.

Морфин — единственный фенольный алкалоид. Его фенольная группа важна для связывания с рецепторами.

Морфин имеет ограниченную биодоступность после перорального приема из-за сильного пресистемного метаболизма с коротким периодом полувыведения (2–3 ч). Все метаболиты морфина неактивны. Сопряжение групп фенольных спиртов происходит быстро. Морфин также мо-

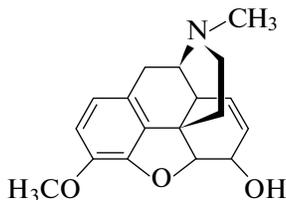
жет метаболизироваться путем *o*-метилирования в кодеин (второстепенный метаболит). Поэтому 60 мг морфина, принимаемого перорально, равносильны 10 мг, введенным внутримышечно.

Обезболивающий эффект перорально введенного морфина может быть таким же, как и при парентеральном введении, если назначены правильные дозы. При пероральном приеме начальная доза морфина обычно составляет 60 мг с последующими поддерживающими дозами по 20–30 мг каждые 4 ч. Зависимость от введения морфина пероральным путем в клинических условиях, как правило, не возникает. Передозировка морфина, как и всех опиоидных агонистов, может быть нейтрализована налоксоном.

Морфин обладает высоким аддиктивным (от англ. *addiction* — склонность, пагубная привычка) потенциалом и вызывает сильное угнетение дыхательной функции. Несмотря на это, морфин является высокоэффективным анальгетиком и считается золотым стандартом в качестве обезболивающего средства при сильной боли. Он вызывает запор, локальное высвобождение гистамина в месте инъекции и не является эффективным средством от кашля.

Кодеин

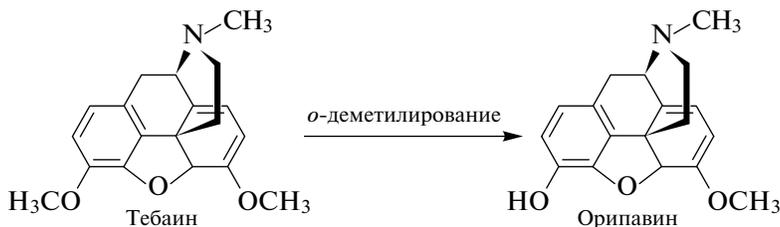
Кодеин также является опиоидным алкалоидом. В нем нет фенольного спирта, поэтому он не обладает кислотными свойствами.



Этот фенол важен для связывания с рецепторами, поэтому кодеин имеет низкое сродство к морфиновым рецепторам. Кодеин обладает ~20% анальгетической активности морфина. Его активность возникает в результате метаболизма, через *o*-деалкилирование до морфина. Кодеин является противокашлевым средством.

Тебаин

Тебаина в опиоиде содержится не более 1–2%. Он *o*-метилируется в орипавин, т. е. является предшественником эндогенных морфина и кодеина.



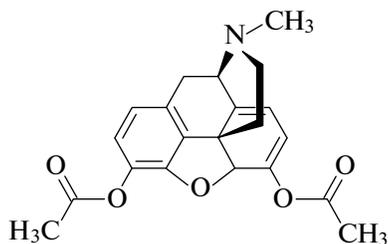
Как и орипавин, тебаин содержит диеновый углеводород. Хотя его анальгетическая активность сопоставима с морфином, тебаин не используется клинически из-за его крайне высокой токсичности и низкого терапевтического индекса.

Тебаин и орипавин более токсичны, чем морфин. По сравнению с морфином для тебаина были зарегистрированы более низкие значения LD_{50} как при пероральном, так и при парентеральном приемах. Тебаин оказывает стимулирующее, а не депрессивное действие. В больших дозах он вызывает судороги, похожие на симптомы отравления стрихнином.

Полусинтетические производные морфина

Героин

Героин является полусинтетическим (диацетилэфирным) производным морфина. В 1898–1923 гг. героин свободно продавался сначала как средство от кашля (до 1911 г.), а затем — в качестве обезболивающего. Поскольку дозы были небольшими, такие частые побочные эффекты морфина, как тошнота и запор, не наблюдались. Предполагалось, что использование героина поможет избежать возникновения зависимости, поэтому новый препарат называли «героем».

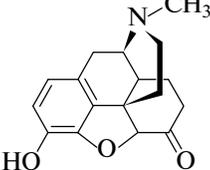
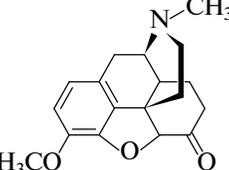
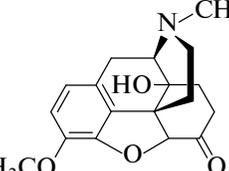
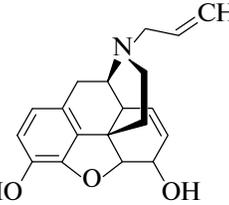


Героин — это наркотическое вещество, которым очень часто злоупотребляют. Он хорошо растворяется в липидах мембран клеток и имеет гораздо большую липофильность ($\log P \sim 2$), чем морфин ($\log P = 0,87$), поэтому после инъекции его концентрация в головном мозге увеличивается гораздо быстрее по сравнению с морфином.

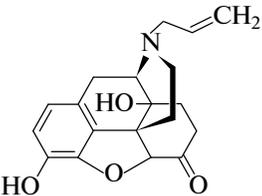
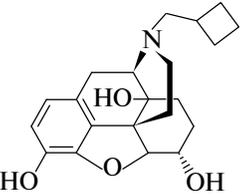
Хотя морфин и является эффективным анальгетиком, он проникает в мозг с трудом и в очень малом количестве (на пределе количественного определения). Замещение одной из гидроксильных групп в молекуле морфина (кодеин) повышает жирорастворимость и значительно увеличивает его поглощение мозгом. Последующее замещение с образованием диацетилморфина (героин) приводит к значительному повышению липофильности и дальнейшему повышению интенсивности проникновения в мозг. Однако, попав в мозг, диацетилморфин быстро метаболизируется до 6-ацетилморфина, а затем снова до морфина и именно в этой форме взаимодействует с опиоидными рецепторами головного мозга. Таким образом, героин действует как пролекарство для морфина в ЦНС. Он быстро проникает в мозг, вызывает очень сильное удовольствие, которого жаждет героиновый наркоман, но, по сути, действует как морфин. После обратного превращения в морфин он снова становится полярным, не может проникнуть сквозь ГЭБ и фактически блокируется внутри ЦНС, сохраняясь там в значительной концентрации даже после снижения содержания героина и его метаболитов в плазме. Описание других производных морфина представлено в табл. 18.5.

Таблица 18.5

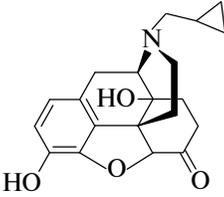
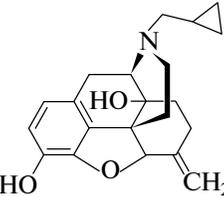
Полусинтетические производные морфина

Название. Структурная формула	Описание
<p>Гидроморфон</p> 	<p>Относится к морфиновой серии, так как имеет свободную фенольную группу при С3. В его названии есть слово «гидро-», потому что двойная связь в кольце С гидрирована, и «-он», потому что —ОН при С6 окисляется до кетона. Оба эти изменения повышают липофильность препарата и соответственно его эффективность. Доза уменьшается до 2–4 мг по сравнению с 10 мг морфина. Побочные эффекты, свойственные морфину, усиливаются (угнетение дыхания, высокий риск зависимости, развитие толерантности)</p>
<p>Гидрокодон</p> 	<p>Достаточно сильный опиоид, подходящий для перорального применения. Эффективнее кодеина: доза в 15 мг соответствует 10 мг морфина. Риск возникновения зависимости оценивается как средний. Используется при острой или хронической боли как комбинированное лекарственное средство вместе с парацетамолом. В сочетании с антигистаминными или антихолинергическими препаратами применяется как средство от кашля</p>
<p>Оксикодон</p> 	<p>Достаточно сильный полусинтетический опиоид, подходящий для перорального применения, который широко используется для снятия острой или хронической боли средней или достаточно высокой тяжести. Несет огромный риск злоупотребления, так как не уступает по силе героину и оказывает такое же влияние на нервную систему. Поставляется в форме таблеток. При резком прекращении его применения после длительного использования может возникнуть абстинентный синдром</p>
<p>Налорфин</p> 	<p>Полусинтетическое производное морфина с аллильной группой на азоте. Опиоидный каппа-агонист/мю-антагонист. Первый опиоидный агент, обладающий признанным антагонистическим действием. На мю-рецепторе оказывает антагонистическое действие: уменьшает анальгетический эффект морфина и его аналогов, ослабляет вызываемое ими угнетение дыхания и снижение артериального давления, предупреждает нарушение ритма сердца и изменение тонуса гладкой мускулатуры. На каппа-рецепторы оказывает анальгетический эффект, как и морфин, т. е. является его агонистом</p>

Продолжение таблицы 18.5

Название. Структурная формула	Описание
	<p>К сожалению, примерно у 20% пациентов, использующих его в качестве анальгетика, вызывает психомиметические побочные эффекты (странные сны, галлюцинации и нарушения сна). Поэтому как анальгетик его не применяют, но используют ради антагонистического действия.</p> <p>В течение многих лет использовался как противоядие при передозировке опиоидов. Может конкурировать с более сильными опиоидами и вызывать абстинентный синдром у пациентов, применявших агонисты мю-рецепторов</p>
<p>Налоксон (N-аллил-нороксиморфон)</p> 	<p>N-Аллильное производное оксиморфона. Небольшая алкильная группа на азоте делает его антагонистом (каппа-антагонистом). Это чистый наркотический антагонист, используемый для полной или частичной нейтрализации передозировки опиоидов и ее симптомов, включая угнетение дыхания. Отменяет все действия опиоидов, а у людей, зависимых от опиоидов, быстро вызывает абстинентный синдром. Хорошо всасывается при пероральном приеме, но быстро разрушается (период полураспада около 1 ч), проявляя лишь 1/50 от активности при парентеральном введении.</p> <p>Налоксон использовался для поддержки бывших наркоманов. Пока этот антагонист присутствовал в организме, пациент сохранял устойчивость к опиоидам. Невысокая эффективность при пероральном приеме и очень короткая продолжительность действия налоксона стимулировали поиск более мощного и чистого антагониста, лишённого этих недостатков</p>
<p>Налбуфин</p> 	<p>Содержит циклобутилметильную группу на азоте, которая приводит к созданию соединения смешанного действия — каппа-агониста/мю-антагониста. Доза в 10 мг эквивалентна 10 мг морфина. Анальгетическая активность также сходна с морфиновой, но с улучшенным профилем побочных эффектов.</p> <p>Обладает небольшим потенциалом злоупотребления, вызывает легкое угнетение дыхания и оказывает небольшое воздействие на сигма-рецепторы. Используется в инъекционной лекарственной форме. Вселяет большую надежду, что возможно производство и продажа ЛС со смешанной агонист-антагонистической активностью, потенциально приводящей к снижению зависимости от опиоидов</p>

Окончание таблицы 18.5

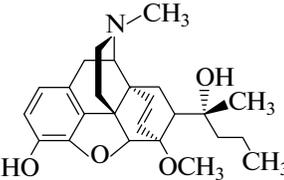
Название. Структурная формула	Описание
<p>Налтрексон</p> 	<p>Производное оксиморфона, чистый антагонист всех опиоидных рецепторов. Эффективен при пероральном применении и имеет большую продолжительность действия.</p> <p>Используется для лечения бывших наркоманов во время реабилитации. Пока он содержится в организме пациентов, они невосприимчивы к воздействию героина. Применяется перорально: 50 мг в день, 100 мг через день или 150 мг каждые три дня. Был одобрен и для лечения алкоголизма, так как помогает воздержанию и уменьшает потребление алкоголя</p>
<p>Налмефен</p> 	<p>Типичный кетон в кольце С замещен метиленовой группой =CH₂.</p> <p>Является еще одним чистым антагонистом с длительным периодом полураспада (10,8 ч), что делает его очень полезным для пациентов с передозировкой агонистов длительного действия, таких как метадон. Устраняет проблему повторной наркотизации. Используется также в лечении послеоперационного опиоидного угнетения дыхания</p>

Производные тебаина

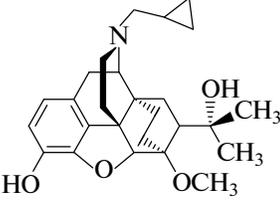
Производные тебаина (орипавины с жестким кольцом, табл. 18.6) позволяют добиться самого кардинального повышения эффективности. Хотя жесткость С-кольца способствует повышению опиоидной активности, липофильный заместитель при С7 также важен и желателен для достижения высокой опиоидной активности.

Таблица 18.6

Полусинтетические производные тебаина

Название. Структурная формула	Описание
<p>Эторфин</p> 	<p>Эффективность этого анальгетика в 6000 раз выше, чем у морфина, потому что он в 300 раз более липофилен и его сродство к опиоидным рецепторам в 20 раз сильнее.</p> <p>Повышенная активность по сравнению с морфином обусловлена сочетанием более легкого проникновения через ГЭБ благодаря повышенной липофильности и улучшенным взаимодействием с точками связывания рецепторов.</p> <p>Используется в ветеринарной медицине для имобилизации крупных животных</p>

Окончание таблицы 18.6

Название. Структурная формула	Описание
<p style="text-align: center;">Бупренорфин</p>  <p>The chemical structure of Buprenorphine is shown. It features a pentacyclic core consisting of a benzene ring fused to a five-membered ring containing an oxygen atom, which is further fused to a six-membered ring containing a nitrogen atom. The nitrogen atom is substituted with a propyl group. The six-membered ring has two methyl groups (CH₃) and a hydroxyl group (OH) attached to it. The benzene ring has a hydroxyl group (HO) at the 3-position and a methoxy group (OCH₃) at the 6-position.</p>	<p>Опиоид длительного действия. Из-за небольшого заместителя на азоте обладает смешанным агонистическим-антагонистическим воздействием и считается частичным агонистом опиоидных мю-рецепторов и антагонистом опиоидных kappa- и дельта-рецепторов.</p> <p>В 25–50 раз эффективнее морфина, имеет большую продолжительность действия, не вызывает тяжелого угнетения дыхания и обладает низким аддиктивным потенциалом. При связывании с рецептором молекула бупренорфина активирует его лишь частично в отличие от полных агонистов (морфина).</p> <p>Обладает очень высоким сродством к связыванию с мю-рецептором, так что антагонисты опиоидных рецепторов (наллоксон) лишь частично нивелируют его эффекты. Это затрудняет нейтрализацию передозировки даже с помощью налоксона.</p> <p>За счет тесного связывания с мю-рецепторами и очень медленной диссоциации обладает большей продолжительностью действия, но низкой активностью. Вызывает ощущение ясности ума. У него меньше побочных эффектов, очень редко приводит к абстинентному синдрому (при отсутствии сильной зависимости от других опиоидов), но может вызывать толерантность и зависимость.</p> <p>Подавляет абстинентный синдром у лиц, страдающих от отмены опиоидов. Эффективно блокирует эффект высоких доз героина. По этим причинам в 2001 г. бупренорфин был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для использования при опиоидной отмене</p>

Теории связывания с мю-рецепторами

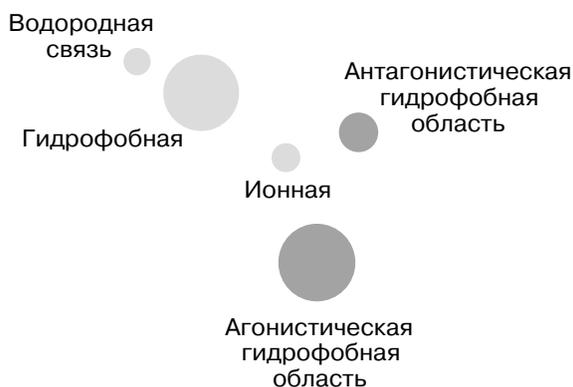
Согласно гипотезе Беккета–Кейси (1954), опиоидные рецепторы содержат: липофильный участок, взаимодействующий с ароматическим кольцом А; ионный участок, взаимодействующий с аминным азотом, который протонируется при физиологическом значении pH; участок, связывающийся с водородом, который взаимодействует со всей фенольной группой; и полую область, которая принимает два атома углерода, расположенные между четвертичным углеродом и третичным азотом (C15 и C16).

Эта модель связывания поддерживает идею о том, что опиоидные соединения с жесткой структурой связываются с рецепторами одинаковым

образом, вызывая анальгетический эффект. Однако эта модель не объясняет, почему изменение N-заместителя может привести к изменениям наблюдаемой агонистической/антагонистической активности. Портогезе представил бимодальную модель связывания рецепторов. Эта модель предполагает, что опиоидные рецепторы имеют дополнительные участки гидрофобного связывания, которые вызывают агонистическую или антагонистическую активность, и что активность жестких опиоидных соединений может быть повышена с помощью замещения в ароматическом кольце (C14).

Бимодальное связывание рецепторов

Опиатные рецепторы могут существовать в двух конформациях: агонист и антагонист. Липофильный участок, который взаимодействует с ароматическим кольцом *A*, и ионный участок, который взаимодействует с аминным азотом, доступны для связывания в любой конформации опиатного рецептора.

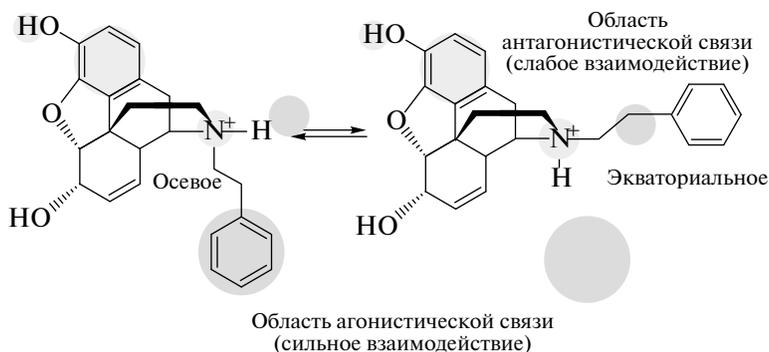


Кроме того, на рецепторе имеется особый участок для связывания с агонистом, в котором кольцо *F* сильных агонистов может связываться с крупной липофильной заместительной группой на азоте. Как агонисты, так и антагонисты связываются с участком гидрофобного связывания, а соседний участок водородной связи предназначен для связи со спиртовой группой. Но только чистые агонисты способны поворачивать N-заместитель и достигать расположенного глубже в рецепторе участка связывания с агонистом.

Модели связывания для сильного агониста

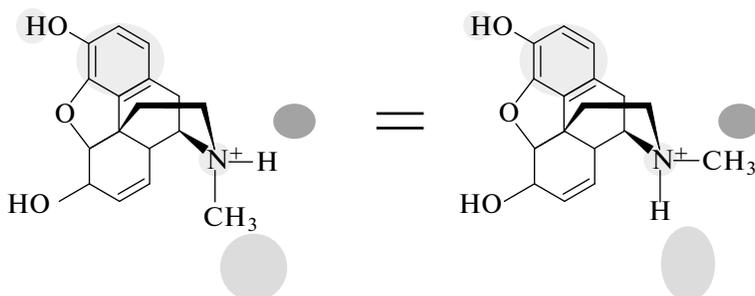
Связывание агониста с этим участком стабилизирует агонистическую конформацию рецептора. N-фенетилморфин — чистый агонист с повышенной активностью. Это обусловлено тем, что фенетильный заместитель находится на правильном расстоянии для связывания с агонистической областью. Он не связывается с антагонистической областью, посколь-

ку ароматическое кольцо выталкивается за пределы полости, содержащей антагонистическую область.



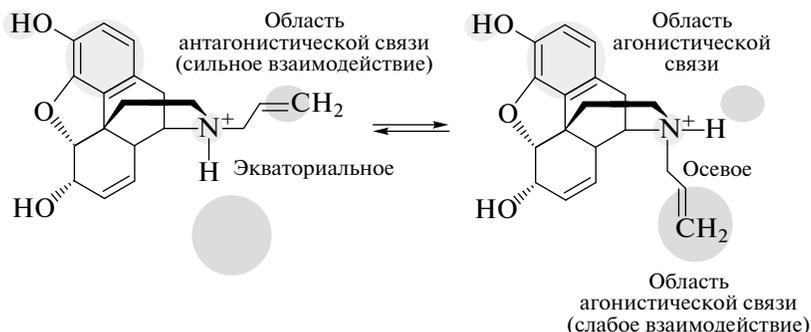
Модели связывания для морфина

Морфин не достигает ни одной из дополнительных областей гидрофобного связывания. Это объясняет, почему небольшие изменения в структуре, такие как замена N-метила на N-аллильную группу, превращают молекулу из агониста в антагониста.



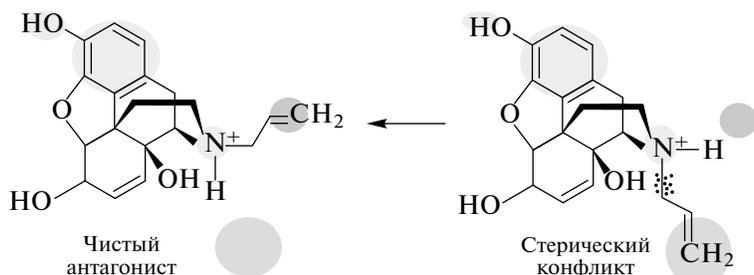
Модели связывания для агонистов/антагонистов смешанного действия

Аллильная группа в N-аллилморфине хорошо связывается с антагонистической областью и вступает в слабое взаимодействие с агонистической областью. Следовательно, опиоиды с аллильной группой являются антагонистами со слабыми агонистическими свойствами.



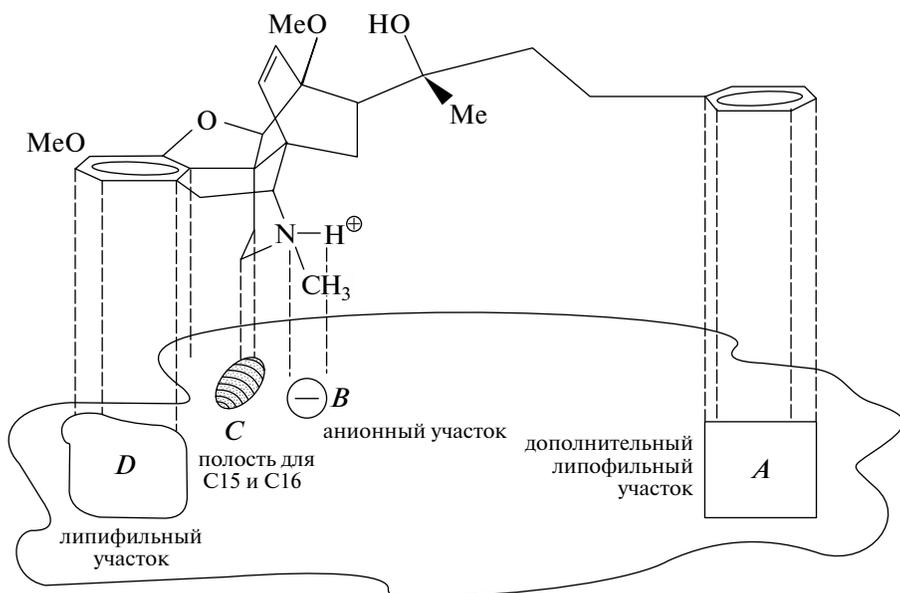
Влияние группы –ОН при С14

Эта заместительная группа может вносить вклад в чистую антагонистическую активность, вызывая стерический конфликт с заместителем на азоте и заставляя его связываться с областью антагониста.



Связывание опиоида орипавинового типа с мю-рецептором

Модель Беккета и Кейси была расширена для объяснения повышенной активности аналогов орипавина, таких как эторфин. Повышенное сродство орипавинов к опиоидному рецептору происходит из-за дополнительных взаимодействий между лекарственным средством и рецептором.



Участок *D* является плоским, гидрофобным, располагается рядом с участком водородной связи для фенольной группы в положении С3 на кольце *A*, поэтому этот участок связывается с кольцом *A* морфина.

Участок *C* — полость, в которую помещается С15 морфина.

Участок *B* — анионный участок, который связывается с протонированным азотом пиридинового кольца (кольца *D*) морфина.

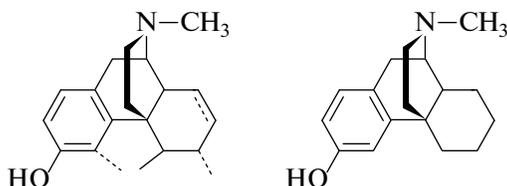
Участок *A* — дополнительный липильный участок, который связывается с фенильным кольцом на фенилаланине эндогенных опиоидных

пептидов, а также с более крупными липофильными заместителями, как в случае с орипавинами.

Синтетические опиоиды

Морфинаны

Морфинаны — чисто синтетические соединения. Морфинаны, впервые упомянутые Греве в 1946 г., по своей структуре подобны морфиновым аналогам, но в них отсутствуют кольцо *E*, встречающиеся в природных опиатах, группа —ОН при С6 и двойная связь при С7—С8, а также отсутствует эфирный мостик. Это значительно увеличивает их липофильность и коэффициент распределения, поэтому они легче проникают через ГЭБ, что приводит к увеличению эффективности. Все структурно-функциональные взаимосвязи морфина распространяются на эти соединения, поэтому введение 3–5 углеродных N-заместителей приводит к появлению агонистов/антагонистов смешанного действия (пентазоцин) или чисто наркотических антагонистов.

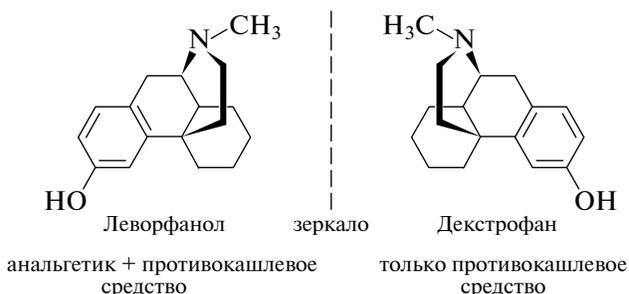


Однако в медицине используется всего несколько морфинанов, потому что у них мало преимуществ перед морфином.

Взаимосвязь «структура—активность» морфинанов аналогична морфинам:

- группа —ОН при С3 является оптимальной, а 3-метокси-группа — менее активна;
- заместитель азота обладает той же активностью, что и в морфинах, например N-аллил является антагонистом, подобным налорфину;
- никакие другие заместители не могут быть добавлены к кольцу *A*;
- кольцо *C* должно быть незамещенным.

Основным агонистом морфинанов является леворфанол.



Леворфанол используется для лечения сильной боли. Это мощный синтетический опиоидный анальгетик, предназначенный для лечения

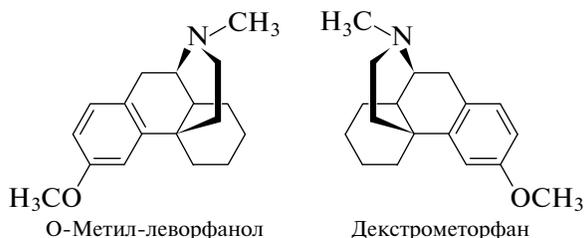
боли интенсивностью от умеренной до сильной или в качестве предоперационного средства.

На леворфанол распространяются структурно-функциональные взаимосвязи морфина, поэтому он является сильным агонистом мю-рецепторов со всеми побочными эффектами морфина. Поскольку заместители в кольце *C* удалены, как и эфирный мостик, это соединение имеет высокий коэффициент прохождения ГЭБ и высокую эффективность, в 45 раз выше, чем у морфина.

Декстрофан является правовращающим изомером леворфанола. Удивительно, но он обладает только противокашлевыми свойствами и не имеет обезболивающих свойств.

Декстрометорфан

Данная подгруппа морфинов представлена аналогами кодеина — производными леворфанола, содержащими метокси-группу в положении 3. В нее входят синтетические производные: *O*-метилированный леворфанол и его правовращающий изомер, декстрометорфан. Метилирование фенольной гидроксильной группы позволило усилить противокашлевое действие соединений.



Левовращающий изомер, *O*-метил-леворфанол, представляет собой лекарственное средство, схожее по своему действию с кодеином.

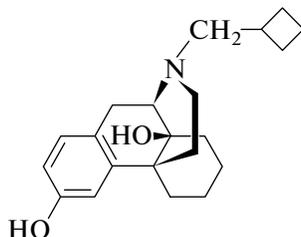
Правовращающий изомер, декстрометорфан, был запатентован в 1954 г. компанией Hoffmann-La Roche в качестве противокашлевого средства. Декстрометорфан проходит через гематоэнцефалический барьер и в отличие от *O*-метил-леворфанола активирует в кашлевом центре ЦНС только опиоидные сигма-рецепторы без воздействия на другие типы опиоидных рецепторов, тем самым подавляя исключительно кашлевой рефлекс. Это ЛС зарекомендовало себя как безопасное и эффективное средство, не вызывающее седативного эффекта и привыкания при применении в рекомендованных дозах. В организме декстрометорфан метаболизируется до декстрорфана, который также не обладает опиоидной активностью. Декстрометорфан имеет низкий наркотический потенциал и по силе противокашлевого эффекта сравним с кодеином. При этом он не вызывает типичных для опиоидных препаратов побочных эффектов, что сделало его крайне популярным противокашлевым лекарственным средством: он входит в состав более 125 лекарственных препаратов от кашля и простуды.

Данный пример доказывает большое значение стереохимии в проявлении лекарственного действия изомеров различных соединений.

В настоящее время считается, что декстрометорфан может быть также использован в качестве обезболивающего средства для купирования боли у онкологических больных. Согласно некоторым исследованиям, декстрометорфан в больших дозах модулирует нейропатическую боль и способен защитить онкологических больных от нейротоксических эффектов, вызванных химиотерапией.

Буторфанол

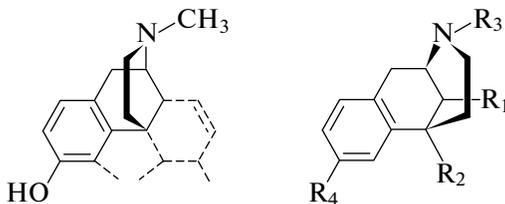
Замещение на азоте метильной группы циклобутилметильной вызывает смешанную агонистическую/антагонистическую активность.



Буторфанол является антагонистом мю-рецепторов и мощным кап-па-анальгетиком с повышенной активностью по сравнению с морфином (2 мг = 10 мг морфина). Он не оказывает значительного воздействия на сигма-рецепторы, поэтому не вызывает большого количества психотомиметических побочных эффектов. Из-за интенсивного печеночного пресистемного метаболизма он не применяется перорально. Может применяться инъекционным путем, но в основном используется в форме назального спрея для лечения умеренной или сильной боли.

Бензоморфаны

Синтетические опиоиды бензоморфаны начали использоваться в 1960 г. По структуре они подобны морфиновым аналогам, но в них отсутствуют кольца *C* и *E*, встречающиеся в природных опиоидах. На бензоморфаны распространяются структурно-функциональные взаимосвязи морфинов.



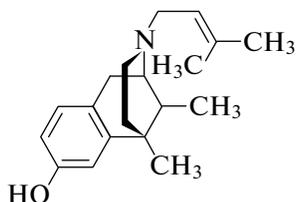
Метил и большие группы на азоте, такие как 2-фенилэтил, дают сильные морфиноподобные соединения. Интересными веществами в этом классе являются соединения с небольшими, от 3 до 5, углеродными заместителями при атоме азота, которые приводят к образованию аналогов с более высоким соотношением агонистических/антагонистических свойств.

R_1 и R_2 представлены небольшими алкильными группами (обычно метильными). Чтобы аналог имел агонистическую активность, R_2 должен быть

альфа-группой. R_1 может быть альфа (*цис*-), что приводит к появлению аналогов с активностью, подобной морфину, или бета (*транс*-), что позволяет получить соединения в 4–30 раз активнее морфина. В отличие от альфа-веществ бета-вещества вызывают неблагоприятные эффекты и развитие зависимости. R_4 должна представлять собой либо –ОН, либо метоксигруппу.

Пентазоцин

Имеет N-метилаллилный заместитель и является первым клинически важным каппа-агонистом. Это соединение служит прототипом для каппа-агонистов.



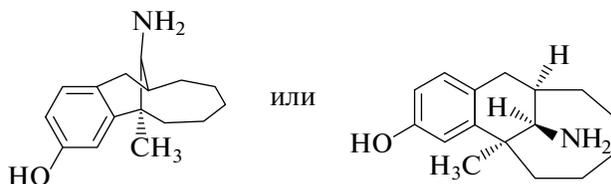
Это мощный агонист каппа-рецепторов и, как правило, слабый антагонист μ -рецептора морфина или агонист/антагонист смешанного действия.

Анальгезия, которую производит пентазоцин, называется спинальной анальгезией и осуществляется на каппа-рецепторах. Для μ -рецепторов он является слабым агонистом или даже антагонистом. Из-за этого антагонистического действия он ускоряет наступление симптомов абстиненции у людей, зависимых от героина. Пентазоцин вызывает угнетение дыхания, но при превышении определенной дозы еще большего угнетения дыхания не отмечается. Пентазоцин вызывает физическую зависимость, но не такую сильную, как некоторые μ -агонисты.

Были зафиксированы случаи его парентерального злоупотребления: таблетки измельчали и растворяли для инъекций. Чтобы снизить вероятность злоупотребления, производители стали добавлять в таблетки антагонист налоксон, но в количестве, недостаточном для отмены обезболивающего действия пентазоцина. При приеме таблеток внутрь антагонист метаболизируется, и пентазоцин вызывает анальгетический эффект. Если же таблетку размолоть, растворить и ввести внутривенно (при злоупотреблении наркотиками), то антагонист блокирует эйфорию и даже может ускорить симптомы абстиненции у опиоидных наркоманов.

Дезоцин

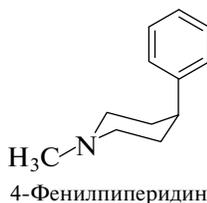
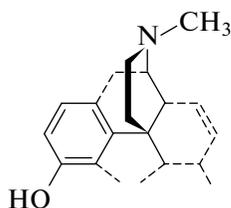
Сильнодействующий анальгетик, действующий как частичный каппа-агонист и частичный μ -агонист (агонист/антагонист смешанного действия) в дозировке 10 мг.



Это соединение с другой кольцевой системой, но может быть классифицировано как аналог бензоморфана. Дезоцин содержит 8-членное кольцо и также является первичным амином. Все предыдущие соединения были третичными аминами, а их N-деалкилированные соединения оказывались неактивными. Все остальные агонисты/антагонисты смешанного действия имели небольшие алкильные заместители с 3–5 атомами углерода на азоте. Хотя дезоцин является частичным агонистом опиоидных мю-рецепторов, его оборот не контролируется.

Фенилпиперидины

Меперидины — это простейшие опиоиды (4-фенилзамещенные пиперидины). Метилен, соединяющий фенил с пиперидином, удален. Схема замещения азота, используемая в предыдущих соединениях, в меперидинах не применяется. Независимо от заместителя при азоте, невозможно добиться ни наркотического антагонистического действия, ни каппа-агонистического действия.

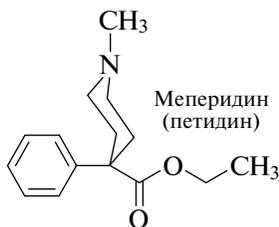


Эти соединения являются типичными морфиноподобными мю-агонистами и, следовательно, вызывают угнетение дыхания, физическую зависимость и т. д.

Соотношение «структура—активность» фенилпиперидинов

Соотношения структуры и активности 4-фенилпиперидинов довольно просты. Эфиры и «обратные эфиры» (продукты реакции перэтерификации) в С4 являются активными, как и простые кетоны. Пропил — оптимальная длина цепи для заместителя на С4 (исключая сложноэфирный кислород).

Фенильное кольцо при С4 необходимо для активности и должно быть в состоянии принять осевое положение (перпендикулярно ароматическому кольцу А) в качестве условия для связывания с рецептором. Добавление ОН-группы (аналогично морфину) усиливает активность. Эти типы аналогов называются бемидонами.



Меперидин (петидин) является прототипом фенилпиперидиновой группы опиоидов. Он обладает примерно $\frac{1}{7}$ эффективности морфина (~ 75 мг меперидина = 10 мг морфина). Короткая продолжительность действия обусловлена быстрым метаболизмом его эфира. Он биодоступен примерно на 40–60%, поэтому его эффективность при пероральном приеме составляет $\frac{1}{3}$ по сравнению с той же дозой, введенной парентерально. Тем не менее он имеет очень высокую липофильность и быстро пересекает ГЭБ. Меперидин быстро метаболизируется: сложный эфир гидролизуется до кислоты и может N-деалкилироваться до нормеперидина, который способен накапливаться в организме и вызывать токсические побочные эффекты. Эти метаболиты не являются анальгетиками, поэтому меперидин обладает относительно короткой продолжительностью действия.

На протяжении большей части XX в. многие врачи предпочитали меперидин другим опиоидам. В 1990-х гг. было много сообщений о наблюдаемом серотониновом синдроме у пациентов, принимавших меперидин. По-видимому, меперидин (и, вероятно, нормеперидин) ингибирует предсинаптический переносчик серотонина. Это объясняет хорошо описанное взаимодействие между меперидином и ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО), часто приводящее к летальному исходу. У постоянно принимающих ИМАО пациентов, которым назначают меперидин, может возникнуть серотонинергический криз, проявляющийся как возбуждение, гиперрефлексия, гипертермия и иногда смерть. Вследствие этого петидин используют только в стационаре.

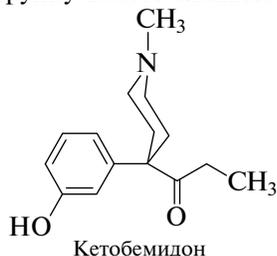
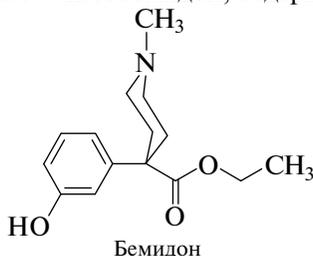
Молекула меперидина обладает чрезвычайной гибкостью благодаря свободному вращению вокруг сигма-связи. В отличие от жестких молекул, в которых фенильное кольцо перпендикулярно пиперидину, в этом ЛС фенил перемещается в менее энергетическое экваториальное положение. В любой момент времени фенил-осевую конформацию имеют $<0,1\%$ молекул меперидина, что недостаточно для проявления его активности. Из этого следует, что он может связываться с рецепторами иным способом, чем жесткие опиоиды, с разными паттернами структурно-функциональных взаимосвязей. Это также объясняет низкое сродство к рецепторам и отсутствие противокашлевого эффекта.

Бемидоны

Считается, что меперидин связывается и с липофильным плоским, и с анионным участками опиоидных мю-рецепторов. Введение ОН-группы в мета-положение приводит к образованию бемидона и увеличивает эффективность ЛС на 50%. Большая прочность связывания бемидона с участком А мю-рецептора (по сравнению с меперидином) объясняется, по-видимому, образованием водородных связей с соседними участками рецептора.

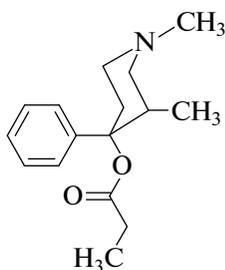
Превращение легко гидролизующегося сложного эфира в кетон (более метаболически стабильное соединение) увеличивает силу и продолжительность действия ЛС. Пример бемидона с пролонгированным

действием — кетобемидон, содержащий кето-группу вместо сложноэфирной.

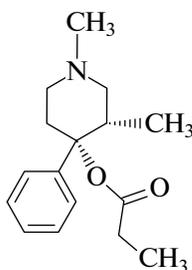


Продины

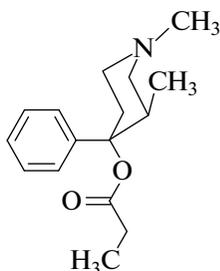
Другим способом увеличения стабильности молекулы путем молекулярных модификаций является переэтерификация сложного эфира. Такие вещества, являющиеся «обратными сложными эфирами» с метильной группой в положении 3, называются продинами. Энантиомерическое распознавание молекулы опиоидными рецепторами может быть связано с наличием метильной группы.



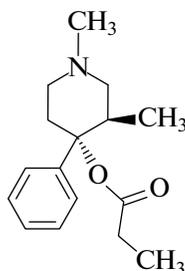
или



α -Продин (*транс*-)
1–2х морфин



или



β -Продин (*цис*-)
5–9х морфин
(высокий риск
зависимости)

Продин является родоначальником соединений целого класса сильнодействующих анальгетиков, также известных как «обратные сложноэфирные аналоги» фенилпиперидинового типа. Продин и остальные «обратные сложноэфирные соединения» обладают морфиноподобной силой действия и схожим наркотическим потенциалом.

Продин во многом близок петидину. Однако он в несколько раз эффективнее петидина и вызывает меньше побочных эффектов. Продин может быть получен простым обращением сложноэфирной связи в положении 4 петидина и добавлением метильной группы в положение 3 пиперидинового цикла.

К настоящему моменту изучено большое количество различных алкилированных производных «обратных эфиров» меперидина. Введение ме-

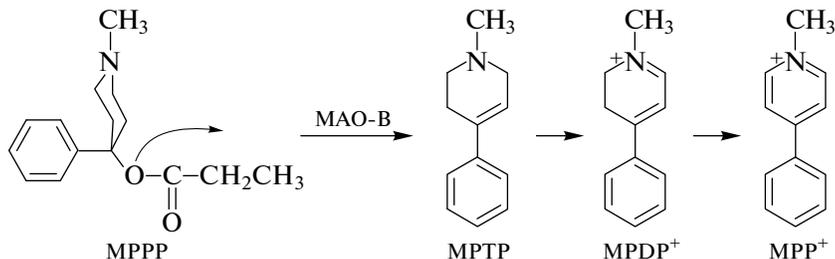
тильной группы в положение 3 приводит к образованию *цис*-/*транс* — или альфа-/бета-изомеров, обладающих различной эффективностью. Продин представляет собой рацемическую смесь двух соединений, альфа-продина и бета-продина. Альфа-продин — это *транс*-метилированное соединение, а бета-продин — *цис*-изомер. По эффективности они превосходят меперидин в 5 и 14 раз соответственно. Альфа-продин обладает эффективностью, эквивалентной морфину, а бета-продин в 5 раз эффективнее морфина. В молекуле альфа-продина фенильное кольцо находится в аксиальном положении, а в молекуле бета-продина — в экваториальном. Этим может объясняться различие в их силе действия. Однако в организме человека бета-продин быстро метаболизируется, в отличие от альфа-продина, чья продолжительность действия составляет 1–2 ч. В связи с этим в медицинских целях для облегчения боли при малых хирургических вмешательствах и в стоматологической практике использовался только альфа-продин. Однако на данный момент в клинической практике он не применяется, так как вызывает угнетение дыхательной функции, угрожающее жизни, даже в терапевтических дозах.

Начиная с 1950-х гг. в нашей стране в клинической практике используется 2,5-диметилированный аналог 3-дезметилпродина — **тримеперидин (промедол)**.

Десметилпродин и болезнь Паркинсона

Десметилпродин (MPPP) — это производное меперидина, опиоидный анальгетик с эффективностью, аналогичной морфину.

«Обратный сложный эфир» меперидина (MPPP, N-метилфенил-4-пропионоксипиперидин) обладает большей продолжительностью действия из-за повышенной устойчивости к гидролизу сложного эфира. Однако инвертирование сложноэфирной группы *in vitro* превращает стабильную группу в замещаемую группу, которая при разложении выделяет MPTP (N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин), превращающийся в MPP⁺ (N-метил-4-фенилпиперидиний) под действием моноаминоксидазы-B.

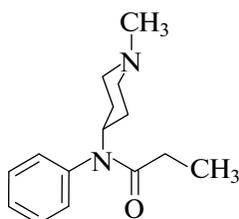


Это соединение появилось в конце 1970-х гг. как «дизайнерский наркотик» и продавалось на улицах в качестве заменителя героина. В некоторых нелегальных лабораториях, где синтезировали MPPP, дегидратация приводила к образованию MPTP в качестве побочного продукта. У людей, которые принимали такой препарат, появлялись симптомы паркинсонизма. Считается, что нейротоксическое действие MPTP связано с его превращением в MPP⁺. MPP⁺ — это нейротоксин, который является отличным субстратом

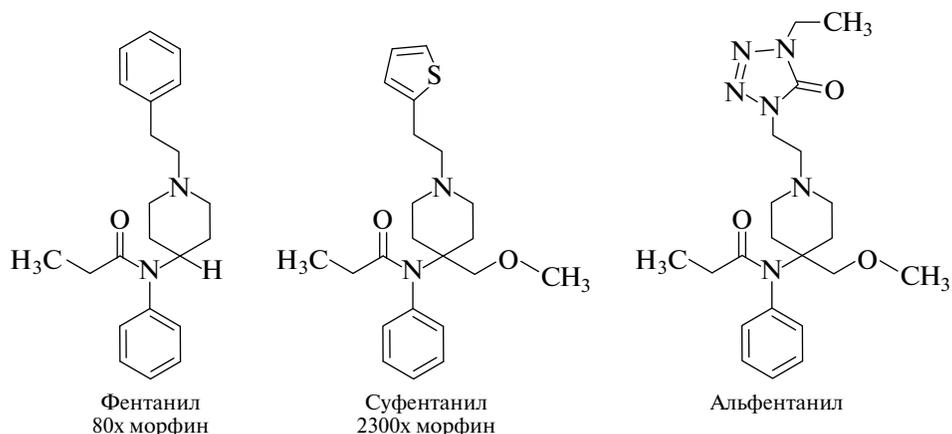
для переносчика дофамина и избирательно транспортируется в дофаминергические нейроны, где накапливается в митохондриях. Он избирательно разрушает дофаминергические нейроны, вызывая симптомы, похожие на болезнь Паркинсона.

4-Анилидопипериды

Перемещение фенильного кольца от прямого присоединения к пиперидиновому кольцу на один атом к азоту в боковой цепи позволяет фенильному кольцу принять более благоприятную осевую конформацию. Таким образом, фенильное кольцо анилидопиперидинов связывается с участком *D*, аналогично кольцу *A* морфина. Группа —ОН при С3 не обязательна для связывания с этим участком. В этот класс опиоидов входят некоторые из самых мощных синтетических анальгетиков.



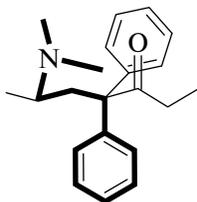
Опиоиды этого класса (например, **фентанил**) называют пропционанилидами, потому что они являются амидами анилина, ароматического амина. Фентанил и его производные являются агонистами и обладают типичными эффектами морфина, такими как анальгезия и побочные эффекты. Структурными вариациями фентанила, которые ведут к образованию активных соединений, являются замещение изостерического кольца фенильной группой, добавление небольшой кислородсодержащей группы в положении 4 пиперидинового кольца и введение метильной группы в пиперидиновое кольцо. Альфентанил и суфентанил — относительно новые препараты, иллюстрирующие некоторые из этих структурных изменений. Оба этих препарата имеют более высокие пределы безопасности, чем другие агонисты. По неизвестным причинам эти соединения вызывают анальгезию в гораздо более низких дозировках, не вызывая угнетения дыхания.



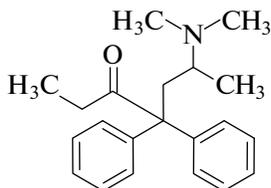
Эти соединения являются мощными мю-агонистами и используются главным образом в качестве анестетиков, обычно для вводного наркоза. Они могут использоваться в качестве единственного обезболивающего средства, но, к сожалению, парализуют дыхание и поэтому требуют вспомогательной искусственной вентиляции легких. Поскольку все они являются мю-агонистами, у них те же побочные эффекты, что и у морфина, включая потенциал злоупотребления. Как анестетики они начинают действовать очень быстро, но этот эффект достаточно непродолжителен.

Дифенилпропиламины

Хотя эти соединения не соответствуют фармакофору морфина, один из них, метадон, эквивалентен морфину. Они имеют высокую липофильность и низкий пресистемный метаболизм, так как, будучи кетонами, а не сложными эфирами, они метаболически стабильны. Имеют длинный период полураспада. Их можно рассматривать как фенилпиперидины с разомкнутым кольцом *D*:



Метадон — прототип этой группы. При размыкании кольца *D* морфина происходит полная потеря активности, но рацемический метадон по анальгетической активности эквивалентен морфию. Оба фенильных кольца необходимы для эффективности (могут помочь скорректировать положение одного фенила при правильном расстоянии до протонированного амина на анионном участке). Удаление одного кольца резко снижает эффективность.



Метадон — синтетический опиоид, который используется в медицине в качестве анальгетика, противокашлевого средства и для поддерживающей терапии (для борьбы с привыканием) у пациентов, принимающих опиоиды. Метадон был разработан в Германии в 1937 г., немецкие ученые синтезировали и использовали его во время Второй мировой войны из-за нехватки морфина. Хотя химически метадон отличается от морфина или героина, он также действует на опиоидные рецепторы и, таким образом, производит во многом схожий эффект.

Хотя эти соединения структурно аналогичны антигистаминным или спазмолитическим средствам, они являются мощными морфиноподоб-

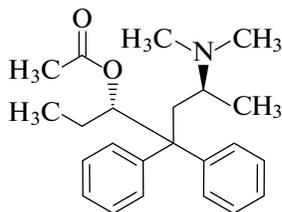
ными мю-агонистами. На них не распространяются структурно-функциональные взаимосвязи морфина. Есть три важных структурных признака, необходимые для активности:

- кетоновая группа;
- оба фенила должны быть присоединены непосредственно к центральному углероду;
- метильная группа должна быть на углероде, смежном с азотом.

Метадон обладает более высокой пероральной доступностью и большей продолжительностью активности по сравнению с морфином. Он блокирует рецептор и, благодаря длительному периоду полураспада, предотвращает внезапные «приходы» или приступы дисфории, наблюдаемые при использовании многих других опиоидов.

Он имеет один асимметричный центр, а L-изомер является сильным анальгетиком. Тем не менее он продается в виде рацемической смеси, эквивалентной морфию, но вызывающей угнетение дыхания и эйфорию в меньшей степени, чем морфий. Метадон имеет очень большую продолжительность действия (период полураспада — 35 ч). Он используется в метадоновых программах поддержания для стабилизации героиновых наркоманов, а также для детоксикации наркоманов. Из-за очень большой продолжительности действия пациент проходит через длительный, но слабо выраженный процесс отмены. Для его действия важен путь метаболизма. Если он сначала N-деалкилируется, то циклизуется до неактивных метаболитов. Вторичный амин атакует карбонил кетона с образованием 5-членного кольца. Если же кетон редуцируется первым, то циклизации не происходит. В этом случае образуются активные спиртовые и моно- и ди-N-деалкилированные метаболиты, которые обуславливают большую продолжительность действия метадона.

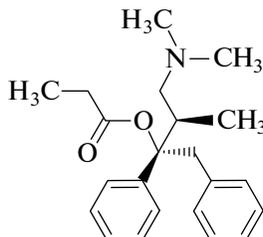
Левометадилацетат — левовращающий изомер активного метаболита, в котором ацетилирование спирта приводит к усилению обезболивающего эффекта.



Разовая доза этого препарата может подавлять синдром отмены в течение 3 дней, и он используется в программах реабилитации. L-изомер в 5 раз активнее D-изомера. Он разрешен для использования только в поддерживающих программах для людей с опиоидной зависимостью. Он гидролизуется и затем N-деалкилируется до активных метаболитов, имея, таким образом, очень большую продолжительность действия. Он назначается для приема под надзором три раза в неделю лицам с опиоидной зависимостью.

Пропоксифен имеет сложный эфир вместо необходимого кетона, бензил вместо одного из фенилов, а метильный заместитель находится

на другом атоме углерода. Введение бензила создает второй хиральный центр с четырьмя возможными изомерами. Анальгетическая активность проявляется главным образом в (+)-изомере с конфигурацией 2S,3R. Он продается как Darvon® и обладает 1/8 эффективности метадона и 2/3 эффективности кодеина, сниженным риском зависимости и более низкой токсичностью.



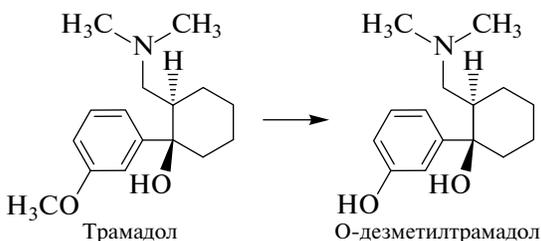
(–)-Изомер с конфигурацией 2R,3S использовался в качестве противокашлевого средства под названием Novrad®, которое не обладало классическими опиоидными характеристиками и оказывало чисто противокашлевый эффект.

Атипичные опиоиды

Трамадол и тапентадол не принадлежат ни к одному классу опиоидов. Оба этих соединения представляют собой «атипичные» молекулы, которые проявляют проанальгетический эффект, модулируя концентрации моноаминов в центральной нервной системе, в дополнение к их мю-опиоидным действиям.

Трамадол

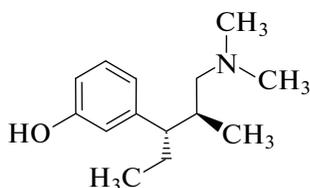
Это производное циклогексана, является атипичным анальгетиком, который, по-видимому, вызывает анальгезию посредством как опиоидных, так и неопиоидных механизмов. Трамадол — аналог кодеина со слабым сродством к опиоидному мю-рецептору и используется в виде рацемической смеси. (+)-Энантиомер связывается с мю-рецептором, но также повышает активность серотонина; (–)-энантиомер стимулирует α-адренергические рецепторы и ингибирует обратный захват норадреналина. Таким образом, считается, что по крайней мере часть обезболивающего эффекта трамадола обусловлена его способностью повышать активность норадреналина и серотонина. Как и кодеин, для полной эффективности трамадол требует метаболизма с помощью CYP2D6 до активного метаболита, О-дезметилтрамадола.



Понимание анальгетического эффекта мультимодальных механизмов действия рацемических циклогексильных образований, таких как трамадол, привело к разработке тапентадола. Тапентадол был результатом программы по рациональному открытию лекарств для создания нового класса анальгетиков, сохраняющих агонизм опиоидных мю-рецепторов и подавляющих обратный захват норадреналина (норэпинефрина), но с минимальной серотонинергической активностью.

Тапентадол

Эта упрощенная структура утверждена в ноябре 2008 г. в качестве наркотического анальгетика:



Тапентадол — опиоидный мю-агонист и ингибитор обратного захвата норадреналина. Его анальгетическая активность сопоставима с активностью морфина с более приемлемым профилем побочных эффектов. Двойной механизм действия делает тапентадол полезным анальгетиком для лечения острой, хронической и невропатической боли.

Хотя злоупотребление опиоидами, зависимость и передозировка являются серьезными рисками для здоровья, опиоиды по-прежнему считаются отличными анальгетиками, но эти недостатки ограничивают их использование. Существует явная потребность в сильном анальгетике без побочных эффектов, в частности, не вызывающего угнетения дыхания и зависимости. Открытие эндогенных опиоидных пептидов позволило лучше понять активность опиоидов на молекулярном уровне. Они не только вызывают эндогенную анальгезию, но и предотвращают развитие толерантности к экзогенным опиоидам. Тем не менее исследования опиоидных пептидов пока не привели к разработке эффективных терапевтических средств пептидной структуры, способных обеспечить эффективное воздействие на центральную нервную систему.

Биологические лекарственные препараты

Биологические лекарственные препараты (биопрепараты) как отдельная группа стали рассматриваться с середины 2000 г. В России для выделения этой группы лекарственных средств в декабре 2014 г. были внесены изменения в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», которые ввели основные понятия и некоторые особенности обращения.

Согласно определению Федерального закона, биологические лекарственные препараты — это «лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов. К биологическим лекарственным препаратам относятся иммунобиологические лекарственные препараты, лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови), биотехнологические лекарственные препараты, генотерапевтические лекарственные препараты».

Общая характеристика группы

По своей структуре биопрепараты или их фармакологически активная часть представляют собой пептиды, белки, полисахариды и нуклеиновые кислоты. Подавляющее большинство препаратов этой группы имеют пептидную или белковую природу. Это обусловлено, с одной стороны, высокой биологической активностью пептидов и белков, а с другой — достижениями молекулярной биотехнологии в этой области. Сейчас так же интенсивно разрабатываются препараты на основе нуклеиновых кислот. Общей особенностью физико-химических свойств всех биопрепаратов является их термолабильность, химическая нестабильность и неустойчивость при хранении.

Основным источником биопрепаратов в производстве являются живые организмы (как многоклеточные, так и одноклеточные; как эукариоты, так и прокариоты). Поэтому эти препараты также часто являются биотехнологическими препаратами, т. е. полученными биотехнологическим путем. Этот подход отличается высокой наукоемкостью и трудоемкостью

в разработке воспроизводимых и хорошо управляемых продуцентов, также он характеризуется сложностью выделения (изолирования) действующих веществ из наработанного биологического материала.

Интенсивное развитие биотехнологического направления связано с рядом преимуществ биотехнологических процессов: получение соединений, которые невозможно получить синтетическим путем; получение нестойких соединений; относительная экологичность производства и повышение производительности (по сравнению с естественным синтезом молекул в живом организме).

Можно выделить два принципиальных подхода к получению биопрепаратов:

- выделение из природных (немодифицированных) биологических систем, включая организмы, полученные в результате селекции, выращенные искусственно или в естественных условиях;
- наработка и выделение из генетически модифицированных организмов (генно-инженерный или рекомбинантный подход).

Генно-инженерный способ получения обладает рядом преимуществ, ключевыми из которых являются существенно более высокая производительность и возможность получения более стандартизованных препаратов. Это обусловлено образованием в немодифицированных источниках целого спектра (комплекса) подобных соединений, схожесть свойств которых затрудняет выделение и очистку.

Препараты, полученные генно-инженерным способом (рекомбинантные препараты), как правило, лишены указанных недостатков, так как синтетический аппарат продуцентов «настраивается» на синтез конкретного соединения.

Однако следует отметить, что при применении генно-инженерного подхода не всегда удастся воспроизвести условия, в которых вещество синтезируется в природе, что может повлиять на его структуру и биологическую активность.

Регуляторные особенности

В связи с указанными особенностями производства и свойствами биопрепаратов к ним применяют особые (дополнительные) регуляторные требования:

- не применимы правила, допускающие сокращение сроков проведения экспертизы и регистрации препарата;
- поскольку при клинических исследованиях невозможно подтвердить полную безопасность препарата, требуется разработка плана управления рисками для безопасности, который согласовывается с регулятором при регистрации. По мере его выполнения компания, которая вывела препарат на рынок, отчитывается перед регулятором о выполнении этого плана;
- не применимы подходы и концепции разработки дженериков, поэтому для биопрепаратов введено отдельное понятие — биоаналог, в отношении которого установлены свои правила регистрации препарата.

Различия между биоаналогами и воспроизведенными лекарственными средствами

Воспроизведенное лекарственное средство (дженерик) — лекарственное средство, действующее вещество (или вещества) которого полностью идентично референтному лекарственному препарату (оригинальному) как по качественному, так и по количественному составу. Это означает, что для подтверждения соответствия терапевтических свойств воспроизведенного лекарственного препарата референтному лекарственному препарату достаточно доказать подлинность (идентичность химической формулы) и соответствие количественного содержания, а также идентичность кинетических профилей в плазме (фармакокинетические исследования). Клинические исследования эффективности проводить не нужно.

В отношении биопрепаратов реализация такого подхода несет высокие риски, так как биопрепараты представляют собой сложные биополимеры, точное воссоздание структур которых затруднено. Это связано не только (и не столько) со сложной последовательностью фрагментов биополимеров (первичная структура), но и с образованием биополимером фармакологически активных вторичных, третичных и четвертичных структур, которые подвержены существенным изменениям даже при незначительных отклонениях в технологическом процессе.

Для аналогов биопрепаратов был введен другой термин — биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог), который представляет собой биопрепарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. То есть биоаналог может иметь небольшие отличия от референтного препарата как по химической структуре, так и по количественному составу.

В связи с этим для вывода на рынок биоаналогов требуется проведение существенно большего объема доклинических и клинических испытаний для доказательства его эффективности и безопасности, чем для дженериков, но меньшего, чем для новых лекарственных препаратов.

Классификация биопрепаратов

Классифицировать биопрепараты можно по природе или химической структуре (пептиды, белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты), по характеру фармакологической активности (ферменты, вакцины, гормоны и др.), по способу или источнику получения (генно-инженерные, препараты из плазмы крови и др.). Но наиболее распространенной является классификация по смешанным признакам.

1. Гормональные средства пептидно-белковой структуры:

- Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза — соматотропин, серморелин, протирелин, соматостатин, октреотид и др.
- Препараты гормонов эпифиза — мелатонин.

- Препараты гормона паращитовидных желез — паратиреоидин, кальцитонин.
 - Препараты гормонов щитовидной железы (тиреоидные гормоны) — лиотиронин, левотироксин натрий, тиреоидин.
 - Препараты гормонов поджелудочной железы — инсулин.
2. Ферменты системные — глюкоцереброзидаза, альтеплаза.
3. Ферменты местные:
- Препараты, применяющиеся при гнойно-некротических процессах — трипсин, химотрипсин, коллагеназа.
 - Препараты, расщепляющие нуклеиновые кислоты — рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза.
 - Препараты, деполимеризующие гиалуроновую кислоту — лидаза, ронидаза.
 - Препараты, улучшающие процессы пищеварения — пепсин, панкреатин.
 - Фибринолитические средства — стрептокиназа.
 - Разные ферментные препараты — пенициллиназа, аспарагиназа, цитохром С.
4. Иммунобиологические препараты:
- Диагностические препараты:
 - Препараты, содержащие антигены — диагностикумы, аллергены, токсины.
 - Препараты, содержащие антитела — диагностические сыворотки.
 - Диагностические бактериофаги.
 - Лечебно-профилактические препараты:
 - Вакцины и анатоксины:
 - Живые:
 - * содержащие ослабленные бактерии бруцеллезная, туляремийная, чумная, противоязвенная, туберкулезная;
 - * содержащие вирусы: против натуральной оспы, желтой лихорадки, бешенства, полиомиелита, гриппа, коры, эпидемического паротита.
 - Инактивированные (убитые) — профилактики тифа, паратифов, коклюша, холеры, лептоспироза, дизентерии, гриппа, полиомиелита, клещевого энцефалита и др.
 - Рекомбинантные — профилактики гепатита В, гемофильной инфекции.
 - Анатоксины — столбнячный, дифтерийный, гангренозный, ботулинический, стафилококковый.
 - Сыворотки — применяемые при дифтерии, ботулизме, столбняке, стафилококковой инфекции, сибирской язве, бешенстве.
 - Моноклональные антитела — ведолизумаб, ритуксимаб, трастузумаб, цетуксимаб и др.
 - Бактериофаги — секстафаг, интести-бактериофаг.
 - Аллергены — аллерген пыльцы тимофеевки, аллерген домашней пыли и др.

5. Лекарственные препараты, полученные из плазмы крови человека — альбумин, иммуноглобулин нормальный, протромбиновый комплекс, факторы свертывания VIII и IX и др.
6. Цитокины — интерферон альфа, опрелсекин, интерферон альфа-2b, альдеслейкин, интерлейкин-2, интерлейкин-1b, фактор некроза опухоли (ФНО-альфа, ФНО-ета).
7. Эритропоэтины — эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин тета, дар-бэпоэтин альфа и др.
8. Полисахариды — гепарин, низкомолекулярные гепарины.
9. Пробиотики.

Особенности контроля качества

Подлинность и количественное определение

Определение подлинности биопрепаратов с использованием подходов, применяемых для низкомолекулярных соединений, не является достаточно достоверным. Эти методы, как правило, направлены на подтверждение идентичности первичной структуры вещества. В случае биопрепаратов такой подход соответствует определению идентичности набора мономеров (например аминокислот), их последовательности и количественного состава.

Но основной задачей доказательства подлинности является косвенное подтверждение характера фармакологической активности препарата, основанное на следующем принципе — вещества с одинаковой структурой имеют одну и ту же активность. Для низкомолекулярных веществ достаточно подтвердить первичную структуру молекулы, а именно набор атомов (функциональных групп) и характер связей между ними. Для высокомолекулярных веществ необходимо также подтверждение вторичной, третичной и четвертичной структур.

С точки зрения методологии анализа эта задача имеет решение. Однако стоимость решения высока и сильно зависит от сложности подтверждаемой структуры. Так, если рассмотреть в качестве примера препараты белковой природы, то подтверждение первичной структуры не требует особых (дорогостоящих, редких) решений — используется секвенатор, позволяющий определить последовательность аминокислот в цепи. В то же время для подтверждения, например, четвертичной структуры необходимо кристаллизовать молекулу в этой структуре и применить рентгеноструктурный анализ для ее подтверждения, что не только крайне сложно, но и практически невозможно для всех молекул.

Аналогичные проблемы возникают и при количественном определении. Задачей этого показателя является подтверждение необходимого уровня активности препарата по принципу «одни и те же количества вещества имеют одинаковую степень активности». Но применение традиционных физико-химических методов анализа не позволяет достоверно гарантировать необходимую степень активности. В дополнение к этому проводят модельные эксперименты, биологические испытания (на клетках или животных) или биохимические испытания (ферментативная активность, связываемость с рецептором и др.).

Таким образом, установление подлинности и количественное определение традиционными методами для биопрепаратов недостаточно (малоинформативно или невозможно). Вследствие описанных выше причин для препаратов этой группы вводятся такие дополнительные показатели как биологическая активность, специфическая активность, удельная активность.

Безопасность

Контроль примесей в биопрепаратах также имеет ряд существенных особенностей по сравнению с низкомолекулярными ЛС. Это не только родственные примеси (полупродукты, побочные продукты синтеза, продукты разрушения компонентов препарата) и примеси веществ, использованных в производстве (органические растворители), но и сопутствующие биологически активные молекулы из клеток-продуцентов, а также сопутствующие высокомолекулярные балластные вещества.

Для биопрепаратов используется, как правило, парентеральный путь введения, и указанные примеси могут приводить к ряду нежелательных реакций (побочных эффектов), например развитие инфекционного заболевания при сохранении живых клеток или вирионов в вакцинах, выработка антител на действующее вещество препарата с нейтрализацией его эффекта, высокая частота возникновения аллергических реакций и др.

В связи с этим в биопрепаратах, полученных с применением модифицированных организмов, проводят обязательный контроль остаточных количеств белка и ДНК клеток продуцентов, а также контроль аномальной токсичности (при дозировках, которые не должны вызывать токсических эффектов).

Аналитические подходы к контролю препаратов пептидной и белковой природы

Как отмечалось выше, большая часть биопрепаратов имеет пептидную или белковую природу.

Для контроля **подлинности препаратов** белковой природы применяют следующие подходы подтверждения подлинности:

1. По относительной молекулярной массе:
 - электрофорез в полиакриламидном геле;
 - эксклюзионная хроматография (гель-фильтрация);
 - масс-спектрометрия.
2. По аминокислотному составу:
 - полный гидролиз с последующим хроматографическим разделением;
 - изоэлектрофокусирование.
3. По первичной структуре:
 - секвенирование;
 - пептидное картирование.
4. По вторичной/третичной структуре:
 - иммунохимические методы;
 - капиллярный электрофорез;

- рентгеновская кристаллография;
- спектроскопия.

5. По профилю посттрансляционной модификации (хроматография, масс-спектрометрия):

- определение гликанового профиля;
- определение профиля сиаловых кислот и т. д.

Некоторые из этих методов трудоемки и дорогостоящи, поэтому вместо них применяют одновременно несколько более простых методов для большей уверенности в подлинности препарата. Одно из фармакопейных требований — использование ортогональных методов: применение разных по природе методов, каждый из которых по отдельности малодостоверен, но их совокупность позволяет подтвердить свойства с высокой степенью уверенности. Кроме того, наличие у препарата специфической активности в биологическом эксперименте также подтверждает подлинность его молекулы.

Для количественного определения используют в подавляющем большинстве спектральные методы (поглощение или флюоресценция нативного белка или его производных), которые можно разделить на две группы:

1. Суммарное определение белка.
2. Специфическое определение целевого белка, где специфичности добиваются в результате:
 - хроматографического разделения (обращенно-фазовая хроматография, эксклюзионная хроматография);
 - разделения в электрическом поле (электрофорез в геле, капилляре);
 - специфичной иммунохимической реакции (ИФА, ИРА, аффинная хроматография);
 - разделения по массе в масс-спектрометрии.

Кроме вышесказанного следует отметить, что, как и в контроле подлинности, наличие у препарата специфической активности на определенном уровне подтверждает его количественное содержание.

Определение общего белка

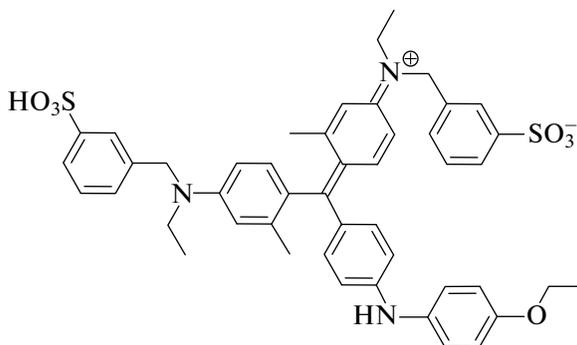
Спектрофотометрический метод. Основан на способности ароматических аминокислот (тирозина, триптофана, фенилаланина) поглощать ультрафиолетовый свет при $\lambda \sim 280$ нм. Испытание проводят в водной среде, растворе натрия хлорида, различных буферных растворах и др. Для количественного определения используется стандартный раствор анализируемого белка с такой же концентрацией, как и в испытуемом препарате.

Метод Лоури (колориметрический). Основан на окислении белков ионами меди(II) в щелочном растворе с образованием ионов меди(I). При добавлении к продуктам реакции фосфорно-молибдено-вольфрамового реактива (реактив Фолина, представляющий собой раствор, содер-

жащий смесь двух веществ: $H_3PMo_{12}O_{40}$ и $H_3PW_{12}O_{40}$) ионы меди(I) восстанавливают его с образованием окрашенных продуктов.

Химизм реакции недостаточно изучен, но известно, что в ней принимают участие преимущественно остатки тирозина, триптофана, фенилаланина, а также, в меньшей степени, цистеина. Интенсивность и характер полученной окраски определяется структурой белка, в связи с чем для количественного определения необходимо иметь его стандартный образец. Количественное определение проводят при $\lambda = 750$ нм по калибровочному графику. При необходимости предварительно проводят очистку белка.

Метод Брэдфорда (колориметрический). Основан на образовании прочного комплекса (без образования ковалентных связей) между белком и красителем кислотный синий 90 (кумасси бриллиантовый синий R-250). Используемый краситель существует в трех формах: голубой (анионная форма), зеленый (нейтральная форма) и красный (катионная форма). В реакции используется красная (катионная) форма (символ «R» в названии означает red — красный), имеющая максимум поглощения оптической плотности при $\lambda = 470$ нм.

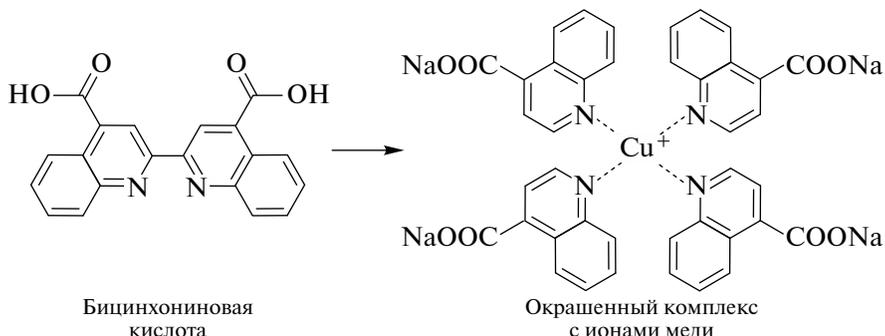


Краситель кумасси бриллиантовый синий

При образовании комплекса краситель кислотный синий 90 переходит в анионную форму, вследствие чего раствор приобретает синюю окраску (максимум поглощения при $\lambda = 595$ нм). Наиболее активно краситель кислотный синий 90 в белке связывается с остатками аргинина и лизина, что обуславливает необходимость использования стандартного образца исследуемого белка. Количественное определение проводят по калибровочному графику.

Метод с бицинониновой кислотой (колориметрический). Данный метод, как и метод Лоури, использует свойство белков восстанавливать ионы меди(II) до ионов меди(I). После восстановления в раствор вносят реактив, содержащий бицинониновую кислоту (2,2'-хинолин-4,4'-дикарбоновая кислота) в буферном растворе, которая образует с ионами меди(I) окрашенный комплекс. Интенсивность и характер полученной окраски, как и в методе Лоури, определяется структурой белка, в связи с чем для количественного определения необходимо иметь его стандарт-

ный образец. Количественное определение проводят при $\lambda = 562$ нм по калибровочному графику.

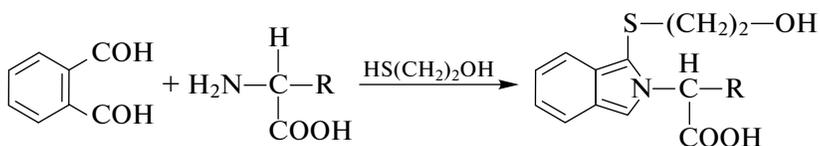


Метод биуретовой реакции (колориметрический). Основан на образовании окрашенного комплекса ионов меди(II) с пептидными связями молекулы белка в щелочной среде.



Сам биуретовый реактив в методе не используется, а название метод получил в связи с тем, что механизм реакции аналогичен биуретовой. Количественное определение проводят при $\lambda = 540$ нм по калибровочному графику.

Флуориметрический метод с *o*-фталевым альдегидом. Основан на дериватизации белка *o*-фталевым альдегидом, который реагирует с первичными аминогруппами белка (*N*-концевая аминокислота и ϵ -аминогруппа остатков лизина) в присутствии меркаптопропионовой кислоты с последующим измерением флуоресценции полученного комплекса:

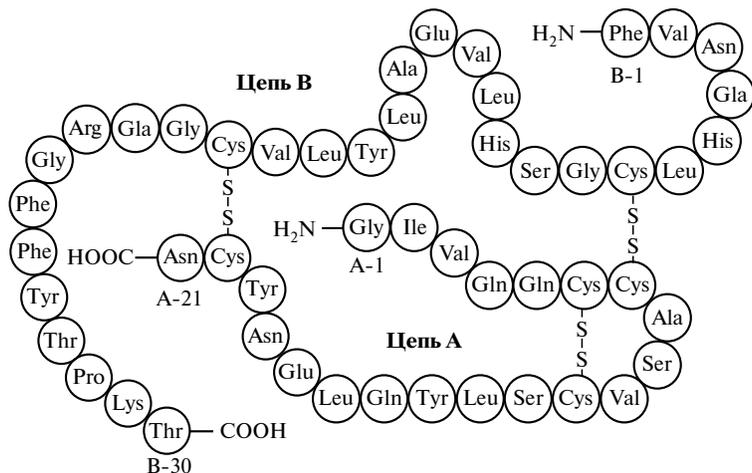


Интенсивность флуоресценции определяют при длине волны возбуждения 340 нм и длине волны эмиссии между 440 нм и 455 нм. Для количественной оценки строят калибровочный график.

Помимо *o*-фталевого альдегида могут использоваться и другие флуоресцентные метки, например дансилхлорид, бромистый этидий, флуоресцеин и др.

Инсулин

Инсулин человеческий рекомбинантный — двухцепочечный пептид, состоящий из 51 аминокислоты 21 в цепи А и 30 в цепи В. Цепи соединены двумя дисульфидными связями, третья дисульфидная связь находится в цепи А. Молекулярная масса пептида составляет 5808 г/моль (Да).



Изоэлектрическая точка человеческого инсулина равна 5,4. Изоэлектрическая точка пептидов — это значение рН, при котором молекула остается нейтральной и не несет никакого заряда. Для растворимости пептидов в водных растворах важна разница между физиологическим значением рН и их изоэлектрической точкой: чем разница больше, тем более растворим пептид.

Получение. Получают инсулин биотехнологически, с использованием технологии рекомбинантной ДНК. В качестве продуцентов, как правило, используют такие распространенные в биотехнологии микроорганизмы, как *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*, *Escherichia coli*.

Биосинтез инсулина в генетически модифицированных дрожжах происходит аналогично его биосинтезу в организме человека. Сначала в процессе ферментации синтезируется его одноцепочечный предшественник (прекурсор), который выделяют из наработанного материала методом катионообменной хроматографии. После этого проводят ферментативный гидролиз одноцепочечного предшественника трипсином (также рекомбинантным), в результате чего образуется инсулин, который изолируют из среды осаждением цинка хлоридом. Затем проводят несколько стадий очистки хроматографическими методами.

Взаимодействие с ионами цинка. Цинк играет важную роль в биохимии и регуляции обмена инсулина. В поджелудочной железе в качестве запасной формы инсулин существует в виде гексамера, стабилизированного ионами двухвалентного цинка (Zn²⁺). В образовании комплекса с цинком принимают участие остатки гистидина в положении В-10.

Гексамер менее растворим, чем мономер и димер инсулина. Однако связь с цинком в комплексе обратима и гексамер предрасположен к медленной диссоциации. Это свойство инсулина используется в технологии для выделения и очистки инсулина, путем его осаждения с ионами цинка. Также это свойство нашло применение в получении пролонгированных лекарственных форм: из-за плохой растворимости и размеров гексамера его попадание в системный кровоток из места введения практически не происходит, в то время как медленная диссоциация приводит к пролонгированному поступлению мономера в кровь.

Модификации инсулина

С самого начала применения инсулина в медицине встал вопрос удобства и физиологичности применения экзогенных инсулинов, т. е. поддержания его необходимого уровня в крови при минимальном количестве инъекций. Работы в этом направлении привели к разработке препаратов с разным периодом наступления и продолжительности эффекта, а также их комбинаций (табл. 19.1).

Для получения медленно диссоциирующих комплексов, существенным недостатком которых является их нестабильность при физиологических нейтральных значениях рН, помимо ионов цинка с 1940-х гг. используют белок — протамин. Этот белок, получаемый из молок осетровых рыб, способен давать нерастворимый комплекс с инсулином при нейтральных значениях рН. По имени разработчика препарата этот протамин называют нейтральным протамином Хагедорна (НПХ).

Растворимость. Как уже отмечалось выше, растворимость инсулина и его аналогов в значительной степени зависит от значения рН. Те виды инсулина, где пролонгация достигается трудно растворимым комплексом (изофан и его двухфазные комбинации), выпускаются в виде суспензии. Однако гетерогенные лекарственные формы всегда создают риск снижения точности дозировки, что для препаратов инсулина особенно критично. Поэтому все остальные инсулины выпускаются в виде растворов, имеющих соответствующее значение рН. При попадании в депо (подкожную жировую клетчатку) происходит нейтрализация таких растворов до физиологических значений (около 7,4) и в зависимости от изоэлектрической точки начинается микропреципитация инсулина с последующей его диссоциацией до гексамеров, димеров и мономеров, которые впоследствии всасываются в системный кровоток. Инсулины ультракороткого действия диссоциируют сразу до мономеров, что существенно ускоряет процесс всасывания.

Фармацевтическая субстанция человеческого рекомбинантного инсулина — порошок белого или почти белого цвета, практически нерастворим в воде и спирте 96%.

Подлинность. Подлинность доказывают по времени удерживания в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ нативной молекулы и ее фрагментов после гидролиза (пептидное картирование).

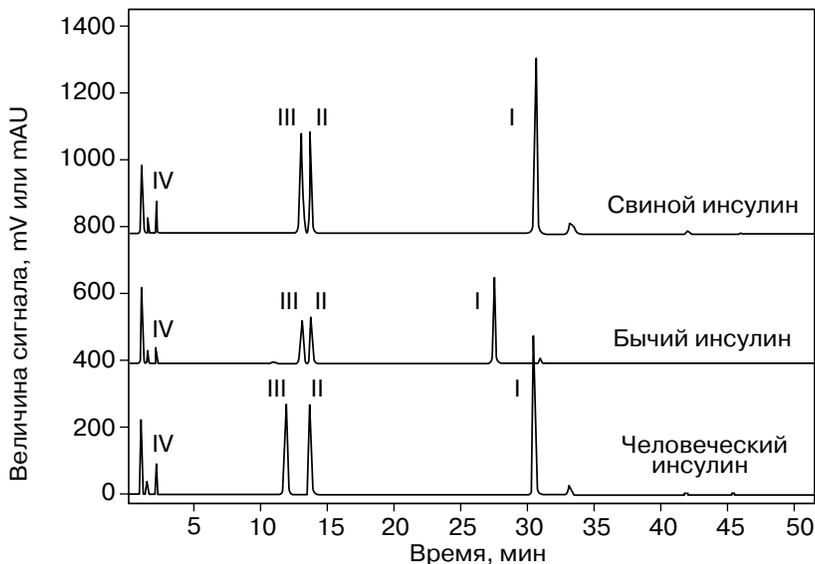
Таблица 19.1

Особенности строения и свойства аналогов инсулина

Наименование	Особенности строения или состава	Фармако-кинетиические особенности
Лизпро	Изменена последовательность: поменяли местами пролин В-28 и лизин В-29 (новая последовательность включает лизин В-28 и пролин В-29). Молекула потеряла способность к самоассоциации в димеры и гексамеры	Ультракороткое действие: начало действия через 15 мин, продолжительность до 4 ч
Аспарт	Изменен состав аминокислот: пролин В-28 заменили на аспарагин. Молекула потеряла способность к самоассоциации в димеры и гексамеры	
Глулизин	Изменен состав аминокислот: аспарагин В-3 заменен на лизин, лизин В-29 заменен на глутамин. Молекула потеряла способность к самоассоциации в димеры и гексамеры	
Инсулин человеческий растворимый		Начало действия через 30 мин, продолжительность до 6 ч
Гларгин	Изменен состав аминокислот: аспарагин А-21 заменен на глицин, добавлены два аргинина В-31 и В-32. Изоэлектрическая точка молекулы сместилась с рН 5,4 до 6,7, что уменьшило растворимость препарата при физиологических значениях нейтральной среды подкожной клетчатки	Беспиковое всасывание и циркуляция в крови до 24 ч
Детемир	Замена треонина В-30 на остаток жирной миристиновой кислоты (С14). Благодаря этому 98–99% инсулина-детемир в крови после инъекции связывается с альбумином	
Изофан (инсулин-НПХ)	Инсулин человека с нейтральным протамином Хагедорна в изофазных количествах	Начало действия через 1 ч, продолжительность до 20 ч
Деглудек	Замена треонина В-30 на сложный эфир глутаминовой кислоты и жирной гексадекандиовой кислоты (С16). Благодаря изменению в месте введения образуются медленно диссоциирующие мультигексамеры	Беспиковое всасывание, начало действия через 1 ч, продолжительность до 48 ч

Пептидное картирование — карта или профиль пептидов, получаемых после специфического гидролиза белковых молекул. Разделение полученных пептидов проводят с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ в градиентном режиме. Учитывая вариабельность метода как при гидролизе, так и при разделении пептидов, сравнение результатов проводят со стандартным образцом инсулина, проанализированным по той же методике.

Так, гидролиз стандартного образца инсулина (EPCRS) эндопротеиназой GluC дает 4 характерных пептида с соответствующим временем удерживания в зависимости от происхождения инсулина.



Чистота. Учитывая способность инсулина к полимеризации, в препаратах нормируются *высокомолекулярные соединения*, представляющие собой димеры, гексамеры и полимеры инсулина. Их содержание определяют методом гель-фильтрации на силикагеле с необходимым размером пор. Все пики, которые выходят до пика инсулина, обладают большей молекулярной массой. Сумма их площадей должна быть не более 1% от площади пика инсулина.

Специфической примесью деградации молекулы инсулина является *A-21 дезамидоинсулин* (отсутствие A-21 аспарагина). Эта примесь нормируется на уровне 2% и определяется хроматографически вместе с другими родственными примесями.

Из способа получения видно, что существует вероятность неполного гидролиза *одноцепочечного прекурсора* и его попадание в готовый препарат. Поскольку его количество нормируется на уровне 0,1%, то при определении примесей с большей, чем у инсулина, молекулярной массой чувствительности и селективности метода гель-фильтрации будет недостаточно. Поэтому эта примесь определяется отдельно с помощью ВЭЖХ на

колонке с сорбентами типа С18 с большим размером пор. Стандартный образец, как правило, изготавливают в процессе производства, выделяя его из культуральной среды до стадии гидролиза.

Учитывая применение цинка в технологическом процессе и его роли в фармакокинетике препарата (стабилизация гексамеров инсулина), остаточное содержание *цинка* нормируется на уровне не более 1%. Цинк определяют с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии.

Поскольку при производстве инсулина используют генетически модифицированные микроорганизмы, то в конечном продукте определяют остаточное содержание *белков* и *ДНК клеток-хозяина*.

Количественное определение. Само количественное определение проводят по стандартной методологии методом ВЭЖХ в сравнении со стандартом, одновременно подтверждая подлинность по времени удерживания. Однако, как и для большинства биопрепаратов, в дополнение к количественному содержанию проводят определение биологической активности.

Биологическую активность субстанций инсулина, его лекарственных форм и аналогов определяют по снижению концентрации глюкозы в крови кроликов или мышей. Измеряя содержание глюкозы в крови, устанавливают среднюю величину, на которую у каждого животного снижается концентрация глюкозы в крови через 1 ч и 2,5 ч после введения стандартного образца или инсулина, и выражают ее в процентах по отношению к исходной. Эксперимент проводят двойным перекрестным методом, т. е. каждая группа животных получает испытуемый препарат, а через период отмывки стандартный образец или наоборот. Исследование проводят на двух дозах (высокая и низкая), на каждую дозу используют две группы животных.

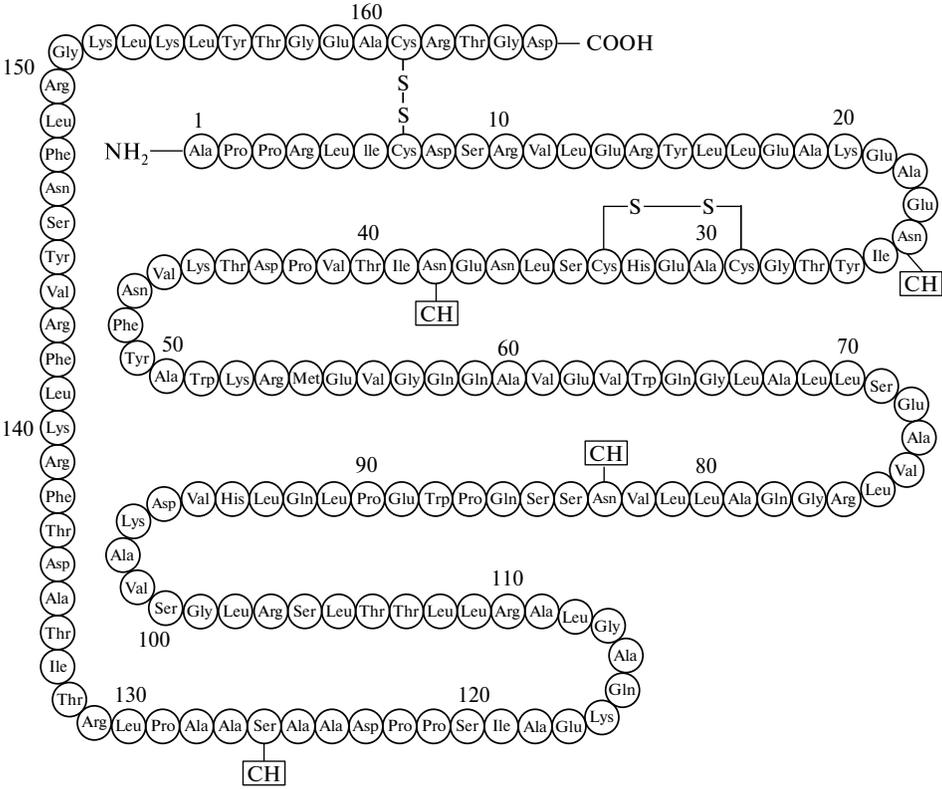
Биоидентичность. Определение представляет собой вариант метода определения биологической активности инсулина и его аналогов, подтверждающего подлинность препарата с использованием минимального количества животных. Метод является полуколичественным.

Пролонгированное действие. Исследование проводят на кроликах. Взятие крови проводят непосредственно перед инъекцией, а затем через 1,5; 3,0; 4,5 и 6,0 ч после нее. Испытуемый препарат считают прошедшим испытание, если в контрольной временной точке у животных, получивших испытуемый препарат (пролонгированный), средняя относительная концентрация глюкозы в крови, рассчитанная из индивидуальных концентраций, достоверно ниже, чем у животных, получивших стандартный образец инсулина (непролонгированный).

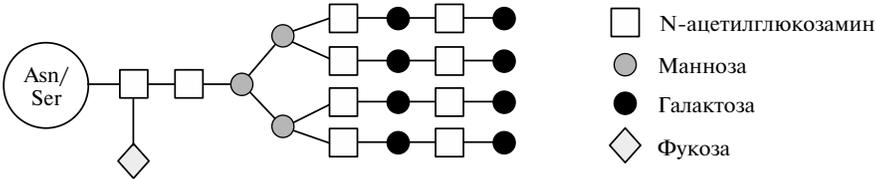
Использование животных моделей, во-первых, высоковариабельно, а во-вторых, трудоемко, что способствует разработке *in vitro* методов оценки активности инсулина в более стандартных и воспроизводимых лабораторных условиях.

Эритропоэтин

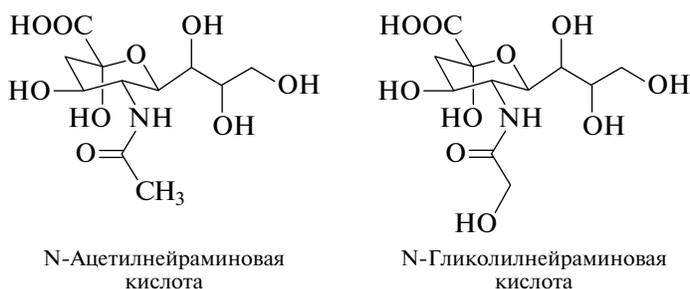
Эритропоэтин (эпоэтин) — гликопротеин, состоящий из 165 аминокислот. Молекулярная масса 32–36 кДа. Углеводная часть составляет 40–50% от массы молекулы. Эритропоэтин имеет 3 сайта N-гликозилирования (Asn24, Asn38, Asn83) и один сайт O-гликозилирования (Ser126). Трехмерная структура сформирована за счет двух дисульфидных связей между цистеинами в положении 7–161 и 29–33, которые необходимы для проявления биологической активности. Аминокислотная последовательность эпоэтина идентична эндогенному человеческому эритропоэтину, продуцируемому клетками почек человека, и различается профилем гликозилирования (α , β и др.)



Различают двух-, трех- и четырехантенные гликаны. Гликаны могут нести повторы галактоза-N-ацетилглюкозамина.



На терминальных участках гликанов находятся остатки сиаловых кислот. Сиаловые кислоты — группа карбоксилированных углеводов. Наиболее распространенной является N-ацетилнейраминовая кислота и ее производные. Эритропоэтин человека сиалирован только N-ацетилнейраминовой кислотой и продуктами ее O-ацетилирования. Однако эритропоэтин, экспрессируемый в клетках грызунов, может быть сиалирован N-производным — N-гликолилнейраминовой кислотой, способной вызывать у человека иммунный ответ. O-ацетилирование сиаловых кислот приводит к увеличению устойчивости к действию ферментных систем организма и, как следствие, увеличению циркуляции белка в кровотоке. Поэтому важно анализировать как наличие N-гликолилнейраминовой кислоты в рекомбинантном эритропоэтине, так и O-ацетилированных форм сиаловых кислот.



Получение. Получают эпоэтин биотехнологически, с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Однако помимо синтеза пептидной цепи важным этапом является посттрансляционная модификация, включающая гликозилирование и сиалирование. Поэтому в качестве продуцентов используют клеточные линии млекопитающих, несмотря на трудности работы с ними: сложные техники культивирования, дорогие питательные среды, малый выход продукта, сложные методы выделения и очистки. В качестве экспрессионной системы, как правило, используют клетки яичников китайского хомячка (СНО). Продолжаются попытки создания эритропоэтина в более простых системах типа *E.coli*, однако препараты по этой технологии еще не созданы.

Модификации эритропротеина

Попытки изменить фармакокинетику с целью пролонгирования действия привели к созданию аналогов эритропоэтина (табл. 19.2).

Подлинность

1. *Электрофорез в полиакриламидном геле* подтверждает молекулярную массу белка и его электрофоретическую подвижность в сравнении со стандартным образцом.

Метод используют для разделения белков и нуклеиновых кислот. Электрофорез основан на движении заряженных биологических макромолекул в постоянном электрическом поле. Разделение в полиакриламидном геле происходит за счет различий заряда разделяемых молекул и молекулярных

Таблица 19.2

Особенности строения и свойства аналогов эритропоэтина

Наименование лекарственного средства	Особенности строения	Свойства
Дарбопоэтин	Произведена замена Ala30Asn, His32Thr, Pro87Val, Trp88Asn и Pro90Thr, что дало два дополнительных сайта N-гликозилирования и позволило увеличить количество остатков сиаловых кислот до 22	Молекула получила большую метаболическую устойчивость; период полувыведения увеличился в 2–2,5 раза
Метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин	Получение производных метоксиполиэтиленгликоль бутановой кислоты и эпоэтина за счет образования амидных связей с N-концевой аминокислотной группой или аминокислотными группами Lys45 или Lys52	Период полувыведения увеличился в 20 раз

масс, а также в зависимости от конфигурации молекул. Изменяя концентрацию полимера, можно получать гели с широким диапазоном размеров пор, позволяющих проводить разделение белков и пептидов с молекулярными массами от 2 до 300 кДа. Также изменяют электрический заряд макромолекул (изменяя рН буферного раствора) и их конформацию за счет введения в буферный раствор денатурирующих агентов или детергентов. Разделившиеся зоны биополимеров во избежание их диффузии немедленно фиксируют. Для этого гель извлекают из стеклянной формы и выдерживают в смеси кислоты с этиловым спиртом, при этом белки фиксируются в том самом месте, где закончилась их миграция. После фиксации или одновременно с ней проводят окрашивание зон путем выдерживания геля в растворе красителя, прочно связывающегося с белком.

Электрофорез в полиакриламидных гелях с использованием натрия додецилсульфата (SDS) — наиболее распространенный способ электрофореза, используемый для оценки подлинности и чистоты белковых продуктов. Денатурированные под воздействием высокой температуры полипептиды, связываясь с анионным детергентом SDS, становятся отрицательно заряженными и приобретают конформацию, при которой количество связанного SDS почти всегда пропорционально молекулярной массе полипептида и не зависит от последовательности аминокислот в полипептиде. SDS-полипептидные комплексы мигрируют через полиакриламидные гели с подвижностью, прямо пропорциональной молекулярной массе полипептида.

2. *Вестерн блоттинг*. Чтобы убедиться, что белок в электрофорезе имеет характерные для эритропоэтина последовательности, проводят иммунохимическую детекцию результатов электрофореза.

В этом методе на первом этапе смесь белков препарата разделяется методом электрофореза, затем гель после электрофореза помещается на нитроцеллюлозную мембрану между слоями фильтровальной бумаги. Собранный таким образом «сэндвич» помещают в электрическое поле — белки движутся поперек пластины геля и иммобилизуются (в результате неспецифической сорбции) на поверхности нитроцеллюлозной мембраны. Таким образом, после электропереноса на нитроцеллюлозе получают реплику геля с белками, расположенными так же, как и в полиакриламидном геле.

После электрофореза, электропереноса и сорбции белков из геля на нитроцеллюлозную мембрану третичная конформация белка сильно изменена. Поэтому для иммунохимической детекции исследуемого белка обычно используются только моно- или поликлональные антитела, специфичные к линейным участкам белковой молекулы.

После переноса белков мембрану инкубируют последовательно с антителами, специфичными к исследуемому белку, а затем со вторичными антителами, специфичными к Fc-фрагментам первичных антител, конъюгированными с ферментной (или какой-либо другой) меткой. Образовавшиеся в месте локализации исследуемого белка иммунные комплексы «проявляются» с помощью хромогенного субстрата (зависит от типа метки).

3. *Капиллярный электрофорез.* Так как разрешающей способности электрофореза недостаточно, чтобы разделить белки с одинаковой массой и проанализировать изоформы эритропоэтина, проводят капиллярный электрофорез и подтверждают наличие изоформ, которые должны быть обнаружены на электрофореграмме и идентифицированы по стандартному образцу, кроме того относительное содержание изоформ также указывается в спецификации.

4. Дополнительно первичную структуру подтверждают *пептидным картированием* после трипсинолиза.

5. Подлинность молекулы подтверждает *наличие специфической активности* в биологическом эксперименте.

Чистота. Наличие димеров и высокомолекулярных белков определяют методом эксклюзионной хроматографии на агарозном геле, площадь пиков с меньшим временем выхода, чем у эритропоэтина, должна быть не более 2%.

Использование модифицированных клеточных культур требует определения остаточного содержания белков и ДНК клеток продуцента.

Количественное определение. Определяют общее содержание белка и специфическую активность.

Общий белок определяют спектрофотометрически при 280 нм с использованием удельного показателя поглощения.

Для *определения специфической активности* (усиление эритропоэза) используют нормоцитемических мышей, т. е. мышей с нормальным, стандартизованным содержанием клеточных элементов крови. После введения препарата в крови определяют содержание ретикулоцитов на 1000 эри-

троцитов, которое должно увеличиваться пропорционально логарифму активности. Для определения базового уровня используют контрольную группу.

Интерферон

Интерфероны — белки группы цитокинов, вырабатываемые в ответ на вирусные инфекции и на разных этапах подавляющие размножение вирусов.

Тип α — продуцируется В-лимфоцитами; протеин из 166 аминокислотных остатков.

Тип β — продуцируется фибробластами, макрофагами; гликопротеин из 166 аминокислотных остатков.

Тип γ — продуцируется Т-лимфоцитами; гликопротеин из 143 аминокислотных остатков.

Препараты интерферонов могут быть рекомбинантными и из лейкоцитов донорской крови. Наибольшее распространение получили рекомбинантные интерфероны благодаря стабильности структуры и воспроизводимости технологического процесса (табл. 19.3). В качестве продуцента часто используют генетически модифицированные бактерии *E.coli*.

Подлинность

1. *Изоэлектрофокусирование.* Электрофоретическое разделение белков методом изоэлектрического фокусирования в агарозном или полиакриламидном геле происходит под действием электрического поля в градиенте pH в соответствии с их изоэлектрической точкой (pI). Местоположение каждого белка определяется значением его изоэлектрической точки. При достижении белком изоэлектрической точки в градиенте pH его суммарный заряд становится равным нулю и он перестает перемещаться в электрическом поле. В результате электрофоретического разделения исследуемого вещества может происходить диффузия белковых молекул из зоны фокусирования, но, попадая в более кислую или щелочную среду, молекулы белка будут терять нейтральность и под действием электрического поля снова возвращаться в зону изоэлектрической точки.

2. *Пептидное картирование.*

3. *Электрофорез в полиакриламидном геле* в восстанавливающих условиях. Трехмерная структура белков часто поддерживается за счет дисульфидных связей. Цель анализа SDS-ПААГ в восстанавливающих условиях состоит в том, чтобы разрушить эту структуру путем расщепления дисульфидных связей. Для денатурации и дезагрегации белков их обрабатывают 2-меркаптоэтанолом или дитиотреитолом, в результате чего происходит разрыв дисульфидных связей, разворачивание полипептидной цепи и последующее связывание с SDS.

Без обработки восстанавливающими агентами дисульфидные ковалентные связи остаются неповрежденными и разделения на полипептидные субъединицы не происходит. Невосстановленные белки не могут полностью насыщаться SDS и, следовательно, не могут связывать детергент

Таблица 19.3

Особенности строения и свойств рекомбинантных интерферонов

Наименование	Особенности структуры	Применение
Интерферон- α	Белок из 165 аминокислотных остатков содержит 2 дисульфидные связи, негликозилированный имеет массу 19240 Да, подвержен O-гликозилированию	Применяют для лечения вирусных заболеваний: гепатитов, гриппа
Интерферон- α -2a	В положении 23 — лизин, 34 — гистидин	
Интерферон- α -2b	В положении 23 — аргинин, 34 — гистидин	
Интерферон- α -2c	В положении 23 — гистидин, 34 — гистидин	
Интерферон- β -1a	Гликозилированный полипептид из 166 аминокислотных остатков, 22 500 Да	Применяют для лечения рассеянного склероза
Интерферон- β -1b	Негликозилированный полипептид из 165 аминокислотных остатков (без N-концевого метионина), имеет аминокислотную замену в положении 17 (цистеин на серин), 18 500 Да	
Пегилированный интерферон- α -2a	Ковалентно связан с молекулой полиэтиленгликоля. У разных производителей возможны различные места конъюгации, а также различные способы ветвления молекулы полиэтиленгликоля	Препараты пролонгированного действия, вводят 1 раз в неделю
Пегилированный интерферон- α -2b		

в постоянном массовом отношении. Это делает определение молекулярных масс этих молекул методом SDS-ПААГ менее стандартизованным, чем исследование полностью денатурированных полипептидов. Однако выявление одной полосы в таком геле (т. е. отсутствие любых компонентов, отличных от основного компонента) является показателем чистоты белка.

4. *Реакция нейтрализации* противовирусной активности с поликлональными антителами. Реакцию проводят в культуре клеток, чувствительных к интерферону- α в присутствии индикаторного вируса (например, клетки MDBK/вирус везикулярного стоматита, клетки VERO/вирус энце-

фаломиокардита). Делают в лунках планшета несколько разведений анти- α -интерфероновых поликлональных антител, добавляют испытуемый или стандартный раствор интерферона- α . Затем разведения добавляют к клеткам и вводят вирус, культуру клеток инкубируют. Размножение вируса определяют по цитопатическим изменениям у 50% клеток в монослое. Подавление активности интерферона- α специфической поликлональной сывороткой указывает на подлинность препарата.

Чистота. Используют *электрофорез* в полиакриламидном геле в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях; *ВЭЖХ*.

Использование модифицированных клеточных культур требует определения *остаточного содержания белков и ДНК клеток продуцента*.

Количественный анализ проводят по *содержанию белка методом Лоури* и определению специфической активности.

Специфическую активность проводят в культуре клеток, чувствительных к интерферону- α в присутствии индикаторного вируса. Но в отличие от реакции нейтрализации делают несколько разведений интерферона- α , а антитела не используют. Затем разведения добавляют к клеткам и вводят вирус, культуру клеток инкубируют. Размножение вируса определяют под микроскопом по цитопатическим изменениям клеток в монослое. Активность интерферона- α определяют по наименьшей концентрации, способной подавлять размножение вируса.

Фактор свертывания крови VIII (октоког альфа)

Для лечения больных гемофилией типа А необходим пожизненный прием фактора свертывания крови VIII. Начиная с 1980-х гг. его стали выделять из донорской плазмы, а уже с середины 1990-х гг. стали широко применять рекомбинантный фактор VIII. Поскольку для синтеза полноценной молекулы необходима посттрансляционная модификация, рекомбинантный фактор не идеально повторяет структуру плазматического, поэтому для него используют другое МНН — октоког. Клиническая эффективность плазматического и рекомбинантного факторов VIII сопоставима. При выделении препаратов из плазмы крови человека существует риск попадания в продукт патогенных вирусов (ВИЧ, гепатит и др.), однако современные технологии контроля плазмы и вирусной инактивации этот риск существенно минимизируют. Так, за последние 20 лет не было ни одного случая заражения через препараты плазмы крови. Еще одной сложностью является сбор необходимого количества плазмы от доноров, что требует существенных затрат на создание плазмоцентров. К сожалению, в России сейчас нет ни одного завода по переработке плазмы, способного выделять факторы свертывания, в то время как производство рекомбинантных факторов успешно налажено по полному циклу.

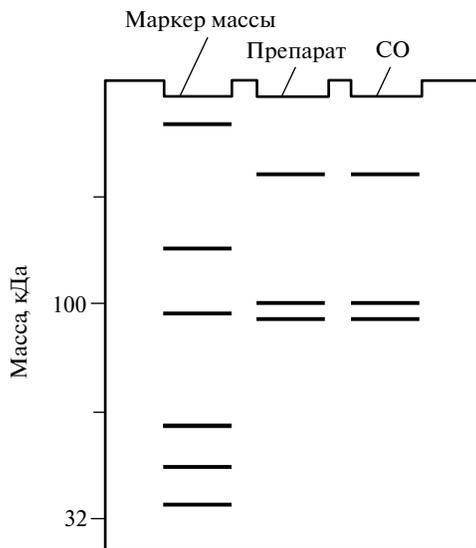
Фактор свертывания VIII — гликопротеин, состоит из 2332 аминокислотных остатков и включает 6 структурных доменов, третичная структура формируется за счет 8 дисульфидных связей. Посттрансляционная моди-

фикация молекулы включает N-гликозилирование, O-гликозилирование и сульфатирование остатков тирозина. Молекулярная масса зрелого плазматического фактора VIII составляет 170–280 кДа.

Циркулирующий в кровотоке фактор свертывания VIII содержит много форм укороченного В-мена, и прокоагулянтные свойства таких вариантов FVIII не имеют существенных различий. При удалении значительной части В-мена, порядка 900 аминокислот, удалось существенно увеличить его продуктивность в клетках млекопитающих. Препараты рекомбинантного фактора VIII с укороченным В-меном имеют МНН — Мороктоког альфа, Туроктоког альфа, Симоктоког альфа и различаются по удаленному участку В-мена.

Для производства рекомбинантного фактора VIII самой распространенной экспрессионной системой являются перевиваемые клеточные линии CHO.

Подлинность. Определяют *электрофоретическую подвижность* в полиакриламидном геле в восстанавливающих условиях с окрашиванием серебра нитратом. Полосы на электрофореграмме должны совпадать по подвижностям с полосами стандартного образца.



Помимо основной полосы, на электрофореграмме присутствуют две полосы, соответствующие тяжелой и легкой цепям.

Другое испытание — *электрофорез* в полиакриламидном геле в восстанавливающих условиях *продуктов гидролиза* препарата тромбином в сравнении со стандартным образцом.

Также наличие *специфической биологической активности* рассматривают, как доказательство подлинности препарата.

Чистота. С помощью эксклюзионной (ситовой) хроматографии на сефадексе определяют содержание олигомеров (не более 5%) и фрагментов

(не более 5%). Олигомеры имеют меньшее время удерживания, а фрагменты — большее время удерживания, чем фактор свертывания.

Поскольку препарат получен из модифицированной клеточной линии, следует контролировать *остаточное содержание белка и ДНК клеток продуцента*. Однако следует учитывать следующую особенность. Вспомогательные вещества могут существенно затруднить анализ и, если препарат не выпускается в виде субстанции, а сразу после очистки перерабатывается в лекарственную форму, то в готовом препарате такие испытания провести невозможно. Поэтому они проводятся в рамках внутривыпускного контроля на стадии, предшествующей добавлению вспомогательных веществ.

Количественное определение. *Активность* препарата определяют хромогенным способом в 96-луночном планшете. Для проведения реакции используют:

- хромогенный субстрат — фактор Ха (активированный) и ингибитор тромбина $\text{Na}-(2\text{-нафтилсульфонилглицил})\text{-DL-}p\text{-мидилофенилаланин-пиперидин}$ (NAPAP);
- реагент А — фосфолипид, альбумин;
- реагент В — фактор IX, фактор X, ионы кальция, альбумин, тромбин.

К испытуемому образцу добавляют реагенты А и В, инкубируют, а затем добавляют хромогенный субстрат и определяют оптическую плотность в кинетическом режиме в течение 5 мин при $\lambda = 405$ нм. Измеряемой величиной служит скорость изменения оптической плотности. Для холостого опыта она должна быть не более 0,005 ед.ОП/мин, а в препарате — от 0,015 до 0,08 ед.ОП/мин.

Количественное определение проводят методом *анионообменной хроматографии* по калибровочному графику с использованием стандартного образца.

Вакцина гриппозная инактивированная

Грипп — массовая вирусная инфекция. Вирус гриппа серотипа А был выделен в 1933 г., а серотипа В — в 1940 г. Через несколько лет после выделения вируса была создана живая вакцина из вирионов, выращенных в куриных эмбрионах. Вакцина вызывала образование антител и была достаточно эффективной, но довольно реактогенной. В настоящее время живая вакцина производится в небольших количествах. В начале 1960-х гг. была создана расщепленная вакцина из высокоочищенных вирусных вирионов, которые расщепляли детергентами и органическими растворителями. Эта вакцина содержит все белки вируса. В середине 1970-х гг. разработали субъединичную вакцину, выделив только поверхностные белки — гемагглютинин и нейраминидазу. В дальнейшем появились различные варианты инактивированных вакцин с различными адьювантами для усиления иммунного ответа и уменьшения дозы антигена. Также существует разновидность вирусомальных вакцин — шарообразные липосомы (имитирующие частицу вируса), содержащие поверхностные белки вируса гриппа.

Дальнейшее развитие технологии создания гриппозных вакцин идет по пути изменения способа введения и ухода от использования куриных эмбрионов.

Мукозальные инактивированные вакцины вводятся интраназально и содержат мукоза-адгезивный адъювант (хитозан или мутантный токсин *E. coli*), облегчающий проникновение антигенов через слизистую оболочку носа.

Культуральные вакцины — вакцины, в которых вирус гриппа нарабатывается не в куриных эмбрионах, а в клеточных линиях, например MDCK (клетки почки собаки) или VERO (эпителий почки африканской зеленой мартышки).

Рекомбинантные вакцины — вакцины, в которых поверхностные белки гриппа синтезируются в модифицированных клетках-продуцента. Например, создана экспериментальная гриппозная вакцина из гемагглютинина, синтезированного в модифицированных листьях табака.

Особенностью эпидемиологии гриппа и производства вакцин является высокая изменчивость вируса, что приводит к неэффективности вакцин прошлого сезона. Поэтому ВОЗ проводит программу мониторинга вируса гриппа, выделяя его по всему миру от больных и исследуя его генетическую изменчивость, после чего утверждаются штаммы, которые будут наиболее распространены в следующем эпидемиологическом сезоне. На основе этих штаммов производители каждый год изготавливают новую сезонную вакцину из трех или четырех штаммов. Огромное количество усилий во всем мире сейчас направлено на создание универсальной вакцины (не требующей ежегодного обновления состава).

Пандемические вакцины, в отличие от сезонных, должны применяться только в период пандемий, связанных с определенным мутировавшим штаммом. Такой пандемией в 2009 г. был «свиной» (H1N1) грипп. Остается высоким риск мутации «птичьего» гриппа (H5N1) и начала пандемии. Учитывая, что такие штаммы обычно не циркулируют среди людей, то вакцинация при начале такой пандемии должна быть экстренная, следовательно, важно иметь технологии производства такой вакцины. Сейчас, например, производственный цикл обычной сезонной инактивированной вакцины, содержащей белки трех штаммов, занимает более 90 дней, не считая процедур сертификации.

Вакцина гриппозная инактивированная может быть:

- цельновирионная;
- расщепленная (сплит-вакцина) из разрушенных вирусных частиц;
- субъединичная, содержащая поверхностные антигены вируса гриппа (гемагглютинин и нейраминидазу); антигены получают из вирусов гриппа серотипов *a* и *b*, нескольких штаммов, выращенных в куриных эмбрионах.

Вакцина может содержать адъювант (полиоксидоний, совидон и др.) и консервант (тиомерсал).

Подлинность. При доказательстве подлинности определяют антигенный состав. Каждый антиген должен нейтрализоваться гомологичной сы-

вороткой. Определение проводят в реакции торможения гемагглютинации (РТГА).

Для постановки РТГА используют эритроциты петухов, из которых готовят 1% суспензию. В лунках агглютинационного планшета готовят разведения антигена. В каждую лунку вносят суспензию эритроцитов. За титр антигена, или одну агглютинирующую единицу (ае), принимают наибольшее разведение антигена, дающее четко выраженную агглютинацию эритроцитов (осаждение).

Затем готовят разведения сывороток (специфические антитела) в лунках, к каждому разведению сыворотки добавляют рабочую дозу антигена. Смесь встряхивают и в каждую лунку добавляют суспензию куриных эритроцитов. При наличии в сыворотке специфических антител наступает задержка агглютинации эритроцитов. За титр сыворотки принимают предельное разведение, вызывающее полную задержку гемагглютинации.

Чистота. Препарат не должен содержать живого вируса гриппа. Определение отсутствия живого вируса проводят путем заражения куриных эмбрионов. Затем аллантоисную жидкость проверяют на наличие гемагглютинина с эритроцитами петухов. Результаты реакции после второго пассажа должны быть отрицательными.

Тиомерсал — ртутьсодержащий консервант определяют колориметрическим методом или методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

Овальбумин — белок из аллантоисной жидкости куриных эмбрионов, обладает высокой иммуногенностью и вызывает сильные аллергические реакции. Не более 1 мкг на дозу. Определение проводят иммуноферментным методом.

Вакцина должна быть ареактогенной или слабо реактогенной. Для этого контролируют три первые серии вакцины, содержащей новый вакцинный штамм. Каждую серию вакцины испытывают на той же группе людей численностью 30 человек в возрасте от 18 лет, на которой определяют иммуногенность.

Количественное определение. Общее содержание белка подтверждает необходимую степень очистки препарата. Определение проводят по методу Лоури.

Специфическая активность препарата доказывается по содержанию гемагглютинина вируса гриппа подтипов типа А и типа В. Специфическую активность определяют в реакции одиночной радиальной иммунодиффузии (ОРИД). Гемагглютинин, диффундируя из лунок агарозного геля в радиальном направлении, реагирует со специфическими антителами сыворотки, находящейся в агарозе, и образует в геле зону преципитации. Размеры окружающей лунку зоны преципитации находятся в прямой зависимости от количества антигена, внесенного в лунку.

Иммуногенность проверяют на трех первых сериях вакцины, содержащих новый вакцинный штамм, по данным исследования РТГА парных сывороток добровольцев, полученных до иммунизации и после нее.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Авторский коллектив	4
Глава 1. Общие методы и приемы анализа качества лекарственных средств	5
Молекулярный докинг и стратегии разработки лекарственных средств . . .	5
Стратегия компьютерного конструирования лекарств (computer-aided drug design, CADD)	6
Проектирование молекул лекарственных средств, основанное на структуре мишени (SBDD)	9
Молекулярный докинг	9
<i>Оценка энергии связывания</i>	10
<i>Ковалентные связи</i>	10
<i>Молекулярная динамика (MD)</i>	10
<i>Ингибиторы взаимодействия белка с белком и молекулярный докинг</i>	11
<i>Предсказание аффинности лигандов</i>	11
<i>Предсказание фармакокинетических свойств</i>	12
Конструирование лекарств на основе структур лигандов (технология LBDD)	12
Виртуальный скрининг	13
<i>Структурный виртуальный скрининг</i>	13
<i>Лигандный виртуальный скрининг</i>	13
Молекулярный докинг и исследования по созданию новых лекарств .	13
<i>Открытие ингибиторов Mycobacterium tuberculosis с использованием SBVS и фармакофорного моделирования</i>	13
<i>Открытие ингибиторов протеаз</i>	14
<i>Идентификация новых серий ингибиторов STAT3 путем виртуального скрининга</i>	14
<i>Открытие ингибиторов Pim-1-киназы</i>	14
<i>Идентификация ингибиторов альдоредуктазы с помощью MD и SBVS</i>	14
<i>Создание селективных ингибиторов ЦОГ-2</i>	15

Выводы	15
Фармацевтическая несовместимость	15
Физическая или физико-химическая несовместимость	17
<i>Увлажнение порошков</i>	17
<i>Образование эвтектических смесей</i>	18
<i>Нерастворимость в данной дисперсионной среде</i>	19
<i>Снижение растворимости под влиянием избытка одноименных ионов сильных электролитов</i>	19
<i>Уменьшение растворимости при изменении условий растворения (смена растворителя)</i>	20
Химическая несовместимость	20
Взаимодействие лекарственных средств с наполнителями	20
<i>Разрушение, вызванное прямым взаимодействием лекарств с наполнителями</i>	21
<i>Разрушение, вызванное примесями в наполнителях</i>	22
<i>Разрушение, вызванное продуктами разрушения наполнителей</i>	22
<i>Разрушение при взаимодействии с упаковочным материалом</i>	22
Стабильность лекарственных средств. Химические основы	23
Основные термины и понятия	23
Термодинамика и кинетика химических реакций	26
Порядок реакции. Период полупревращения. Предсказание срока годности для лекарственных препаратов	29
Стабильность лекарственных средств в твердом состоянии	30
Гидролитическая деградация	32
<i>Сложные эфиры</i>	35
<i>Лактоны</i>	36
<i>Лекарственные средства, содержащие амидную группу</i>	37
<i>β-Лактамные антибиотики</i>	39
<i>Карбаматы</i>	40
<i>Фосфаты и фосфамиды</i>	42
<i>Сульфонамиды</i>	43
<i>Имиды и производные сульфонилмочевины</i>	44
<i>Имины (основания Шиффа)</i>	46
<i>Ацетали и полуацетали</i>	47
<i>Эфиры и эпоксиды</i>	49
Этерификация, переэтерификация и образование амидной связи	50
Окислительная деградация	51
<i>Окисление углерода с аллильными и бензильными заместителями</i>	52
<i>Окисление двойной связи</i>	53
<i>Третичные амины</i>	54
<i>Спирты. Альдегиды. Кетоны</i>	56
<i>Ароматические соединения</i>	57
Стандартные образцы	58
Физические и физико-химические методы исследования лекарственных средств	63

Определение температуры плавления и температурных пределов перегонки	63
Рефрактометрия	65
<i>Анализ жидких лекарственных форм, содержащих одно растворенное вещество</i>	66
<i>Анализ многокомпонентных лекарственных препаратов</i>	67
Поляриметрия	68
Потенциометрия	69
Спектральные методы анализа	71
<i>Спектрометрия в инфракрасной области</i>	72
<i>Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра</i>	75
<i>Спектроскопия ядерного магнитного резонанса</i>	80
<i>Атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная спектрометрия</i>	83
<i>Масс-спектрометрия</i>	95
Хроматография	97
<i>Основные хроматографические параметры</i>	97
Определение подлинности химическими методами	102
Анализ чистоты лекарственных средств	111
Титриметрические методы анализа	119
<i>Кислотно-основное титрование</i>	120
<i>Окислительно-восстановительные методы</i>	122
<i>Осадительное титрование</i>	124
<i>Комплексометрическое титрование</i>	125
<i>Единство методов титриметрического анализа</i>	127
<i>Расчеты при титровании</i>	127

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Глава 2. Водорода пероксид. Галогеносодержащие соединения. Натрия нитрит. Натрия тиосульфат	133
Водорода пероксид	133
Производные галогенов	134
Йод и его лекарственные препараты	135
Хлороводородная кислота и хлороводородная кислота разведенная	138
Соли галогеноводородных кислот	139
Анализ индивидуальных лекарственных средств	143
<i>Натрия и калия хлориды</i>	143
<i>Натрия и калия бромиды</i>	145
<i>Натрия и калия йодиды</i>	146
<i>Натрия фторид</i>	147
<i>Натрия нитрит</i>	148
<i>Натрия тиосульфат</i>	149

Глава 3. Препараты кальция, магния, бария, бора, алюминия, углерода, кремния, германия	151
Подгруппа бериллия	151
Анализ индивидуальных лекарственных средств	154
<i>Магния гидроксид</i>	154
<i>Магния карбонат гидрат</i>	154
<i>Магния сульфат</i>	155
<i>Магния хлорид</i>	155
<i>Кальция карбонат</i>	156
<i>Кальция хлорид гексагидрат</i>	157
<i>Бария сульфат</i>	157
Подгруппа бора	159
Препараты бора.	159
<i>Борная кислота</i>	159
<i>Натрия тетраборат, или бура</i>	161
Препараты алюминия	164
Подгруппа углерода.	165
Препараты элементарного углерода.	166
<i>Уголь активированный (Carbo activatus). Уголь из растительного сырья</i>	166
<i>Графен</i>	167
<i>Фуллерен C₆₀</i>	167
Соли угольной кислоты	168
<i>Лития карбонат</i>	168
<i>Натрия гидрокарбонат</i>	170
Препараты кремния	171
<i>Кремния диоксид коллоидный</i>	171
<i>Симетикон</i>	172
<i>Полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель)</i>	173
Препараты германия	173
Глава 4. Соли и комплексные соединения висмута, цинка, меди, серебра, железа, платины и гадолиния	175
Общие химические реакции, используемые в анализе	181
<i>Висмута субнитрат</i>	182
<i>Висмута трикалия дицитрат (Де-Нол)</i>	184
<i>Цинка сульфат и цинка оксид</i>	185
<i>Меди сульфат</i>	187
<i>Серебра нитрат</i>	188
<i>Коллоидные соединения серебра</i>	190
<i>Соединения железа(II)</i>	190
<i>Соединения железа(III)</i>	191
<i>Комплексные соединения железа, платины и гадолиния</i>	191

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Глава 5. Алифатические алканы, их галогено- и кислородосодержащие соединения	195
Галогенопроизводные углеводов	196
Предварительные испытания для доказательства наличия галогена в органических соединениях	197
Переведение ковалентно связанных галогенов в ионное состояние, минерализация и идентификация галогенид-ионов	197
<i>Минерализация фторсодержащих соединений и доказательство наличия фторид-иона</i>	197
<i>Минерализация хлор- и бромсодержащих органических соединений и доказательство хлорид- и бромид-ионов</i>	199
<i>Минерализация йодсодержащих органических соединений и доказательство йодид-ионов</i>	199
<i>Идентификация фторотана</i>	199
Спирты	200
Получение	201
Химические свойства и реакции подлинности	201
<i>Кислотные свойства</i>	202
<i>Основные свойства</i>	202
<i>Нуклеофильное замещение</i>	202
<i>Образование этилацетата</i>	202
<i>Реакции окисления</i>	203
Простые эфиры	205
Химические свойства	206
Сложные эфиры (алифатические)	208
Альдегиды	209
Химические свойства и реакции подлинности	210
<i>Реакции окисления</i>	210
<i>Нуклеофильное присоединение</i>	211
<i>Полимеризация</i>	212
<i>Конденсация с фенолами</i>	213
Анализ индивидуальных лекарственных средств	214
<i>Раствор формальдегида</i>	214
<i>Хлоралгидрат</i>	215
<i>Метенамин. Гексаметилентетрамин</i>	216
Углеводы	218
Физико-химические, химические свойства и методы анализа	221
<i>Реакции на спиртовые гидроксилы</i>	221
<i>Реакции на альдегидную группу (полуацетальный гидроксил)</i>	221
Анализ индивидуальных лекарственных средств	222
<i>Декстроза (глюкоза)</i>	222
<i>Сахароза</i>	224
<i>Сахар молочный, или лактоза</i>	224

Глава 6. Соли алифатических карбоновых кислот и оксикислот, аскорбиновая кислота, алифатические аминокислоты и их производные.	225
Соли алифатических карбоновых кислот	225
Определение подлинности.	225
Методы количественного определения	227
Аскорбиновая кислота	228
Методы количественного определения	230
Определение аскорбиновой кислоты в инъекционных растворах.	231
Аминокислоты и их производные.	231
Анализ индивидуальных лекарственных средств	235
<i>Глутаминовая кислота</i>	235
<i>Аминалон</i>	235
<i>Метионин</i>	236
<i>Цистеин</i>	236
<i>Пеницилламин</i>	236
Методы количественного определения	236
<i>Цистеин</i>	238
<i>Метионин</i>	238
<i>Пеницилламин</i>	238
<i>Тетацин-кальция раствор для инъекций 10%</i>	238
<i>Пирацетам</i>	239
Глава 7. Производные β-лактамидов и аминогликозидов.	241
β -Лактамиды	242
Пенициллины	242
<i>Строение, физические и физико-химические свойства.</i>	243
<i>Ингибиторозащищенные пенициллины.</i>	252
<i>Зависимость между строением и биологическим действием пенициллинов</i>	253
<i>Химические свойства и реакции подлинности</i>	255
<i>Методы количественного определения.</i>	265
Цефалоспорины	270
<i>Строение, физические и физико-химические свойства, применение</i>	270
<i>Химические свойства</i>	273
Карбапенемы	284
Монобактамы	286
Аминогликозиды	286
<i>Строение, физические и физико-химические свойства.</i>	287
<i>Химические свойства</i>	293
<i>Стрептомицина сульфат</i>	294
<i>Канамицина моносульфат</i>	297
<i>Гентамицина сульфат</i>	298
<i>Амикацина сульфат</i>	298

Глава 8. Производные терпенов и циклопентанпергидрофенантрена	301
Производные терпенов.	301
Физические и физико-химические свойства	302
Производные моноциклических терпенов	306
Химические свойства и контроль качества	306
<i>Левоментол</i>	306
<i>Левоментола раствор в ментил изовалерате (валидол)</i>	309
<i>Терпингидрат</i>	309
Производные бициклических терпенов.	311
Химические свойства и контроль качества	311
<i>Камфора</i>	311
<i>Бромкамфора</i>	315
<i>Раствор сульфокамфокаина 10% для инъекций</i>	317
Производные моноциклических дитерпенов	320
Производные циклопентанпергидрофенантрена	322
Классификация	322
Гестагенные (лутоидные) гормоны и их полусинтетические аналоги.	328
<i>Физические свойства</i>	328
<i>Химические свойства и методы анализа</i>	328
Кортикостероиды и их полусинтетические аналоги	331
Фторпроизводные преднизолона	332
<i>Физические свойства</i>	332
<i>Химические свойства и методы анализа</i>	332
Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические ЛС	336
<i>Физические свойства</i>	336
<i>Химические свойства и методы анализа</i>	336
Эстрогенные гормоны	338
<i>Физические свойства</i>	338
<i>Химические свойства и методы анализа</i>	339
Сердечные гликозиды.	340
<i>Строение</i>	341
<i>Физические свойства</i>	345
<i>Несовместимость гликозидов сердечного действия</i>	348
<i>Методы количественного определения кардиоактивных стероидов</i>	349
Циклогексанолэтиленгидриндановые соединения (витамины группы D)	350
<i>Физические свойства</i>	352
<i>Методы анализа качества</i>	353
Глава 9. Производные фенолов, хинонов, ароматических кислот, фенолокислот, ароматических аминокислот	354
Группа фенолов	354
<i>Способы получения</i>	354
<i>Химические свойства и анализ качества</i>	357

Производные <i>n</i> -аминофенола	366
<i>Химические свойства и анализ качества</i>	367
Производные хинона	369
Тетрациклины	373
Ароматические кислоты и аминокислоты	380
<i>Способы получения</i>	380
Ароматические кислоты и их производные	388
Амиды салициловой кислоты	393
Эфиры салициловой кислоты	394
Ароматические аминокислоты	395
Глава 10. Производные арилалкиламинов	402
Классификация	403
Общие химические свойства	404
Анализ индивидуальных лекарственных средств	414
Производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов	414
<i>Эфедрина гидрохлорид</i>	414
<i>Адреналина гидротартрат и норадреналина гидротартрат</i>	417
<i>Изопреналин (изадрин)</i>	419
Производные оксифенилалкилатических аминокислот	419
<i>Леводопа и метилдопа</i>	419
Производные арилоксипропаноламинов	420
<i>Анаприлин</i>	420
Производные нитрофенилалкиламинов	421
<i>Хлорамфеникол (левомицетин)</i>	421
Йодированные производные арилалкилатических аминокислот	423
<i>Тиреоидин</i>	423
Глава 11. Производные бензолсульфониламидов	425
Бензолсульфониламиды антибактериального действия (химиотерапевтические средства)	430
Бензолсульфониламиды антидиабетического и диуретического действия	432
<i>Общие физико-химические и химические свойства</i>	433
<i>Химические свойства, обусловленные частными особенностями производных сульфаниламида</i>	438
Глава 12. Производные фурана, бензопирана, пиррола, пирозола, имидазола, индола	441
Производные 5-нитрофурана	441
Производные бензопирана	445
Производные кумарина	445
Хромановые соединения	449
Фенилхромановые соединения	451
Производные пиррола	453

Витамины группы В ₁₂	453
<i>Физические и физико-химические свойства</i>	455
<i>Методы анализа</i>	455
<i>Стабильность и хранение</i>	456
Производные пиразола	456
<i>Химические свойства и методы анализа</i>	458
<i>Антипирин</i>	458
<i>Метамизол натрия. Анальгин</i>	460
<i>Пропифеназон</i>	461
<i>Фенилбутазон. Бутадион</i>	462
Производные имидазола	464
Производные индола	467
Анализ качества индивидуальных лекарственных средств	469
<i>Индометацин</i>	469
<i>Резерпин</i>	470
Глава 13. Производные пиридина и тропана.	473
Производные пиридина	473
Общие реакции на незамещенный цикл пиридина	476
Анализ качества индивидуальных лекарственных средств	478
<i>Изониазид</i>	478
<i>Фтивазид</i>	481
<i>Никотиновая кислота</i>	482
<i>Никотинамид</i>	482
<i>Никетамид</i>	483
<i>Пикамилон</i>	483
<i>Пиридоксина гидрохлорид</i>	484
<i>Нифедипин</i>	484
Производные тропана	485
Производные тропина	485
Производные эргонина	487
<i>Химические свойства и анализ качества</i>	487
Анализ качества индивидуальных лекарственных средств	488
<i>Атропин</i>	488
<i>Трентол</i>	489
<i>Кокаина гидрохлорид</i>	489
Глава 14. Производные хинолина и изохинолина	491
Производные хинолина	491
Производные цинхонана	491
<i>Общие химические свойства и анализ качества.</i>	493
<i>Количественное определение.</i>	494
Производные 8-оксихинолина	495
<i>Общие химические свойства и реакции подлинности</i>	496
<i>Частные химические свойства и реакции подлинности</i>	496
<i>Методики количественного определения</i>	497

Производные 4-аминохинолина	497
Производные 4-хинолона	498
Производные изохинолина	501
Производные бензилизохинолина	501
<i>Папаверина гидрохлорид</i>	501
<i>Дротаверина гидрохлорид</i>	503
Производные фенантренизохинолина	504
<i>Морфин</i>	504
<i>Кодеин</i>	508
<i>Синтетические аналоги морфина по фармакологическому действию</i>	509
Глава 15. Производные пиримидина	510
Классификация	510
Производные пиримидин-2,4,6-триона	510
Производные лактамной формы барбитуровой кислоты	511
Производные лактимной формы барбитуровой кислоты	513
<i>Общие физико-химические свойства</i>	514
<i>Общая схема синтеза</i>	514
<i>Химические свойства и характерные типы реакций</i>	515
<i>Частные реакции</i>	518
<i>Контроль чистоты</i>	519
<i>Методы количественного определения</i>	520
Производные пиримидин-4,6-диона	521
<i>Химические свойства и реакции подлинности</i>	522
<i>Количественное определение</i>	522
Производные пиримидин-2,4-диона (урацила)	522
<i>Химические свойства и характерные типы реакций</i>	522
<i>Частные реакции</i>	525
<i>Методы количественного определения</i>	525
Глава 16. Производные пурина	527
Классификация	527
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	531
<i>Частные реакции</i>	536
<i>Методы количественного определения</i>	537
Глава 17. Производные пиримидино-тиазола, птеридина, изоаллоксазина, фенотиазина, бензодиазепина	539
Производные пиримидино-тиазола	539
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	540
<i>Методы количественного определения</i>	543
Производные птеридина (пиразино-пиримидина)	545
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	547
<i>Методы количественного определения</i>	547

Антивитамины фолиевой кислоты	548
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	549
<i>Количественное определение</i>	549
Производные изоаллоксазина	550
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	550
<i>Количественное определение</i>	553
Производные фенотиазина	553
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	554
<i>Частные реакции</i>	557
<i>Методы количественного определения</i>	557
Производные 1,4-бензодиазепина	558
<i>Физико-химические свойства и анализ качества</i>	560
<i>Методы количественного определения</i>	562
Глава 18. Опиоидные анальгетики	564
<i>Механизм действия</i>	565
<i>Фармакологическое действие опиоидных агонистов</i>	565
Опиоидные пептиды	566
<i>Энкефалины</i>	568
<i>β-Эндорфин</i>	568
<i>Динорфины</i>	569
Опиоидные рецепторы	569
<i>Взаимодействие препарата с рецепторами</i>	570
<i>Другие рецепторы</i>	571
Механизм действия опиоидов	571
Правило морфина (фармакофор)	573
Влияние структуры на активность препарата	575
Классификация опиоидов	578
Опиаты	578
Естественные опиаты	578
<i>Морфин</i>	578
<i>Кодеин</i>	579
<i>Тебаин</i>	579
Полусинтетические производные морфина	580
Производные тебаина	583
Теории связывания с мю-рецепторами	584
<i>Бимодальное связывание рецепторов</i>	585
<i>Модели связывания для сильного агониста</i>	585
<i>Модели связывания для морфина</i>	586
<i>Модели связывания для агонистов/антагонистов смешанного действия</i>	586
<i>Влияние группы —ОН при C14</i>	587
<i>Связывание опиоида орипавинового типа с мю-рецептором</i>	587
Синтетические опиоиды	588
Морфинаны	588
<i>Декстрометорфан</i>	589
<i>Буторфанол</i>	590

Бензоморфаны	590
<i>Пентазоцин</i>	591
<i>Дезоцин</i>	591
Фенилпиперидины	592
<i>Соотношение «структура—активность» фенилпиперидинов</i>	592
<i>Бемидоны</i>	593
<i>Продины</i>	594
<i>Десметилпродин и болезнь Паркинсона</i>	595
<i>4-Анилидопипериды</i>	596
Дифенилпропиламины	597
Атипичные опиоиды.	599
<i>Трамадол</i>	599
<i>Танентадол</i>	600
Глава 19. Биологические лекарственные препараты	601
Общая характеристика группы	601
Регуляторные особенности	602
Различия между биоаналогами и воспроизведенными лекарственными средствами	603
Классификация биопрепаратов	603
Особенности контроля качества	605
Подлинность и количественное определение.	605
Безопасность	606
Аналитические подходы к контролю препаратов пептидной и белковой природы.	606
Определение общего белка	607
Инсулин	610
<i>Модификации инсулина</i>	611
Эритропоэтин	615
<i>Модификации эритропротеина</i>	616
Интерферон.	619
Фактор свертывания крови VIII (октоког альфа).	621
Вакцина гриппозная инактивированная	623

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программ Adobe Reader версии не ниже 11-й либо Adobe Digital Editions версии не ниже 4.5 для платформ Windows, Mac OS, Android и iOS; экран 10"

Учебное электронное издание

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

Ведущий редактор канд. биол. наук *Н. Г. Иванова*

Художественный редактор *В. А. Прокудин*

Технический редактор *Т. Ю. Федорова*

Корректор *И. Н. Панкова*

Компьютерная верстка: *О. Г. Лапко*

Подписано к использованию 25.11.20.

Формат 145×225 мм

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>

Фармацевтическая химия – одна из основополагающих дисциплин современного фармацевтического образования. За последние годы в ней произошли значительные изменения, связанные с появлением новых лекарственных средств и внедрением в практику современных методов фармацевтического анализа и контроля качества лекарственных препаратов.

Предлагаемый учебник создан на основе многолетнего опыта и традиций отечественной школы по фармацевтической химии, заложенных академиком РАМН А. П. Арзамасцевым, и содержит новейшие данные по фармации.

В книге подробно и всесторонне представлены классификация лекарственных средств, взаимосвязь между их структурой, химическими свойствами и фармакологическим действием.

В отдельной главе рассмотрены основы молекулярного докинга и стратегии разработки лекарственных средств, в том числе вопросы компьютерного конструирования, стабильности, фармацевтической несовместимости.

Представлен новый раздел биологических препаратов (инсулин, вакцины, сыворотки, моноклональные антитела и др.), рассмотрена специфика их анализа и контроля качества. Интересен раздел медицинской химии, посвященный препаратам – опиатам и опиоидам.

Издание подготовлено сотрудниками кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) с учетом всех положений действующего Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования – специалитет по специальности 33.05.01 «Фармация».